

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΑ;

Η αλλεργία είναι όρος που τις περισσότερες φορές χρησιμοποιείται λανθασμένα. Πολλά άτομα αναφέρουν ότι είναι αλλεργικά σε κάτι, χωρίς αυτό να είναι εντελώς σωστό. Με επιστημονικούς όρους, η αλλεργία συνήθως προκαλείται από πρωτεΐνες που αποκαλούνται αλλεργιογόνα. Τα εν λόγω αλλεργιογόνα εισέρχονται στο σώμα διά της αναπνευστικής και της γαστρεντερικής οδού ή διά του δέρματος. Τις περισσότερες φορές η αλλεργία οφείλεται σε πρωτεΐνες που εισπνέονται, π.χ. γύρεις ή περιττώματα των ακάρεων της οικιακής σκόνης (Εικ. 1). Αυτά τα αεροαλλεργιογόνα προκαλούν νόσους, όπως το άσθμα και η αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα. Και τα τρόφιμα είναι σημαντικά αλλεργιογόνα, ειδικά στην παιδική ηλικία, προκαλώντας παθήσεις όπως το ατοπικό έκζεμα. Άλλες συνήθειες πηγές αλλεργιογόνων είναι τα οικόσιτα ζώα, έντομα, μύκητες, φάρμακα και βιομηχανικές χημικές ουσίες.

“Αλλεργία είναι μια ανάρμοστη και επιζήμια ανοσιακή αντίδραση σε συνήθως αβλαβή ουσία”.

Οι γύρεις, για παράδειγμα, είναι τελείως αβλαβείς, εκτός αν είστε αλλεργικοί σ' αυτές, οπότε μπορούν να προκαλέσουν από ελαφρό φτέρνισμα και ρινική συμφόρηση μέχρι σοβαρή δύσπνοια και συρίττωση αναπνοή.

ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Για να συμβεί αλλεργική αντίδραση, το άτομο πρέπει να ευαισθητοποιηθεί σε κάποιο αλλεργιογόνο, η δε ευαισθησία αναπτύσσεται μετά από μία ή περισσότερες εκθέσεις στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο. Η μετέπειτα έκθεση στο αλλεργιογόνο προκαλεί αλλεργική αντίδραση. Η κλινική πορεία εξαρτάται από το προσβαλλόμενο σύστημα ή μέρος του σώματος. Η αλλεργική αντίδραση μπορεί να δημιουργήσει κηλιδοβλατιδώδες, κνιδωτικό ή εκζεματώδες εξάνθημα στο δέρμα, άσθμα στους πνεύμονες, συμφόρηση και καταρροή της μύτης με δακρύρροια, ενώ το οίδημα των βλεννογόνων και η αυξημένη κινητικότητα της γαστρεντερικής οδού μπορεί να προκαλέσει διάρροια και εμέτους. Μερικές φορές εμφανίζεται συστηματική αλλεργική αντίδραση με εκτεταμένη αγγειοδιαστολή, υπόταση και καταπληξία.

ΑΤΟΠΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

Ατοπία ονομάζεται η κληρονομική προδιάθεση για παραγωγή IgE αντισωμάτων. Ο ακριβής τρόπος κληρονομικότητας της δεν είναι ακόμη γνωστός αλλά μάλλον υπεισέρχονται πολλοί παράγοντες και το 25-30% του πληθυσμού είναι ατοπικό. Κάθε άτομο με την εν λόγω γενετική προδιάθεση δεν είναι απαραίτητο να αναπτύξει αλλεργία ενώ το περιβάλλον παίζει ση-

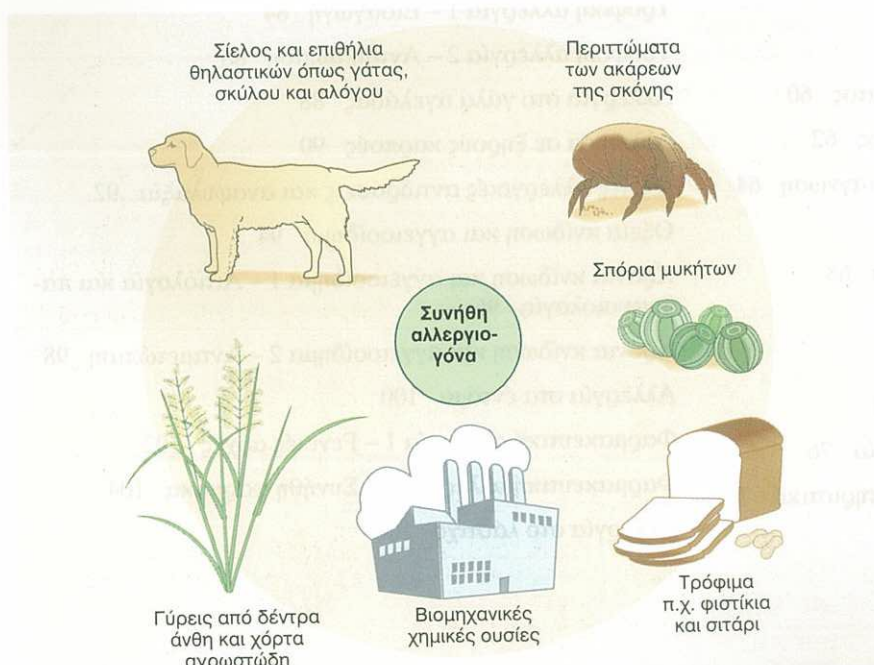
μαντικό ρόλο σ' αυτό. Τα αλλεργιογόνα διεγείρουν τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος να παράγουν IgE αντισώματα. Προσφάτως ανακαλύφθηκε ότι η έκθεση σε αλλεργιογόνα κατά τη βρεφική ηλικία είναι κρίσιμη για τη φαινοτυπική εκδήλωση σε όσους έχουν γενετική προδιάθεση.

Η ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

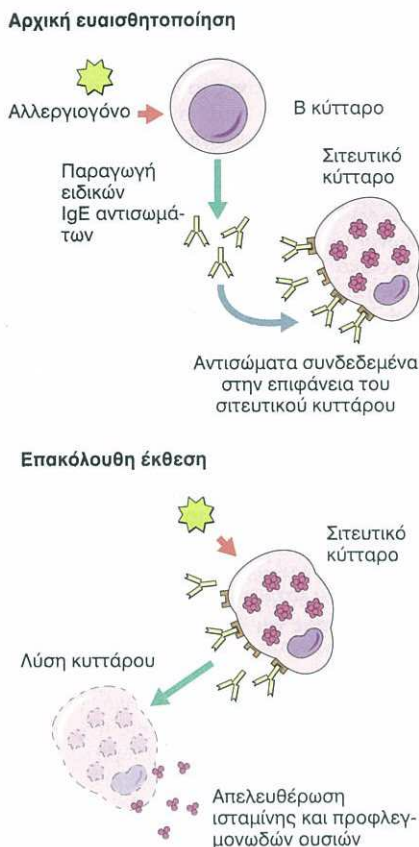
Όταν ένα αλλεργιογόνο, συνήθως πρωτεΐνη, εισέλθει στο σώμα, το ανοσιακό σύστημα το αντιλαμβάνεται ως ξένη ουσία. Στην ανοσιακή αντίδραση μέσω IgE (τύπου I), το αλλεργιογόνο διεγείρει τα Β κύτταρα να πολλαπλασιαστούν και να παράγουν ειδικά IgE αντισώματα, τα οποία συνδέονται στους επιφανειακούς υποδοχείς των σιτευτικών κυττάρων (mast cells) που βρίσκονται στους περισσότερους ιστούς. Σε επακόλουθη έκθεση, το αλλεργιογόνο αντιδρά με τα αντισώματα και επέρχεται λύση του σιτευτικού κυττάρου. Έτσι, απελευθερώνεται ισταμίνη και άλλες ουσίες, οι οποίες προκαλούν άμεσα συμπτώματα και αρχίζουν μια αλυσίδα αντίδραση, στην οποία συμμετέχουν διάφορα κύτταρα και κυτταροκίνες με τελική κατάληξη την αλλεργική φλεγμονή (Εικ. 2).

ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ

Οι αρχαίοι Έλληνες είχαν περιγράψει λεπτομερώς τα κλινικά συμπτώματα και σημεία του άσθματος. Το 1665, ο Philipp Jacob Sachs περιέγραψε περίπτωση γενικευμένης κνιδώσης μετά την κατανάλωση φραουλών και καταπληξίας μετά την κατανάλωση ψαριών. Τον 17^ο αιώνα, διάφοροι Γερμανοί συγγραφείς ανέφεραν περιπτώσεις αδυναμίας, λιποθυμίας και άσθματος προκληθείσες από γάτες, ποντικούς, σκύλους και άλογα. Στο μέσον του 17^{ου} αιώνα, ο William Cullen ήταν αυτόπτης μάρτυρας σε μια κρίση άσθματος που παρουσίασε σύζυγος φαρμακοποιού, ενώ ο τελευταίος παρασκεύαζε ιπεκακουάνα. Αυτή ίσως είναι η πρώτη αναφορά περιστατικού αλλεργίας από φάρμακο. Ο Dr Brostock περιέγραψε το 1819 τη δική του περίπτωση “περιοδικής πάθησης των οφθαλμών και του θώρακα”· ήταν μια καλή περιγραφή του πυρετού εκ χόρτου. Τα κλασικά πειράματα του Charles Blackley, δημοσιευμένα το 1873, έδειξαν αναμφισβήτητα ότι η γύρη των αγρωστωδών είναι το αίτιο του πυρετού εκ χόρτου.



Εικ. 1 Συνήθη αλλεργιογόνα.



Εικ. 2 Βασική αλλεργική αντίδραση.

ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑ

Ο όρος αλλεργία είναι ελληνική λέξη και σημαίνει “διαταραχή της αντιδραστικότητας”. Υιοθετήθηκε από τον Von Pirquet το 1906 για να περιγράψει παράξενα συμπτώματα, όπως ο πυρετός και το εξάνθημα που παρουσιάζουν μερικοί ασθενείς μετά τη λήψη αντιτοξικού ορού. Το 1901, ο Γάλλος επιστήμων Charles Richet περιέγραψε την αναφυλαξία ως σοβαρή συστηματική αντίδραση, η οποία μερικές φορές παρατηρείται μετά από επανειλημμένες ενέσεις κάποιας ουσίας. Τα επόμενα χρόνια, ο μηχανισμός της αναφυλακτικής αντίδρασης διερευνήθηκε περαιτέρω με τα πειράματα των Schultz και Dale και η παθογένεια της αλλεργικής νόσου διευκρινίστηκε περισσότερο με την κατάδειξη ότι η ενδοφλέβια ένεση ισταμίνης μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο τύπου καταπληξίας. Έτσι έγινε καλύτερα γνωστός ο ρόλος της ισταμίνης στην πρόκληση πολλών από τα τυπικά συμπτώματα της αλλεργικής αντίδρασης. Το 1906, ο Wolff-Eisner συνέδεσε τον πυρετό εκ χόρτου με την αλλεργία, ενώ το 1910 ο Meltzer συνέδεσε το άσθμα με την αλλεργία.

ΑΤΟΠΙΑ

Η πρώτη μελέτη για τη γενετική προδιάθεση στην αλλεργία δημοσιεύθηκε από τους Cooke και Vander Veer, το 1916. Κα-

τέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κληρονομικότητα συμβάλλει ασφαλώς στην ευαισθητοποίηση του ανθρώπου και ονόμασαν το υπεύθυνο αντίσωμα αντιδρασίνη (reagin). Εξέφρασαν επίσης την άποψη ότι η ευαισθητοποίηση κληρονομείται ως ασυνήθιστη ικανότητα αντίδρασης σε ξένες πρωτεΐνες. Το 1923, οι Coca και Cooke χρησιμοποίησαν τον όρο “ατοπία” για να προσδιορίσουν τις κληρονομούμενες καταστάσεις υπερευαισθησίας.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΙΝΗ ΚΑΙ IgE

Σημαντική βοήθεια στην κατανόηση της αλλεργίας έδωσαν το 1921 οι Carl Prausnitz (Εικ. 3) και Heinz Küstner. Ορός από τον Küstner, ο οποίος ήταν αλλεργικός στο ψάρι, μεταφέρθηκε στο βραχίονα του Prausnitz. Στο σημείο της ένεσης εμφανίστηκε τυπική πομφώδης και ερυθηματώδης αντίδραση μετά την τοπική χορήγηση του κατάλληλου αλλεργιογόνου. Η εν λόγω παθητική μεταδοτικότητα υποδηλώνει σαφώς αντίδραση μέσω αντισωμάτων. Η φύση αυτού του αντισώματος ή αντιδρασίνης παρέμενε άγνωστη, έως ότου το ζεύγος Ishizaka στις ΗΠΑ και οι Johansson και Bennich στη Σουηδία, εργαζόμενοι ανεξάρτητα, το ταυτοποίησαν το 1967. Σε συνέδριο του WHO το 1968, το αντίσωμα ονομάστηκε ανοσοσφαιρίνη E ή IgE.



Εικ. 3 Ο Carl Prausnitz (1876-1963) είναι ο πρώτος που απέδειξε την ύπαρξη στον ορό ουσίας η οποία μεταδίδεται, προκαλεί αλλεργική αντίδραση και ονομάζεται “αντιδρασίνη”. Το φαινόμενο ονομάστηκε αντίδραση Prausnitz-Küstner και η μεταδιδόμενη ουσία αποδείχθηκε αργότερα ότι ήταν η ανοσοσφαιρίνη E, ή IgE.

Βασικές έννοιες και ιστορία της αλλεργίας

Βασικές έννοιες

- Η αλλεργία είναι απρόσφορη και επιζήμια αντίδραση σε συνήθως ακίνδυνη ουσία.
- Η αλλεργία συνήθως προκαλείται από πρωτεΐνες επονομαζόμενες αλλεργιογόνα.
- Συνήθη αλλεργιογόνα είναι γύρεις, ακάρεα της σκόνης, ζώα, μύκητες, τρόφιμα, φάρμακα και χημικές ουσίες.
- Η αλλεργία αναπτύσσεται μετά από επανειλημμένες εκθέσεις στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο.
- Συνθεστέρες αλλεργικές νόσοι είναι το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα και το ατοπικό έκζεμα.

Ιστορία της αλλεργίας

- Το άσθμα και ο πυρετός εκ χόρτου περιγράφηκαν λεπτομερώς στα μέσα του 19ου αιώνα.
- Το 1873 ο Charles Blackley απέδειξε ότι η γύρη των αγρωστωδών προκαλεί τον πυρετό εκ χόρτου.
- Το 1901 ο Charles Richet περιέγραψε την αναφυλαξία.
- Το 1906 ο Von Pirquet υιοθέτησε τον όρο “αλλεργία”.
- Το 1921 οι Prausnitz και Küstner απέδειξαν την παθητική μετάδοση της αλλεργίας.
- Το 1923 οι Coca και Cooke χρησιμοποίησαν τον όρο “ατοπία” για να περιγράψουν κληρονομικές καταστάσεις υπερευαισθησίας.
- Το 1967 ανακαλύφθηκε η ανοσοσφαιρίνη E ή IgE.

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που εκκρίνουν τα κύτταρα για να επηρεάσουν ή να ρυθμίσουν τη δραστηριότητα άλλων κυττάρων στο άμεσο μικροπεριβάλλον τους. Επιτελούν διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες και παίζουν ζωτικό ρόλο στον έλεγχο των ανοσιακών απαντήσεων. Η ονομασία κυτταροκίνες είναι γενικός όρος, αλλά μερικές φορές αποκαλούνται λεμφοκίνες ή ημοκίνες για να υποδηλωθεί η κυτταρική πηγή των εν λόγω μεσολαβητών. Μερικές κυτταροκίνες επονομάζονται ιντερλευκίνες με κάποια αρίθμηση (π.χ. ιντερλευκίνη-1 ή IL-1). Οι αριθμοί έχουν σχέση με τη σειρά ανακάλυψής τους και όχι με κάποια λειτουργία. Άλλες ονομάζονται ανάλογα με τη λειτουργία τους, π.χ. παράγων νέκρωσης όγκου (TNF, tumour necrosis factor). Η ανακάλυψη νέων κυτταροκινών συνεχίζεται.

Κάθε τύπος φλεγμονώδους κυττάρου μπορεί να εκκρίνει πολλές διαφορετικές κυτταροκίνες και κάθε μία τους μπορεί να επηρεάσει πολλά διαφορετικά κύτταρα. Η κυτταροκίνη μπορεί να προάγει έναν τύπο φλεγμονής και στην πορεία να εμποδίσει κάποιον άλλο. Για τους λόγους αυτούς είναι δύσκολο να ταξινομηθεί το δίκτυο των κυτταροκινών ανάλογα με την προέλευση ή τη λειτουργία τους. Παίζουν σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια των φλεγμονωδών κυττάρων: στην ανάπτυξη, διαφοροποίηση, ωρίμανση, ενεργοποίηση, μετακίνηση, έκκριση και στο θάνατό τους (απόπτωση). Τα λεμφοκύτταρα ελέγχουν και κατευθύνουν την ανοσιακή απάντηση μέσω αυτών των κυτταροκινών.

Γενικά, οι κυτταροκίνες είναι προφλεγμονώδεις και ρυθμίζουν την απάντηση του ανοσιακού συστήματος με πολύ περίπλοκο τρόπο. Μία κυτταροκίνη μπορεί να διεγείρει ή να αναστείλει την απελευθέρωση του δικού της είδους ή άλλων κυτταροκινών από πολλά και διαφορετικά κύτταρα. Μπορούν επίσης να επηρεάσουν την έκφραση υποδοχέων στην κυτταρική επιφάνεια, ενισχύοντας έτσι ή ελαχιστοποιώντας τη δράση τους επί των κυττάρων. Η ενέργεια μιας κυτταροκίνης μπορεί να επισύρει τον ανταγωνισμό άλλων κυτταροκινών και έτσι να προκληθεί αποτελεσματική αλλά ελεγχόμενη απάντηση.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα της πολύπλοκης λειτουργίας και ρύθμισης των κυτταροκινών είναι η ιντερλευκίνη-1. Η IL-1 εκκρίνεται από μονοκύτταρα και άλλα κύτταρα και επηρεάζει, μεταξύ άλλων, Τ κύτταρα και ινοβλάστες. Θεωρείται εν γένει προφλεγμονώδης κυτταροκίνη αλλά υπάρχουν εγγενείς μηχανισμοί που ελέγχουν τη δράση της. Υπάρχουν τρία διαφορετικά πεπτιδία, IL-1α, IL-1β και IL-1γ, και δύο διαφορετικοί υποδοχείς για την IL-1 (τύπου I και τύπου II). Τα IL-1α και IL-1β συνδέονται με τους υποδοχείς τύπου I και

εμφανίζουν προφλεγμονώδη δράση, ενώ η σύνδεση με τους υποδοχείς τύπου II δεν έχει κανένα αποτέλεσμα (ελαχιστοποιείται η συνολική δράση). Η IL-γ συνδέεται με τον υποδοχέα τύπου I αλλά πάλι χωρίς αποτέλεσμα, ενεργώντας έτσι ως αποκλειστής του υποδοχέα.

Στις λειτουργίες των κυτταροκινών περιλαμβάνονται (Πίνακες 1 και 2):

- Ανάπτυξη, διαφοροποίηση, επιβίωση και ενεργοποίηση κυττάρων.
- Αιμοποίηση.
- Ύψωση.
- Παραγωγή και εξειδίκευση αντισωμάτων.
- Σύνθεση και απελευθέρωση μεσολαβητών/κυτταροκινών.
- Χημειοταξία.
- Έκφραση υποδοχέων.

- Θανάτωση νεοπλασματικών κυττάρων και μικροβίων.
- Αναστολή αντιγραφής των ιών.
- Παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης.
- Έκφραση μορίων προσκόλλησης.
- Πυρετός, καχεξία, αγγειοδιαστολή.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ ΜΕΣΩ Τ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα μονοκύτταρα παρουσιάζουν το αντίγονο στα Τη λεμφοκύτταρα και απελευθερώνουν IL-1 (Εικ. 1). Ο συνδυασμός αυτός αναγκάζει τα Τη κύτταρα να παράγουν IL-2, η οποία προκαλεί υπερπλασία και παραγωγή κλώνων Τ λεμφοκυττάρων της ίδιας εξειδίκευσης, εναντίον του συγκεκριμένου αντιγόνου. Τα Τη κύτταρα επίσης εκκρίνουν IFN-γ, η οποία ενεργοποιεί τα μακροφάγα να ενισχύσουν την αντίδραση με μηχανισμό θετικής ανάδρασης. Οι κυτ-

Πίνακας 1 Η οικογένεια των κυτταροκινών: βασική κυτταρική προέλευση και λειτουργία των διάφορων κυτταροκινών. Ο κατάλογος δεν είναι πλήρης, αφού πολλές άλλες κυτταροκίνες είναι γνωστές ή ανακαλύπτονται

Κυτταροκίνη	Βασική πηγή	Κύριες λειτουργίες
IL-1	Μονοκύτταρα/μακροφάγα	Ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων, πολλαπλασιασμός των αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών, σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης, συστηματικές επιδράσεις όπως πυρετός, αγγειοδιαστολή και υπόταση, δράση κατά ιών και όγκων
IL-2	Τ κύτταρα	Πολλαπλασιασμός κλώνου των Τ κυττάρων και ενεργοποίηση Β κυττάρων, κυτταροτοξικών κυττάρων, φυσικών φονικών κυττάρων και μακροφάγων
IL-3	Τ κύτταρα	Διαφοροποίηση και ανάπτυξη των κοκκιοκυττάρων, ιδίως βασεοφίλων και σιτευτικών κυττάρων, ενεργοποίηση των ημωσινοφίλων και παράταση της ζωής τους
IL-4	Τ και σιτευτικά κύτταρα	Προαγωγή της παραγωγής IgE από Β κύτταρα και αναστολή της κυτταρικής ανοσίας
IL-5	Τ κύτταρα	Ωρίμανση των Β κυττάρων, διευκολύνει την παραγωγή IgE και προσελκύει ημωσινόφιλα
IL-6	Μονοκύτταρα/μακροφάγα Τ κύτταρα	Διαφοροποίηση των Β κυττάρων σε πλασματοκύτταρα και των Τ κυττάρων σε κυτταροτοξικά κύτταρα, υπερπλασία των αρχέγονων κυττάρων του μυελού, σύνθεση πρωτεϊνών οξείας και δράση κατά ιών και όγκων
IL-7	Κύτταρα βασικής σπινθήδας	Υπερπλασία, παράταση της επιβίωσης και ενεργοποίηση των ημωσινοφίλων
IL-8	Μονοκύτταρα/μακροφάγα	Προσέλκυση ουδετεροφίλων και άλλων κυττάρων στη θέση της φλεγμονής
IL-9	Τ κύτταρα	Ανάπτυξη των Τ λεμφοκυττάρων και των σιτευτικών κυττάρων
IL-10	Μονοκύτταρα/μακροφάγα	Καταστολή των Τ κυττάρων και διέγερση των Β κυττάρων να παράγουν αντισώματα IgG
IL-11	Κύτταρα βασικής σπινθήδας	Ωρίμανση των Β κυττάρων στο μυελό των οστών
IL-12	Μονοκύτταρα/μακροφάγα	Υπερπλασία και ενεργοποίηση των φυσικών φονικών (NK) κυττάρων, υπερπλασία των αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών
IL-13	Τ κύτταρα	Προαγωγή της παραγωγής IgE από Β κύτταρα και αναστολή της κυτταρικής ανοσίας
IL-14	Τ κύτταρα	Διευκόλυνση της παραγωγής IgE
IL-15	Μονοκύτταρα/μακροφάγα	Ανάπτυξη και διαφοροποίηση των Τ και Β λεμφοκυττάρων
IFN-γ	Τ κύτταρα	Προσέλκυση, διέγερση και ενεργοποίηση μονοκυττάρων και μακροφάγων, ουδετεροφίλων και NK κυττάρων, αναστολή της μέσω IL-4 δράσης επί των Β κυττάρων και αναστολή επίσης της αντιγραφής των ιών
TGF-β	Μεσεγχυματικά κύτταρα	Αναστέλλει τόσο τα Τ όσο και τα Β λεμφοκύτταρα, διεγείρει ινοβλάστες και προάγει την παραγωγή IgA από Β κύτταρα
TNF	Μονοκύτταρα/μακροφάγα	Υπερπλασία και ενεργοποίηση Τ και Β κυττάρων, προσέλκυση και ενεργοποίηση ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και NK κυττάρων, σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης και δράση κατά ιών και όγκων

Πίνακας 2 Κυτταροκίνες που συμμετέχουν σε διάφορους τύπους ανοσιακής απάντησης

Ανοσιακή απάντηση	Διεγερτικές κυτταροκίνες	Ανασταλτικές
Μέσω Τ κυττάρων	IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12,	IL-10, IL-4, TGF-β IL-15, IFN-γ, TNF
Μέσω Β κυττάρων	IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-7,	TGF-β IL-10, IL-11, IFN-γ
Αλλεργική	IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-14	IFN-γ, IL-12

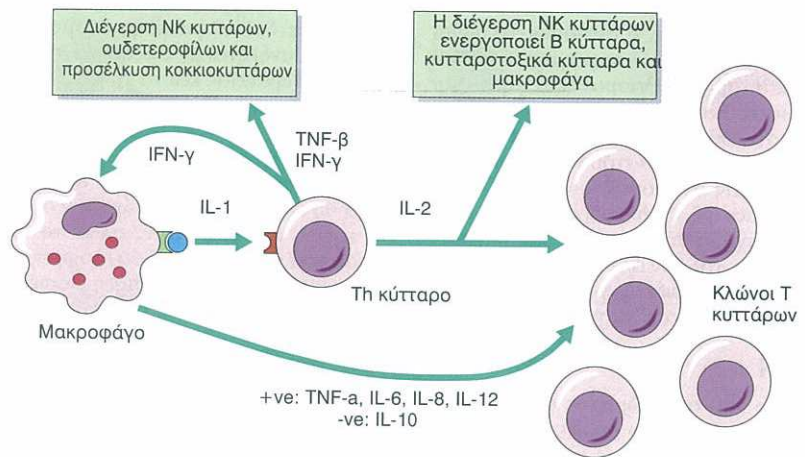
ταροκίνες IL-2, IFN- γ και TNF- β που εκκρίνονται από ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα προκαλούν επίσης διέγερση και ενεργοποίηση NK κυττάρων, κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων και ουδετεροφίλων και προσελκύουν κοκκιοκύτταρα στη θέση της φλεγμονής. Οι IL-1 και TNF- β φονεύουν απευθείας νεοπλασματικά κύτταρα και η INF- γ αναστέλλει την αντιγραφή των ιών. Άλλες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως οι TNF- α , IL-6, IL-8 και IL-12 που εκκρίνονται από μονοκύτταρα, ενεργοποιούν τα T λεμφοκύτταρα και άλλα κύτταρα, ενώ η IL-10 αναστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών από τα T κύτταρα.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ ΜΕΣΩ Β ΚΥΤΤΑΡΩΝ

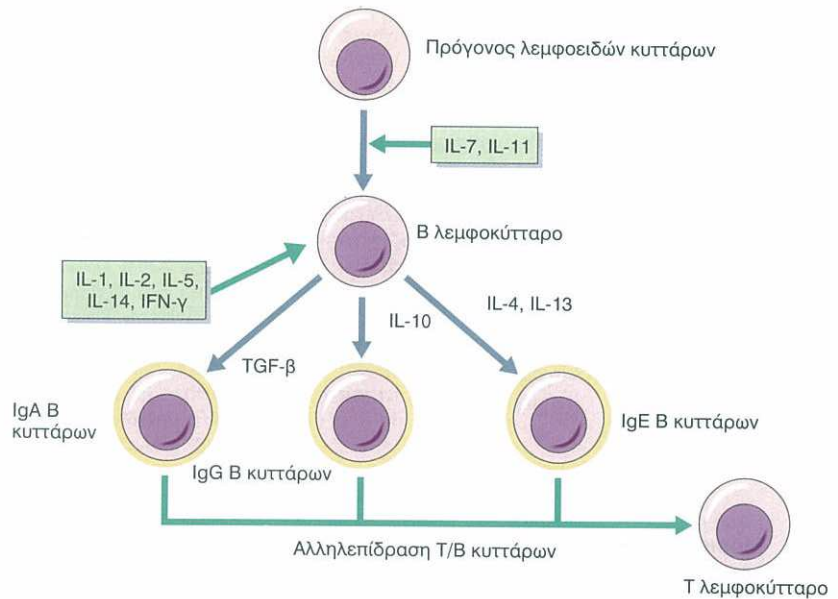
Στο μυελό των οστών λαμβάνει χώρα μαζική παραγωγή B κυττάρων από προγονικά κύτταρα, υπό την επίρεια των IL-7 και IL-11 (Εικ. 2). Τα T λεμφοκύτταρα ελέγχουν την περαιτέρω ανάπτυξη και διαφοροποίησή τους ενεργώντας απευθείας μέσω συνδέσμου (ligand) CD40 και έκκρισης κυτταροκινών. Η IL-10 προάγει τη διαφοροποίηση σε κύτταρα που παράγουν IgG. Οι IL-4 και IL-13 προκαλούν μετάπτωση σε B κύτταρα που παράγουν IgE, ενώ ο TGF- β δημιουργεί B κύτταρα που παράγουν IgA. Άλλες κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων των IL-1, IL-2, IL-5, IL-14 και IFN- γ , προάγουν την ανάπτυξη και ωρίμανση, αλλά όχι τη διαφοροποίηση σε B κύτταρα.

ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Οι περισσότερες κυτταροκίνες επηρεάζουν κατά κάποιο τρόπο την ανάπτυξη και δραστηριότητα των φλεγμονωδών κυττάρων και την παραγωγή μεσολαβητικών ουσιών. Αυτές μπορεί να προκαλούν διέγερση, αναστολή ή απλώς μεταβολή του είδους της δραστηριότητας. Δύο κυτταροκίνες έχουν πραγματικά ανασταλτική δράση. Η IL-10 παράγεται από μονοκύτταρα, T και B λεμφοκύτταρα και σιτευτικά κύτταρα και αναστέλλει την υπερπλασία και την παραγωγή κυτταροκινών από Th1 λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα. Εμποδίζει επίσης την επιβίωση των ηωσινοφίλων και τη σύνθεση IgE ενώ διεγείρει τα B λεμφοκύτταρα και την παραγωγή IgG. Έτσι, καταστέλλει τις αντιδράσεις μέσω T κυττάρων και τις αλλεργικές αντιδράσεις προς όφελος των αντιδράσεων με τη μεσολάβηση B κυττάρων. Η άλλη κυτταροκίνη με κυρίως ανασταλτική δράση είναι ο TGF- β . Παράγεται από μεσεγχυματικά κύτταρα και αναστέλλει τόσο τα T και τα B λεμφοκύτταρα όσο και την αλλεργική φλεγμονή, ενώ διεγείρει τους ινοβλάστες, ευνοώντας έτσι την ίνωση. Ανασταλτικές ιδιότητες έχουν επίσης ο παράγων νέκρωσης όγκου (TNF), η IL-1 (ανταγωνιστής του IL-1 υποδοχέα) και η INF- γ .



Εικ. 1 Κυτταρική ανοσία μέσω T κυττάρων.



Εικ. 2 Κυτταρική ανοσία μέσω B κυττάρων.

Κυτταροκίνες

- Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την ανοσιακή απάντηση.
- Δρουν ως τοπικές ορμόνες στο μικροπεριβάλλον τους.
- Παράγονται από λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και άλλα κύτταρα.
- Επηρεάζουν την ανάπτυξη, ωρίμανση και δραστηριότητα των φλεγμονωδών κυττάρων.
- Μπορεί να έχουν διεγερτική ή ανασταλτική ενέργεια.
- Μερικές μπορεί να δράσουν απευθείας φονεύοντας μικρόβια, ιούς και νεοπλασματικά κύτταρα.
- Μερικές μπορεί επίσης να προκαλέσουν πυρετό, καχεξία και υπόταση.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΤΟΠΙΑ

Ατοπία αποκαλείται η γενετική προδιάθεση του ατόμου να απαντά με IgE στην έκθεση σε αλλεργιογόνο. Η ύπαρξη ατοπίας επιβεβαιώνεται με θετικές δερμοαντιδράσεις σε ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα ή την παρουσία ειδικών αντισωμάτων IgE στο αίμα. Αλλεργία είναι η κλινική εκδήλωση της ατοπίας λόγω υπερβολικής και επιζήμιας απάντησης του ανοσιακού συστήματος σε φυσιολογικά αβλαβείς ουσίες (αλλεργιογόνα). Αλλεργικά νοσήματα είναι το άσθμα, το ατοπικό έκζεμα, η ρινοεπιπεφυκίτιδα και η τροφική αλλεργία. Δεν εμφανίζουν κλινική νόσο όλοι οι πάσχοντες από ατοπία. Μικρό ποσοστό (20-30%) των περιπτώσεων άσθματος και ρινίτιδας δεν είναι αλλεργικής φύσης. Το έκζεμα συχνά είναι ατοπικό στην αρχή της παιδικής ηλικίας, αλλά μετέπειτα συνήθως δεν οφείλεται σε αλλεργία. Η οξεία κνίδωση είναι αλλεργικό φαινόμενο, αλλά η χρόνια υποτροπιάζουσα κνίδωση είναι μη ατοπική νόσος.

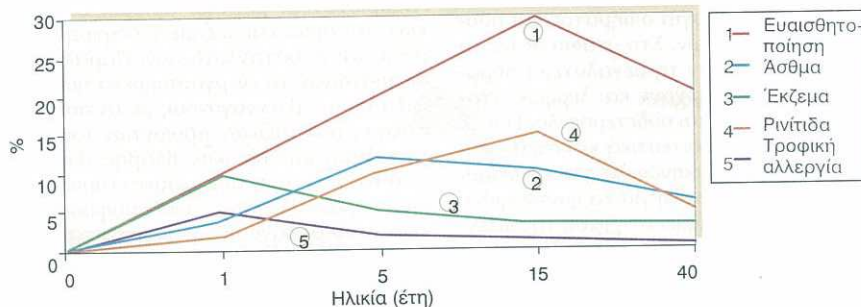
ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Έκζεμα και τροφική αλλεργία

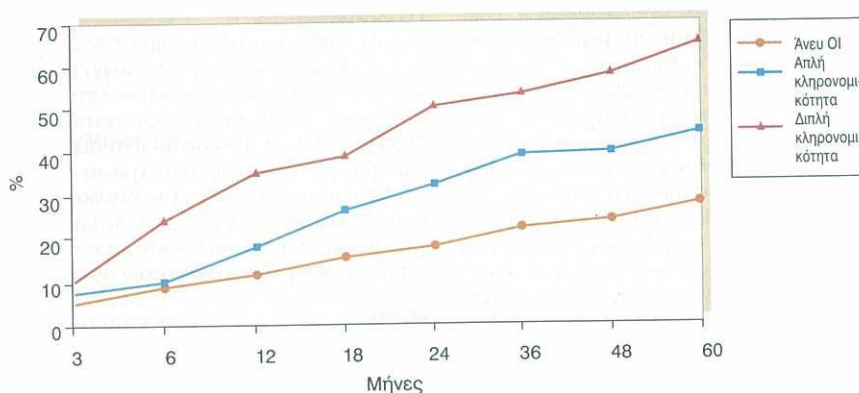
Οι αλλεργικές νόσοι είναι συνήθεις στη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία (Εικ. 1). Η συχνότητα της δυσανεξίας στο γάλα αγελάδας φθάνει στο 2-7% σε διάφορες μελέτες, ενώ η αλλεργία στο γάλα αγελάδας (μέσω IgE) εμφανίζεται στο 2-3% των παιδιών. Εξίσου συνήθεις είναι και άλλες τροφικές αλλεργίες, όπως στο αυγό και το σιτάρι. Πρόκειται συνήθως για παροδικές καταστάσεις και στην ηλικία των 2 ετών τα περισσότερα παιδιά ανέχονται το γάλα της αγελάδας και το σιτάρι, ενώ η αλλεργία στο αυγό διαρκεί λίγο περισσότερο. Η αλλεργία στα φιστίκια και τους ξηρούς καρπούς είναι σπανιότερη, αλλά μπορεί να διαρκέσει ισοβίως. Το ατοπικό έκζεμα είναι επίσης πολύ συνήθεις στη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία και συχνά συνυπάρχει με αλλεργία στο αυγό και στο γάλα, ενδεχομένως με κάποια σχέση αιτίου και αποτελέσματος. Στην πλειονότητά του το παιδικό ατοπικό έκζεμα είναι ήπιο και παροδικό, αλλά σε μερικές περιπτώσεις είναι γενικευμένο, σοβαρό και συνεχίζεται μετά την ενηλικίωση.

Αναπνευστική αλλεργία

Η υποτροπιάζουσα συρίττουσα αναπνοή είναι πολύ συνήθης στη βρεφική ηλικία. Τις περισσότερες φορές είναι παροδική κατάσταση στην αρχή της ζωής, με προδιαθεσικούς παράγοντες τη μικρή διάμετρο των αεροφόρων οδών, την έκθεση σε καπνούς τσιγάρων και τις ιώσεις. Η πλειονότητα των παιδιών που πάσχουν δεν έχουν ατοπία και δεν αναπτύσσουν άσθμα. Οι υποτροπές της συρίττουσας αναπνοής συχνά επιμένουν όταν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας και ενδείξεις άλλων αλλεργικών νόσων, όπως εκζέματος και/ή θετικών δερμοαντι-



Εικ. 1 Φυσική ιστορία των αλλεργικών εκδηλώσεων σε παιδιά και ενήλικες.



Εικ. 2 Συνολική επίπτωση του παιδικού ατοπικού εκζέματος ως προς το έκζεμα στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον (από: Wahn U, Bergmann RL, Nickel R 1998, Early life markers of atopy and allergy. Clinical and Experimental Allergy 28, suppl. 1, pp 20-21). ΟΙ: οικογενειακό ιστορικό.

δράσεων. Το έκζεμα και οι τροφικές αλλεργίες συχνά βελτιώνονται μεταξύ των ηλικιών 2 και 5 ετών, αλλά σε πολλά από τα παιδιά αυτά εμφανίζεται βήχας και συρίττουσα αναπνοή, ενδεικτικά άσθματος. Η αλλεργική ρινίτιδα είναι σπάνια κάτω των 5 ετών. Η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνεται βαθμιαία και κορυφώνεται στα 15-20 έτη, για να παρουσιάσει φθίνουσα πορεία κατά την ενηλικίωση.

Ευαισθητοποίηση

Η φυσική πορεία της ευαισθητοποίησης στα συνήθη αλλεργιογόνα είναι όμοια με αυτή των κλινικών νόσων. Τα πρώτα χρόνια της ζωής είναι συνήθης η ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα, όπως το γάλα αγελάδας και το αυγό, και σπανιότερη στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, όπως τα ακάρεα της σκόνης, οι γύρεις και το επιθήλιο της γάτας. Μεταξύ 2 και 5 ετών η IgE των τροφικών αλλεργιογόνων εξαφανίζεται στα περισσότερα παιδιά, καθώς αναπτύσσεται ανοχή. Ταυτόχρονα όμως αρχίζει η ευαισθητοποίηση στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα.

Μετά την ενηλικίωση

Τα επίπεδα της ολικής IgE φθάνουν στο μέγιστο σημείο σε ηλικία 10-15 ετών, αλλά

κατά κανόνα μειώνονται σταθερά έκτοτε. Το μέγεθος και ο αριθμός των θετικών δερματικών αντιδράσεων σε συνήθη αλλεργιογόνα με τη δοκιμασία του πυγμού ελαττώνεται επίσης με την πάροδο των ετών. Πιστεύεται ότι το 50% σχεδόν των παιδιών θεραπεύονται από το άσθμα τους στην ηλικία των 20 ετών. Συχνά πάντως συνεχίζουν να έχουν αυξημένη αντιδραστικότητα των βρόγχων και τα συμπτώματα μπορεί να επανέλθουν μετά την παρέλευση αρκετών ετών. Ο επιπολασμός και η βαρύτητα της αλλεργικής ρινίτιδας ελαττώνονται σημαντικά με την πάροδο της ηλικίας.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Γενετικοί παράγοντες

Μολονότι η ανάπτυξη αλλεργικής νόσου έχει προ πολλού συνδεθεί με γενετικούς παράγοντες, δεν υπάρχει ομοφωνία για τον ακριβή τρόπο κληρονομικότητας. Ως πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί το αυτοσωματικό επικρατές χαρακτηριστικό με μεταβλητή διεισδυτικότητα και η πολυπαραγοντική κληρονομικότητα. Πιθανώς, οι απαντήσεις με τη μεσολάβση της IgE και οι σχετικές παθήσεις συγκεκριμένων οργάνων (άσθμα, ρινίτιδα κλπ.) κληρονομούνται με διαφορετικούς, αν και πιθανώς επικαλυπτόμενους, μηχανισμούς.

Πίνακας 1 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος

Προδιαθεσικοί παράγων	Ατοπία
Αιτιολογικοί παράγοντες	Φύλο Οικιακά αλλεργιογόνα (άκαρι της σκόνης, γάτα, κατσαρίδα, μύκητες κλπ.) Περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα (γύρη, μούχλα κλπ.) Καπνός τσιγάρου
Συνεισφέρουσες παράγοντες	Ατμοσφαιρική ρύπανση Μικρό μέγεθος κατά τη γέννηση Διαιτητικοί παράγοντες

Εκτιμάται ότι η ατοπία και το άσθμα συνδέονται με γονιδιακούς τόπους στα χρωμοσώματα 11 και 5. Ο γενετικός κίνδυνος υποδηλώνεται από την υψηλότερη επίπτωση της αλλεργίας σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό και, κατά κάποιον τρόπο, έχει στενή σχέση με τη νόσο, ούτως ώστε ο κίνδυνος παιδικού άσθματος να είναι μεγαλύτερος όταν οι γονείς έχουν άσθμα παρά ρινίτιδα ή ατοπικό έκζεμα (Εικ. 2 και 3).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η ατοπική νόσος εκδηλώνεται όταν άτομο με γενετική προδιάθεση εκτεθεί σε διάφορους εκλυτικούς παράγοντες (Πίνακας 1). Πολλοί από τους εν λόγω παράγοντες είναι αλλεργιογόνα, στα οποία το άτομο έχει ευαισθητοποιηθεί, συνήθως διά της κατάποσης ή της εισπνοής. Μολονότι αυτή η ευαισθητοποίηση μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε περίοδο της ζωής, ιδιαίτερα εύαλωτο είναι το βρέφος.

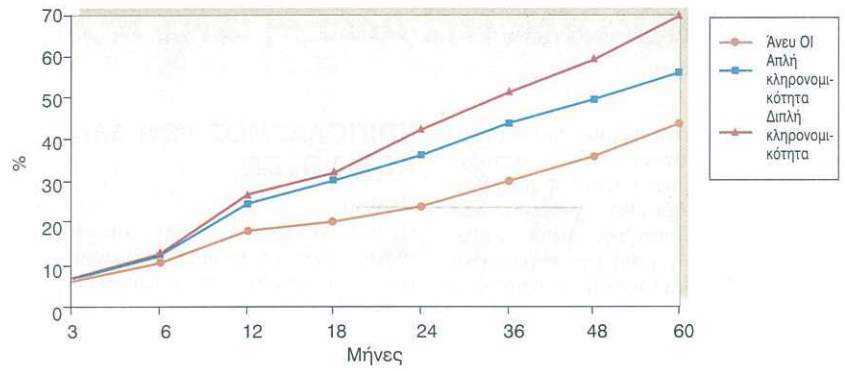
Κατά την κύηση

Το έμβρυο μητέρας που καπνίζει είναι πιθανόν να έχει αυξημένα επίπεδα IgE κατά τη γέννηση και αυξημένη αντιδραστικότητα των βρόγχων κατά τη βρεφική περίοδο. Μπορεί επίσης να παρουσιάσει ελαττωματική ανάπτυξη του πνεύμονα. Οι συνέπειες της κατανάλωσης ιδιαίτερα αλλεργιογόνων τροφίμων (π.χ. αυγών και φιστικιών) κατά τη διάρκεια της κύησης δεν είναι ακόμα γνωστές.

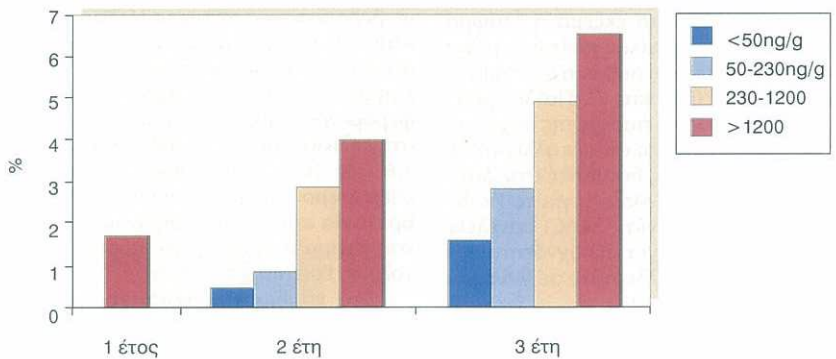
Βρεφική ηλικία

Αυξάνονται οι ενδείξεις που συνδέουν την έκθεση σε αλλεργιογόνα και ανοσογόνα κατά τη βρεφική ηλικία με την εκδήλωση ατοπίας σε μεγαλύτερη ηλικία. Η μεγάλη έκθεση σε ακάρεα της οικιακής σκόνης (Εικ. 4), επιθήλια ζώων και γύρη θεωρείται ως παράγων κινδύνου για την ανάπτυξη αλλεργικής νόσου σε παιδιά με γενετική προδιάθεση. Η πρωτεΐνη του γάλακτος της αγελάδας αποτελεί σημαντικό αλλεργιογόνο στα βρέφη που διατρέφονται με θηλάστρο (μπιμπερό). Ωστόσο, πολλές μελέτες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν την προστατευτική επίδραση του θηλασμού ως προς την ανάπτυξη αλλεργίας. Η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα είναι παράγων κινδύνου για συρίττουσα αναπνοή στα βρέφη, αν και τα συμπτώματα συνήθως είναι παροδικά.

Αρκετές μελέτες αποκάλυψαν ότι τα παιδιά από πολυμελείς οικογένειες κινδυνεύουν λιγότερο από ατοπικές διαταραχές και ο κίνδυνος είναι μικρότερος στα μι-



Εικ. 3 Συνολική επίπτωση της παιδικής υποτροπιάζουσας συρίττουσας αναπνοής σε σχέση με ατοπία στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον. ΟΙ, οικογενειακό ιστορικό.



Εικ. 4 Ευαισθητοποίηση στο άκαρι της σκόνης στην ηλικία 1, 2 και 3 ετών, ανάλογα με τη συγκέντρωσή του εν λόγω αλλεργιογόνου μέσα στο σπίτι.

κρότερα παιδιά. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι λοιμώξεις σε νεαρή ηλικία (το μικρότερο παιδί κινδυνεύει περισσότερο να αποκτήσει αναπνευστική λοίμωξη από μεγαλύτερο αδελφό) πιθανώς αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό κλώνων Th2 κυττάρων και έτσι προστατεύουν από την ανάπτυξη αλλεργίας. Αντίθετα με ό,τι πιστεύεται, μερικές πρόσφατες ανακοινώσεις αφήνουν να διαφανεί ότι η μεγαλύτερη έκθεση σε επιθήλια ζώων και γύρεις σε πολύ μικρή ηλικία μπορεί στην πραγματικότητα να αυξήσει την ανοχή και να ελατ-

τώσει τον κίνδυνο άσθματος και ρινίτιδας.

Φαίνεται ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν βασικό ρόλο στον καθορισμό του φαινότυπου παιδιών με γενετική προδιάθεση. Η επίδραση των εν λόγω παραγόντων είναι μέγιστη στη βρεφική ηλικία. Επομένως, αν πρόκειται να υπάρξει παρέμβαση αυτή πρέπει να γίνει από τη γέννηση, αν όχι νωρίτερα. Ένα άλλο πρόβλημα είναι η αναγνώριση των παιδιών που κινδυνεύουν. Η λύση του βρίσκεται στην καλύτερη κατανόηση της γενετικής των αλλεργικών νόσων.

Ανάπτυξη της αλλεργικής νόσου

- Ατοπία είναι η γενετική προδιάθεση να αντιδρά το άτομο με υπερβολική παραγωγή IgE.
- Αλλεργία είναι η κλινική εκδήλωση της ατοπίας.
- Η τροφική αλλεργία και το έκζεμα είναι συνήθη στα μικρά παιδιά.
- Η βρεφική συρίττουσα αναπνοή συχνά είναι παροδική.
- Η επίπτωση του άσθματος φθάνει στο μέγιστο σημείο περί το τέλος της παιδικής ηλικίας και έκτοτε ελαττώνεται.
- Η γενετική προδιάθεση αφορά τόσο την ατοπία όσο και την ίδια τη νόσο.
- Η ανάπτυξη αλλεργίας εξαρτάται από τη γενετική προδιάθεση και την έκθεση σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος νωρίς στη ζωή.
- Η έκθεση σε πολύ αλλεργιογόνες τροφές σε μικρή ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τροφικής αλλεργίας και άσθματος.
- Εάν η μητέρα καπνίζει αυξάνει ο κίνδυνος της βρεφικής συρίττουσας αναπνοής.

ΑΕΡΟΑΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ 1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αντιγόνα είναι πρωτεϊνικά μόρια ικανά να προκαλέσουν ανοσιακή απάντηση. Τα αλλεργιογόνα είναι αντιγόνα που προκαλούν ειδικού τύπου ανοσιακή απάντηση, δηλ. παραγωγή IgE αντισωμάτων. Κάθε άνθρωπος είναι εκτεθειμένος σε τεράστιο αριθμό αλλεργιογόνων ουσιών του περιβάλλοντος, αλλά αλλεργική αντίδραση εμφανίζεται μόνο στο 20-30% των ατόμων που έχουν γενετική προδιάθεση (ατοπία). Ακόμα και οι έχοντες ατοπία δεν ευαισθητοποιούνται σε όλα τα αλλεργιογόνα. Το γιατί ευαισθητοποιούνται σε μερικά αλλεργιογόνα και αναπτύσσουν ανεκτικότητα σε άλλα δεν είναι εντελώς γνωστό (Εικ. 1). Επιπλέον, η ευαισθητοποίηση δεν προκαλεί πάντοτε κλινική νόσο. Οι υπεύθυνοι γι' αυτό παράγοντες δεν είναι επίσης πλήρως κατανοητοί.

ΠΗΓΕΣ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΩΝ

Τα αλλεργιογόνα που μεταφέρονται με τον αέρα προκαλούν κυρίως συμπτώματα από το αναπνευστικό. Στους εσωτερικούς χώρους συνήθη είναι αυτά που προέρχονται από τα ακάρεα της οικιακής σκόνης, τα ζώα και τους μύκητες. Η γύρη των αγρωστωδών, των δέντρων, των ζιζανίων και των λουλουδιών και μερικά είδη σπορίων μυκήτων είναι τα κύρια αλλεργιογόνα της υπαίθρου. Τις τελευταίες δεκαετίες πολλά αλλεργιογόνα απομονώθηκαν και αναγνωρίστηκαν (Πίνακας 1).

ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ

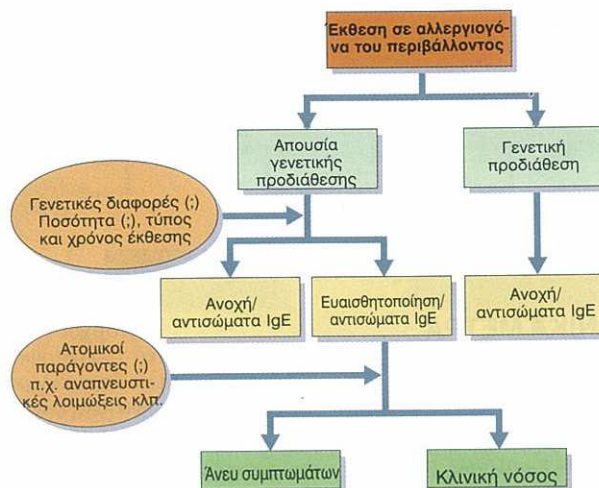
Οι τεχνικές της μοριακής βιολογίας επέτρεψαν την αναγνώριση των αντιγονικών καθοριστών ή επιτόπων για τα περισσότερα αλλεργιογόνα. Ο επίτοπος είναι το τμήμα του μορίου αλλεργιογόνου, που αναγνωρίζει υποδοχείς των T και B κυττάρων και αλληλεπιδρά μ' αυτούς.

Η κλωνοποίηση του συμπληρωματικού cDNA ενός αλλεργιογόνου επιτρέπει την παραγωγή ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών πανομοιότυπων με το φυσικό αλλεργιογόνο. Ανασυνδυασμένα αλλεργιογόνα με ανοσοαντιδραστικότητα παραπλήσια αυτής των φυσικών έχουν παρασκευαστεί για τα περισσότερα συνήθη αλλεργιογόνα. Η μοριακή κλωνοποίηση αλλεργιογόνου επιτρέπει την αναγνώριση όλων των επιτόπων του, μερικοί από τους

Πίνακας 1 Συνήθεις πηγές αλλεργιογόνων και τα κυριότερα αλλεργιογόνα τους

Κοινή ονομασία	Είδος	Αλλεργιογόνο
Ακάρεα σκόνης	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <i>Dermatophagoides farinae</i>	Der-p-1-11 Der-f-1-4
Γάτα	<i>Felix domesticus</i>	Fel-d 1
Σκύλος	<i>Canis familiaris</i>	Can-f-1,2
Γερμανική καταραίδα	<i>Blattella germanica</i>	Bla-g-1-6
Γύρεις		
Σίκαλη	<i>Lolium perenne</i>	Lol-p-1-5
Γρασίδι	<i>Phleum pratense</i>	Phl-p-1,4-6
Αγριάδα	<i>Cynodon dactylon</i>	Cyn-d-1
Σημύδα	<i>Betula verrucosa</i>	Bet-v-1-4
Αμβροσία (μικρή)	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	Amb-a-1-7,10
Αμβροσία (μεγάλη)	<i>Ambrosia trifida</i>	Amb-t-5
Ελαιόδεντρο	<i>Olea europaea</i>	Ole-e-1,2
Μύκητες	<i>Alternaria alternata</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	Alta-1,2,3,6,7,10 Asp-f-1,2,6
Υμενόπτερα		
Μέλισσα	<i>Apis mellifera</i>	Ari-m-1,2,4
Σφήκα	<i>Polistes annularis</i>	Pol-a-1,2,5
Λάστιχο	<i>Hevea brasiliensis</i>	Hev-b-1-7
Τρόφιμα		
Γάλα αγελάδας	Καζεΐνη	Group 1-5
Ασπράδι αυγού	<i>Gallus domesticus</i>	Gal-d-1-3
Φιστίκι	<i>Arachis hypogaea</i>	Ara-h-1,2
Μπακαλιάρος	<i>Gadus callarias</i>	Gad-c-1

Ονοματολογία αλλεργιογόνων προτεινόμενη από τον Π.Ο.Υ.



Εικ. 1 Έκθεση σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος και ευαισθητοποίηση.

οποίους είναι πολύ ανοσοδραστικοί, ενώ άλλοι έχουν μικρή σημασία. Τα ανασυνδυασμένα αλλεργιογόνα είναι εξαιρετικώς χρήσιμα για την κατανόηση των λειτουργικών χαρακτηριστικών τους και ενδέχεται να φανούν χρήσιμα στην κλινική πράξη (Εικ. 2).

ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ο τρόπος της ευαισθητοποίησης σε κάποιο αλλεργιογόνο επηρεάζεται από τα επίπεδα του αλλεργιογόνου στο περιβάλλον (Πίνακας 2). Η ευαισθητοποίηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αλλεργικής νόσου και αυτό ενισχύει την άποψη ότι η αυξημένη συχνότητα των αλλεργικών νόσων είναι αποτέλε-



Εικ. 2 Χρήσεις των ανασυνδυασμένων πρωτεϊνικών και πεπτιδικών αλλεργιογόνων.

Πίνακας 2 Σχέση μεταξύ της έκθεσης σε οικιακά αλλεργιογόνα και της ευαισθητοποίησης και ανάπτυξης αλλεργικής νόσου

- Υφίστανται δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της έκθεσης στα αλλεργιογόνα των εσωτερικών χώρων και την ευαισθητοποίηση
- Η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα των ακάρεων της σκόνης, της γάτας και της κατσαρίδας είναι παράγων κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας
- Η βρογχική δοκιμασία πρόκλησης με αλλεργιογόνο προκαλεί βρογχόσπασση σε ευαισθητοποιημένα άτομα με άσθμα
- Η ρινική δοκιμασία πρόκλησης με αλλεργιογόνο προκαλεί φλεγμονή της μύτης σε ευαισθητοποιημένα άτομα με ρινίτιδα
- Η πρόκληση με αλλεργιογόνο των ακάρεων της σκόνης σε ασθενή με ατοπική δερματίτιδα προκαλεί επιδείνωση των συμπτωμάτων
- Η αποφυγή αλλεργιογόνου οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων του άσθματος, της ρινίτιδας και της βρογχικής αντιδραστικότητας
- Η σχέση μεταξύ της έκθεσης σε αλλεργιογόνο και της ανάπτυξης αλλεργικής νόσου φαίνεται καλύτερα με τα ακάρεα της σκόνης

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ

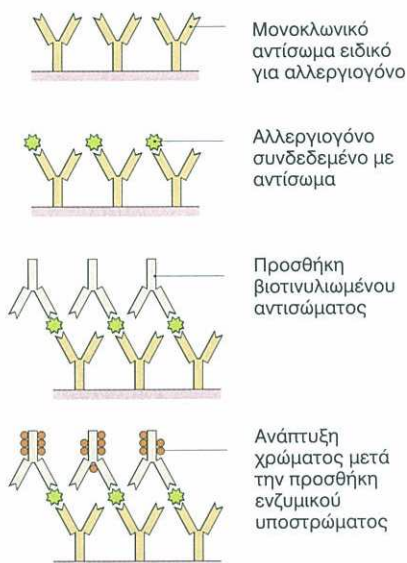
Οικιακά αλλεργιογόνα

Τα οικιακά αλλεργιογόνα, όπως αυτά των ακάρεων της σκόνης, της γάτας, του σκύλου και της κατσαρίδας, μπορεί να μετρηθούν σε δείγματα σκόνης που συλλέγονται με ηλεκτρική σκούπα ή με συσκευή δειγματοληψίας του αέρα. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι, αλλά συνήθως συλλέγεται επί 1 m² η σκόνη από 1 m² χαλιού ή στρώματος κρεβατιού. Για τη μέτρηση των κυριότερων αλλεργιογόνων έχουν αναπτυχθεί ανοσοπροσοφητικές τεχνικές προσδιορισμού (ELISA) με μονοκλωνικά αντισώματα που επιτρέπουν σχετικώς ακριβείς εκτιμήσεις της έκθεσης στο αντίστοιχο αλλεργιογόνο (Εικ. 3). Τα αποτελέσματα εκφράζονται ανά μονάδα βάρους της σκόνης (μg/g σκόνης) ή ανά μονάδα επιφανείας (μg/m²). Τα ακάρεα μπορεί επίσης να μετρηθούν και τα αποτελέσματα να εκφραστούν με τον αριθμό τους ανά μονάδα βάρους της σκόνης, αλλά η μέθοδος είναι επίπονη και προϋποθέτει εμπειρία για την αναγνώριση και καταμέτρησή τους. Κατά προσέγγιση, 10 μg/g σκόνης αντιστοιχούν σε 500 ακάρεα ανά g σκόνης.

Για την εκτίμηση της έκθεσης, πιο σωστός δείκτης είναι η ποσότητα του αλλεργιογόνου στον αέρα· αν όμως δεν δημιουργηθεί μεγάλη αναταραχή του αέρα, σαν αυτήν που προκαλεί η λειτουργία της ηλεκτρικής σκούπας ή το στρώσιμο του κρεβατιού, τα επίπεδα των ακάρεων της σκόνης που αιωρούνται είναι πολύ χαμηλά και δύσκολα ανιχνεύονται. Το κύριο αλλεργιογόνο της γάτας, Fel-d-1, μπορεί να μετρηθεί σχετικώς εύκολα σε δείγματα σκόνης και αέρα, επειδή τα σωματίδια του έχουν διάμετρο μικρότερη από 5 μm και παραμένουν αιωρούμενα στον αέρα. Το αντίστοιχο αλλεργιογόνο του σκύλου, Can-f-1, έχει παρόμοιες ιδιότητες. Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις του αλλεργιογόνου της κατσαρίδας βρίσκονται σε δείγματα σκόνης από την κουζίνα. Όπως στα ακάρεα της σκόνης, τα αλλεργιογόνα της Γερμανικής κατσαρίδας Bla-g-1 και Bla-g-2 βρίσκονται στον αέρα σε μεγάλες ποσότητες μόνο με ανατάραξη της σκόνης.



Εικ. 4 Παγίδα γύρης τοποθετημένη στη σκεπή νοσοκομείου.



Εικ. 3 Σχηματική απεικόνιση προσδιορισμού αλλεργιογόνου σε δείγμα σκόνης με ELISA και μονοκλωνικό αντίσωμα.

σμα της αύξησης των αλλεργιογόνων, ειδικά στους εσωτερικούς χώρους. Τα σπουδαιότερα απ' αυτά είναι τα ακάρεα της σκόνης, ενώ στις περιοχές που δεν ευνοούν την ανάπτυξή τους σημασία έχουν άλλα αλλεργιογόνα. Για παράδειγμα, στη Βόρεια Σκανδιναβία και στις ορεινές περιοχές των ΗΠΑ τα αλλεργιογόνα του σκύλου και της γάτας αποτελούν κύριες αιτίες άσθματος. Ομοίως, στην Αριζόνα και στην Κεντρική Αυστραλία η *Alternaria* αποτελεί το κύριο αλλεργιογόνο που σχετίζεται με το άσθμα. Η έκθεση σε γύρη δεν έχει σχέση με τη συχνότητα ή τη βαρύτητα του άσθματος.

Αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα – Εισαγωγή

- Τα αλλεργιογόνα είναι αντιγόνα που προκαλούν αλλεργική αντίδραση μέσω IgE σε άτομα με γενετική προδιάθεση.
- Έχουν βρεθεί αρκετά μείζονα και ελάσσονα αλλεργιογόνα από ακάρεα της οικιακής σκόνης, γύρεις και μούχλες (μύκητες).
- Κάθε μόριο αλλεργιογόνου περιέχει πολλούς αντιγονικούς καθοριστές ή επιτόπους.
- Τα ανασυνδυασμένα αλλεργιογόνα βοηθούν στην κατανόηση των λειτουργικών χαρακτηριστικών αυτών των αλλεργιογόνων.
- Η μορφή της ευαισθητοποίησης σε συγκεκριμένο αλλεργιογόνο εξαρτάται από την ποσότητά του στο περιβάλλον.
- Τα οικιακά αλλεργιογόνα, π.χ. των ακάρεων της σκόνης, της κατσαρίδας, της γάτας και του σκύλου, μπορεί να μετρηθούν στη σκόνη.
- Τα αλλεργιογόνα των ακάρεων της σκόνης και της κατσαρίδας αιωρούνται σε σημαντικές ποσότητες στον αέρα μόνο όταν αναταραχθεί η σκόνη.
- Η ποσότητας της γύρης στον αέρα μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση ειδικών παγίδων.

Υπαίθρια αλλεργιογόνα

Τα κυριότερα υπαίθρια αλλεργιογόνα είναι οι γύρεις χόρτων, δένδρων και λουλουδιών. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι προσδιορισμού της έκθεσης σ' αυτά. Μία απ' αυτές χρησιμοποιεί συσκευή που παγιδεύει σε πλακάκι τα σωματίδια της γύρης (Εικ. 4), τα οποία καταμετρούνται στο μικροσκόπιο και επιτρέπουν την εκτίμηση της ποσότητάς τους στον αέρα.

Τα σπόρια των μυκήτων μπορεί να καλλιιεργηθούν σε τριβλία τοποθετημένα σε εσωτερικό χώρο ή στην ύπαιθρο. Η μέτρηση αντιγόνων μυκήτων, π.χ. από *Alternaria* και *Aspergillus*, είναι δυνατή, αλλά είναι άγνωστο αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της έκθεσης στο αλλεργιογόνο.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΒΡΟΓΧΙΚΗΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του βρογχικού άσματος είναι η τάση των βρόγχων να συστέλλονται αντιδρώντας σε διάφορα ερεθίσματα, δηλ. η βρογχική υπεραντιδραστικότητα (BHR, bronchial hyperresponsiveness). Η τάση αυτή μπορεί να καταδειχθεί με τη δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης (BPT, bronchial provocation test), χρησιμοποιώντας διάφορα φυσικά, χημικά και αντιγονικά ερεθίσματα. Η μη ειδική BHR αποτελεί μέτρο της αστάθειας των αεροφόρων οδών και είναι τόσο μεγαλύτερη όσο βαρύτερη είναι η νόσος. Στο αλλεργικό άσμα, η εισπνοή συγκεκριμένου αλλεργιογόνου, στο οποίο ο ασθενής είναι ευαίσθητοποιημένος, δεν προκαλεί μόνο άμεση βρογχοσυσπασση, αλλά στα περισσότερα άτομα, αυξάνει και τη μη ειδική BHR.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Το πρωτόκολλο της βρογχικής δοκιμασίας πρόκλησης είναι όμοιο είτε εκτιμάται η μη ειδική BHR με χημικές ουσίες, όπως ισταμίνη ή μεθαχολίνη, είτε εκτιμάται η ευαισθησία σε συγκεκριμένο αλλεργιογόνο χρησιμοποιώντας εκχυλίματά του (Εικ. 1). Η FEV₁ μετράται πριν από τη δοκιμασία [τιμή αναφοράς (baseline)] και μετά την εισπνοή φυσιολογικού ορού μέσω νεφελοποιητή.

Συνήθως χρησιμοποιούνται δύο μέθοδοι. Με την πρώτη μέθοδο, ο εξεταζόμενος εισπνέει αυξανόμενες συγκεντρώσεις ενός νεφελοποιημένου διαλύματος επί ορισμένο χρονικό διάστημα ή αριθμό αναπνοών και μετράται η FEV₁ δύο φορές μετά από κάθε εισπνοή. Με την άλλη μέθοδο χρησιμοποιείται δοσίμετρο, το οποίο χορηγεί σταθερή δόση με κάθε εισπνοή. Ο αριθμός των αναπνοών και το μέγεθος της παρεχόμενης δόσης μπορεί να μεταβάλλονται. Οι δύο μέθοδοι δίνουν συγκρίσιμα αποτελέσματα. Οι εισπνοές συνεχίζονται με βαθμιαία αύξηση της συγκέντρωσης μέχρι να επιτευχθεί μια προκαθορισμένη πτώση (συνήθως 20%) της FEV₁ ή να χορηγηθεί η μέγιστη συγκέντρωση. Σχεδιάζεται καμπύλη με τις τιμές της FEV₁ και το λογάριθμο της συγκέντρωσης του διαλύματος και υπολογίζεται η PC₂₀ [συγκέντρωση πρόκλησης (provocative concentration) προκαλούσα ελάττωση κατά 20% της FEV₁]. Με τη μέθοδο του δοσίμετρου υπολογίζεται η PD₂₀ [δόση πρόκλησης (provocative dose)].

ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΒHR

Η μη ειδική BHR μετράται με διάφορα φυσικά και χημικά ερεθίσματα (Εικ. 2), τα οποία προκαλούν βρογχόσπασμο στους περισσότερους ασθματικούς, αλλά όχι σ' όλους. Συχνότερα χρησιμοποιούνται η ισταμίνη και η μεθαχολίνη. Πιο φυσιολογικό ερέθισμα στα παιδιά είναι η άσκηση. Η βρογχική πρόκληση μ' αυτούς τους παράγοντες μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του



Εικ. 1 Δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης με δοσίμετρο σε παιδί.

άσματος σε δύσκολες περιπτώσεις και επιτρέπει την ποσοτική εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου. Στο άσμα η βρογχική αντιδραστικότητα διαφέρει από μέρα σε μέρα. Η θεραπεία με στεροειδή βαθμιαία ελαττώνει την υπεραντιδραστικότητα. Οι ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα/εμφύσημα και ρινίτιδα μπορεί επίσης να εμφανίσουν BHR.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΒΡΟΓΧΙΚΗΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΟ

Η δοκιμασία αυτή χρησιμοποιείται πολύ στην έρευνα για να μελετηθεί η παθοφυσιολογική επίδραση της έκθεσης σε αλλεργιογόνο στις αεροφόρες οδούς και για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα διαφόρων φαρμάκων. Η κλινική χρησιμότητά της είναι περιορισμένη, πλην των περιπτώσεων επαγγελματικού άσματος. Η εκτέλεση της δοκιμασίας παρουσιάζει πολλές δυσκολίες, με αρκετή ταλαιπωρία του εξεταζόμενου και σημαντικό κίνδυνο σοβαρού βρογχόσπασμου (Πίνακας 1).

Τα εκχυλίματα αλλεργιογόνων είναι περίπλοκα μίγματα αντιγονικών ουσιών με αρκετά ανιχνεύσιμα αντιγόνα. Το ιδανικό θα ήταν να χρησιμοποιούνται τυποποιημένα εκχυλίματα στις δοκιμασίες πρόκλησης. Το είδος του διαλυτικού που χρησιμοποιείται για να αραιωθεί το λυοφιλημένο εκχύλισμα αλλεργιογόνων μπορεί να επηρεάσει την αλλεργιογόνο δράση του.

ΠΡΩΙΜΕΣ ΚΑΙ ΟΨΙΜΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΑΣΘΜΑΤΙΚΩΝ

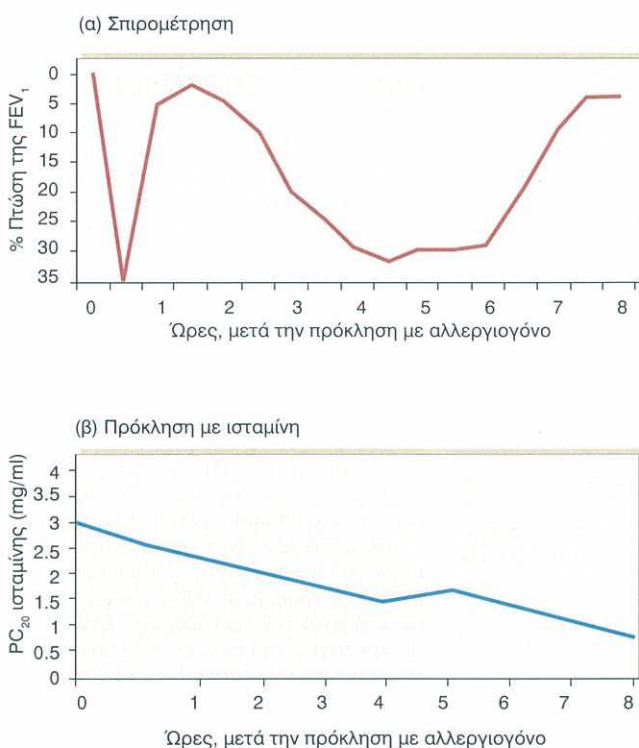
Αντίδραση των αεροφόρων οδών σε εισπνεόμενο αλλεργιογόνο παρατηρείται μόνο σε όσους ασθματικούς είναι ευαίσθητοποιημένοι σ' αυτό το αλλεργιογόνο (Εικ. 3). Μετά την εισπνοή ικανής δόσης αλλεργιογόνου προκαλείται αμέσως βρογχοσυσπασση, βελτιούμενη τις επόμενες 2 ώρες· πρόκειται για την πρώιμη ασθματική απάντηση (EAR, early asthmatic response), αποτέλεσμα της αντίδρασης αντιγόνου/αντισώματος IgE στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων, με απελευθέρωση ισταμίνης, προσταγλανδινών και λευκοτριενίων προκαλούσα σύσπασση των λείων μυών. Στο 50% περίπου των ενηλίκων και στο 70% των παιδιών παρατηρείται 2-3 ώρες μετά την πρόκληση και δεύτερη απάντηση, η οποία μπορεί να διαρκέσει μέχρι 24 ώρες και είναι η όψιμη ασθματική απάντηση (LAR, late asthmatic response). Συνήθως, η πτώση της FEV₁ πάνω από 15% 2-12 ώρες μετά την πρόκληση θεωρείται διαγνωστική της LAR. Η ανάπτυξη πρώιμης και όψιμης ασθματικής απάντησης εξαρτάται από τη βαρύτητα του άσματος, από το βαθμό της ευαισθησίας στο αλλεργιογόνο, από τη μη ειδική BHR και από τη χορηγηθείσα δόση αλλεργιογόνου.



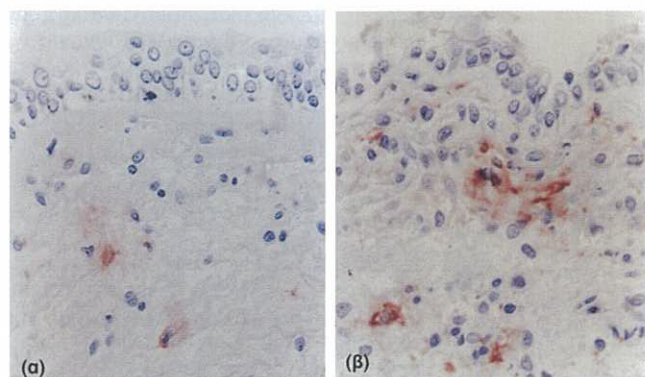
Εικ. 2 Βρογχοσπαστικά ερεθίσματα με τα οποία ελέγχεται η μη ειδική βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Μερικά δρουν απευθείας στους λείους μυς, ενώ άλλα δρουν μέσω κυτταρικών ή νευρογενών μηχανισμών.

Κατά τη διάρκεια της LAR η βρογχοσύσπαση είναι αποτέλεσμα της εισροής φλεγμονωδών κυττάρων (ηωσινοφίλων, λεμφοκυττάρων, βασεοφίλων και ουδετεροφίλων), του βλεννογόνιου οιδήματος και της σύσπασης των λείων μυών. Παρατηρείται αύξηση του αριθμού και της δραστηριοποίησης των ηωσινοφίλων (Εικ. 4). Η μη ειδική αντιδραστικότητα των αεροφόρων οδών, όπως αυτή εκτιμάται από την πρόκληση με ισταμίνη ή μεθαχολίνη, είναι αυξημένη επί 1–2 εβδομάδες μετά την πρόκληση με αλλεργιογόνο σ' αυτούς που αναπτύσσουν LAR. Οι β-2 αγωνιστές και το χρωμογλυκικό νάτριο μπορεί να εμποδίσουν την EAR, ενώ τα στεροειδή και το χρωμογλυκικό νάτριο μπορεί να καταστείλουν τη LAR και την επακόλουθη μη ειδική BHR.

Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται στη βρογχική πρόκληση δεν απαντώνται συχνά στην καθημερινή ζωή. Προσφάτως, μερικοί ερευνητές υποστήριξαν ότι οι επανειλημμένες εισπνοές μικρών δόσεων αλλεργιογόνου επί πολλές ημέρες ή εβδομάδες ενδέχεται να είναι καλύτερη μέθοδος βρογχικής πρόκλησης (Εικ. 5). Άρα, η



Εικ. 3 Δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης με αλλεργιογόνο. Η FEV_1 ελαττώνεται εντός των πρώτων 2 ωρών (πρώιμη απάντηση) μετά αποκαθίσταται και ελαττώνεται πάλι 4–10 ώρες μετά την πρόκληση. Όμως, η μη ειδική BHR ελαττώνεται βαθμιαία και παραμένει χαμηλή επί πολλές ημέρες μετά τη δοκιμασία.

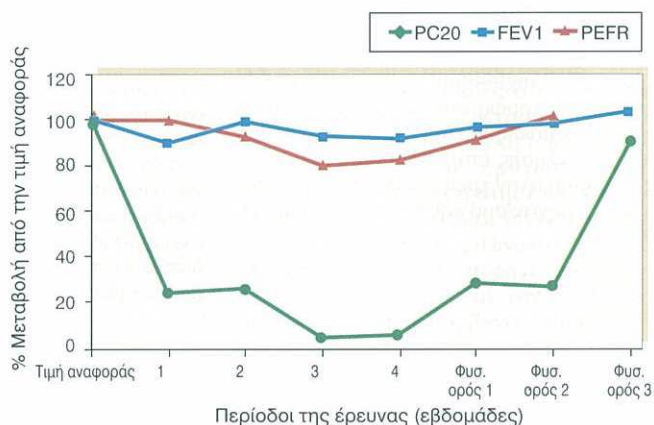


Εικ. 4 Ηωσινόφιλα στο βρογχικό βλεννογόνο (α) πριν και (β) μετά τη βρογχική πρόκληση με αλλεργιογόνο. Η διήθηση από ηωσινόφιλα είναι χαρακτηριστική της όψιμης ασθματικής απάντησης. (Ανοσοϊστοχημική χρώση με αντίσωμα έναντι EG2, $\times 550$.)

Πίνακας 1 Βασικές οδηγίες

- Ο ασθενής δεν πρέπει να έχει ιστορικό αναπνευστικής λοίμωξης τις προηγούμενες 6 εβδομάδες επειδή αυτό μπορεί να αυξήσει την BHR
- Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό επί 6 ώρες, βρογχοδιασταλτικό από το στόμα επί 24 ώρες και ρόφημα με καφεΐνη επί 12 ώρες πριν από τη δοκιμασία, επειδή αυτά μπορεί να καταστείλουν την απάντηση
- Η τιμή αναφοράς της FEV_1 πρέπει να υπερβαίνει το 70% της προβλεπόμενης
- Εάν η πτώση της FEV_1 υπερβεί το 10% μετά τον φυσιολογικό ορό, η δοκιμασία εγκαταλείπεται επειδή το άτομο αντιδρά υπερβολικά
- Όλες οι μετέπειτα τιμές της FEV_1 συγκρίνονται με την μετά τον φυσιολογικό ορό τιμή
- Τα διεγερτικά (π.χ. ισταμίνη ή μεθαχολίνη) και τα εκχυλίσματα αλλεργιογόνων μετατρέπονται σε αερολύματα με νεφελοποιητή
- Στο τέλος της διαδικασίας χορηγείται εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό και επαναλαμβάνεται η σπιρομέτρηση για να διαπιστωθεί αν η FEV_1 επέστρεψε στα επίπεδα αναφοράς
- Μετά την πρόκληση με ισταμίνη ή μεθαχολίνη, συνιστάται παρακολούθηση επί δώρο
- Μετά την πρόκληση με αλλεργιογόνο ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται επί 12–24 ώρες επειδή μπορεί να εκδηλωθεί βρογχόσπασμος
- Η βρογχική πρόκληση αναπαράγεται εύκολα (χορηγώντας εκ νέου τη δόση) στο ίδιο άτομο
- Μεταξύ ατόμων οι διαφορές της PD_{50} μπορεί να φθάσουν και στο 100πλάσιο

BPT έχει πολλές κλινικές και ερευνητικές ενδείξεις. Στην κλινική χρησιμοποιείται κυρίως για τη διάγνωση του επαγγελματικού άσθματος. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκε πολύ για τη μελέτη της αιτιολογίας, των μηχανισμών και της θεραπείας του άσθματος.



Εικ. 5 Επανελημμένες προκλήσεις με μικρές δόσεις αλλεργιογόνου. Μετά από επανειλημμένες εισπνοές μικρών δόσεων αλλεργιογόνου επί 4 εβδομάδες, η βρογχική αντιδραστικότητα αυξάνει (ελάττωση της PC_{20}) και οι FEV_1 και $PEFR$ ελαττώνονται, αλλά οι τιμές αυτές επανέρχονται στα κανονικά επίπεδα όταν εισπνευσθεί φυσιολογικός ορός τις 3 τελευταίες εβδομάδες. (Στοιχεία από: Arshad SH, Adkinson NF, Hamilton RG 1998 Repeated exposure to small doses of allergen in sensitized individuals – a model for chronic allergic asthma. *Am. J Respir Crit Care Med*; 157, pp1900–1906).

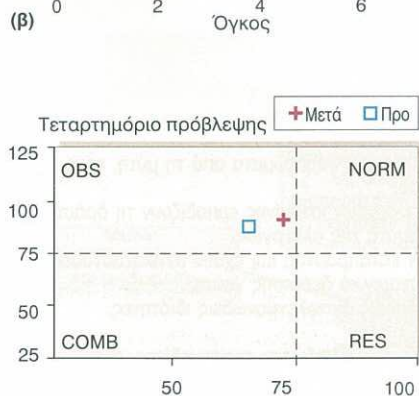
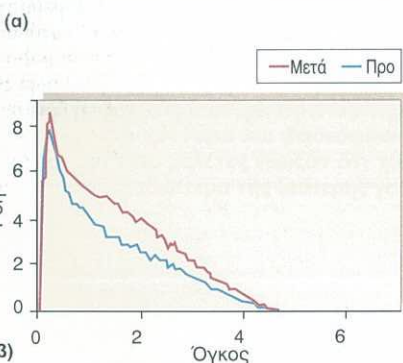
Δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης

- Η μη ειδική βρογχική αντιδραστικότητα είναι ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του άσθματος.
- Η BPT μετρά την ειδική και μη ειδική βρογχική αντιδραστικότητα.
- Οι διάφορες μέθοδοι BPT δίνουν αξιόπιστα και συγκρίσιμα αποτελέσματα εφόσον εφαρμόζονται τυποποιημένες τεχνικές.
- Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα συμφωνεί με τη βαρύτητα του άσθματος.
- Η BPT με αλλεργιογόνο μετρά την ευαισθησία του οργάνου-στόχου στο αλλεργικό άσθμα.
- Οι βραχείας δράσης β-2 αγωνιστές εμποδίζουν την πρώιμη αλλά όχι την όψιμη απάντηση στην BPT με αλλεργιογόνο.
- Τα στεροειδή εμποδίζουν την όψιμη ασθματική αντίδραση στην BPT με αλλεργιογόνο.
- Η επανειλημμένη πρόκληση με μικρές δόσεις αλλεργιογόνου ίσως αποδειχθεί χρήσιμη μέθοδος BPT με αλλεργιογόνο.

ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Το χαρακτηριστικό του άσθματος είναι η αναστρέψιμη απόφραξη των αεροφόρων οδών, γι' αυτό και τα βρογχοδιασταλτικά αποτελούν απαραίτητα συστατικά της θεραπευτικής αγωγής. Τα εν λόγω φάρμακα χρησιμοποιούνται και σε άλλες πνευμονικές παθήσεις που συνοδεύονται από βρογχοσυσπωση, ενώ μερικές φορές χορηγούνται σε αλλεργικές αντιδράσεις από φάρμακα, τροφές, τσιμπήματα εντόμων ή ανοσοθεραπεία. Τα βρογχοδιασταλτικά που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι οι αγωνιστές των β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων, ενώ υπάρχουν και οι ομάδες των αντιχολινεργικών φαρμάκων και των μεθυλοξανθινών (Πίνακας 1).

Date	:				
Name	:				
Ref. No.	:	1			
Age	:	25			
Sex	:	male			
Height	:	174 cm			
Race	:	caucasian			
Normals	:	I.T.S.			
Pre	:	3 tests -2,3%			
Post	:	3 tests -1,0%			
Values at B.T.P.S.	:				
A.T.S.					
	Best	Pre	Post	Change	
	Pred	Meas	%	Meas	%
FVC	5,25	4,63	88	4,70	89
FEV ₁	4,40	2,95	67	3,40	77
FEV ₁ /VC%	80	-	-	-	-
FEV ₁ /FVC%	84	64	-20	72	-12
PEF	569	460	81	512	90
FEF _{25-75%}	4,73	1,88	40	2,61	55
FMFT	0,61	1,23	50	0,90	68
FEF _{75-85%}	1,52	0,64	42	0,87	57



Εικ. 1 Δράση βρογχοδιασταλτικού σε ασθενή με άσθμα. Σπιρομετρία πριν και 20 min μετά τη χορήγηση 200 µg σαλβουταμόλης δι' εισπνοής, (α) παράμετροι, (β) καμπύλη ροής/όγκου, (γ) προγνωστικά τεταρτημόρια.

 β_2 -ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Η κύρια επίδραση των β_2 -αγωνιστών στις αεροφόρες οδούς είναι η χάλαση των λείων μυών (Εικ. 1). Έχουν όμως και άλλες ενέργειες, μέσω των β_2 -υποδοχέων που εκφράζονται από άλλα είδη κυττάρων. Μπορούν να εμποδίσουν την εξίδρωση πλάσματος εντός των αεροφόρων οδών, ενεργώντας επί των β_2 -υποδοχέων στα κύτταρα των μετατριχοειδικών φλεβιδίων. Μπορούν επίσης να εμποδίσουν την έκκριση μεσολαβητών από τα σιτευτικά και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα των αεροφόρων οδών. Η εν λόγω αντιφλεγμονώδης δράση δεν έχει κλινική σημασία, αφού δεν ελαττώνει τη χρόνια φλεγμονή του άσθματος. Η εκλεκτικότητα προς τους β_2 -υποδοχείς είναι σχετική και σε μεγαλύτερες δόσεις μπορεί να διεγείρουν και τους β_1 -υποδοχείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται από τη δόση και περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, τρόμο, ταχυκαρδία και αίσθημα παλμών.

Μηχανισμός

Οι β_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς βρίσκονται στην επιφάνεια πολλών κυττάρων. Οι αγωνιστές συνδέονται σε θυλάκους σχηματιζόμενους από επικράτειες που διατρέχουν όλο το πάχος της μεμβράνης και τα κύρια σημεία επαφής υποκινούν την ενεργοποίηση του υποδοχέα, προκαλώντας την παραγωγή κυκλικού AMP. Όπως συμβαίνει και με άλλους υποδοχείς φαρμάκων, οι β_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς των περισσότερων ιστών αναπτύσσουν ανοχή λόγω της συνεχούς β_2 -διέγερσης. Η ανοχή αυτή είναι μερική και διατηρείται επαρκής υπολειμματική προστατευτική επίδραση. Μερικές περιοχές του β_2 -αδρενεργικού υποδοχέα παρουσιάζουν γενετική ποικιλογένεια, με αποτέλεσμα η έκφραση, η σύνδεση και η ρύθμιση από αγωνιστές να διαφέρει σε άτομα που έχουν τέτοιες ποικιλομορφίες.

 β_2 -ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΜΕ ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ

Ενδείξεις

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η σαλβουταμόλη και η τερβουταλίνη. Είναι πολύ

αποτελεσματικά στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος καθώς και στην πρόληψη των νυκτερινών συμπτωμάτων και αυτών που προκαλεί η άσκηση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τακτικά παρά μόνο όταν χρειάζονται. Συνήθως χορηγούνται με συσκευή εισπνοών. Η βρογχοδιασταλτική επίδραση αρχίζει εντός 5 λεπτών, κορυφώνεται σε 30-90 λεπτά και διαρκεί 4-6 ώρες. Όταν χορηγούνται με νεφελοποιητή είναι πολύ αποτελεσματικά στην ανακούφιση του οξέος βρογχόσπασμου. Εναλλακτικά, τα εν λόγω φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν στο οξύ άσθμα και ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς ή υποδοριώς ή χρησιμοποιώντας συνδυασμό δοσιμετρικής (inhaler) και εκνεφωτικής (spacer) συσκευής εισπνοών. Σπανίως χρησιμοποιούνται σε κενάσματα από το στόμα.

 β_2 -αγωνιστές και θνητότητα από άσθμα

Η αύξηση της θνητότητας από άσθμα στη δεκαετία του 1960 στη Μεγάλη Βρετανία και του 1970 στη Νέα Ζηλανδία συσχετίστηκε με την τακτική χρήση ισχυρών β_2 -αγωνιστών βραχείας δράσης. Η τακτική και υπερβολική χρήση των εν λόγω φαρμάκων μπορεί να αυξήσει την αντιδραστικότητα των βρόγχων και να δυσχεράνει τον έλεγχο του άσθματος, αυξάνοντας τον αριθμό των ασθματικών που κινδυνεύουν να πεθάνουν σε μια οξεία κρίση. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη έρευνα δεν επιβεβαιώθηκε η επίδραση της τακτικής χρήσης τέτοιων β_2 -αγωνιστών στον έλεγχο του άσθματος.

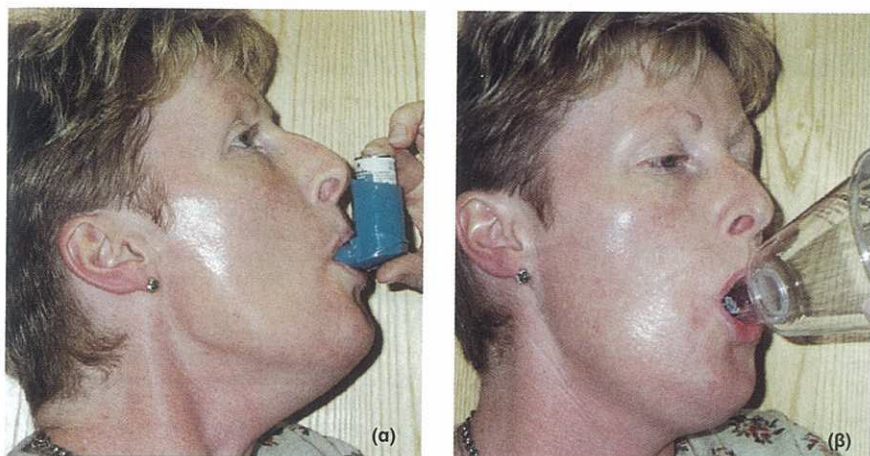
 β_2 -ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΜΕ ΜΕΓΑΛΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ

Η σαλμετερόλη και η εφορμοτερόλη έχουν παρατεταμένη βρογχοδιασταλτική δράση (> 12 ώρες), με τη δεύτερη να ενεργεί ταχύτερα από την πρώτη. Η μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, σε σύγκριση με τους αγωνιστές βραχείας δράσης, εξηγείται με τη μεγαλύτερη λιποφιλικότητα, συγγένεια, επιλεκτικότητα και ισχύ. Έχουν παρόμοια β_2 επιλεκτικότητα με τη σαλβουταμόλη, αλλά είναι δέκα φορές περισσότερο ισχυρές. Προστατεύουν από τη βρογχοσυσπωση που προκαλούν τα αλλεργιογόνα, η άσκηση και η μεθαχολίνη και λέγεται

Πίνακας 1 Συνήθη βρογχοδιασταλτικά

Κατηγορία	Συνήθη φάρμακα	Συνήθης δοσολογία
β_2 -αγωνιστές βραχείας δράσης (εισπνεόμενοι)	Σαλβουταμόλη (αεροζόλ)	100-200 µg qid καί/ή prn
	Σαλβουταμόλη (εκνεφωμένη)	2,5-5 mg qid
	Τερβουταλίνη (αεροζόλ)	250-500 µg qid καί/ή prn
	Τερβουταλίνη (εκνεφωμένη)	5-10 mg qid
β_2 -αγωνιστές μακράς δράσης (εισπνεόμενοι)	Φορμοτερόλη (εφορμοτερόλη)	12-24 µg bid
	Σαλμετερόλη	50-100 µg bid
	Θεοφυλλίνη per os (s.r.)	175-500 mg bid
Αντιχολινεργικά	Αμινοφυλλίνη i.v. (έγχυση)	500 µg/kg/h
	Ιπρατρόπιο (αεροζόλ)	20-80 µg qid
	Οξιτρόπιο (αεροζόλ)	200 µg tid
	Ιπρατρόπιο (εκνεφωμένο)	100-500 µg tid

ΣΗΜ.: bid/tid/qid, 2/3/4 φορές την ημέρα· prn, κατά τις ανάγκες· s.r., βραδείας αποδέσμευσης.



Εικ. 2 Τρόπος χρήσης (α) δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών (MDI) και (β) νεφοποιητικής συσκευής (volumatic).

Πίνακας 2 Η θεοφυλλίνη έχει στενό θεραπευτικό εύρος, ενώ οι παρενέργειες είναι συχνές όταν δεν παρακολουθούνται τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα με ανάλογη προσαρμογή των δόσεων

Επίπεδα πλάσματος	Ενέργειες
10–20 mg/ml	Θεραπευτικό εύρος
20–30 mg/ml	Ναυτία, έμετος, διάρροια, κεφαλαλγία, αϋπνία
30–40 mg/ml	Τρόμος, διέγερση, ανησυχία, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, αρρυθμίες, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία
> 40 mg/ml	Αιματέμεση, σπασμοί, θάνατος

ότι έχουν κάποιες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατα των στεροειδών.

Χορηγούμενα δυο φορές την ημέρα βελτιώνουν τον έλεγχο του άσθματος και την πνευμονική λειτουργία, ελαττώνουν τη συχνότητα των παροξυσμών και βελτιώνουν την ποιότητα της ζωής. Τα φάρμακα αυτά αποδείχθηκαν ιδιαίτερα ωφέλιμα σε ασθενείς που εξακολουθούν να έχουν συμπτώματα άσθματος, παρά την τακτική χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και χρειάζονται συχνά β₂-αγωνιστές βραχείας δράσης. Προλαμβάνουν αποτελεσματικά το νυκτερινό άσθμα και τη βρογχοσυσπασση λόγω άσκησης. Οι μελέτες έδειξαν ότι η προσθήκη τους σε μικρές δόσεις εισπνεόμενων στεροειδών είναι πιο αποτελεσματική από την αύξηση της δόσης των στεροειδών. Υπάρχει τάση να αναπτυχθεί ανοχή στους β₂-αγωνιστές παρατεταμένης δράσης λόγω καταστολής των β₂-υποδοχέων. Μολαταύτα, δεν υπάρχουν ενδείξεις απώλειας της βρογχοδιασταλτικής επίδρασης μετά από τακτική χρήση. Τα εν λόγω φάρμακα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για σωστική βρογχοδιαστολή.

ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα αντιχολινεργικά φάρμακα εμποδίζουν τη βρογχοσυσπαστική δράση της ακετυλοχολίνης με ανταγωνιστικό αποκλεισμό των μουσκαρινικών υποδοχέων. Τα βρωμιούχα ιπρατρόπιο και οξιτρόπιο είναι δραστικά βρογχοδιασταλτικά, αν και λιγότερο ισχυρά από τους β₂-αγωνιστές. Εισπνεόμενα προκαλούν βρογχοδιαστολή που διαρκεί 6 ώρες και πρέπει να χορηγούνται 4 φορές την ημέρα. Για να επιτευχθεί το μέγιστο αποτέλεσμα προστίθενται στους β₂-αγωνιστές είτε ως μακροχρόνια θεραπεία βαρέος άσθματος είτε με μορφή νέφους σε οξείες αναζωοπυρώσεις. Αποδείχθηκε ότι η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας που προκαλούν οι εκνεφωμένοι β₂-αγωνιστές ενισχύεται με την προσθήκη αντιχολινεργικού παράγοντα.

ΜΕΘΥΛΟΞΑΝΘΙΝΕΣ

Η θεοφυλλίνη είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μεθυλοξανθίνη, με ισχυρή βρογχοδιασταλτική και ασθενή αντιφλεγμονώδη δράση. Πιθανώς ενεργεί αναστέλλοντας τη διάσπαση του κυκλικού AMP από τη φωσφοδιεστεράση, αυξάνοντας έτσι την ενδοκυττάρια ποσότητά του. Χορηγείται από το στόμα σε σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης ως θεραπεία συντήρησης, ιδιαίτερα αποτελεσματική στην πρόληψη των συμπτωμάτων του νυκτερινού άσθματος. Στο οξύ άσθμα μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση. Μπορεί να αποβεί πιο οικονομική από τους μακράς δράσης β₂-αγωνιστές. Διαθέτει όμως μικρότερο θεραπευτικό εύρος και σε μεγαλύτερες δόσεις διεγείρει την καρδιά και το νευρικό σύστημα (Πίνακας 2). Δεν έχει σταθερό ηπατικό μεταβολισμό και η υψηλή δοσολογία απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων στο πλάσμα.

ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Οι β₂-αγωνιστές και τα αντιχολινεργικά συχνά εισπνέονται υπό πίεση από δοσιμετρικές συσκευές (MDI, metered-dose inhalers) με ή χωρίς θάλαμο νεφοποίησης (spacer) (Εικ. 2), από συσκευές ξηρής σκόνης (DPI, dry powder inhalers) ή από νεφοποιητές. Λόγω της άμεσης παροχής στις αεροφόρες οδούς, το φάρμακο είναι δραστικό σε σχετικά μικρές δόσεις. Έχει αρχίσει η αντικατάσταση του χλωροφθοράνθρακα (CFC, chlorofluorocarbon), ως προωθητικού αερίου στις δοσιμετρικές συσκευές, με αέρια περισσότερο φιλικά προς το όζον, όπως τα φθοριωμένα αλκάνια (HFA, hydrofluoroalkanes). Διεξάγονται εκτεταμένες έρευνες για υποκατάστατα σκευάσματα όλων σχεδόν των εισπνεόμενων φαρμάκων και στα επόμενα έτη αναμένεται η επικράτηση MDI χωρίς CFC. Οι DPI και οι νεφοποιητές δε χρησιμοποιούν προωθητικό αέριο και δεν επηρεάζουν τη στιβάδα του όζοντος.

Βρογχοδιασταλτικά

- Οι β₂-αγωνιστές προκαλούν χάλαση των λείων μυών των βρόγχων.
- Οι β₂-αγωνιστές με βραχεία δράση ανακουφίζουν αποτελεσματικά τα συμπτώματα του άσθματος. Για το χρόνια άσθμα πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν χρειάζονται, δι' εισπνοής. Για το οξύ άσθμα χορηγούνται τακτικά με νεφοποιητή.
- Οι β₂-αγωνιστές με μεγάλη διάρκεια δράσης αποτελούν χρήσιμο συμπλήρωμα της αντιφλεγμονώδους αγωγής στο χρόνια άσθμα. Έχουν καλά αποτελέσματα στο νυκτερινό άσθμα και στο προκαλούμενο από άσκηση.
- Τα αντιχολινεργικά φάρμακα είναι δραστικά μόνο δι' εισπνοής και η ενέργειά τους διαρκεί 4–6 ώρες. Στο οξύ άσθμα, τα νεφοποιημένα αντιχολινεργικά μπορούν να συνδυαστούν με β₂-αγωνιστές βραχείας δράσης για περισσότερη βρογχοδιαστολή.
- Η θεοφυλλίνη είναι αποτελεσματικό βρογχοδιασταλτικό αλλά οι τοξικές ενέργειες είναι συνήθεις στις υψηλές δόσεις. Τα σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης συνδυάζονται με β₂-αγωνιστές για ισχυρότερη δράση.

ΑΣΘΜΑ 1 – ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Είναι δύσκολο να υπάρξει ομοφωνία στον ορισμό του άσθματος, επειδή κανείς από τους προτεινόμενους ορισμούς δεν περιλαμβάνει όλες τις εκδηλώσεις του. Προσφάτως είδε το φως της δημοσιότητας, μέσω της *The National Asthma Education Program Expert Panel Report*, ο ακόλουθος εκτενής ορισμός:

“Το άσθμα είναι νόσος των πνευμόνων με τα εξής χαρακτηριστικά:

- Απόφραξη (ή στένωση) των αεροφόρων οδών, η οποία είναι αναστρέψιμη (όχι εντελώς σε μερικούς ασθενείς) είτε αυτομάτως είτε μετά από θεραπεία
- Φλεγμονή των αεροφόρων οδών
- Υπεραντιδραστικότητα των αεροφόρων οδών σε διάφορα ερεθίσματα.”

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Το άσθμα εμφανίζεται υπό διάφορες μορφές. Σε μερικές από αυτές η αιτιολογία είναι γνωστή, π.χ. στο επαγγελματικό άσθμα, ενώ σε άλλες μπορεί να μην υπάρχει καμία ένδειξη για την αιτία, π.χ. στο μη ατοπικό ή εγγενές άσθμα (Πίνακας 1).

Κλινικό σύνδρομο

Το άσθμα είναι σύνδρομο με πολλά επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά (Εικ. 1 και 2). Μεταξύ αυτών, θεμελιώδες είναι η απόφραξη βρόγχων, η οποία στους περισσότερους ασθενείς μπορεί να είναι αναστρέψιμη, τουλάχιστον εν μέρει (Πίνακας 2). Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα και η ατοπία είναι παρούσες στους περισσότερους ασθματικούς, αλλά όχι σε όλους. Ενδεχομένως, το σταθερότερο χαρακτηριστικό είναι η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών.

Ατοπία

Η σχέση ατοπίας και άσθματος είναι περίπλοκη. Αμφότερες είναι κληρονομικές και είναι πιθανόν να υπάρχουν κοινοί γενετικοί τύποι. Το άσθμα στη συντριπτική πλειοψηφία των παιδιών και των νεαρών ενηλίκων είναι ατοπικό. Στους ενήλικες, το άσθμα καθυστερημένης έναρξης συχνά δεν είναι ατοπικό. Η ατοπία μπορεί να διαπιστωθεί με θετική επιδερμική δοκιμασία, με ανίχνευση ειδικών IgE για συνήθη αλλεργιογόνα ή με μέτρηση υψηλής ολικής IgE στον ορό.

Βρογχική υπεραντιδραστικότητα

Αντιδραστικότητα των βρόγχων είναι η ευκολία με την οποία συστέλλονται οι αεροφόρες οδοί αντιδρώντας σε εξωτερικά ερεθίσματα. Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του άσθματος είναι η υπερβολική και πολύ εύκολη σύσπαση των αεραγωγών (υπεραντιδραστικότητα). Εντούτοις, είναι πιθανόν να μην παρατηρείται υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων σε μερικούς πάσχοντες από άσθμα, ενώ σε άλλους



Εικ. 1 Χαρακτηριστικά του άσθματος: σχέση ατοπίας, βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, συμπτωμάτων και βρογχικής φλεγμονής.

λους μπορεί να συσπώνται οι βρόγχοι εύκολα χωρίς κανένα σύμπτωμα του άσθματος. Η μέτρηση του βαθμού της βροχόσυσπωσης αποτελεί αντικειμενικό τρόπο εκτίμησης της βαρύτητας του άσθματος.

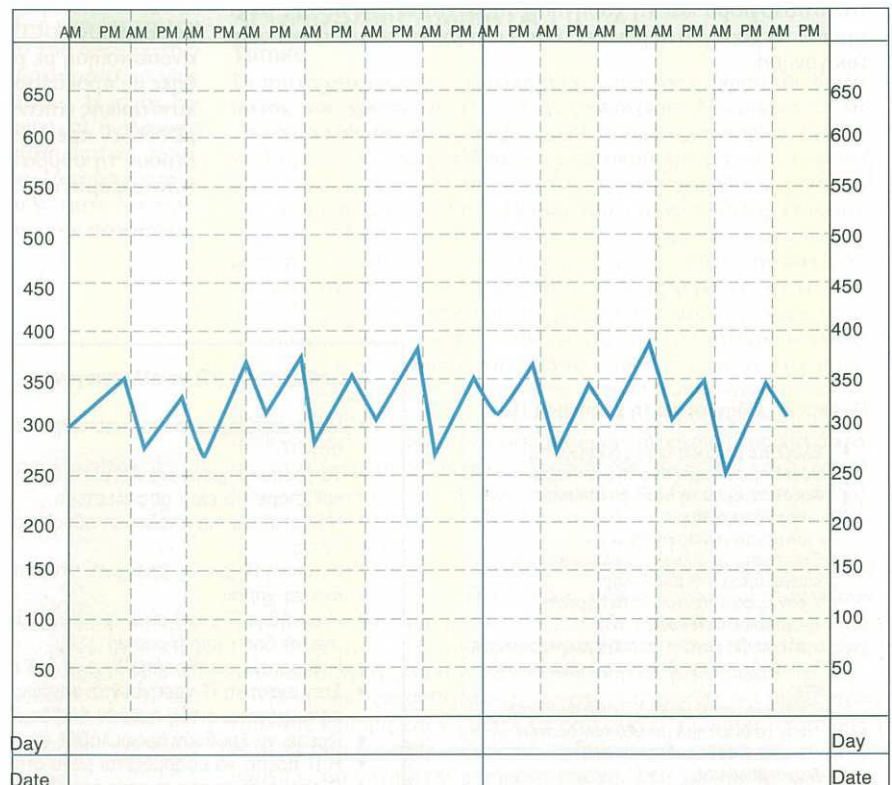
Φλεγμονή των αεροφόρων οδών

Το άσθμα είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος. Η φλεγμονή δημιουργεί οίδημα του βλεννογόνου, συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων, ειδικά ηωσινοφίλων, στην επιφάνεια του βλεννογόνου και στον αυλό, και πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Οι μεταβολές αυτές προκαλούν στένωση του αυλού των αεραγωγών και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Στη συνέχεια, οι αλλεργιογόνες και μη αλλεργιογόνες διεγέρσεις και τα νευρογενή ερεθίσματα προκαλούν περαιτέρω στένωση λόγω σύσπασης των βρογχικών λείων μυών.

ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Το άσθμα συγκαταλέγεται στις συνηθέστερες χρόνιες καταστάσεις. Συνολικά, το 10–15% των παιδιών και το 5–10% των ενηλίκων στο Δυτικό Κόσμο υποφέρουν από άσθμα. Τα πάσχοντα αγόρια είναι διπλάσια των κοριτσιών. Στους ενήλικες υπερισχύουν ελαφρώς οι γυναίκες, αλλά το βαρύ ή επικίνδυνο για τη ζωή άσθμα είναι δυο φορές συχνότερο στις γυναίκες.

Σήμερα, όλοι παραδέχονται ότι η διάδοση του άσθματος έχει ανοδική πορεία. Τα τελευταία 20 χρόνια τουλάχιστον έχει



Εικ. 2 Η ημερήσια και καθημερινή διακύμανση είναι χαρακτηριστική του άσθματος και ενδεικτική της αστάθειας των αεραγωγών. Οι πρωινές μέγιστες ροές είναι συνήθως μικρότερες από τις απογευματινές.

Πίνακας 1 Τύποι άσθματος

Τύπος άσθματος	Χαρακτηριστικά
Ατοπικό	Υψηλή IgE στον ορό, ευαισθητοποίηση σε συνήθη αλλεργιογόνα, παρουσία άλλων αλλεργικών νόσων
Πρώιμης έναρξης, μη ατοπικό	Συχνά βαρύ επίμονο άσθμα
Καθυστερημένης έναρξης, μη ατοπικό	Συχνά συνοδεύεται από ηωσινοφιλία, παραρρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες
Σχετιζόμενο με άλλη πνευμονοπάθεια	"Άσθματικό στοιχείο" χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, βρογχεκτασία
Σχετιζόμενο με αρτηρίτιδα	Σύνδρομο Churg-Strauss, οζώδης πολυαρτηρίτιδα
Προκαλούμενο από άσκηση	Συμπτώματα κατά την άσκηση, συχνό σε παιδιά
"Βηχική παραλλαγή"	Χρόνιος ξηρός βήχας, βρογχική υπεραντιδραστικότητα
Με ευαισθησία στην ασπιρίνη	Δυσανεξία στην ασπιρίνη, ρινίτιδα, ρινικοί πολύποδες
Επαγγελματικό	Επαγγελματική έκθεση κατά τη διάρκεια της εργασίας σε γρασιδί, ατμούς και αναθυμιάσεις

Πίνακας 2 Κλινικές εκδηλώσεις του άσθματος

Τύπος άσθματος	Εκδηλώσεις
Επεισοδιακό	Επεισόδια βήχα, συριγμός και δύσπνοια
Μεταβαλλόμενων συμπτωμάτων	Η βαρύτητα των συμπτωμάτων αλλάζει από μέρα σε μέρα, συχνά αυξανόμενη τη νύκτα και νωρίς το πρωί (πρωινή δυσφορία)
Μεταβαλλόμενης μέγιστης ροής	Η διακύμανση από μέρα σε μέρα και οι πρωινές τιμές (πρωινή πτώση) είναι χαρακτηριστικά. Η διακύμανση κατά 20% και πάνω είναι διαγνωστική του άσθματος
Απουσία συμπτωμάτων	Στο ήπιο άσθμα μπορεί να περάσουν ημέρες και εβδομάδες χωρίς συμπτώματα. Οι ασθενείς πάντως μπορούν να αλλάξουν τρόπο ζωής και να αποφεύγουν τα ερεθίσματα (π.χ. σωματική άσκηση)
Αναστρεψιμότητα	Στην πλειονότητα των ασθενών η απόφραξη των αεραγωγών είναι αναστρέψιμη. Η βελτίωση κατά 15% μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών ή στεροειδών θεωρείται ένδειξη αναστρεψιμότητας

διπλασιαστεί ο επιπολασμός του άσθματος. Οι εισαγωγές ασθματικών στα νοσοκομεία αυξήθηκαν στις δεκαετίες 1970 και 1980, αλλά σήμερα φαίνεται να σταθεροποιήθηκαν. Σε πολλές χώρες παρατηρήθηκε αύξηση των θανάτων από άσθμα στη δεκαετία του 1960. Έκτοτε, παρά την άνοδο της διάδοσης του άσθματος, η θνητότητα στον Δυτικό Κόσμο σταθεροποιήθηκε στο 10-15 ανά εκατομμύριο (Εικ. 3).

ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ

Γενετική του άσθματος

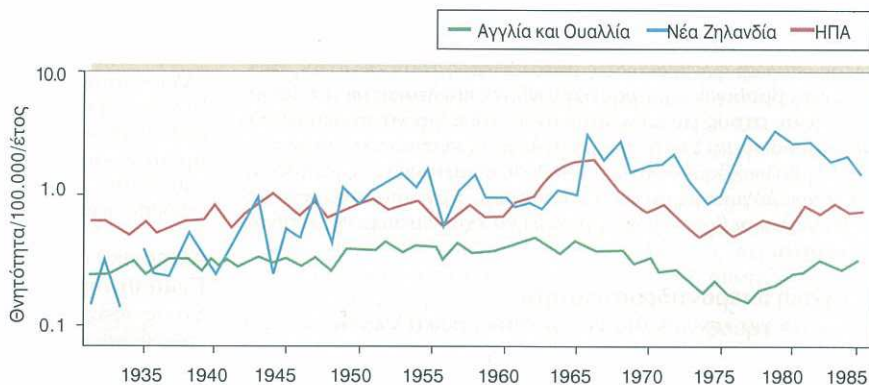
Εδώ και καιρό είναι γνωστό ότι στην αιτιολογία του άσθματος σημαντικό ρόλο έχουν οι γενετικοί παράγοντες. Ο ακριβής τρόπος κληρονομικότητας δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντικός. Το ιστορικό άσθματος και ατοπίας των γονέων αποτελεί την πιο αξιόπιστη ένδειξη της γενετικής επιρρέπειας. Η αναζήτηση γονιδίων σχετικών με το άσθμα, την ατοπία και τα συναφή κλινικά χαρακτηριστικά συνεχίζεται.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

Τέτοιοι παράγοντες ικανοί να επηρεάσουν την ανάπτυξη άσθματος είναι τα αλλεργιογόνα (βρώσιμα και εισπνεόμενα), οι ιώσεις, οι ρυπαντές (π.χ. καπνός τσιγάρου, SO₂, NO₂, όζον και σωματίδια) και τα επαγγελματικά αλλεργιογόνα. Η συσχέτιση είναι ευκολότερη με τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, όπως τα ακάρεα της σκόνης, τα οποία διευκολύνουν την ανάπτυξη άσθματος σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Η επίδραση των εν λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να είναι ισχυρότερη τους πρώτους μήνες της ζωής.

Πορεία του άσθματος

Ο συριγμός είναι ιδιαίτερα συνήθης στην αρχή της παιδικής ηλικίας. Στην πλειοψηφία τους αυτά τα παιδιά δεν έχουν ατοπία και τα συμπτώματα έχουν σχέση με αναπνευστικές ιώσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα παιδιά παύουν να έχουν συριγμό. Τα περισσότερα ασθματικά παιδιά έχουν ατοπία και οι κυριότεροι εκλυτικοί παράγοντες των συμπτωμάτων τους είναι τα αλλεργιογόνα, οι ιώσεις και η άσκηση. Στο 30-50% των παιδιών τα συμπτώματα του άσθματος εξαφανίζονται στην εφηβεία, αλλά ενίοτε επανεμφανίζονται μετά την ενηλικίωση. Ακόμα και όταν τα συμπτώματα εξαφανίζονται, οι ανωμαλίες της πνευμονικής λειτουργίας και η



Εικ. 3 Θνητότητα του άσθματος σε Αγγλία και Ουαλλία, Νέα Ζηλανδία και ΗΠΑ. Στη δεκαετία του 1980 σημειώθηκε πτώση της θνητότητας στις ΗΠΑ αλλά αύξηση στη Νέα Ζηλανδία. (Holgate ST, Church MK 1993 Allergy, London: Gower Medical Publishing.)

βρογχική υπεραντιδραστικότητα μπορεί να παραμείνουν.

Το άσθμα μπορεί να πρωτοεμφανιστεί μετά την ενηλικίωση (άσθμα καθυστερημένης έναρξης), να διατηρηθεί και μετά την παιδική ηλικία ή να επανεμφανιστεί μετά από περίοδο ύφεσης. Το καθυστερημένης έναρξης άσθμα συχνά δεν είναι ατοπικό και σε μερικούς μπορεί να συνδέεται

με επαγγελματική έκθεση σε αλλεργιογόνα. Εκτός από τα αλλεργιογόνα και τις ρυπαντικές ουσίες, οι ιώσεις παραμένουν σύνηθες έναυσμα για τα συμπτώματα. Το ήπιο διαλείπον άσθμα μπορεί να βελτιωθεί στο ενήλικο άτομο, αλλά το βαρύ άσθμα συχνά προκαλεί συνεχή επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας και μονιμοποίηση της απόφραξης των αεραγωγών.

Άσθμα - Ορισμός και χαρακτηριστικά

- Το άσθμα είναι μία από τις συνηθέστερες χρόνιες παθήσεις.
- Η συχνότητα εμφάνισής του έχει ανοδική τάση.
- Τα συμπτώματα του άσθματος μπορεί να εξαφανιστούν στην εφηβεία, αλλά μερικές φορές επανεμφανίζονται στον ενήλικο.
- Η αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα του άσθματος.
- Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα απαντάται στους περισσότερους ασθματικούς αλλά όχι σε όλους.
- Τα περισσότερα παιδιά έχουν ατοπικό άσθμα με στοιχεία άλλων αλλεργικών νόσων.
- Η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών είναι πιθανώς το πιο σταθερό σύμπτωμα.

ΑΣΘΜΑ 4 – ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ

Για να εκτιμηθεί η σοβαρότητα πρέπει να μελετηθεί η συχνότητα των συμπτωμάτων, το επίπεδο της πνευμονικής λειτουργίας, η συχνότητα και η βαρύτητα των παροξυσμών και, εάν ήδη χορηγείται θεραπεία, οι απαιτήσεις σε φάρμακα (Πίνακας 1). Το ιστορικό προηγούμενης εισαγωγής σε νοσοκομείο και ανάγκης για αερισμό πρέπει επίσης να ανησυχήσει τον ιατρό.

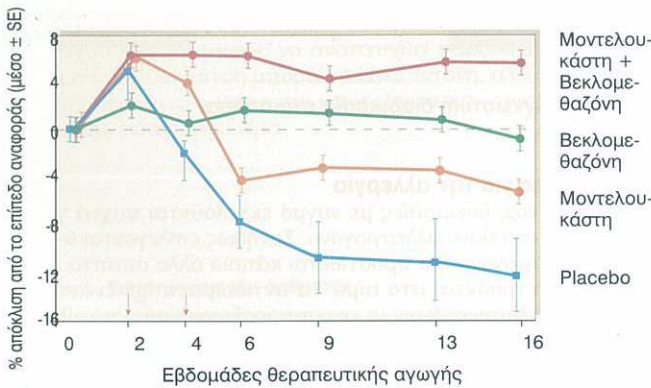
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η φαρμακευτική αγωγή για το άσθμα αποβλέπει στη θεραπεία της υποκείμενης φλεγμονής και τον έλεγχο των συμπτωμάτων (Πίνακας 2). Προτιμάται η τοπική θεραπεία με εισπνοές επειδή οι απαιτούμενες δόσεις είναι μικρές και οι παρενέργειες ελάχιστες.

Αντιφλεγμονώδης θεραπεία

Το χρωμογλυκικό νάτριο και η νεδοκρομίλη έχουν αντιφλεγμονώδη ενέργεια αλλά είναι λιγότερο δραστικά από τα στεροειδή. Στον ενήλικο χορηγούνται εισπνεόμενα στεροειδή ως θεραπεία πρώτης γραμμής (Εικ. 1). Οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες. Στους παροξυσμούς του άσθματος χορηγείται μικρής διάρκειας αγωγή με στεροειδή από το στόμα, αλλά το βαρύτερο άσθμα μπορεί να χρειαστεί τακτική χορήγηση στεροειδών από το στόμα. Η δόση αυτών των στεροειδών πρέπει να κρατείται σε ελάχιστα επίπεδα με την προσθήκη μεγάλων δόσεων εισπνεόμενων στεροειδών και άλλης συμπληρωματικής θεραπείας. Ο ασθενής πρέπει να προειδοποιείται για τις πιθανές παρενέργειες.

Προσφάτως άρχισαν να χρησιμοποιούνται ανταγωνιστές του υποδοχέα λευκοτριενίων, όπως η μοντελουκάστη και η ζαφιλουκάστη. Χορηγούνται από το στόμα και είναι χρήσιμο συμπλήρωμα της αντιφλεγμονώδους θεραπείας (Εικ. 2). Μπορεί να φανούν πολύ χρήσιμοι στο ευαίσθητο στην ασπιρίνη και στο προκαλούμενο από άσκηση άσθμα. Η θεοφυλλίνη είναι αποτελεσματικό βρογχοδιασταλτικό με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.



Εικ. 2 Η προσθήκη στη βεκλομεθαζόνη μοντελουκάστης, ανταγωνιστή των λευκοτριενίων, έχει προσθετική επίδραση στην FEV₁. (Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al. 1999 Am J Respir Crit Care Med 160: 1862–68.)

Πίνακας 1 Διαβαθμίσεις της σοβαρότητας του άσθματος

	Κατηγορία 1 Ήπιο διαλείπον	Κατηγορία 2 Ήπιο επίμονο	Κατηγορία 3 Μέτριο	Κατηγορία 4 Βαρύ
Ημερήσια συμπτώματα	< 1/εβδομάδα	> 1/εβδομάδα	> 1/ημέρα	Συνεχή
Νυκτερινά συμπτώματα	< 2/μήνα	> 2/μήνα	> 1/εβδομάδα	Τις περισσότερες νύκτες
FEV ₁	Κανονικός	Κανονικός	> 60% – < 80% προβλεπόμενης	≤ 60%
Μεταβολές μέγιστης ροής	< 20%	20–30%	> 30%	> 30%
Ανάγκη βρογχοδιασταλτικού	Περιστασιακή	< 1/ημέρα	Καθημερινή χρήση	Πολλές φορές την ημέρα
Παροξυσμός	Συχνά αυτοπεριοριζόμενος	Επηρεάζει τη δραστηριότητα, μπορεί να χρειαστεί per os στεροειδή	Επηρεάζει τη δραστηριότητα και τον ύπνο, χρειάζεται per os στεροειδή	Συχνοί και μπορεί να είναι σοβαροί

Η παρουσία ενός χαρακτηριστικού μεγαλύτερης σοβαρότητας τοποθετεί τον ασθενή σε ανώτερη κατηγορία (Global Initiative for Asthma, NHLBI/WHO Report)

Κατηγορία 1 (ήπιο διαλείπον)	Κατηγορία 2 (ήπιο επίμονο)	Κατηγορία 3 (μέτριο)	Κατηγορία 4 (βαρύ)	Προφυλακτικά	Συμπτωματικά
Καθόλου	1. Μικρή δόση στεροειδών με εισπνοή (200-800 μg/ημέρα) ή χρωμογλυκικό Na ή νεδοκρομίλη	1. Μεγαλύτερη δόση εισπνεόμενων στεροειδών (800-1600 μg/ημέρα) 2. Μακράς δράσης β ₂ αγωνιστές 3. Ανταγωνιστές λευκοτριενίων	1. Μεγάλες δόσεις εισπνεόμενων στεροειδών (> 1600 μg/ημέρα) 2. Μακράς δράσης β ₂ αγωνιστές 3. Ανταγωνιστές λευκοτριενίων 4. Θεοφυλλίνη βραδείας αποδέσμευσης 5. Στεροειδή per os (ελάχιστη δυνατή δόση)		
1. Βραχείας δράσης β ₂ αγωνιστές, κατά τις ανάγκες	1. Βραχείας δράσης β ₂ -αγωνιστές, κατά τις ανάγκες	1. Βραχείας δράσης β ₂ -αγωνιστές, κατά τις ανάγκες	1. Βραχείας δράσης β ₂ αγωνιστές κατά τις ανάγκες 2. Εισπνεόμενα αντιχολινεργικά		

Εικ. 1 Στάδια της θεραπείας του άσθματος. Ανάλογα με το βαθμό της σοβαρότητας επιλέγεται το κατάλληλο επίπεδο θεραπείας. Στη διάρκεια της παρακολούθησης, η ενίσχυση ή ελάφρυνση της θεραπείας εξαρτάται από την ανταπόκριση του ασθενούς, από τα παραμένοντα συμπτώματα και από την πνευμονική λειτουργία. Η σειρά της επιπρόσθετης θεραπείας σε κάθε στάδιο μπορεί να αλλάξει.

Πίνακας 2 Στόχοι της θεραπείας

- Να παραμείνει ο ασθενής ασυμπτωματικός
- Να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος παροξυσμών
- Να μην περιοριστούν οι καθημερινές δραστηριότητες και η άσκηση
- Να διατηρηθεί η πνευμονική λειτουργία όσο το δυνατόν φυσιολογική
- Να ελαχιστοποιηθούν οι ανάγκες για βρογχοδιασταλτικά
- Να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειες των φαρμάκων

Συμπτωματική θεραπεία

Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι αγωνιστές των β₂-υποδοχέων είναι η σαλβουταμόλη και η τερβουταλίνη. Χορηγούνται όσο χρειάζεται για τα διαλείποντα συμπτώματα, αλλά στο βαρύ επίμονο άσθμα συνιστάται η τακτική χρήση τους. Η σαλμετερόλη και η φορμοτερόλη έχουν παρατεταμένη βρογχοδιασταλτική δράση. Χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα βελτιώνουν τον έλεγχο του άσθματος και προλαμβάνουν τα νυκτερινά συμπτώματά του. Το βρωμιοόχο ιπρατρόπιο, με αντιχολινεργικές ιδιότητες, εισπνεόμενο προκαλεί βρογχοδιαστολή.

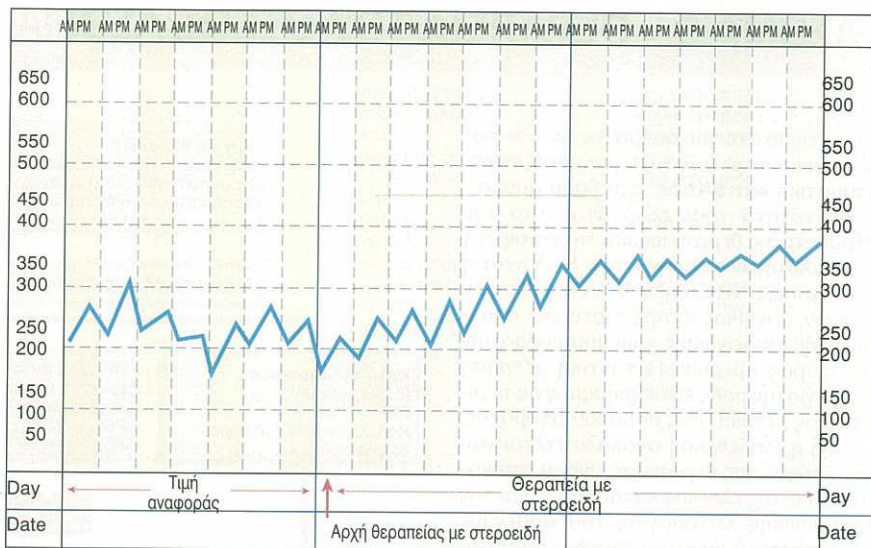
ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΕΙΣΠΝΟΗΣ

Δοσιμετρική συσκευή (MDI)

Το φάρμακο περιέχεται σε φιαλίδιο με πτητικό αέριο χλωροφθοράνθρακα (CFC, chlorofluorocarbon) υπό πίεση. Ο CFC έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη στιβάδα του όζοντος και αντικαθίσταται με αέρια περισσότερο ακίνδυνα για το όζον. Κανονικά, μόνο το 10–15% του φαρμάκου αποτίθεται στον πνεύμονα και το υπόλοιπο καταπίπτει. Έχει μεγάλη σημασία η κανονική χρήση της MDI (metered-dose inhaler) και ο συντονισμός της εισπνοής με την απελευθέρωση του φαρμάκου. Μία παραλλαγή της MDI είναι η συσκευή που ενεργοποιείται με την προσπάθεια προς εισπνοή



Εικ. 3 Συνήθειες συσκευές εισπνοών: (α) Acuhalor, (β) Easibreathe, (γ) δοσιμετρική συσκευή (MDI).



Εικ. 4 Διάγραμμα μέγιστης ροής και ανταπόκριση στη θεραπεία. Πριν από τη θεραπεία, η μέγιστη ροή παρουσιάζει μεγαλύτερες διακυμάνσεις. Δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση στεροειδών η μέγιστη ροή βελτιώνεται και ελαττώνεται η ημερήσια και η καθημερινή διακύμανση.

και έτσι ο ασθενής δεν υποχρεώνεται να συντονίζει αυτός τη χορήγηση (Εικ. 3). Ένας άλλος τρόπος είναι η χρησιμοποίηση θαλάμου νεφοποίησης (spacer), μέσα στον οποίο απελευθερώνεται το φάρμακο πριν εισπνευστεί. Οι συσκευές αυτές είναι προτιμότερες επειδή δεν απαιτούν συντονισμό, το εισαγόμενο στον πνεύμονα φάρμακο είναι περισσότερο και η εναπόθεση στο φάρυγγα μικρότερη.

Συσκευές εισπνοής Ξηρής σκόνης (DPI)

Περιέχουν κονιοποιημένο φάρμακο. Απαιτείται ορισμένη εισπνευστική προσπάθεια για να μεταφερθούν τα μικρά σωματίδια από τη συσκευή στους αεραγωγούς. Η DPI (dry-powder inhaler) δε χρειάζεται προωθητικό αέριο και δεν επηρεάζεται από τις νέες οδηγίες που απαγορεύουν τη χρήση CFC.

Νεφοποιητές

Στις συσκευές αυτές ο αέρας υπό υψηλή πίεση διέρχεται μέσα από το διάλυμα του φαρμάκου και δημιουργείται ομίχλη την οποία εισπνέει ο ασθενής μέσω προσωπίδας. Υπάρχουν και νεφοποιητές που λειτουργούν με ηλεκτρισμό ή με οξυγόνο υπό υψηλή πίεση. Είναι πολύ χρήσιμοι για τη θεραπεία του οξέος βαρέος άσθματος, καθώς και για τα μικρά παιδιά, επειδή δεν απαιτούν εισπνευστική προσπάθεια.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

Η ελάττωση της έκθεσης σε αλλεργιογόνες και ερεθιστικές ουσίες μπορεί να ελαττώσει τα συμπτώματα, την αντιδραστικότητα των βρόγχων και τις ανάγκες για φάρμακα. Τα μέτρα αποφυγής των ακάρεων της σκόνης περιλαμβάνουν την εξάλειψη των εστιών σκόνης και την εξολόθρευση των ακάρεων. Στους αλλεργικούς σε τρίχες ζώων συνιστάται η απομάκρυνση των οικόσιτων ζώων. Η ανάπτυξη μούχλας μπορεί να αποτραπεί μειώνοντας την υγρασία στους εσωτερικούς χώρους. Οι κατασπίριδες εξολοθρεύονται με εντομοκτόνα και η καλή καθαριότητα προλαμβάνει

την επανεμφάνισή τους. Για τους ευαίσθητους στη γύρη, χρήσιμα μέχρι ενός βαθμού είναι τα απλά μέτρα, όπως η αποφυγή εξόδου στο ύπαιθρο τις ημέρες που η γύρη είναι αυξημένη.

Οι πάσχοντες από άσθμα δεν πρέπει να καπνίζουν και πρέπει να αποφεύγουν χώρους με καπνιστές. Κινδυνεύουν πολύ περισσότερο να αναπτύξουν απόρραξη των αεραγωγών.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Έχει μεγάλη σημασία για τους ασθενείς να κατανοήσουν τη νόσο τους και να αναλάβουν την αντιμετώπιση της μόλις αυτή τεθεί υπό έλεγχο (Πίνακας 3). Είναι χρήσιμο να προσδιοριστεί η καλύτερη μέγιστη ροή που πέτυχε ο ασθενής (ατομικό ρεκόρ). Πρέπει να καταστούν ικανοί να αυξομειώνουν το επίπεδο της θεραπείας ανάλογα με τα συμπτώματα, την αναγκαιότητα ανακούφισης με βρογχοδιασταλτικό και τη διακύμανση της μέγιστης ροής (Εικ. 4). Είναι απαραίτητο να δοθούν στον ασθενή γραπτές οδηγίες στις οποίες θα τονίζεται ο τρόπος παρακολούθησης, οι ενδείξεις για ενίσχυση ή ελάττωση της θεραπείας και το πότε θα ζητήσει ιατρική βοήθεια.

Πίνακας 3 Στάδια της θεραπείας του άσθματος

Επιβεβαιώστε τη διάγνωση και εκτιμήστε τη βαρύτητα του άσθματος	Ιστορικό, εξέταση, παρακολούθηση μέγιστης ροής και σπυρομετρία
Επιλέξτε την κατάλληλη φαρμακοθεραπεία	Βαθμιαία χορήγηση
Αποφυγή αλλεργιογόνων	Παροχή κατάλληλων οδηγιών
Θεραπεία συντήρησης	Ρυθμίστε τη δοσολογία
Ενημέρωση	Βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής κατανοεί τη νόσο και τις επιπτώσεις της
Σχέδιο αντιμετώπισης	Προσαρμοστικότητα της θεραπείας

Άσθμα – Θεραπεία του χρόνιου άσθματος

- Στην αρχή απαιτείται μικρής διάρκειας χορήγηση στεροειδών από το στόμα για να ελεγχθεί η νόσος και να επιτευχθεί η μέγιστη πνευμονική λειτουργία.
- Η τακτική χρήση β₂-αγωνιστών δείχνει ότι πρέπει να αυξηθεί η προφυλακτική θεραπεία.
- Η παρακολούθηση των συμπτωμάτων και της μέγιστης ροής δείχνει αν πρέπει να ενταθεί ή να ελαττωθεί η θεραπεία.
- Η τακτική παρακολούθηση συνιστάται στην αρχή μέχρι να τεθεί το άσθμα υπό έλεγχο.
- Να εξετάζετε τον τρόπο χρήσης της συσκευής εισπνοών σε κάθε επίσκεψη.
- Πριν αυξήσετε τη θεραπεία βεβαιωθείτε αν τηρεί ο ασθενής τις οδηγίες για τη θεραπεία και την αποφυγή αλλεργιογόνων.
- Πριν ελαττωθεί η θεραπεία πρέπει το άσθμα να είναι υπό έλεγχο επί 3 μήνες.

ΠΑΙΔΙΚΟ ΑΣΘΜΑ 2 – ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία πρέπει να αποβλέπει στη φυσιολογική και απρόσκοπτη ζωή του παιδιού και την αποτροπή των παροξύνσεων. Αυτό επιτυγχάνεται μόνο με κατανόηση των αιτιολογικών παραγόντων και με θετική προσέγγιση στην προληπτική θεραπεία. Οι γονείς συχνά είναι απρόθυμοι να χορηγούν τακτικά φάρμακα στα παιδιά τους, ειδικά στεροειδή, φοβούμενοι τις παρενέργειες. Τα μεγαλύτερα παιδιά μπορεί να μη θέλουν να έχουν τις συσκευές εισπνοών στο σχολείο, επειδή τους θυμίζουν την πάθησή τους. Εάν τους εξηγηθεί το πρόβλημα και ο λόγος εφαρμογής των προτεινόμενων μέτρων θα συμμορφωθούν περισσότερο με τις οδηγίες.

Τα γενικά μέτρα περιλαμβάνουν την αποφυγή των αλλεργιογόνων που προσδιόρισε η δερματική δοκιμασία και των ερεθιστικών ουσιών όπως ο καπνός του τσιγάρου. Εκτός από τις γραπτές οδηγίες, που οι γονείς μπορούν να διαβάσουν όταν θέλουν, οι προφορικές εξηγήσεις είναι συχνά πολύ χρήσιμες.

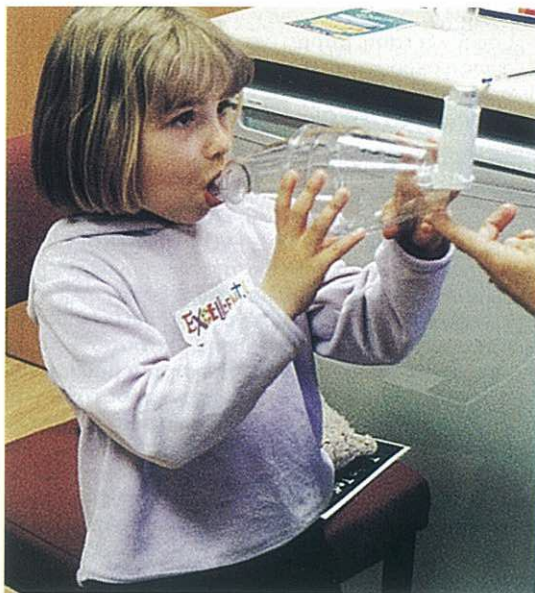
Η θεραπεία του άσθματος βασίζεται στα φάρμακα. Η επιλογή φαρμάκου και οδού χορήγησης εξαρτάται από την ηλικία του παιδιού και τη βαρύτητα της νόσου. Προτιμάται η χρήση συσκευής εισπνοών, επειδή η δόση του φαρμάκου είναι μικρή και οι παρενέργειες ελάχιστες. Τα παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω πρέπει να μπορούν να τη χρησιμοποιήσουν. Οι παραδοσιακές δοσιμετρικές συσκευές εισπνοών (MDI, metered dose inhalers) ίσως δεν είναι κατάλληλες για πολλά παιδιά επειδή απαιτούν καλή τεχνική. Για να λυθεί αυτό το πρόβλημα έχουν επινοηθεί διάφορες συσκευές. Η προσαρμογή θαλάμου (spacer) στη συσκευή εισπνοών αυξάνει την ποσότητα του φαρμάκου που αποτίθεται στους πνεύμονες και μειώνει την εμφάνιση τοπικών και συστηματικών παρενεργειών (Εικ. 1). Πάντως, οι συσκευές με spacer είναι ογκώδεις. Οι συσκευές που ενεργοποιούνται με την αναπνοή καταργούν την ανάγκη συντονισμού, όπως και μερικές συσκευές ξηρής σκόνης.

Τα κάτω των 5 ετών παιδιά χρειάζονται θάλαμο ή νεφελοποιητή για την αποτελεσματική χορήγηση του φαρμάκου. Για τα παιδιά άνω των 5 ετών οι νεφελοποιητές πρέπει να χρησιμοποιούνται για την επείγουσα θεραπεία του οξέος άσθματος.

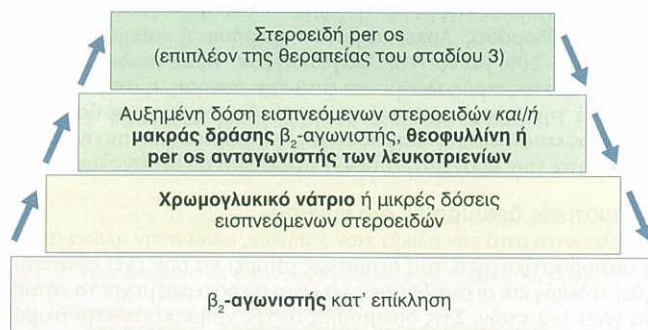
ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρέπει να χορηγείται στα περισσότερα πάσχοντα παιδιά. Η εκλογή αντιφλεγμονώδους θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου και από την ικανότητα του ασθενούς να συμμορφωθεί με τις πολλές δόσεις. Μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για το ατοπικό άσθμα είναι οι εισπνοές χρωμογλυκικού ή νεδοκρομιλικού νατρίου. Έχουν όμως μικρή ημίσεια ζωή και απαιτούνται τουλάχιστον 4 δόσεις την ημέρα, ενώ είναι και λιγότερο δραστικά από τα εισπνεόμενα στεροειδή. Πολλά από τα τελευταία μπορούν να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα, ενισχύοντας τη συμμόρφωση.

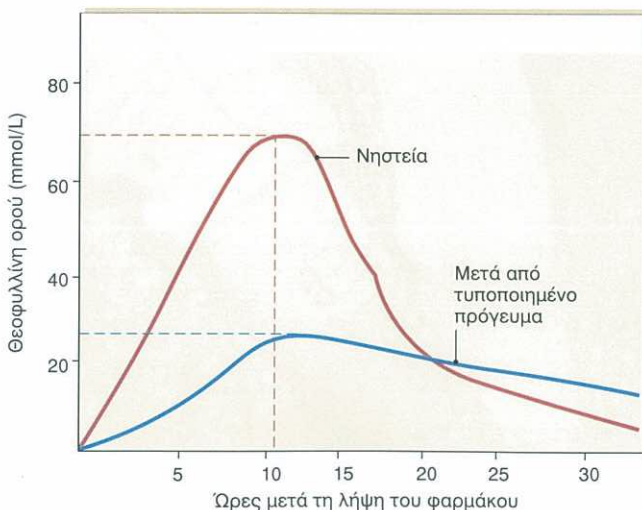
Η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται ώστε να επιτυγχάνει τον άριστο έλεγχο των συμπτωμάτων. Μερικά από τα νεότερα εισπνεόμενα στεροειδή λέγεται ότι έχουν μικρότερη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα. Μολονότι υπάρχει προβληματισμός για τις παρενέργειες των στεροειδών, ειδικά την επίδρασή τους στην ανάπτυξη και τον επινεφριδικό άξονα, τα εισπνεόμενα στεροειδή αποδείχθηκαν ασφαλή κάτω από 1 mg/ημέρα. Η επίπτωση του άσθματος στην ανάπτυξη μπορεί να υπερβαίνει αυτήν των παρενεργειών οποιασδήποτε θεραπείας. Συνήθης τοπική παρενέργεια είναι η στοματοφαρυγγική καντιντίαση, η οποία μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση spacer και ξέπλυμα του στόματος μετά τη λήψη της δόσης.



Εικ. 1 Παιδί που χρησιμοποιεί θάλαμο εισπνοών (volumatic).



Εικ. 2 Θεραπεία κατά στάδια για το παιδικό άσθμα.

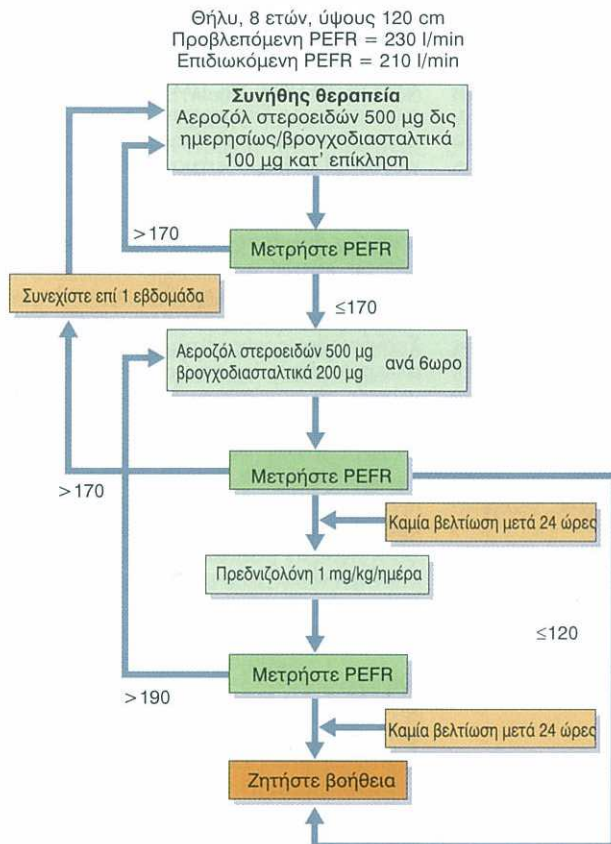


Εικ. 3 Διακυμάνσεις της απορρόφησης της θεοφυλλίνης στα παιδιά από την πρόσληψη τροφής.

ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρέπει να χορηγείται κυρίως σε επείγουσες περιπτώσεις, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και προληπτικά πριν από την άσκηση. Καταλληλότεροι είναι οι βραχείας δράσης β_2 -αγωνιστές, όπως η σαλβουταμόλη και η τερβουταλίνη, χορηγούμενοι με συσκευή εισπνοών. Τα κάτω των 2 ετών παιδιά ανταποκρίνονται καλύτερα στα αντιχολινεργικά, όπως το ιπρατρόπιο. Στο μέτριο έως βαρύ άσθμα ή όταν υπάρχει νυκτερινός βασανιστικός βήχας στα εισπνεόμενα στεροειδή προστίθεται ένας μακρότερης δράσης β_2 -αγωνιστής (π.χ. σαλμετερόλη ή εφορμοτερόλη) και η χορήγηση γίνεται δύο φορές την ημέρα (Εικ. 2).

Η θεοφυλλίνη από το στόμα χρησιμοποιήθηκε επί πολλά χρόνια με επιτυχία στη θεραπεία του παιδικού άσθματος. Τα σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης σε σχήμα δύο χορηγήσεων την ημέρα είναι χρήσιμα για το βαρύτερο άσθμα. Η δοσολογία της θεοφυλλίνης και τα επίπεδά της στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή (Εικ. 3).



Εικ. 4 Τυπικό σχέδιο θεραπείας του άσθματος. Σε όλους τους ασθενείς με άσθμα πρέπει να δοθούν γραπτές οδηγίες αντιμετώπισης των παροξύνσεων. (Holgate ST, Church M 1996 Allergy, Gower Publishing.)

ΣΧΕΔΙΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Σε όλους τους ασθενείς, εκτός από τους πάσχοντες από πολύ ήπιο άσθμα, πρέπει να χορηγηθεί γραπτό σχέδιο θεραπείας, στο οποίο θα περιλαμβάνονται μετρήσεις της μέγιστης ροής (Εικ. 4). Τα παιδιά και οι γονείς τους πρέπει να παροτρύνονται να επιφέρουν αλλαγές στο σχέδιο, ανάλογα με τη συχνότητα των συμπτωμάτων και τις διακυμάνσεις της μέγιστης ροής (Εικ. 5).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Συχνά θεωρείται δεδομένο ότι τα περισσότερα ασθματικά παιδιά θα θεραπευθούν μεγαλώνοντας. Από μακροχρόνιες παρακολουθήσεις προκύπτει ότι αυτό δεν είναι πάντοτε αληθές. Τα μισά περίπου παιδιά με άσθμα βελτιώνονται αρκετά στην εφηβεία και δεν χρειάζονται περαιτέρω θεραπεία. Πολλά όμως, εκτελώντας κάποια δοκιμασία κόπωσης, φαίνεται να διατηρούν τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Σε μερικά επανεμφανίζονται τα συμπτώματα και μετά την ενηλικίωση. Το πιο βαρύ και χρόνιο άσθμα, αν παραμείνει χωρίς την κατάλληλη θεραπεία, μπορεί να προκαλέσει μόνιμη διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας. Η ήβη και η ανάπτυξη μπορεί να καθυστερήσουν αλλά τελικά το ανάστημα συχνά είναι κανονικό.



Εικ. 5 Η παρακολούθηση της μέγιστης ροής στο σπίτι είναι αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας του παιδικού άσθματος.

Παιδικό άσθμα – Θεραπεία

- Γενικά το άσθμα υποδιαγιγνώσκεται και θεραπεύεται ατελώς.
- Η θεραπεία πρέπει να αποβλέπει στην επίτευξη ομαλής ζωής.
- Ζωτική σημασία έχει η αποφυγή των αλλεργιογόνων.
- Η θεραπεία με συσκευή εισπνοών προτιμάται λόγω των ελάχιστων παρενεργειών.
- Στα παιδιά κάτω των 5 ετών απαιτείται MDI με spacer.
- Στα παιδιά με συχνότερα συμπτώματα πρέπει να χορηγείται αντιφλεγμονώδης θεραπεία με χρωμογλυκικό νάτριο ή εισπνεόμενα στεροειδή.
- Το ατελώς θεραπευόμενο άσθμα μπορεί να προκαλέσει μόνιμη διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας.

ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ 1 – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ατοπική δερματίτιδα (AD, atopic dermatitis) ή ατοπικό έκζεμα είναι χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης δερματοπάθεια (Εικ. 1). Συχνά συνδέεται με άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα ως τρίτη συνιστώσα της ατοπικής τριάδας. Έχει σημαντικές επιπτώσεις στα πάσχοντα παιδιά, τις οικογένειές τους και την κοινωνία γενικότερα. Οι παράγοντες που δημιουργούν στρες στην οικογένεια είναι η στέρηση του ύπνου, οι απουσίες από το σχολείο και την εργασία, ο χρόνος που απαιτείται για την περιποίηση των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα και το οικονομικό κόστος.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Επιπολασμός

Η AD είναι συνήθης πάθηση των παιδιών και των εφήβων σε όλο τον κόσμο. Κατά μέσο όρο, προσβάλλει πάνω από το 10% των παιδιών σε κάποιο σημείο της ζωής τους, αν και τα περισσότερα περιστατικά είναι ελαφρά. Πρόσφατα στοιχεία από τη μελέτη ISSAC δείχνουν ευρεία διακύμανση του επιπολασμού στις διάφορες χώρες. Στα παιδιά ηλικίας 6–7 ετών ο επιπολασμός κυμάνθηκε από κάτω του 2% (Ιράν) έως άνω του 16% (Ιαπωνία και Σουηδία), ενώ στους εφήβους (13–14 ετών) από κάτω του 1% (Αλβανία) έως άνω του 17% (Νιγηρία). Οι υψηλότεροι επιπολασμοί της AD αναφέρθηκαν στην Αυστραλία και στη Βόρεια Ευρώπη, ενώ οι χαμηλότεροι στην Ανατολική και Κεντρική Ευρώπη και στην Ασία. Σαν τις άλλες ατοπικές νόσους, π.χ. άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα, ο επιπολασμός της AD αυξήθηκε σημαντικά τα τελευταία 30 χρόνια. Οι παραπομπές στις υπηρεσίες δευτεροβάθμιας περίθαλψης είναι σχετικά σπάνιες, επειδή οι περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζονται από ιδιώτες ιατρούς.



Εικ. 1 Έκζεμα καμπικών περιοχών σε ατοπικό παιδί, με χαρακτηριστικές ερυθματώδεις, αποφολιδωμένες βλάβες.

Πορεία

Η AD αρχίζει νωρίς (Εικ. 2) και στο μεγαλύτερο μέρος των μικρών παιδιών η κατάσταση βελτιώνεται πριν γίνουν 5 ετών. Πολλά όμως από αυτά τα παιδιά αναπτύσσουν αναπνευστικές αλλεργικές παθήσεις, όπως άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα. Σε κάποιο βαθμό, η πρόγνωση εξαρτάται από τη βαρύτητα, δηλ. η πιο σοβαρή νόσος αρχίζει νωρίτερα και έχει την τάση να επιμένει. Υπάρχουν πρόσφατες αναφορές και για την επανεμφάνιση της AD σε εφήβους, οι οποίοι φαινομενικά είχαν ιαθεί κατά την παιδική ηλικία. Στους ενηλίκους η AD συνήθως συνεχίζεται από την παιδική ηλικία και σπανίως εμφανίζεται για πρώτη φορά.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Ανάπτυξη

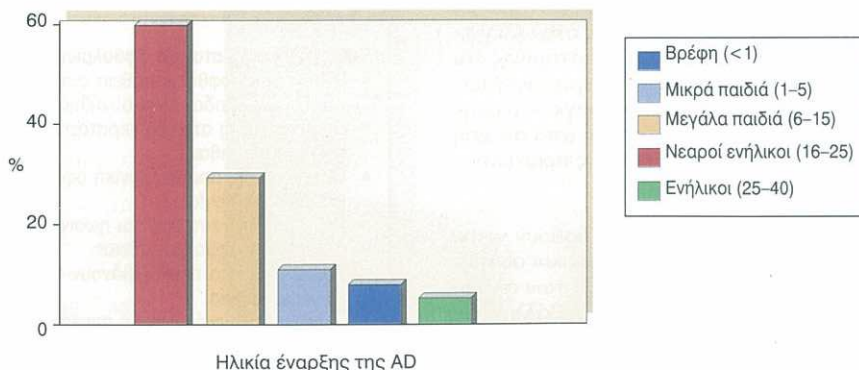
Η υφή του δέρματος είναι ανώμαλη με ελαττωματικό λιπιδικό φραγμό που προκαλεί αυξημένες απώλειες νερού από την επιδερμίδα. Δεν είναι γνωστό αν αυτό οφείλεται σε ανώμαλο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Οι απαραίτητοι για την ανάπτυξη της AD γενετικοί παράγοντες περιλαμβάνουν ανοσιακές ανωμαλίες (ατοπία) και υπερευαισθησία του δέρματος. Οι επιρροές του περιβάλλοντος, όπως π.χ. η έκθεση σε αλλεργιογόνες και ερεθιστικές ουσίες, ειδικά στην αρχή της ζωής, έχουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση της νόσου. Ο κλινικός φαινότυπος σε κάθε άτομο καθορίζεται από την περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών, ανοσιακών και βιολογικών ανωμαλιών και περιβαλλοντικών επιδράσεων (Εικ. 3). Η άποψη αυτή ενισχύεται από τις ευρείες διακυμάνσεις του επιπολασμού όχι μόνο μεταξύ χωρών αλλά και μέσα στην ίδια χώρα. Η περαιτέρω έκθεση σε αλλεργιογόνα, η λοίμωξη και το στρες είναι πιθανόν

να προκαλέσουν παρόξυνση της νόσου. Η διεργασία είναι όμοια με αυτήν άλλων ατοπικών νόσων, όπως το άσθμα και η ρινίτιδα, μολονότι το προσβαλλόμενο όργανο είναι διαφορετικό σε κάθε νόσο.

Ρόλος των αλλεργιογόνων

Ο ρόλος των τροφών, όπως το γάλα και τα αυγά, στη βρεφική ηλικία και των αερομεταφερόμενων αλλεργιογόνων, όπως τα ακάρεα της σκόνης, στην παιδική ηλικία είναι εν γένει γνωστός. Ωστόσο, η κατά 80% θετικότητα των δερμοαντιδράσεων με νυγμό δεν συμφωνεί πάντοτε με τη βαρύτητα της νόσου. Για τον λόγο αυτόν, η πρόκληση με τροφές πρέπει να εκτελείται για να ανακαλύπτεται η ύπαρξη ευαισθησίας σ' αυτά τα αλλεργιογόνα. Το 50% περίπου των παιδιών με AD έχουν κλινική αντιδραστικότητα στις πρωτεΐνες. Τα μικρότερα παιδιά και όσα έχουν σοβαρή νόσο έχουν περισσότερες πιθανότητες να είναι αλλεργικά σε τροφές. Το αυγό, το γάλα, το φιστίκι, η σόγια και το σιτάρι καλύπτουν το 70% περίπου των θετικών δοκιμασιών πρόκλησης με τροφές. Η AD μπορεί επίσης να προκληθεί και με άμεση επαφή του δέρματος με την τροφή.

Στα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενηλίκους η τροφική αλλεργία έχει μικρότερη σημασία, αλλά αιτιολογικό ρόλο μπορεί να έχουν τα αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα, όπως ακάρεα της οικιακής σκόνης και μούχλες. Σε διάφορες μελέτες, με τις επιδερμικές δοκιμασίες (νυγμού και επαφής) βρίσκεται στο 20–60% των ασθενών ευαισθησία σε αντιγόνα των ακάρεων. Η εισπνοή αλλεργιογόνων από ασθενείς με άσθμα και AD μπορεί να προκαλέσει παρόξυνση των δερματικών βλαβών και η αποφυγή των ακάρεων της σκόνης με καλύμματα των κρεβατιών να οδηγήσει σε ύφεση.



Εικ. 2 Η ατοπική δερματίτιδα αρχίζει σε μικρή ηλικία. (Wuchlich B 1996 Epidemiology and natural history of atopic dermatitis. Allergy Clin Immunol Int 8: 77–82.)

Ρόλος της λοίμωξης

Οι πάσχοντες από AD αναπτύσσουν συχνά ιογενείς, μικροβιακές και μυκητικές δερματικές λοιμώξεις. Τα συνηθέστερα παθογόνα του δέρματος είναι *Staphylococcus aureus* και β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκοι. Οι ανοσιακές και φλεγμονώδεις επιδράσεις του *S. aureus* περιλαμβάνουν την απελευθέρωση εξωτοξινών και ενζύμων και πιθανώς μηχανισμούς πυροδοτούμενους από το μικροβιακό DNA. Οι τοξίνες των εν λόγω μικροοργανισμών μπορούν να δράσουν ως υπεραντιγόνα και να μεσολαβήσουν σε φλεγμονώδεις δερματικές βλάβες αποτελούμενες κυρίως από ενεργοποιημένα T κύτταρα και μονοκύτταρα. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγήσει την αιφνίδια επιδείνωση της AD.

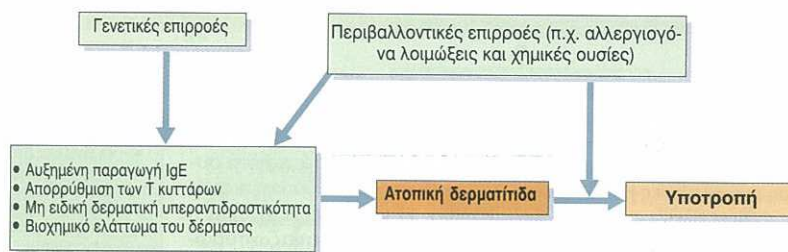
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Παθογένεια

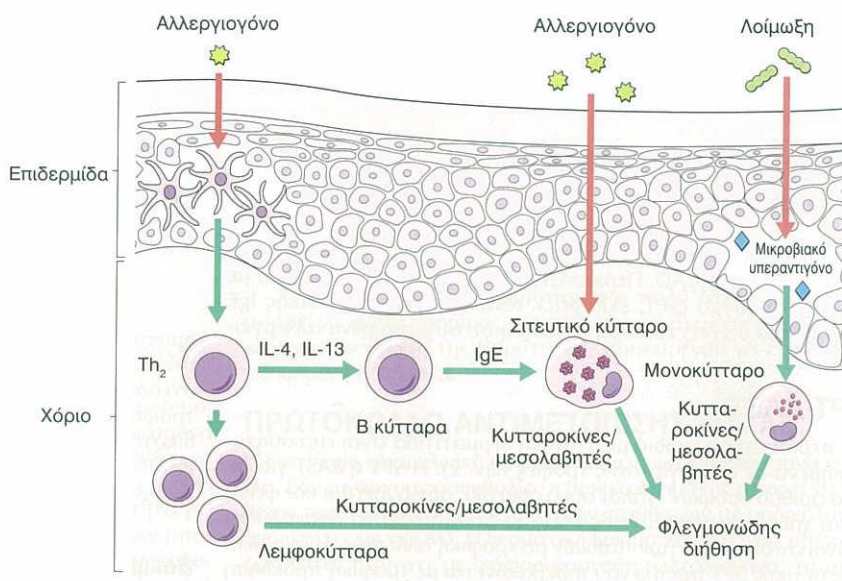
Το πάσχον από AD δέρμα είναι ξηρό και ερεθισμένο με εύκολα προκαλούμενο κνησμό (δερματική υπεραντιδραστικότητα). Οι ανοσιακές ανωμαλίες περιλαμβάνουν απορρύθμιση των T κυττάρων και υψηλά επίπεδα IgE. Ο μειωμένος αριθμός των CD4+ κυττάρων που παράγουν IFN-γ και η αύξηση της IgE αποτελούν τη βάση της παθοφυσιολογίας της AD (αντίδραση τύπου Th2). Η εισροή ενεργοποιημένων T κυττάρων στις βλάβες του δέρματος είναι χαρακτηριστικό της AD. Τα εν λόγω T κύτταρα που εκκρίνουν τύπου Th2 κυτταροκίνες (IL-4, IL-5, IL-3) προκαλούν τις τοπικές απαντήσεις με IgE και προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα (λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα) λόγω αυξημένης έκφρασης μορίων προσκολλησεως (Εικ. 4). Μεσολαβητές (ισταμίνη, νευροπεπτιδία και λευκοτριένια) από τα φλεγμονώδη αυτά κύτταρα είναι υπεύθυνοι για το οίδημα και τον κνησμό. Στη χρόνια AD υπάρχει επίσης ένδειξη αυξημένης έκφρασης κυτταροκινών τύπου Th1, όπως π.χ. της IL-12, οι οποίες προάγουν τη διήθηση από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα.

Ιστολογικά χαρακτηριστικά

Ακόμη και το απρόσβλητο δέρμα είναι ανώμαλο, με υπερκεράτωση και διήθηση από T κύτταρα. Οι οξείες βλάβες παρουσιάζουν εκσεσημασμένο μεσοκυττάριο οίδημα (σπογγίωση) της επιδερμίδας και διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως T λεμφοκύτταρα και ενίοτε μονοκύτταρα. Στις χρόνιες βλάβες παρατηρείται σημαντική υπερκεράτωση και διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα (Langerhans, σιτευτικά και ηωσινόφιλα, εκτός από λεμφοκύτταρα). Η χρόνια φλεγμονή της AD είναι μάλλον απόρροια διάφορων ανεξάρτητων παραγόντων, όπως η επανειλημμένη ή επίμονη έκθεση σε αλλεργιογόνα και η λοίμωξη. Οι εκκρινόμενες από τον *S. aureus* εξωτοξίνες δρουν ως υπεραντιγόνα και ως αλλεργιογόνα, συμβάλλοντας έτσι στην επίμονη φλεγμονή ή στην παρόξυνση της AD. Η συνεχής έκφραση προσκολλητικών μορίων μπορεί να διευκολύνει την εξαγωγή T κυττάρων κατά μη ειδικό τρόπο, εξηγώντας έτσι την παρουσία άφθονων T κυττάρων στο απρόσβλητο δέρμα των ασθενών με AD.



Εικ. 3 Παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας. Συνδυασμός γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων καθορίζει την ανάπτυξη και εμμονή της φλεγμονώδους αυτής δερματοπάθειας.



Εικ. 4 Ανοσιακοί μηχανισμοί στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας. (Leung DYM 1995 Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic disease. J Allergy Clin Immunol 96: 302-19.)

Ατοπική δερματίτιδα (AD) – Παθοφυσιολογία

- Η AD είναι χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης δερματοπάθεια.
- Κύριες εκδηλώσεις είναι η ξηρότητα και ο κνησμός.
- Συχνά σχετίζεται με άλλες ατοπικές νόσους, όπως π.χ. άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα.
- Είναι κυρίως νόσος των μικρών παιδιών.
- Προσβάλλει το 10-15% των παιδιών σε κάποιο στάδιο της ζωής τους.
- Εμφανίζεται συνήθως στη βρεφική ηλικία.
- Υπάρχουν αυξημένες απώλειες ύδατος από την επιδερμίδα.
- Στην πλειονότητα των ασθενών η ολική IgE του ορού είναι αυξημένη.
- Υπάρχει εισροή ενεργοποιημένων T κυττάρων (τύπου Th2) στο δέρμα.
- Ο συνδυασμός φυσιολογικών, ανοσιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων είναι ουσιώδης για την παθογένεια.