

KLINICKÉ ASPEKTY ALERGICKÉ RÝMY

MUDr. Irena Krčmová, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie FN Hradec Králové

Alergická rýma je nejčastějším atopickým onemocněním, které postihuje 10–30% populace. V minulosti byla rýma považována za klinicky banální onemocnění, v současnosti je zřejmé, že ovlivňuje kvalitu života a narušuje fyzickou a duševní činnost. Na alergickou rýmu bychom měli myslet jako na možnou konkomitanti diagnózu u všech pacientů s bronchiálním astmatem, rekurující otitidou, chronickou sinusitidou a nosní polypózou. Jak v nosní, tak v bronchiální sliznici se rozvíjejí obdobné zánětlivé procesy a jsou přítomny tytéž zánětlivé buňky. Vhodná protizánětlivá terapie může snižovat morbiditu na uvedené choroby.

Klíčová slova: alergická rýma, alergeny, eosinofilní zánět, astma.

CLINICAL ASPECTS OF ALLERGIC RHINITIS

Allergic rhinitis is the most common of atopic diseases and has been estimated to affect up to 10–30% of the population. Although rhinitis was once considered to be a medical condition of trivial importance, now is recognized to affect quality of life and impair physical and cognitive functioning. Allergic rhinitis should be considered as a possible concomitant diagnosis in all patients with bronchial asthma, recurrent otitis, chronic sinusitis and nasal polyposis. The same inflammatory mechanisms and inflammatory cells are present in nasal and bronchial mucosa. Appropriate anti-inflammatory therapy may reduce morbidity associated with these diseases.

Key words: allergic rhinitis, allergens, eosinophilic inflammation, asthma.

Alergická rýma, ač se může zdát banálním onemocněním, představuje globální zdravotnický problém. Toto onemocnění horních cest dýchacích jeví v posledních 3 dekádách výrazně vzestupnou prevalenci. V současnosti postihuje 10 až 30% populace (dle ročního období a lokality). Lze se domnívat, že nárůst prevalence alergické rýmy není konečný. Alergická rýma svými klinickými příznaky zasahuje do sociální sféry života pacientů, podílí se na školní absenci dětských alergiků, snižuje produktivitu práce dospělých pacientů (10). Kvalita života jedinců s perzistující alergickou rýmou je dle dotazníkových studií stejně tak negativně ovlivněna jako kvalita života nemocných se středně těžkým bronchiálním astmatem (postižena je zejména oblast vitality pacientů) (1). Alergická rýma je provázena řadou přidružených onemocnění. V dětském věku

je u alergických rinitid udávána až 3x vyšší incidence zánětů středouší, v dětské a dospělé populaci je alergická rýma spojená až ve 35% se sinusitidami. Nejčastější a nejzávažnější sdruženou chorobou je bronchiální astma. Nemocní s alergickou rýmou mají až 3–4x vyšší riziko v průběhu života dospět k alergickému poškození dolních cest dýchacích – k bronchiálnímu astmatu.

Pod tlakem uvedených faktů vznikla v roce 2001 ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací iniciativa „ARIA“ (Allergic Rhinitis And its Impact on Asthma). Iniciativa ARIA a její dokument shrnuje současné znalosti o alergické rýmě se zaměřením na její vliv na astma, mění rozdělení alergické rýmy, upravuje diagnostické postupy, reviduje současnou terapii se zdůrazněním stupňovitěho léčebného postupu. Dokument vychází ze zásad medicíny založené na důkazech (10).

Definice a klasifikace alergické rýmy

Alergická rýma je definována jako soubor nosních příznaků, vznikajících na podkladě IgE- zprostředkovaného zánětu po alergické expozici nosní sliznice. Příznaky zahrnují svědění a kýchání, vodnatou sekreci, nosní obstrukci. Symptomy mohou být buď spontánně reverzibilní či ustupují po léčbě.

Alergická rýma byla po dlouhá léta dělena dle období výskytu příznaků (dle vazby na kontakt s alergeny) na rýmu sezónní, celoroční a profesní. Tato klasifikace postupem času ztrácí na významu. Není např. racionální nazývat sezónní rýmou obtíže pylového alergika, které začínají již v únoru s pylem lísky a končí po 8 měsících s pylem pelyňku (11).

Nová klasifikace je založena na intenzitě a délce trvání příznaků a vychází z vlivu alergické rýmy na kvalitu života. Předchozí dělení

nebylo přínosem z hlediska stupňovitého nastavení léčby, současná klasifikace toto s výhodou umožňuje (obrázek 1) (10).

Faktory vyvolávající alergickou rýmu (spouštěče)

Alergeny

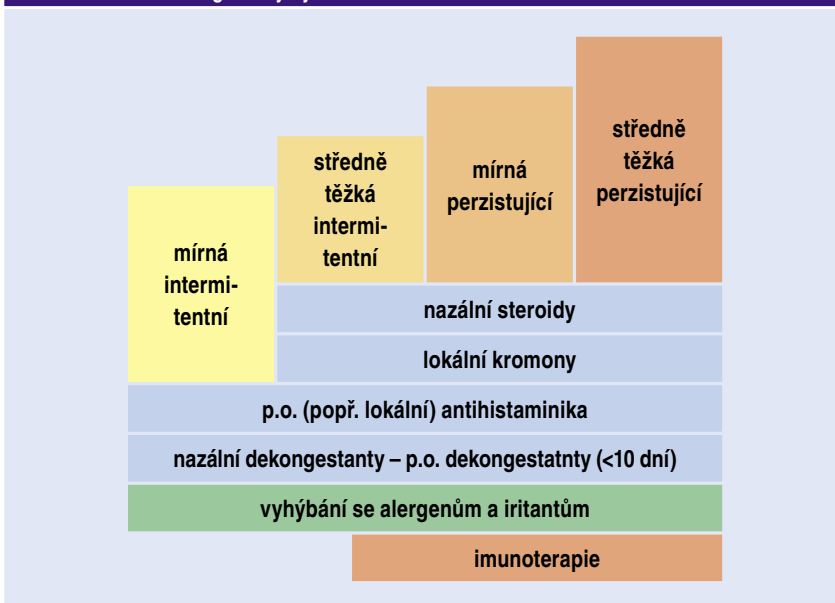
Expozice vzdušným (inhalačním) alergenům je důležitým rizikovým faktorem pro vznik senzibilizace ke konkrétnímu alergenů a postupného rozvoje alergické rýmy, popřípadě i bronchiálního astmatu. Opakované kontakty s alergergy se podílejí na manifestaci a perzistenci alergické rýmy. Ve vyspělých zemích narůstají alergenů vnitřního prostředí. Budovy jsou chráněny před unikáním energie, jsou klimatizovány, jsou užívány koberce – tyto změny vytvářejí ideální domov pro domácí roztoče, šváby a jiný hmyz, plísňe a bakterie. Obyvatelé vyspělých zemí tráví zejména v zimním období až 90 % svého času v prostředí budov. Zvýšené množství alergenů ve vnitřním prostředí je jedním z důvodů vysvětlujících zvýšení prevalence alergické rýmy a astmatu (15).

Domácí prach se skládá z několika organických a anorganických složek obsahujících vlákna, spory plísní, pylová zrnka, hmyz a výkaly hmyzu, savčí srst, roztoče a výměšky roztočů. **Alergeny domácích roztočů** se vyskytují v různých částech těla roztočů, v sekretech a výměšcích. Základním druhem domácích roztočů jsou roztoči čeledi *Pyroglyphidae*. Roztoči se živí lidskými a živočišnými lupy, které jsou kolonizovány mikrohoubami, kvasinkami a bakteriemi. Roztoči se zanořují do koberců, matrací a do polstrovaného nábytku. Pro jejich růst je vyhovující teplota mezi 22–26°C a relativní vlhkost větší než 55%. Jako důležité rizikové alergenů domácích roztočů byly určeny cysteinové a serinové proteázy, amylázy. Tyto alergenní enzymy se nacházejí v kuličkách výkalů roztočů. Je zajímavé, že nejvýznamnější roztočové alergenů mají proteolytickou aktivitu a tudíž mohou mít snadnější přístup k imunokompetentním buňkám.

Domácí teplokrevná zvířata jsou zdrojem **živočišných alergenů**, jež uvolňují v sekretech, exkretech a epiteliích. Kočičí alergenů jsou schopny výrazně senzibilizovat horní a dolní dýchací cesty. Hlavní alergenový protein (Fel d1) se vyskytuje v pokožce kočky (zejména ve faciální oblasti), v mazových sekretech, v moči. Tento alergen je obsažen v malých partikulích v průměru okolo 3 až 4 mikronů, které jsou snadno nesený vzduchem. Zodpovídají za rychlý nástup respiračních symptomů u osob senzibilizovaných na kočku.

Oblečení majitelů koček je nositelem pasivního transportu alergenů Fel d1 do prostředí, kde se kočky nevyskytují (6).

Obrázek 1. Léčba alergické rýmy



Psi produkují dva důležité alergenové proteiny Can f1 a Can f2. Charakteristické vlastnosti psích alergenů (alergenové partikule, všudypřítomnost) jsou obdobné jako u kočičích alergenů. Až 30% alergických jedinců má pozitivní kožní testy na psí extrakt. Rozmanitost psích plemen (přes 100) tvoří problémy v standardizaci extraktů psích alergenů (80). Hlodavci jsou též často chováni jako domácí miláčkové, alergenní schopnost antigenů hlodavců je významná s dominující senzibilizací na jejich močové proteiny (6).

Plísním a kvasinkám (*Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida*) se dobře daří v klimatizaci a též se mohou chovat jako alergenů interiéru. Zvlhčování vzduchu pomocí zvlhčovačů poskytuje významné nebezpečí pro růst plísní a kontaminaci vzduchu v obývacím prostoru.

Nejběžnějšími **alergenů vnějšího prostředí**, které u vnímavých jedinců mohou vést k rozvoji alergické rýmy, jsou **pyly a plísňe**.

Pylové alergenů pocházejí zejména ze stromovin, travin a plevelů, z nichž alergenů pylu travin se podílejí až v 50% na rozvoji pylové alergické rýmy. Alergenů pylu jsou obsaženy ve velkých partikulích, částice škrobových granulí o velikosti mikronu jsou uvolňovány z pylu zejména po dešti. Koncentrace pylu ve vzduchu se liší dle místa a atmosférických podmínek. Aerobiologické studie ukazují, jak se pylové mapy mění v důsledku kulturních faktorů (např. importace rostlin pro městské parkové plochy) a většího mezinárodního cestování. I po ukončení pylové sezóny však mohou u vysoce senzitivizovaného jedince přetrvávat alergické příznaky, trvá-li kontakt s pylovým alergenem v interiéru. Pokud je koncentrace Lol p1 (hlavní alergen bojínku, *Lolium perenne*) více než 10 µg/g domácího prachu může být

pyl příčinou navozených atak alergické rýmy a aktivace alergického zánětu dýchacích cest i v domácím prostředí (90).

Profesní alergická rýma se rozvíjí při pravidelném kontaktu s **alergenů pracovního prostředí**. V současnosti je uváděn rozsáhlý výčet profesních senzibilizujících látek, jejichž seznam se blíží k počtu 400 (webová stránka <http://asmanet.com>). Vysokomolekulární profesní antigeny jsou schopny senzibilizovat jedince stejnými mechanismy jako alergenů (např. latex). Profesní alergická rýma zpravidla předchází rozvoji profesního bronchiálního astmatu a je jeho významným rizikovým faktorem (11, 15).

Znečištění ovzduší

Znečištění ovzduší je definováno jako atmosférická akumulace dráždivých látek o takovém stupni, který se stane škodlivým pro lidi, zvířata nebo rostliny. Epidemiologická data dokládají, že znečištění ovzduší průmyslovými zplodinami vede k nárůstu projevů perzistující rýmy. Jsou dva hlavní typy znečištění vnějšího ovzduší: průmyslový smog (zejména oxid siřičitý) a fotochemický smog (ozón a oxidy dusíku), oba typy se mohou vyskytovat v dané oblasti současně. Je diskutován vliv výfukových plynů naftových motorů, který může zhoršit alergické choroby. Zplodiny dieselových motorů jsou schopny na svém povrchu absorbovat pylové alergenů a hrát tak roli alergenových nosičů se zvýšením depozit v dýchacích cestách. Automobilová doprava tímto způsobem navyšuje jak alergenové dávky, tak antigenicitu pylových alergenů s následným rozvojem alergického zánětu.

Nejvýznamnější noxou vnitřního prostředí je tabákový kouř. Hoření tabáku produkuje rozsáhlou směs plynů, výparů a pevných látek.

Více než 4500 sloučenin a znečišťujících látek bylo nalezeno v tabákovém kouři, mezi nimi respirabilní partikule, polycyklické uhlovodíky, oxid uhelnatý a uhlíčitý, oxidy síry, nikotin a acrolein. Expozice tabákovému kouři v prostředí (tj. pasivní kouření) zvyšuje riziko onemocnění dýchacích cest. Kouř uvolňovaný při hoření cigarety má vyšší teplotu a je toxičtější vůči respirační sliznici než kouř inhalovaný kuřákem (7, 13).

Léky – kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé léky

Aspirin a další nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) mohou být důležitou příčinou vývoje rýmy, nosních polypů a následně bronchiálního astmatu u disponovaných dospělých jedinců. Zde se však nejedná o alergickou (IgE-mediovanou reakci), ale vrozenou poruchu metabolismu kyseliny arachidonové (15).

Etiologie a mechanismus vzniku alergické rýmy

Alergická rýma se rozvíjí na podkladě četných vlivů zevního prostředí u geneticky disponovaného jedince. Genetická atopická predispozice je mozaikou četných polymorfních genetických deviací, do nichž je zapojena genetická kontrola imunitní odpovědi (genový komplex HLA – chromozom 6p) a genetická kontrola prozánětlivých cytokinů (chromozomy 5q a chromozomy 11–14). Atopie je definována jako geneticky podmíněný sklon k produkci abnormálního množství IgE protilátek, který je odpovědí na expozici alergenům. Její klinický projev – alergická rýma – vzniká na podkladě specifické IgE – zprostředkované odpovědi na kontakt s alergenem, jejímž důsledkem je slizniční eosinofilní zánět.

Základní charakteristikou alergické rýmy je zánětlivá buněčná infiltrace nosní sliznice, která v sobě zahrnuje řadu probíhajících imunitních pochodů. Jedná se o aktivaci, chemotaxi a trans-endotelovou migraci buněk do submukózních vrstev s produkcí prozánětlivých cytokinů a chemokinů. Dochází k další aktivaci, diferenciaci eosinofilních a bazofilních leukocytů, mastocytů, T-lymfocytů a epitelálních buněk, k prodloužení životnosti eosinofilů ve slizničních vrstvách. Jsou uvolňovány mediátory aktivovaných buněk, z nichž hlavní roli má histamin a cysteinylóvé leukotrieny. Proces je při stálé alergenové stimulaci udržován komunikací imunitního systému a kostní dřeně. Zapojen je i nervový systém, kdy při slizničním zánětu dochází k iritaci neuroreceptorů a produkci neurokinů podporujících dále lokální zánět (2).

Důležitým znakem rinitidy je její specifická, při progresi zánětu posléze i nespecifická hyperreaktivita. Po jednorázovém alergeno-

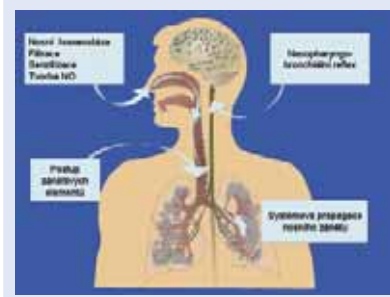
vém podnětu lze navodit rýmu intermitentní rychle nastupující svědění, kýchání, vodnatá sekrece, přechodná vaskulární permeabilita vznikají působením histaminu na H1 receptory nervů a endotelu. Avšak i u intermitentní rinitidy byl prokázán zánětlivý eosinofilní infiltrát objevující se v průběhu pozdní fáze alergické reakce (9).

Je důležité si uvědomit, že zánětlivé změny na nosní sliznici probíhají u neléčeného pacienta s perzistující rýmou i v obdobích, kdy je expozice alergenům nízká a nosní příznaky jsou nevýrazné. Tzv. „**minimální perzistující zánět**“ přítomný na sliznici alergiků, pokud není kontinuálně léčen, je významným rizikovým faktorem pro rozvoj bronchiálního astmatu (10).

Vztah rinitidy a astmatu

Kromě atopické dispozice obou onemocnění je diskutováno několik mechanismů vedoucích k progresi eosinofilního zánětu do dolních cest dýchacích (obrázek 2).

Obrázek 2. Vznik rinitidy a astmatu



Při chronické rinitidě a nosní kongesci pacient upřednostňuje dýchání ústy a dochází k selhání homeostatické (protektivní) funkce nosu. Do dolních cest dýchacích je transportován vlhkostně a tepelně neupravený vzduch s alergizujícími a iritujícími částicemi. Současně nedochází k inhalaci NO, který je produkován sliznicí nosní a sliznicí paranazálních dutin a hraje protektivní roli v dolních cestách dýchacích (antivirový a bakteriostatický efekt, podporuje oxygenaci a bronchodilataci dolních dýchacích cest) (12, 14).

Lokální alergický (s převahou eosinofilní) zánět nosní sliznice se může propagovat distálně. Cesta zánětlivých elementů (buněk, mediátorů) může být jak intraluminální, tak hematogenní. Dalším spojovacím článkem obou onemocnění je diskutovaný nasopharyngo-bronchiální reflex. V podzimních a zimních obdobích jsou častým pojitkem zánětu horních a dolních dýchacích cest virová onemocnění (respirační syncytiální viry, virus parainfluenzy a rinoviry). Viry indukovaná produkce prozánětlivých cytokinů přispívá k akceleraci alergického zánětu (4).

Léčba alergické rýmy

Léčba alergické rýmy je komplexní a dlouhodobá, z hlediska účinku ji můžeme rozdělit na terapii kauzální a symptomatickou.

Plán vedení léčby zahrnuje eliminaci alergenů, farmakoterapii, specifickou alergenovou imunoterapii, edukaci pacienta a v indikovaných případech chirurgický výkon.

Pouhá eliminace alergenů (zejména protirotočová opatření) většinou ke kontrole příznaků nepostačuje, zejména již u perzistující rýmy s vyjádřenou nespecifickou reaktivitou. Režimová opatření však mají významný vliv v iniciální fázi alergického onemocnění a dále pak v sekundární prevenci, kde mohou vést k redukci kontinuálně užívaných léků.

Farmakoterapie perzistující rýmy je dlouhodobá (můžeme říci až celoživotní). Dle průběhu choroby je možné dávky léků snižovat či léčbu přerušit na různě dlouhou dobu (vliv eliminačních opatření). Je nutné rozlišovat léky s dlouhodobým protizánětlivým účinkem a léky určené k úlevě od příznaků. Rozdíly v užívání je nutné vysvětlit pacientovi zejména

Tabulka 1. Farmakoterapie alergické rýmy

Účinek léků na nosní příznaky					
	kýchání	sekrece	obstrukce nosu	svědění nosu	oční příznaky
H1-antihistaminika					
perorální	++	++	+	+++	++
nazální	++	++	+	++	0
topická oční	0	0	0	0	+++
kortikosteroidy					
nazální	+++	+++	+++	++	++
Kromony					
nazální	+	+	+	+	0
topické oční	0	0	0	0	++
Dekongestiva					
nazální	0	0	++++	0	0
perorální	0	0	+	0	0
anticholinergika	0	++	0	0	0
antileukotrieny	0	+	++	0	++

Podle: van Cauwenberge P, et al.: Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of allergology and Clinical Immunology, allergy, 2000; 55(2): p. 116–134.

z hlediska možného postupu choroby v bronchiální astma (10, 11).

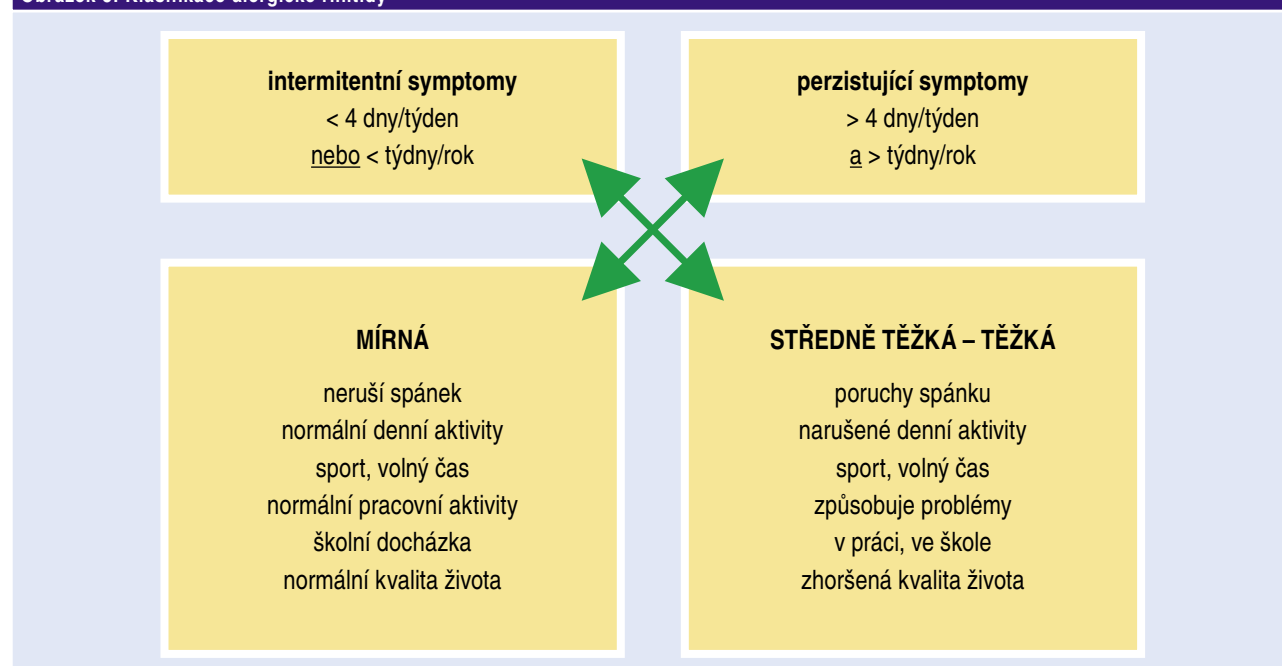
V současné době farmakoterapie alergické rýmy obsahuje několik terapeutických skupin s různým účinkem na nosní příznaky (tabulka 1).

Léčba alergické rýmy je stupňovitá (obrázek 3). Ve zjednodušené formě můžeme říci, že u rýmy tíže středně těžké intermitentní jsou základními prvky v léčbě antihistaminika (II. generace) a podle odezvy na léčbu nazální kortikosteroidy. U rýmy středně těžké perzistující můžeme zahájit léčbu (pokud není přítomna konjunktivitida) pouze nazálními

kortikosteroidy. V případě, že nepostačí ke kontrole příznaků, je možností volby zvýšení jejich dávky či přidání antihistaminik II. generace. Další léčebné skupiny jsou k léčbě doplňovány dle průběhu onemocnění.

Své významné místo v terapii alergické rýmy a dalších alergických chorob si v současných terapeutických schématech budou hledat antihistaminika tzv. třetí generace (levocetirizin, desloratadin), která mají oproti předchozí generaci antihistaminik širší imunomodulační vlastnosti a současně vysokou afinitu a selektivitu k H1 receptorům. V ČR jsou dostupná bez preskripčního a indikačního

Obrázek 3. Klasifikace alergické rinitidy



omezení v léčbě alergických chorob, současně jsou cenově srovnatelná s antihistaminiky druhé generace.

Specifická alergenová imunoterapie, pokud je aplikována kontinuálně po dobu 3–5 let, je jediná léčebná metoda, která mění přirozený průběh alergického onemocnění a vede k poklesu reaktivity imunitního systému na kauzální alergen. Systémové změny imunitní odpovědi vedou ke snížení četnosti a aktivace efektorových buněk v cílových tkáních. Popsaný imunomodulační proces omezuje rozvoj alergického zánětu, se kterým vždy souvisí možnost tkáňového poškození (10, 11, 12).

Závěr

Alergická rýma je pro svůj úzký vztah k bronchiálnímu astmatu závažné chronické onemocnění dýchacích cest. U všech pacientů s perzistující rýmou bychom aktivně měli pátrat po zánětlivém poškození dolních cest dýchacích a indikovat vyšetření k vyloučení bronchiálního astmatu (fyzikální vyšetření, spirometrie – eventuálně vyšetření plicních funkcí po podání bronchodilatačního léku). Obdobně astmatičtí

pacienti by měli být vyšetřeni k vyloučení či potvrzení diagnózy perzistující rýmy.

Pokud nepotvrdíme u nemocného přítomnost bronchiálního astmatu, je třeba si uvědomit, že máme před sebou pacienta,

jehož možný vývoj v astmatika může kontinuální protizánětlivá nazální terapie ve spojení s režimovými opatřeními a řádně indikovanou alergenovou imunoterapií výrazně omezit či zcela zvrátit.

Literatura

1. Alkis T. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration, *J Allergy Clin Immunol* 2003; 6: 1171–1179.
2. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma, *Allergy* 2003; 58: 1235–1243.
3. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, KleinJan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways, *Allergy* 2003; 33: 579–587.
4. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Rhinosinusitis in severe asthma, *J Allergy Clin Immunol* 2001; 73–80.
5. Corren J. The link between allergic rhinitis and asthma, otitis media, sinusitis, and nasal polyps, *Rhinitis* 2000; 2: 445–460.
6. Custovic A, Green R, Taggart SC, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, et al. Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1246–1252.
7. Green R, Simpson A, Custovic A, Faragher B, Chapman M, Woodcock A. The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy* 1999; 54: 484–488.
8. Hellgren J, Torén K, Balder B, Palmqvist M, Löwhagen O, Karlsson G. Increased nasal mucosal swelling in subjects with asthma, *Clinical and Experimental Allergy* 2002; 32: 64–69.
9. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, Sofios C, Rasidakis A, Jordanoglou J. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis, *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: 663–669.
10. Management of Allergic Rhinitis and its Impact on asthma (pocket Guide), 2001.
11. Position paper: Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis, *Allergy* 2000; 55: 116–134.
12. Seberová E. Chronická rýma a astma, *Alergie* 2001; 2: 24–30.
13. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parenteral smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997; 52: 905–914.
14. Vignola AM, Chanez P, Bousquet J. The relationship between asthma and allergic rhinitis: exploring the basis for a common pathophysiology, *Allergy Reviews* 2003; 3: 63–68.
15. Špičák V, Kašák V, Pohunek P. Globální strategie péče o astma a jeho prevenci., 1. vydání. Praha, Jalta, 2003.