

Jak na bodnutí hmyzem a reakci na alergen?

MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.

Univerzitní centrum alergologie a klinické imunologie,
Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Alergické reakce na jed blanokřídlého hmyzu se mohou projevit širokým spektrem příznaků od rozsáhlého lokálního otoku až k celkové anafylaktické reakci. K systémové reakci dochází u 3 % dospělých a u 1 % dětí. K těžké reakci může dojít kdykoli bez předchozího varování. Lékem volby akutní anafylaktické reakce je adrenalin. Diagnostické testy k průkazu senzibilizace mají být provedeny u všech pacientů, kteří systémovou reakci prodělali. Provádějí se kožní testy s jedem blanokřídlého hmyzu a vyšetřují specifické sérové IgE protilátky. Mezi jednotlivými čeledi blanokřídlého hmyzu jsou alergeny odlišné, avšak v rámci jedné čeledi jsou strukturálně podobné. Kauzální léčbou je alergenová imunoterapie hmyzím jedem, která je velmi účinná.

Klíčová slova: vosa, včela, hmyzí alergeny, anafylaktická reakce, imunoterapie.

How to deal with insect stings and reaction to the allergen?

Allergic reactions to insect stings can cause bright variety of symptoms from local extreme swelling to systemic anaphylaxis. Systemic reactions affect 3 % of adults and 1 % of children. Severe reactions can occur at any age without warning. The treatment of choice for acute anaphylaxis is epinephrine injection. Diagnostic tests should be carried out in all patients with a history of a systemic reaction to detect sensitization. Testing comprises skin test with Hymenoptera venoms and serologic evidence of venom-specific IgE antibodies. Hymenoptera venoms contain glycoprotein allergens which are unique to each family but are similar among the vespids. Venom immunotherapy is a highly effective causal treatment.

Key words: yellow jacket, honeybee, insect venom allergens, anaphylactic reaction, immunotherapy.

Interní Med. 2010; 12(6): 330–332

Typy reakcí

Alergická reakce po bodnutí blanokřídlým hmyzem (řád *Hymenoptera*) může nastat kdykoli během života. Ve střední Evropě převládá bodnutí včelou a vosou, méně často dochází k napadení sršněm. Poměrně vzácné je bodnutí čmelákem. Může také dojít k poštípání mravenci.

Systematicky lze rozdělit reakce na hmyzí bodnutí na reakce **toxické a alergické**.

Toxické reakce jsou klinicky méně časté. Rozvíjejí se po mnohočetném bodnutí hmyzem, s kumulací účinků toxinů. V jejich důsledku může docházet k hemolýze, rozvoji neurotoxických symptomů, syndromu dechové tísně, rhabdomyolýze s renálním selháním nebo diseminované intravaskulární koagulaci. U dospělého člověka je z hlediska toxicity smrtelných několik set, případně až jeden tisíc vpichů, avšak u dítěte může nastat úmrtí po desítkách až stovkách bodnutí.

K alergické reakci dochází po předchozí senzibilizaci jedem blanokřídlého hmyzu nebo jeho složkami. Organizmus odpovídá lokální reakcí nebo reakcí systémovou. Systémová reakce může být smrtelná, přičemž se celková šoková alergická reakce u senzibilizovaného jedince může rozvinout již při jednom bodnutí.

Včela zanechává po vpichu žihadlo s jedovým váčkem v kůži. Kontrakcí svalů se žihadlo dostává více do hloubky, kde dochází k uvolnění

jedu. Přítomnost žihadla je jedním z důležitých vnějších rozlišovacích znaků mezi bodnutím včelou a bodnutím vosou. Po včelím bodnutí bývá v centru lokálního zduření často rozeznatelné zarudnutí. Je způsobeno hemolytickým účinkem melittinu (Api m 4), jedné z komponent včelího jedu. Rychlé odstranění žihadla, jak je praktikují včelaři uvolněním ze strany, aniž by byl přítom vytlačen váček s jedem, patří k velmi důležitým úkonům snížení dávky jedu, který se z žihadla do organismu dostává. Není tedy vhodné uchopení žihadla pinzetou, při jehož odstraňování by došlo ke stlačení jedového váčku a tím ke zvýšené aplikaci jedu do kůže.

S množstvím vpichů nebo s delší přítomností žihadla stoupá jak bolestivost, tak síla reakce. Průměrná dávka jedu dosahuje u včelího bodnutí 50 až 100 mikrogramů. Jelikož vosy mohou bodat opakovaně a žihadlo nezanechávají, je variabilita množství jedu vztažená na jedno vosí bodnutí větší. Obsah jedu bývá menší a pohybuje se řádově v mikrogramech na jedno bodnutí vosou (1–3).

Alergeny hmyzích jedů

Znalost složení alergenů jedů blanokřídlého hmyzu je zásadní pro stanovení správné diagnózy a léčby. V rámci jednotlivých rodů a čeledí jsou jednotlivé složky jedu blanokřídlého hmyzu vysoce vývojově konzervované, a proto

reagují zkříženě (peptidové epitopy, cukerné zbytky) (4).

Jedním z nejdůležitějších alergenů jedu včel je fosfolipáza A₂. Tento enzym má funkci cytotoxinu a řadí se mezi hlavní alergeny. Hyaluronidáza, další z hlavních alergenů, vykazuje 50 % homologii s hyaluronidázou jedu vos. Naproti tomu melittin náleží k vedlejším alergenům. Tvoří však obsahově přibližně polovinu hmotnosti včelího jedu.

K hlavním alergenům jedu vos náleží fosfolipáza A₁, hyaluronidáza a antigen 5, který je z hlediska imunitní reakce velmi specifický. Standardizace obsahu hlavního alergenu komerčně připravovaných extraktů pro diagnostiku a terapii je u včelích jedů vztažena k fosfolipáze A₂. Jed vosy je standardizován na obsah hyaluronidázy (2).

Patogeneze

Alergie na jed blanokřídlého hmyzu se rozvíjí zejména na podkladě reakce I. typu hypersenzitivity, tj. reakce časně přecitlivělosti. Při prvním setkání s alergenem dochází k tvorbě specifických IgE protilátek, které se váží na receptory mastocytů a bazofilů. Při opakovaném setkání s antigenem reagující alergen zesílí IgE molekuly vázané na receptorech mastocytů a bazofilů. Dojde k buňkové aktivaci a degranulaci buněk s uvolněním mediátorů. Při rozvoji reakce přecitlivělosti I. typu

mají zásadní význam zejména histamin, následně leukotrieny a prostaglandiny. I když se v patogenezi uplatňuje časná přecitlivělost nejčastěji, mohou se vyskytnout také non-IgE mediované reakce na jed blanokřídlého hmyzu (1–3).

Klasifikace reakcí

Prokázaná senzibilizace kožním testem nebo specifickými IgE protilátkami v séru je u dospělé neselektované populace přibližně 18 %, u dětí 15 %. Zkřížená reaktivita vyšetřená standardizovanými extrakty je mezi vosou a včelou až 20 %, avšak klinicky relevantní je přibližně u 1 % pacientů. Proto je v diferenciální diagnostice významné využití rekombinantních alergenů, jež se uplatní v budoucnu i při léčbě. K systémové reakci dochází u 3 % dospělých a u 1 % dětí (1, 3).

Normální reakce (stupeň 0) na bodnutí hmyzem je provázena bolestivostí a zarudnutím s mírným otokem v místě vpichu. Tyto příznaky během jednoho dne postupně odeznívají.

Zesílená lokální reakce (stupeň I) je charakterizována rozsáhlejším lokálním otokem, jehož průměr přesahuje 10 cm a trvá déle než jeden den. Přesahuje, zejména u dětí, na dva sousední klouby v blízkosti vpichu. Nebezpečím je také vpich do měkkých tkání, kdy následný nastupující otok může vést k udušení (edém laryngu).

Celková reakce, dle tíže označovaná stupněm II – IV, může být provázena lehkou symptomatologií až život ohrožující dechovou tísní, ztrátou vědomí, kolapsem (tabulka 1). Rozvíjí se během několika minut až hodiny po hmyzím bodnutí. V praxi vyznívají lokální svědění palmární, plantární nebo v oblasti uší může být prvním varovným příznakem počínající celkové reakce. Kožní symptomy se mohou projevit jako generalizované zarudnutí, svědění, kopřivka nebo angioedém. Až u jedné čtvrtiny pacientů se manifestují gastrointestinální příznaky s nevolností, zvracením a průjmem. U obdobného množství pacientů může dojít k rozvoji příznaků v dýchacích cestách s projevy bronchiální obstrukce, edémem glotis, stridorem, sípáním a dušností. Tíži a rozvoj klinických symptomů lze vyjádřit stupnicí dle Muellera (5) v modifikaci dle Ringa a Messmera (6) (tabulka 1).

Diagnóza

Důležitá součást diagnostiky alergií na bodnutí hmyzem je **anamnéza**. Tu může získat snadno každý lékař a tím nasměrovat další nezbytná klinická a laboratorní vyšetření ke specializovanému alergologovi a imunologovi. V rámci anamnézy mají být především získána fakta o počtu a datech pobodání hmyzem, o průběhu reakcí a jejich tíži.

Tabulka 1. Klasifikace systémových reakcí

Stupeň	Příznaky
0	bolest, zarudnutí, lokální otok
I	generalizované kožní symptomy (kopřivka, angioedém), otok přesahující na oblast dvou přilehlých kloubů
II	kopřivka, angioedém, generalizovaný pruritus, nauzea; rozvoj mírné až střední pulmonární, kardiovaskulární nebo gastrointestinální symptomatologie
III	těžká celková reakce, obstrukce bronchů, dyspnoe, ztráta vědomí, kolaps, anafylaktický šok
IV	cyanóza, srdeční zástava, apnoe

Je nutné zjistit intervaly mezi bodnutími, pokud byl pacient senzibilizován již dříve, formu léčby včetně léčby záchranné, místo vpichu i údaje o odstranění žihadla. Důležité je vyhodnotit také aktivity pacienta předcházející bodnutí, rizikové faktory prostředí z hlediska možnosti opakované expozice, tolerování bodnutí po první prodělané systémové reakci, další alergie, mastocytózu, kardiovaskulární onemocnění i věk (1, 7).

Vlastní testování a vyhodnocení přecitlivělosti na alergeny jedů hmyzu náleží specialistovi. **Kožní testy** se provádějí na volární straně předloktí v současné době standardizovanými extrakty. I když jsou zejména kožní prick testy rozšířené, senzitivní i cenově dostupné, nejsou zcela bez rizika. V případě testování kožními prick testy je z důvodu refrakterní fáze vhodné provést vyšetření nejdříve za dva týdny po reakci. Z důvodu bezpečnosti je správné testovat od nejnižších dávek alergenu vzestupně v rozmezí koncentrací 0,01–100 mikrogramů/ml a ukončit testování při zjištění první pozitivity. Síla odpovědi však sama o sobě není prediktivní ke stanovení prognózy dalšího průběhu alergické reakce na jed blanokřídlého hmyzu (1–3).

Laboratorně lze stanovit **specifické IgE protilátky** v séru. Výhodou tohoto vyšetření je, že pacient nepřichází do styku s alergenem.

Průkaz senzibilizace je diagnosticky důležitý. Je zásadní při rozvaze kauzální specifické alergenové imunoterapie (SAIT). Stanovení specifického IgE i vyšetření kožními testy se vzájemně doplňují. Můžeme nalézt i pacienty s negativní reakcí v kožním testu a pozitivní při stanovení specifických IgE protilátek a naopak (1).

V rámci specializovaného vyšetření lze v indikovaných případech moderně využít také funkčních buněčných **in vitro** testů, k nimž náleží **test aktivace bazofilů** (BAT) (8–10). Na bazofilech periferní krve po stimulaci alergenem *in vitro* na našem pracovišti vyhodnocujeme průtokovým cytometrem nezávisle dva aktivační znaky CD63

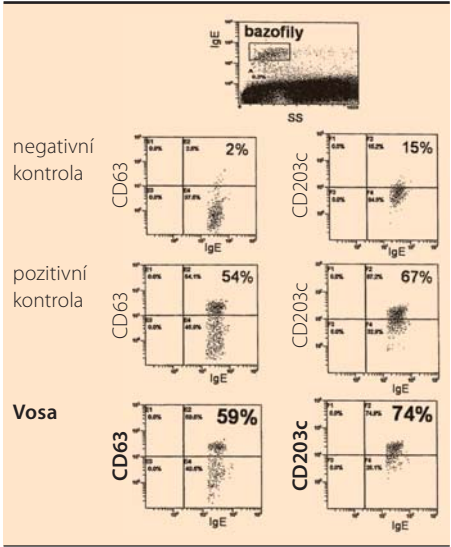
a CD203c (obrázek 1). U pacienta s anamnézou anafylaktické reakce je výsledek specifického funkčního vyšetření jednoznačně pozitivní (obrázek 1 – pravý horní kvadrant grafů). Test aktivace bazofilů je významný také v rámci monitorování účinnosti specifické alergenové imunoterapie (SAIT) při funkčním sledování navození tolerance s tvorbou blokačních IgG protilátek (4).

Léčba

Léčba akutní reakce po bodnutí hmyzem je identická s terapií jiných anafylaxií (2, 11). Jedná se především o zajištění základních životních funkcí. Zahnuje komplex farmakoterapeutických a nefarmakologických opatření, včetně odstranění vyvolávající příčiny (žihadla). Ve farmakoterapii anafylaktické reakce stojí v popředí **adrenalin**, podávaný intramuskulárně. V případě těžké alergické reakce s respiračními nebo kardiovaskulárními symptomy by H1-antihistaminika a kortikosteroidy neměly být nikdy použity samostatně bez adrenalinu. Důležité je zajištění i.v. přístupu pro doplnění kolooidních nebo solných roztoků a udržení krevního oběhu a tlaku. Tabulka 2 shrnuje nutná opatření u systémových reakcí. Symptomy jako svědění, kopřivka, rinitida a konjunktivitida bývají zvládnutelné antihistaminiky. Lokální otok je vhodné ošetřit studenými obklady, u generalizované urtiky a angioedému se podávají celkové kortikosteroidy (též prevence pozdní reakce). Při rozvoji respiračních symptomů lze aplikovat inhalační beta₂-mimetika opakovaně.

V případě refrakterní hypotenze a bronchospazmu u pacienta s betablokátory je nutné

Obrázek 1. Test aktivace bazofilů (BAT). Výsledek funkční aktivity aktivace bazofilů u pacienta se sérovými specifickými IgE protilátkami proti vose obecné (4) ve třídě V (silně pozitivní) po prodělané anafylaktické reakci



Tabulka 2. Léčba systémových reakcí

Klinická reakce	Léčba	Poznámka
Lehká kopřivka	■ antihistaminika (orálně nebo parenterálně)	pozorování nejméně hodinu
Angioedém, těžší kopřivka	■ kontrola krevního tlaku a pulzu ■ zajištění i.v. přístupu (koloidní nebo krystaloidní roztoky) ■ antihistaminika (orálně nebo parenterálně) ■ kortikoidy (orálně nebo parenterálně) ■ adrenalin (1 mg/ml): dospělí 0,30–0,50 mg i.m., děti 0,01 ml/kg i.m.	pozorování pacienta až do úplného odeznění symptomů
Edém laryngu	■ adrenalin inhalačně a i.m.	u těžkého edému laryngu intubace
Broncho-spasmus	■ lehký až středně těžký: beta ₂ -mimetika inhalačně ■ těžký: adrenalin inhalačně, beta ₂ -mimetika (0,5 mg/ml), 1 rok: 0,05–0,1 mg; 7 let: 0,2–0,4 mg; dospělý: 0,25–0,5 mg i.v.	u protrahovaných respiračních symptomů vždy hospitalizace; intenzivní péče u edému laryngu
Anafylaktický šok	■ adrenalin (1 mg/ml): dospělí 0,30–0,50 mg i.m., děti 0,01 ml/kg i.m.; možno opakovat po 5–15 minutách ■ položit pacienta ■ kyslík 5–10 l/min. ■ kontrola krevního tlaku a pulzu ■ zajištění i.v. přístupu, náhrada objemu koloidními nebo krystaloidními roztoky ■ antihistaminika i.v., kortikoidy i.v. ■ infuze dopaminu nebo noradrenalinu při selhání léčby a hypotenzi ■ v případě pacientů s betablokátory a refrakterní hypotenzí a bronchospazmem glukagon: 0,1 mg/kg i.v. (nauzea, zvracení)	hospitalizace nezbytná z důvodů rizika rozvoje pozdní reakce

při anafylaktické reakci místo adrenalinu použít glukagon (11).

Po proběhlé anafylaktické reakci po bodnutí hmyzem by měl být pacient vyšetřen u speciality z oboru alergologie a klinické imunologie k určení další léčby a měl by obdržet pohotovostní balíček s autoinjektorem (adrenalin).

Specifická alergenová imunoterapie (SAIT) jedem blanokřídleho hmyzu

Specifická imunoterapie hmyzím jedem je kauzální a účinnou terapií. Je indikována u pacientů, kteří prodělali těžkou systémovou reakci s respiračními a kardiovaskulárními symptomy a u nichž je potvrzena vyvolávající příčina. Jedná se o dlouhodobou terapii s délkou trvání minimálně 3–5 let. Léčbu provádí alergolog. Jejím principem je navození imunoregulačních mechanismů a tolerance k jedu. Postupně se pacientovi ve zvyšujících dávkách aplikuje hmyzí jed subkutánně, a to až do dosažení několikanásobné dávky obsažené v žihadle, která se následně podává dlouhodobě. Případné lokální reakce jsou ošetřeny antiflogistiky, eventuálně kortikosteroidy nebo s výhodou p.o. podávanými antihistaminiky (7, 11).

Jako udržovací bývá při aplikaci stanovena dostatečná dávka jedu blanokřídleho hmyzu 100 mikrogramů s. c. jedenkrát za měsíc, která zajišťuje lepší terapeutické výsledky než 50 mikrogramů/dávka. U exponované populace

(např. včelaři nebo pacienti, u nichž proběhla další systémová reakce) se doporučuje udržovací dávka 200 mikrogramů s. c./měsíc.

U bez problémů probíhající a tolerované imunoterapie jedem blanokřídleho hmyzu lze v případě těhotenství v léčbě dále pokračovat a SAIT není kontraindikována, avšak neměla by být v těhotenství zahajována (11).

Prevence

Vzhledem k tomu, že se u alergických reakcí v případě rozvoje anafylaktického šoku jedná o život ohrožující stav, jsou jak primární, tak sekundární preventivní opatření naprosto zásadní. Pacient proto musí být poučen i o základních, zdánlivě evidentních principech zaměřených na eliminaci alergenu a vyvarování se rizikového chování, jako je jídlo a pití venku v letních měsících, chůze bosky; musí být informován o nerizikovém chování při sportu venku i při práci na zahradě, o přikrývání ovoce i o odstranění vosích hnízd z okolí.

V rámci sekundární prevence má být pacient po prodělaném anafylaktickém šoku vybaven autoinjektorem s adrenalinem a pohotovostním balíčkem obsahujícím antihistaminikum a kortikoid (p.o., případně supp.) a opakovaně proškolen. Pacient musí mít svůj autoinjektor s adrenalinem a pohotovostní balíček vždy u sebe.

Je-li pacient léčen betablokátory, je potřeba komplexně zvážit jeho celkový zdravotní stav,

veškerá ohrožení a možnost úpravy léčby. Totéž platí pro ACE inhibitory (12).

Po proběhlé alergenové imunoterapii může být v indikovaných případech u pacientů vystavených zvýšenému potenciálnímu riziku dalších bodnutí přistoupeno také k provokačnímu testu. Provádí se přirozeným hmyzím žihadlem za experimentálních podmínek pod lékařskou kontrolou, se zajištěním akutní terapie tak, aby se prakticky vyhodnotila účinnost specifické alergenové imunoterapie (1–3).

S rozvojem molekulárních technologií se stanou v budoucnu i pro klinickou praxi dostupné rekombinantní alergeny hmyzího jedu (13). Jsou připravovány jak pro diagnostiku, tak v modifikované podobě jako hypoalergenní také pro bezpečnou specifickou imunoterapii, s cílem navození imunitní tolerance.

Literatura

1. Biló BM, et al. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy 2005; 60: 1339–1349.
2. Golden DBK. Insect Allergy. In Adkinson NF, Jr, et al. Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th Edition. Mosby Elsevier Philadelphia 2009: 1005–1017.
3. Hauk PJ, Urbanek R. Allergische Reaktionen auf Insektenstiche. In Wahn U, et al. Pädiatrische Allergologie und Immunologie, 3. Aufl. Urban and Fischer München 1999: 348–353.
4. Thon V. Alergické reakce na jed blanokřídleho hmyzu: diagnostika, léčba, prevence. Med. Pro Praxi 2009; (suppl. C): 56–62.
5. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. J Asthma Res 1966; 3: 331–333.
6. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet 1977; 1: 466–469.
7. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2008. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 319–327.
8. Eberlein-König B, et al. Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expression in patients with insect venom allergy. Allergy 2006; 61: 1084–1085.
9. Scherer K, et al. Diagnosis of stinging insect allergy: utility of cellular in-vitro tests. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009; 9: 343–350.
10. Sturm GJ, et al. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. Allergy 2009; 64: 1319–1326.
11. Bonifazi F, et al. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practise. Allergy 2005; 60: 1459–1470.
12. Ruëff F, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124: 1047–1054.
13. Grunwald T, et al. Molecular cloning and expression in insect cells of honeybee venom allergen acid phosphatase (Api m 3). J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 848–854.

MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.
Ústav klinické imunologie a alergologie
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
vojtech.thon@fnusa.cz

