

} ALERGOLOŠKA IN  
IMUNOLOŠKA SEKCIJA  
SZD

Zbornik sestanka:

**Aktualne teme iz  
alergologije in  
klinične  
imunologije 2020**

webinar

17. junij 2020



“**IMAM TEŽKO  
ASTMO IN  
ŽIVLJENJE  
SE JE  
VRNILO**”

Jenna, 26 let, zdravilo Nucala ima predpisano od junija 2016



**MOČ  
ZDAJ NA VOLJO  
IZBIRE**

**Nucala:  
edino zdravilo iz skupine anti-  
IL-5 z dokazanim učinkovitim  
in dolgotrajnim zmanjšanjem  
poslabšanj do 4,8 let<sup>1</sup>**

**DOMA<sup>4,2</sup>**



**V AMBULANTI<sup>4,2</sup>**

Za vaše bolnike s težko eozinofilno astmo izberite zdravilo Nucala<sup>3</sup>

**Zdravilo Nucala je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več.<sup>2\*</sup> Priporočeni odmerek zdravila Nucala za odrasle in mladostnike, stare 12 let ali več, je 100 mg s.c., enkrat na 4 tedne v napolnjenem injeksijskem peresniku, napolnjeni injeksijski brizgi ali liofiliziranem prašku. Odobreni odmerek zdravila Nucala za otroke, stare od 6 do 11 let, je 40 mg s.c., ne glede na telesno maso in je na voljo kot liofiliziran prašek.<sup>3</sup>**  
IL = interleukin, s.c. = subkutano

**IZKORISTITE POTENCIAL  
ZDRAVILA NUCALA**

**NUCALA<sup>3</sup>**  
mepolizumab

**SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA NUCALA<sup>3</sup>**  
100 mg prašek za raztopino za injiciranje  
Nucala<sup>3</sup> 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku  
Nucala<sup>3</sup> 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injeksijski brizgi  
Ena viala vsebuje 100 mg mepolizumaba. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 100 mg mepolizumaba. Pomembne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, polisorbitol 80. En 1 ml napolnjen injeksijski peresnik vsebuje 100 mg mepolizumaba. Ena 1 ml napolnjena injeksijska brizga vsebuje 100 mg mepolizumaba. Pomembne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citronska kislina, monohidrat, polisorbitol 80, dinatrijev edetat dihidrat, voda za injekcije. Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jelnjaka kitajskega hrčka. Terapevtske indikacije: Zdravilo Nucala je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Nucala mora predpisati zdravnik, ki ima zkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem težko trdovratne eozinofilne astme. **Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več:** Priporočeni odmerek mepolizumaba je 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. **Otroci, stari od 6 do 11 let:** Priporočeni odmerek mepolizumaba je 40 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku in zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injeksijski brizgi nista indikirani za uporabo v tej populaciji. Za uporabo v tej populaciji je primerna oblika praška za raztopino za injiciranje. Zdravilo

Nucala je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je potrebno pretehtati vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno ozratosi bolnikove bolezni in doseženega nadzora nad poslabšanji. Zdravilo Nucala se sme uporabljati le za subkutano injiciranje. Zdravilo Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje mora dati zdravstveni delavec in se lahko injicira v nadlakti, stegno ali trebuh. Prašek je treba pred dajanjem rekonstituirati, rekonstituirano raztopino pa je treba uporabiti takoj (glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6 v celotnem pozvočku glavnih značilnosti zdravila). Zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku in zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injeksijski brizgi si lahko injicira bolnik sam, ali mu ga injicira negovalec, če zdravnik presodi, da je to primerno, ter če bolnik oziroma negovalec opravi uspešnejše o tehnični injiciranje. Priporočeni mesti za samo injiciranje sta trebuh ali stegno. Negovalec lahko zdravilo Nucala injicira tudi v nadlakti. Starejšim bolnikom, bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Za zboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba me in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti v bolnikovi dokumentaciji. Zdravilo Nucala se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme. Če je treba po uvedbi zdravila Nucala odmerke kortikosteroidov zmanjšati, mora biti zmanjšanje postopno in mora potekati pod nadzorom zdravnika. Po dajanju zdravila Nucala so se pojavile akutne in pozne sistemske reakcije, med njimi tudi preobčutljive reakcije. Bolnike, ki še niso okužili s hepatitisom, je treba zdravit pred uvedbo zdravila Nucala. Če se bolnik okuži med zdravljenjem

z zdravilom Nucala in se ne odzove na zdravljenje z antihelmintiki, pride v poštev začasno prenehanje zdravljenja. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Možnost za medsebojno delovanje zdravil z mepolizumabom je majhna. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Uporaba zdravila Nucala pri nosečnih pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod. Podstihov o zločujanju mepolizumaba v materino mleko pri človeku ni. Odlučiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Nucala, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. **Podstihov o ploščnosti pri človeku ni. Neželjeni učinki:** **Zelo pogosti (> 1/10):** glavobol. **Pogosti (> 1/100 do < 1/10):** okužba spodnjih dihal, okužba seči, faringitis, preobčutljive reakcije (sistemske alergijske), zamašenost nosu, bolečine v zgornjem delu trebuha, ekcem, bolečine v hrbtu, z dajanjem zdravila povzročene reakcije (sistemske nesprejemljive), lokalne reakcije na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura. **Redki (> 1/10.000 do < 1/1.000):** anafilaksija. **Imetnik dovoljenja za promet:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko. **Datum zadnje revizije besedila:** 11/2019. Koda: PI-4767

1. Khurana S et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEY study. *Clin Ther* 2019; 41:2041-2056. 2. Nucala SmPC, 2019.  
PM-SI-MPL-ADVT-200001, maj 2020

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem, prečimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Nucala<sup>3</sup> in zaščiteni blagovni znamki skupine družbe GlaxoSmithKline. Za vse dodatne informacije o zdravilu se lahko obrnete na: GSK d.o.o., Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Tel: +386(0)1 280 25 00, medical.xi@gsi.com. Vse pravice pridržane. GSK d.o.o., Ljubljana. Redni predpisovalcu/ladve zdravila Nucala za raztopino za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku in raztopino za injiciranje v napolnjeni injeksijski brizgi: je Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnik specialista ustreznega področja medicine sli od njega pooblaščenega zdravnik; za prašek za raztopino za injiciranje: je ZZ - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept; zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. **▼** Za to zdravilo se izvaja občasno spremljanje varnosti, kar omogoča nazadnje obmenjeni trikotnik. Takoj bodo hiteje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o katerikoli domnevnem neželjenem učinku zdravila. Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju s zdravilom Nucala, poročate na način, ki je opredeljen na spletni strani: www.gsk.si. Izpolni obrazec o domnevnem neželjenem učinku zdravila pošlji te na: JAZMP, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenska ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks: +386 (0)8 2000 510 ali na e-naslov: nfarmakovigilanca@jazmp.si

**Izvedbo sestanka so omogočili:**

**Ewopharma**

Boehringer Ingelheim  
Chiesi  
Glaxo SmithKline  
IRIS  
Mediately  
Novartis  
Pliva Teva  
Octalparma  
Swixx Biopharma ALK

**Swixx**  **BioPharma**  
*Modern Medicines for All*

**ALK**  
ALLERGY UNLOCKED

Izdajatelj  
Alergološka in imunološka sekcij SZD

Urednik zbornika  
Mitja Košnik

Organizacija srečanja  
Robert Marčun, Mitja Košnik

# Program

15:00 Pozdrav (Mitja Košnik)

- Mitja Košnik: Alergologija med COVID epidemijo
- Tomaž Poredoš: Prehranski deficit pri otrocih z alergijo
- Mihaela Zidarn: Primer bolnice z anafilaksijo med koronarografijo
- Klara Cvenkel: Preobčutljivost za statine
- Saša Kadivec: kako znajo EpiPen uporabljati bolniki, ki dobijo predpis na urgenci
- Mariana Rezelj: Teleizobraževanje bolnikov z anafilaksijo
  - Razprava

Satelitski simpozij Ewopharma

- Peter Kopač: Golniška kohorta bolnikov z imunskimi pomanjkljivostmi in kratek algoritem, kdaj bolnika zaradi suma na imunsko pomanjkljivost poslati k imunologu?
- Nataša Toplak: Stevens-Johnsonov sindrom (prepoznavna, zdravljenje, naše izkušnje)
- Mark Kačar: Mielodisplastični sindrom in avtoinflamacija
  - Razprava
- Matija Rijavec: Novosti na področju laboratorijske diagnostike kronične urtikarije, anafilaksije in hereditarnega angioedema
- Urška Bidovec Stojković: Novi alergeni v sistemu ISAC
  - Razprava

18:00 Zaključek sestanka

## ALERGOLOGIJA MED COVID EPIDEMIJO

Mitja Košnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Ob začetku COVID epidemije smo reorganizirali delo s poglobitnim namenom, da bolnikov, napotenih na alergološke preglede in imunoterapijo in zdravstvenih delavcev ne izpostavimo tveganju okužbe s COVID. Med člani alergološke sekcije smo spodbudili izmenjavo dobrih organizacijskih praks. Izvajalce imunoterapije smo obvestili, kako smo se organizirali na Kliniki Golnik. Izvedli smo tudi anketo med evropskimi alergologi in videli, da smo se vsi podobno organizirali. Nenujni pregledi so potekali v obliki telefonskih pogovorov, imunoterapijo s strupi kožekrilcev smo nadaljevali (oziroma smo jo zaključili pri bolnikih, ki so jo že prejeli zadosti dolgo). Subkutano imunoterapijo z inhalacijskimi alergeni smo prekinili (izkazalo se je, da je kar pomemben delež bolnikov to prejemal že dovolj dolgo, da smo jo lahko smatrali za dokončano), SLIT pa nadaljevali. Na lokaciji Golnik smo z alergološko obravnavo skoraj prenehali in jo preselili v Ljubljano, da se ne bi mešali z bolniki, ki so prihajali na Golnik zaradi suma okužbe s COVID-19. Na Golniku smo izvajali imunoterapijo s strupi žuželk pri bolnikih, kjer ta poteka z zapleti in nujno obravnavo preobčutljivosti za zdravila, npr desenzibilizacija s citostatiki, aspirinom, diagnostika pri sumu preobčutljivosti za zdravila, ki jih je bolnik nemudoma potreboval. Bolnike z astmo na biološki terapiji smo, če se je le dalo, usposobili za samoaplikacijo doma, nadaljevali pa smo zdravljenje astme in urtikarije z omalizumabom.

### Konzultacije z bolniki brez obiska

V Španiji so v 5 dneh so vzpostavili telekonzultacije z bolniki. Večina zdravnikov je to delala od doma, pustili so eno ekipo v ambulanti za nujne stvari, na primer desenzibilizacija za zdravila, imunoterapijo s strupi žuželk, biološko terapijo. 95% konzultacij so opravili po telefonu. Bolniki so dobili sporočilo dva dni pred pregledom, da bodo imeli posvet na daljavo. Zdravniki so se držali čakalne knjige. V pogovoru so naredili triažo, ali je bolnika treba tudi osebno pregledati/testirati, ali se to preloži na čas po epidemiji. Izvide tele-posveta so zabeležili v bolnikovo zdravstveno dokumentacijo. Pri več kot 90% bolnikov so ugotovili, da se pregled lahko odloži. Povsem dokončno so opravili 56% kontrolnih pregledov. Največji učinek so ugotovili pri bolnikih, ki so bili napoteni zaradi suma preobčutljivosti za zdravilo. V kar 37% so s teleposvetom problem rešili oziroma bolnika usmerili neposredno na teste in vivo (1).

Tudi v Italiji so vse bolnike, ki niso nujno potrebovali osebne obravnave oskrbeli preko telefona oziroma drugih e-povezav. Bolnike na omalizumabu in benralizumabu so usposobili za samoaplikacijo na domu. V teh pogojih se je pokazala prednost SLIT z inhalacijskimi alergeni, ker je ni bilo treba prekinjati (2).

Nastale so tudi smernice EAACI glede organizacije alergološke dejavnosti med epidemijo. Tudi te smernice poudarjajo, da se najprej naredi telefonska triaža, ali bolnik potrebuje obravnavo v ambulanti, ali se to lahko odloži oziroma reši problem drugače. Smernice poudarjajo, da telemedicinsko obravnavo lahko izvajajo le zelo dobro usposobljeni strokovnjaki. Potreben je tudi skrben nadzor nad varnostjo prenosa osebnih podatkov (3,4).

Tudi v ZDA so poudarili, da je eden od največjih problemov obravnave bolnikov z uporabo telekonzultacij neurejeno reimbursevanje (5).

### EAACI je izdelal stališče do uporabe bioloških zdravil za astmo, urtikarijo, atopijski dermatitis.

Sprejeto je stališče, da okužba s COVID-19 pri alergikih ne poteka težje kot v splošni populaciji. Vendar so v Britanskem prospektivnem zdravstvenem registru s 500.000 osebami (13% z astmo) pokazali, da je pri bolnikih z astmo 1,4 krat večja verjetnost za težek potek COVID okužbe v primerjavi z osebami brez astme in to na račun bolnikov z nealergijsko astmo (6).

Zdravljenje z biološkimi zdravili naj se nadaljuje, bolniki prejemajo tudi dodatna zdravila za vzdrževanje stabilnosti bolezni. Ves čas je potrebno tudi slediti stabilnost bolezni. Če bolnik zboli s COVID okužbo, se zdravljenje prekine (7).

### **Pristop k diagnostiki preobčutljivostnih reakcij po zdravilih med zdravljenjem COVID okužbe**

Okužba s COVID lahko povzroči tudi izpuščaje. Izpuščaj je imelo 5-20% s COVID okuženih bolnikov, največkrat »rush«, manjkrat urtikarija, občasno vezikularni izpuščaj. Poleg tega se na na koži manifestirajo tudi posledica motenj koagulacije (petehije, livedo retikularis, nekroze) (8).

Seveda so izpuščaji lahko tudi posledica preobčutljivostnih reakcij po zdravilih, ki jih bolnik prejema za zdravljenje COVID okužbe, je pa verjetno ta razlog precej redkejši. Odločitev o tem, ali testirati, nadaljevati zdravljenje s premedikacijo je odvisno od teže reakcije in nujnosti uporabe določenega zdravila (9).

### **Imunoterapija**

Seveda ni raziskav, ki bi pokazale, ali imunoterapija alergijskih bolezni vpliva na potek okužbe s COVID. Teoretično je več argumentov v prid zaščitnemu vplivu, od tega, da AIT spodbuja izločanje interferenov, do tega, da rezultati raziskav kažejo, da je med alergičnimi bolniki, ki prejemajo imunoterapijo manj respiratornih okužb (10)

Seveda pa je pri organizaciji izvajanja imunoterapije treba paziti, da ne pride do okužbe s COVID. Zato se daje prednost sublingvalni AIT. Če se uporablja subkutana AIT, naj bolnik pol ure po injekciji namesto v čakalnici počakajo v avtomobilu (11).

### **Literatura**

1. González-Pérez R, Sánchez-Machín I, Poza-Guedes P, Matheu V, Álava-Cruz C, Mederos Luís E. Pertinence of Telehealth in a Rush Conversion to Virtual Allergy Practice during the COVID-19 Outbreak. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31. doi: 10.18176/jiaci.0597
2. Désirée Larenas-Linnemann, Noel Rodríguez-Pérez, Jose Antonio Ortega-Martell, Virginia Blandon Vijil, Jorge A Luna-Pech, Mexican Immunotherapy Working Group. COVID-19 and Allergen Immunotherapy: Theoretical Benefits Invite to Adjustments in Practice Recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol* . 2020 Jun 10;S1081-1206(20)30404-X. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.009.
3. Malipiero G, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Ferri S, Marsala A, Leoncini O, Porli M, Pieri G, Canonica GW, Heffler E. An academic allergy unit during COVID-19 pandemic in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2020. 16:S0091-6749(20)30489-9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.003
4. Pfaar O, Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Breiteneder H et al. COVID-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic - an EAACI/ARIA Position Paper. *Allergy*. 2020 Jun 12. doi: 10.1111/all.14453.
5. Christopher D Codispoti, Sindhura Bandi, James N Moy, Mahboobeh Mahdavinia. Running a Virtual Allergy Division and Training Program in the Time of COVID-19 Pandemic *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1357-1359.
6. Allison Ramsey, Luanna Yang, Karthik Vadamalai, S Shahzad Mustafa. Appointment Characteristics in an Allergy/Immunology Practice in the Immediate Aftermath of COVID-19 Restrictions. *J Allergy Clin Immunol Pract* . 2020 May 26;S2213-2198(20)30509-2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.017.
7. Zhaozhong Zhu 1, Kohei Hasegawa 2, Baoshan Ma 3, Michimasa Fujiogi 2, Carlos A Camargo Jr 2, Liming Liang 4. Association of Asthma and Its Genetic Predisposition With the Risk of Severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jun 6;S0091-6749(20)30806-X. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.001.
8. Alessandra Vultaggio, Ioana Agache, Cezmi A Akdis, Mubeccel Akdis, Sevim Bavbek, Apostolos Bossios, et al. Considerations on Biologicals for Patients With Allergic Disease in Times of the COVID-19 Pandemic: An EAACI Statement. *Allergy* . 2020 Jun 5. doi: 10.1111/all.14407. Online ahead of print.
9. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Apr 29.
10. Barberi S, Ciprandi G, Verduci E, D'Auria E, Poli P, Pietra B, et al. Effect of high-dose sublingual immunotherapy on respiratory infections in children allergic to house dust mite. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(3):163-9.
11. Aslı Gelincik, Knut Brockow, Gülfem E Çelik, Inmaculada Doña, Lina Mayorga, Antonino Romano , Özge Soyer, Marina Atanaskovic-Markovic 10, Annick Barbaud 11 12, Maria Jose Torres. Diagnosis and Management of the Drug Hypersensitivity Reactions in Coronavirus Disease 19. *Allergy* . 2020 Jun 8. doi: 10.1111/all.14439.



## PREHRANSKI DEFICIT PRI OTROCIH Z ALERGIJO

Tomaž Poredoš, univ. dipl. inž. živ. teh., UKC Ljubljana, Pediatrična klinika  
tomaz.poredos@kclj.si

**Ključne besede:** dietetik, dietetska obravnava, specialist alergologije, prehranski primanjkljaj,

### Izveček

Otroci z alergijo na hrano so za razliko od odraslih z alergijo na hrano veliko bolj občutljiva skupina, saj sta pomembna njihova rast in razvoj. Mnogokrat se v klinični praksi izkaže, da alergije na hrano vplivajo na zaostanek v rasti. Pri otrocih z alergijo na hrano se pri dietetski obravnavi zaznajo mnogi prehranski primanjkljaji, ki se odražajo tudi v slabši rasti in nižji telesni masi glede na višino otroka. Vsi otroci z alergijo na hrano, ki se vodijo na naši kliniki, nimajo posveta z dietetikom. Za napotitev na posvet k dietetiku se pri nas odloči lečeči pediater alergolog ali gastroenterolog. Še manj tovrstnih posvetov je izven osrednjeslovenske regije, tudi v (zasebnih) ambulantah, kjer po naših podatkih primanjkuje ustrezno usposobljenih dietetikov.

Študije iz tujine kažejo, da je vloga dietetika zelo pomembna in da je od njegove obravnave odvisna rast otrok z alergijo na hrano že v obdobju dojenčka. Vloga dietetika je več kot samo svetovanje o tem, kako se izogibati določenemu alergenu. Pravilna dietetska obravnava zajame tudi spremljanje otrokovega razvoja, rasti in analizo prehranskega dnevnika ter primerjavo s priporočili - smernice DACH 2015. Šele s tako poglobljeno analizo prehrane je zagotovljeno ustrezno svetovanje o nadomeščanju primanjkljajev ter zagotavljanje pogojev za optimalno rast in razvoj. Zaradi pomanjkanja ozaveščenosti o potrebi po spremljanju prehranjenosti otrok z alergijami, preobsežnih diet in pomanjkanja dostopnosti dietetikov v slovenskem zdravstvu je prehranska obravnava otrok z alergijami pomanjkljiva.

Vloga usposobljenega dietetika na področju alergologije je pri nas še močno podcenjena. Na področju prehranjenosti otrok z alergijo na hrano je glede na rezultate raziskav iz tujine mogoče narediti veliko več. Vsekakor je izrednega pomena dobro sodelovanje med različnimi zdravstvenimi delavci (zdravnik, medicinska sestra) in zdravstvenimi sodelavci (dietetiki). Zelo pomembna je zgodnja prepoznavna podhranjenosti med otroci z alergijo na hrano in takojšnje ukrepanje, da se prehranski primanjkljaji čimprej odpravijo. Otroci z alergijo na hrano so že zaradi same alergije ranljiva skupina in lahko razvijejo tudi motnje hranjenja.



# PREOBČUTLJIVOST ZA RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA: PRIKAZ PRIMERA

Mihaela Zidarn, Karmen Perko, Tina Morgan, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## Uvod

Preobčutljivost za jodna kontrastna sredstva se lahko kaže v obliki takojšne ali kasne reakcije. Takojšne reakcije nastanejo med aplikacijo kontrasta ali neposredno po preiskavi. Nastanejo bodisi zaradi neposredne aktivacije efektorskih celic (pseudoanafilaksija) ali zaradi aktivacije efektorskih celic s sodelovanjem imunskega sistema, najverjetneje preko specifičnih IgE protiteles. Kasne reakcije najverjetneje povzročajo aktivacija imunskega odziva. Pri nespecifični aktivaciji efektorskih celic pričakujemo širšo navzkrižno reaktivnost. Verjetnost pseudoanafilaksije je večja pri jodnih kontrastih z večjo molekulsko maso in ionsko sestavo. Zaradi tega novejši jodni rentgenski kontrasti redkeje povzročajo preobčutljivost, ker imajo nižjo molekulsko maso in so neionski. Reakcije imajo podobno klinično sliko kot anafilaksija, redko so življenjsko ogrožajoče, kožni testi alergije so negativni. Pri pravi anafilaksiji je verjetnost navzkrižne reaktivnosti manjša, bolniki imajo pozitivne kožne teste, reakcije so lahko življenje ogrožajoče. Kasne reakcije se razvijejo v 2 do 10 dneh po prejetju kontrasta, praviloma gre za makulopapulozen izpuščaj, redke so težje reakcije, opisani so bili tudi primeri potencialno ogrožajočih reakcij. Makulopapulozen izpuščaj je včasih zelo obsežen in lahko traja več tednov, praviloma pa ne gre za nevarne reakcije. Pri ponovni aplikaciji enakega kontrastnega sredstva se reakcija lahko ponovi v bolj intenzivni obliki. Kasna reakcija ne poveča tveganja za takojšno reakcijo in obratno. Kožni testi so pozitivni v kasnem odčitku. Imajo relativno dobro negativno napovedno vrednost, vendar negativni testi niso zagotovilo za normalno prenašanje kontrasta. Možna je tudi preobčutljivost za nejodna kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij in se praviloma uporabljajo za preiskave z magnetno resonanco, vendar je redkejša in ni navzkrižna z jodnimi kontrastnimi sredstvi. Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo pri prvi aplikaciji kontrasta. Največje tveganje za hujšo reakcijo po kontrastnem sredstvu predstavlja predhodna huda preobčutljivostna reakcija. Kadar je možno preiskavo izvesti s kontrastom, ki vsebuje gadolinij za to ni potrebna predhodna alergološka obravnava. Sicer pa je pri bolnikih, ki so doživeli preobčutljivostno reakcijo po kontrastu, pred naslednjo preiskavo, vedno smiselna alergološka obravnava.

Pri anamnezi neogrožajoče takojšne preobčutljivostne reakcije z negativnimi testi svetujemo uporabo strukturno drugačnega neionskega kontrasta s čim nižjo molekulsko maso. Koristi lahko tudi segrevanje kontrasta na telesno temperaturo. Pogosto se uporablja premedikacija, za katero sicer ni zelo jasnih dokazov o učinkovitosti. V vsakem primeru je pomembno poudariti, da je anafilaksija možna kljub uporabi premedikacije.

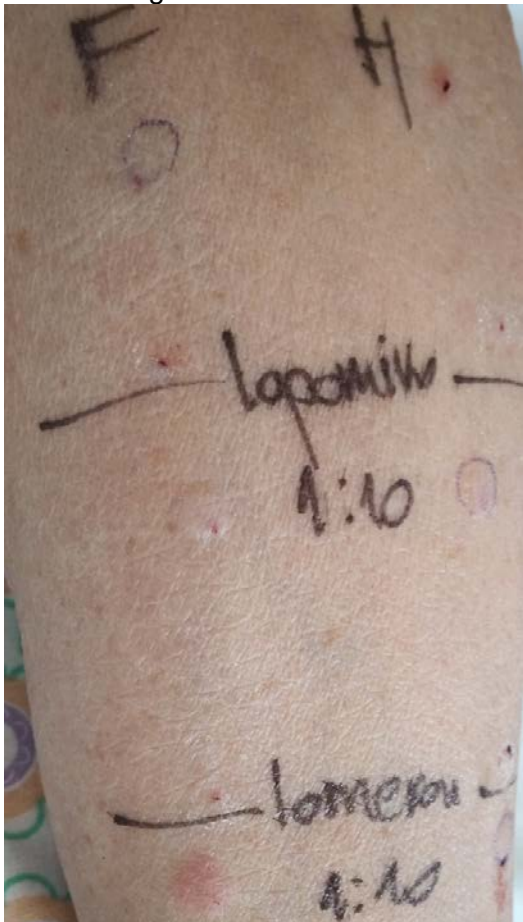
Če so kožni testi s kontrastom, po katerem je bolnik imel reakcijo, pozitivni, svetujemo kontrast z negativnimi testi. Če je šlo za potencialno življenje ogrožajočo reakcijo preverimo prenašanje, v kožnih testih negativnega kontrasta, še s provokacijskim testom.

Pri anamnezi prizadetosti dihal ali hipotenzije je možna desenzibilizacija, ki je edina možna izbira tudi v primeru, da so pozitivni kožni testi z vsemi razpoložljivimi kontrastmi. Glede na podatke iz literature obstajajo razlike v pogostosti preobčutljivostnih reakcij tudi za neionska jodna kontrastna sredstva z nizko molekulsko maso.

## Prikaz primera

72 letna bolnica s sladkorno boleznijo tipa 2 na inzulinu je bila sprejeta na kardiološki oddelek zaradi nestabilne angine pectoris (AP). Težave je začela opazovati tri mesece pred sprejemom, pred tem je bila optimalno telesno aktivna. Težave so se stopnjevale, pred sprejemom se je bolečina sprožila že ob minimalnih obremenitvah, kot je izvajanje osebne higijene. Zaradi hidrocefalusa v preteklosti ima vstavljen obojestransko ventrikuloperitonealno drenažo. Do sprejema ni imela znane preobčutljivosti, nekadilka. V redni terapiji je prejela insulin ter levetiracetam.

Med koronarografijo pri kateri je bil uporabljen kontrast iomeprol (Iomeron) je začela kašljati, opazili so urtike, postala je hipotenzivna. Prejela je klemastin 2 mg, metilprednizolon 125 mg in kristaloide. Posega niso mogli opraviti do konca. Ugotovljena je bila dvožilna koronarna bolezen, naplastena desna koronarna arterija, ostialna stenoza debla leve koronarne arterije ter dve pomembni zožitvi v poteku leve koronarne arterije. Kardiovaskularni kirurg je ocenil, da zaradi ventrikuloperitonealne drenaže ni primerna za operativni revaskularizacijski poseg. Zaradi nestabilne AP bolnica ni bila primerna za premestitev v Alergološko enoto Klinike Golnik za diagnostiko. Ob sodelovanju kliničnih farmacevtov smo diagnostiko in pripravo na ponovno koronarografijo izvedli v intenzivni enoti kardiološkega oddelka. Opravljeni so bili kožni testi (slika 1.), s katerimi smo potrdili preobčutljivost za iomeprol (Iomeron). Kljub temu, da je bolnica 4 dni pred testiranjem doživela anafilaksijo in prejela antihistaminik ter kortikosteroid je bil pri razredčitvi 1:10 prisoten eritem, test z iopamidolom (Iopamiro) in jodixanolom (Visipaque) je bil ob tem povsem negativen. Zaradi prejete terapije in neotimalnega odziva na histamin testi niso bili povsem realni.



Glede na pomembno koronarno bolezen, ki je bolnico ogrožala smo se odločili za desenzibilizacijo z iopamidolom (Iopamiro), jodnim rentgenskim kontrastnim sredstvom, ki ima neionsko sestavo, nizko molekularno maso in najnižjo pogostnost preobčutljivostnih reakcij med jodnimi kontrasti, ki so dostopni v Sloveniji. Izvedba kožnih testov in desenzibilizacija je trajala skupaj 4 ure, ob tem gospa ni navajala nobenih težav. Med postopkom je bila ves čas pod nadzorom. Ponovna koronarografija je bila izvedena v eni uri po končani desenzibilizaciji, uporabljeno je bilo 330 ml kontrasta iopamidol (Iopamiro 300) in razrešena stenoza debla leve koronarne arterije ter drugih zožitev leve koronarne arterije in postavljenih več stentov.

#### **Literatura:**

Kosnik M, Kopač P, Zidar M, Preobčutljivost za rentgenska kontrastna sredstva. Zbornik 61. Tavčarjevih dnevov, 2019, str. 29-34.

# PREOBUČUTLJIVOST ZA STATINE

Klara Cvenkel, Medicinska fakulteta Ljubljana

## UVOD

Zaviralci reduktaze HMG-CoA spadajo med najpogosteje predpisana zdravila z dokazano učinkovitostjo in redkimi stranskimi učinki. So glavno zdravilo za zniževanje lipidov pri sekundarnem preprečevanju bolezni srca in ožilja.

Poznamo dve vrsti statinov (Tabela) (1):

- statini tipa 1 ali naravni (lovastatin, pravastatin in simvastatin), ki so pridobljeni na kulturah plesni oziroma nokardij, kjer je možnost kontaminacije z alergeni iz kulture,
- statini tipa 2 ali sintetično proizvedeni statini (atorvastatin, rosuvastatin in fluvastatin).

Najpogostejši neugodni učinki statinov niso imunološki (hepatopatija, miopatija). Med preobčutljivostnimi simptomi so opisani izpuščaji, srbež, eozinofilija, preobčutljivostni pnevmonitis, urtikarija, angioedem, dispneja, dermatomiozitis, intersticijska pljučna bolezen s pleuralnim izlivom, Stevens-Johnsonov sindrom, lupus eritematodes, urtikarijski vaskulitis in anafilaksija (2-9). Opisan je tudi primer od statina odvisne z naporom izzvane anafilaksije (10).

## OPIS PRIMERA

58-letni bolnici je bila diagnosticirana arterijska hipertenzija in hiperholesterolemija.

Predpisali so ji Prenewel, Atoris in Katalip. Poročala je o suhem kašlju, vendar je nadaljevala z jemanjem zaviralca ACE. Po šestih mesecih jemanja teh zdravil je približno uro po jemanju tablete atorvastatina občutila otekanje obraza, ustnic in dušenje. Koža je bila srbeča. Vzela je tableto loratadina, po kateri se je občutek pomanjkanja zraka zmanjšal, angioedem pa je po dveh dneh povsem izginil.

Postavljen je bil sum na angioedem, ki ga povzroča zaviralec ACE, terapijo pa so spremenili v Byol, Tolura, Rawel. Koncentracija četrte komponente komplementa je bila normalna. Zaradi suma, da bi bil angioedem lahko posledica preobčutljivosti za statin, ki pa ga je gospa nujno potrebovala, smo izvedli tudi alergološko testiranje s statini. Kožni vbodni test z atorvastatinom je bil negativen. Nadaljevali smo z postopnim enojnim slepim peroralnim testom z odmerki 1, 5 in 10 mg v 1-urnih intervalih. 20 minut po zadnjem odmerku je poročala o paresteziji okrog ust s 100-odstotno saturacijo arterijskega kisika. RR je bil 175/79 mmHg, frekvenca pulza pa 64 / min. Njen obraz je bil rahlo otekel. Reakcija se je spontano prenehala v eni uri. Naslednji dan smo provokacijo ponovili s placebom in polnim odmerkom 10 mg. Po 30 minutah po polnem odmerku je pacientka poročala o podobnih simptomih, ki so spontano izzveneli. Teden dni kasneje smo opravili s placebom nadzorovan enojno slepi peroralni test z rosuvastatinom 20 mg, ki ga je dobro prenesla.

Delovna hipoteza postavljena pri gospe je bila, da je angioedem posledica jemanja ACE, ker je to najpogostejši razlog izoliranega angioedema. Gospa je to zdravilo tudi prejemale in imela stranski učinek - kašelj.

Opravljen je bil stopenjski provokacijski test z atorvastatinom (Atoris), ob polni dozi je gospa dobila simptome in rahlo zabuhlost v obraz. Ker je simptomatika kazala na hiperventilacijski sindrom, smo provokacijo z atorvastatinom ponovili, test je bil ponovljiv. Rosuvastatin, ki je strukturno drugačen, je gospa prenesla brez težav.

Ugotovitve: Dejansko izgleda, da je gospa preobčutljiva za atorvastatin. Glede na to, da so statini različnih kemijskih struktur, smo potem vzeli drug statin, ki ga je gospa prenesla brez takojšnje preobčutljivostne reakcije.

## ZAKLJUČEK

Pri imunskih preobčutljivostnih reakcijah se navzkrižna preobčutljivost pričakuje med strukturno podobnimi molekulami, vendar je pri statinih z izjemo aktivnega mesta med molekulami majhna podobnost, zato pri tem tipu reakcij bolnik ponavadi dobro prenaša

strukturno nesorodni statin (1).

Pri bolnikih, ki so imeli predhodno preobčutljivostne reakcije po statinu in ga potrebujejo, lahko zdravnik prehaja iz enega na drugi statin in natančno spremlja bolnika, v skladu s svojo klinično presojo.

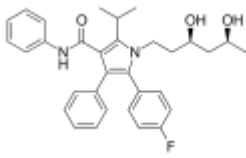
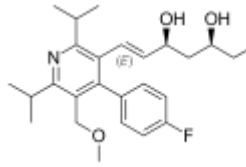
V literaturi nismo našli primera, ki bi imel ob preobčutljivosti pozitivne teste alergije.

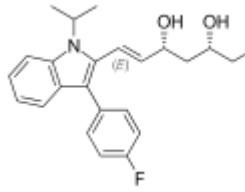
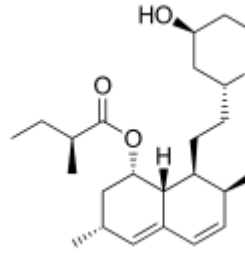
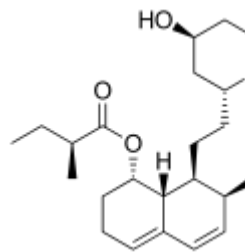
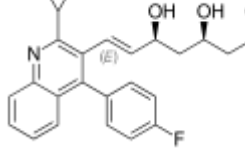
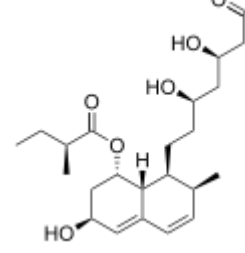
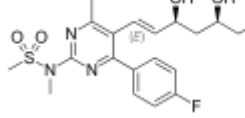
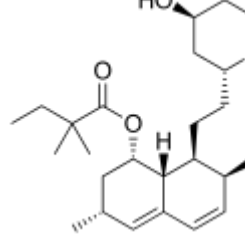
Za klinične zdravnike in farmacevte je pomembno, da prepoznajo manifestacije preobčutljivosti, ker niso bile pogosto povezane s statini. Simptomi so lahko zahrbtni, kliniki lahko kašelj in dispnejo pripisujejo drugim vzrokom. Kadar s skrbnim iskanjem ne najdejo vzroka za pritožbe pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila, je treba zaviralce HMG-CoA obravnavati kot možen vzrok simptomov. Prvi korak v diagnostičnem postopku je ukinitvev statina za nekaj dni, pri preobčutljivosti za statin morajo simptomi izzveneti. Če je bila simptomatika blaga, se lahko drug statin uvede brez alergološke obravnave. Če so bili simptomi ogrožujoči (anafilaksija, angioedem v ustih ali grlu, bulozni dermatitis), je potrebno, da terapijo uvede alergolog. Opisan je tudi primer uspešne desenzibilizacije bolnika z anafilaksijo po več statinih (11).

## Literatura

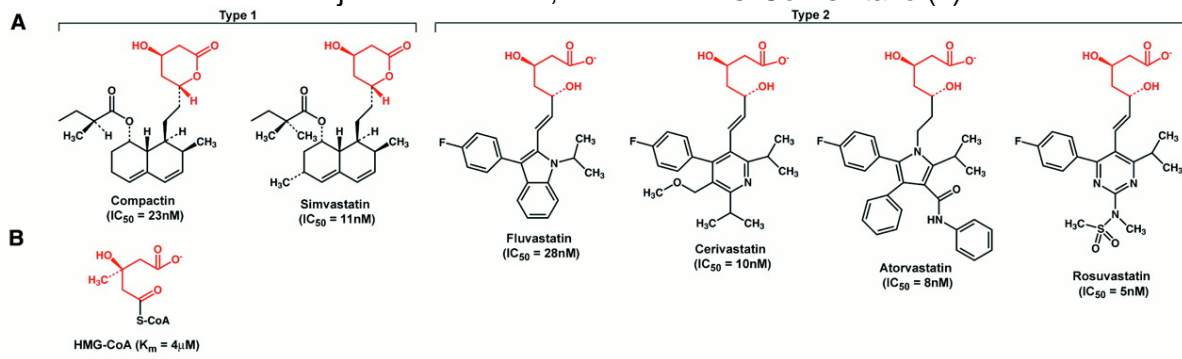
1. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science* 2001;292:1160-4.
2. Hampson JP, Smith D, Cowell R, Baker A. Hypotension and eosinophilia with atorvastatin. *Pharm World Sci.* 2005 Aug;27(4):279-80.
3. Hill C, Zeitz C, Kirkham B. Dermatomyositis with lung involvement in a patient treated with simvastatin. *Aust N Z J Med.* 1995 Dec;25(6):745-6
4. De Groot RE, Willems LN, Dijkman JH. Interstitial lung disease with pleural effusion caused by simvastatin. *Intern Med* 239,361-363.
5. Sebok B, Toth M, Anga B, Harangi F, Schneider I. Lichenoid drug eruption with HMG-CoA reductase inhibitors (fluvastatin and lovastatin). *Acta Derm Venereol.* 2004;84(3):229-30.
6. Ahmad, S (1991) Lovastatin-induced lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 151,1667-1668
7. Liebhaber MI, Wright RS, Gelberg HJ, Dyer Z, Kupperman JL. Polymyalgia, hypersensitivity pneumonitis and other reactions in patients receiving HMG-CoA reductase inhibitors: a report of ten cases. *Chest.* 1999;115:886-889
8. Perrot JL, Guy C, Bour Guichenez G, Amigues O, Servoz J, Cambazard F. Porphyrria cutanea tarda induced by HMG CoA reductase inhibitors: simvastatin, pravastatin. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121(11):817-9
9. Vermes A, Vermes I. Genetic polymorphisms in cytochrome P450 enzymes: effect on efficacy and tolerability of HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4(4):247-55.
10. Kahl CG, Deas C. Exercise-Induced Anaphylaxis in an Air Force Aviator Taking a HMG-CoA Reductase Inhibitor: A Case Report and Review of the Presentation, Diagnoses, and Treatment. *Mil Med* 2017;182:e1816-e1819.
11. Khan FS, Stewart DK, Brunzell JD, Natrajan KM, Castells MC, Henderson WR Jr, Ayars AG. Successful desensitization to rosuvastatin in a patient with a history of anaphylaxis to multiple statins. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:234-6.

Tabela: Statini (Vir: Wikipedia)

Statin	Slika	Zaščiteno ime	Izvor	Presnova <sup>[14]</sup>
Atorvastatin		Lipitor, Ator	sintetičen	CYP3A4
Cerivastatin		Lipobay, Baycol (umaknjen s tržišča zaradi povečanega tveganja za hudo rabdomiolozo)	sintetičen	različne izoforme CYP3A <sup>[15]</sup>

Statin	Slika	Zaščiteno ime	Izvor	Presnova <sup>[14]</sup>
Fluvastatin		Lescol, Lescol XL	sintetičen	CYP2C9
Lovastatin		Mevacor, Altacor, Altoprev	učinkovina, pridobljena s fermentacijo; nahaja se tudi v naravi v glivah iz rodu ostrigarji in rdečem kvasnem rižu	CYP3A4
Mevastatin		Compactin	naravno prsotna spojina v rdečem kvasnem rižu	CYP3A4
Pitavastatin		Livalo, Livazo, Pitava	sintetičen	CYP2C9 in CYP2C8 (minimalno)
Pravastatin		Pravachol, Selektine, Lipostat	pridobljen s fermentacijo (fermentacijski produkt bakterije <i>Nocardia autotrophica</i> )	se ne presnavlja s CYP <sup>[16]</sup>
Rosuvastatin		Crestor	sintetičen	CYP2C9 in CYP2C19
Simvastatin		Zocor, Lipex	pridobljen s fermentacijo (sintetičen derivat fermentacijskega produkta glive <i>Aspergillus terreus</i> )	CYP3A4

Slika: Rdeči del molekule je aktivno mesto, ki zavira HMG-CoA sintazo (1)





# KAKO ZNAJO EPIPEN UPORABLJATI BOLNIKI, KI DOBIJO PREDPIS NA URGENCI

Sasa Kadivec, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Uporaba samoinjektorja adrenalina je prva linija zdravljenja anafilaksije. Zgodnja in pravilna raba izboljša klinične izide, kot sta obolevnost in umrljivost (1, 2, 3, 4, 6). Samoinjektor se predpiše pacientu z anamnezo anafilaktične reakcije in tveganjem, da se anafilaksija ponovi ob ponovnem kontaktu z alergenom (2, 5).

Za pravilno uporabo samoinjektorja je pomembno, da je pristop k edukaciji bolnikov celovit (2), kar pomeni, da vključuje vsa starostna obdobja od otroka naprej, družino, šolo, športne dejavnosti in da izobraževanje vključuje tudi nadzor bolnikov glede prepoznavanja anafilaksije in ukrepanja v primeru pojava (2).

V raziskavi smo želeli ugotoviti, kako so uporabe samoinjektorja adrenalina večji bolniki, ki so dobili prvi predpis recepta v okviru urgentne obravnave anafilaktične reakcije oziroma pri svojem osebnem zdravniku. Želeli smo ugotoviti dejavnike, ki vplivajo na sposobnost pravilno uporabiti samoinjektor in ugotoviti v katerih korakih največkrat storijo napako.

## Metode

Raziskava je bila izvedena v specialistični ambulantni dejavnosti terciarne ustanove.

V raziskavo so bili vključeni bolniki z anamnezo anafilaksije, ki so bili napoteni na prvi alergološki pregled v specialistično alergološko ambulanto zaradi anafilaksije in so že v urgentnem centru ali pri osebnem zdravniku dobili predpis samoinjektorja adrenalina. Zaprošeni so bili, naj pokažejo uporabo samoinjektorja z uporabo vadbenega pripomočka. Medicinska sestra je bolnika opazovala 1 minuto in po tem času presodila, ali si je bolnik uspel učinkovito aplicirati zdravilo.

Uporabniki, ki so ključne korake (odstranjevanje modrega varnostnega pokrova, postavitve konice za injiciranje stegno in držanje injekcijskega peresa nekaj sekund) izvedli pravilno (1), so bili označeni kot kompetentni pri uporabi samoinjektorja. Bolnike smo razdelili v dve skupini; skupina, ki zna uporabiti samoinjektor in skupina, ki ga ne zna.

Za statistično analizo obdelave podatkov smo uporabili program Microsoft Excel 2013.

## Rezultati

Vključili smo 41 bolnikov (24% žensk), ki so na pregled prišli  $116 \pm 145$  dni po tem, ko so dobili predpis recepta za samoinjektor adrenalina. Ob predpisu recepta sta 26 bolnikom (63,4 %) zdravnik ali medicinska sestra razložila navodila o uporabi samoinjektorja, 13 bolnikov (31,7%) je uporabo samoinjektorja vadilo z uporabo vadbenega pripomočka. V lekarni je bilo devetim bolnikom (22,0%) razloženo glede uporabe samoinjektorja, trije od njih so vadili z uporabo vadbenega pripomočka. V času obiska v alergološki specialistični ambulanti je imelo 25 bolnikov (61%) samoinjektor pri sebi. Bolniki z višjo izobrazbo so pogosteje znali uporabiti samoinjektor ( $p = 0,02564$ ),

## Razprava:

Glavna ugotovitev raziskave je, da kljub temu, da so bolniki dobili samoinjektor adrenalina, velik delež ni bil deležen pouka glede njegove uporabe. Le dobra polovica (54%) bolnikov je ob obisku specialistične alergološke ambulante učinkovito izvedlo ključne faze uporabe samoinjektorja. Z izdajo recepta dobijo bolniki občutek varnosti, kar pa je potencialno nevarno, če hkrati niso deležni pouka o uporabi samoinjektorja, saj se bolniki manj zavzeto izogibajo stiku z alergenom. Iz raziskave je razvidno, da imamo priložnost za izboljšanje obravnave bolnikov z anafilaksijo. Raziskava (1) priporoča, da se usposabljanja ponavljajo na 6 mesecev. Rezultati kažejo na to, da je stalna zdravstvena vzgoja bolnika z anafilaksijo ključna za preprečevanje neugodnih izidov pri anafilaktičnih reakcijah. Pri tem je potrebno stalno ocenjevati s strani medicinske sestre ali zdravnika, ki opozori na to, na katere faze je treba biti še posebej pozoren. Največ priložnosti za izboljšanje pa vidimo pri izdaji samoinjektorja v lekarni. Manj izobražena populacija slabše skrbi za svoje zdravje, kar pomeni fokus na skupino ljudi, pri katerih moramo biti še bolj aktivno zavzeti za zdravstveno vzgojo.



Ukrep: predlagamo redno spremljanje in ponavljanje usposabljanja bolnikov, pošiljanje opomnika, če pozabijo na obisk, in ob obisku preverjanje pravilne rabe samoinjektorja.

**Zahvala:**

Avtorica se za sodelovanje pri pridobivanju podatkov zahvaljuje Jani Tršan, Marianni Pauli Rezelj, Tei Močnik, Karmen Perko, Tini Remškar, Lidiji Oštir in Maji Zrnič.

**Literatura:**

1. Sirin, S., Suna, K., Dilek, A., Serdar, T., Ozge, A., Ozge, K., et al., 2020. Is there an optimal training interval to improve the correct use of adrenaline auto-injectors? *International Archives of Allergy and Immunology*, 181(2), pp. 136-140.
2. Sicherer, S. H., Simons, F. E. R. & AAP Section on Allergy and Immunology, 2017. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*, 139(3), e20164006. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/139/3/e20164006.long> [15 6 2020].
3. Quercia, O., Emiliani, F. & Stefanini, G. F., 2014. The importance of education subjects entitled to use an adrenalin auto-injector for self administration. *European Annals of Allergy and Immunology*, 46(6), pp. 237-238.
4. Sanches, J., 2013. Anaphylaxis. How often patients carry epinephrine in real life? *Revista Alergia México*, 60, pp. 168-171.
5. Košnik, M., Zidarn, M. & Glavnik, V., 2015. Dogovor o obravnavi anafilaksije. Golnik: Alergološka in imunološka sekcija SZD, Sekcija za pediatrično pulmologijo, alergologijo in klinično imunologijo, Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, Slovensko združenje za urgentno medicino Slovensko združenje za intenzivno medicino, Združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino.

## **TELEIZOBRAŽEVANJE BOLNIKOV Z ANAFILAKSIJO**

Mariana Rezelj, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Ob predpisu avtoinjektorja adrenalina je zelo pomembna edukacija bolnika o pravilni uporabi. Pred pojavom epidemije Covid-19 se ni pojavila ideja, da bi se poslužili telemedicine v ta namen. Ko so teleposveti postali del vsakdanjega dela v ambulanti, se je pa zaznala potreba po edukaciji na daljavo. Bolniki, napoteni z urgence, ki jim je bil predpisan Epipen so potrebovali edukacijo med časom do obiska specialistične ambulante.

V pulmološki ambulanti Golnik smo izvedli nekaj tovrstnih teleizobraževanj. Bolnika smo telefonsko kontaktirali in uskladili uro za videoklic. Po e-pošti smo mu poslali spletni naslov za ogled filma o pravilni uporabi Epipena.

Pojavilo se je vprašanje kako izvesti prikaz aplikacije brez naprave za usposabljanje (treinerja), namreč zelo pomembno je, da bolnik to sam izvede. Poslali smo trener po pošti enemu bolniku. Dostopnost naprav za usposabljanje nam je bila zagotovljena s strani proizvajalca.

Izkušnja je bila uspešna in se prikazala kot uporabna tudi izven časa epidemije tako za bolnike z novo predpisanim avto injektorjem kot tudi za tiste pri katerih bi bilo potrebno osvežiti znanje.

## **OBRAVNAVA BOLNIKOV Z PRIMARNIMI IMUNSKIMI POMANJKLJIVOSTMI – NAŠE IZKUŠNJE**

Peter Kopač, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Primarne imunske pomanjkljivosti (PIP) so skupina genetskih bolezni, pri katerih je okvarjeno delovanje imunskega sistema. Glavna klinična značilnost imunskih pomanjkljivosti je povečana nagnjenost k okužbam, pojavijo pa se lahko tudi avtoimunske manifestacije in večja nagnjenost k novotvorbam. Večina bolnikov s PIP postane simptomatskih že v otroštvu, nekatere blažje ali atipične oblike pa lahko povzročijo klinične težave šele v odrasli dobi. V zadnjih letih se z izboljšanimi metodami diagnostike in zdravljenja preživetje bolnikov s PIP postopno izboljšuje in tudi bolniki s težjimi oblikami PIP preživijo v odraslo dobo. Prevalenca PIP v Sloveniji je 10,8 bolnika na 100.000 prebivalcev, od tega jih je tretjina odraslih. V odrasli dobi se najpogosteje pojavijo PIP s prevladujočim pomanjkanjem protiteles. V povprečju mine pet do 10 let od začetka simptomov do postavitve diagnoze. Zaradi ponavljajočih se okužb v tem času lahko pride do zapletov, kot so npr. bronhiektazije in restriktivno/obstruktivna pljučna bolezen.

Pomanjkljivosti protitelesnega dela imunskega sistema se kažejo s pogostimi in daljšimi okužbami srednjega ušesa ter zgornjih in spodnjih dihal: sinuzitis, bronhitis in pljučnica, ki se lahko zapletejo. Pogosti povzročitelji so inkapsulirane bakterije, kot so *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Kot posledica pogostih okužb dihal se lahko razvijejo bronhiektazije. Meningitis je lahko povzročen z *Neisseria meningitidis* ali pa z enterovirusi. Prizadetost prebavil se kaže s kronično drisko. Vzrok je lahko okužba z *Giardia lamblia* ali gastrointestinalna limfoidna hiperplazija. Pridružene so lahko povečane bezgavke, hepatosplenomegalija in avtoimunske bolezni, kot so citopenije, artritis, primarna biliarna ciroza ali intersticijske bolezni pljuč. Obstaja večje tveganje za razvoj malignih bolezni, ne-Hodgkinovega limfoma ali malignoma želodca

### **Naše izkušnje**

Na Kliniki Golnik vodimo 45 pacientov z primarno imunsko pomanjkljivostjo, od tega je 27 pacientov z pomanjkanjem C1 inhibitorja – hereditarni angioedem ter 18 pacientov z primarno imunsko pomanjkljivostjo z pogostimi okužbami. V tem prispevku se bomo omejili na slednje paciente. Od teh imajo 12 pacientov CVID, 2 pacienta X vezana agamaglobulinemijo, 3 pacienti simptomatsko selektivno pomanjkanje IgA ter 1 pacientka z atipičnim Wiskott Aldrich sindromom. Sedem pacientov je moških, 11 žensk, povprečna starost 36 let (19-63 let). PIP v odrasli dobi je bila odkrita pri 14 pacientih, ob postavitvi diagnoze so bili povprečno stari 35 let, diagnostična zamuda – čas od začetka simptomov do postavitve diagnoze - je bil v povprečju 7 let (2-27 let). Štirje pacienti pa so bili predani s strani pediatrov.

Pri vseh smo opravili genetsko preiskavo, samo 2 pacienta z X vezana agamaglobulinemijo sta tudi genetsko opredeljena. Klinično ima 13 pacientov (72%) pogoste okužbe dihal, 12 (66%) pacientov že razvite bronhiektazije, 5 pacientov (28%) okrnjeno pljučno funkcijo. Avtoimunske zaplete imajo 3 pacienti (16%) in sicer trombocitopenijo ter anemijo. Splenomegalijo ima 7 pacientov (39%), poleg tega ima 1 pacient ganulomatozno intersticijsko pljučno bolezen, 1 pacientka granulomski limfadenitis ter 1 pacient granulome v kolonu.

Gamaglobuline nadomeščamo pri 15 pacientih in sicer pri 10 pacientih (67%) subkutano ter pri 5 pacientih (23 %) intravensko. 1 pacient potrebuje imunosupresijo z sistemskim steroidom in rituksimabom

### **Kdaj napotiti bolnika k imunologu**

Pri zgodnji prepoznavi PIP so nam lahko v pomoč opozorilni znaki za PIP, ki jih je izdala fundacija Jeffrey Modell. Dostopni so tudi na spletni strani: <http://imuno.si/>. Če ima bolnik najmanj dva znaka, je potrebno pomisliti tudi na primarno imunsko pomanjkljivost:

1. Dve ali več okužb ušes v enem letu
2. Dve ali več okužb sinusov v enem letu ob izključenih alergiji
3. Ena pljučnica letno več kot eno leto zapored
4. Kronična driska z izgubo telesne teže
5. Ponavljajoče se virusne okužbe (nahodi, herpes, bradavice, kondilomi)
6. Potreba po intravenskih antibiotikih za zdravljenje okužb
7. Ponavljajoči se ognjki na koži ali ognjki v notranjih organih
8. Trdovratni sor ali glivične okužbe na koži ali drugih mestih
9. Okužba z običajno nenevarnimi atipičnimi mikobakterijami
10. Pozitivna družinska anamneza za primarno imunsko pomanjkljivost

Te opozorilni znaki pa ne zajemajo avtoimunih zapletov ter limfoproliferacije, na kar pa je prav tako potrebno biti pozoren. Najpogostejša PIP pri odraslih je CVID (Common variable immunodeficiency = pogosta spremenljiva imunska pomanjkljivost).

**Diagnostični kriteriji za CVID so:**

- starost nad 4 leta,
- hipogamaglobulinemija IgG < 5 g/l
- ter to da so ostali vzroki hipogamaglobulinemije so bili izključeni.

Ker pa je CVID zelo heterogena bolezen so nam v pomoč dodatni diagnostični kriteriji. Tudi ob prisotnosti teh kliničnih, laboratorijskih ali histoloških znakov je potrebno razmisliti ali gre za PIP.

**Dodatni klinični kriteriji:**

- ponavljajoče, pogoste okužbe,
- okužbe kljub profilaktičnem antibiotiku ali ustreznem cepljenju,
- bronhiektazije,
- kronični sinusitis,
- limfoproliferacija, avtoimunost.

**Dodatni laboratorijski kriteriji:**

- Pridruženo pomanjkanje IgA (< 0.8 g/l) in/ali IgM (< 0.4 g/l) ali IgG3 (< 0.2 g/l),
- slab odgovor na cepljenje,
- moten razvoj B limfocitov (zmanjšano število spominskih B limfocitov ali zvišano število nedozorelih CD21- B limfocitov),
- serološki testi za dokaz avtoimunosti (npr Coombsov test), genetika

**Dodatni histološki kriteriji,**

- limfoidna intersticijska pljučnica,
- granulomatoza,
- nodularna hiperplazija jeter, GIT,
- odsotnost plazmatk v črevesju

Pri odraslem bolniku pa je najteže izključiti sekundarno imunsko pomanjkljivost ali sekundarne vzroke hipogamaglobulinemije.

**Najpogostejši vzroki sekundarne hipogamaglobulinemije so:**

- B-celična limfoproliferativna bolezen (KLL, limfom, mielom),
- zdravila (kortikosteroidi, biološka zdravila proti B limfocitom (rituximab...), ciklofosamid, azatioprin, metotreksat, sulfasalazine, antiepileptična zdravila),
- presaditev organov,
- izguba beljakovin (ledvica, prebavila, koža, limfa),
- podhranjenost,
- okužba z virusom HIV

**Literatura:**

1. Vries E de, Alvarez Cardona A, Abdul Latiff AH, et al. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012;167:108–9.

2. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, et al. Comparison of diagnostic criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder. *Front Immunol* 2014;5(AUG).
3. Bethune C, Egner W, Garcez T, et al. British Society for Immunology/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network consensus statement on managing non-infectious complications of common variable immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol* [Internet] 2019 [cited 2019 Jul 10];196(3):328–335. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cei.13272>
4. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management. *Front. Immunol.* 2019;10(FEB).

## STEVENS - JOHNSONOV SINDROM - PREPOZNAVA, ZDRAVLJENJE IN NAŠE IZKUŠNJE

Nataša Toplak, Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, Univerza v Ljubljani  
[natasa.toplak@kclj.si](mailto:natasa.toplak@kclj.si)

Stevens - Johnsonov sindrom (SJS) je redka bolezen pri otrocih, ki pa je lahko življenje ogrožajoča. Klinično se kaže s prizadetostjo kože in sluznic. Po koži nastajajo mehurji, prizadeta je ustna sluznica, sluznica spolovila in oči. Pride do odstopanja povrhnjice. Pri SJS odstopi povrhnjica na manj kot 10 % telesne površine. Težjo obliko, ko pride do odstopa povrhnjice na več kot 30% telesne površine, imenujemo toksična epidermalna nekroliza (TEN) (1,2). SJS in TEN sta torej na spektru iste bolezni. V primeru ko je prizadeto 10-30% kože govorimo o prekrivajočih oblikah SJS/TEN. Najpogostejši sprožilec SJS so zdravila, pri otrocih v približno 50% pri odraslih pa v 65%. Drugi najpogostejši vzrok so okužbe, redko pa maligna bolezen, druge sistemske bolezni, cepljenje ali hrana (3-5).

Pri zdravljenju je potrebna lokalna terapija sprememb kože in sluznic, v težjih primerih pa pride v poštev še sistemsko zdravljenje z glukokortikosteroidi (GKS) in/ali intravenskimi imunoglobulini (IVIG) ter tudi drugimi imunomodulatornimi zdravili, čeprav so raziskave in poročila o sistemski terapiji pri SJS naspornostna (3,5). Za optimalen izhod bolezni je bistveno sodelovanje med specialisti različnih strok.

Na oddelku Službe za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo smo v zadnjih 9 letih obravnavali 7 otrok z SJS, 5 fantkov in 2 deklici. Najmlajši bolnik je bil star 2,5 let, najstarejši pa 17 let. Pri štirih otrocih je bil sprožilni dejavnik zdravilo, pri dveh okužba s *Mycoplasma pneumoniae*, pri enem bolniku pa vzroka nismo mogli opredeliti. Pet otrok je poleg lokalne terapije potrebovalo tudi sistemsko imunomodulatorno terapijo s GKS in IVIG, otroka z okužbo z *M. pneumoniae* sta bila zdravljeni z azitromicinom in IVIG. Eden je zaradi težke klinične slike potreboval tudi pulzno terapijo z metilprednizolonom. En otrok je prejel le lokalna zdravila. Pet otrok je potrebovala totalno parenteralno hranjenje. Zdravljenje otrok je potekalo v sodelovanju s specialisti drugih strok. Pri obravnavi so sodelovali dermatologi, oftalmologi, specialistka stomatologije in v enem primeru tudi specialist plastične in rekonstruktivne kirurgije. Izhod bolezni je bil pri vseh otrocih dober, brez kasnih posledic bolezni (neobjavljeni podatki, poslano v objavo).

V zaključku je potrebno poudariti, da je zdravljenje otrok s SJS, še posebno v težjih primerih, kompleksno in je zato pomembno, da se izvaja v ustanovi, ki ima na voljo specialiste različnih strok. Pravočasno klinično prepoznavanje bolezni, izločitev ali zdravljenje sprožilnega dejavnika so ključni za uspešen izhod zdravljenja, kjer je ob lokalnem in podpornem zdravljenju lahko nujen še pravočasen pričetek ustreznega sistemskega zdravljenja pri bolnikih s težjo prizadetostjo.

### Literatura:

1. Heng YK, Lee HY, Roujeau J-C. Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances. *Br J Dermatol*. 2015 Nov;173(5):1250-4.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993 Jan;129(1):92-6.
3. Techasatian L, Panombualert S, Uppala R, Jetsrisuparb C. Drug-induced Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: 20 years study in a tertiary care hospital. *World J Pediatr WJP*. 2017 Jun;13(3):255-60.
4. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol*. 2019 Jul;181(1):37-54.
5. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):723-8.

# MIELODISPLASTIČNI SINDROMI IN AVTOVNETNE BOLEZNI – VPLIV KARIOTIPSKIH IN GENETSKIH SPREMEMB

Mark Kačar, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust

## Uvod

Avtoimunske bolezni so relativno nova skupina bolezni, ki jim je skupna disregulacija signalnih poti prirojenega imunskega sistema. Za razliko od avtoimunskih bolezni (npr. revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, z ANCA povezani vaskulitisi) pri avtoimunske bolezni praviloma ne najdemo avtoimunskih protiteles ali limfocitov. Večina ustaljenih avtoimunske bolezni je monogenetskih, mendelsko dedovanih prirojenih, poznamo pa tudi poligenetske (npr. Crohnova bolezen, Behcetova bolezen, Takayasu in gigantocelični arteritis) ter pridobljene (sindrom Schnitzlerjeve). Delež slednjih je posledica somatskih mutacij celic mieloidne vrste, nastalih kasneje v življenju posameznika. Že majhen delež (1-20%) vseh celic lahko privede do fenotipa, identičnega dednim oblikam avtoimunske bolezni.

Mielodisplastični sindrom (MDS) je krovni izraz za vrsto malignih in premalignih hematoloških obolenj, za katere so značilni diseritropoeza z bi- ali pancitopenijo ter možnost transformacije v akutno mieloidno levkemijo (AML). Nedavne študije so dokazale, da stroma mielodisplastičnega kostnega mozga omogoča pozitivno selekcijo mutiranih progenitornih celic, poleg tega pa so za razvoj MDS ključnega pomena celični mehanizmi, povezani z avtoimunitetom – inflammasom NLRP3 ter z njim povezana piroptoza, sprožena z encimom kaspazo-1.

V našem terciarnem centru za avtoimunske bolezni smo beležili velik delež bolnikov s pridobljenimi oblikami avtoimunitete ter sočasnim MDS, zato smo se v navezi s hematologi odločili preučiti povezave med omenjenimi boleznimi.

## Metode

Opravili smo retrospektivni pregled medicinske dokumentacije vseh bolnikov, diagnosticiranih z MDS, med leti 2012 in 2018 v HMDS (službi za diagnostiko hematoloških novotvorb) bolnišnice St James University Hospital v Leedsu. Zabeležili smo njihove demografske podatke, pridružene bolezni, rezultate laboratorijskih preiskav, rezultate citogenetskega in molekularno-genetskega testiranja. Preiskovance smo razdelili na skupino brez avtoimunitete, skupino z znano avtoimunske boleznijo (AB) - npr. nevtrofilna dermatitoza, revmatična polimialgija, KVČB - ter bolnike z nediferenciranim avtoimunske stanjem (NAS). Slednje smo definirali kot prisotnost povišanih vnetnih parametrov (brez drugega znanega razloga) ob petih ločenih meritvah s pridruženim vsaj enim simptomom avtoimunitete, kot so: vročina, izpuščaji, mukozitis, artritis, plevritis ali peritonitis.

Z uporabo univariatne in multivariatne analize smo primerjali demografske in klinične značilnosti ter izide med tremi skupinami. Preiskovali smo tudi vpliv posameznih citogenetskih in genetskih mutacij na pojavnost avtoimunitete.

## Rezultati

Od 160 obravnavanih bolnikov je imelo 134 opravljenih tako genetsko kot citogenetsko testiranje. Pri 46% (n= 62) smo beležili prisotnost avtoimunitete; od tega je 52 preiskovancev ustrezalo kriterijem za NAS, 10 pa jih je imelo znano AB. V tej skupini je bilo pet bolnikov s PMR, dva z GCA, 2 s KVČB ter en z Behçetovo boleznijo. Avtoimunske bolezni, potrjene z avtoprotitelesi (Hashimoto tiroiditis, p-ANCA vaskulitis, avtoimunska hemolitična anemija), smo ugotovili pri le štirih preiskovancih.

Bolniki z MDS in avtoimunitetom (bodisi AB ali NAS) so bili mlajši ( $73.0 \pm 12.6$  let proti  $76.7 \pm 11.1$  let, mejno statistično pomembno) od bolnikov z MDS brez avtoimunitete. Med skupinama se je statistično pomembno razlikovala tudi pojavnost simptomov, kot so artritis (n=19, 30.6%, *versus* n=11, 15.3%, p=0.0340), artralgijska (n=27, 43.5%, *versus* n=17, 23.6%, p=0.0146), izpuščaji (n=17, 27.4%, *versus* n=9, 12.5%, p=0.0301), plevritis (n=9, 14.5%, *versus* n=3, 4.2%, p=0.0371) in vročina neznanega izvora (n=17, 27.4% *versus* n=0, 0.0%, p<0.0001).



Prisotnost katerekoli kariotipske abnormalnosti je bilo povezano z avtovnetjem (NAS in AB) tako v univariatni kot multivariatni analizi. Dobra ali zelo dobra prognostična skupina po točkovniku IPSS-R za MDS je bila slabše asociirana z avtovnetjem kot slaba ali zelo slaba. Somatske mutacije so bile ugotovljene pri 91.9% preiskovancev. Mutacije gena *NRAS* so bile prisotne pri 21.2% preiskovancev z avtovnetjem ter 1.4% brez ( $p = 0.0011$ ), prav tako smo beležili več mutacij TP53 med preiskovanci z avtovnetjem (19.4% proti 6.9%,  $p = 0.032$ ). Z multivariatno analizo smo potrdili, da so mutacije transkripcijskih faktorjev napovedni dejavnik za avtovnetje (OR 2.36 [95%CI 1.06 to 5.28],  $p=0.0361$ ). Pri bolnikih z avtovnetjem je bila pogosta maligna transformacija v AML ( $n=17$ , 27.4%, proti  $n=7$ , 9.7%,  $p=0.0080$ ), ta skupina je imela tudi pomembno višjo smrtnost ( $n=44$ , 71.0%, versus  $n=34$ , 47.2%,  $p=0.0056$ ).

## Zaključek

Naša študija potrjuje hipotezo, da so avtovnetne komplikacije pogostejše pri bolnikih z MDS, kar ni presenetljivo glede na dejstvo, da gre v obeh primerih za skupek bolezni, katerih glavna karakteristika je disfunkcija celic mieloidne vrste. Ker smo pri velikem deležu preiskovancev beležili prisotnost nespecifičnih simptomov vnetja, nepovezanega z okužbo, smo jih označili za bolnike z nediferenciranim avtovnetnim stanjem (NAS). Ta skupina bolnikov se je pomembno razlikovala od bolnikov z MDS brez vnetja, prav tako je bila edinstveno asociirana s kariotipskimi abnormalnostmi in somatičnimi mutacijami. Naše najdbe nakazujejo, da je povečano breme somatskih mutacij povezano s hujšo imunsko disregulacijo, kar ima morebitne implikacije tudi pri prognostriranju MDS.

Posebnost naše študije je bila analiza asociacije med rezultati citogenetskih in genetskih testov z avtovnetjem, česar prejšnje študije, ki so preiskovale povezavo med MDS in avtovnetjem ter avtoimunostjo, niso naredile.

Mehanizme, odgovorne za razvoj avtovnetja pri MDS, bi bilo podrobneje preučiti, vendar lahko na osnovi obstoječega znanja predlagamo nekaj vpletenih mehanizmov.

S starostjo narašča število somatskih mutacij v celicah mieloidne vrste, kar žene klonsko ekspanzijo teh celic, obenem pa spremeni tudi njihovo funkcijo (povečana sekrecija citokinov, kot sta pro-vnetna IL-1 in IL-6). Obenem predstavlja abnormalna aktivacija inflamatornega NLRP3 konvergentno stopnjo pri razvoju MDS, kar stimulira vnetno celično smrt mieloidnih celic – piroptozo, obenem pa še dodatno pospešuje ekspanzijo mielodisplastičnega klona. Vnetne spremembe, prisotne v progenitornih celicah, odgovornih za razvoj MDS, so prisotne tudi v njihovih perifernih potomkah, ki povzročajo avtovnetne manifestacije v telesu.

Študijo omejuje njena retrospektivna narava ter velikost vzorca, kljub temu pa odpira nova vprašanja, pomembna tako za klinično prakso, kot za poglobljanje našega razumevanja imunskega sistema.

Poleg dognanja, da je avtovnetje povezano s kariotipskimi abnormalnostmi ter somatskimi mutacijami, je pomembno tudi spoznanje, da je pri bolnikih z avtovnetnimi manifestacijami pogostejša maligna transformacija v AML ter pomembno višja smrtnost. Na osnovi teh opažanj bi bilo zanimivo raziskati smotrnost uporabe selektivnih inhibitorjev NLRP3 za izboljšanje prognoze pri rizičnih bolnikih.

## **NOVOSTI NA PODROČJU LABORATORIJSKE DIAGNOSTIKE KRONIČNE URTIKARIJE, ANAFILAKSIJE IN HEREDITARNEGA ANGIOEDEMA**

Matija Rijavec, Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko

### **Laboratorijski testi za napoved odziva na zdravljenje z omalizumabom pri bolnikih s kronično urtikarijo**

Za kronično urtikarijo (KU) so značilne več tednov trajajoče koprivke ali urtike, ki jih lahko spremlja tudi angioedem. Pri bolnikih, pri katerih bolezen ni pod nadzorom, kljub visokim odmerkom antihistaminikov, se pogosto za zdravljenje uporablja omalizumab, ki je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo proti IgE. Omalizumab predstavlja učinkovito zdravljenje za KU, vendar je odziv na zdravljenje različen, saj se nekateri bolniki s KU na zdravljenje odzovejo v nekaj dneh od prve aplikacije omalizumaba, drugi se odzovejo v nekaj tednih, podskupina bolnikov pa se na omalizumab sploh ne odzove.

Aktivacija in degranulacija mastocitov z naknadnim sproščanjem vnetnih mediatorjev igra ključno vlogo pri razvoju simptomov KU, vendar vse več dokazov kaže, da tudi bazofilci pomembno prispevajo k bolezni. Zaradi dokazane vloge bazofilcev in lažje dostopnosti, saj se bazofilci nahajajo v krvi, medtem, ko so mastociti v tkivih, se veliko raziskav za laboratorijsko spremljanje učinkov omalizumaba osredotoča ravno na markerje, povezane z bazofilci. Dosedanje študije so pokazale, da so za napoved odziva na zdravljenje z omalizumabom pri bolnikih s KU najbolj uporabni merjenje absolutnega števila bazofilcev v krvi, merjenje števila receptorja FcεRI in protiteles IgE na površini bazofilcev, ugotavljanje izražanja mRNA bazofilnih markerjev (*FCER1A*, *CPA3*, *HDC*), merjenje aktivacije donorskih bazofilcev po inkubaciji s serumom bolnikov s KU ter merjenje celotnih IgE v serumu. Vsa omenjena metodologija je na voljo v Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko, in je lahko v pomoč pri obravnavi bolnikov s kronično urtikarijo ter zdravljenju z omalizumabom.

### **Laboratorijski testi v pomoč pri obravnavi bolnikov z anafilaksijo in boleznijo mastocitov**

Za boleznijo mastocitov, med katere sodita tudi sindrom aktivacije mastocitov in mastocitoza, je značilno prekomerno kopičenje in nepravilno delovanje mastocitov. Prekomerno in nekontrolirano sproščanje različnih mediatorjev iz mastocitov, lahko privede do različnih težav, med drugimi tudi do hude sistemske alergijske reakcije, anafilaksije. Bolniki z mastocitozo tako pogosto doživijo anafilaksijo, predvsem po pikih kožekrilcev (*Hymenoptera*).

Bolniki z boleznimi mastocitov imajo pogosto (vendar ne vedno) povišano serumsko triptazo, več kot 90 % bolnikov pa ima aktivirajočo mutacijo D816V v genu *KIT*. Mutacijo D816V lahko z zelo občutljivimi molekularno genetskimi metodami, kot sta kvantitativni PCR (qPCR) ali digitalni kapljični PCR (ddPCR), določimo tudi v periferni krvi. Določitev omenjene mutacije je lahko v pomoč pri identifikaciji in pravilni obravnavi bolnikov, ki so nagnjeni k pogostim anafilaksijam predvsem po pikih čebel, os in sršenov.

Nedavna raziskava je tudi pokazala, da pri bolnikih z mastocitozo med anafilaksijo koncentracija encima diaminooksidaza (DAO) močno naraste. Določanje encima DAO med anafilaksijo in primerjava z bazalnim stanjem je tako lahko v dodatno pomoč pri obravnavi bolnikov s sumom na mastocitozo.

### **Laboratorijska diagnostika bolnikov s sumom na hereditarni angioedem**

Za hereditarni angioedem (HAE) so značilne ponavljajoče se epizode otekanj okončin, glave, trebuha ali zgornjih dihal, bolniki pa ob otekanju nimajo urtik. Glede na novejšo razumevanje mehanizmov otekanja delimo HAE v dve večji skupini, in sicer HAE zaradi pomanjkanja C1-inhibitorja (C1-INH-HAE) in HAE ob normalnem C1-INH (nl-C1-INH-HAE).

Laboratorijska diagnostika HAE vključuje določitev koncentracije komponente komplementa C4, ter koncentracije in aktivnosti C1-INH v serumu. Pri C1-INH-HAE tip I je znižana koncentracija C4 ter koncentracija in aktivnost C1-INH, medtem ko za C1-INH-HAE tip II značilna normalna koncentracija nefunkcionalnega C1-INH (znižana je aktivnost C1-INH). Laboratorijsko diagnostika C1-INH-HAE tako običajno poteka z določanjem prej omenjenih komponent komplementa, medtem ko je genetska analiza, ki vključuje iskanje patogenih različic v genu *SERPING1* (gen, ki nosi zapis za C1-INH), potrebna za dokončno potrditev C1-INH-HAE, ter v nejasnih primerih.

Bolniki s HAE ob normalnem C1-INH (nl-C1-INH-HAE), pa imajo prej omenjene komponente sistema komplementa kot tudi druge biokemijske parametre normalne, tako da je za laboratorijsko potrditev nujno potrebna genetska analiza, ki vključuje določitev patogenih različic v genih *F12* (F12-HAE), *PLG* (PLG-HAE), *ANGPT1* (ANGPT1-HAE) in *KNG1* (KNG1-HAE). Z uporabo različnih metod, med drugim tudi tehnologij novih generacij sekvenciranja (NGS), v Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko določamo patogene različice v vseh prej omenjenih za HAE vzročnih genih, in sicer *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *ANGPT1* in *KNG1*.

## Literatura

1. Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018; 38:455-468.
2. Boehm T, Reiter B, Ristl R, Petroczi K, Sperr W, Stimpfl T, Valent P, Jilma B. Massive Release of the Histamine-Degrading Enzyme Diamine Oxidase During Severe Anaphylaxis in Mastocytosis Patients. *Allergy.* 2019;74:583-593.
3. Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1132-41.
4. Germentis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, López Lera A, Rijavec M, et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(3):901-911.
5. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2017;72:519-533.
6. Korošec P, Turner PJ, Šilar M, Kopač P, Košnik M, Gibbs BF, Shamji MH, Custovic A, Rijavec M. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:750-758.
7. Kristensen T, Vestergaard H, Boe Møller M. Improved Detection of the KIT D816V Mutation in Patients With Systemic Mastocytosis Using a Quantitative and Highly Sensitive Real-Time qPCR Assay. *J Mol Diagn.* 2011;13:180-188.
8. Marzano A V, Genovese G, Casazza G, Fierro MT, Dapavo P, Crimi N, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria : a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:918-924.
9. Rijavec M, Korošec P, Šilar M, Zidarn M, Miljković J, Košnik M. Hereditary Angioedema Nationwide Study in Slovenia Reveals Four Novel Mutations in *SERPING1* Gene. *PLoS One.* 2013;8: e56712.
10. Saini SS, Omachi TA, Trzaskoma B, Hulter HN, Rosén K, Sterba PM, et al. Effect of Omalizumab on Blood Basophil Counts in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria. *J Invest Dermatol.* 2017;137:958-961.
11. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1125-1133.
12. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73:1393-1414.
13. Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:884-5.

## MIKROMREŽA ALERGO / ISAC 112I – NOVE KOMPONENTE ALERGENOV

Urška Bidovec-Stojkovič, Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko

V zadnjih desetletjih je pogostost alergijskih obolenj nenehno v porastu. Sodobna tehnologija je prinesla izjemen razvoj, tako na nivoju poznavanja alergenov, kot tudi na nivoju razumevanja imunoloških mehanizmov, povezanih z alergijskimi reakcijami. Tako v laboratorijski diagnostiki za dokazovanje senzibilizacije IgE uporabljamo ekstrakte in/ali komponente/rekombinante številnih alergenov.

Senzibilizacijo IgE za vzročni alergen se v laboratorijski diagnostiki potrjuje z *in vitro* laboratorijskimi testi, kjer v serumu bolnika merimo specifična protitelesa IgE (sIgE). Le te je možno izmeriti kot posamezen alergen (ekstrakt, rekombinantni alergen/posamezna komponenta alergena) oz. na nivoju mikromreže (ISAC "alergo čip"), kjer se sočasno ugotavlja senzibilizacija za 112 komponent različnih alergenov. Alergeni na ploščici mikromreže so nativni ali rekombinantni ter vrstno specifični ali navzkrižno reaktivni. Vrstno specifične alergenske komponente (hrane, peloda trav, peloda dreves, peloda plevelov, živali, plesni, pršic, ščurka, strupov, parazitov in lateksa) nakazujejo pravo senzibilizacijo in s tem primaren vzrok kliničnih simptomov in so najpogosteje vzrok težjih sistemskih reakcij. Navzkrižno reaktivne komponente (serumski albumini, tropomiozin, LTP proteini, PR-10 proteini, profilini, polkalcini in CCDji) predstavljajo homologne strukture med različnimi viri alergenov ter pogosto nakazujejo klinično nepomembno senzibilizacijo. ISAC je uporabna diagnostična metoda v primerih, ki so kompleksni in imajo nejasno anamnezo, pri polsenzibilizaciji ali pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje s specifično imunoterapijo. Pred kratkim je bil posodobljen seznam alergenov prisotnih na mikročipu glede na zahteve uporabnikov oz. glede na uporabnost komponent v sodobni diagnostiki alergijskih reakcij.

Iz seznama alergenov so bili umaknjeni vsi strupi (čebela, osa):

- Api m 1 (čebela / fosfolipaza A2)
- Api m 4 (čebela / melitin)
- Pol d 5 (osa-polistes / antigen 5)
- Ves v 5 (osa-navadna / antigen 5)

ter komponenti alergena platane in oreha (Pla a 2, platana/poligalakturonaza; Jug r 2, oreh/shranjevalni protein, 7s globulin).

Nova različica mikročipa (ISAC 112i) vsebuje 6 novih komponent alergenov povezanih s hrano, pršicami in živalmi:

- Alpha-Gal (rdeče meso / nGal-alpha-1,3-Gal)
- Ana o 3 (indijski orešček / shranjevalni protein / 2s albumin)
- Cor a 14 (lešnik / shranjevalni protein / 2s albumin)
- Der p 23 (pršica / peritrofin-soroden protein)
- Can f 4 (pes / lipokalin)
- Can f 6 (pes / lipokalin)

Zelo pomemben neproteinski alergen je tako imenovan **alpha-Gal** (nGal-alpha-1,3-Gal) najpogosteje povezan z alergijo za rdeče meso. Senzibilizacija z omenjenim alergenom nastane preko ugriza klosov, kjer je alpha-Gal preko slin prenešen v gostitelja, zato je prevalenca veliko večja pri gozdarjih in v območjih z veliko gozdnih površin, kot je Slovenija. Ocenjuje se, da je nekje med 10 in 20 % populacije senzibilizirane z alpha-Gal od katerih ima klinično dokazano težave povezane z rdečim mesom vsaj tretjina. Alpha-Gal je spojina, ki je tudi del krvne skupine B, prav tako ga lahko najdemo v biološkem zdravilu Cetuximab, iz skupine himernih monoklonskih protiteles, ki usmerjeno deluje proti receptorjem za

epidermalni rastni faktor in je odobreno za zdravljenje kolorektalnega raka. V povezavi s tem je možnost alergijskih reakcij povezanih s senzibilizacijo z alpha-Gal še toliko večja.

Shranjevalni proteini so proteini odporni na toplotno obdelavo in izjemno stabilne komponente alergenov v oreščkih, semenih ter stročnicah zato so odgovorni za težje alergijske reakcije na ta živila. Komponente, ki nam nakazujejo na senzibilizacijo in s tem najverjetneje povezano težko alergijsko reakcijo so v arašidih (Ara h 2), lešniku (**Cor a 14**), indijskem oreščku (**Ana o 3**), brazilskih oreščkih (Ber e 1), orehah (Jug r 1) in soji (nGly m5). Ocenjuje se, da je senzibilizacija s komponento **Ana o 3** prisotna pri več kot 90 % vseh otrok alergičnih za indijski orešček, senzibilizacija s komponento **Cor a 14** pa pri več kot 80 % vseh otrok alergičnih za lešnik.

Nova različica mikročipa ISAC vsebuje tudi tri nove komponente respiratornih alergenov povezanih s težko obliko astme. **Der p 23** je pomembna komponenta alergena hišne pršice, ki pogosto manjka v imuno-terapevtskih pripravkih in posledično je ta manj učinkovita. Komponenta je v posameznih primerih lahko dober napovedni marker za razvoj in težo astme.

**Can f 4** in **Can f 6** sta komponenti pomembni za odkrivanje alergijskih reakcij na hišne ljubljence – pse. **Can f 4** je lipokalin, vrstno specifičen za pse, medtem ko je **Can f 6** lipokalin, ki je navzkrižno reaktiven z lipokalini mačk in konj oz. potencialno navzkrižno reaktiven z lipokalini zajcev, hrčkov in miši. S pomočjo teh dveh komponent lažje ločimo vrstno specifično od navzkrižne senzibilizacije.

## Literatura

1. Muraro A, et al. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe - Concerted Policy Action Needed. 2015;June:6.
2. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. Clin Exp Allergy. 2010;40(10):1442–60.
3. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27 Suppl 23:1-250.
4. Gadisseur R, Chapelle JP, Cavalier E. A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: Preliminary results in the comparison of ImmunoCAP® 250 with the ImmunoCAP® ISAC. Clin Chem Lab Med. 2011;49:277–80.
5. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, Armstrong N, Noake C, De Kock S, et al. Immunocap® ISAC and microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: A systematic review and cost analysis. Health Technol Assess (Rockv). 2016;20(67).