

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ
"ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ"

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑΣ
ΚΑΙ ΟΛΙΚΗΣ IgE
ΜΕ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΕ
ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ

A.M. 20160837

Επιβλέπων Καθηγητής: ΜΑΚΡΗΣ ΜΙΧΑΛΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ

27-09-2019

Περιεχόμενα

Πρόλογος-Ευχαριστίες.....	5
Εισαγωγή.....	9
Γενικό μέρος.....	11
Περίληψη.....	11
Ορισμοί - Ονοματολογία.....	13
Ατοπία.....	13
Ευαισθητοποίηση.....	14
Υπερευαισθησία.....	14
Αλλεργία.....	14
Αλλεργιογόνα.....	15
Ανοσία.....	16
Ονοματολογία Αλλεργικών Νοσημάτων.....	17
Άσθμα (όπως ορίζεται από την GINA).....	17
Αλλεργικό άσθμα.....	17
Μη-Αλλεργικό άσθμα.....	17
Αλλεργική Ρινοεπιπεφυκίτις.....	17
Παθογενετικοί μηχανισμοί στην αλλεργική φλεγμονή.....	18
Φυσική Ανοσία.....	18
Επίκτητη Ανοσία.....	20
IgE Ευαισθητοποίηση.....	23
Φάσεις Αλλεργικών Παθήσεων.....	24
Παθοφυσιολογία Αλλεργικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης.....	26
Παθοφυσιολογία Αλλεργικής Ρινοεπιπεφυκίτιδας.....	26
Παθοφυσιολογία Άσθματος.....	28
Διαγνωστική προσπέλαση στην αναπνευστική αλλεργία.....	32
Το δέρμα ως μέσο in vivo αλλεργιολογικής διάγνωσης.....	33
Δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού- Skin Prick Test (SPT).....	34
Εκχυλίσματα αλλεργιογόνου για δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού.....	35
Διαδικασία εκτέλεσης δερματικών δοκιμασιών δια νυγμού (SPTs).....	36
Μετρήσεις IgE.....	37
Μετρήσεις Ολικής IgE.....	37
Μέτρηση ειδικών IgEs στο περιφερικό αίμα (specific IgEs).....	38
Κλινική έκφραση αναπνευστικής αλλεργίας.....	40
Αλλεργική ρινίτιδα.....	40
Αλλεργικό άσθμα.....	43
Αλλεργία και Αερομεταφερόμενα Αλλεργιογόνα.....	48
Η σημασία της ποσότητας των αερομεταφερόμενων γυρεοκόκκων στην κλινική αλλεργία.....	49
Έκθεση σε γύρεις και αλλεργία.....	49
Η φύση του φορτίου των γύρεων.....	50
Εποχιακά αλλεργιογόνα που ευδοκιμούν στον Ελλαδικό χώρο.....	50
Συνήθη αλλεργιογόνα φυτά του Ελλαδικού χώρου.....	52
Εκχυλίσματα αλλεργιογόνων.....	54
Η σχέση μεταξύ IgE και αλλεργικής νόσου.....	57
Σχέσεις Μεταξύ Ολικών Επιπέδων IgE και Αλλεργικών Ασθενειών.....	59
Ο Ρόλος της IgE σε Ειδικές Διαταραχές.....	60
Η παραγωγή ειδικής για αλλεργιογόνα ανοσοσφαιρίνη E (IgE) είναι θεμελιώδες συστατικό της παθογένειας αλλεργικής νόσου. Ωστόσο, η μέτρηση της ολικής IgE και της ειδικής για το αλλεργιογόνο IgE έχει μεταβλητή χρησιμότητα τόσο στη διάγνωση όσο και στη διαχείριση αλλεργικών διαταραχών.(78).....	61
Ειδικό μέρος.....	62
Σκοπός της μελέτης.....	62

Μεθοδολογία.....	63
Αποτελέσματα.....	67
Συμπεράσματα.....	77
Βιβλιογραφία	82

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Συσχέτιση ηωσινοφιλίας και ολικής IgE με το μοντέλο ευαισθητοποίησης σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα.» εκπονήθηκε στη Μονάδα Αλλεργιολογίας της Β' Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νοσημάτων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών που εδρεύει στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών» στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη «Σύγχρονη Διαγνωστική στη Δερματολογία και Αλλεργιολογία» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Θα ήθελα να απευθύνω εγκάρδιες ευχαριστίες στον επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας κ. Μιχάλη Μακρή, MD, PhD, Διευθυντή ΕΣΥ Αλλεργιολογίας και Υπεύθυνο της Μονάδας Αλλεργιολογίας για τη πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση του κατά τη διάρκεια της εργασίας μου αλλά και για την επιλογή του τόσο ενδιαφέροντος και πρωτότυπου θέματος.

Επίσης είμαι ευγνώμων στον Καθηγητή Δερματολογίας και Διευθυντή της Α' Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νοσημάτων κ. Ρηγόπουλο, που μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω την συγκεκριμένη ερευνητική εργασία, και συνέβαλε καθοριστικά στην άρτια συγγραφή της με τις πολύτιμες υποδείξεις και την κριτική αξιολόγηση της στη φάση της συγγραφής. Καθοριστική για την εκπόνηση της διπλωματικής ήταν επίσης και η συμβολή της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Ιατρικής ΕΚΠΑ του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας κα.Τυλιγάδας.

Επιπρόσθετα, θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους μου που μου πρόσφεραν ηθική συμπαράσταση, στήριξη και ενθάρυνση για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑΣ
ΚΑΙ ΟΛΙΚΗΣ IgE
ΜΕ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΕ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ**

Εισαγωγή: Τα αλλεργικά νοσήματα είναι πολύ συχνά στο γενικό πληθυσμό και προκαλούν πληθώρα κλινικών εκδηλώσεων με σημαντικές επιδράσεις στη ποιότητα ζωής των πασχόντων. Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η συσχέτιση της ολικής IgE, ενός γενικού αλλά όχι ειδικού δείκτη ατοπίας, και των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα σε ασθενείς με τεκμηριωμένη αναπνευστική αλλεργία (αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα ή/και άσθμα). Επιπρόσθετος στόχος η εξακρίβωση τυχόν συσχέτισης του μοντέλου ευαισθητοποίησης σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (μονοευαίσθητοι έναντι πολυευαίσθητων) με τη κλινική έκφραση της αναπνευστικής αλλεργίας στον ελλαδικό χώρο.

Μέθοδος: Στη μελέτη μας συμπεριελήφθησαν συνολικά 420 ασθενείς με τεκμηριωμένη αναπνευστική αλλεργία που παρακολουθούνται στη Μονάδα Αλλεργιολογίας της Β' Δερματολογικής Κλινικής του ΠΓΝ «Αττικόν». Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν αξιολογηθεί με λήψη πλήρους αλλεργιολογικού ιστορικού και είχαν υποβληθεί σε πλήρη διαγνωστικό έλεγχο με δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού σε 28 εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, προσδιορισμό ολικής IgE, μέτρηση ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα και μέτρηση ειδικών IgE έναντι συγκεκριμένων αλλεργιογόνων.

Αποτελέσματα: Από τους 420 ασθενείς που συμπεριελήφθησαν, μέσης ηλικίας 35 ετών (ηλικίας 14-72 ετών, 40% γυναίκες) στην πλειοψηφία τους (69,3%) εμφάνιζαν πολλαπλές ευαισθητοποιήσεις. Στον υπο μελέτη πληθυσμό οι 248/420 (59%) έπασχαν από αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα, 161/420 (38,3%) εμφάνιζαν μόνο αλλεργική ρινίτιδα, ενώ μόλις 11/420 (2,6%) αποκλειστικά άσθμα. Όσον αφορά τα προεξάρχοντα αλλεργιογόνα, η *Parietaria* ήταν το συχνότερο (35,7%) ακολουθούμενο από τα ακάρεα της οικιακής σκόνης (29,5%). Ο απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων σε σχέση με το μοντέλο ευαισθητοποίησης δεν παρουσίαζε διαφορά, συγκεκριμένα πολυευαίσθητοι ασθενείς είχαν 280 ηωσινοφίλα/κοπ έναντι μονοευαίσθητων που είχαν 273,6 ηωσινοφίλα/κοπ. Αντίθετα, σημαντική είναι η διαφορά της IgE του ορού στους πολυευαίσθητους έναντι των μονοευαίσθητων ασθενών (διάμεση τιμή 286 u/ml έναντι 142 u/ml αντίστοιχα). Σημαντική επίσης, διαφορά διαπιστώθηκε στην IgE ορού στους ασθενείς με συνυπάρχουσα αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα (297.6 u/ml)

έναντι πασχόντων αποκλειστικά από αλλεργική ρινίτιδα (153 u/ml) ή άσθμα (152 u/ml).

Συμπέρασμα: Οι ιδιαίτερες περιβαλλοντικές και αεροβιολογικές συνθήκες μιας περιοχής επηρεάζουν άμεσα το μοντέλο ευαισθητοποίησης και συνεπακόλουθα την κλινική έκφραση της αναπνευστικής αλλεργίας. Επιπρόσθετα, ατοπικοί δείκτες όπως η ολική IgE και ο αριθμός ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα διαφοροποιούνται ανάλογα με την κλινική έκφραση της νόσου και το μοντέλο ευαισθητοποίησης.

The relationship of eosinophil and total serum IgE with sensitization pattern in inhaler allergens

Introduction: Allergic diseases are very common in the general population and cause a variety of clinical manifestations that affect significantly the quality of life of patients. Total IgE is a general but not specific marker of atopy. The primary aim of this study was to examine the correlation between the level of total IgE and the eosinophil count in peripheral blood in patients with documented allergic sensitization (allergic rhinoconjunctivitis and/or asthma). Additionally, we aimed to evaluate the association of sensitization pattern to inhaled allergens (single-sensitized versus multi-sensitized) with the clinical features of respiratory allergy in Greece.

Methods: Patients with documented diagnosis of respiratory allergy were included in this study. All participants were evaluated using clinical interviews, skin prick tests with common 28 inhaled allergens, and measurement of total serum IgE, allergen-specific IgE antibodies and eosinophil count in peripheral blood.

Results: Four-hundred and twenty patients were included in the study. Middle age was 35 years (14-72 years, 40% women. 69.3% of patients had multiple sensitizations. 11 patients (2.6%) suffered from asthma, 161 patients (38.3%) suffered from rhinitis and 248 patients (59%) suffered from allergic rhinitis and asthma. In terms of predominant allergens. Parietaria was the most frequent (35.7%) followed by dust mites (29.5%). The total eosinophil count was not associated with the sensitization pattern. Poly-sensitized patients had 280 eosinophils/per field whereas monosensitized had 273.6 eosinophils/per field. There was significant difference between the median total serum IgE in polysensitized patients versus monosensitized patients (286 U/mL versus 142 U/mL). Significant difference was also found in total serum IgE in patients with co-existing allergic rhinitis and asthma (297.6 U/mL) versus patients with exclusively allergic rhinitis (153 U/mL) or asthma (152 U/mL).

Conclusions: The unique environmental conditions and the aerobiology of each area clearly affect the sensitization pattern and the consequent clinical manifestation of respiratory allergy. In addition, atopic markers such as total serum IgE and eosinophil count in peripheral blood vary based on clinical features and sensitization pattern.

Εισαγωγή

Οι αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβάνονται στις πιο συχνές ανοσολογικές διαταραχές. Οι αλλεργικές παθήσεις έχουν αυξηθεί σημαντικά σε συχνότητα τα τελευταία χρόνια και περιλαμβάνουν ένα μεγάλο φάσμα νοσημάτων που προσβάλλουν ένα μεγάλο τμήμα του πληθυσμού. Επιδημιολογικά οι αναπνευστικές αλλεργίες συσχετίστηκαν με υψηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και το δυτικό τρόπο ζωής αλλά η εξάπλωση τους είναι καθολική με αποτέλεσμα να θεωρούνται οι αλλεργίες η επιδημία του 21^{ου} αιώνα.

Οι αλλεργικές παθήσεις που προσβάλλουν το αναπνευστικό είναι η αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και το άσθμα που προκαλούνται μετά από ευαισθητοποίηση του ανοσοποιητικού από εισπνεόμενα αλλεργιογόνα. (1) Το άσθμα αποτελεί τη σοβαρότερη κλινική έκφραση αναπνευστικής αλλεργίας με μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τη συχνότητα σε παγκόσμια κλίμακα τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.(2)

Σύμφωνα με την πρόσφατη αναθεώρηση της ορολογίας για τις αλλεργίες από τον World Allergy Organization η αλλεργία είναι αντίδραση υπερευαισθησίας που επάγεται μέσω ανοσολογικών μηχανισμών. Η υπερευαισθησία αλλεργικής αιτιολογίας μπορεί να είναι IgE-μεσολαβούμενη (ατοπική ή μη ατοπική) ή και μη IgE-μεσολαβούμενη. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατηγοριοποιούνται στους τέσσερεις παρακατω τύπους: i) άμεσου τύπου (μέσω IgE ανοσοσφαιρίνης), ii) εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταροτοξικότητα iii) μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων και iv) επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία μέσω T-λεμφοκύτταρικών πληθυσμών. Η ατοπία ορίζεται σαν ατομική ή οικογενής τάση προς ευαισθητοποίηση και παραγωγή IgE αντισωμάτων ως απάντηση στη συνήθη έκθεση σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, εισπνεόμενα ή τροφικά που στην συντριπτική τους πλειοψηφία είναι πρωτεϊνικά μόρια.

Το αναπνευστικό σύστημα μπορεί να εκτίθεται στα αλλεργιογόνα, είτε για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα σε περίπτωση ευαισθητοποίησης σε εποχικά αλλεργιογόνα, είτε καθ' όλη τη διάρκεια του έτους με αποτέλεσμα ανάλογες διαφοροποιήσεις στην ανοσολογική απάντηση και κατά συνέπεια στην κλινική

έκφραση και την επαγόμενη νόσο. Επομένως τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα μπορούν από κλινικής σκοπιάς, να ταξινομηθούν σε δυο μεγάλες κατηγορίες: τα ολοετή αλλεργιογόνα που προκαλούν συμπτώματα καθ' όλη τη διάρκεια του έτους και τα εποχικά όπου οι αλλεργικές εκδηλώσεις σχετίζονται με τη περίοδο γυρεοφορίας τους. Ένα άτομο μπορεί να είναι ευαισθητοποιημένο σε ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα και αντίστοιχα χαρακτηρίζεται ως μονοευαίσθητο ή πολυευαίσθητο.

Για τη διάγνωση των ασθενών που πάσχουν από αναπνευστική αλλεργία είναι απαραίτητο το λεπτομερές ιστορικό, η φυσική εξέταση καθώς και στοχευμένες εργαστηριακές εξετάσεις.

Σε εργαστηριακό επίπεδο οι πάσχοντες από αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και άσθμα τείνουν να εμφανίζουν αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα. Παράλληλα, στα ευαισθητοποιημένα άτομα παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα της ολικής IgE στον ορό, χωρίς ωστόσο να είναι ειδική για τη διάγνωση αλλεργικής νόσου αλλά περισσότερο ένας αδρός δείκτης ατοπίας.

Γενικό μέρος

Περίληψη

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το αλλεργικό άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα αποτελούν χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις με πολύ υψηλή συχνότητα και αυξανόμενη σε πολλές χώρες ετήσια επίπτωση. Παρότι στα μέσα του 20^{ου} αιώνα συσχετίστικαν με τον αστικό τρόπο ζωής και τα μεσαίου-υψηλού εισοδήματος κοινωνικά στρώματα μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν ότι το άσθμα αυξάνεται διαρκώς στις χώρες του τρίτου κόσμου (2).

Άτομα που είναι ευαισθητοποιημένα σε αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα μπορεί να διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα και να προκαλέσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας διαμεσολαβούμενες από IgE αντισώματα. Τα άτομα αυτά μπορούν να εκδηλώσουν συμπτώματα είτε αλλεργικής ρινίτιδας/επιπεφυκίτιδας, είτε αλλεργικού άσθματος, είτε και των δυο. Παράλληλα τα ευαισθητοποιημένα άτομα πέρα από τις θετικές δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα παρουσιάζουν σε in vitro δοκιμασία (ELISA για προσδιορισμό ειδικής IgE έναντι του συγκεκριμένου αλλεργιογόνου) αυξημένη ειδική IgE. Η ολική IgE του ορού τόσο στα ατοπικά άτομα όσο και σε όσους εμφανίζουν κλινικά αλλεργία είναι αυξημένη σε σχέση με τους μη ατοπικούς. (3–5)

Με βάση τα ανωτέρω πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική μελέτη με σκοπό την αξιολόγηση των εργαστηριακών δεικτών ατοπίας – αλλεργίας που χρησιμοποιούνται ευρύτατα στο γενικό πληθυσμό και συγκεκριμένα α/ αριθμός ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα και β/ ολική IgE σε σχέση με το μοντέλο ευαισθητοποίησης ενός καλά χαρακτηρισμένου πληθυσμού ασθενών με αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα ή/και άσθμα.

Πρωταρχικός στόχος της εν λόγω μελέτης ήταν η εξακρίβωση τυχόν συσχετίσεων των δεικτών ατοπίας με ολοετή, εποχική ή συνδιασμένη ευαισθητοποίηση και την κλινική νόσο (ρινοεπιπεφυκίτιδα ή άσθμα).

Μέσα από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν, βρέθηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς με αναπνευστική αλλεργία είναι ευαισθητοποιημένοι σε

πολλαπλά αλλεργιογόνα. Τα πολυευαίσθητα άτομα είτε σε εποχιάκα είτε σε ολοετή αλλεργιογόνα βρέθηκε ότι παρουσιάζουν μεγαλύτερη συγκέντρωση της IgE ορού σε σχέση με τα μονοευαίσθητα άτομα. Τα περισσότερα μονοευαίσθητα άτομα παρουσιάζουν αλλεργική απάντηση στη γύρη του ζιζανίου *Parietaria* (περδικάκι) και στα ακάρεα της οικιακής σκόνης (*Dermatophagoides pteronissinus* και *farinae*). Επιπλέον, τα άτομα που εμφανίζουν κλινική συμπτωματολογία αλλεργικής νόσου τόσο από το ανώτερο όσο και από το κατώτερο αναπνευστικό (αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα) έχουν αυξημένα επίπεδα της IgE στο περιφερικό αίμα καθώς και αυξημένο αριθμό ηωσινόφιλων.

Ορισμοί - Ονοματολογία

Η ορολογία της Αλλεργιολογίας παρουσιάζει ετερογένεια και ενίοτε σύγχυση ανάλογα με την βιβλιογραφική πηγή. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί το σημαντικό αυτό ζήτημα και να διασφαλιστεί η σαφής επικοινωνία μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, η Παγκόσμια Οργάνωση Αλλεργιολογίας (WAO) συστήνει την υιοθέτηση κοινής παγκόσμιας ορολογίας. Η ορολογία που προτάθηκε στη δημοσίευση της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας με τίτλο: Αναθεωρημένη Ορολογία για την Αλλεργία (Johansson et al, Allergy 2001), ενημερώθηκε από τη δημοσίευση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Αλλεργιολογίας με τίτλο: Αναθεωρημένη Ορολογία για την Αλλεργία για Παγκόσμια Χρήση (6).

Ατοπία

Η ατοπία ορίζεται ως η ατομική ή οικογενής τάση, συνήθως κατά την παιδική ή εφηβική ηλικία, προς ευαισθητοποίηση και παραγωγή IgE αντισωμάτων, σαν απάντηση στη συνήθη έκθεση σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, συνήθως πρωτεΐνες. Ως αποτέλεσμα, τα άτομα αυτά αναπτύσσουν τυπικά συμπτώματα άσθματος, ρινοεπιπεφυκίτιδας ή ατοπικής δερματίτιδας/εκζέματος. Οι όροι «ατοπία» και «ατοπικός» θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της γενετικής προδιάθεσης προς IgE-ευαισθητοποίηση σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, στα οποία όλοι εκτίθενται αλλά το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού δεν αναπτύσσει επίμονη IgE απάντηση. Έτσι, η ατοπία είναι ένας μη-κλινικός ορισμός σε άτομα που απαντούν με υπερπαραγωγή IgE. Ο όρος ατοπία δεν μπορεί να χρησιμοποιείται πριν τεκμηριωθεί IgE-μεσολαβούμενη ευαισθητοποίηση, μέσω μέτρησης IgE αντισωμάτων στον ορό ή θετικές δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού σε εισπνεόμενα ή και τροφικά αλλεργιογόνα. Η εκδήλωση συμπτωμάτων από ένα σύστημα-όργανο πχ. μύτη, βρόγχους σε ένα τεκμηριωμένο ατοπικό άτομο στοιχειοθετεί τη διάγνωση της αλλεργίας που αποτελεί την κλινική έκφραση, πχ. αλλεργική ρινίτιδα ή άσθμα. (7)(8)

Μια θετική δερματική δοκιμασία ή η παρουσία ειδικών IgE αντισωμάτων απέναντι σε αλλεργιογόνα όπως δηλητήρια υμενοπτέρων ή φάρμακα, δεν αποτελούν διαγνωστικά κριτήρια ατοπίας.

Σε κυτταρικό επίπεδο, η ατοπία φαίνεται να προέρχεται, εν μέρει, από μια προδιάθεση προς μια συγκεκριμένη ανοσολογική απόκριση από τα βοηθητικά CD4⁺

T λεμφοκύτταρα που ονομάζεται απόκριση T βοηθητικών κυττάρων τύπου 2 (T helper 2). Τα κύτταρα Th2 εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ιντερλευκίνης-4 (IL-4) και ιντερλευκίνης-13 (IL-13), οι οποίες προάγουν την παραγωγή ειδικής για το αλλεργιογόνο IgE από πλασματοκύτταρα. (7)

Ευαισθητοποίηση

Είναι η πρώτη επαφή του οργανισμού με τη μια ξένη ουσία και η παραγωγή μέσω κυτταροκινών ειδικών IgE αντισωμάτων. Η ευαισθητοποίηση αναφέρεται ως η παραγωγή ειδικής για το αλλεργιογόνο IgE. Η ευαισθητοποίηση σε ένα αλλεργιογόνο δεν είναι συνώνυμη με το γεγονός ότι ένα άτομο είναι αλλεργικό σε αυτό το αλλεργιογόνο, επειδή τα άτομα μπορεί να παράγουν IgE έναντι του αλλεργιογόνου, αλλά να μην αναπτύσσουν συμπτώματα όταν εκτίθενται στην εν λόγω ουσία. Δεν είναι ξεκάθαρο γιατί ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μόνο ευαισθητοποίηση ενώ άλλα έχουν κλινική έκφραση αυτής με ενεργό αλλεργική νόσο. Η ευαισθητοποίηση συνήθως αποδύκνεται με δερματικές δοκιμασίες ή ανοσολογικές δοκιμασίες *in vitro* για ποσοτικό προσδιορισμό ειδικής IgE σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα. (9)

Υπερευαισθησία

Η υπερευαισθησία προκαλεί αντικειμενικά, σταθερά αναπαραγόμενα συμπτώματα ή σημεία, που εμφανίζονται μετά από την έκθεση σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα, καλά ανεκτό από φυσιολογικά άτομα. (7)

Αλλεργία

Ως αλλεργία μπορούμε να ορίσουμε μια νοσολογικά επαγόμενη και ειδική σε αλλεργιογόνο υπερευαισθησία που μπορεί να οδηγήσει σε ποικιλία ασθενειών μέσω διαφόρων διακριτών και αλληλοσυνδεόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Παρότι παλαιότερα η αλλεργία είχε ταυτιστεί ανοσολογικά με την τύπου I αντίδραση υπερευαισθησίας κατά Gell και Coombs η σύγχρονη θεώρηση είναι ότι όλοι οι τύποι αντιδράσεων υπερευαισθησίας μπορούν να ενέχονται στην εμφάνιση των αλλεργικών νοσημάτων μεμονωμένα ή και σαν συνδιασμένες ανοσολογικές αποκρίσεις.

Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι η αλλεργία δεν αποτελεί η ίδια νόσο, αλλά έναν μηχανισμό που τελικά μπορεί να οδηγήσει σε νοσηρές καταστάσεις και να εκδηλώθει με ποικίλους τρόπους από κάθε συστημα όπως αναφυλαξία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα, αλλεργικό άσθμα, ορονοσία, αλλεργική αγγειίτιδα, πνευμονίτιδα υπερευαισθησίας, ατοπική δερματίτιδα (έκζεμα),

δερματίτιδα εξ επαφής και κοκκιοματώδεις αντιδράσεις. Όργανα πρωταγωνιστές αλλεργικών εκδηλώσεων αποτελούν το δέρμα και οι βλεννογόνοι.(10)

Η αλλεργία μπορεί να διαμεσολαβείται από αντισώματα ή κύτταρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις το αντίσωμα που χαρακτηριστικά ευθύνεται για μια αλλεργική αντίδραση ανήκει στον IgE ισότυπο και κατά συνέπεια τα άτομα αυτά αναφέρονται ως πάσχοντα από μία IgE-μεσολαβούμενη αλλεργία. Οι IgE-μεσολαβούμενες "αλλεργικές" αντιδράσεις δεν συμβαίνουν αποκλειστικά σε ατοπικά άτομα. (9)

Στη μη IgE-μεσολαβούμενη αλλεργία το αντίσωμα μπορεί να ανήκει στον IgG ισότυπο π.χ αναφυλαξία λόγω ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν δεξτράνη και η κλασσική, αν και σπάνια στις μέρες μας, ορονοσία που παλαιότερα αναφέρονταν ως Τύπου III αντιδράσεις. Αντισώματα τόσο IgE όσο και IgG ανιχνεύονται στην Αλλεργική Βρογχοπνευμονική Ασπεργίλλωση (ABPA). Η αλλεργική δερματίτιδα εξ'επαφής είναι αντιπροσωπευτικό αλλεργικό νόσημα που διαμεσολαβείται από T-λεμφοκύτταρα.(7)

Αλλεργιογόνα

Τα αλλεργιογόνα ορίζονται ως μόρια ικανά να προκαλέσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας με ανοσοσφαιρίνη E (IgE). Για να οριστεί ένα μόριο ως αλλεργιογόνο πρέπει να είναι ικανό να συνδέεται με ειδικά IgE αντισώματα. Ωστόσο δεν είναι όλες οι πρωτεΐνες ικανές να καθοδηγήσουν το ανοσιακό σύστημα να αρχίσει να παράγει IgE αντισώματα, δηλαδή να είναι ένας πρωτογενής παράγοντας ευαισθητοποίησης. Επομένως θα πρέπει να διευκρινιστεί κατά πόσο μια πρωτεΐνη μπορεί να αποτελέσει τον πρωτογενή παράγοντα ευαισθητοποίησης ώστε να είναι ικανή να καθοδηγήσει το ανοσιακό σύστημα στην παραγωγή αντισωμάτων IgE. Αυτό βέβαια εξαρτάται και από το ευρύτερο πλαίσιο έκθεσης στο οποίο περιλαμβάνονται ο χρόνος, η δοσολογία έκθεσης και η παρουσία συμπαραγόντων. Υπάρχουν επίσης συνήθεις ενδογενείς δομικές ή λειτουργικές ιδιότητες που προσδιορίζουν την αντιγονικότητα μιας πρωτεΐνης. Η ίδια η γλυκοζυλίωση έχει αναφερθεί ως δείκτης αντιγονικότητας. Κάποιες ιδιότητες των πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων συγκεκριμένων τύπων γλυκοζυλίωσης και σύνδεσης με λιπίδια, φαίνονται να προσδιορίζουν τον ρόλο τους ως αλλεργιογόνων μέσω αλληλεπιδράσεων με το μη ειδικό ανοσιακό σύστημα. Πολλά γνωστά αλλεργιογόνα

είναι πράγματι πρωτεΐνες συνδεδεμένες με λιπίδια και κάποιες είναι γλυκοπρωτεΐνες.
(11)

Ανοσία

Είναι η αντίδραση του οργανισμού στις ξένες προς αυτόν ουσίες, συμπεριλαμβανομένων και των μικροβίων, με την κινητοποίηση κατάλληλων ανοσολογικών μηχανισμών, ώστε να προστατευθεί από αυτές και να διατηρήσει την ομοιόσταση του.

Όταν η εισερχόμενη ουσία που είναι αβλαβής, όπως συμβαίνει με τους γυρεόκοκκους, με τροφές, με φάρμακα εισέλθει στον οργανισμό, ο οργανισμός αντιλαμβάνεται ότι αυτές οι ουσίες, αν και ξένες προς αυτόν, είναι ακίνδυνες οπότε και τις αναγνωρίζει ως αθώες, αναπτύσσει ανοχή και δεν αντιδρά, υπό φυσιολογικές συνθήκες, εναντίον τους.

Στην περίπτωση που ένα άτομο που πάσχει από αλλεργίες, ουσιαστικά εμφανίζει διαταραχή στην ανάπτυξη αυτού του είδους της ανοχής, με αποτέλεσμα να υπεραντιδρά έναντι κάποιων από αυτούς τους παράγοντες, των αντιγόνων-αλλεργιογόνων και να εμφανίζει τα αντίστοιχα συμπτώματα.

Ονοματολογία Αλλεργικών Νοσημάτων

Άσθμα (όπως ορίζεται από την GINA)

Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών στην οποία συμμετέχουν πολλά είδη κυττάρων, ιδιαίτερα τα σιτευτικά, τα ηωσινόφιλα και τα Τ-λεμφοκύτταρα. Σε άτομα με προδιάθεση, αυτή η φλεγμονή προκαλεί υποτροπιάζοντα επεισόδια συρίτουσσας αναπνοής, δύσπνοιας, αίσθημα βάρους ή περίσφιξης στο στήθος και βήχα, ιδιαίτερα την νύχτα ή νωρίς το πρωί. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως συνδέονται με εκτεταμένη αλλά μεταβαλλόμενη στένωση των αεραγωγών η οποία αναστρέφεται, τουλάχιστον μερικώς, είτε αυτόματα είτε με θεραπεία. Η φλεγμονή επίσης συνοδεύεται από αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε διάφορα ερεθίσματα. (12)

Αλλεργικό άσθμα

Είναι ο βασικός όρος για το άσθμα που οφείλεται σε ανοσολογικό μηχανισμό. Όταν καταδεικνύεται IgE-μηχανισμός συνιστάται η χρήση του όρου IgE-μεσολαβούμενο άσθμα. Τα IgE αντισώματα δυνατόν να προκαλέσουν τόσο άμεση όσο και επιβραδυνόμενη ασθματική αντίδραση. Εν τούτοις, όπως και σε άλλες αλλεργικές διαταραχές, η συμμετοχή των Τ-λεμφοκυττάρων φαίνεται να είναι σημαντική στις όψιμες και επιβραδυνόμενες αντιδράσεις. Ανάλογα με την διάρκεια των συμπτωμάτων το άσθμα μπορεί να αναφέρεται ως διαλείπον ή επίμονο.

Μη-Αλλεργικό άσθμα

Αυτός είναι ο προτιμώμενος όρος για τον τύπο του άσθματος, στον οποίο δεν καταδεικνύεται ανοσολογικός μηχανισμός. Ωστόσο νεώτερα ανοσολογικά δεδομένα με την ανάδειξη του ρόλου των Innate Lymphoid Cells τύπου II (ILC2) καταδεικνύουν ότι και το θεωρούμενο “μη αλλεργικό άσθμα” έχει κοινούς υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς. Συνιστάται να μην χρησιμοποιούνται πλέον οι παλαιοί όροι "εξωγενές", "ενδογενές" για την διάκριση μεταξύ της αλλεργικής και μη αλλεργικής υπο-ομάδας άσθματος.

Αλλεργική Ρινοεπιπεφυκίτις

Συμπτώματα, που προκαλούνται από ανοσολογική αντίδραση υπερευαισθησίας στην μύτη και τους επιπεφυκότες περιγράφονται σαν αλλεργική

ρινοεπιπεφυκίτιδα. Οι περισσότερες των περιπτώσεων είναι IgE- μεσολαβούμενες. Με βάση την διάρκεια των συμπτωμάτων είναι σημαντική η διάκριση σε διαλείπουσα και εμμενουσα αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα με βάση τη χρονιότητα των συμπτωμάτων και ήπια ή μέτρια σοβαρή με βάση την βαρύτητα της συμπτωματολογίας και την επίπτωση στην ποιότητα ζωής. (ARIA Θέσεις ομοφωνίας, αναθεωρημένη έκδοση 2008).(13)

Παθογενετικοί μηχανισμοί στην αλλεργική φλεγμονή.

Η ανοσολογική βάση των αλλεργικών παθήσεων διακρίνεται σε δύο φάσεις: ευαισθητοποίηση και εκδήλωση T και B λεμφοκυτταρικών αντιδράσεων, και παραγωγή IgE.

Φυσική Ανοσία

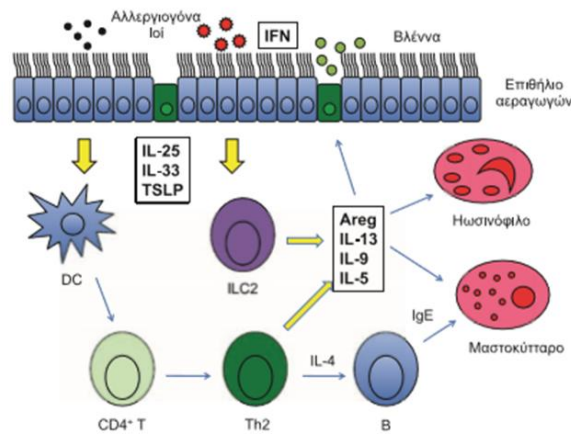
Οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αλλεργική φλεγμονή. Τα αλλεργιογόνα αλληλεπιδρούν με διάφορα μέρη του φυσικού ανοσιακού συστήματος, το οποίο διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στη διαμόρφωση των ανοσιακών αντιδράσεων. Το φυσικό ανοσιακό μας σύστημα αποτελείται από πολλούς τύπους κυττάρων τα οποία εκφράζουν υποδοχείς αναγνώρισης (PRRs- Pattern recognition receptors). Οι PRRs αναγνωρίζουν παθογόνα (PAMPs-Pathogen-associated molecular patterns) ή μοριακά μοτίβα από κατεστραμένα κύτταρα (DAMPs-Damage-associated molecular patterns) τα οποία συχνά συνοδεύουν τα αλλεργιογόνα.

Οι πρωτεΐνες των αλλεργιογόνων συνδέονται με Toll-like υποδοχείς (TLR) που αποτελούν μια συντηρημένη οικογένεια των PRRs. Τα αλλεργιογόνα Der p 2 (ακάρι οικιακής σκόνης), Fel d 1 (γάτα) και Can f 6 (σκύλος) συνδέονται με λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και αλληλεπιδρούν με TLR4 οδηγώντας σε μια Th2-τύπου αντίδραση. Οι βακτηριδιακές επιμολύνσεις που αναγνωρίζονται στη γύρη, όπως έχει δείχθει για τα αγρωστώδη (grass) και την Parietaria, είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση των TLR2, TLR4 και TLR9 σηματοδοτήσεων.

Συγκεκριμένα η έκθεση σε αλλεργιογόνα ή ιούς επάγει την ανοσιακή απόκριση των στα επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών. Τα αλλεργιογόνα, όπως

προαναφέρθηκε, συνδέονται με TLRs (Toll-Like Receptors) και ακολουθεί σύνδεση των TLRs με άλλους κυτταρικούς υποδοχείς PRRs με αποτέλεσμα την παραγωγή ιντερφερονών (IFN) και προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών. Η ιογενής λοίμωξη προκαλεί αντιδράσεις με παραγωγή ιντερφερόνης τύπου I και τύπου III. Τα επιθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν επίσης αλαρμίνες (IL-25, IL-33 και TSLP), που διεγείρουν και ενεργοποιούν ILC2 και δενδριτικά κύτταρα (DC). Τα εγγενή λεμφοειδή κύτταρα (Innate Lymphoid Cells 2-ILC2) παίζουν επίσης κάποιον ρόλο στην ενεργοποίηση των T και B λεμφοκυττάρων και τη συγκέντρωσή τους, και συμβάλουν στην πρόωμη συσσώρευση Th2 και T λεμφοκυτταρικών κυτταροκινών. Ο Th2 τύπος χαρακτηρίζεται από παραγωγή IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33 που προέρχονται από Th2 και ιστικά κύτταρα. Η συνεπακόλουθη ηωσινοφιλία επάγεται από IL-5, IL-25 και IL-33. Σε αλλεργικούς ασθενείς συμβαίνει τόσο τοπική όσο και συστηματική παραγωγή IgE με τη συμμετοχή των IL-4 και IL-13. Στον μηχανισμό της φλεγμονής των αεραγωγών στο άσθμα άλλα ενεργά T-λεμφοκύτταρα, όπως τα Th9, Th17 και Th22, παίζουν επίσης ρόλο στην υπερπαραγωγή βλέννας και στην διαταραχή των μηχανισμών επούλωσης των ιστών. Η ενεργοποίηση των λείων μυών, των μυο-ινοβλαστών και η βρογχική υπεραντιδραστικότητα σχετίζονται με τις IL-4, IL-9, IL-13, IL-25 και IL-33. Αρκετές χημειοκίνες και μόρια της οδού του αραχιδονικού οξέος καθώς και άλλα μικρά μόρια παίζουν επίσης ρόλο στη συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυττάρων και στην περαιτέρω ενίσχυση των οδών της φλεγμονής.

Επιπλέον, η έκκριση IL-13 προκαλεί παραγωγή βλέννας, σύσπαση λείων μυών και περαιτέρω ενεργοποίηση κυψελιδικών μακροφάγων που οδηγεί σε περαιτέρω ενίσχυση της παραγωγής IL-33. Η TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) οδηγεί επίσης την ωρίμανση των ανώριμων δενδριτικών των πνευμόνων σε κλασικά αντιγονοπαρουσιαστικά δενδριτικά κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα σε T λεμφοκύτταρα. Τα ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα κυκλοφορούν στα διάφορα λεμφικά όργανα για να ξεκινήσουν T κυτταρικές αντιδράσεις σε αλλεργιογόνα/ιούς και να ενισχύσουν την μη ειδική ανοσιακή απόκριση αλληλένδετα με την αλλεργική φλεγμονή των αεραγωγών. (14)



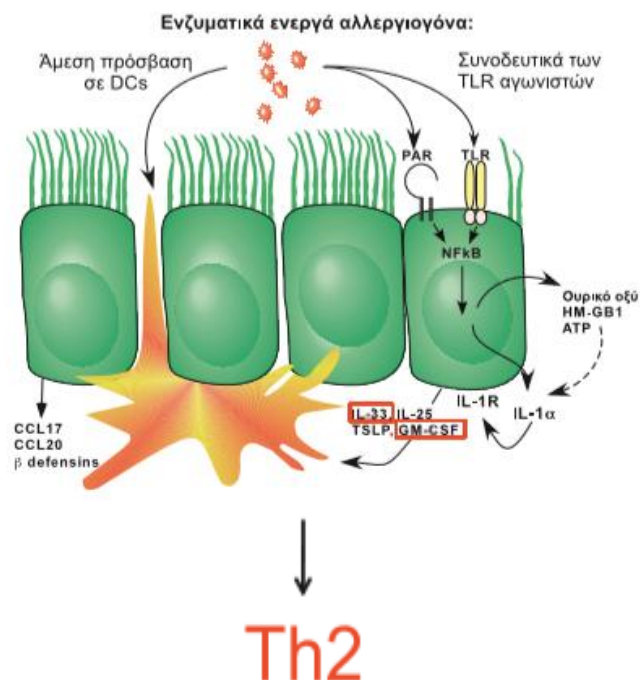
Συνοψίζοντας, η φυσική ανοσία παίζει σημαντικό ρόλο στην πυροδότηση της φλεγμονής στο άσθμα. Η αναγνώριση των δερματικών προκλήσεων από AEC οδηγεί σε ενεργοποίηση των ILC2, τα οποία εκκρίνουν Th2-τύπου κυτταροκίνες και των δενδριτικών κυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούν ειδικούς για το αλλεργιογόνο CD4+ T-λεμφοκυτταρικές αποκρίσεις που είναι απαραίτητες για την ασθματική φλεγμονή. (15)(16)

Επίκτητη Ανοσία

Η επίκτητη ανοσιακή απάντηση σε αλλεργιογόνα χαρακτηρίζεται από τη χυμική φάση που περιλαμβάνει την παραγωγή IgE από τα B-λεμφοκύτταρα και την κυτταρική φάση που συμμετέχουν τα CD8 και CD4 T-λεμφοκύτταρα τα οποία παρουσιάζουν το αλλεργιογόνο με τη βοήθεια των MHC I και MHC II μορίων. Προτού προκληθεί η επίκτητη, προσαρμοστική ανοσία από περιβαλλοντικά αντιγόνα, το αντιγόνο πρέπει να εισέλθει διαμέσου των φυσικών φραγμών του σώματος (δέρμα, βλεννογόνοι) και να φτάσει στα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος τα οποία επανακυκλοφορούν στους λεμφαδένες (LN). Τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) είναι από τα πρώτα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος που έρχονται σε επαφή με αλλεργιογόνα στις βλεννογόνιες επιφάνειες. Στους πνεύμονες, το έντερο και το δέρμα, τα δενδριτικά κύτταρα βρίσκονται στη βασοπλευρική στοιβάδα των επιθηλιακών κυττάρων και μπορούν να έρχονται σε επαφή άμεσα με ενδοαυλικά αντιγόνα επεκτείνοντας τους δενδρίτες διαμέσου του επιθηλιακού φραγμού. Μετά από την πρόσληψη του αντιγόνου τα DCs μεταναστεύουν στον αποχετευτικό λεμφαδένα και παρουσιάζουν το επεξεργασμένο αντιγόνο σε παρθένα (Naive) T-

λεμφοκύτταρα, επάγοντας τη διαφοροποίηση τους προς ειδικά για το αντιγόνο T λεμφοκυττάρων. Τα δενδριτικά κύτταρα που φτάνουν στον λεμφαδένα και έχουν αναγνωρίσει τον τύπο του παθογόνου ή αλλεργιογόνου που έχουν συναντήσει στην περιφέρεια, στη συνέχεια επάγουν τη διαφοροποίηση των CD4 T-βοηθητικών κυττάρων, την ενεργοποίηση των CD8 T-λεμφοκυττάρων και τέλος παρουσιάζουν κάποια από τα αντιγόνα με τα οποία ήρθαν σε επαφή σε B-λεμφοκύτταρα.

Τα δενδριτικά κύτταρα των πνευμόνων (DCs) και του δέρματος παίζουν επίσης κρίσιμο ρόλο κατά τη διάρκεια της χρόνιας φάσης της αλλεργικής αντίδρασης, καθώς παράγουν χημειοκίνες οι οποίες προσελκύουν άλλα φλεγμονώδη κύτταρα. Επιπλέον, ειδικά έναντι του αλλεργιογόνου IgE και IgG1 αντισώματα, μέσω της ενεργοποίησης των FcεRI και FcγRIII αντίστοιχα, στοχεύουν τα αλλεργιογόνα στα δενδριτικά κύτταρα, ενισχύοντας έτσι περαιτέρω την Th2 τύπου ανοσία. Κατά τη διάρκεια της ευαισθητοποίησης και της πρόκλησης τα DCs επικοινωνούν στενά με γειτονικά επιθηλιακά κύτταρα. Η ενεργοποίηση από τα αλλεργιογόνα υποδοχέων αναγνώρισης μοτίβων των επιθηλιακών κυττάρων όπως οι Toll-like υποδοχείς 4 ή υποδοχέων ενεργοποιούμενων από πρωτεάσες, οδηγεί στην παραγωγή χημειοκινών και κυτταροκινών από τα επιθήλια που προσλαμβάνουν DCs και στη συνέχεια επάγουν Th2 τύπου ανοσιακές αντιδράσεις. Ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα διαθέτουν αυξημένο αριθμό ενεργοποιημένων DCs συνδεδεμένων με ειδικές



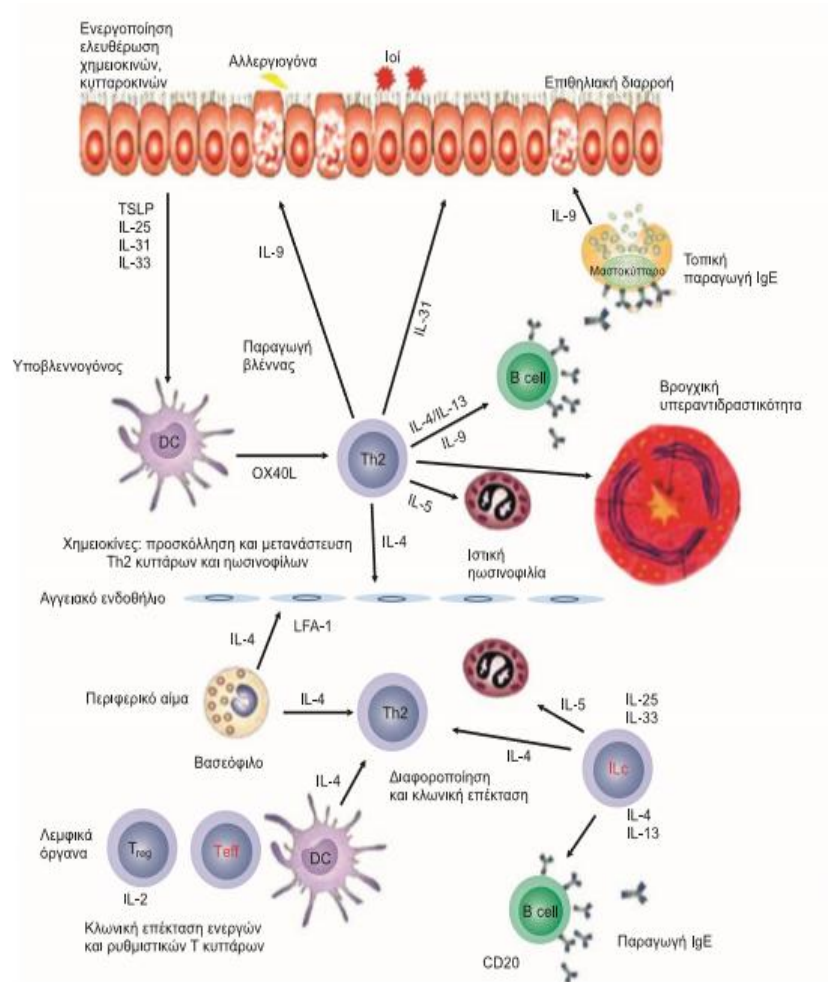
IgE στους φλεγμαίνοντες ιστούς. (17)

Η φυσική έκθεση σε αλλεργιογόνα μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή ειδικών έναντι του αλλεργιογόνου IgE σε ατοπικά άτομα μέσω της ενεργοποίησης αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων σε μια τύπου T βοηθητικών 2 (Th2) ανοσιακή απάντηση. Με τη σειρά της η IgE ευαισθητοποιεί τα εκτελεστικά κύτταρα (μαστοκύτταρα, βασεόφιλα και ηωσινόφιλα) και την παραγωγή ειδικής έναντι του αντιγόνου IgE από B λεμφοκύτταρα. (18)

Τα μαστοκύτταρα μπορούν να συνδεθούν μέσω ειδικών επιφανειακών υποδοχέων με ειδικά μόρια IgE τα οποία αναγνωρίζουν διακριτά αλλεργιογόνα που προέρχονται από γύρεις, τροφές, ακάρεα σκόνης, φάρμακα, κ.λπ. Στη συνέχεια μπορούν να ενεργοποιηθούν όταν συναντήσουν οποιαδήποτε αντιγόνα -αλλεργιογόνα τα οποία κάνουν διασταυρούμενη αντίδραση με δύο γειτονικά μόρια IgE, γεγονός που προκαλεί συσώρευση των συνδεδεμένων με IgE- FcεR1s και παρέχει στα κύτταρα το σήμα ώστε να απελευθερώσουν τα προϊόντα τους. Όταν μεγάλος αριθμός μαστοκυττάρων ενεργοποιηθεί ταχύτατα από την επαφή με ικανή ποσότητα αλλεργιογόνου σε άτομα τα οποία έχουν IgE που αναγνωρίζουν αυτό το αλλεργιογόνο, επάγεται αναφυλαξία μέσα σε λίγα μόλις λεπτά που αποτελεί την κλινική έκφραση της άμεσης αντίδρασης. Στη συνέχεια μέσω των ιστικών δράσεων των προϊόντων που απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα, η IgE-εξαρτώμενη ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων συμβάλει στην έλευση της αντίδρασης όψιμης φάσης που αναπτύσσονται ώρες μετά την έκθεση στο αλλεργιογόνο και με κλινικά χαρακτηριστικά χρόνιας αλλεργικής φλεγμονής (π.χ. αλλεργικό άσθμα). (19)(20)

Συνοπτικά τα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και ενορχήστρωση της αλλεργικής ανοσιακής απόκρισης μέσω της έκκρισης κυτταροκινών όπως IL-4, IL-5, IL-10 και IL-13. Η IL-4 αποτελεί την κύρια κυτταροκίνη στη διαδικασία της ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα, προκαλώντας στα B-λεμφοκύτταρα μεταστροφή τάξης σε IgE. Η διασταυρούμενη αντίδραση των αλλεργιογόνων με ειδικές IgE στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων οδηγεί σε ταχύτατη απελευθέρωση προσχηματισμένων μεσολαβητών όπως η ισταμίνη, που προκαλούν τα συμπτώματα της πρώιμης ρινικής αντίδρασης. Η ισταμίνη, αλλά και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α) καθώς και νεότεροι λιπιδικοί μεσολαβητές όπως η λευκοτριένη C4 και η προσταγλανδίνη D2, συμβάλουν στη συγκέντρωση

φλεγμονωδών κυττάρων όπως τα ηωσινόφιλα, τα $CD4^+$ T-λεμφοκύτταρα και τα βασεόφιλα. Επιπλέον, τα ηωσινόφιλα μπορεί να ενισχύσουν τις T βοηθητικές τύπου 2 ανοσιακές αντιδράσεις μέσω της δημιουργίας κυτταροκινών. Η συγκέντρωση των κυττάρων αυτών χαρακτηρίζει κυρίως την όσιμη αλλεργική αντίδραση, με κύριο σύμπτωμα τη ρινική απόφραξη.

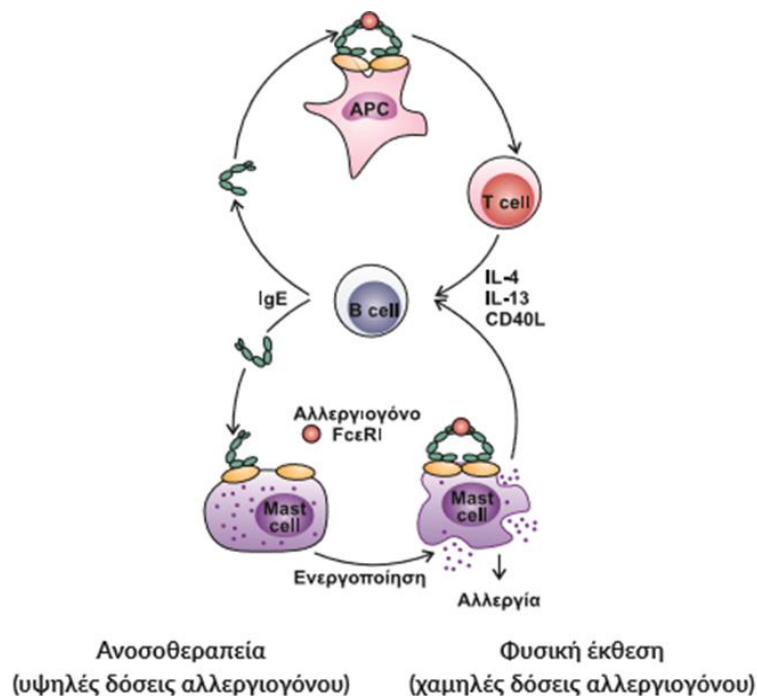


IgE Ευαισθητοποίηση

Μετά την έκθεση των αλλεργιογόνων μέσω των βλεννογόνων και του δέρματος αυτά λαμβάνονται από τα αντιγόνοπαρουσιαστικά κύτταρα και οι επίτοποι τους παρουσιάζονται επεξεργασμένοι στα βοηθήτικων T λεμφοκύτταρα μέσω του MHC-class-II. Η IL-4 που απελευθερώνεται από εγγενή λεμφοειδή κύτταρα (ILC), τα μαστοκύτταρα ή τα βασεόφιλα μέσω αλληλεπίδρασης με τα δενδριτικά κύτταρα και τα T κύτταρα μπορεί να είναι σημαντική στην έναρξη και την κλωνική επέκταση της Th2 απάντησης. Αυτό οδηγεί σε ευαισθητοποίηση και ανάπτυξη T-κυττάρων

μνήμης. Τα ενεργοποιημένα $CD4^+$ T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα απελευθερώνουν κυτοκίνες, κυρίως IL-4 και IL-13 και αλληλεπιδρούν με B λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα μετατροπή τάξης (class switching) και σύνθεσης ειδικών για τα αλλεργιογόνα IgE. Παράλληλα στο πολωμένο Th2 μικροπεριβάλλον παράγονται τα B-κύτταρα μνήμης και πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν την ειδική IgE. Η ειδική για το αλλεργιογόνο IgE δεσμεύεται στον υποδοχέα υψηλής συγγένειας για IgE (FcεRI) στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων.(21)

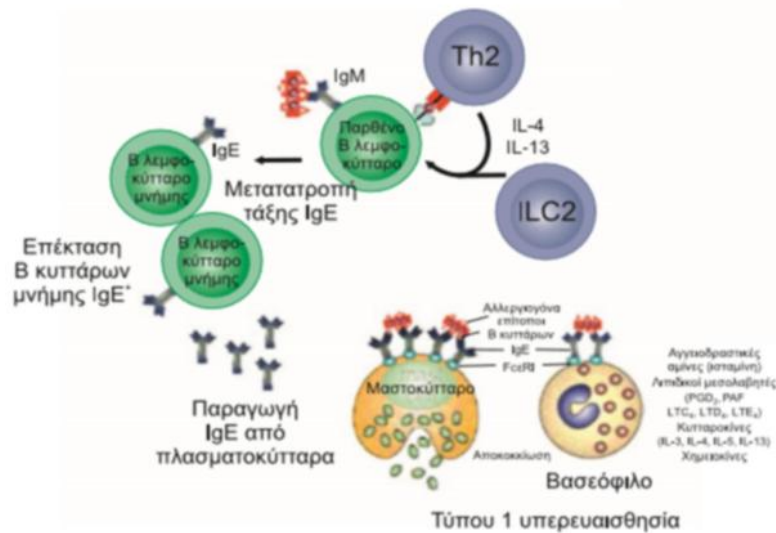
Φάσεις Αλλεργικών Παθήσεων



Αρχικά στη φάση της ευαισθητοποίησης εκτελεστικά Th2 κύτταρα παράγουν IL-4, IL-5 και IL13. Οι IL-4 και IL-13 προκαλούν μεταβολή τάξης στην ε βαριά αλυσίδα των ανοσοσφαιρινών στα B λεμφοκύτταρα, και παραγωγή ειδικών για το αλλεργιογόνο IgE αντισωμάτων. Ταυτόχρονα τα εγγενή λεμφοειδή κύτταρα τύπου 2 (ILC2) παρέχουν Th2 τύπου κυτταροκίνες. Το ειδικό στο αλλεργιογόνο IgE συνδέεται με το υψηλής συγγένειας υποδοχέα FcεRI στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων, οδηγώντας έτσι στην ευαισθητοποίηση του ασθενούς. (22)

Στην εκτελεστική φάση, μια νέα επαφή με το αλλεργιογόνο προκαλεί σύνδεση του με μόρια IgE που βρίσκονται συνδεδεμένα με περισσότερους από ένα FcεRI στην επιφάνεια ευαισθητοποιημένων βασεοφίλων και μαστοκυττάρων. Η σύνδεση αυτή πυροδοτεί ένα καταρράκτη ενδοκυττάρων μηνυμάτων με τελικό αποτέλεσμα την αποκοκκίωση των κυττάρων και την απελευθέρωση προσχηματισμένων και νεοσχηματιζόμενων μεσολαβητών της αλλεργικής φλεγμονής. Παράλληλα σε ασθματικούς ασθενείς, ασθενείς με χρόνια παραρινοκολπίτιδα, καθώς και σε κερατινοκύτταρα δέρματος ασθενών με ατοπική δερματίτιδα έχει καταδειχτεί ελαττωματική λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού. Σε αυτές τις καταστάσεις όταν η ακεραιότητα των ιστών διαταράσσεται και επιτρέπεται η διείσδυση αλλεργιογόνων, βακτηριδιακών τοξινών και άλλων σωματιδίων διαμέσου της επιδερμίδας, των πνευμόνων και του επιθηλίου των ιγμορείων, η αλλεργική φλεγμονή επιπλέκεται από μη ειδικούς φλεγμονώδεις μηχανισμούς ενώ και η εμφάνιση λοιμώξεων λόγω διάσπασης της ακεραιότητας των επιθηλίων έχει τη δική της σημασία στην κλινική έκφραση των αντίστοιχων νοσημάτων. Η ενεργοποίηση των επιθηλιακών κυττάρων και η απελευθέρωση IL-25, IL-31, IL-33 και TSLP συμβάλουν σε Th2 αντιδράσεις επαγόμενες από τα T λεμφοκύτταρα και τα ILC2. Οι κυτταροκίνες αυτές είναι κριτικής σημασίας για την παραγωγή ειδικής για το αλλεργιογόνο IgE, την επαγόμενη ιστική ηωσινοφιλία, την ακεραιότητα του ενδοθηλίου και την συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων σε φλεγμαίνοντες ιστούς, την παραγωγή βλέννας και τον μειωμένο ουδό ευαισθησίας για τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών. Η ανακάλυψη των ILCs έχει αλλάξει την αντίληψή μας σχετικά με το ότι τα T λεμφοκύτταρα είναι οι κύριοι ή και αποκλειστικοί ενόρχηστρωτές της ανοσιακής απάντησης και τα κύτταρα που καθορίζουν την πόλωση προς τον ένα ή τον άλλο τύπο αντίδρασης καθώς είναι σαφές ότι διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο και αυτά, τα ILC2 στην ρύθμιση του τύπου της ανοσολογικής απάντησης.

(23)(24)



Παθοφυσιολογία Αλλεργικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης

Η αλλεργική φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες παθήσεις όπως άσθμα, αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα, αναφυλαξία, κνίδωση και ατοπική δερματίτιδα, που είναι όλες περίπλοκες νοσολογικές οντότητες και επάγονται από διακριτούς και αλληλοσυνδεόμενους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς.

Παθοφυσιολογία Αλλεργικής Ρινοεπιπεφυκίτιδας

Πρώιμη (Άμεση) Φάση

Η πρώιμη ή άμεση φάση της αντίδρασης εμφανίζεται σε IgE-ευαισθητοποιημένα άτομα μέσα σε λίγα λεπτά μετά από την πρώτη έκθεση στο αλλεργιογόνο και διαρκεί για περίπου 2-4 ώρες. Κυρίαρχο στοιχείο της πρώιμης φάσης είναι η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Τα μαστοκύτταρα είναι άφθονα στο επιθήλιο του ρινικού βλεννογόνου και μπορεί εύκολα να ενεργοποιηθούν μετά την εκ νέου έκθεση στα αλλεργιογόνα. Μετά την διασταυρούμενη αντίδραση με την ειδική έναντι του αλλεργιογόνου IgE που είναι δεσμευμένη στους υποδοχείς υψηλής συγγένειας (FcεRI) στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, ακολουθεί αποκοκκίωση και απελευθέρωση μιας σειράς από προ-σχηματισμένους και νεοσυντεθένους μεσολαβητές οδηγώντας στην πρώιμη φάση της απόκρισης. Τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα εκρίνουν προσχηματισμένους μεσολαβητές όπως η ισταμίνη, η ηπαρίνη και πρωτεάσες (π.χ. τρυπτάση, χυμάση, καρβόξυπεπτιδάση A3) και ο

παράγοντας νέκρωσης των ιστών (TNF- α), καθώς επίσης νεοσυντηθέμενους λιπιδικούς μεσολαβητές όπως η λευκοτριένη C4 και η προσταγλανδίνη D2, κυτταροκίνες, χημειοκίνες και πεπτιδικούς αυξητικούς παράγοντες που απελευθερώνονται γρήγορα και συμβάλουν στη συγκέντρωση φλεγμονοδών κυττάρων όπως τα ηωσινόφιλα, τα CD4+ κύτταρα και τα βασεόφιλα. Αυτοί είναι υπεύθυνοι για τη διαμεσολαβούμενη μέσω των μαστοκυττάρων αλλεργική αντίδραση, που μπορεί να οδηγήσει σε οίδημα, αύξηση αγγειακής διαπερατότητας, με επακόλουθη ρινική συμφόρηση στην αλλεργική ρινίτιδα. Ταυτόχρονα η ισταμίνη, που είναι ο κύριος μεσολαβητής της αλλεργικής ρινίτιδας, διεγείρει τις αισθητήριες νευρικές αποληξίες στο νεύρο του τριδύμου και προκαλεί πταρμούς και ρινικό κνησμό. (19)

Όψιμη Φάση

Η αντίδραση πρώιμης φάσης, ακολουθείται συνήθως από την μεταγενέστερη όψιμη φάση της απάντησης, 4-6 ώρες μετά τη διέγερση με αλλεργιογόνο. Η απάντηση της όψιμης φάσης διαρκεί περίπου 18-24 ώρες και χαρακτηρίζεται από συσσώρευση T-λεμφοκυττάρων, βασεόφιλων και ηωσινοφίλων στο ρινικό υποβλεννογόνο. Μεσολαβητές που απελευθερώνονται από αυτά τα κύτταρα περιλαμβάνουν λευκοτριένια, κινίνες, ισταμίνη, χημειοκίνες και κυτοκίνες, και ευθύνονται για την συνέχιση και επέκταση των συμπτωμάτων της πρώιμης φάσης. Παράλληλα η παραγωγή και η απελευθέρωση μιας ποικιλίας κυτταροκινών όπως IL-4, IL-5, IL-9 και IL-13 από μαστοκύτταρα, εγγενή λεμφοειδή κύτταρα (ILC2), βασεόφιλα και Th2 κύτταρα παίζουν ρόλο στην ενορχήστρωση και της όψιμης φάσης.

Η IL-4 και η IL-13 συγκεκριμένα μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα που διευκολύνουν τη προσέλκυση και τον επικοισμό του ρινικού βλεννογόνου με ηωσινόφιλα, Th2 λεμφοκύτταρα και βασεόφιλα. Άλλοι μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα ηωσινόφιλα όπως η κατιονική πρωτεΐνη ηωσινοφίλων (ECP), ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF), η μείζον βασική πρωτεΐνη (MBP) έχουν επιπλέον ρόλους στην αντίδραση της όψιμης φάσης. Η όψιμη φάση της απόκρισης χαρακτηρίζεται από παράταση των συμπτωμάτων - φτάρνισμα, ρινόρροια, αλλά περισσότερο κυριαρχείται από μια παρατεταμένη ρινική συμφόρηση. Η αλλεργική ρινίτιδα ενεργοποιεί επίσης μια

συστηματική αλλεργική φλεγμονή εκτός από την τοπική φλεγμονή, γεγονός που σχετίζεται άμεσα με το μοντέλο της ενιαίας φλεγμονής των αεραγωγών και της συνύπαρξης αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος. (25)

Παθοφυσιολογία Άσθματος

Παθοφυσιολογικά το άσθμα αποτελεί μια φλεγμονώδη νόσο των πνευμόνων, η οποία οδηγεί σε εκτεταμένο περιορισμό της ροής του αέρα. Τα συμπτώματα που ακολουθούν είναι δύσπνοια, δυσφορία, συριγμός κυρίως εκπνευστικού τύπου, ξηρός παροξυσμικός βήχας ενώ οι σοβαρές παροξύνσεις άσθματος μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ακόμη και με θανατηφόρα έκβαση ενίοτε. Η παθογένεια του άσθματος ωστόσο είναι ιδιαίτερα περίπλοκη και μέχρι σήμερα όχι πλήρως κατανοητή. (26)

Το άσθμα είναι νόσημα των αεραγωγών, των βρόγχων κατά κύριο λόγο χωρίς προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος πλην επιπλοκών και συννοσηροτήτων. Η αλλεργική φλεγμονή των πνευμόνων αποτελεί κατά κύριο λόγο Th2-τύπου ανοσιακή απόκριση και χαρακτηρίζεται από ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα. Η ασθματική φλεγμονή των αεραγωγών μέσω της κυτταρικής διήθησης και της απελευθέρωσης δραστικών τροποποιητικών μορίων καθώς και η αναδιαμόρφωση (remodeling) των τοιχωμάτων των αεραγωγών αντιπροσωπεύουν τους σημαντικότερους μηχανισμούς για την παθογένεση της νόσου.

Η εισπνοή αλλεργιογόνου από ένα ευαισθητοποιημένο άτομο οδηγεί σε βρογχοσύσπαση μέσα σε λίγα λεπτά. Αυτό ονομάζεται πρώιμη απόκριση και συσχετίζεται με την απελευθέρωση των μεσολαβητών των μαστοκυττάρων κατά τη διάρκεια της άμεσης αντίδρασης υπερευαισθησίας. Αυτοί οι μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένης της ισταμίνης, της προσταγλανδίνης D₂ και των λευκοτριενίων (LTC₄, D₄, και E₄), μπορούν να διεγείρουν αντανακλαστικές νευρικές οδούς.

Η απόκριση της όψιμης φάσης που ακολουθεί, χαρακτηρίζεται από την συγκέντρωση φλεγμονωδών και ανοσολογικών κυττάρων, ιδιαίτερα των ηωσινοφίλων, βασεόφιλων, ουδετερόφιλων και T-βοηθητικών κυττάρων μνήμης σε

θέσεις έκθεσης αλλεργιογόνων. Τα μονοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα προσλαμβάνονται επίσης σε φλεγμονώδεις θέσεις και πιθανώς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμεσολάβηση ή τη ρύθμιση της απόκρισης μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα. (16, (27)

Τα ηωσινόφιλα είναι τα πιο σημαντικά εκτελεστικά κύτταρα που συσσωρεύονται στο άσθμα και την αλλεργική φλεγμονή. Η παρουσία τους σχετίζεται συχνά με τη σοβαρότητα της νόσου. Τα ενεργοποιημένα ηωσινόφιλα παράγουν μεσολαβητές λιπιδίων, όπως λευκοτριένια και παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων που προκαλούν συστολή λείου μυός. (π.χ. βασική βασική πρωτεΐνη, νευροτοξίνη προερχόμενη από ηωσινόφιλα, υπεροξειδάση ηωσινόφιλων ή κατιονική πρωτεΐνη ηωσινόφιλων) που μπορεί να βλάψει το επιθήλιο των αεραγωγών και τα νεύρα. Παράγουν και κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor GM-CSF), αυξητικούς παράγοντες μετασχηματισμού (Transforming Growth Factors-TGF) και οι ιντερλευκίνες που μπορεί να εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών και τελικά στην ίνωση.(28)

Τα τοιχώματα των βρόγχων στους ασθματικούς ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές στην επούλωση τραυμάτων μέσω έκκρισης αυξητικών παραγόντων οι οποίοι επάγουν την ανασυγκρότηση κατά τη διάρκεια της χρόνιας φλεγμονής. Χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών, υπερπλασία των καλυκοειδών εκκριτικών κυττάρων, πάχυνση της υποεπιθηλιακής βασικής μεμβράνης και από αγγειογένεση. Η διαδικασία αυτή λαμβάνει χώρα σε όλη την έκταση του βρογχικού δένδρου. Επιπλέον η αναδιαμόρφωση αυτή των αεραγωγών αυξάνει το πάχος του τοιχώματός των βρόγχων και οδηγεί σε μη αναστρέψιμη απόφραξη της ροής του αέρα και υπερευαισθησία των αεραγωγών, ενώ παράλληλα σχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα της νόσου.

Κατά τη διάρκεια της αρχικής ευαισθητοποίησης των αεραγωγών από αλλεργιογόνα συμβαίνει διαφοροποίηση των Th2 λεμφοκυττάρων από αρχέγονα T κύτταρα. Ενεργοποιημένα πύελα από ασθματικούς αεραγωγούς και περιφερικό αίμα περιέχουν αυξημένους αριθμούς τόσο πλασματοκυττάρων όσο και μυελοειδών δενδριτικών κυττάρων, τα οποία αυξάνονται περαιτέρω μετά από την επαφή με αλλεργιογόνα. Τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα αποτελούν μια φλεγμονώδη

υποομάδα δενδριτικών κυττάρων στους ασθματικούς πνεύμονες. Επιπλέον, οι Th2 κυτταροκίνες όπως οι IL-4, IL-13 παίζουν κάποιον ρόλο στη σύνθεση της IgE, ενώ οι IL-5, IL-25 και IL-33 επάγουν την ηωσινοφιλία των αεραγωγών. Η έκφραση της IL-9 είναι επίσης ιδιαίτερα αυξημένη ως αντίδραση στην πρόκληση με αλλεργιογόνα. Στον άνθρωπο, μια υποομάδα των Th2 και Th17 κυττάρων μνήμης και δραστικών κυττάρων, τα οποία παράγουν Th17 και Th2 κυτταροκίνες ταυτοχρόνως, μπορεί να είναι πιο σημαντικά σε σύγκριση με τα Th2 κύτταρα μόνο. Όσον αφορά τον ρόλο των ρυθμιστικών T-κυττάρων στην καταστολή της αλλεργικής φλεγμονής έχει σαφώς καταδειχτεί με ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνα και με έκθεση σε υψηλές δόσεις αλλεργιογόνων. (29)

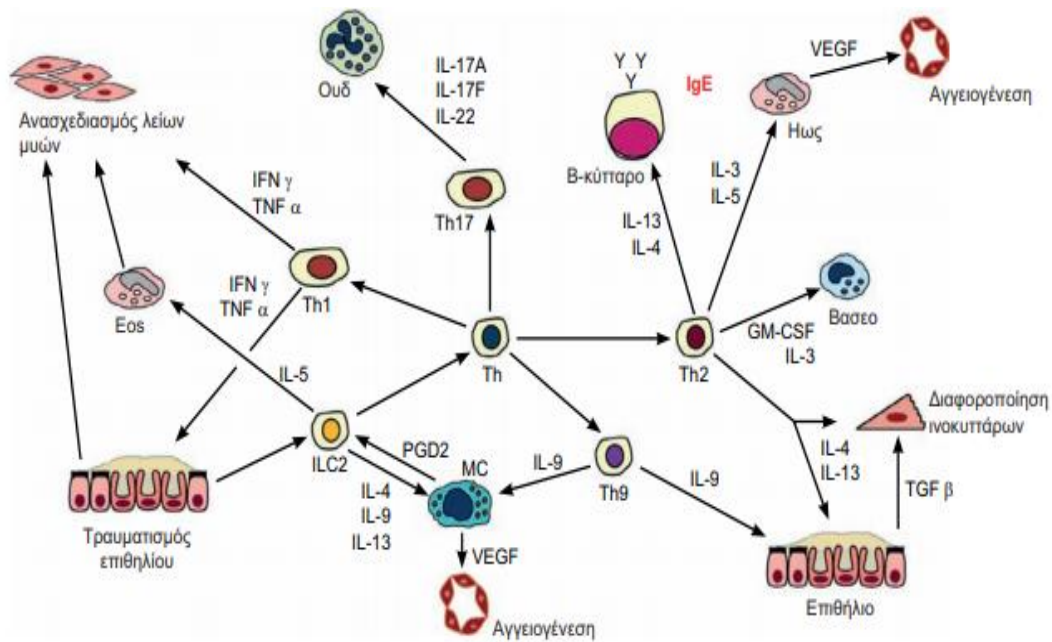
Στην πλειοψηφία των ασθενών με αλλεργία η κύρια αιτία της φλεγμονής είναι η ευαισθητοποίηση σε αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα όπως είδη γύρεων, ακάρεα οικιακής σκόνης ή επιθήλια των κατοικίδιων ζώων. Σε άτομα με γενετική προδιάθεση τα αλλεργιογόνα αυτά προσλαμβάνονται από δενδριτικά κύτταρα των αεραγωγών, επεξεργάζονται, τροποποιούνται και παρουσιάζονται στα T-λεμφοκύτταρα. Αυτά με τη σειρά του προκαλούν την ανοσιακή απόκριση, που αποκαλείται τύπου Th2 απάντηση με παραγωγή συγκεκριμένων κυτταροκινών όπως IL-4, IL-5 και IL-13 από τα T-λεμφοκύτταρα. Οι τύπου Th2 κυτταροκίνες προάγουν τον σχηματισμό ειδικών αντισωμάτων της τάξης των IgE, τα οποία στη συνέχεια συνδέονται με υποδοχείς στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων. Τα μαστοκύτταρα, τα οποία βρίσκονται σε μεγάλη αφθονία στους αεραγωγούς καθώς και τα βασεόφιλα, τα οποία επιστρατεύονται στον βλεννογόνο των βρόγχων από το αίμα, υπόκεινται σε ταχεία και εκτεταμένη ενεργοποίηση μετά από τη διασύνδεση των εισπνεόμενων αλλεργιογόνων με τις ειδικές IgE. Τελικά η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων έχει ως αποτέλεσμα την ελευθέρωση πολύ δραστικών τροποποιητικών μορίων της βρογχοσυστολής όπως ισταμίνη, λευκοτριένια, προσταγλανδίνες και τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Μέσα σε λίγα λεπτά από την εισπνοή αλλεργιογόνων αυτοί οι μεσολαβητές προκαλούν ισχυρή σύσπαση των αεραγωγών, δημιουργούν οίδημα στα τοιχώματά τους και αυξάνουν την παραγωγή βλέννης. Επιπρόσθετα σε αυτές τις οξείες αντιδράσεις, κυτταροκίνες που παράγονται από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα προκαλούν περαιτέρω επιστράτευση ηωσινοφίλων από το αίμα μέσα στους αεραγωγούς. Η ηωσινοφιλική διήθηση του βρογχικού βλεννογόνου όπως αναφέρθηκε, αποτελεί το αποκορύφωμα

του αλλεργικού άσθματος και παραμένει ακόμα και όταν τα συμπτώματα αυτού δεν υπάρχουν πια. (30)

Σε χρόνιες καταστάσεις του άσθματος εντοπίζονται συγκεκριμένες υποομάδες T-λεμφοκυττάρων, όπως τα Th1 και Th17 λεμφοκύτταρα. Τα Th17 συμμετέχουν κυρίως στην άμυνα έναντι λοιμωδών παραγόντων, αλλά μπορεί επίσης να ενεργοποιηθούν σε ασθενείς με άσθμα, και παράγουν συγκεκριμένες κυτταροκίνες οι οποίες προκαλούν την επιστράτευση ουδετεροφίλων στον βλεννογόνο των βρόγχων σε σοβαρές μορφές άσθματος. Η εμμένουσα φλεγμονή των αεραγωγών και η συνεχιζόμενη ανασυγκρότηση αυτών είναι υπεύθυνες για τη βρογχική υπερευαισθησία σε ειδικά αλλεργιογόνα. (31)

Τα κύρια χαρακτηριστικά της αναδιαμόρφωσης στο άσθμα είναι η καταστροφή της αρχιτεκτονικής του επιθηλίου, η πάχυνση της βασικής μεμβράνης κάτω από το επιφανειακό επιθήλιο των βρόγχων, η αύξηση σε αριθμό και μέγεθος των βλεννογόννιων αδένων, η αποπλάτυνση της μυϊκής στοιβάδας των βρόγχων και ένας μη φυσιολογικός σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων. Τελικά όλες αυτές οι αλλαγές προκαλούν περαιτέρω αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών και συμβάλλουν στην επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας που μπορεί να παρατηρηθεί στο χρόνια άσθμα.

Συνοπτικά, μια ποικιλία κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των T-λεμφοκυττάρων (Th2 κύτταρα), μαστοκυττάρων, ηωσινοφίλων, βασεοφίλων και μακροφάγων ενεργοποιούνται στους αεραγωγούς των ασθματικών και εκκρίνουν τροποποιητικά μόρια που είναι υπεύθυνα για εμμένουσα φλεγμονή, τη βρογχοσύσπαση και την ανασυγκρότηση των αεραγωγών. Τέλος, τα T-λεμφοκύτταρα αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες στην ασθματική φλεγμονή, που συνδέουν την επίκτητη και τη φυσική ανοσία και προκαλούν τη δομική αναδιαμόρφωση των αεραγωγών.(26)



Το σύνθετο δίκτυο της ανοσιακής απόκρισης στο άσθμα.(Adapted from Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. J Allergy Clin Immunol 2011;128:451–462.)

Διαγνωστική προσπέλαση στην αναπνευστική αλλεργία

Το πρώτο και σημαντικότερο βήμα στον αλγόριθμο διάγνωσης μιας αλλεργικής νόσου είναι το λεπτομερές ιστορικό και η φυσική εξέταση του ασθενούς καθώς και οι απαραίτητες ειδικές *in vivo* και *in vitro* εργαστηριακές εξετάσεις.

Μέθοδοι που στοχεύουν στην ταυτοποίηση του αλλεργιογόνου κατα του οποίου έχουν παραχθεί από το ανοσοποιητικό σύστημα ειδικά IgE αντισώματα περιλαμβάνουν τις *in vitro* δοκιμασίες (ποσοτικός προσδιορισμός ειδικών IgE). Οι *in vivo* μέθοδοι περιλαμβάνουν δερματικές δοκιμασίες και δοκιμασίες πρόκλησης σε όργανα-στόχος ανάλογα με το είδος της κλινικής αλλεργίας.(32)

Μια θετική δοκιμασία καταδεικνύει την παρουσία επιφανειακά δεσμευμένων IgE αντισωμάτων είτε σε μαστοκύτταρα του δέρματος είτε σε μαστοκύτταρα των ιστών στην περίπτωση δερματικών δοκιμασιών και ειδικών για το όργανο-στόχος προκλήσεων αντίστοιχα, είτε σε βασεόφιλα και μαστοκύτταρα των ιστών στην περίπτωση από του στόματος ή/και παρεντερικών προκλήσεων. (33)

Το δέρμα ως μέσο in vivo αλλεργιολογικής διάγνωσης

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο και πιο εύκολα προσβάσιμο όργανο του ανθρώπινου σώματος, εξυπηρετώντας πολλαπλές ζωτικές λειτουργίες μέσω της πολυπλοκότητας του. Μεταξύ των πολυάριθμων τύπων κυττάρων, τα μαστοκύτταρα του δέρματος είναι σχετικά άφθονα, η πυκνότητά τους σε κανονικό δέρμα είναι περίπου 7.000 έως 10.000 κύτταρα/mm³. Ο καλύτερος μηχανισμός ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων και ο πλέον σχετικός με την αλλεργική απόκριση, διαμεσολαβείται μέσω του επιφανειακού υποδοχέα IgE υψηλής συγγένειας FcεRI που σταθεροποιείται κατά τη δέσμευση IgE. Συγκεκριμένα όταν ένα πολυδύναμο αλλεργιογόνο δεσμεύεται με την ειδική IgE που είναι συνδεδεμένη με τον υποδοχέα FcεRI, έχει ως αποτέλεσμα μια αλυσίδα συμβάντων που οδηγεί στην απελευθέρωση μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένης της ισταμίνης και της τρυπτάσης. Οι δράσεις της ισταμίνης και άλλων μεσολαβητών στο δέρμα είναι άμεσες και ανιχνεύσιμες, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα για διενέργεια δερματικών δοκιμασιών που επάγουν τοπική αντίδραση που μεσολαβείται από IgE.

Η απελευθέρωση από τα μαστοκύτταρα ή η χορήγηση διαδερμικά ή ενδοδερμικά ισταμίνης στο δέρμα προκαλεί άμεση αντίδραση χαρακτηριζόμενη από αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που οδηγεί στο σχηματισμό μιας κόκκινης, οίδηματώδους περιοχής στο δέρμα – πομφού- και σε νευρική αντανακλαστική αγγειοδιαστολή που έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονής (περιφερικό αναλάμπον ερύθημα). Μετά την διενέργεια της δερματικής δοκιμασίας με ειδικό αλλεργιογόνο παρατηρείται μια παρόμοια άμεση αντίδραση γνωστή ως αντίδραση πομφού-ερυθήματος “wheal and flare”, ξεκινώντας περίπου 5 λεπτά μετά την είσοδο του αλλεργιογόνου στο δέρμα, γεγονός που αποδίδεται στην αποκοκκίωση των δερματικών μαστοκυττάρων. Το νευροπεπτίδιο SubP, που πιθανότατα απελευθερώνεται από την ισταμίνη από τις νευρικές απολήξεις, συμβάλλει στην απόκριση ενισχύοντας την αντίδραση μέσω θετικής ανατροφοδότησης. Περιστασιακά, μια επιβραδυνόμενη απάντηση που αντανάκλα την εμμένουσα IgE μεσολαβούμενη αλλεργική φλεγμονή παρατηρείται 1-2 έως και 48 ώρες μετά τον ενοφθαλμισμό του αλλεργιογόνου.

Οι δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού (Skin Prick Tests, SPTs) αποτελούν τη παλαιότερη *in vivo* διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιείται συνήθως για την ανίχνευση της ειδικής IgE έναντι ενός αλλεργιογόνου. Θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος της κλασσικής αλλεργιολογικής διαγνωστικής λόγω της βιολογικής συσχέτισης, της αναπαραγωγιμότητας, της απλότητας, της ευκολίας και της ταχύτητας. Η διαδερμική χορήγηση ενός αλλεργιογόνου και οι επακόλουθες παρατηρούμενες και μετρηθείσες επιδράσεις αποτελούν τη βάση για τη χρήση των δερματικών δοκιμασιών ως μεθόδου εκλογής για την ανίχνευση IgE ευαισθητοποίησης.

Εναλλακτικά μπορεί να πραγματοποιηθεί και δερματική δοκιμασία με ενδοδερμική έγχυση του αλλεργιογόνου (IntraDermal Test) που πλεονεκτεί σε ευαισθησία των SPTs. Στη διαγνωστική προσπέλαση των αερομεταφερόμενων αλλεργιογόνων δεν πλεονεκτεί η χρήση της καθώς είναι σαφώς πιο επώδυνη και χρονοβόρος ενώ η προγνωστική αξία των SPTs με την χρήση των κατάλληλων αντιδραστηρίων είναι πολύ υψηλή.

Δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού- Skin Prick Test (SPT)

Η δερματική δοκιμασία δια νυγμού είναι μια απλή, αξιόπιστη, γρήγορη και σχετικά ασφαλής μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό της παρουσίας ειδικών IgE έναντι των πρωτεϊνών και των πεπτιδικών αντιγόνων στην επιφάνεια των δερματικών μαστοκυττάρων, κυρίως σε αλλεργικές παθήσεις που προκαλούνται από την IgE, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής ρινίτιδας, παραρινοκολπίτιδας, του άσθματος και της αντίδρασης υπερευαισθησίας από φάρμακα (DHRs) σε ενήλικες και παιδιά. Το SPT περιλαμβάνει την εισαγωγή προτυποποιημένων αλλεργιογονικών εκχυλισμάτων στην επιδερμίδα χωρίς να προκαλείται αιμορραγία, χρησιμοποιώντας μια μικρή βελόνα με ειδικό άκρο. Οι δερματικές δοκιμασίες χρησιμοποιούνται επίσης σε μερικές σπανιότερες περιπτώσεις όπου η ειδική IgE μπορεί να έχει παθογενετικό ρόλο, όπως η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, για τον εντοπισμό της προδιάθεσης για ανάπτυξη ατοπικής νόσου, κυρίως σε επιδημιολογικές μελέτες και σε προκλινικά ερευνητικά πρωτόκολλα.(34,35) Η ευαισθησία των δερματικών δοκιμασιών είναι χαμηλότερη στα νήπια και τους ηλικιωμένους άνω των 60 ετών. (36,37)

Εκχυλίσματα αλλεργιογόνου για δερματικές δοκιμασίες δια νυγμου

Τα εκχυλίσματα αλλεργιογόνου που χρησιμοποιούνται για τις δερματικές δοκιμασίες σε αναπνευστικές, τροφικές και υμενόπτερων αλλεργίες παρασκευάζονται ειδικά για αυτή την εφαρμογή (π.χ. Alk-Abello, Hollister-Stier USA). Είναι συνήθως διαλύματα πρωτεϊνών που παρασκευάζονται με υδατική εκχύλιση φυσικών αλλεργιογόνων (natural extracts). Χρησιμοποιείται γλυκερόλη ως συντηρητικό που συμβάλλει στο ιξώδες του διαλύματος. Είναι σημαντικό ότι τα εκχυλίσματα αλλεργιογόνων αποθηκεύονται κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες, συνήθως στους 2-8 °C, και δεν πρέπει να αφήνονται παρατεταμένα σε θερμοκρασία δωματίου γιατί επηρεάζεται η σταθερότητα τους.

Όντας σύνθετα μίγματα, η ποιότητα του εκχυλίσματος του αλλεργιογόνου εξαρτάται από την ποιότητα του αρχικού υλικού και από τις συνθήκες επεξεργασίας, εξαγωγής και αποθήκευσης. Τα εκχυλίσματα που τυποποιούνται με κατάλληλες βιολογικές ή *in vitro* μεθόδους πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ώστε να εξασφαλίζεται η αλλεργιογόνος δραστηριότητα καθώς και να συμπεριλαμβάνεται κατάλληλη συγκέντρωση των κύριων αλλεργιογόνων. Ωστόσο, η τυποποίηση διεξάγεται με εσωτερικές μεθόδους ή με σύγκριση με ένα πρότυπο αναφοράς για την ισχύ. Έτσι τυποποιημένα εκχυλίσματα από διαφορετικούς κατασκευαστές δεν είναι ισοδύναμα. Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιούνται εκχυλίσματα από τον ίδιο κατασκευαστή όταν είναι επιθυμητή η άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων, όπως για παράδειγμα πριν και μετά την ανοσοθεραπεία. (38,39)

Εκτός από τα διαλύματα αλλεργιογόνων, χρησιμοποιείται πάντοτε αρνητικός και θετικός μάρτυρας προκειμένου να αναγνωριστεί υπό- ή υπερδραστικό δέρμα και να αξιολογηθεί αξιόπιστα το αποτέλεσμα των δερματικών δοκιμασιών. Διάλυμα N/S 0.9% ή διάλυμα γλυκόζης χρησιμεύει ως αρνητικός μάρτυρας, ενώ η διυδροχλωρική ισταμίνη (10 mg/ml) χρησιμοποιείται συνήθως ως θετικός. Εναλλακτικά, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί διάλυμα φωσφορικής κωδεΐνη 9% (w/v), που προκαλεί αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. (40)

Τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (αεροαλλεργιογόνα)

Η ομάδα των αλλεργιογόνων που εξετάστηκαν καθορίζεται με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία σε σχέση με τα μείζονα αλλεργιογόνα και τα αεροβιολογικά

δεδομένα και τις ιδιαιτερότητες της χλωρίδας και των μετεωρολογικών συνθηκών στην ευρύτερη γεωγραφική περιοχή.

Η επιλογή είναι ιδιαίτερα σημαντική προκειμένου να μην αγνοηθούν αλλεργιογόνα σημαντικά για μια γεωγραφική περιοχή δεδομένου ότι τα διαφορετικά είδη μπορεί να είναι κλινικά σημαντικά σε διάφορα μέρη του κόσμου (41). Ενδεικτικό παράδειγμα είναι η εκτεταμένη ομάδα αλλεργιογόνων στην Ανατολική Μεσόγειο που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην πλούσια χλωρίδα της περιοχής (42). Επιπλέον, επιπρόσθετα αεροαλλεργιογόνα είναι κλινικά σημαντικά σε συγκεκριμένες περιοχές, όπως για παράδειγμα το δέντρο πεκάν (*Carya illinoensis*) στο Ισραήλ, το *Blomia tropicalis* σε τροπικές περιοχές (43) και το ιαπωνικό κέδρο (*Cryptomeria japonica*) στην Ανατολική Ασία (44).

Η χρήση της Ευρωπαϊκής σειράς αποτελείται από 17 εισπνεόμενα αλλεργιογόνα που καλύπτουν εύρος εξωοικιακών (γύρεις δένδρων, ζιζανίων, αγρωστωδών, μήκυτες) και ενδοοικιακών (ακάρεα οικιακής σκόνης, μήκυτες, επιθήλια οικόσιτων ζώων) και εμπλουτίζονται από αλλεργιογόνα που έχουν δυνητικά σημασία λόγω των παραγόντων που προαναφέρθηκαν.

Διαδικασία εκτέλεσης δερματικών δοκιμασιών δια νογμού (SPTs)

Υπάρχουν αντενδείξεις και κίνδυνοι καθώς και οι σχετικοί με τις SPT παράγοντες που θα πρέπει να συνυπολογίζονται (45,46). Το άτομο συνιστάται να έχει διακόψει οποιοδήποτε φάρμακο που επηρεάζει τις δερματικές δοκιμασίες (47).

Παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση του δέρματος σε δοκιμασίες κνησμού δέρματος (SPT) και ενδοδερμικές δοκιμές (IDT) που μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικά ή θετικά αποτελέσματα (48,49).

ΨΕΥΔΩΣ ΑΡΝΗΤΙΚΑ

- Φάρμακα (αντιισταμινικά per os, IV ή ενδορρινικά, ενδοοφθαλμικά, βενζοδιαζεπίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οπιούχα κα)
- Κακή τεχνική (ανεπαρκής ενοφθαλμισμός του αλλεργιογόνου)
- Εκχυλίσματα αλλεργιογόνων χαμηλής ισχύος λόγω κακής παρασκευής ή και συντήρησης

- Υποκείμενα νοσήματα (π.χ. χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, καρκίνος) ή νευρολογικές διαταραχές (π.χ. διαβητική νευροπάθεια, βλάβη νωτιαίου μυελού)
- Πρόσφατη αναφυλαξία – οι δερματικές δοκιμασίες διενεργούνται ιδανικά 14 ημέρες και μετά προηγηθείσα αναφυλαξία
- Οξεία ακτινοβολία UV-B στη θέση δοκιμής ή υπερβολική μελάγχρωση του δέρματος πχ μετά από έκθεση στον ήλιο
- Ηλικία (βρέφη, ηλικιωμένοι)

ΨΕΥΔΩΣ ΘΕΤΙΚΑ

- Δερματογραφισμός
- Τεχνικά θέματα (κακός καθαρισμός της ακίδας κατά τη διένεργεια, ανάμειξη σταγόνων διαφορετικών αλλεργιογόνων λόγω κακής τοποθέτησης)
- Προσμείξεις ή ουσίες στα εκχυλίσματα αλλεργιογόνου που προκαλούν αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων ή διενέργεια σε ερεθιστικές συγκεντρώσεις
- Εμπύρετος λοίμωξη (π.χ. ιογενής λοίμωξη του αναπνευστικού)

Οι δοκιμές πραγματοποιούνται σε υγιές και καθαρό δέρμα, χωρίς προϊόντα ημερήσιας φροντίδας δέρματος (π.χ. μαλακτικό, κρέμα, σαπούνι). Η θέση των δερματικών δοκιμασιών δια νυγμού είναι συνήθως η επιφάνεια του αντιβραχίου ή, αν χρειαστεί, το άνω μέρος της πλάτης ανάλογα με τον αριθμό των SPT, τη συνεργασία, την ηλικία του ατόμου και την κατάσταση του δέρματος. Η αντιδραστικότητα στα αλλεργιογόνα είναι πιο εκσεσημασμένη στο άνω τμήμα της ράχης από ό,τι στο αντιβράχιο ενώ μικρότερη αντιδραστικότητα παρατηρείται στο κάτω μέρος της ράχης και κοντά στον καρπό. Όταν διενεργούνται στο αντιβράχιο, τα αντιδραστήρια τοποθετούνται σε απόσταση άνω των 5 cm πάνω από τον καρπό και άνω των 3 εκατοστών κάτω από το ωλέκρανο.(50) Η ελάχιστη απόσταση μεταξύ των αντιδραστηρίων είναι 2 cm.

Μετρήσεις IgE

Μετρήσεις Ολικής IgE

Τα φυσιολογικά επίπεδα της ολικής IgE (<75kU/L) συνήθως υποδηλώνουν ότι ο ασθενής δεν είναι αλλεργικός, ειδικά όταν η ολική IgE < 20 kU/L. Παρ' όλα αυτά, σε

ορισμένες περιπτώσεις, ένας αλλεργικός ασθενής μπορεί να έχει φυσιολογικά επίπεδα συνολικής IgE. Υπο την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει κάποιο άλλο αίτιο που

Υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει κάποια άλλη αιτία που προκαλεί αύξηση της IgE (π.χ. παρασιτική λοίμωξη ή σύνδρομο υπερ-IgE), ένας ασθενής με πολύ υψηλά επίπεδα ολικής IgE (>5000 kU/L) συνήθως θα έχει και υψηλά επίπεδα ειδικής IgE και κλινικά ορατή αλλεργία εναντίον πολλαπλών ειδικών αλλεργιογόνων, δηλαδή θα έχει ΑΤΟΠΙΑ.

Γενικά όσο πιο ανεβασμένα τα επίπεδα της συνολικής IgE, τόσο πιθανότερη είναι η παρουσία κλινικά έκδηλης αλλεργίας και υψηλών επιπέδων ειδικής IgE εναντίον πολλαπλών αλλεργιογόνων.

Μέτρηση ειδικών IgEs στο περιφερικό αίμα (specific IgEs)

In Vitro δοκιμασίες

Οι in vitro δοκιμασίες αξιολογούν το ειδικό για την IgE αντιγόνο, ελέγχοντας τον ορό του ασθενούς. Ένα από τα πλεονεκτήματα των μεθόδων αυτών είναι η διενέργεια μιας μόνο φλεβοκέντησης, που δεν επηρεάζεται από φάρμακα. Οι in vitro δοκιμασίες μπορούν να πραγματοποιηθούν σε ασθενείς με δερματικές παθήσεις, όπως δερματογραφισμό ή ατοπική δερματίτιδα. Επιπλέον, αποτελούν την ασφαλέστερη επιλογή όταν ο ασθενής διατρέχει κίνδυνο αναφυλαξίας. Ωστόσο, σε σύγκριση με τις δερματικές δοκιμασίες, οι δοκιμασίες αυτές είναι πιο ακριβές.

Σε αυτή τη μέθοδο, οι ανοσολογικές δοκιμασίες μετρούν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αντιγόνων και των ειδικών για τα αντιγόνα αντισώματα. Οι ανοσολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται συχνά αναφέρονται ως Δοκιμασία Ραδιοαλλεργιολογικής Απορρόφησης (Radioallergosorbent technique, RAST), ωστόσο όρος αυτός είναι παρωχημένος επειδή η ακτινοβολία στις μέρες μας χρησιμοποιείται σπάνια. Οι σύγχρονες μέθοδοι περιλαμβάνουν την Δοκιμασία Ανοσοπροσρόφησης Δεσμευμένου Ενζύμου (Enzyme-linked Immunosorbent Assay-ELISA), η οποία χρησιμοποιεί αντισώματα συνδεδεμένα με ένζυμα, καθώς και φθορίζοντες ανοσοπροσδιορισμούς ενζύμων, ως ιχνηθέτες οι οποίοι μαζί με τα υποστρώματα προκαλούν φθορισμό (φθορισμομετρικός προσδιορισμός - FIA)

Ένας ανοσοπροσδιορισμός στερεάς φάσης έχει ένα αλλεργιογόνο δεσμευμένο στη μήτρα του. Ο ορός του ασθενούς προστίθεται και τα αντισώματα συνδέονται με το αλλεργιογόνο. Όλοι οι ορότυποι ανοσοσφαιρίνης (IgG, IgM, IgA, και IgE) δεσμεύονται όταν αναγνωρίσουν το αλλεργιογόνο. Ένα δεύτερο αντι-IgE αντίσωμα χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση της IgE που είναι συνδεδεμένη. Η IgE μετράται είναι είτε ως ποσοτική τιμή σε kIU_A/L είτε ταξινομείται αυθαίρετα στις τάξεις I-VI. Η ασυμπτωματική ευαισθητοποίηση είναι συχνά πιο κάτω από την τάξη III (<3,5 kIU_A / L).

Το επιλεγμένο πάνελ θα πρέπει να βασίζεται στο κλινικό ιστορικό του ασθενούς, όπως και στις δερματικές δοκιμασίες. Η ακρίβεια των ανοσοδοκιμασιών ποικίλλει ανάλογα με το σύστημα που χρησιμοποιείται και την ποιότητα του αλλεργιογόνου. Υπάρχει καλή προγνωστική αξία (> 90%) για το γρασίδι, τα δέντρα, τα ακάρεα σκόνης και τις γάτες, ενώ λιγότερο ακριβή αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν από τα δηλητήρια υμενόπτερων, τα ζιζάνια, το λάτεξ, τους σκύλους και τους μύκητες.

Αν τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα, μπορεί να γίνει περαιτέρω αξιολόγηση μέσω των δερματικών δοκιμασιών και, εάν ενδεικνύεται, πρόκληση του αλλεργιογόνου.

Κλινική έκφραση αναπνευστικής αλλεργίας

Αλλεργική ρινίτιδα

Η αλλεργική ρινίτιδα (AR) αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που επηρεάζει σχεδόν το 10–20% του συνολικού πληθυσμού, γεγονός που την καθιστά την πιο διαδεδομένη χρόνια μη μεταδοτική νόσο.

Αντιπροσωπεύει μια φλεγμονώδη διαταραχή του ρινικού βλεννογόνου που άρχεται από μια αλλεργικού τύπου ανοσοαπόκριση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα σε ευαίσθητοποιημένα άτομα. Ο αλλεργικός καταρράκτης στο ρινικό βλεννογόνο μπορεί να προκαλέσει τα ακόλουθα συμπτώματα σε διαφορετικούς βαθμούς σοβαρότητας και διάρκειας: ρινική συμφόρηση ή απόφραξη, ρινόρροια, κνησμός στη μύτη και/ή μάτια, και/ή πταρμούς.(10)

Συμπτώματα:

Η αλλεργική ρινίτιδα συχνά συνοδεύεται από γενικά συμπτώματα όπως κόπωση, μειωμένη συγκέντρωση και μειωμένη παραγωγικότητα. Οι διαταραχές του ύπνου είναι από τις πιο σημαντικές συνέπειες της αλλεργικής ρινίτιδας χωρίς θεραπεία.(51) Η αλλεργική ρινίτιδα σχετίζεται επιπλέον με ένα πλήθος γνωστικών και ψυχιατρικών προβλημάτων σε παιδιά και εφήβους, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας, την εξασθενημένη αθλητική απόδοση και το χαμηλό αυτοέλεγχο.(52) Στους ενήλικες, η αλλεργική ρινίτιδα συνδέεται με το άγχος, την κατάθλιψη, τη μειωμένη απόδοση και παραγωγικότητα της εργασίας, την εξασθενημένη σεξουαλική επίδοση και τις χαμηλότερες βαθμολογίες που αφορούν την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής.(53)

Για τον ορισμό της ρινίτιδας απαιτείται η παρουσία 2 ή περισσότερα ρινικών συμπτωμάτων για περισσότερα από 1 ώρα την ημέρα. Ένα τυπικό ιστορικό με 2 ρινικά συμπτώματα που εισηγούνται αλλεργική ρινίτιδα, με επιβεβαίωση της ρινικής φλεγμονής με κλινική εξέταση και τις κατάλληλες *in vivo* ή *in vitro* διαγνωστικές δοκιμασίες που αποδεικνύουν ευαίσθητοποίηση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα θέτουν τη διάγνωση.(7)

Ταξινόμηση:

Η αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να ταξινομηθεί με βάση τη χρονική διάρκεια σε διαλείπουσα ή επίμονη και με βάση τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων σε ήπια ή μέτρια-σοβαρή:

- Διαλείπουσα - Τα συμπτώματα εμφανίζονται λιγότερο από τέσσερις ημέρες την εβδομάδα ή λιγότερο από τέσσερις εβδομάδες
- Επίμονη - Τα συμπτώματα εμφανίζονται περισσότερες από τέσσερις ημέρες την εβδομάδα και για περισσότερες από τέσσερις εβδομάδες
- Ήπια - Κανένα από τα στοιχεία που αναφέρονται παρακάτω για "μέτρια-σοβαρή" δεν είναι παρόντα
- Μέτρια-σοβαρή - Παρουσιάζονται ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα στοιχεία:
 - Διαταραχή ύπνου
 - Μείωση της σχολικής ή επαγγελματικής απόδοσης
 - Μείωση καθημερινών δραστηριοτήτων, δραστηριοτήτων αναψυχής και / ή αθλητικών δραστηριοτήτων
 - Έντονα ενοχλητικά συμπτώματα

Αυτό το σύστημα ταξινόμησης προτάθηκε από τη διεθνή ομοφωνία για την Αλλεργική Ρινίτιδα και την Επίδραση της στο Ασθμα (Allergic Rhinitis and Impact on Asthma, ARIA) προκειμένου να διευκολυνθεί η επικοινωνία μεταξύ ασθενών και ιατρών αλλά και μεταξύ ερευνητών σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές που λόγω διακριτών περιβαλλοντικών και αεροβιολογικών δεδομένων δεν καλύπτονταν επαρκώς από την διάκριση εποχικής -ολοετούς ρινίτιδας. (1)

Η ολοετής συμπτωματολογία ενίοτε συνοδεύεται από εποχική παρόξυνση όταν ο ασθενής έχει αλλεργικές εκδηλώσεις λόγω ευαισθητοποίησης σε ολοετή και εποχικά αλλεργιογόνα.(54)

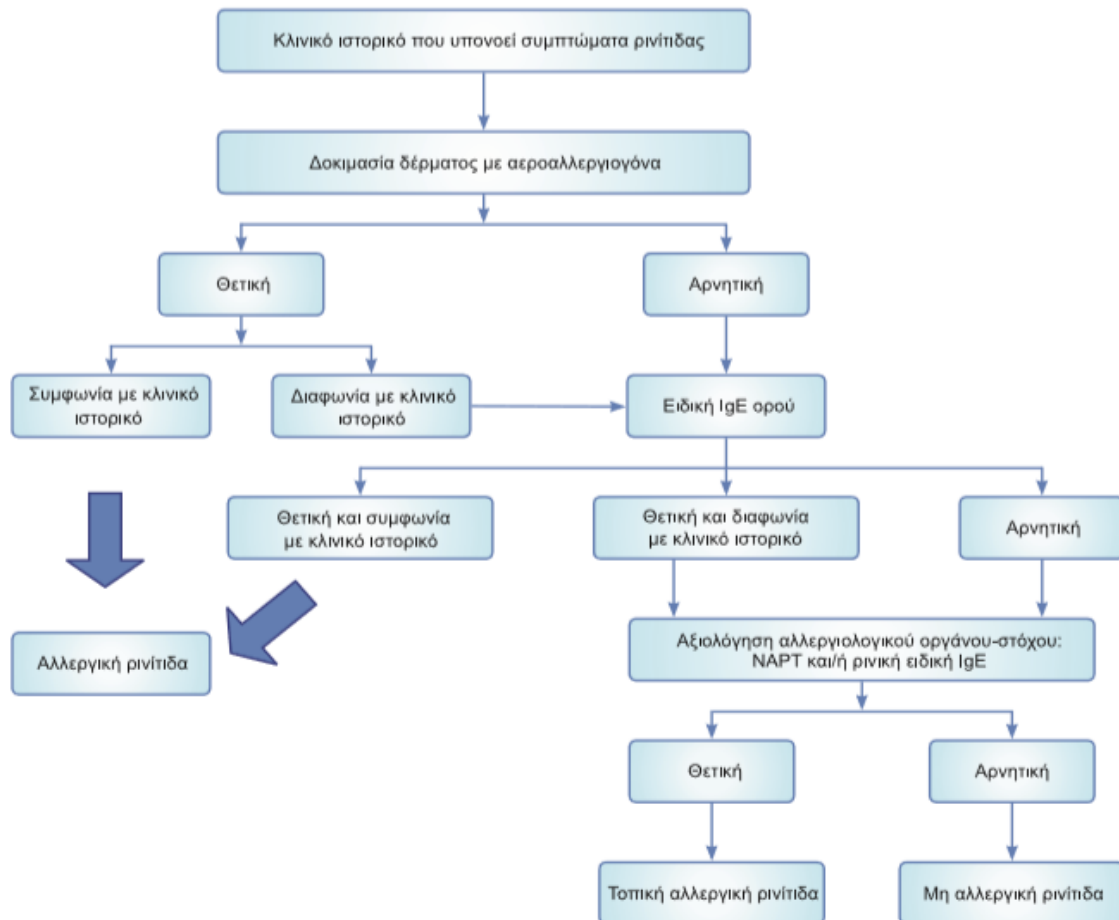
Η εποχική αλλεργική ρινίτιδα προκαλείται συνήθως από γύρεις από δέντρα, αγρωστώδη/δημητριακά και ζιζάνια διαφέρει όμως ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και τις περιόδους γυρεοφορίας για ορισμένους τύπους φυτών. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων της εποχικής αλλεργικής ρινίτιδας είναι προβλέψιμα και αναπαραγώγιμα από έτος σε έτος. Η ολοετής αλλεργική ρινίτιδα αντανακλά συνήθως υποκείμενη αλλεργία σε ενδοοικιακά αλλεργιογόνα όπως ακάρεα σκόνης, κατσαρίδες, σπόρια μυκήτων ή επιθήλια ζώων. Ολοετή συμπτωματολογία εμφανίζουν επιπρόσθετα όσοι είναι ευαισθητοποιημένοι σε επαγγελματικά αλλεργιογόνα με χαρακτηριστική την απουσία συμπτωμάτων, τουλάχιστον σε αρχικά στάδια της νόσου, τις ημέρες απουσίας από την εργασία (work related symptoms).

Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι η αλλεργική ρινίτιδα, εποχική ή ολοετής, μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί κλινικά από τη μη αλλεργική ρινίτιδα, καθώς τα συμπτώματα είναι πανομοιότυπα και μόνο η τεκμηρίωση της IgE ευαισθητοποίησης μπορεί να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση αλλεργικής ή μη ρινίτιδας..(55) Ενίοτε μπορεί η αλλεργική ρινίτιδα να συνυπάρχει με μη αλλεργική ρινίτιδα πχ. σχετιζόμενη με διαφορές υγρασίας ή και θερμοκρασίας ή ρινίτιδα της κύησης οπότε και μιλάμε για μεικτή ρινίτιδα που αποτελεί ένα πολύ συχνό κλινικό φαινότυπο.

Διάγνωση

Η διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας τίθεται κλινικά ως υποψία με βάση την παρουσία χαρακτηριστικών συμπτωμάτων (π.χ. παρμούς, ρινόρροια, ρινική απόφραξη, ρινικός κνησμός, καταρροή, βήχας, ευερεθιστότητα και κόπωση), ενδεικτικό κλινικό ιστορικό (ατομικό αναμνηστικό ατοπικής νόσου πχ ατοπική δερματίτιδα ή τροφική αλλεργία ή οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας) καθώς και επιβεβαιωτικά ευρήματα από τη φυσική εξέταση (ωχρότητα ρινικού βλενογόννου, διόγκωση ρινικών κογχών) . Η απεικόνιση δεν εκτελείται συνήθως στη διάγνωση αλλεργικής ρινίτιδας, εκτός αν συνυπάρχει υποψία χρόνιας ρινοκολπίτιδας (CRS) ή υπάρχει ιστορικό τραυματισμού προσώπου ή χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν ανατομικές ανωμαλίες (μονομερής συμφόρηση ή απόφραξη). Η ευαισθητοποίηση ένος ασθενούς μπορεί να αποδειχθεί τόσο με δερματικές δοκιμασίες όσο και με in vitro δοκιμές για την ειδική ανοσοσφαιρίνη E (IgE) για τα αλλεργιογόνα.(56) Εντούτοις, η in vitro εξέταση μπορεί να είναι χρήσιμη όταν δεν είναι διαθέσιμη η δερματική δοκιμασία ή δεν μπορεί να γίνει επειδή οι ασθενείς έχουν εκτεταμένη δερματική νόσο, δεν μπορούν να διακόψουν τα αντιισταμινικά ή άλλα παρεμβατικά φάρμακα, παρουσιάζουν έντονο δερματογραφισμό, ή έχουν άλλα προβλήματα που περιπλέκουν τις δερματικές δοκιμασίες.(57) Το ιστορικό, η φυσική εξέταση και η κατάδειξη IgE ευαισθητοποίησης που συνάδει κλινικά με την συμπτωματολογία θέτει την διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας. Στο επόμενο σχήμα παρουσιάζεται η διαγνωστική προσπέλαση της αλλεργικής ρινίτιδας σε βήματα.

Διαγνωστική προσέγγιση στον ασθενή με αλλεργική ρινίτιδα



Αλλεργικό άσθμα

Επιδημιολογικά

Αποτελεί μια χρόνια αναπνευστική νόσο που μπορεί να επηρεάζει το 1–18% του πληθυσμού, 300 εκατομμύρια άτομα σε όλο τον κόσμο, με σημαντική ποικιλομορφία ανάμεσα στις διάφορες χώρες.(23)

Υπάρχει μια ευρεία παγκόσμια διακύμανση στον επιπολασμό του άσθματος, με υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται συνήθως στις χώρες με υψηλότερα εισοδήματα. Το άσθμα είναι η συνηθέστερη χρόνια ασθένεια στην παιδική ηλικία σε εύπορες κυρίως χώρες. (58) Σημαντική αύξηση του εκτιμώμενου επιπολασμού του άσθματος παρατηρήθηκε στις χώρες υψηλού εισοδήματος στη δεκαετία του 1980 και του 1990, η αύξηση συνεχίστηκε με βραδύτερους ρυθμούς στη δεκαετία του 2000 και έκτοτε έχει σταθεροποιηθεί. Το παιδικό άσθμα εμφανίζεται αυξανόμενο ιδιαίτερα σε χαμηλού και μετρίου εισοδήματος χώρες (23). Έχουν

προταθεί αρκετές υποθέσεις για να εξηγηθεί η αυξημένη συχνότητα του άσθματος, συμπεριλαμβανομένης της θεωρίας της υγιεινής και της αυξημένης ατμοσφαιρικής ρύπανσης.(59)

Οι μεταβολές στον επιπολασμό της νόσου έχουν γίνει αιφνιδώς και έτσι δεν μπορούν να αποδοθούν σε γενετικούς παράγοντες. Οι αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος μέσω των ισχυρών επιγενετικών επιδράσεων οδήγησαν πιθανόν στην αύξηση των ατοπικών νοσημάτων όπως η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα (60). Περισσότερα από 100 γονίδια έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη του άσθματος και υπάρχουν ενδείξεις ότι κάθε γονιδιακό προϊόν αλληλεπιδρά με πολλαπλούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως ο καπνός του τσιγάρου και η ρύπανση μεταβάλλουν την έκφραση των μεθυλοτρανσφερασών DNA, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν την ανοσολογική απόκριση στα αλλεργιογόνα.(61)

Το άσθμα περιγράφηκε ως μια ετερογενής νόσος, που συνήθως χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που εκτείνεται ταυτόχρονα στους ανώτερους και κατώτερους αεραγωγούς και συνδέεται με την παρουσία αναπνευστικών συμπτωμάτων όπως συριγμός, δύσπνοια, σφίξιμο στο στήθος και βήχα, που ποικίλουν με τον χρόνο και στην ένταση, μαζί με διαφόρου βαθμού περιορισμό στη ροή του αέρα κατά την εκπνοή λόγω στένωσης των αεραγωγών που είναι εν μέρει ή πλήρως αναστρέψιμη. Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου όπως τα νυχτερινά συμπτώματα ή τα συμπτώματα που προκαλούνται από την άσκηση και ο κίνδυνος για εξάρσεις του άσθματος, σχετίζονται όλα με ανεξέλεγκτη φλεγμονή στους μικρούς αεραγωγούς, συνήθως αναφερόμενη ως η “σιωπηλή ζώνη” που παρέχουν λιγότερο από το 10% της αντίστασης των αεραγωγών, αλλά περισσότερο από το 90% του συνολικού όγκου.(62)

Η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών αποτελεί σημαντικό συστατικό της νόσου ακόμη και τους πιο ήπια συμπτωματικούς ασθενείς. Η διαπίστωση ότι οι χρόνιες φλεγμονώδεις αλλαγές αρχίζουν από την αρχική κιόλας εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος έχει οδηγήσει σε αυξανόμενη χρήση αντιφλεγμονώδους θεραπείας. Στην πραγματικότητα, οι βασικοί άξονες θεραπείας για όλες τις μορφές επίμονου άσθματος είναι τα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή (που ονομάζονται επίσης εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή).

Τα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα, τα λεμφοκύτταρα και τα μαστοκύτταρα, αφθονούν στους πνεύμονες των ασθματικών ασθενών. Πολλές κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων των λευκοτριενίων, έχουν βρεθεί σε υγρό βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης ασθενών με άσθμα. Σε σοβαρό άσθμα, η υπερβολική φλεγμονώδη ανταπόκριση σχετίζεται με την επιβαρυνόμενη ομοιόσταση γλουταθειόνης, έναν βιοδείκτη οξειδωτικού στρες. Η μειωμένη ικανότητα για μείωση της παραγωγής των ριζών οξυγόνου οδηγεί σε βλάβη των αεραγωγών.(63)

Τα συμπτώματα του άσθματος οφείλονται σε παρεμπόδιση της ροής του αέρα που προκύπτει από τις επιδράσεις της συστολής των λείων μυών γύρω από τους αεραγωγούς, το οίδημα του βλεννογόνου, τη συσσώρευση της ενδοαυλικής βλέννας, την διήθηση των φλεγμονωδών κυττάρων του υποβλεννογόνου και στην πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Η φλεγμονή των αεραγωγών στο άσθμα χαρακτηρίζεται από κυτταρική διήθηση, ιδιαίτερα από ηωσινόφιλα, ενεργοποιημένα βοηθητικά Τ κύτταρα, μαστοκύτταρα και μερικές φορές ουδετερόφιλα. Παρατηρούνται αυξημένες εκκρίσεις αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένης της βλέννας, αποπτοτικών κυττάρων, υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων και εναπόθεση περίσσειας κολλαγόνου, ιδιαίτερα κάτω από τη βασική μεμβράνη του επιθηλίου.(64)

Το ασθματικό επιθήλιο λόγω απώλειας της ακεραιότητας του διευκολύνει την περαιτέρω διείσδυση εισπνεομένων αλλεργιογόνων στον ιστό των αεραγωγών. Με δεδομένη τη διαταραχή αυτή κάποια είδη αλλεργιογόνων που προκαλούν άσθμα διαθέτουν ενδογενείς βιολογικές ιδιότητες, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ικανότητά τους να διαπεράσουν τον επιθηλιακό φραγμό και να πυροδοτήσουν φλεγμονώδη σήματα σε υποβλεννογόνιους ιστούς και κύτταρα. Εκτός από τα αλλεργιογόνα που έχουν πρωτεολυτική δράση επιπλέον περιβαλλοντικά ερεθίσματα όπως ιοί του αναπνευστικού και ατμοσφαιρικοί ρύποι διαρρυθνούν τους ισχυρούς συνδέσμους μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων και προκαλούν διαταραχές στη λειτουργία του φραγμού επάγοντας την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη φλεγμονώδους απάντησης που οδηγεί σε σοβαρές κρίσεις άσθματος. Τρεις επιθηλιακές κυτταροκίνες TSLP, IL-33 και IL-25 που παράγονται από το επιθήλιο των αεραγωγών και αναγνωρίζουν δομές όπως οι Toll-like υποδοχείς γεφυρώνουν τη φυσική με την επίκτητη ανοσία ώστε να συντηρείται μια Th2 τύπου αντίδραση που είναι χαρακτηριστική του άσθματος.(64)

Κλινικά Χαρακτηριστικά του άσθματος - Διάγνωση

Ο υποκείμενος μηχανισμός του άσθματος είναι η μείωση της διαμέτρου του αυλού του αεραγωγού. Τα τρία χαρακτηριστικά γνωρίσματα της απόφραξης στο άσθμα είναι η φλεγμονή των αεραγωγών, η αναστρέψιμη βρογχοσυστολή και η αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών σε μια ποικιλία ερεθισμάτων. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, με τη μεσολάβηση μιας ποικιλίας κυττάρων και μεσολαβητών, έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη άσθματος.(65)

Το παθογνωμονικό γνώρισμα του άσθματος είναι η μειωμένη ροή αέρα στη φάση της εκπνοής. Η σπιρομέτρηση είναι η προτιμώμενη μέθοδος για τη διάγνωση της απόφραξης. Η απόφραξη της ροής αέρα ορίζεται ως ο βίαια εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) μικρότερος του 80% του προβλεπόμενου και μειωμένος λόγος βίαια εκπνεόμενου όγκου αέρα σε ένα δευτερόλεπτο προς τη βίαιως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC) κάτω από 0,85.(66)

Η πλειοψηφία των ασθενών με άσθμα παρουσιάζουν ταυτόχρονα και ρινοπαραρρινοκολπίτιδα. Συγκεκριμένα περισσότερο από το 80% των ασθενών με άσθμα παρουσιάζουν ταυτόχρονα ρινίτιδα ή ρινοπαραρρινοκολπίτιδα, και η σχέση αυτή γίνεται ισχυρότερη όσο αυξάνεται η σοβαρότητα της νόσου. Έτσι, σε περιπτώσεις σοβαρότερης ανεξέλεγκτης νόσου η παρουσία και ρινίτιδας/ρινοπαραρρινοκολπίτιδας είναι σχεδόν πάντοτε βέβαιη. Η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων με την πάροδο του χρόνου προκαλείται από παράγοντες όπως η άσκηση, η έκθεση σε αλλεργιογόνα, ο καιρός ή οι ιογενείς αναπνευστικές λοιμώξεις. Τα συμπτώματα και ο βρογχόσπασμος μπορεί να υποχωρήσουν αυτόματα ή μετά από φαρμακοθεραπεία, και μπορεί να απουσιάσουν για εβδομάδες ή μήνες. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν επεισοδιακές κρίσεις (εξάρσεις) άσθματος που μπορεί να απειλήσουν ακόμα και τη ζωή τους, και προκαλούν σοβαρό πρόβλημα τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς όσο και για την κοινότητα. Τέλος μια τρίτη σημαντική διασύνδεση μεταξύ της συστηματικής φλεγμονής και του άσθματος είναι το νευρο-ανοσολογικό δίκτυο.(7)

Αξίζει να αναφερθεί ότι δεν είναι μόνον οι ανώτεροι αεραγωγοί που επηρεάζουν σημαντικά τον έλεγχο του άσθματος. Είναι γνωστό ότι η ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος

αργότερα στη ζωή. Πρόσφατα στοιχεία επίσης προτείνουν μια στενή σχέση μεταξύ δυσλειτουργίας του δερματικού φραγμού, δερματίτιδας και φλεγμονής των αεραγωγών. Έτσι, όχι μόνον οι πνεύμονες, αλλά επίσης ο ελλιπής δερματικός φραγμός μπορεί να αποτελέσει σημαντικό σημείο εισόδου για ευαισθητοποίηση από αλλεργιογόνα, επιπρόσθετα των αερομεταφερόμενων αλλεργιογόνων.

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται η διασύνδεση συστημάτων και οργάνων στόχων που αλληλοσυνδέονται για την οργάνωση της αλλεργικής φλεγμονής των αεραγωγών.



Η λειτουργία του πνεύμονα συσχετίζεται με τα επίπεδα IgE

Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα της IgE συσχετίζονται με τη σοβαρότητα του άσθματος. Τα επίπεδα της IgE στον ορό είναι αναλογικά υψηλότερα στους ασθματικούς ασθενείς με χαμηλότερη πνευμονική λειτουργία (μειωμένος βίαια εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο [FEV]). Αυτό μπορεί επίσης να ισχύει και για την ειδική έναντι του αλλεργιογόνου IgE. Σε ασθενείς με συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό σε συγκεκριμένα αεροαλλεργιογόνα (π.χ. γάτα), τα επίπεδα των ειδικών IgE συσχετίζονται σαφώς με τα συμπτώματα του άσθματος και την πνευμονική λειτουργία. Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του άσθματος είναι η

υπερευαισθησία των αεραγωγών, που συνήθως αποτιμάται με τις βρογχικές προκλήσεις. Σε ασθενείς με άσθμα τα αυξημένα επίπεδα ολικής IgE συσχετίζονται με θετικές αποκρίση στη δοκιμασία μη ειδικής βρογχικής πρόκλησης με μεταχολίνη. Παράλληλα σε παιδιατρικό πληθυσμό έχει καταδειχτεί ότι η βρογχική υπερευαισθησία συσχετίζεται στενότερα με το μέγεθος της θετικής δερματικής δοκιμασίας στο αλλεργιογόνο σε σχέση με την ολική IgE. Το κάπνισμα έχει βρεθεί ότι σχετίζεται επίσης με αυξημένα επίπεδα IgE κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση, πιθανώς λόγω της άμβλυνσης των αναμενόμενων μειώσεων της IgE με τη γήρανση.

Αλλεργία και Αερομεταφερόμενα Αλλεργιογόνα

Η αρχική ευαισθητοποίηση από το αντιγόνο-αλλεργιογόνο γίνεται μετά την per os λήψη τροφών ή φαρμάκων, την εισπνοή αερομεταφερόμενων αλλεργιογόνων ή κατά την έγχυση ουσιών (ένεσιμα φάρμακα ή νυγμός Υμενοπτέρων). Η επόμενη επαφή με το ίδιο αλλεργιογόνο οδηγεί στην κλινική έκφραση αλλεργικών εκδηλώσεων, όπως τροφική ή φαρμακευτική αλλεργία, ρινίτις, άσθμα, ατοπική δερματίτιδα και τέλος, συστηματική αναφυλαξία προκαλούμενη από το δηλητήριο σφήκας ή μέλισσας.

Στην περίπτωση της αλλεργίας από την εισπνοή γύρεων το πρόβλημα είναι ότι η έκθεση μας δεν γίνεται ποτέ σε ένα μεμονωμένο είδος αερομεταφερόμενης γύρης, αλλά πάντοτε σε ποικιλία αλλεργιογόνων γυρεόκοκκων, που συχνά δρουν συνδιαστικά. Επιπλέον πολλές διαφορετικές γύρες έχουν διασταυρούμενα αντιγόνα. Αυτό σημαίνει ότι άτομα που είναι ευαίσθητα σε ένα αλλεργιογόνο συγκεκριμένης γύρης, δυνατόν να αντιδράσουν στον γυρεόκοκκο κάποιου άλλου φυτικού είδους, ακόμη και κατά την πρώτη επαφή με αυτόν.

Παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων είναι:

- α) ο τύπος και η συγκέντρωση των μειζόνων αλλεργιογόνων της γύρης
- β) η περιβαλλοντική θερμοκρασία, η σχετική υγρασία, η ατμοσφαιρική πιεση, οι βροχοπτώσεις, οι ατμοσφαιρικοί ρύποι ή η παρουσία ενδοτοξινών.
- γ) τα χαρακτηριστικά του αλλεργικού ασθενούς: η γονιδιακή προέλευση, η γενική και ψυχική υγεία του ατόμου, ο χρόνος που έχει παρέλθει από την αρχική του

ευαισθητοποίηση, η τάση του ασθενούς να αναπτύσσει συγκεκριμένη συμπτωματολογία.

Όσον αφορά τα αλλεργιογόνα των γυρεοκοκκων η επαναλαμβανόμενη έκθεση του ατόμου στα συστατικά των γύρεων είναι δυνατόν να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Είναι προφανές ότι το φάσμα των αερομεταφερόμενων γυρεόκοκκων δεν είναι ομοιογενές στη διάρκεια του έτους και πρέπει να διακρίνονται τα χρονικά διαστήματα τα οποία συνιστούν τη κύρια περίοδο ανθοφορίας για κάθε αλλεργιογόνο φυτό. Η όποια συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων των αερομεταφερόμενων γυρεόκοκκων και των αναφερόμενων κλινικών εκδηλώσεων θα πρέπει να προσδιοριστεί για το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Η σημασία της ποσότητας των αερομεταφερόμενων γυρεοκόκκων στην κλινική αλλεργία

Το φορτίο των αεροαλλεργιογόνων περιλαμβάνει ως επι το πλείστον άθικτους γυρεοκόκκους, αλλά και υποмикροσκοπικά σωματίδια απο θραυσμένες γύρεις. Για πρακτικούς λόγους, η συγκέντρωση των αεροαλλεργιογόνων χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο για την κατάδειξη της αιτιολογικής τους σχέσης με την αλλεργική νόσο. Οι μετρήσεις των γύρεων παρέχουν εκτίμηση για το αλλεργιογόνο φορτίο σε διάφορες περιοχές. Ωστόσο, η επακριβής σχέση αιτίας-αποτελέσματός ανάμεσα στο φορτίο των γύρεων και την αλλεργία είναι πολυσύνθετη και απαιτεί την συναξιολόγηση και άλλων παραγόντων. Όσον αφορά τα εποχιακά αλλεργιογόνα που ευδοκιμούν στον Ελλαδικό χώρο πολύ σημαντική ήταν η βιβλιογραφία απο το βιβλίο «Αεροβιολογία στη κλινική αλλεργιολογία» με συγγραφείς Καλλιόπη Κόντου-Φίλη και του Μιχάλη Γωνιανάκη.

Έκθεση σε γύρεις και αλλεργία

Το πραγματικό μέγεθος έκθεσης κάθε ασθενούς σε αλλεργιογόνα είναι ένα άλλο πρόβλημα προς επίλυση. Συγκεκριμένα άνθρωποι που αναπαύονται μισοξαπλωμένοι σε τάπητες Αγρωστίδων (γκαζόν) εκτίθενται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις γύρεων των φυτών αυτών. Όσοι είναι καθιστοί στους χώρους αυτούς εισπνέουν μόνο το 10% των γύρεων, ενώ όταν βρίσκονται όρθιοι εκτίθενται μόνο στο 1%της συγκέντρωσης των γύρεων. Η έκθεση εξαρτάται επίσης από το χρόνο τον οποίο οι ασθενείς στο γκαζόν και τη χρονική απόσταση από το κούρεμα και το πότισμα του χόρτου.

Σημαντική είναι επίσης και η διαφορά στον χρόνο μεταξύ της έκθεσης και των ποικίλων κλινικών συμπτωμάτων. Ειδική σημασία έχει η διαφορά κατά την ερμηνεία των αλλεργικών συμπτωμάτων όταν αυτά σχετίζονται με τις μετρήσεις ποικιλίας γυρεόκοκκων, συγκριτικά με τις μετρήσεις στις οποίες επικρατούν γυρεόκοκκοι συγκεκριμένης κατηγορίας (π.χ.Κυπαρισσίδων). Η αυξημένη απαντικότητα των ασθενών σε συγκεντρώσεις ποικιλίας γυρεοκόκκων μπορεί να είναι το αποτέλεσμα συνεργικής ή συνδιασμενής επίδρασης τους και να μην οφείλεται στην απευθείας απάντηση του οργανισμού σε ένα αλλεργιογόνο.

Η φύση του φορτίου των γύρεων

Η έκθεση μας ποτέ δεν περιορίζεται σε ένα μόνο αλλεργιογόνο και συνεπώς η απάντηση του οργανισμού σπανίως αφορά σε ένα μοναδικό αλλεργιογόνο. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ποια από τα αλλεργιογόνα είναι κατεξοχήν υπεύθυνα και υπό ποιες περιβαλλοντικές συνθήκες εκφράζεται η αλλεργιογόνος δράση.

Εποχιακά αλλεργιογόνα που ευδοκιμούν στον Ελλαδικό χώρο

Το εύκρατο κλίμα της μεσογειακής λεκάνης ευνοεί την ανάπτυξη ενός τεράστιου αριθμού φυτικών ειδών με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλη ποικιλία φυτών τόσο ενδημικών όσο και εισαγόμενων. Αυτός είναι και ο λόγος που ευθύνεται για τον τεράστιο αριθμό αερομεταφερόμενων γύρεων, αλλά και σποριών και για την εκτεταμένη κατανομή τους στη διάρκεια του έτους.

Οι ακόλουθοι τρεις τύποι γυρεοφορίας χαρακτηρίζουν τα φυτά της Μεσογείου.

Α) Φυτά με βραχεία γυρεοφορία

Οι γύρεις από μερικά είδη φυτών (Cupressaceae, Carya, Olea, Artemisia, Casuarina) απελευθερώνονται για βραχείες χρονικές περιόδους. Η μέγιστη ανοιξιάτικη συγκέντρωση των γύρεων αρχίζει από το Φεβρουάριο. Η κυρίαρχη γύρη προέρχεται από διάφορα είδη της οικογένειας των Κυπαρισσίδων (*Cupressus*, *Thuja* και *Callitris*). Καθώς προχωρά η άνοιξη και άλλα φυτά ανθίζουν και συνεισφέρουν στο υψειλό φορτίο των αερομεταφερόμενων αλλεργιογόνων γυρεοκόκκων. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η ποιοτική σύσταση του φορτίου των γύρεων αλλάζει αλλά ο συνολικός αριθμός γυρεοκόκκων/m³ αέρα μεταβαλλεται ελάχιστα. Για παράδειγμα, την πρώτη βδομάδα του Απριλίου ανιχνεύονται ως επί το πλείστον γύρεις Κυπαρισσίδων. Προς το τέλος του Μαΐου, με υψηλές συγκεντρώσεις γύρεων,

η σύσταση του φορτίου αλλάζει και οι γυρεόκοκκοι της αμερικάνικης καρδιάς αντικαθιστούν τις γύρεις των Κυπαρισσίδων και εκπροσωπούν το 95% περίπου του συνόλου.

Κατά τη διάρκεια του φθινοπώρου στη Μεσόγειο, το φορτίο των γύρων δεν φθάνει ποτέ το επίπεδο αυτού που παρατηρείται την Άνοιξη. Σχεδόν το 70% των αερομεταφερόμενων γυρεόκοκκων αυτής της περιόδου είναι γύρεις του είδους *Artemisia monosperma*. Μικρές αυξήσεις των γύρων της Αρτεμισίας ανιχνεύονται επανειλημμένα την τελευταία βδομάδα του Μαΐου και την πρώτη του Ιουνίου. Λόγω διαφορετικών ειδών *Artemisia* έχει επεκταθεί και η περίοδος της αλλεργίας που προκαλείται από αυτή. Το ίδιο φαινόμενο έχει προκληθεί και από την εισαγωγή διαφόρων ειδών των οικογενειών Cupresseae, Areceae και Anacardiaceae, αλλά στη περίπτωση αυτή μετέχουν διασταυρούμενα αλλεργιογόνα. Προφανώς η εισαγωγή συγγενών φυτικών ειδών από διάφορα μέρη του κόσμου στις χώρες της Μεσογείου παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της αλλεργιογόνου χλωρίδας.

B) Φυτά που γυρεοφορούν για μακρά χρονικά διαστήματα

Γύρεις από την *Parietaria* και *Eucalyptus* μεταφέρονται στον αέρα επί μακρότερο χρονικό διάστημα συνεχώς ή κατά διαστήματα στις χώρες της Ανατολικής Μεσογείου.

Γ) Φυτά που ανθοφορούν σε όλη τη διάρκεια του έτους

Φυτά αυτού του είδους βρίσκονται πιο συχνά σε περιοχές της μεσογειακής λεκάνης που διαθέτουν νερό και υγρασία ή κήπους και φυτείες που αρδεύονται. Τα Αγρωστώδη είναι αυτά που κατέχουν την πρώτη θέση σε αυτή την ομάδα καθώς η γύρη τους είναι δυνατόν να καταγράφεται σε διάφορες τοποθεσίες της Μεσογείου σε όλη τη διάρκεια του έτους, παρά το γεγονός ότι κατά περιόδους μπορεί να ανιχνεύονται χαμηλές συγκεντρώσεις. Οι αερομεταφερόμενοι γυρεόκοκκοι της *Parietaria* καταγράφονται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους με κορύφωση τον Μάρτιο και τον Απρίλιο. Αυτή την εποχή, οι γύρεις της *Parietaria* καταλαμβάνουν το 4% του ολικού φορτίου. Επειδή υπάρχει μορφολογική ομοιότητα μεταξύ των γυρεόκοκκων της *Parietaria* και αυτών των άλλων ειδών *Urticaceae*, μπορεί να συμβεί σύγχυση στην ταυτοποίηση ειδικά κατά την περίοδο που υπάρχει αλληλοεπικάλυψη ανθοφορίας. Όσον αφορά τις συγκεντρώσεις των αερομεταφερόμενων σπορίων μυκήτων, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ανιχνεύονται για την *Alternaria* και το

Stemphylium κατά τους καλοκαιρινούς μήνες (Μάιο έως Ιούλιο) και για τους *Pithomyces* κατά τη διάρκεια του φθινοπώρου.

Συνήθη αλλεργιογόνα φυτά του Ελλαδικού χώρου

Η ελληνική χλωρίδα αριθμεί περί τα 6000 είδη. Ως μείζονα αλλεργιογόνα φυτά ορίζονται εκείνα τα ανεμόγαμα είδη που με την αερομεταφερόμενη γύρη τους προκαλούν αναπνευστική αλλεργία στο μεγαλύτερο ποσοστό των ατοπικώς ευαισθητοποιημένων αλλεργικών ατόμων μιας χώρας ή περιοχής. Κατά σειρά συχνότητας είναι τα ζιζάνια Κνιδίδες (ή Ουρτικίδες), οι πόες Αγρωστίδες και τα δένδρα ή δενδρύλλια Ελαιίδες. (67–69) Ακολουθούν η *Artemisia*, το πεύκο και τα κυπαρίσσια. Όσον αφορά τα ολοετή αλλεργιογόνα στη πρώτη θέση βρίσκονται τα ακάρεα της οικιακής σκόνης, ακολουθούν το επιθήλιο της γάτας και οι μύκητες και τέλος το επιθήλιο του σκύλου. Η ως άνω σειρά διαφοροποιείται ελαφρώς στα πιο βόρεια ή πολύ νότια διαμερίσματα της χώρας ή σε περιοχές όπου κυριάρχει η καλλιέργεια της έλιας, των δημητριακών ή άλλων ανεμόγαμων φυτών. Επιπλέον παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των πληθυσμών των παράλιων περιοχών και της ενδοχώρας, καθώς επίσης και όταν ελέγχεται η ευαισθητοποίηση σε ηλικιακά επιλεγμένο δείγμα του πληθυσμού ή σε πληθυσμό ατοπικών ασθενών με ευαισθησία μόνο σε γύρεις. Τα δεδομένα αυτά διαφοροποιούνται όταν αφορούν την παιδική ηλικία, στην οποία επικράτουν γενικώς τα ακάρεα της οικιακής σκόνης, ακολουθούν τα επιθήλια ζώων σε σχετικά υψηλό ποσοστό, καθώς και τα λοιπά ενδοοικιακά αλλεργιογόνα. Σημειώνεται, επίσης ότι υπάρχει διαφοροποίηση και σε άλλες υποομάδες του παιδικού πληθυσμού, όπως για παράδειγμα τα παιδιά που ζουν στο κέντρο αστικών περιοχών και πάσχουν από άσθμα. (70,71)

Κνιδίδες: Urticaceae

Είναι πόες ή θάμνοι και πολύ σπάνια δένδρα. Τα πιο διαδεδομένα είδη στον Ελλαδικό χώρο είναι Ελξίνη: *Parietaria* και η Κνίδη: *Urtica*. Οι γυρεόκοκκοι της πρώτης (*Parietaria*) εκφράζουν πιο ισχυρές αλλεργιογόνους πρωτεΐνες συγκριτικά με τη γύρη της δεύτερης (*Urtica*). Κύρια εποχή απελευθέρωσης γυρεοκόκκων ορίζεται από τα μέσα προς τέλος Μαρτίου έως τα μέσα προς τέλος Ιουνίου όπου η ατμόσφαιρα είναι σχεδόν καθημερινά φορτισμένη με κόκκους των Κνιδίδων). Η απελευθέρωση γυρεοκόκκων από τους ανθήρες παρατηρείται κυρίως τις πρωϊνες ώρες μετά από τη θέρμανση της ατμόσφαιρας από την ηλιακή ακτινοβολία. Η μέγιστη συγκεντρώνση τους καταγράφεται στα τέλη Απριλίου με πρώτο ήμισυ Μαΐου. Αντίθετα μηδενικές

τιμές παρατηρούνται κατα διαστήματα, αλλά όχι συνεχώς, με επίκεντρο τους πολύ θερμούς και πολύ ψυχρούς μήνες, ενώ στη Β.Ελλάδα (Θεσσαλονίκη), η ατμόσφαιρα εμφανίζεται σχεδόν απόλυτα ελεύθερη κνιδοδών γυρεοκόκκων από τον Οκτώβριο έως τα τέλη του Μαρτίου (δεδομένα Γκιουλέκα και Χατζηγεωργίου).

Ελξίνη: Parietaria

Παρθένιον ή Ελξίνη αναπτύσσεται κατά κύριο λόγο στην Αττική, τη Λακωνία, στην Κρήτη καθώς και σε νησιά του Αιγαίου και την Κύπρο.

Κνίδη: Urtica

Στην Ελλάδα το γένος της Κνίδης εκπροσωπείται από 4 είδη ποωδών φυτών που ανθίζουν από τον Ιανουάριο έως και τις αρχές του Ιουνίου αλλά κ λίγο νωρίτερα ή αργότερα εφόσον επικρατούν ήπιες σχετικά καιρικές συνθήκες.

Αγρωστίδες ή Ποώδη: Graminaceae ή Poaceae

Οι Αγρωστίδες ανθίζουν κυρίως την άνοιξη, από τα τέλη του Μαρτίου προς τον Απρίλιο έως τα τέλη του Μαΐου με αρχές Ιουνίου. Η αιχμή της αεροκυκλοφορίας των γυρεοκόκκων τους στο λεκανοπέδιο της Αττικής παρατηρείται μετά τις 15 Απριλίου, έως και το πρώτο ήμισυ του Μαΐου αντίστοιχα η κλινική συμπτωματολογία τελειώνει μετά την εαρινή ανθοφορία. Οι Αγρωστίδες συνιστούν τη 2^η πιο συχνή αιτία αναπνευστικής αλλεργίας μετά την Αμβροσία (Ambrosia). Τέλος πρέπει να αναφερθεί ότι οι γυρεόκοκκοι των μελών της οικογένειας αυτής εκφράζουν αλλεργιογόνα με κοινούς αντιγονικούς επίτοπους με αποτέλεσμα διασταυρούμενες αντιδράσεις. Κατά συνέπεια, οι συνήθεις στο χώρο μας Αγρωστίδες αντιμετωπίζονται κλινικά ως ενιαία ομάδα αλλεργιογόνων φυτών με κοινά αλλεργιογόνα, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για Αγρωστίδες που έχουν μεγαλύτερη συγγένεια μεταξύ τους, όπως τα μέλη της ίδιας υποοικογένειας.

Ελαιίδες : Oleaceae

Κύριοι εκπρόσωποι των αλλεργιογόνων ειδών της οικογένειας στη χώρα μας είναι η ελιά και η μελιά (Μελέος ή Φράξος: Fraxinus). Ο Μελέος απαντάται σε όλη σχεδόν την Ελλάδα. Η ελιά στην περιοχή της Αττικής ανθίζει από τα τέλη Απριλίου (στα νότια παράλια διαμερίσματα) έως το δεύτερο 10ήμερο του Μαΐου. Η παρουσία των γυρεοκόκκων της είναι σχετικά βραχεία και συμβαδίζει με την έντονη και μικρής διάρκειας ανθοφορία του φυτού. Χαμηλότερες συγκεντρώσεις ανιχνεύονται σταθέρα έως τις αρχές Ιουλίου.

Πρέπει να τονιστεί ότι κατά το δίμηνο Απριλίου- Μαΐου συμπίπτει η γυρεοφορία και των τριών μειζόνων- αλλεργιολογικά – οικογενειών, των Αγρωστίδων, των ζιζανίων με προεξάρχουσα την *Parietaria* και της Ελιάς. Η ταυτόχρονη παρουσία των γυρεόκοκκων στο διάστημα αυτό, είναι αυτονόητο ότι συνιστά επιπρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα για άτομα με πολλαπλές ευαισθησίες (67–69)

Πευκίδες(Πινίδες) :Pinaceae

Η ανθοφορία των Πευκίδων στην Αττική και πιο νότια αρχίζει νώρις την άνοιξη από τα τέλη Φεβρουαρίου προς τις αρχές Μαρτίου και συνεχίζεται, έως τα τέλη Μαΐου και τις αρχές Ιουνίου με χαμηλότερες τιμές συγκεντρώσεων γυρεοκόκκων στον ατμοσφαιρικό αέρα. Η ευαισθητοποίηση στη γύρη των πεύκων ανέρχεται στο 3,5% των ατοπικών ασθενών με αναπνευστική αλλεργία, που προέρχονται από τη κεντρική προς τη Νότιο Ελλάδα και τα νησιά, συμπεριλαμβανομένης της Κρήτης.

Εκχυλίσματα αλλεργιογόνων

Τα εκχυλίσματα αλλεργιογόνων είναι σύνθετα μίγματα αλλεργιογόνων και μη αλλεργιογόνων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών, γλυκοπρωτεϊνών, πολυσακχαριτών, λιπιδίων, νουκλεϊκών οξέων, μεταβολιτών χαμηλού μοριακού βάρους, αλάτων και χρωστικών ουσιών. Τα περισσότερα αλλεργιογόνα είναι πρωτεΐνες ή γλυκοπρωτεΐνες, αλλά σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις μπορούν καθαροί υδατάνθρακες ή χημικές ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους να λειτουργήσουν ως αλλεργιογόνα. Όλες οι ξένες πρωτεΐνες είναι δυνητικά αλλεργιογόνα στη θεωρία, αν και μόνο ένας περιορισμένος αριθμός πρωτεϊνών επιβεβαιώνεται ότι είναι αλλεργιογόνος στους ανθρώπους. Δεν έχουν εντοπιστεί δομικές ιδιότητες που διακρίνουν αλλεργιογόνα από μη αλλεργιογόνες πρωτεΐνες.

Τα εκχυλίσματα αλλεργιογόνου συνήθως παρασκευάζονται με υδατική εκχύλιση αρχικών αλλεργιογονικών μορίων που λαμβάνονται από φυσικές πηγές. Η σύνθεση και οι βιολογικές ιδιότητες μπορεί να επηρεάζονται από την ποιότητα και την καθαρότητα του αρχικού υλικού, καθώς και από τις συνθήκες επεξεργασίας, εκχύλισης και αποθήκευσης. Για τη συνεκτικότητα από παρτίδα σε παρτίδα, αρκεί να θεωρηθούν οι πρωτεΐνες ως δραστικά συστατικά.

Τα ακατέργαστα εκχυλίσματα αλλεργιογόνου που περιέχουν όλα τα συστατικά του αρχικού υλικού μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς περαιτέρω τροποποίηση ή χωρίς να υποβληθούν σε περαιτέρω επεξεργασία, συμπεριλαμβανομένης της κλασμάτωσης, της φυσικοχημικής τροποποίησης και του συνδυασμού με άλλα εκχυλίσματα αλλεργιογόνων. Τα περισσότερα εμπορικά διαθέσιμα εκχυλίσματα είναι ακατέργαστα εκχυλίσματα.(72)

Τα αλλεργιογόνα υλικά που χρησιμοποιούνται για τις δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού προέρχονται από γύρη, μύκητες (μυκήλια ή / και σπόρια), ζώα (μαλλιά, τρίχωμα, δέρματα ή φτερά), αρθρόποδα (ολόκληρα σώματα εντόμων, ακάρεα οικιακής σκόνης, δηλητήρια Hymenoptera) και τρόφιμα χωρίς δέρμα ή σπόρους. Η διασφάλιση της ταυτότητας και της καθαρότητας των υλικών προέλευσης των αλλεργιογόνων απαιτεί την ορθή συλλογή, ταυτοποίηση, χειρισμό και επεξεργασία που πρέπει να διεξάγεται από εξειδικευμένο προσωπικό, ώστε να εξασφαλίζεται ότι δεν εισάγονται ακούσιες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των μικροβιακών οργανισμών ή άλλων προσμείξεων.(73)

Γύρη

Οι γύρεις συλλέγονται από περισσότερα από 100 είδη αγρωστωδών, ζιζανίων, δέντρων, θάμνων και καλλιεργούμενων γεωργικών φυτών. Η γύρη από κατάλληλα αναγνωρισμένα φυτά μπορεί να συλλεχθεί με διάφορες μεθόδους που μπορεί να οδηγήσουν σε διακύμανση της ποιότητας και της περιεκτικότητας σε αλλεργιογόνα. Η μόλυνση με τα μέρη των φυτών πρέπει να περιορίζεται σε λιγότερο από 1%, αν είναι δυνατόν.

Μύκητες

Οι μύκητες παρουσιάζουν υψηλό βαθμό γενετικής μεταβλητότητας, ακόμη και μεταξύ στελεχών του ίδιου είδους. Επιπλέον, οι συνθήκες καλλιέργειας μπορούν να επηρεάσουν τα μορφολογικά, βιοχημικά και αλλεργιογόνα χαρακτηριστικά των μυκήτων.

Επιθήλια ζώων

Τα αλλεργιογόνα ζωικής προέλευσης μπορούν να απομονωθούν από το δέρμα, το σάλιο, τον ορό ή τα ούρα. Η πλέον κατάλληλη πηγή για την παρασκευή διαγνωστικών εκχυλισμάτων ποικίλλει ανάλογα με το ζώο. Τα εμπορικά εκχυλίσματα παρασκευάζονται χρησιμοποιώντας διαφορετικά αρχικά υλικά. Τα περισσότερα

εκχυλίσματα βασίζονται σε επιθήλια. Εντούτοις, αυτά τα εκχυλίσματα δεν είναι τυποποιημένα και ορισμένα μπορεί να μην περιέχουν επαρκείς συγκεντρώσεις σημαντικών αλλεργιογόνων. Επιπλέον, οι πρωτεΐνες ούρων και όχι οι επιθηλιακές πρωτεΐνες φαίνεται να είναι σημαντικές στις αναπνευστικές αλλεργίες και στο άσθμα που προκαλούνται από τα τρωκτικά, ιδιαίτερα στα παιδιά των πόλεων.

Ακάρεα

Τα αρχικά υλικά για τα ακάρεα οικιακής σκόνης προέρχονται από εργαστηριακές καλλιέργειες που χρησιμοποιούν διαφορετικά μέσα καλλιέργειας και μεθόδους συγκομιδής. Αυτό οδηγεί σε ποικίλους βαθμούς καθαρότητας όπως προσδιορίζεται από υπολειμματικά μέσα ανάπτυξης, ποσοστό ολόκληρου του σώματος ακάρεων και περιεκτικότητα σε σβώλους κοπράνων, πράγμα που εισάγει σημαντική μεταβλητότητα στην ποιότητα του αρχικού υλικού.

Η σχέση μεταξύ IgE και αλλεργικής νόσου

Η ειδική για αλλεργιογόνα ανοσοφαιρίνη E (IgE) σχετίζεται άμεσα με την παθογένεση αλλεργικών διαταραχών. Ωστόσο, η χρησιμότητα της μέτρησης της συνολικής IgE ορού ή της IgE ειδικής για αλλεργιογόνα για λόγους διάγνωσης και διαχείρισης δεν είναι σταθερή. Επιπλέον είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι τα επίπεδα της ολικής IgE σπάνια παρέχουν πληροφορίες για την IgE σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα και η παρουσία IgE σε ένα συγκεκριμένο αλλεργιογόνο δεν αντιστοιχεί κατ'ανάγκη σε μια κλινικά σημαντική αλλεργική αντίδραση σε αυτή την ουσία. Είναι επίσης απαραίτητο να αποδειχθεί ότι το κάθε άτομο αναπτύσσει κατάλληλα σημεία και συμπτώματα κατά την έκθεση στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο.

Ατοπία όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι η γενετική προδιάθεση για την παραγωγή ειδικής IgE μετά την έκθεση σε αλλεργιογόνα. Σε κυτταρικό επίπεδο, η ατοπία προκύπτει, εν μέρει, από μια προδιάθεση προς μια συγκεκριμένη απόκριση από τα βοηθητικά κύτταρα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα που ονομάζεται T βοηθητικού τύπου 2 αντίδραση (Th2). Η ευαισθητοποίηση από την άλλη αναφέρεται στην παραγωγή IgE ειδικών για αλλεργιογόνα. Η ευαισθητοποίηση σε ένα αλλεργιογόνο δεν είναι συνώνυμη με το γεγονός ότι είναι και αλλεργική σε αυτό το αλλεργιογόνο, καθώς τα άτομα μπορεί να παράγουν IgE μετά από επαφή με αλλεργιογόνα λόγω έκθεσης σε μια δεδομένη ουσία, αλλά δεν αναπτύσσουν πάντα συμπτώματα όταν εκτίθενται στην εν λόγω ουσία.(8)

Ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο γιατί ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μόνο ευαισθητοποίηση ενώ άλλα έχουν ενεργό αλλεργική νόσο. Η ευαισθητοποίηση συνήθως αποδεικνύεται με δερματικές δοκιμές ή in vitro δοκιμασίες για IgE σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα. Έτσι, η ευαισθητοποίηση είναι απαραίτητη αλλά δεν αρκεί για την ανάπτυξη αλλεργικής νόσου. Επειδή ένα άτομο μπορεί να ευαισθητοποιηθεί σε ένα αλλεργιογόνο αλλά να μην αντιδράσει σε αυτό κατά την έκθεση, είναι προτιμότερο να περιοριστούν οι αλλεργικές δοκιμές στα αλλεργιογόνα που σχετίζονται με το κλινικό ιστορικό.(74)

Μόλις επομένως μια ουσία εισέλθει στο σώμα (μέσω κατάποσης, εισπνοής ή έγχυσης), αποικοδομείται και τα αλλεργιογόνα που είναι συνήθως πρωτεΐνες απορροφώνται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs), συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, των δενδριτικών κυττάρων και των

επιθηλιακών κυττάρων. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα περαιτέρω αποικοδομούν το αλλεργιογόνο και παρουσιάζουν πεπτιδικά θραύσματα αυτού επί της κυτταρικής επιφάνειας των μορίων MHC II. Τα σύμπλοκα πεπτιδίου- MHC II αναγνωρίζονται από τα κύτταρα Th2. Τα κύτταρα Th2 αλληλεπιδρούν τότε με B κύτταρα και παρουσία διαφόρων διεγερτικών σημάτων διεγείρουν το B-κύτταρο ώστε να ωριμάσει και να διαφοροποιηθεί σε πλασματοκύτταρα που παράγουν IgE ειδικά για το εν λόγω αλλεργιογόνο. Η ωρίμανση των B-κυττάρων πραγματοποιείται κυρίως εντός του λεμφαδένα. (75)

Μετά την σύνθεση και έκκριση αντισωμάτων IgE που είναι ειδικά για ένα συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, γίνεται διάχυση των αντισωμάτων αυτών σε όλο το σώμα και ακολουθεί σύνδεση με υψηλής συγγένειας υποδοχείς στα μαστοκύτταρα και στα βασεόφιλα που κυκλοφορούν στο αίμα.(76)

Τα άτομα θεωρούνται ότι έχουν κλινικά σημαντική αλλεργία ή αλλεργική νόσο όταν έχουν τόσο ειδική IgE για αλλεργιογόνα όσο και όταν αναπτύσσουν συμπτώματα κατά την έκθεση σε ουσίες που περιέχουν αυτό το αλλεργιογόνο. Επομένως, μεγαλύτερος αριθμός ατόμων ευαισθητοποιείται σε αλλεργιογόνο παρά είναι κλινικά αλλεργικός σε αυτό καθώς μπορεί να παρουσιάζουν ειδικά IgE για ένα αλλεργιογόνο χωρίς όμως να εμφανίζουν κλινική συμπτωματολογία. (77)

Ένα ευαισθητοποιημένο άτομο μπορεί να αναπτύξει συμπτώματα όταν εκ νέου εκτεθεί ξανά στο σχετικό αλλεργιογόνο εάν το αλλεργιογόνο βέβαια είναι ικανό να δεσμεύεται με IgE αντισώματα στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων σε επαρκείς αριθμούς για να προκαλέσει συσσωμάτωση των μορίων IgE. Η διασταύρωση αρκετών υποδοχέων IgE έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία σημάτων ενεργοποίησης. Κατά την ενεργοποίηση, τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα απελευθερώνουν προσχηματισμένους χημικούς και πρωτεϊνικούς μεσολαβητές, οι οποίοι άμεσα και έμμεσα οδηγούν σε σημεία και συμπτώματα αλλεργικών αντιδράσεων. Αυτοί οι μεσολαβητές περιλαμβάνουν ισταμίνη, προσταγλανδίνες, λευκοτριένια, παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, κυτταροκίνες και άλλα.

Σχέσεις Μεταξύ Ολικών Επιπέδων IgE και Αλλεργικών Ασθενειών

Ένα συνολικό επίπεδο IgE ορού έως 100 IU / mL αναφέρεται συνήθως ως το ανώτερο φυσιολογικό όριο σε ηλικιωμένους εφήβους και ενήλικες. Οι αυξήσεις στην ολική IgE ορού παρατηρούνται σε διάφορους τύπους διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών ασθενειών, ορισμένων πρωτογενών ανοσοανεπάρκειων, παρασιτικών και ιογενών λοιμώξεων, ορισμένων φλεγμονωδών ασθενειών, ορισμένων κακοηθειών και πολλών άλλων ασθενειών. Έτσι, η αυξημένη ολική IgE ορού δεν είναι τόσο ειδική για την αλλεργική ασθένεια.(19)

Αυξημένη ολική IgE ορού

Πολλοί ασθενείς με αλλεργικές διαταραχές έχουν αυξημένα επίπεδα συνολικής IgE. Ωστόσο, δεν υπάρχει συγκεκριμένη τιμή-ουδός που να διακρίνει ασθενείς με αλλεργική νόσο από εκείνους που δεν έχουν ενώ υπάρχει και σημαντική αλληλοεπικάλυψη. Έτσι, η συνολική IgE καθαυτή είναι σπάνια επαρκής για τη διάγνωση της αλλεργικής νόσου.(19)(78)

Χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα ολικής IgE ορού

Από την άλλη πλευρά τα χαμηλά επίπεδα συνολικής IgE ορού δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αποκλειστεί η παρουσία ατοπικής νόσου, λόγω της μεγάλης αλληλεπικάλυψης της ολικής IgE στον ορό μεταξύ των ατοπικών και μη-ατοπικών πληθυσμών. Οι ασθενείς με χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα IgE στον ορό θα μπορούσαν ακόμα να έχουν τοπική παραγωγή IgE ειδικών για αλλεργιογόνα στους ιστούς.(79)

Η χρησιμότητα στην πρόβλεψη της ανάπτυξης αλλεργικής νόσου

Επειδή οι αυξήσεις της ολικής IgE στον ορό σχετίζονται με εγκατεστημένη αλλεργική νόσο, οι νεότερες μελέτες αμφισβήτησαν αν τα επίπεδα της IgE προβλέπουν την ανάπτυξή της. Αναφέρεται ότι η αυξημένη συνολική IgE συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αλλεργικής νόσου, παρόλο που υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη μεταξύ προσβεβλημένων και μη προσβεβλημένων ατόμων, έτσι ώστε η μέτρηση να είναι πιο χρήσιμη στο πλαίσιο μελετών ενός πληθυσμού και όχι τόσο στη διάγνωση ή τη διαχείριση και παρακολούθηση ενός ατόμου .

Επίπεδα IgE παιδικής ηλικίας

Η αυξημένη IgE σε μικρά παιδιά φαίνεται να αποτελεί πρόβλεψη της επακόλουθης ανάπτυξης IgE και αλλεργικών ασθενειών ειδικά για αλλεργιογόνα.

Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα αυτού περιορίζεται από την αλληλοεπικάλυψη μεταξύ ατοπικών και μη-ατοπικών ατόμων και το γεγονός ότι οι ασθενείς με άσθμα έχουν υψηλότερη συνολική IgE σε σύγκριση με μη ασθματικούς, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ατοπίας.(80)

Χρονολογική σειρά ευαισθητοποίησης

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παρουσία IgE ειδικών για αλλεργιογόνα προηγείται της εμφάνισης των συμπτωμάτων αρκετά χρόνια. Μάλιστα έχει αποδειχθεί μέσα από μελέτες ότι οι δερματικές δοκιμές αλλεργίας και η αλλεργική ρινίτιδα αύξησαν την πιθανότητα εμφάνισης άσθματος τρεις φορές. Σε μια μόνο μικρή μειοψηφία ασθενών, η ευαισθητοποίηση παρατηρείται μόνο στους προσβεβλημένους ιστούς, προφανώς λόγω χαμηλών επιπέδων IgE ειδικών για αλλεργιογόνα που παράγονται από τοπικά πλάσματοκύτταρα.

Σε αυτούς τους ασθενείς, η ειδική IgE σε ένα αλλεργιογόνο δεν αποδεικνύεται ούτε με δερματική δοκιμή ούτε με εργαστηριακές εξετάσεις αίματος, η οποία παρουσιάζει διαγνωστικές προκλήσεις. Αυτό περιγράφεται καλύτερα για ορισμένους ασθενείς με ρινίτιδα που έχουν αρνητικές δερματικές δοκιμές καθώς και *in vitro* δοκιμασίες για IgE ειδική για αλλεργιογόνα, αλλά αντιδρούν όταν έρχονται αντιμέτωποι με εισπνεόμενο αλλεργιογόνο.(81)

Ο Ρόλος της IgE σε Ειδικές Διαταραχές

Ο ρόλος των συνολικών και ειδικών για τα αλλεργιογόνα IgE επιπέδων διαφέρει μεταξύ των κύριων αλλεργικών διαταραχών.

Συγκεκριμένα τα παιδιά και οι ενήλικες με άσθμα τείνουν να έχουν υψηλότερα επίπεδα IgE σε σχέση τα άτομα χωρίς άσθμα, αν και δεν υπάρχει απόλυτη τιμή-ουδός που να διακρίνει σαφώς τις δύο ομάδες. Αντιστρόφως, οι μη-ατοπικοί ασθενείς με υψηλά επίπεδα IgE είναι πιο πιθανό να έχουν άσθμα από αυτούς με φυσιολογικά επίπεδα IgE.(5) Ακόμη, η αύξηση της ήδη αυξημένης ολικής IgE στους ασθματικούς σε σύγκριση με τα μη-ασθματικά γενικά οδηγείται από ατοπικά άτομα.
(4)

Παράλληλα έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση του υποδοχέα IgE υψηλής συγγένειας (FcεRI) στα κύτταρα των αεραγωγών τόσο των ατοπικών όσο και των μη-ατοπικών ασθενών με άσθμα σε σύγκριση με τους μη πάσχοντες ασθενείς ελέγχου. (82). Η IgE ρυθμίζει θετικά τα επίπεδα FcεRI, έτσι τόσο η IgE όσο και ο FcεRI τείνουν να αυξάνονται ή να μειώνονται παράλληλα. (83)

Η παραγωγή ειδικής για αλλεργιογόνα ανοσοσφαιρίνη E (IgE) είναι θεμελιώδες συστατικό της παθογένειας αλλεργικής νόσου. Ωστόσο, η μέτρηση της ολικής IgE και της ειδικής για το αλλεργιογόνο IgE έχει μεταβλητή χρησιμότητα τόσο στη διάγνωση όσο και στη διαχείριση αλλεργικών διαταραχών. (78)

Ο ρόλος των συνολικών και ειδικών για τα αλλεργιογόνα επιπέδων IgE στην παθογένεση και τη διάγνωση διαφέρει μεταξύ των κύριων αλλεργικών διαταραχών. Το άσθμα συσχετίζεται με αυξημένα ολικά επίπεδα IgE, ανεξάρτητα από την ατοπία. Η αλλεργική ρινίτιδα ωστόσο σχετίζεται με ειδικά για το αλλεργιογόνο IgE αντισώματα, αν και όχι τόσο με ολικά επίπεδα IgE. Έτσι, η χρησιμότητα της μέτρησης της ολικής IgE στην αλλεργική ρινίτιδα είναι σχετικά περιορισμένη. (84)

Ειδικό μέρος

Σκοπός της μελέτης

Τα αλλεργικά νοσήματα είναι πολύ συχνά στο γενικό πληθυσμό και προκαλούν μια πληθώρα κλινικών εκδηλώσεων που μπορούν να επηρεάσουν τη ποιότητα ζωής των πασχόντων. Οι αλλεργικές νόσοι που προκαλούνται μετά από ευαισθητοποίηση του ανοσοποιητικού από εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και εκδηλώνονται σαν αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και άσθμα αποτελούν μείζον πρόβλημα υγείας σε παιδιά και ενήλικες.

Θετικές δερματικές δοκιμασίες και αυξημένα επίπεδα ειδικής IgE του ορού σε είδη γύρεων, ακάρεα, επιθήλια ζώων, μύκητες καταδεικνύουν αλλεργική ευαισθητοποίηση, η οποία έχει κλινική σημασία μόνο στην περίπτωση συνυπάρχουσας συμπτωματολογίας.

Άτομα που είναι ευαισθητοποιημένα σε ένα ή περισσότερα αεροαλλεργιογόνα και εμφανίζουν αλλεργική φλεγμονή παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στη γενική αίματος καθώς επίσης και αυξημένη τιμή ολικής IgE ορού σε σχέση με μη ευαισθητοποιημένα άτομα. Κλινικές παρατηρήσεις από τη βιβλιογραφία δείχνουν έναν πιθανό ρόλο των ηωσινοφίλων στην παθογένεια των αλλεργικών καταστάσεων. (85) Ο αριθμός των ηωσινοφίλων στο αίμα και η διήθηση των ιστών έχει συσχετιστεί με την βαρύτητα της νόσου τόσο όσον αφορά την αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα όσο και ακόμη πιο emphaticά στο άσθμα. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία σπανίζουν οι μελέτες που αξιολογούν τις τιμές των ηωσινοφίλων και την ολική IgE σε ενήλικο πληθυσμό αλλεργικών ασθενών με ρινοεπιπεφυκίτιδα ή και άσθμα. Αντιθέτως, υπάρχουν κυρίως μελέτες κοορτής που αξιολογούν την εμφάνιση της ευαισθητοποίησης μετά τη γέννηση σε συνδιασμό με δείκτες ατοπικού προφίλ όπως η IgE και ο αριθμός των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα. (86)

Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική μελέτη που αφορούσε εφήβους και ενήλικους που είχαν τεκμηριωμένη διάγνωση αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας ή και άσθματος με διαφορετικό προφίλ συμπτωματολογίας ολοετούς ή εποχικής την περίοδο της άνοιξης. Η διάκριση αυτή είναι απόλυτα εναρμονισμένη με τις περιβαλλοντικές συνθήκες μιας μεσογειακής χώρας και ανταποκρίνεται στα ζητούμενα μιας real life μελέτης.

Πρωταρχικός σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι να μελετήσουμε και να συσχετίσουμε α/τον αριθμό των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα και β/τη συγκέντρωση της ολικής IgE του ορού σε ασθενείς με τεκμηριωμένη αναπνευστική αλλεργία σε σχέση με το μοντέλο ευαισθητοποίησης σε μονοευαίσθητα και σε πολυευαίσθητα άτομα σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα .

Δευτερεύοντες στόχοι ήταν να συσχετίσουμε τον αριθμό των ηωσινοφίλων και της IgE με το φαινότυπο της αναπνευστικής αλλεργίας αλλά και την ολικής IgE με υποκείμενη ευαισθητοποίηση σε συγκεκριμένα αεροαλλεργιογόνα σε άτομα που είναι μονοευαίσθητα.

Μεθοδολογία

Η διπλώματική εργασία εκπονήθηκε στη Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος» της Β΄Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νοσημάτων στο ΠΓΝ «Αττικών». Έγινε αναδρομική αξιολόγηση και λεπτομερής καταγραφή των δεδομένων ασθενών με αναπνευστική αλλεργία (αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα ή και άσθμα) που είχαν υποβληθεί σε πλήρη διαγνωστικό έλεγχο με δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού σε 28 εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και προσδιορισμό ειδικών IgE στο περιφερικό αίμα. Επιπρόσθετα σε όλους τους ασθενείς είχε ληφθεί το ίδιο λεπτομερές ιστορικό και είχε γίνει προσδιορισμός ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα από επίστρωση και μέτρηση της ολικής IgE στον ορό.

Πρόκειται, όπως ήδη αναφέρθηκε για μια αναδρομική μελέτη ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα ή/και άσθμα που προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Μονάδας Αλλεργιολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικών» με συμπτώματα αναπνευστικής αλλεργίας που στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ειδική ανοσοθεραπεία. Επιλέχθηκαν οι ασθενείς με ανοσοθεραπεία καθώς αποτελούν δείγμα όπου έχουν καταγραφεί με ενιαία μεθοδολογία όλες οι παράμετροι που προαναφέρθηκαν και έχουν πραγματοποιηθεί όλες οι απαραίτητες παρακλινικές εξετάσεις και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν ελλειπίες παράμετροι. Αφού συγκεντρώσαμε όλους τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών αυτών, καταγράψαμε συγκεκριμένα στοιχεία-χαρακτηριστικά από το αλλεργιολογικό τους ιστορικό σε πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης δεδομένων SPSS (Superior Performance Software

System – Σύστημα λογισμικού μέγιστης παραγωγικότητας) χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες κατηγορικές μεταβλητές.

Οι μεταβλητές που καταγράφηκαν και στη συνέχεια ακολούθησε η επεξεργασία και η συσχέτιση τους μέσω του SPSS είναι:

1. Ηλικία
2. Φύλο
3. Κλινική εκδήλωση -είδος νόσου (αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα / άσθμα ή συνδιασμός αυτών)
4. Ηλικία έναρξης της νόσου
5. Ποσοστό ηωσινόφιλων
6. Απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων
7. Ολική IgE ορού
8. Είδος ευαισθητοποίησης (ολοετές / εποχικό / συνδιασμός αυτών)
9. Μονοευαίσθητοι ή πολυευαίσθητοι
10. Είδος αλλεργιογόνου

Συγκεκριμένα τα αλλεργιογόνα που μελετήθηκαν και συσχετίστηκαν με το μοντέλο ευαισθητοποίησης είναι:

Εποχιακά:

- i) Είδη γύρεων που αποτελούν σημαντικά αίτια αναπνευστικής αλλεργίας στον Ελλαδικό χώρο (Parietaria- περδικάκι, άλλα είδη ζιζανίων, αγρωστώδη /δημητριακά, ελιά)

Ολοετή:

- i) το επιθήλιο ζώων (γάτας ή σκύλου)
- ii) τα ακάρεα της οικιακής σκόνης (Dermatophagoides pter., Dermatophagoides farinae)
- iii) είδη μυκήτων (Alternaria, Cladosporium, mucor, penicillium)

iv) η κατσαρίδα

Κριτήρια ένταξης των ασθενών στην αναδρομική μελέτη:

- Όλοι οι ασθενείς έχουν τυπικό ιστορικό αναπνευστικής αλλεργίας με κλινική συμπτωματολογία είτε από το ανώτερο είτε από το κατώτερο αναπνευστικό είτε και από τα δυο διάρκειας πάνω από ένα χρόνο πριν από τη πρώτη επίσκεψη στα Ε.Ι. της Μονάδας Αλλεργιολογίας του ΠΓΝ «Αττικών».
- Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν τεκμηριωμένη διάγνωση αναπνευστικής αλλεργίας που τέθηκε με
 - a. δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού σε πάνελ 28 αλλεργιογόνων (European panel και κάποια ενδημικά είδη) ή/και
 - b. ποσοτικό προσδιορισμό ειδικών IgE στο περιφερικό αίμα έναντι ενός η περισσοτέρων αλλεργιογόνων από αυτά που περιλαμβάνονται στο πάνελ των δερματικών δοκιμασιών
- Σε όλους είχε πραγματοποιηθεί ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος, γενική αίματος με επίστρωση προκειμένου να έχει καταγραφεί ο απόλυτος αριθμός και το ποσοστό των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα.
- Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν μέτρηση της ολικής IgE του ορού.

Στην ανάλυση των δεδομένων που έγινε χρησιμοποιώντας πρόγραμμα SPSS (Superior Performance Software System) συνοψίζονται δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά, ο αριθμός των ηωσινοφίλων και η συγκέντρωση της IgE του ορού σε σχέση με το μοντέλο ευαισθητοποίησης (μονοευαίσθητοι vs πολυευαίσθητοι). Ακολούθησε στατιστική ανάλυση διασποράς - διακύμανσης κατά Fisher και οι μεταβλητές που μελετήθηκαν ήταν κατηγορικές.

Η Ανάλυση Διακύμανσης αποτελεί ένα πολύ δυνατό εργαλείο στη στατιστική καθώς μας επιτρέπει να εξετάσουμε πιο πολύπλοκες καταστάσεις, περισσότερους παράγοντες μαζί και αλληλεπιδράσεις περισσότερων παραγόντων. Πλεονεκτήματα της ανάλυσης ANOVA:

- Δεν έχει περιορισμούς στον αριθμό των μέσων τιμών που είναι δυνατόν να συγκριθούν.
- Αποτελεί συντομότερη διαδικασία ανάλυσης.

- Παρέχει ακρίβεια της διάγνωσης.
- Μας επιτρέπει να μελετήσουμε ταυτόχρονα την επίδραση δύο ή περισσότερων ανεξάρτητων μεταβλητών.

Έτσι, υπολογίζουμε όχι μόνο την επίδραση της κάθε μίας ανεξάρτητης μεταβλητής στην εξαρτημένη αλλά και τις αλληλεπιδραστικές συνέπειες των ανεξάρτητων μεταβλητών στην εξαρτημένη. Προϋποθέσεις εφαρμογής ανάλυσης διασποράς:

- Κανονική κατανομή πληθυσμού.
- Ίσες διασπορές δειγμάτων.
- Η κλίμακα μέτρησης της εξαρτημένης μεταβλητής να είναι τουλάχιστον ίσων διαστημάτων.
- Οι διακυμάνσεις είναι ομοιογενείς.

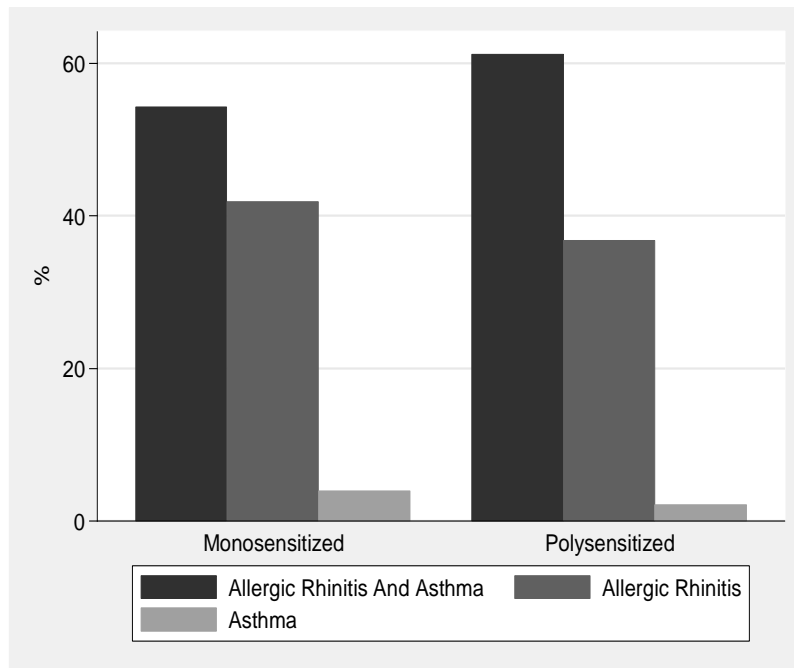
Η ερμηνεία της συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών είναι σαφής και διακριτή. Συγκεκριμένα, το $P < 0.05$ τέθηκε ως όριο στατιστικής σημαντικότητας . Εάν $p > 0.05$ η συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 420 ασθενείς (252 άρρενες και 168 θήλεα), με μέση ηλικία 35 έτη. Το ποσοστό των μονοευαίσθητων ασθενών στον υπό μελέτη πληθυσμό ήταν 30,7% (129/ 420) με μέση ηλικία τα 37,5 έτη, ενώ στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς εμφάνιζαν πολλαπλές ευαισθητοποιήσεις 69,3% (291/420) με μέση ηλικία τα 34 έτη.

Όσον αφορά την κλινική συμπτωματολογία η πλειοψηφία του δείγματος μας 59%(248/420) εμφάνιζε συμπτωματολογία αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος ταυτόχρονα ενώ μόλις το 2,6% (11/420) πληθυσμού μας είχε μεμονωμένη συμπτωματολογία από τους κατώτερους αεραγωγούς και 38,3% (161/420) του πληθυσμού συμπτώματα μόνο αλλεργικής ρινίτιδας. Όπως προκύπτει από την επιμέρους ανάλυση των μονοευαίσθητων και πολυευαίσθητων ανάλογο μοντέλο συμπτωματολογίας με το προαναφερθέν στο σύνολο του πληθυσμού μας ακολουθούσαν και οι υποπληθυσμοί μονοευαίσητων και πολυευαίσητων ασθενών.

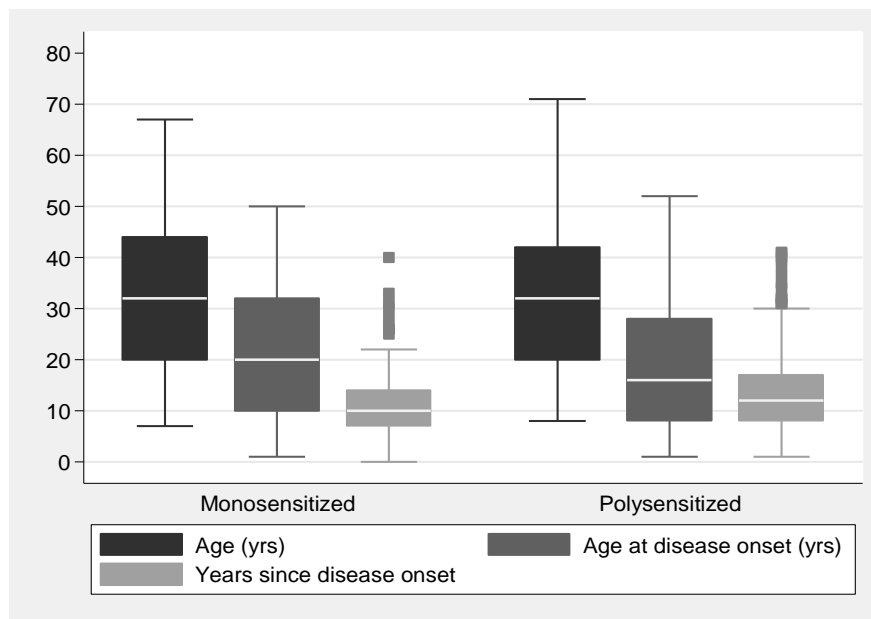
Γράφημα 1: Συσχέτιση της ατοπίας με το αλλεργικό νόσημα



Εικόνα 1: Φαινότυπος της αναπνευστικής αλλεργίας σε κάθε μοντέλο ευαισθητοποίησης. Αλλεργική ρινίτιδα πολύ πιο συχνή εκδήλωση αλλεργικής νόσου τόσο σε μονοευαίσθητους όσο και στους πολυευαίσθητους.

Πρώιμη φαίνεται να είναι η ηλικία έναρξης του αλλεργικού νοσήματος τόσο για τους μονοευαίσθητους όσο και για τους πολυευαίσθητους ασθενείς με μέση ηλικία εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων αλλεργικού νοσήματος τη 2η ή 3η δεκαετία ζωής (μέση τιμή 21 έτη) και ηλικία προσέλευσης στα ΕΙ της Αλλεργιολογικής Μονάδας μια δεκαετία αργότερα (3^η- 4^η δεκαετία) . Ωστόσο άτομα ευαισθητοποιημένα σε περισσότερα από ένα αλλεργιογόνο ξεκινούν να εκδηλώνουν τη νόσο και να έχουν συμπτώματα αναπνευστικής αλλεργίας σε μικρότερη ηλικία (μέση ηλικία 16 ετών) σε σχέση με τα μονοευαίσθητα (μέση ηλικία 20 ετών) όπως φαίνεται στο παρακάτω γράφημα.

Γράφημα 2: Ευαισθητοποίηση και ηλικία



Στον Πίνακα 1.1 που ακολουθεί παρατίθενται τα δημογραφικά δεδομένα των συμμετεχόντων στην μελέτη.

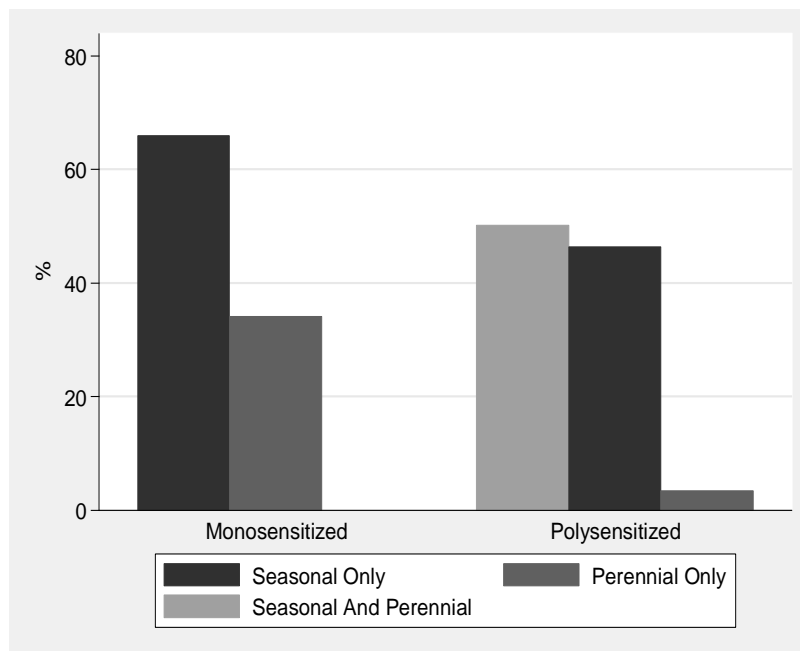
Πίνακας 1.1: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά σε κάθε μοντέλο ευαισθητοποίησης

	Μοντέλο ευαισθητοποίησης			p-value
	Μονοευαίσθητοι N (%)	Πολυευαίσθητοι N (%)	Συνολικά N (%)	
Φύλο				0.052
Άρρεν	68 (52.7)	184 (63.2)	252 (60.0)	
Θύλη	61 (47.3)	107 (36.8)	168 (40.0)	
Κλινική νόσος				0.278
Αλλεργική ρινίτιδα	54 (41.9)	107 (36.8)	161 (38.3)	
Άσθμα	5 (3.9)	6 (2.1)	11 (2.6)	
Αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα	70 (54.3)	178 (61.2)	248 (59.0)	
Συνολικά	129 (100.0)	291 (100.0)	420 (100.0)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	p-value
Ηλικία	32.0 (20.0, 44.0)	32.0 (20.0, 42.0)	32.0 (20.0, 42.0)	0.480
Ηλικία έναρξης της νόσου	20.0 (10.0, 32.0)	16.0 (8.0, 28.0)	18.0 (10.0, 28.0)	0.047
Χρονική διάρκεια της νόσου	10.0 (7.0, 14.0)	12.0 (8.0, 17.0)	11.5 (8.0, 16.0)	0.059

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει ότι τα εποχιακά αλλεργιογόνα αποτελούν την κύρια αιτία για την εκδήλωση αλλεργικού νοσήματος (65%). Συγκεκριμένα το μεγαλύτερο ποσοστό των μονοευαίσθητων ατοπικών ασθενών (>60%) παρουσιάζουν αλλεργία μετά από εισπνοή εποχιακών αλλεργιογόνων ενώ οι πολυευαίσθητοι ασθενείς παρουσιάζουν θετικές δερματικές δοκιμασίες τόσο στα εποχιακά όσο και τα ολοετή αεροαλλεργιογόνα.

Ακολουθεί γράφημα 3 που συσχετίζει το μοντέλο ευαισθητοποίησης με τα εποχιακά και τα ολοετή αλλεργιογόνα.

Γράφημα 3: Συσχέτιση ηωσινοφιλίας και μοντέλο ευαισθητοποίησης



Όσον αφορά το προεξάρχον αλλεργιογόνο το μεγαλύτερο ποσοστό των μονοευαίσθητων ατόμων εμφανίζουν αλλεργική αντίδραση στα εποχιακά

αλλεργιογόνα (65.9%) με επικρατέστερο το περδικάκι (35.7%), $p < 0,001$ Ακολουθούν τα ακάρεα της οικιακής σκόνης (29.5%) που είναι μακράν τα επικρατέστερα αλλεργιογόνα μεταξύ των ολοετών.

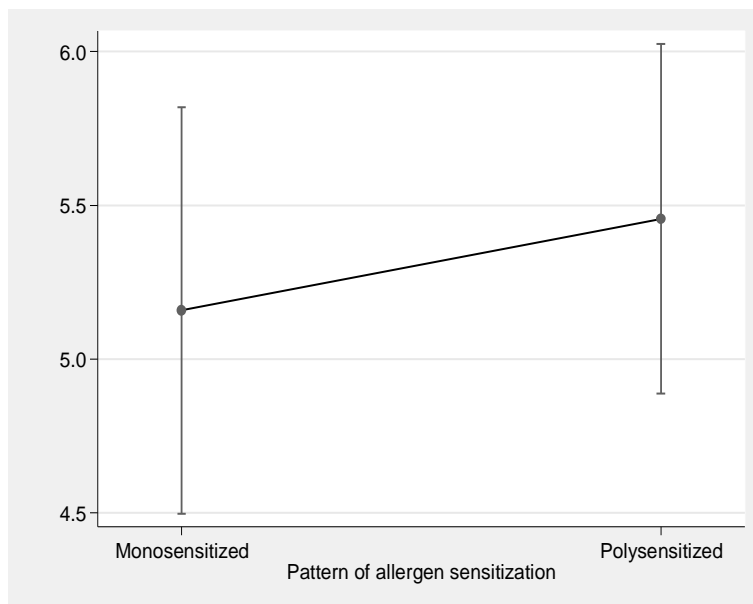
Στον Πίνακα 1.2 παρουσιάζεται αναλυτικά η κατηγοριοποίηση των αλλεργιογόνων ανάλογα με το μοντέλο ευαισθητοποίησης (μονοευαίσθητοι/πολυευαίσθητοι).

Πίνακας 1.2: Αλλεργιογόνα και μοντέλο ευαισθητοποίησης

	Μοντέλο ευαισθητοποίησης		Συνολικά N (%)	p-value
	Μονοευαίσθητοι N (%)	Πολυευαίσθητοι N (%)		
Μοντέλο				<0.001
<i>Εποχιακά μόνο</i>	85 (65.9)	135 (46.4)	220 (52.4)	
<i>Ολοετή μόνο</i>	44 (34.1)	10 (3.4)	54 (12.9)	
<i>Εποχιακά και ολοετή</i>	0 (0.0)	146 (50.2)	146 (34.8)	
Αλλεργιογόνα				
<i>Περδικάκι(εποχιακό)</i>	46 (35.7)		46 (35.7)	
<i>Ακάρεα(ολοετή)</i>	38 (29.5)		38 (29.5)	
<i>Αγρωστώδη(εποχιακά)</i>	25 (19.4)		25 (19.4)	
<i>Ελιά(εποχιακά)</i>	9 (7.0)		9 (7.0)	
<i>Ζηζάνια(εποχιακά)</i>	4 (3.1)		4 (3.1)	
<i>Επιθήλιο ζώων(ολοετή)</i>	3 (2.3)		3 (2.3)	
<i>Μύκητες(ολοετή)</i>	3 (2.3)		3 (2.3)	
<i>Άλλα φυτά(εποχιακά)</i>	1 (0.8)		1 (0.8)	
Συνολικά	129 (100.0)	291 (100.0)	420 (100.0)	

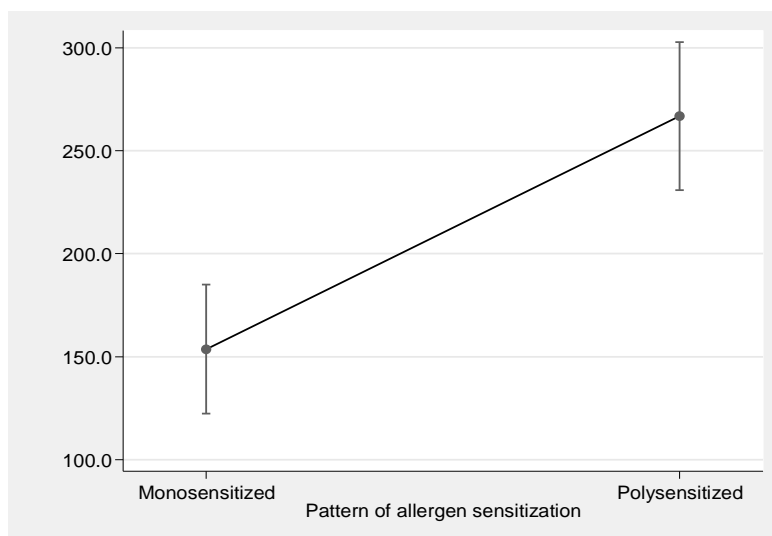
Όσον αφορά τον απόλυτο αριθμό των ηωσινόφιλων και το μοντέλο ευαισθητοποίησης φαίνεται να υπάρχει μικρή σχετικά διαφορά μεταξύ μονοευαίσθητων και πολυευαίσθητων ατόμων με διάμεση τιμή 273.6 και 280 για το καθένα αντίστοιχα. Εξίσου μικρή είναι η διαφορά στο ποσοστό των ηωσινόφιλων (όλοι οι ατοπικοί ασθενείς έχουν >5% ηωσινοφίλων) μεταξύ των δυο μοντέλων ευαισθητοποίησης όπως φαίνεται στο παρακάτω γράφημα.

Γράφημα 4: Ηωσινοφιλία και μοντέλο ευαισθητοποίησης



Εν συνεχεία στο γράφημα 5 που ακολουθεί φαίνεται η συνολική IgE ορού σε κάθε μοντέλο ευαισθητοποίησης.

Γράφημα 5: Συνολική IgE ορού σε μοντέλο ευαισθητοποίησης



Στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$) είναι η διαφορά της συνολικής IgE του ορού σε μονοευαίσθητα και πολυευαίσθητα άτομα. Τα πολυευαίσθητα άτομα παρουσιάζουν μια διάμεση τιμή IgE ορού 286 u/ml και εύρος τιμών της IgE από 107,0 έως 578,0 u/ml ενώ στα μονοευαίσθητα άτομα η διάμεση τιμή για την IgE του ορού είναι 142 u/ml και το εύρος τιμών από 55,0 έως 306.9 u/ml.

Στο παρακάτω παρουσιάζονται τα ποσοστά και ο απόλυτος αριθμός των ηωσινοφίλων σε μονοευαίσθητους και πολυευαίσθητους ασθενείς.

Πίνακας 1.3: Ηωσινόφιλα και IgE σε μοντέλο ευαισθητοποίησης

	Μοντέλο ευαισθητοποίησης		Συνολικά N (%)	p-value
	Μονοευαίσθητοι N (%)	Πολυευαίσθητοι N (%)		
Συνολικά	129 (30.7)	291 (69.3)	420 (100.0)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	p-value
Ηωσινόφιλα (%)	4.0 (3.0, 6.4)	4.7 (3.0, 7.0)	4.5 (3.0, 7.0)	0.173
Απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων	273.6 (170, 400)	280 (190, 440)	280 (180, 440)	0.495
Συνολική IgE ορού (u/ml)	142.0 (55.0, 306.9)	286.0 (107.0, 578.0)	225.0 (83.4, 512.0)	<0.001

Επιπρόσθετα άτομα που είναι ευαισθητοποιήμενα τόσο σε εποχιακά όσο και σε ολοετή αλλεργιογόνα έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση IgE ορού (διάμεση μέση τιμή ορού 316.5u/ml, $p<0.002$), σε σχέση με τα άτομα που είναι ευαισθητοποιημένα σε εποχιακά ή ολοετή αλλεργιογόνα (διάμεσες τιμές IgE ορού 177.1 u/ml και 211.5 u/ml αντίστοιχα).

Ακολουθεί ο πίνακας όπου παρουσιάζονται τα ηωσινόφιλα και η IgE του ορού ανάλογα με το μοντέλο ευαισθητοποίησης.

Πίνακας 1.4: Ηωσινόφιλα και IgE ορού σε κάθε μοντέλο ευαισθητοποίησης

	Μοντέλο			Συνολικά N (%)	p-value
	Εποχιακά μόνο N (%)	Ολοετή μόνο N (%)	Εποχιακά και ολοετή N (%)		
Συνολικά	220 (52.4)	54 (12.9)	146 (34.8)	420 (100.0)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	p-value
Ηωσινόφιλα (%)	4.0 (3.0, 7.0)	5.0 (3.0, 7.8)	4.8 (3.0, 7.0)	4.5 (3.0, 7.0)	0.228
Απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων	265 (175, 400)	325 (190, 520)	300 (180, 446.4)	280 (180, 440)	0.170
Συνολική IgE ορού (u/ml)	177.1 (70.2, 437.0)	211.5 (97.0, 484.1)	316.5 (124.0, 578.0)	225.0 (83.4, 512.0)	0.002

Σημαντικά πιο αυξημένη βρέθηκε η IgE του ορού σε άτομα που παρουσιάζουν συμπτώματα και από το ανώτερο και από το κατώτερο αναπνευστικό

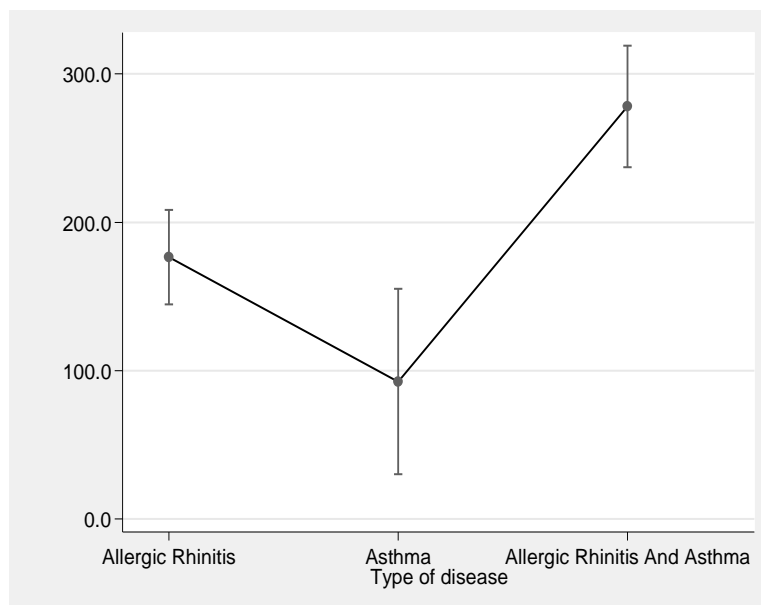
με διάμεση τιμή IgE 297.6 u/ml σε σχέση με τα άτομα που παρουσιάζουν μεμονωμένα είτε αλλεργική ρινίτιδα με διάμεση τιμή IgE 153 u/ml είτε άσθμα με διάμεση τιμή IgE:152 u/ml, $p<0.001$.

Πίνακας 1.5: Ηωσινόφιλα και IgE ανάλογα με τη νόσο

	Τύπος νόσου			Συνολικά N (%)	p-value
	Αλλεργική ρινίτιδα N (%)	Άσθμα N (%)	Αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα N (%)		
Συνολικά	161 (38.3)	11 (2.6)	248 (59.1)	420 (100.0)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
Ηωσινόφιλα(%)	4.0 (3.0, 7.0)	3.0 (1.5, 4.0)	5.0 (3.0, 7.0)	4.5 (3.0, 7.0)	0.097
Απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων	250 (160, 430)	230 (110, 330)	300 (195, 440)	280 (180, 440)	0.140
Συνολική IgE ορού (u/ml)	153.0 (65.6, 387.5)	152.0 (55.0, 207.0)	297.6 (115.1, 581.5)	225.0 (83.4, 512.0)	<0.001

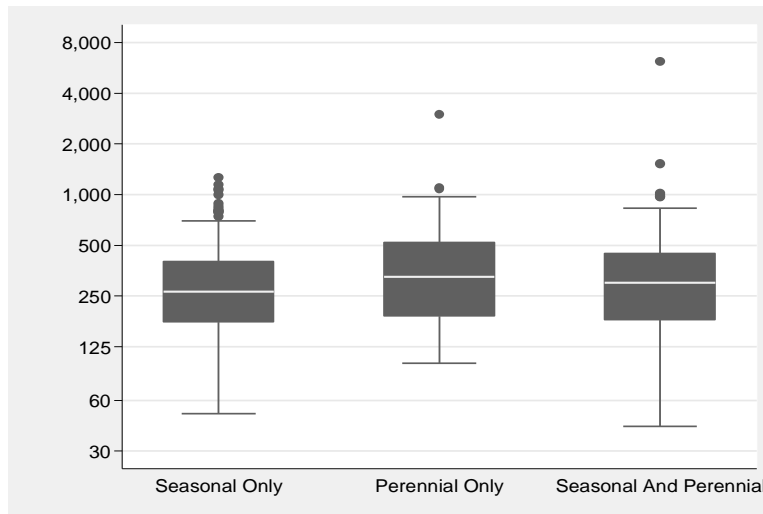
Από το γράφημα 6 προκύπτει ότι άτομα με κλινική συμπτωματολογία αλλεργίας και από το ανώτερο και από το κατώτερο αναπνευστικό έχουν 60% παραπάνω IgE ορού σε σχέση με αυτούς που έχουν μόνο αλλεργική ρινίτιδα.

Γράφημα 6: Συσχέτιση IgE και κλινικής νόσου

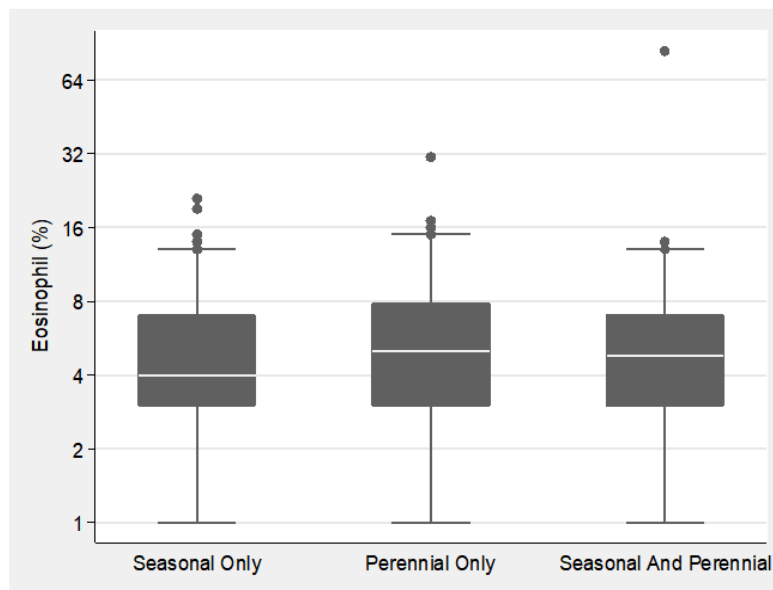


Το ίδιο ισχυρι και για το ποσοστό και τον απόλυτο αριθμό των ηωσινοφίλων που τείνουν να είναι μεγαλύτερα σε άτομα που εκδηλώνουν και τις δυο μορφές αλλεργικής νόσου. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στο γράφημα 7 και 8 αντίστοιχα, χωρίς βέβαια να είναι στατιστικά σημαντικό.

Γράφημα 7: Ποσοστό ηωσινοφίλων (%) ανάλογα με το μοντέλο ευαισθητοποίησης



Γράφημα 8: Συνολικός αριθμός ηωσινοφίλων ανάλογα με το μοντέλο ευαισθητοποίησης



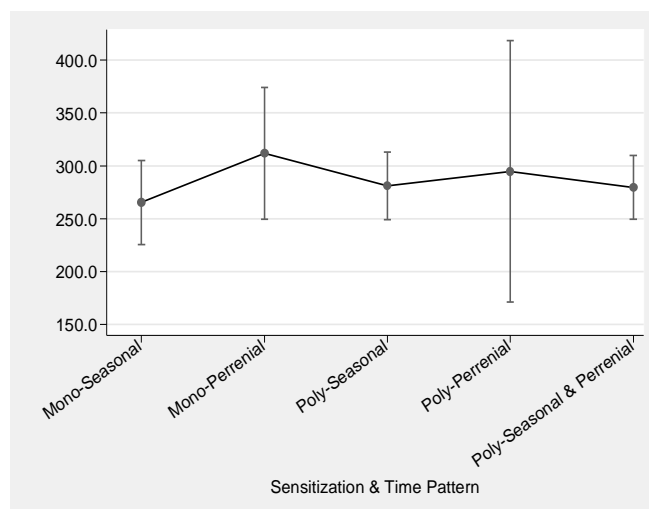
Στο παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι διάμεσες τιμές του απόλυτου αριθμού των ηωσινοφίλων και του ποσοστού αυτών καθώς και η διάμεση τιμή της συγκέντρωσης της IgE του ορού ανάλογα με το είδος του αλλεργιογόνου.

Πίνακας 1.6: Ηωσινόφιλα και IgE για κάθε αλλεργιογόνο σε μονοευαίσθητα άτομα

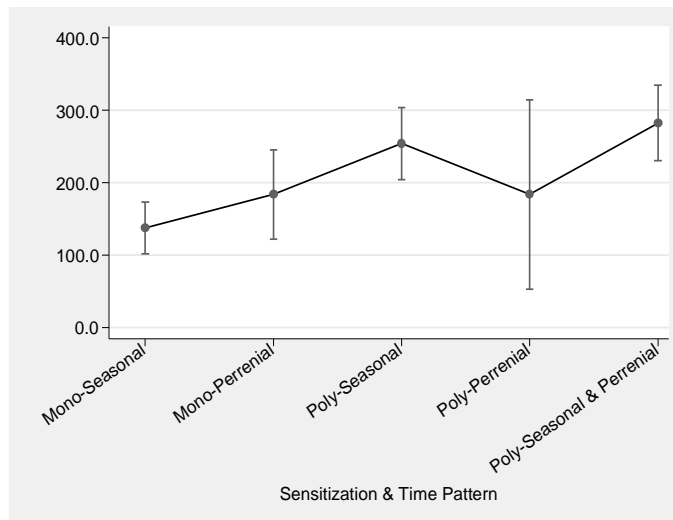
	Αλλεργιογόνα						p-value
	Περδικάκι (εποχιακό)	Ακάρεα (ολοετή)	Αγρωστώδη (εποχιακά)	Άλλα φυτά (εποχιακά)	Μύκητες και επιθήλια ζώων (ολοετή)	Συνολικά	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Συνολικά	46 (35.7)	38 (29.5)	25 (19.4)	14 (10.9)	6 (4.7)	129 (100.0)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
Ηωσινόφιλα (%)	4.0 (2.0, 6.0)	4.6 (3.0, 7.0)	3.0 (2.0, 6.0)	5.0 (4.0, 6.1)	6.7 (6.0, 9.7)	4.0 (3.0, 6.4)	0.017
Απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων	276.8 (150, 400)	310 (190, 500)	210 (130, 300)	345 (270, 400)	360 (350, 540)	273.6 (170, 400)	0.045
Συνολική IgE ορού (μ/ml)	85.5 (45.6, 284.0)	213.5 (119.3, 484.1)	106.0 (53.0, 236.0)	59.5 (40.3, 364.0)	224.2 (68.0, 515.0)	142.0 (55.0, 306.9)	0.112

Τέλος ακολουθούν δύο γραφήματα 9 και 10 που δείχνουν τη διακύμανση της IgE και των ηωσινοφίλων σε κάθε μοντέλο ευαισθητοποίησης. Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στον αριθμό των ηωσινοφίλων ανάμεσα σε πολυευαίσθητους και μονοευαίσθητους ασθενείς, ωστόσο η εκτιμώμενη μέση τιμή της ολικής IgE ορού είναι εμφανώς αυξημένη σε πολυευαίσθητα άτομα σε ολοετή και εποχιακά αλλεργιογόνα (διάμεση τιμή 316 U/ml) και γενικότερα διπλάσια η τιμή της IgE σε πολυευαίσθητα άτομα σε σχέση με μονοευαίσθητα.

Γράφημα 9: Συσχέτιση των ηωσινοφίλων με το μοντέλο ευαισθητοποίησης



Γράφημα 10: Συσχέτιση IgE με μοντέλο ευαισθητοποίησης



Συμπεράσματα

Γίνεται, επομένως φανερό από τα παραπάνω αποτελέσματα ότι η ειδική για τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα ανοσοφαιρινη E (IgE) σχετίζεται άμεσα με τον κλινικό φαινότυπο των αλλεργικών νοσημάτων αλλεργικών διαταραχών. Συγκεκριμένα πολυευαίσθητα άτομα, που έχουν θετικές δερματικές δοκιμάσιες σε περισσότερα από ένα αλλεργιογόνα φαίνεται να παρουσιάζουν στις *in vitro* δοκιμασίες μεγαλύτερη συγκέντρωση IgE ορού σε σχέση με άτομα που είναι ευαισθητοποιημένα σε ένα μόνο αλλεργιογόνο. Επιπλέον άτομα με συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας και αλλεργικού άσθματος ταυτόχρονα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα της ολικής IgE. Τα δεδομένα αυτά καταδείχτηκαν για πρώτη φορά σε Ελληνικό πληθυσμό με τα ιδιαίτερα αεροβιολογικά και κοινωνικά, οικιστικά δεδομένα που επηρεάζουν σε σημαντικότερο βαθμό την κλινική έκφραση της αναπνευστικής αλλεργίας.

Παρά το γεγονός ότι η ολική IgE ανευρίσκεται αυξημένη σε όλους τους ατοπικούς ασθενείς δεν αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη για τη διάγνωση αλλεργικής νόσου και δεν έχει καθοριστεί μέχρι τώρα συγκεκριμένη τιμή-ουδός που να μπορεί να διακρίνει τους πάσχοντες από τους ασυμπτωματικούς ατοπικούς. Δεν έχει καθοριστεί επίσης, κατά πόσο η IgE και ο αριθμός των ηωσινοφίλων θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα για το καθορισμό της ανάπτυξης

αλλεργικής νόσου και στη συνέχεια για την αξιολόγηση της θεραπευτικής προσέγγισης.

Αποτελέσματα μελέτης (5) κατέδειξαν ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της ολικής IgE του ορού και του αριθμού των ηωσινοφίλων ανάλογα με τη κλινική εκδήλωση της αλλεργίας. Συγκεκριμένα ο αριθμός των ηωσινοφίλων είναι αυξημένος σε άτομα που παρουσιάζουν συμπτώματα άσθματος και ακόμα πιο αυξημένος σε άτομα που μαζί με τα συμπτώματα άσθματος εμφανίζουν και συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας. Ανάλογη διακύμανση με τον αριθμό των ηωσινοφίλων σε πολυευαίσθητους ασθενείς με συνδυασμένη συμπτωματολογία ρινίτιδας και άσθματος ακολουθεί και η ολική IgE του ορού που είναι σαφώς πιο αυξημένη σε αυτούς τους ασθενείς

Όσον αφορά τη κλινική εικόνα του κάθε μοντέλου ευαισθητοποίησης τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα μονοευαίσθητα και τα πολυευαίσθητα άτομα έχουν διαφορετική φαινοτυπική εκδήλωση της αλλεργικής νόσου. Πολυευαίσθητα άτομα παρουσιάζουν συνήθως συμπτώματα από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό, ενώ ασυμπτωματικά άτομα ή άτομα με συμπτώματα μόνο άσθματος είναι συνήθως ευαισθητοποιημένα σε ένα αλλεργιογόνο.(85) Παρόμοια και στη δική μας μελέτη, το μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού (59%) παρουσιάζει συμπτώματα και από τα δύο συστήματα του αναπνευστικού τόσο σε μονοευαίσθητα και όσο σε πολυευαίσθητα άτομα. Μεμονομένα η αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό (38,3%) και στα δυο μοντέλα ευαισθητοποίησης σε σύγκριση με το άσθμα (2,6%). Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με μια προηγούμενη μελέτη που είχε γίνει στην ίδια αλλεργιολογική μονάδα του Νοσοκομείου Αττικών η οποία ανέδειξε ότι υπάρχει θετική σχέση μεταξύ αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος σε πληθυσμό ενηλίκων (87).

Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό είναι πολύ πιο πρώιμη στην αλλεργική ρινίτιδα σε σχέση με το άσθμα μεμονομένα, καθώς η αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζεται σε πιο μικρή ηλικία. Επιπλέον τα συμπτώματα από το αναπνευστικό είναι πολύ πιο έντονα με περισσότερα επεισόδια εξάρσεων στους πολυευαίσθητους ασθενείς που πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα μαζί. (5) Ανάλογα αποτελέσματα και στη δική μας μελέτη κατέδειξαν κατέδειξαν πρώιμη έναρξη συμπτωμάτων αλλεργικής νόσου πριν από την ηλικία των 20 χρόνων τόσο για τους μονοευαίσθητους όσο και για τους πολυευαίσθητους.

Από το δείγμα του πληθυσμού που μελετήσαμε το μεγαλύτερο ποσοστό είναι ευαισθητοποιημένο σε εποχιακά και ολοετή αλλεργιογόνα. Μεταξύ των ασθενών που ήταν μονοευαίσθητοι το περδικάκι αποτελεί το πιο συχνό αλλεργιογόνο με ποσοστό 35,7% όπως είχε αναδειχθεί και στη προηγούμενη μελέτη (87) στην ίδια αλλεργιολογική μονάδα, ακολουθούν τα ακάρεα της οικιακής σκόνης 29,5% και τα αγρωστώδη 19,4%. Αυτά τα δεδομένα απεικονίζουν σαφώς την έντονη διακύμανση της ευαισθητοποίησης μεταξύ πληθυσμών με διαφορετικούς τύπους χαρακτηριστικών, αντανακλώντας τη μεγάλη επιρροή των περιβαλλοντικών παραγόντων στα κλινικά χαρακτηριστικά της αναπνευστικής αλλεργίας.

Από τη δική μας μελέτη προκύπτει ότι ο βαθμός ηωσινοφιλίας και η συγκέντρωση της ολικής IgE του ορού διαφέρουν ανάλογα με το μοντέλο ευαισθητοποίησης. Συγκεκριμένα, οι πολυευαίσθητοι ασθενείς φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση της ολικής IgE του ορού σε σχέση με μονοευαίσθητα άτομα. Από τα μονοευαίσθητα άτομα μεγαλύτερη συγκέντρωση IgE ορού έχουν οι ασθενείς που είναι ευαισθητοποιημένοι στο περδικάκι. Το ποσοστό και ο απόλυτος αριθμός των ηωσινοφίλων δεν φαίνεται να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δυο μοντέλα ευαισθητοποίησης ωστόσο τόσο τα μονοευαίσθητα όσο και τα πολυευαίσθητα άτομα έχουν στο αίμα τους >5% ποσοστό ηωσινόφιλων.

Στο παιδιατρικό πληθυσμό η αλλεργική νόσος εκδηλώνεται με τη μορφή εκζέματος, αλλεργικής ρινιτιδας και άσθματος και σχετίζεται ανάλογα με αυξημένη την ολική IgE του ορού. Ανάλογη μελέτη (86) έχει γίνει σε παιδιά ηλικίας 4 έως 16 ετών και υποστηρίζει ότι υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ της IgE και της ανάπτυξης αλλεργικής νόσου τόσο από το αναπνευστικό όσο με τη μορφή εκζέματος. Ωστόσο στην ίδια μελέτη (86) αναφέρεται ότι 1 στα 4 παιδιά που είναι ευαισθητοποιημένο και παράγει IgE δεν αναπτύσει αλλεργική νόσο μέχρι την ηλικία των 16 ετών. Αυτό φαίνεται να αποδίδεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες οι οποίοι είτε επηρεάζουν μερικώς την έκφραση της IgE είτε επιδρούν γενικότερα στην ανάπτυξη αλλεργικής νόσου στη παιδική ηλικία.

Επιπλέον μελέτη (85) που αφορά ασθενείς με αλλεργική εκδήλωση ατοπικής δερματίτιδας δείχνει ότι υπάρχει διακύμανση στον αριθμό των ηώσινοφίλων στο περιφερικό αίμα ανάλογα με τις διαφορετικές εκδηλώσεις της αλλεργικής νόσου και την ενεργότητά της. Συγκεκριμένα οι ερευνητές κατέδειξαν ότι ο συνολικός αριθμός

των ηωσινόφιλων καθώς και το ποσοστό αυτών είναι σημαντικά αυξημένος (>5%) σε ασθενείς με συνολική IgE >200 IU/ml, σε ασθενείς που ευαισθητοποιημένοι στη σκόνη, με πιο έντονη κλινική εικόνα των αλλεργικών συμπτωμάτων και η πρόωμη ηλικία έναρξης της αλλεργικής νόσου (κάτω από την ηλικία των 5 χρονών). Ομοίως με τη δική μας μελέτη, αυξημένος φαίνεται να είναι επίσης, ο αριθμός των ηωσινόφιλων, χωρίς σημαντική διαφοροποίηση, σε άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος ταυτόχρονα με την ατοπική δερματίτιδα, σε άτομα ευαισθητοποιημένα στα ακάρεα και στους μύκητες και τέλος με θετικό οικογενειακό ιστορικό. Από την άλλη πλευρά ηωσινόφιλα <5% βρέθηκαν σε ασθενείς που ήταν ευαισθητοποιημένα στο επιθήλιο των ζώων, στα αγρωστώδη και στα δένδρα. Επιπλέον, ασθενείς με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα είχαν πολύ μεγαλύτερο αριθμό ηωσινόφιλων σε σχέση με άτομα με μέτρια προς σοβαρή ατοπική δερματίτιδα καταλήγοντας, στο ότι ο βαθμός ηωσινοφιλίας θα μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη και να αξιολογεί τη σοβαρότητα της κλινικής εκδήλωσης της νόσου, τη συνύπαρξη με άλλες αλλεργικές παθήσεις καθώς και την αλλεργική ευαισθητοποίηση (85).

Ανάλογη με τη δική μας, μελέτη που πραγματοποιήθηκε επίσης σε παιδιατρικό πληθυσμό αναφέρει ότι η επίπτωση του άσθματος είναι στενά συνδεδεμένη με τη συνολική συγκέντρωση της IgE του ορού ανεξάρτητα με τα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών (88). Συσχετίζει επίσης τη συνολική συγκέντρωση της IgE του ορού με τη φλεγμονή των αεραγωγών καθώς υψηλά επίπεδα IgE αποτελούν έναν ανεξάρτητο παράγοντα για έξαρση του άσθματος. Η μελέτη αυτή υποστηρίζει την υπόθεση ότι η αυξημένη IgE του ορού θα μπορούσε να αποτελεί δείκτη φλεγμονής των αεραγωγών σε ασθενείς με συμπτώματα αλλεργίας τόσο από το ανώτερο όσο και από το κατώτερο αναπνευστικό (88). Τίθεται επομένως το ερώτημα κατά ποσο η μέτρηση της IgE θα μπορούσε να προβλέψει την ανάπτυξη αλλεργικής νόσου.

Οι μελέτες που ασχολούνται με τους δείκτες ατοπίας και την κλινική έκφραση της αλλεργικής νόσου πρέπει πάντα να μελετώνται λαμβάνοντας υπόψιν τις περιβαλλοντικές, αεροβιολογικές και οικιστικές συνθήκες του πληθυσμού στον οποίο αναφέρονται. Η εξαγωγή γενικότερων συμπερασμάτων ή η αναγωγή των αποτελεσμάτων σε άλλους πληθυσμούς δεν είναι αυτονόητη και εγκυμονεί κινδύνους. Η μελέτη μας, παρά το γεγονός ότι είναι αναδρομική με τα μειονεκτήματα

που αυτό συνεπάγεται, είναι η πρώτη που μελετά την IgE και την περιφερική ηωσινοφιλία σε σχέση με το μοντέλο ευαισθητοποίησης και την κλινική έκφραση της αναπνευστικής αλλεργίας σε περιβαλλοντικές συνθήκες μιας μεσογειακής χώρας. Στη μελέτη μας συσχετίζονται τα διάφορα είδη των γύρεων, φυτών που ανθοφορούν στον Ελλαδικό χώρο με τα εποχιακά συμπτώματα αλλεργίας κυρίως τους εαρινούς μήνες όπου ξεκινά και η περίοδος ανθοφορίας γι' αυτά.(87)

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δείχνει τη διακύμανση της IgE και της περιφερικής ηωσινοφιλίας ανάλογα με το μοντέλο ευαισθητοποίησης και τις συσχετίζει με τις περιβαλλοντικές συνθήκες αντανακλώντας τη μεγάλη επιρροή των περιβαλλοντικών και αεροβιολογικών παραγόντων στα κλινικά χαρακτηριστικά της και τη χρονική συσχέτιση αναπνευστικής αλλεργίας. Επιπλέον, γεννάται το ερώτημα κατά πόσο η αυξημένη IgE θα μπορούσε να αποτελεί δείκτης φλεγμονής των αεραγωγών σε ασθενείς με συμπτώματα αλλεργικής νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**:1049–62.
2. Matricardi PM, Bouygue GR, Tripodi S. Inner-city asthma and the hygiene hypothesis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2002;
3. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J* 2000; .
4. Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, et al. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **124**:447–53.
5. Sunyer J, Antó JM, Castellsagué J, et al. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. *Eur Respir J* 1996; **9**:1880–4.
6. Burte E, Bousquet J, Siroux V, et al. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clin Exp Allergy* 2017; **47**:520–9.
7. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2015;
8. Borish L. Allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**:1021–31.
9. Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**:1226-1235.e7.
10. Wallace D V., Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; .
11. Chapman MD, Pomés A, Breiteneder H, et al. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**:414–20.
12. Hussain U, Daemen A, Missfelder-Lobos H, et al. Umbilical artery pulsatility index and fetal abdominal circumference in isolated gastroschisis. *Ultrasound Obstet*

- Gynecol* 2011; **38**:538–42.
13. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; **63**:8–160.
 14. Hirota JA, Knight DA. Human airway epithelial cell innate immunity: relevance to asthma. *Curr Opin Immunol* 2012; **24**:740–6.
 15. Deckers J, Branco Madeira F, Hammad H. Innate immune cells in asthma. *Trends Immunol* 2013; **34**:540–7.
 16. van Rijt LS, Jung S, KleinJan A, et al. In vivo depletion of lung CD11c + dendritic cells during allergen challenge abrogates the characteristic features of asthma. *J Exp Med* 2005; **201**:981–91.
 17. Lambrecht BN, Hammad H. Lung Dendritic Cells in Respiratory Viral Infection and Asthma: From Protection to Immunopathology. *Annu Rev Immunol* 2012; **30**:243–70.
 18. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008; **8**:205–17.
 19. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**:S73–80.
 20. Nakae S, Ho LH, Yu M, et al. Mast cell-derived TNF contributes to airway hyperreactivity, inflammation, and TH2 cytokine production in an asthma model in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **120**:48–55.
 21. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012; **18**:736–49.
 22. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **137**:75-86.e8.
 23. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, et al. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010; **35**:279–86.
 24. Xue L, Salimi M, Panse I, et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **133**:1184-1194.e7.
 25. Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific

- immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; **6**:761–71.
26. Agache I, Akdis C,utel M, et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;
 27. Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T, et al. Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. *Thorax* 2001; .
 28. Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *NEJM* 1990; .
 29. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**:1081–91.
 30. Mikhak Z, Fukui M, Farsidjani A, et al. Contribution of CCR4 and CCR8 to antigen-specific TH2 cell trafficking in allergic pulmonary inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**:67-73.e3.
 31. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* 2011; **242**:205–19.
 32. Chiriac AM, Bousquet J, Demoly P. In Vivo Methods for the Study and Diagnosis of Allergy. In: *Middleton's Allergy: Principles and Practice: Eighth Edition* 2013;
 33. Treudler R, Simon JC. Overview of Component Resolved Diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; **13**:110–7.
 34. Fillos D, Scott LLF, De Saylor MA, et al. PCB concentrations in shrimp from major import markets and the United States. *Environ Toxicol Chem* 2012; **31**:1063–71.
 35. Keil T, Kulig M, Simpson A, et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures - A GA2LEN initiative. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2006; .
 36. Leguy-Seguín V, Jolimoy G, Coudert B, et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007; .
 37. Marcel Jjs Crobach, Jo Hermans A. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care* 1998; **16**:30–6.
 38. Focke M, Marth K, Flicker S, et al. Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy* 2008; **38**:1400–8.

39. Rhodius R, Wickens K, Cheng S, et al. A comparison of two skin test methodologies and allergens from two different manufacturers. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2002; **88**:374–9.
40. Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, et al. Opioid-Induced Mast Cell Activation and Vascular Responses Is Not Mediated by μ -Opioid Receptors: An In Vivo Microdialysis Study in Human Skin. *Anesth Analg* 2004; .
41. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; **67**:18–24.
42. Kydd ASR, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; .
43. Fernandez-Caldas E, Puerta L, Mercado D, et al. Mite fauna, Der p I, Der f I and *Blomia tropicalis* allergen levels in a tropical environment. *Clin Exp Allergy* 1993; **23**:292–7.
44. Yamada T, Saito H, Fujieda S. Present state of Japanese cedar pollinosis: The national affliction. *J Allergy Clin Immunol* 2014; .
45. Norrman G, Fälth-Magnusson K. Adverse reactions to skin prick testing in children - Prevalence and possible risk factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; **20**:273–8.
46. Ruëff F, Bergmann K, Brockow K, et al. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. *Pneumologie* 2011; **65**:484–95.
47. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; **3**:3.
48. Barbee R, Brown W, Kaltenborn W, et al. Allergen skin-test reactivity in a community population sample: correlation with age, histamine skin reactions, and total serum immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* 1981; **68**:15–9.
49. Skoner DP, Gentile DA, Angelini B, et al. Allergy skin test responses during experimental infection with respiratory syncytial virus. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2006; **96**:834–9.
50. Nellson H, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; **97**:596–601.
51. Koinis-Mitchell D, Craig T, Esteban CA, et al. Sleep and allergic disease: A summary of the literature and future directions for research. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**:1275–81.

52. Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: Findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc* 2009; .
53. Marshall PS, O'Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2000; **84**:403–10.
54. Mullarkey M, Hill J, Webb D. Allergic and nonallergic rhinitis: Their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1980; **65**:122–6.
55. Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. Review. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**:1519–34.
56. Wight RG, Jones AS, Beckingham E, et al. A double blind comparison of intranasal budesonide 400 µg and 800 µg in perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1992; **17**:354–8.
57. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006; **15**:228–36.
58. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, et al. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997; **350**:85–90.
59. Lai CKW, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; **64**:476–83.
60. Hirvonen A. Gene–environment interactions in chronic pulmonary diseases. *Mutat Res Mol Mech Mutagen* 2009; **667**:132–41.
61. Winkler AR, Nocka KN, Williams CMM. Smoke exposure of human macrophages reduces HDAC3 activity, resulting in enhanced inflammatory cytokine production. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; **25**:286–92.
62. Frauenfeld J, Löving R, Armache J-P, et al. A saposin-lipoprotein nanoparticle system for membrane proteins. *Nat Methods* 2016; **13**:345–51.
63. Fitzpatrick AM, Teague WG, Holguin F, et al. Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma: Evidence for oxidant stress. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**:146-152.e8.
64. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med* 2009; **360**:1002–14.
65. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report: guidelines

- for the diagnosis and management of asthma update on selected topics—2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002; .
66. Lai CKW, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; **64**:476–83.
 67. Demesticha Z, Roumana A, Economides A, et al. Aeroallergen sensitization in Hellenic patient with respiratory allergy. *Allergy* 2000; **55**:675.
 68. Kontou-Fili K. Threshold concentration of allergenic particles: a scientific utopia for clinicians? *Allergo* 2001; :452–5.
 69. Ergazakis M, Gonianakis M, Demesticha Z, et al. Characteristic of sensitization in patients with respiratory allergy in Athens and Crete. In 2004; 97.
 70. Harmancı K, Bakırtaş A, Türkteş İ. Sensitization to Aeroallergens in Preschool Children with Respiratory Problems in Ankara, Turkey. *Turkish Respir J* 2006; .
 71. Sharma N, Koul P, Koul AK. Pollination biology of some species of genus *Plantago* L. *Bot J Linn Soc* 1993; **111**:129–38.
 72. Hauck PR, Williamson S. The Manufacture of Allergenic Extracts in North America. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001; **21**:93–110.
 73. Esch RE. Allergen Source Materials and Quality Control of Allergenic Extracts. *Methods* 1997; **13**:2–13.
 74. Oettgen HC. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **137**:1631–45.
 75. Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol* 2003; **3**:721–32.
 76. Jameson SC, Masopust D. Diversity in T Cell Memory: An Embarrassment of Riches. *Immunity* 2009; **31**:859–71.
 77. Weidinger S, Gieger C, Rodriguez E, et al. Genome-Wide Scan on Total Serum IgE Levels Identifies FCER1A as Novel Susceptibility Locus. *PLoS Genet* (Cheung VG, ed.) 2008; **4**:e1000166.
 78. Klink M, Cline MG, Halonen M, et al. Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990; **85**:440–4.
 79. Humbert M, Durham SR, Ying S, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial

- biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against “intrinsic” asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**:1497–504.
80. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, et al. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **104**:28–36.
 81. Hagy G, Setticone G. Risk factors for developing asthma and allergic rhinitis. A 7-year follow-up study of college students. *J Allergy Clin Immunol* 1976; **58**:330–6.
 82. Rajakulasingam K, Till S, Ying S, et al. Increased expression of high affinity ige (FcεRI) receptor-α chain mRNA and protein-bearing eosinophils in human allergen-induced atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; .
 83. Zhou J, Zhou Y, Lin L, et al. Association of polymorphisms in the promoter region of FCER1A gene with atopic dermatitis, chronic urticaria, asthma, and serum immunoglobulin E levels in a Han Chinese population. *Hum Immunol* 2012; **73**:301–5.
 84. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop®). *Allergy* 1998; **53**:608–13.
 85. Celakovska J, Bukac J, Ettler K, et al. Evaluation of peripheral blood eosinophilia in adolescent and adult patients suffering from atopic dermatitis and the relation to the occurrence of allergy to aeroallergens. *Indian J Dermatol* 2019; **64**:34.
 86. Hallberg J, Ballardini N, Almqvist C, et al. Impact of IgE sensitization and rhinitis on inflammatory biomarkers and lung function in adolescents with and without asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; **30**:74–80.
 87. Makris M, Koulouris S, Koti I, et al. Temporal relationship of allergic rhinitis with asthma and other co-morbidities in a Mediterranean country: A retrospective study in a tertiary reference allergy clinic. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010; **38**:246–53.
 88. Cardinale F, de Benedictis FM, Muggeo V, et al. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; **16**:236–42.

