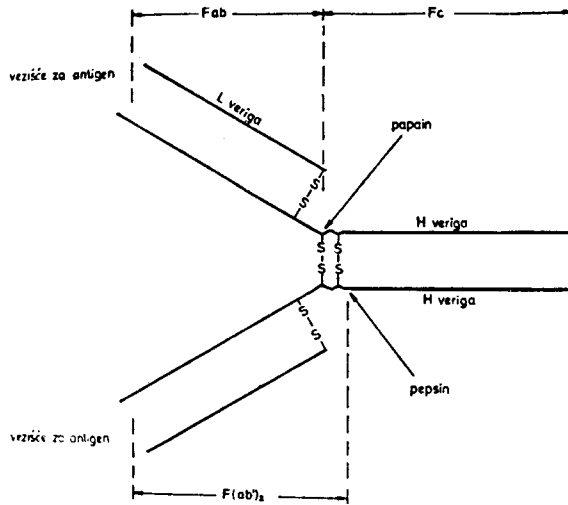


Imunološke osnove alergijskih bolezni

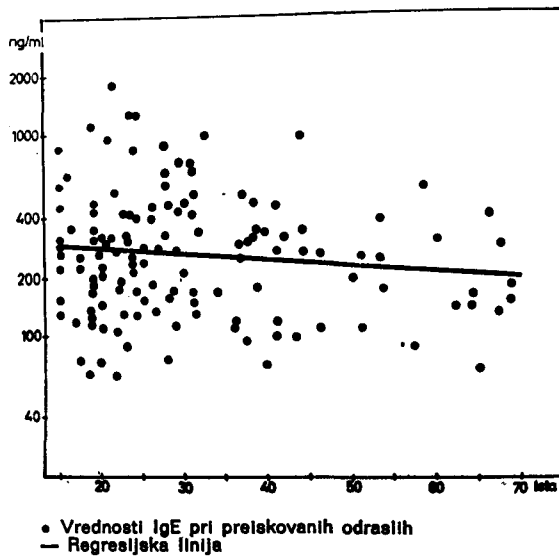
Dandanes, ko alergija več milijonom ljudi ogroža zdravje in življenje, ji moramo posvečati več pozornosti kot nekoč. Besedo in pojem alergije je medicinski znanosti že leta 1903 poklonil dunajski otroški zdravnik Pirquet (1) in zdravnikom odgrnil zaveso pred dotlej povsem neznanim področjem v človeški patologiji. Beseda alergija izvira iz grških besedi *állos*, drugačen in *érgon*, delo — preobčutljivost. S to besedo je hotel Pirquet označiti spremenjeno reaktivno sposobnost. Nekateri ljudje po večkratnem uživanju ali vdihavanju nekaterih beljakovin burno reagirajo s krajevnimi in splošnimi reakcijami. Pravimo, da so alergični ali hipersenzibilni (preobčutljivi) za nekatere živalske in rastlinske beljakovine. Ob srečanju alergena s protitelesom, ki je navzoč v serumu ali pa vezan na tkiva, se proži burna reakcija, katere neposredne ali posredne posledice so za tkiva škodljive in za organizem dostikrat usodne. To reakcijo imenujemo alergično reakcijo, tj. vezavo alergenov s specifičnimi imunskimi protitelesi ali alergijskimi protitelesi — imunoglobulini E (IgE) ali reagini. Alergijska protitelesa je prvič leta 1966 opisal Ishizaka s sodelavci (2). Dokazali so, da se na celice veže s papainskim fragmentom F_c , kar je značilno tudi za vse druge imunoglobuline (Stanworth, Humphrey, Benich in Johansson, 1967-3) (slika 1). Kmalu zatem so odkrili, da vsebujejo tudi serum zdravih oseb majhne količine globulinov, ki so imunokemično skoraj istovetni z opisanimi IgE in so normalna fiziološka frakcija do takrat nepoznanega imunoglobulina. Mednarodni referenčni center za imunoglobuline pri Svetovni zdravstveni organizaciji v Lausannu je tega razglasil za nov imunoglobulinski razred IgE (1968). Zato ga bomo v vsem nadaljnjem besedilu navajali s to oznako.

Številne študije obravnavajo fizikalno kemične in biološke lastnosti IgE. Poznane so tudi njegove koncentracije v serumu otrok in odraslih (Tabela 1). Slika 2 prikazuje naraščanje njegove koncentracije v prvih otroških letih. Serumske vrednosti dosežejo raven odraslega šele okrog sedmega leta starosti. Slika 3 pa podaja vrednosti IgE pri zdravih odraslih osebah.

Številne študije dokazujejo, da pri različnih alergijskih obolenjih količine imunoglobulinov G, M in A v serumu alergikov niso zvišani. To potrjujejo tudi naši lastni eksperimentalni podatki (Banič, Černelč, Plavšak, 1964-4; Plavšak, Banič, Černelč, 1969 - 5). Pač pa je v serumu alergikov znatno zvišana koncentracija IgE (Černelč in sod. - 6). Ta je visoka tudi pri otrocih, ki so bolni za infekcijami glist (*ascaris lumbrocoides*), ki pogosto povzročajo znake preobčutljivosti (Černelč, 1971 - 7).



Slika 1. Shematičen prikaz zgradbe imunoglobulina G. H — težka veriga (heavy chain); L — lahka veriga (light chain); Fab, $F(ab')_2$ — fragmenta, ki vežeta antigen; Fc — kristaliničen fragment; -S-S- disulfidna vez med dvema verigama (Po Cohenu in Milsteinu 1967).

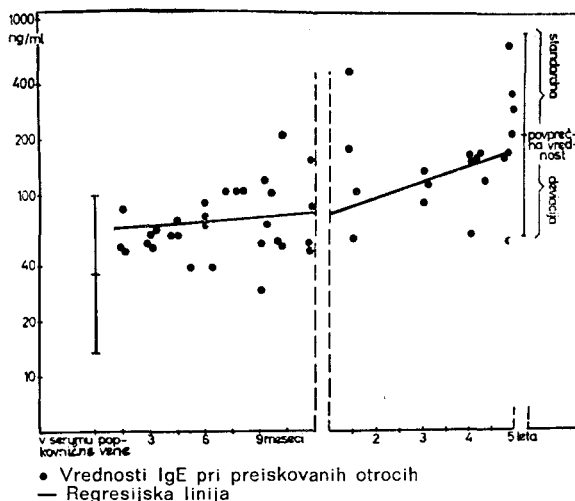


Slika 2. Vrednost IgE v serumu zdravih otrok od rojstva do starosti 5 let. Vsak otrok je označen s črno točko. Srednja vrednost in standardna deviacija dobljenih vrednosti za IgE v popkovničnem serumu in otrok do 5 let starosti je označena z navpično linijo na sliki. Regresijska linija prikazuje vrednosti IgE za vse preiskane otroke (Po Johansonu, 1968).

Tabela 1

SERUMSKE VREDNOSTI IgE v ng/ml ZDRAVIH OTROK IN ODRASLIH
(Johansson, 1968)

	Število primerov	Srednja vrednost	Razpon
Popkovnični serum	37	36,3	16,0— 97,5
Otroci			
1 ¹ / ₂ —4 ¹ / ₂ meseca	10	60,6	50,0— 86,0
1 ¹ / ₂ —9 mesecev	16	75,7	24,0— 223
9 mesecev — 3 let	11	114	49,5— 540
3—5 let	12	155	60,5— 380
Odrasli	125	248	66,0—1830



Slika 3. Serumske vrednosti IgE pri zdravih odraslih. Vsak odrasel je prikazan s črno točko. Regresijska linija prikazuje dobljene vrednosti preiskanih odraslih (po Johanssonu, 1968).

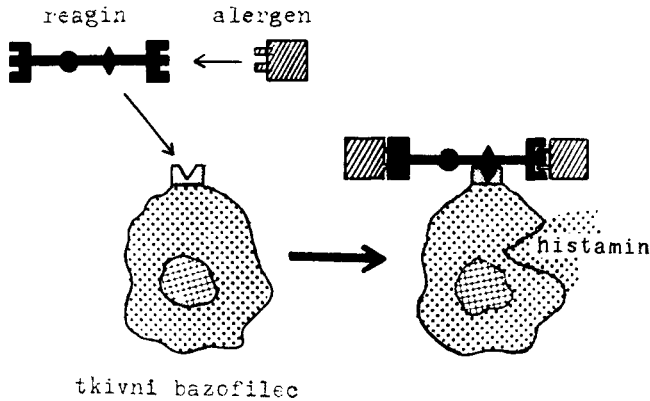
Za določanje celokupnega v bolnikovi krvi krožečega IgE in za posamezni alergen specifičnega IgE določamo z radioimunološkimi testi (Phadebas od firme Pharmacia Uppsala) tudi že pri nas (Černelč in sod., 1974 - 8).

Alergična reakcija je proces vezanja reaginov z alergeni, kar povzroča motnje v metabolizmu dušičnih snovi v celici. Njih metaboliti, mediatorji (presnovki), odhajajo iz celic in po krvi prihajajo v določene organe, izzivajoč v njih alergijska znamenja (slika 4).

Alergeni

Alergeni so lahko proteini ali karbohidrati nizke molekularne vrste, enako tudi navadne kemične snovi, ki so vezane na beljakovine in kot hapteni povzročajo

senzibilizacijo bolnika. Alergeni lahko vstopajo v telo skozi kožo, dihala, prebavila. Obstajajo inhalacijski alergeni, kot cvetni prah, plesni, živalski epitel, hišni prah, in nutritivni alergeni, kot živila. O tem bomo pozneje podrobno pisali na osnovi lastnih izkustev.



Slika 4. Tip I anafilaktične alergične reakcije.

Mediatorji

Ti presnovki so zelo aktivne biokemične snovi z lastnostjo mediatorja (posrednika) alergičnih reakcij. Njih delovanje pri nastajanju alergije je v tem, da v določenih organih (krvne prekapilare in kapilare, dihalne poti, jetra, prebavila, koža in drugi) izzivajo bolezenska znamenja, ki so značilna za alergične reakcije. Pri alergični reakciji se sprostijo naslednji mediatorji: histamin, serotonin, počasni delujoča snov (Slow reacting substance »A«, SRS - »A«), bradikinin, acetilholin in heparin. Tabela 2 nam prikazuje delovanje mediatorjev na krvne žile, gladko mišičevje bronhusov, na strjevanje krvi in prisotnost v tkivnih bazofilcih. Tabela 3 pa nam prikazuje delovanje alergena in mediatorja na razne organe.

Tabela 2

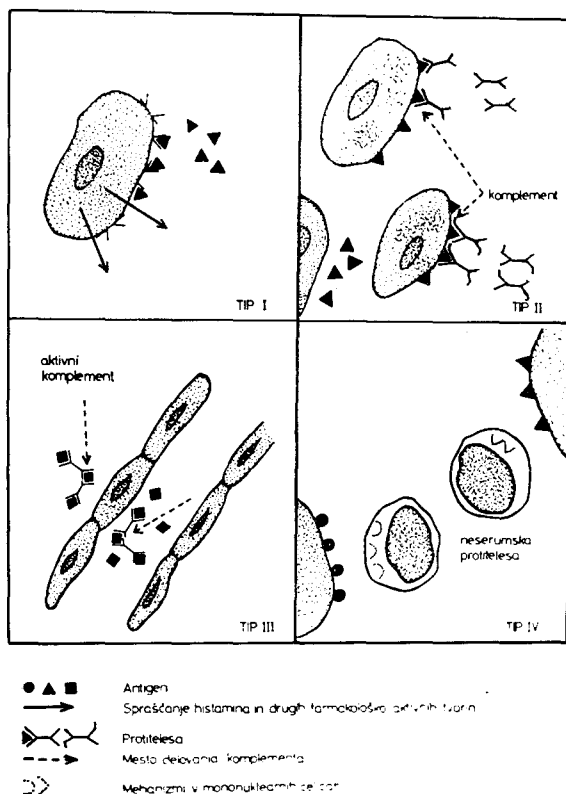
DELOVANJE MEDIATORJEV

Mediator	deluje na			
	krvne žile	gladko mišičevje bronhusov	strjevanje krvi	prisotnost v tkivnih bazofilcih
Histamin	razširja	krči	ne	da
Serotonin	zožuje	krči	ne	da
SRS-A	ne	krči	ne	ne
Heparin	ne	ne	zmanjšuje	da
Bradikinin	razširja	krči	ne	da
Hialuronična kislina	ne	ne	ne	da
Acetiholin	razširja	krči	ne	ne

Tabela 3

DELOVANJE ALERGENA IN MEDIATORJA NA RAZNE ORGANE

	Histamin	Acetilholin	Alergen
Živčni sistem	glavobol	glavobol, razdražljivost, utrujenost	glavobol, napetost, utrujenost
Dihala	krč bronhusov	krč bronhusov, kašelj pojačeno izločanje bronhialne sluzi	krč bronhusov, kašelj pojačeno izločanje bronhialne sluzi
Prebavila	vzdraženje žlez	vzdraženje žlez	colitis mucosa
Sečila		povečan tonus mehurja	enuresis, pogostno mokrenje
Srce in ožilje	razširitev ožilja hipotenzija nabrekline	razširitev ožilja hipotenzija	razširitev ožilja hipotenzija nabrekline
Žleze slinavke	slinjenje	slinjenje	slinjenje
Znojnice		povečano potenje	povečano potenje
Solzne žleze		solzenje	solzenje
Skeletne mišice		neuskklajeno trzanje	tremor, bolečine v mišicah



Slika 5. Ponazoritev štirih tipov alergične reakcije: Tip I, II in III: takojšnji tip; Tip IV — kasni tip (Po Coombsu in Gellu, 1968).

Oblike alergične reakcije

Glede na to, kako hitro se alergična reakcija razvije potem, ko je organizem prišel v stik z alergenom, delimo preobčutljivost v dve skupini: v takojšnjo in kasno.

Med njima je bistvena razlika. Pri takojšnjem tipu se pojavijo alergijski pojavi nekaj sekund ali minut po vdoru alergena v organizem, reakcija kasnega tipa pa potrebuje 24—28 ur. Reakcije prve skupine so vedno vezane na prisotnost protiteles, s katerimi lahko pasivno senzibiliziramo nealergične prostovoljce ali poskusne laboratorijske živali tako, da vanje prenesemo serum alergika. Podobnega prenosa ne moremo doseči pri kasnem tipu alergične reakcije.

Posredujemo štiri sheme avtorjev Coombsa in Gella (9), po katerih naj bi hipotetično potekale alergične reakcije obeh tipov (slika 5).

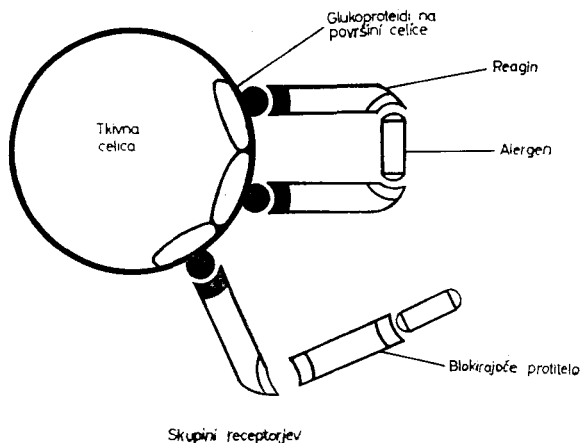
Tip I, II in III.: takojšnji tip.

Tip IV: kasni tip.

I. Tip anafilaktične alergične reakcije sproži antigen, ki reagira s protitelesom in je pasivno senzibiliziral tkivne celice pri predhodnem stiku. Ob reakciji se sproži izločanje farmakološko aktivnih snovi, imenovanih mediatorji, od katerih so najbolj poznani histamin, bradikinin in heparin. Dolgo niso vedeli, katera protitelesa so tista, ki se vežejo na tkiva, zato so jih imenovali reagine, ki jih danes že določamo v krvi alergikov.

Gospa Loveless je med zdravljenjem alergijskih bolezni — hiposenzibilizacijo ali imunoterapijo (natanko jo bomo pozneje opisali pri zdravljenju alergijskih bolezni) z majhnimi količinami alergenov ugotovila, da sintetizira telo alergika med aktivno imunizacijo še drug, nereaginski tip protiteles (slika 6), tako imenovana blokirajoča protitelesa (IgG) (slika 3).

Ta krožijo v krvnem obtoku alergika in tam prestrežejo molekule alergena, ki prodre vanj, preden mu uspe vezati se na reagine v tkivih. Njihova vloga je izrazito zaščitna, saj zelo učinkovito skrbijo za izločitev alergena in preprečujejo, da bi



Slika 6. Ponazoritev delovanja blokirajočih protiteles med imunoterapijo (hiposenzibilizacijo) (Po Stanworthu, 1963—10).

nastala alergična reakcija. Medtem ko reagini ne prehajajo skozi placento, najdemo blokirajoča protitelesa v krvi novorojenčkov. S tem je dosežena njihova pasivna zaščita. V to skupino reakcij sodijo pojavi splošne lokalne anafilaksije (anafilaksija kože, dihal, prebavil).

II. Citolitična ali citotoksična reakcija nastane, če je delovanje protiteles s svojimi receptorji usmerjeno k antigenskim komponentam v tkivu ali celici ali pa k antigenu oziroma haptenu, ki se je intimno združil s tako celico. Protitelesa so največkrat klasičnega tipa, lahko pa tudi nepopolna (inkompletna). Način celične destrukcije je odvisen od tipa protiteles, vendar sodeluje dostikrat tudi sistem komplementa.

Pozne reakcije tega tipa so transfuzijske reakcije pri dajanju imkompatibilne krvi. Prizadeti so eritrociti in levkociti. Takim transfuzijskim reakcijam se lahko priključi še reakcija tipa I, če smo s serumom dajavca prenesli v sprejemavca antigen, za katerega je alergičen. Druge reakcije tega tipa so: izoalergijsko obolenje novorojenčkov, izoalergijska neonatalna trombocitopenija (zmanjšanje števila trombocitov). Nastanek akutnega nefritisa (vnetje ledvic) razlagajo nekateri avtorji kot posledico streptokokne infekcije. Antistreptokokna protitelesa se razvijajo kot odziv na infekcijo in reagirajo nato tudi s katerim od ledvičnih antigenov, ki je soroden streptokoknemu antigenu. Možno je, da se pojavljajo podobni mehanizmi tudi v drugih kliničnih situacijah. Verjetno ima veliko vlogo pri nastanku alergijskih citotoksičnih pojavov tudi dejstvo, da so določena tkiva občasno obdana z različnimi antigeni, to je bakterijskimi antigeni ali kemičnimi snovmi. Protitelesa proti bakterijskim antigenom ali kemičnim kompleksom v tem primeru morda povzročajo celično destrukcijo. Za zdaj so to še nedokazane domneve, z gotovostjo pa trdijo, da so določene celične okvare lahko posledica kombinacije s protitelesi.

III. Arthusova reakcija nastane po modernem konceptu, da so kompleksi antigena s protitelesom v zmernem prebitku antigena lahko za tkiva toksični, verjetno zaradi udeležbe komplementa. Mehanizem take poškodbe je večstranski. Imunski kompleksi nastajajo lahko v obtoku neposredno potem, ko se zaradi vdora antigena v organizem začno v limfoidnem tkivu stvarjati prva protitelesa in vstopati v krvni obtok — ali pa obratno: ko so v krvnem obtoku že protitelesa in vnašamo v organizem velike lokalne količine antigena. V ta tip reakcije sodijo najrazličnejše klinične epizode, kot na primer zakasnela serumska bolezen po imunoterapiji. Avtorji opozarjajo, da v nasprotju z njo takojšnja serumska bolezen ne sodi v to skupino, pač pa v skupino I, ker so v njen nastanek vpletena reaginska protitelesa. Verjetno pa sodijo sem najrazličnejše oblike preobčutljivosti za zdravila (sulfonamidi, penicilin). Coombs in Gell menita, da bomo sčasoma v to skupino lahko uvrstili še najrazličnejša obolenja, kot so npr. nefritis, poliartritis (vnetje sklepov), revmatoidni artritis, diseminirani lupus eritematodes (metuljasto razširjen volk, ki razjeda tkivo).

Po njunem mnenju je izid reakcije odvisen od načina antigenovega vdora v telo: ali v eni sami dozi ali v ponovnih presledkih, kot je to pri deoksinukleoproteinskem antigenu lupusa.

IV. Kasni (celični) tip alergične reakcije je še dokaj nepojasnen. Reakcija je izrazito vnetna in obstaja v specifično usmerjeni infiltraciji mononuklearnih celic v področje, kamor je bil inokuliran antigen. Reakcija se pojavi po 24—48 urah.

Najvažnejše pri tem je spoznanje, da je ne moremo izzvati s serumskimi protitelesi, temveč s pasivnim prenosom limfocitov senzibiliziranega posameznika, dobljenih iz bezgavk, vranice ali periferne krvi. Na tem izkustvu sloni hipoteza, da so bile te celice ob stiku z antigenom specifično spremenjene (senzibilizirane) in da vsebujejo nekaj, kar spominja na protitelesa. Nekateri uporabljajo za to pojem na celice fiksirana protitelesa, ki ga nikakor ni bilo mogoče dokazati. Izkazalo se je, da je bil pasivni prenos senzibilizacije mogoč s sestavinami levkocitov in limfocitov. Dejavnik, ki naj bi o tem odločal, se imenuje Lawrence »transfer factor«, vendar do sedaj še nihče ni prepričljivo dokazal mehanizma te reakcije.

V to skupino uvrščamo reakcije transplantacijske imunosti, predvsem pa najbolj klasični primer tuberkulinske preobčutljivosti ter razne bakterijske alergije.

Vse te sheme samo grobo razmejujejo posamezne teoretske možnosti, ki jih predvidevamo v klinični praksi. Verjetno gre v konkretnih primerih skoraj vedno za kombinacijo več pojavov in lahko v primerih avtoalergije in preobčutljivosti za zdravila pričakujemo, da bo potekala reakcija po katerikoli od opisanih poti.

Največji uspeh v alergologiji je odkritje alergijskih protiteles IgE ter njihovo nenevarno določanje v »steklenki« (in vitro) pri alergikih.

Literatura:

1. Pirquet, C. in B. Schick: Die Serumkrankheit, Deuticke, Wien 1905.
2. Ishizaka, K., T. Ishizaka in M. M. Hornbrook: J. Immunol. 97, 75, 166.
3. Stanworth, D. R. — Humphrey, J. H. Benicich, S. G. O. Johansson: Lancet, 12, 330—332, 1967.
4. Banič, S., D. Černelč in M. Plavšak: Zbornik simpozija o alergozama respiratornog trakta. Jugoslovanska akademija znanosti in umjetnosti, Hvar 1967.
5. Plavšak, M., D. Černelč in S. Banič: Određivanje koncentracije imunoglobulina G, M i A u serumima zdrave i astmatične djece. Zbornik III. kongresa alergologa Jugoslavije u Sarajevu 413—414, 1970.
6. Černelč, D., M. Bohinjec, N. Kubelka-Köhler, M. Vozelj, S. Černelč, P. Černelč in G. Kostner: Imunološki in imunokemični testi pri otrocih, alergičnih na Dermatophagoides in ostale inhalacijske alergene. Raziskovalna skupnost Slovenije kot raziskovalna naloga Sklada Borisa Kidriča, 1974.
7. Černelč, D.: Alergija in alergijske bolezni v otroški dobi. Založba Centralnega zavoda za napredek gospodinjstva Ljubljana 1971.
8. Černelč, D., M. Bohinjec in S. Černelč: Epidemiologie, Diagnostik und Behandlung der Hausstaubmilben-Allergie bei asthmatischen Kindern. Allergie und Immunologie, 20/21, 1, 1974/1975.
9. Gell, G., G. H. in R. R. A. Coombs: Clinical Aspects of Immunology. Blackwell Scientific Publication, Oxford and Edinburgh 1968.
10. Stanworth, D. R.: Adv. Immunol., 3, 1963.

ZDI SE MI, DA BI NEKAJ UKRADEL, ČE BI DAN PREŽIVEL V BREZDELJU.

Louis Pasteur