

# ALERGOLOGIA

REFERATE  
GENERALE

LUCRĂRI  
ORIGINALE

RUBRICA  
SPECIALISTULUI

PREZENTĂRI  
DE CAZ

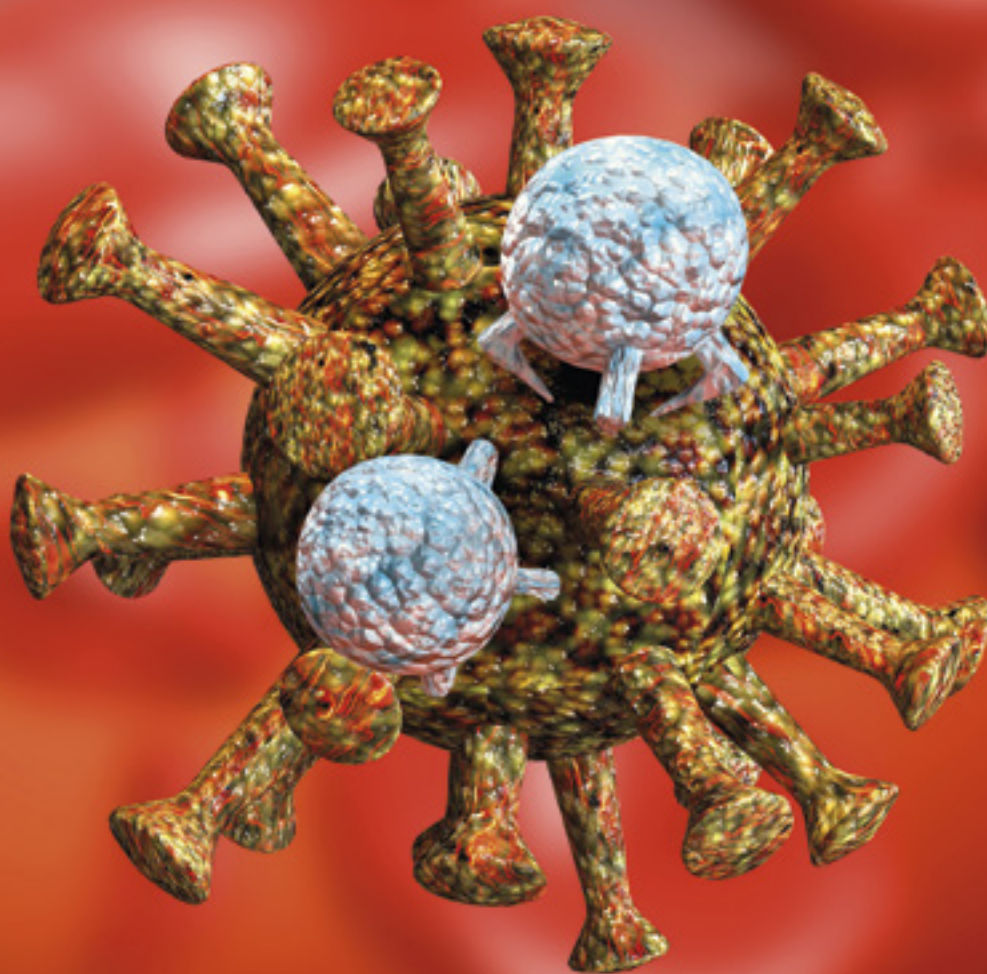


FOTO: SHUTTERSTOCK



Societatea Română de  
Alergologie și  
Imunologie Clinică

DOI:10.26416/Aler.4.4.2020



medichub  
RITMUL LUMII MEDICALE



# BORENAR<sup>®</sup>

bilastină 20mg comprimate,  
bilastină 10mg comprimate orodispersabile,  
bilastină 2,5mg/ml soluție orală

Antihistaminic non-sedativ pentru ameliorarea simptomelor din  
rinoconjunctivita alergică sezonieră și perenă și urticarie <sup>1, 2, +, 3, ++</sup>

Acum disponibil sub formă de  
comprimate orodispersabile  
și soluție orală <sup>1, 2</sup>



6 - 11 ani <sup>1, 2, +</sup>

COPII  
**10**  
mg  
O DATĂ PE ZI <sup>1, 2</sup>

NOU

ADULȚI ȘI ADOLESCENȚI  
**20**  
mg  
O DATĂ PE ZI <sup>3, ++</sup>

**Bilastina o dată pe zi pentru  
adulți, adolescenți (20mg <sup>3, ++</sup>)  
și copii (10mg <sup>1, 2, +</sup>)**

Aceste medicamente se eliberează pe bază de prescripție medicală PRF.  
Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.  
Pentru informații suplimentare consultați Rezumatul Caracteristicilor Produselor.

Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L. - Floreasca Business Park, Str. Calea Floreasca 169A,  
Corp A, Et. 7, sector 1, București; Tel: +40 21 232 34 32; Fax: +40 21 233 08 26;  
www.berlin-chemie.ro

<sup>1</sup> Rezumatul caracteristicilor produsului Borenar comprimate orodispersabile 10 mg, Septembrie 2019

<sup>2</sup> Rezumatul caracteristicilor produsului Borenar soluție orală 2.5 mg/ml, Septembrie 2019

<sup>3</sup> Rezumatul caracteristicilor produsului Borenar comprimate 20 mg, Septembrie 2019

\* 10 mg bilastină o dată pe zi pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, cu o greutate corporală de cel puțin 20 kg <sup>1, 2</sup>

\*\* 20 mg de bilastină o dată pe zi pentru adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) și adulți <sup>3</sup>



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

Dragi colegi,

Îată-ne ajunși la ultimul număr din acest an al revistei *Alergologia*. Un an greu, cu multe provocări pentru fiecare dintre noi, dar pe care sperăm că, împreună, vom reuși să-l depășim cu bine și în curând vom vorbi despre această pandemie ca fiind ceva rar întâlnit în istoria omenirii.

Rar, prin definiție, înseamnă ceva care este puțin numeros, care se găsește numai în puține locuri sau apare la intervale mai îndepărtate.

Bolile rare, cărora li se dedică acest număr al revistei, afectează mai puțin de cinci persoane din 10 000 și totuși comunitatea persoanelor afectate de acest grup de afecțiuni reprezintă una dintre cele mai mari comunități de pacienți, la nivel mondial numărul acestora fiind estimat la circa 350 de milioane. Dacă toți pacienții cu boli rare ar locui în aceeași țară, aceasta ar fi a treia țară ca mărime din lume. Așadar, se poate vorbi despre o lume a bolilor rare.

În România se estimează că sunt 1,3 milioane de pacienți cu boli rare, un număr mai mare decât întreaga populație a orașelor Cluj-Napoca, Brașov și Timișoara. Însă majoritatea sunt încă nedignificați.

În prezent, chiar dacă există un Plan Național de Boli Rare integrat în Strategia Națională de Sănătate 2014-2020, totuși nu sunt disponibile servicii suficiente la nivel național adresate acestei categorii de pacienți, spune Dorica Dan, președinta Alianței Naționale de Boli Rare din România.

De cele mai multe ori, diagnosticul bolilor rare este dificil de stabilit și, chiar dacă acesta este confirmat, uneori îngrijirea pacientului suferind de o boală rară determină provocări suplimentare medicului curant în cazul unor posibile boli asociate. O astfel de provocare este și infecția cu SARS-CoV-2 în cazul pacienților cu imunodeficiențe primare, care au un risc înalt de infecții cu potențial letal. În primul articol, dr. Irena Nedelea descrie experiența Centrului de Alergologie și Imunologie din Cluj-Napoca în acest sens.

Al doilea articol, elaborat de Centrul de Expertiză de Angioedem Ereditar, descrie greutățile întâmpinate la stabilirea cauzei și, astfel, a tratamentului corespunzător în cazul unui atac facial apărut după două înțepături de albină, la un pacient cu angioedem ereditar.

Angioedemul, ca entitate de sine stătătoare, nu este considerat o boală rară, dar în special forma idiopatică ridică de multe ori dificultăți în abordarea clinică și terapeutică. Aceste aspecte sunt evidențiate în articolul semnat de dr. Polliana Leru și colaboratorii.

În stabilirea diagnosticului și tratamentului bolilor rare, este nevoie frecvent de o abordare multidisciplinară. Un bun exemplu în acest sens îl constituie sindromul hipereozinofilic, descris în articolul dr. Sergiu Pasca de la Departamentul de Hematologie al UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

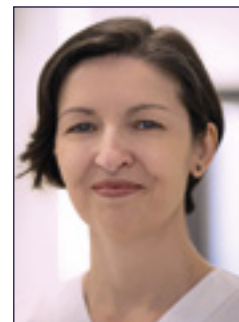
În articolul semnat de dr. Ana-Maria-Antoaneta Cristea și colaboratorii, de la Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa”, București, se prezintă evaluarea *in vitro* a alergiei IgE-mediate la lichidul seminal, o patologie rar întâlnită în practica de zi cu zi a medicului alergolog.

Ultimul articol din acest număr al revistei, elaborat de dr. Laura Haidar și colaboratorii, de la Departamentul de Alergologie din Timișoara, subliniază rolul diagnosticului molecular în patologia alergologică, încă rar utilizat, dar foarte util în practica clinică.

Luând în considerare că 1 din 17 persoane este afectată de o boală rară la un moment dat, este foarte importantă cunoașterea cât mai bună a acestui grup de afecțiuni, astfel încât sperăm că aceste articole vor fi de interes și de folos în activitatea noastră.



Dr. Noémi-Anna Bara  
Centrul de Expertiză de  
Angioedem Ereditar,  
Târgu-Mureș



Dr. Corina Mihaela Bach  
Redactor-șef adjunct  
*Alergologia*

## 159 EDITORIAL

Noémi-Anna Bara

## REFERATE GENERALE

### 163 Bolile rare în România, din perspectiva asociațiilor de pacienți

Dorica Dan

## RUBRICA SPECIALISTULUI

### 166 Imunodeficiențele primare în contextul pandemiei cu SARS-CoV-2. Experiența Centrului de Alergologie și Imunologie, IRGH „Profesor Doctor Octavian Fodor”, Cluj-Napoca

Irena Nedelea, Carina Petricău, Carmen Teodora Dobrican, Adriana Muntean, Diana Deleanu

## PREZENTARE DE CAZ

### 170 Un caz de edem facial poate fi o provocare de diagnostic și tratament

Noémi-Anna Bara, Valentin Nădășan

## LUCRĂRI ORIGINALE

### 176 Angioedemul idiopatic - dificultăți de abordare clinică și terapeutică

Poliana Mihaela Leru, Corina Marton

### 180 O privire de ansamblu asupra sindromului hipereozinofilic

Sergiu Pasca

### 184 Evaluarea *in vitro* a alergiei IgE-mediate la lichid seminal uman

Ana-Maria-Antoaneta Cristea, Lorena-Mihaela Gheorghită, Mariana Vieru, Carmen Saviana Ganea, Irina Gabriela Bucur, Florin-Dan Popescu

### 187 Diagnosticul molecular al alergiilor în practica clinică

Laura Haidar, Maria-Roxana Buzan, Camelia Felicia Bănărescu, Anca-Daniela Cotuna-Coste, Raluca Maria Giurgiu, Carmen Panaitescu

#### EDITOR-IN-CHIEF

Roxana Silvia BUMBĂCEA (Bucharest)

#### ASSOCIATE EDITOR

Corina Mihaela BACH (Bucharest)

#### EDITORIAL BOARD

Ioana AGACHE (Brașov)

Camelia BERGHEA (Bucharest)

Corina BOCSAN (Cluj-Napoca)

Carmen BUNU-PANAITESCU (Timișoara)

Alexis COCHINO (Bucharest)

Diana DELEANU (Cluj-Napoca)

Nadia GHERMAN-IONICĂ (Cluj-Napoca)

Poliana Mihaela LERU (Bucharest)

Mara MIHAI (Bucharest)

Adriana MUNTEAN (Cluj-Napoca)

Florin-Dan POPESCU (Bucharest)

Corina URECHE (Târgu-Mureș)

Mariana VIERU (Bucharest)

Cristina VLAICU (Bucharest)

#### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Anca CHIRIAC (France)

Martin CHURCH (UK)

Alina DUMITRU (UK)

Omer KALAYACI (Turkey)

Todor POPOV (Bulgaria)

Nikolaos PAPADOPOULOS (Greece)

Carsten SCHMIDT-WEBER (Germany)

#### DTP & PHOTOPROCESSING

Radu LEONTE

#### PROOFREADING

Rodica CREȚU, Florentin CRISTIAN



#### CEO

Simona MELNIC

#### DEPUTY CEO MULTICHANNEL & EVENTS MANAGER

Lavinia SIMION

#### EDITORIAL MANAGER

Oana NEACȘU

#### SALES MANAGER

Mircea TOMESCU

#### ADMINISTRATIVE MANAGER

Dana STUPARIU

#### SUBSCRIPTION MANAGER

Alina ROȘU

abonamente@medichub.ro

#### COMPANY ADDRESS

MEDICHUB MEDIA SRL

Green Gate Office Building,

22 Tudor Vladimirescu Blvd.,

11<sup>th</sup> Floor, District 5, 050883, Bucharest, Romania

Phone: (031) 425.40.40, Fax: (031) 425.40.41

E-mail: redactia@medichub.ro

www.medichub.ro

Copyright© 2020 MEDICHUB MEDIA SRL

Drepturile de autor pentru articolele și fotografiile publicate aparțin exclusiv MEDICHUB MEDIA SRL. Reproducerea, totală sau parțială, și sub orice formă, tipărită sau electronică, sau distribuția materialelor publicate se face numai cu acordul scris al Editurii.

ISSN 2601-047X

ISSN-L 2601-047X

Responsabilitatea asupra conținutului original al materialelor le aparține în întregime autorilor. Persoanele intervievate răspund de conținutul declarațiilor lor, iar utilizatorii spațiului publicitar, de informațiile incluse în machete.

**FOSTER**<sup>®</sup>  
Beclometazonă+Formoterol

Prima și singura combinație fixă  
cu particule extrafine, care aduce beneficii  
clinice pacienților cu astm sau BPOC<sup>1-6</sup>



**Chiesi**

Chiesi România – Member of Chiesi Eastern Europe Chiesi  
România SRL - Str. Venezuela nr.10, sector 1, București, România  
Tel +40/21 202 36 42 – Fax +40/21 202 36 43,  
www.chiesi.ro – www.chiesi.com

1. Scichilone et al., J Asthma Allergy 2013; 6:11-21; 2. Muller et al., BMC  
Pulm Med 2011; 11:40; 3. Allegra et al., Resp Med 2012; 106:205-214;  
4. Terzano et Al., Resp Res 2012; 13:112; 5. Calverley et al., Respir Med  
2010; 104(12): 1858-1868; 6. Singh et al., BMC Pulm Med 2014; 14:43

007/CR/FOSTER09-2020

Acest produs se eliberează pe bază de rețetă PRF. Pentru informații complete de prescriere, vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI FOSTER 100/6** micrograme pe doză soluție de inhalat presurizată. Fiecare doză măsurată conține: dipropionat de beclometazonă 100 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme. Acesta este echivalentul unei doze (din inhalator) de dipropionat de beclometazonă de 84,6 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5,0 micrograme. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1. Soluție de inhalat presurizată în coloră galbenă. **Indicații terapeutice** ASTM BRONȘIC. Foster este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic atunci când utilizarea unei combinații (glucocorticoid inhalator și agonist beta-2 adrenergic cu durată lungă de acțiune) este adecvată: pacienți care nu au răspuns corespunzător la tratamentul cu glucocorticoid inhalator și agonist beta-2 adrenergic cu durată scurtă de acțiune administrat la nevoie sau pacienți care au răspuns deja corespunzător la tratamentul cu glucocorticoid inhalator și agonist beta-2 adrenergic cu durată lungă de acțiune. BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (BPOC). Tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC severă (VEMS < 50 % din valoarea normală prezisă) și antecedente de exacerbări repetate la pacienți care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. **Doze și mod de administrare.** Foster se administrează pe cale inhalatorie. ASTM BRONȘIC. Foster nu este destinat ca tratament de primă intenție în astmul bronșic. Dozajul componentelor Foster este individual și trebuie reglat în funcție de severitatea afecțiunii. Acest lucru trebuie luat în considerare nu numai atunci când se inițiază tratamentul cu medicamente în combinație, dar și atunci când este ajustată doza. În cazul în care un pacient necesită o altă combinație a dozelor, diferită de cea disponibilă în inhalator, trebuie să i se prescrie doze adecvate de beta2-agoniști și/sau corticosteroidi în inhalatoare diferite. Dipropionatul de beclometazonă din Foster este caracterizat prin distribuția particulelor extrafine, care determină un efect mai puternic decât formulările cu dipropionat de beclometazonă cu distribuția unor particule non-extrafine (100 micrograme de dipropionat de beclometazonă extrafină din Foster echivalează cu 250 micrograme de dipropionat de beclometazonă într-o formulare non-extrafină). Prin urmare, doza zilnică totală de dipropionat de beclometazonă administrat din Foster trebuie să fie mai mică decât doza zilnică de dipropionat de beclometazonă administrată dintr-o formulare cu dipropionat de beclometazonă non-extrafină. Aceste aspecte trebuie luate în considerare în momentul în care la un pacient se trece de la dipropionat de beclometazonă non-extrafină la Foster; doza de dipropionat de beclometazonă trebuie să fie mai mică și va trebui ajustată în funcție de nevoile individuale ale pacienților. Există două abordări terapeutice: **A. Terapia de întreținere:** FOSTER se administrează periodic, ca tratament de întreținere, care se poate asocia, la nevoie, cu un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune. **B. Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor:** FOSTER se administrează periodic, ca tratament de întreținere, și, la nevoie, pentru controlul simptomatologiei. **A. Terapia de întreținere:** Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune pentru a-l utiliza în situațiile de urgență. **Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste:** Un puf sau două pufuri de două ori pe zi. Doza maximă zilnică este de 4 pufuri. **B. Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor** Pacienții primesc o doză zilnică de întreținere recomandată este de un puf de două ori pe zi, (administrată una dimineața și una seara). Pacientul trebuie să își administreze un puf suplimentar, la nevoie, în funcție de simptomatologie. Dacă simptomele persistă după câteva minute, trebuie administrat încă un puf. **Doza maxima zilnică este de 8 pufuri.** Pacienții care necesită utilizarea zilnică frecventă a inhalatorului pentru situații de urgență sunt sfătuiți să se adreseze neapărat medicului. Ei trebuie reevaluați și terapia lor de întreținere trebuie reconsiderată. **Dozele recomandate pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani:** Siguranța și eficacitatea pentru Foster la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite încă. Nu există experiență privind utilizarea Foster la copii cu vârsta sub 12 ani. Există numai date limitate privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani. Prin urmare, Foster nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani până când nu vor fi disponibile date suplimentare. Pacienții trebuie reevaluați periodic de medic, astfel încât doza de Foster să fie optimă și să fie modificată numai la recomandarea medicului. Doza trebuie stabilită treptat la cea mai mică doză care asigură menținerea controlului efectiv al simptomelor. Atunci când controlul simptomelor este menținut cu ajutorul celei mai mici doze recomandate, următorul pas poate include un test de administrare doar a unui corticosteroid cu administrare inhalatorie. Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze Foster zilnic chiar și atunci când sunt asimptomatici. **BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (BPOC).** **Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste:** Două pufuri de două ori pe zi. Pacienții care nu pot sincroniza inhalarea aerosolilor cu inspirul pot să utilizeze un dispozitiv de tip spacer AeroChamber Plus®. Pacienții trebuie instruiți de către medicul curant sau farmacist cum să utilizeze în mod corect inhalatorul și dispozitivul de tip spacer, iar aceștia trebuie să verifice modul în care pacienții utilizează dispozitivul pentru a asigura o administrare optimă a medicamentului de inhalat în plămâni. La pacienții care utilizează AeroChamber Plus® aceasta se poate realiza printr-un inspir continuu, lent și profund prin dispozitivul de tip spacer, fără nici un decalaj între apăsare și inhalare. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.** Se recomandă ca tratamentul cu Foster să nu fie întrerupt brusc. În cazul în care pacienții consideră că tratamentul nu este eficace, se recomandă solicitarea de asistență medicală. Necesitatea utilizării unor doze mai mari de bronhodilatatoare pentru situații "de urgență" indică agravarea bolii de bază și impune reevaluarea tratamentului astmului bronșic. Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului poate pune viața pacientului în pericol, iar acesta trebuie supus unei evaluări medicale urgente. Trebuie avută în vedere necesitatea suplimentării tratamentului cu corticosteroidi, pe cale inhalatorie sau orală sau inițierea tratamentului antibiotic în cazul în care se suspicionează o infecție. Pacienții nu trebuie să înceapă tratamentul cu Foster în timpul unei perioade de exacerbare a bolii sau dacă suferă de astm bronșic în stare de agravare sau deteriorare acută. Reacțiile adverse grave datorate astmului bronșic și exacerbările acestuia pot să apară în timpul tratamentului cu Foster. Pacienții trebuie informați să continue tratamentul, dar să solicite asistență medicală în cazul în care simptomele rămân necontrolate sau se agravează după inițierea tratamentului cu Foster. Similar altor medicamente administrate pe cale inhalatorie, imediat după administrare poate să apară bronhospasm paradoxal cu accentuarea wheezingului și scurtarea respirației. Aceste simptome trebuie tratate imediat cu un bronhodilatator cu acțiune rapidă. Foster trebuie întrerupt imediat, pacientul trebuie evaluat de medic și dacă este necesar se instituie un tratament alternativ. Foster nu trebuie utilizat ca tratament de primă intenție pentru astm bronșic. Pentru tratamentul crizelor de astm bronșic pacienții trebuie instruiți să aibă mereu la îndemână bronhodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune, fie FOSTER (pentru pacienții care utilizează FOSTER ca terapie de întreținere și de ameliorare) sau un alt bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune (pentru pacienții care utilizează FOSTER doar ca terapie de întreținere). Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze Foster zilnic conform recomandărilor, chiar și atunci când sunt asimptomatici. Terapia de ameliorare cu FOSTER trebuie inițiată ca răspuns la simptomatologia astmului bronșic, dar nu în scopul utilizării profilactice, de exemplu înainte de un efort fizic. Pentru aceasta se recomandă utilizarea separată a unui bronhodilatator cu acțiune rapidă. După obținerea controlului simptomelor de astm bronșic, trebuie să se ia în considerare reducerea treptată a dozei de Foster. Evaluarea periodică a pacienților pe parcursul scăderii treptate a dozei este importantă. Trebuie să se utilizeze doza minimă eficace de Foster. Datele privind farmacocinetica după administrarea unei doze unice au demonstrat că utilizarea Foster prin intermediul dispozitivului tip spacer Aerochamber Plus® comparativ cu utilizarea unui inhalator standard, nu crește expunerea sistemică totală la formoterol și reduce expunerea sistemică la beclometazonă 17-monopropionat, în timp ce nivelul nemodificat de dipropionat de beclometazonă care ajunge din circulația sistemică din plămâni crește; cu toate acestea, deoarece expunerea sistemică totală la dipropionatul de beclometazonă și metabolizii săi active nu se modifică, nu există o creștere a riscului de apariție a efectelor sistemice în cazul utilizării Foster cu ajutorul dispozitivului Aerochamber Plus®. Este necesară precauție în cazul trecerii pacienților de la un alt tratament la tratamentul cu Foster, în special în cazul în care există orice motiv de suspiciune a afectării funcției suprarenale în urma tratamentului anterior cu corticosteroidi sistemici. Pacienții transferați de la terapia orală la cea inhalatorie cu corticosteroidi pot prezenta în continuare, pentru o perioadă considerabilă de timp, risc de afectare a rezervei corticosuprarenale. Pacienții care au necesitat tratament cu doze mari de corticosteroidi inhalatori pentru situații "de urgență", pot prezenta, de asemenea, acest risc. Această posibilitate de afectare reziduală trebuie avută în vedere în situații de urgență sau programate pentru care se anticipează că presupun stres și trebuie luat în considerare tratamentul corespunzător cu corticosteroidi. Gradul insuficienței suprarenaliene poate necesita sfatul unui specialist înainte procedurilor programate. **Reacții adverse.** Deoarece Foster conține dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat, tipul și severitatea reacțiilor adverse asociate fiecărui component pot fi anticipate. Nu s-au înregistrat cazuri de reacții adverse suplimentare în urma administrării concomitente a celor două componente. **Clasificarea pe aparate, sisteme și organe:** **Infecții și infestări:** Frecvente - Faringită, candidoză orală; Mai puțin frecvente - Gripă, infecție micotică la nivelul cavității bucale, candidoză orofaringiană și esofagiană, candidoză vulvovaginală, gastroenterită, sinuzită, rinită, pneumonie\*. **Tulburări hematologice și limfatice:** Mai puțin frecvente - Granulocitopenie; Foarte rare - Trombocitopenie. **Tulburări ale sistemului imunitar:** Mai puțin frecvente - Dermatită alergică; Foarte rare - Reacții de hipersensibilitate, inclusiv eritem, edem la nivelul buzelor, feței, ochilor și faringelui. **Tulburări endocrine:** Foarte rare - Supresia funcției glandelor suprarenale. **Tulburări metabolice și de nutriție:** Mai puțin frecvente - Hipokaliemie, hiperglicemie. **Tulburări psihice:** Mai puțin frecvente - Neliniște; Cu frecvență necunoscută\* - Hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie, agresivitate, modificări de comportament (mai ales la copii). **Tulburări ale sistemului nervos:** Frecvente - Cefalee; Mai puțin frecvente - Tremor, amețeli. **Tulburări oculare:** Foarte rare - Glaucom, cataractă. **Tulburări acustice și vestibulare:** Mai puțin frecvente - Otosalpingită. **Tulburări cardiace:** Mai puțin frecvente - Palpitații, prelungirea intervalului QT corectat, modificări ale electrocardiograamei, tahicardie, tahiaritmie, fibrilație atrială\*; Rare - Extrasistole ventriculare, angină pectorală. Foarte rare - Fibrilație atrială. **Tulburări vasculare:** Mai puțin frecvente - Hiperemie, hiperemie facială tranzitorie. **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:** Frecvente - Disfonie; Mai puțin frecvente - Tuse, tuse productivă, iritație faringiană, crize de astm bronșic; Rare - Bronhospasm paradoxal; Foarte rare - Dispnee, exacerbarea astmului bronșic. **Tulburări gastro-intestinale:** Mai puțin frecvente - Diaree, xerostomie, dispepsie, disfație, senzație de arsură la nivelul buzelor, greață, disgezie. **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:** Mai puțin frecvente - Prurit, erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză, urticarie; Rare - Edem angioneurotic. **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:** Mai puțin frecvente - Spasme musculare, mialgie. Mai puțin frecvente - Încetinirea procesului de creștere la copii și adolescenți. **Tulburări renale și ale căilor urinare:** Rare - Nefrită. **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:** Foarte rare - Edeme periferice. **Investigații diagnostice:** Mai puțin frecvente - Creșterea valorii proteinei C reactive, creșterea numărului de trombocite, creșterea valorii acizilor grași liberi în plasmă, creșterea insulinemiei, creșterea valorii corpiilor tononici în sânge, scăderea valorii cortizolului în sânge\*; Rare - Creșterea tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale; Foarte rare - Scăderea densității osoase. \*Un caz de pneumonie nu foarte grav a fost raportat de un pacient tratat cu Foster într-un studiu clinic pivot la pacienți cu bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC). Alte reacții adverse observate cu Foster în studii clinice la pacienți cu bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) au fost reducerea nivelului cortizolului în sânge și fibrilație atrială. **Lista excipienților:** Norfluran (HFA 134a), etanol anhidru, acid clorhidric. Precauții speciale pentru păstrare. Înainte de prima administrare de către pacient: A se păstra la frigider (2-8°C) (timp de maxim 15 luni). După prima administrare: A se păstra la temperaturi sub 25°C (timp de maxim 3 luni). Flaconul conține un lichid sub presiune. A nu se păstra la temperaturi mai mari de 50°C. A nu se perfora flaconul. Soluția de inhalat este conținută într-un flacon presurizat din aluminiu, prevăzut cu valvă dozatoare și introdus într-un dispozitiv de administrare din plastic polipropilenic, prevăzut cu piesă bucală și capac din plastic. Fiecare cutie conține: 1 flacon presurizat ce asigură 180 doze. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. **Deținător APP nr.4092/2011/01-02:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH Gonzagagasse 16-16, 1010 Viena, Austria. **Data revizuirii textului: Septembrie 2019.** Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.



FOTO: SHUTTERSTOCK

# Bolile rare în România, din perspectiva asociațiilor de pacienți

## *Rare diseases in Romania, from the perspective of patients' associations*

**Dorica Dan**

Președinte APWR / ANBRaRo / ARCrare

Autor corespondent: Dorica Dan; e-mail: dorica.dan@eurordis.org

### ABSTRACT

The National Alliance for Rare Diseases Romania (ANBRaRo) was established at the initiative of the Prader-Willi Association of Romania (APWR) in 2007 to bring together the efforts of patients' organizations at the national level and to draw up a national strategy in the field of rare diseases. Today there are 48 organizations enrolled in ANBRaRo, there is a National Rare Diseases Plan integrated in the National Health Strategy 2014-2020 that needs to be updated, 27 accredited centers of expertise and a good collaboration between patients' organizations and specialists. A disease is considered rare if it affects less than 5 people in a population of 10,000 individuals. The number of rare diseases is estimated at 6,000-8,000 (mostly genetic), all of which have certain common characteristics and, although each entity is rare, rare diseases as a whole are common, affecting 6-8% of the European population.

**Keywords:** rare diseases, patients' organisations, national strategy

### REZUMAT

Alianța Națională pentru Boli Rare din România (ANBRaRo) a fost înființată la inițiativa Asociației Prader-Willi din România (APWR) în anul 2007 pentru a reuni eforturile organizațiilor de pacienți la nivel național și pentru a creiona o strategie națională în domeniul bolilor rare. Astăzi sunt 48 de organizații înrolate în ANBRaRo, există un Plan Național de Boli Rare integrat în Strategia Națională de Sănătate 2014-2020 care trebuie actualizat, 27 de centre de expertiză acreditate și o colaborare bună între organizațiile de pacienți și specialiști. O boală este considerată rară dacă afectează mai puțin de 5 persoane la o populație de 10000 de indivizi. Numărul de boli rare este estimat la 6000-8000 (majoritatea de cauză genetică), toate având anumite caracteristici comune și, deși fiecare entitate este rară, luate în ansamblu, bolile rare sunt frecvente, afectând 6-8% din populația europeană.

**Cuvinte-cheie:** boli rare, organizații de pacienți, strategie națională

Primit:  
27.10.2020  
Acceptat:  
09.11.2020

## Definiție

Conform normelor europene (definite de Regulamentul Uniunii Europene privind produsele medicamentoase orfane<sup>(1)</sup>, preluat și de Orphanet), o boală este considerată rară dacă afectează mai puțin de 5 persoane la o populație de 10 000 de indivizi.

**Alianța Națională pentru Boli Rare România – ANBRaRo (www.bolirareromania.ro)** – a fost înființată la inițiativa **Asociației Prader-Willi din România – APWR (www.apwromania.ro)** –, în 2007, pentru a reuni eforturile organizațiilor de pacienți la nivel național și pentru a creiona o strategie națională în domeniul bolilor rare. Din 2011 s-a alăturat și **Asociația Română de Cancere Rare – ARCrare (www.arcrare.ro)**. Astăzi sunt 48 de organizații înrolate în ANBRaRo, există un Plan Național de Boli Rare integrat în Strategia Națională de Sănătate 2014-2020 care trebuie actualizat, 27 de centre de expertiză acreditate și o colaborare bună între organizațiile de pacienți și specialiști. Din păcate, registrele electronice de pacienți sunt o raritate și nu avem un registru național de boli rare, însă serviciile de sănătate digitale încep să fie prezente și chiar rambursate în contextul pandemiei cu SARS-CoV-2. Mai sunt și alte probleme cu care ne confruntăm și care necesită rezolvare: screeningul se face doar pentru două boli rare (în timp ce în Italia se face screening pentru 58 de boli, în Ungaria – pentru 26, iar în Slovacia – pentru 23), nu avem un program național de îngrijire integrată pentru bolile rare, iar programele de nutriție personalizată sunt aproape inexistente. Lista de medicamente inovatoare din Hotărârea de Guvern 720/2008 a fost actualizată de 20 de ori din 2014, iar accesul la tratament pentru pacienți a fost continuu îmbunătățit. Centrul NoRo (www.centrulnoro.ro), deschis de APWR în 2011 la Zalău, este unul dintre cele 27 de centre de expertiză acreditate și singurul centru coordonat de o asociație de pacienți care este în rețea cu centrele de genetică din Oradea, Timișoara, Craiova și Iași, fiind membru într-o rețea europeană de referință.

Numărul de boli rare (BR) este estimat la 6 000-8 000 (majoritatea de cauză genetică), toate având anumite caracteristici comune:

- deși fiecare entitate este rară, luate în ansamblu, BR sunt frecvente, afectând 6-8% din populația europeană;
- debutul poate fi în orice perioadă a vieții;
- pacienții cu BR au afectare multisistemică și risc de transmitere la descendenți;
- multe BR nu au un tratament specific, dar pot beneficia de măsuri de profilaxie primară (prevenirea bolii), secundară (prevenirea manifestărilor bolii) sau terțiară (prevenirea complicațiilor);
- BR reduc calitatea vieții prin dizabilitățile fizice și/sau intelectuale pe care le produc și constituie o cauză majoră de mortalitate prematură;
- persoanele afectate de BR sunt vulnerabile din punct de vedere medical și social;
- cancerele rare sunt boli rare, toate bolile oncologice pediatrice sunt rare;
- BR noi/necunoscute până în prezent sunt descoperite continuu, fără soluții/ghiduri/terapii specifice.

## Impactul medical, social și economic

- Din cauza numărului redus de persoane cu BR, cunoașterea și expertiza medicală sunt limitate și insuficiente.
  - Testele de diagnostic sunt deseori absente sau în număr limitat; diagnosticul BR poate fi întârziat, eronat sau chiar absent, BR fiind în majoritate genetice (cu risc mare de recurență), diagnosticul tardiv ducând, de fapt, la forme complicate ale bolii, dar și la apariția de cazuri noi în familie.
  - Tratamentele aplicate în BR sunt deseori simptomatice, paliative sau chiar inadecvate.
  - Lipsa tratamentelor medicale adecvate și personalizate conduce la instalarea unor dizabilități permanente, pacienții adulți având șanse reduse de integrare/reintegrare pe piața muncii.
  - Accesul pacienților cu BR la serviciile de specialitate și medicamente orfane este dificil, limitat și, deseori, inechitabil.
  - Lipsa politicilor de sănătate adecvate BR limitează fondurile alocate acestui domeniu.
  - În condițiile unor evenimente globale care limitează accesul la servicii medicale și sociale (de exemplu, pandemia de COVID-19), pacienții cu BR sunt în categoria cea mai afectată.
- EURORDIS a publicat rezultatele studiului Rare Barometer Voices privind impactul bolilor rare asupra vieții de zi cu zi<sup>(2)</sup>, arătând că:
- La nivel european, pentru 52% dintre pacienții și familiile evaluate, boala are un impact sever (30%) sau foarte sever (22%) asupra vieții de zi cu zi (de exemplu, capacitatea de a îndeplini sarcini zilnice, funcții motorii și senzoriale, autoîngrijire). În România, rezultatele arată că, pentru 85% dintre pacienții și familiile evaluate, boala are un impact sever (44%) sau foarte sever (41%) asupra vieții de zi cu zi.
  - Timpul necesar îngrijirii este substanțial pentru majoritatea persoanelor care trăiesc cu o boală complexă și pentru aparținătorii care le poartă de grijă, mai ales din cauza nevoilor de îngrijire zilnică și de coordonare a îngrijirilor. În România, timpul alocat îngrijirii zilnice depășește 6 ore/zi pentru 38% dintre respondenți.
  - Majoritatea persoanelor care trăiesc cu o boală rară sunt nevoite să țină legătura cu diferite servicii de sănătate, sociale și comunitare în același timp (în România, 82% efectuează, în intervale scurte de timp, vizite la diferite servicii și specialiști) și această situație li se pare greu de gestionat. În România, pentru 64% dintre respondenți, organizarea îngrijirilor este dificil de gestionat și necesită foarte mult timp (18%), relativ mult timp (36%) sau puțin timp (10%).
  - Majoritatea persoanelor afectate de boli rare și îngrijitorii acestora consideră că specialiștii din serviciile sociale sunt slab pregătiți pentru a le oferi suport (în România, 26% consideră că sunt foarte slab pregătiți și 33%, relativ pregătiți) și că există o lipsă evidentă de comunicare între furnizorii de servicii. În România, 64% dintre respondenți sunt de părere că se comunică foarte prost (34%) sau destul de prost (30%).



- Există o preferință pentru servicii de îngrijire care sprijină autonomia pacienților și a familiilor acestora.
- Absența de la locul de muncă din cauza problemelor legate de sănătate este o provocare serioasă pentru persoanele afectate de boli rare și îngrijitorii acestora.
- Boala are efecte semnificative asupra vieții sociale și de familie, ducând la izolare.

## Situația actuală a pacienților cu boli rare din România

**1. Pacienții cu boli rare sunt răspândiți la nivel național în diferite regiuni, ceea ce impune o intervenție centralizată.** În prezent nu există servicii suficiente la nivel național adresate pacienților cu boli rare, iar problematica abordării bolilor rare este complexă și interdisciplinară (<http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2016/01/Analiza-de-situatie-2016.pdf>).

**2. Îmbunătățirea diagnosticării și asistenței medicale și sociale** în domeniul bolilor rare este asigurată de **furnizarea și diseminarea de informații exacte**, într-o formă adaptată nevoilor profesioniștilor și persoanelor afectate (Comunicarea Comisiei 2008).

**3. Evaluarea stării de sănătate**, efectuată de medicul de familie, ar trebui să cuprindă și **riscul genetic – riscograma. Ar fi bine ca aceasta să fie înscrisă în pachetul de bază de servicii medicale, dar și în măsurile Planului Național de Boli Rare (Conferința Europlan 2014).**

**4. Centrele de expertiză** sunt structuri specializate pentru managementul și asigurarea continuității îngrijirii pacienților cu boli rare. EUCERD a elaborat criteriile de calitate pentru centrele de expertiză în domeniul bolilor rare, care ajută statele membre în dezvoltarea legislației naționale.

**5. „Circuitul pacienților”** este drumul parcurs de pacient din momentul primei consultații la medic în vederea diagnosticării, apoi orientarea sa între serviciile medicale, sociale și educaționale până la finalizarea (finalizarea) tratamentului și integrarea sa în comunitate.

**6. Stabilirea unei strategii pentru cercetarea națională în bolile rare.** Strategia este esențială pentru a identifica proiecte în care putem deveni parteneri sau pentru a iniția proiecte. În momentul de față nu există, pur și simplu, un tratament specific pentru cea mai mare parte a bolilor rare grave care ar fi potențial tratabile. Dezvoltarea terapiilor s-a confruntat mereu cu neînțelegerea mecanismelor fiziopatologice, absența sprijinului pentru etapele timpurii ale dezvoltării clinice și cu neperceperea avantajelor în raport cu costurile de către industria farmaceutică.

**7. Accesul la medicamentele orfane.** În calea accesului la medicamentele orfane există obstacole cauzate de procesul de luare a deciziilor privind tarifarea și rambursarea. Pentru îmbunătățirea situației la nivel național este nevoie de o mai bună colaborare între toate părțile interesate, iar **Consiliul Național de Boli**

**Rare** al Ministerului Sănătății, având rol consultativ, trebuie să-și asume responsabilități în desfășurarea activităților specifice, vizând dezvoltarea cadrului instituțional și implementarea **Planului Național pentru Bolile Rare**.

### 8. E-Sănătate

E-Sănătatea poate contribui în România în mai multe moduri: la stabilirea legăturii între pacienți, la schimbul de baze de date între grupurile de cercetare, la strângerea datelor necesare cercetării clinice, la înregistrarea pacienților care doresc să participe la cercetarea clinică, precum și la prezentarea de cazuri experților, îmbunătățind calitatea diagnosticării și a tratamentului.

**9. Telemedicina** – prestarea de servicii de asistență medicală la distanță prin intermediul TIC (tehnologiei informației și comunicațiilor), reprezintă un alt instrument valoros. Aceasta poate să permită asigurarea transferului de expertiză și informații între serviciile specializate de îngrijire, monitorizarea pacienților la distanță, coordonarea îngrijirii și managementul de caz, instruire la distanță pentru specialiști, dar și pentru pacienți și familii, asigurând o mai mare eficiență a resurselor.

### 10. Registre și baze de date

Registrele și bazele de date reprezintă instrumente esențiale în vederea îmbunătățirii cunoștințelor privind bolile rare, istoricul și evoluția acestora prin colectarea datelor medicale și păstrarea acestora în condiții de siguranță, conform GDPR. ■

## Bibliografie

1. Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind produsele medicamentoase orfane – <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>
2. Juggling care and daily life – The balancing act of the rare disease community – A Rare Barometer survey. [http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/rbv/2017\\_05\\_09\\_Social%20survey%20leaflet%20final.pdf](http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/rbv/2017_05_09_Social%20survey%20leaflet%20final.pdf)

# Imunodeficiențele primare în contextul pandemiei cu SARS-CoV-2

Experiența Centrului de Alergologie și Imunologie, IRGH „Profesor Doctor Octavian Fodor”, Cluj-Napoca

## Primary immunodeficiency in the SARS-CoV-2 pandemic

The experience of “Professor Doctor Octavian Fodor” RIGH Allergy and Immunology Centre, Cluj-Napoca

Irena Nedelea<sup>1,2</sup>, Carina Petricău<sup>1,2</sup>, Carmen Teodora Dobrican<sup>1,2</sup>, Adriana Muntean<sup>1,2</sup>, Diana Deleanu<sup>1,2,3</sup>

1. Disciplina Alergologie și Imunologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

2. Ambulatoriul de Alergologie, Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie „Profesor Doctor Octavian Fodor”, Cluj-Napoca

3. Medicină Internă, Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie „Profesor Doctor Octavian Fodor”, Cluj-Napoca

Autor corespondent: Carina Petricău; e-mail: carina.petricau@yahoo.com

### ABSTRACT

In this report we aim to present our experience with primary immunodeficiency patients included in the National Rare Disease Program registry and consulted at the Allergy and Immunology Department of the „Professor Doctor Octavian Fodor” Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, as well as to review the current understanding of COVID-19 immunopathology followed by possible protective mechanisms against the severe infection in these highly susceptible individuals.

**Keywords:** COVID-19, immune response, immunopathology, pandemic, virus

### REZUMAT

Lucrarea de față se axează pe date teoretice privind imunopatologia COVID-19 și expune experiența Departamentului de Alergologie și Imunologie clinică a Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie „Profesor Doctor Octavian Fodor” referitoare la pacienții cu imunodeficiență primară incluși în registrul Programului Național de Boli Rare, în perioada pandemiei de COVID-19.

**Cuvinte-cheie:** COVID-19, răspuns imun, imunopatologie, pandemie, virus

## Introducere

Coronavirusurile (CoVs) sunt ARN virusuri monocatenare care aparțin subfamiliei *Coronavirinae* și care au capacitatea să producă infecții la o serie de animale, printre care și mamifere. Dintre cele șapte tulpini virale identificate până în prezent drept cauzatoare de boală la om, patru sunt slab patogene (229E, NL63, OC43, HKU1), acestea inducând forme ușoare de boală, respectiv sindromul respirator acut nonsever SARS-CoV-like, și sunt endemice la nivel global. Celelalte trei tulpini sunt înalt patogene și au cauzat infecții potențial letale în ultimii 18 ani. Dintre acestea, SARS-CoV-1, identificat în noiembrie 2002, și MERS-CoV, responsabil de sindromul respirator din Orientul Mijlociu în iunie 2012, au fost ținute sub control înainte să cauzeze pandemii. A treia tulpină înalt patogenă, SARS-CoV-2, a fost identificată la un grup de pacienți cu pneumonie de formă severă în localitatea Wuhan, China, în noiembrie 2019. Boala cauzată de această tulpină se numește COVID-19 și a fost declarată pandemie în martie 2020. Până în prezent au fost confirmate peste 40 de milioane de cazuri. Se cunosc trei tulpini principale ale acestui virus, respectiv tulpinile A, ancestrală, și C, mutantă, responsabile pentru majoritatea infecțiilor din afara Asiei de Est, în Europa și SUA, și tulpina B, identificată predominant la nivelul Asiei de Est<sup>(1)</sup>.

Sub aspect clinic, COVID-19 se remarcă printr-un profil complex, punctat de forme asimptomatice, forme ușoare, moderate sau severe de boală. Similar altor infecții virale, cazurile confirmate reprezintă vârful aisbergului. Se esti-

mează că 60% dintre cazuri îmbracă forme ușoare de boală, iar 10-20% exprimă un profil sever. Mortalitatea raportată la acest moment este de 4% fiind în creștere. La baza aisbergului stau purtătorii asimptomatici, contactii asimptomatici ai indivizilor COVID-19 pozitivi, cei cu manifestări similare COVID-19 care nu se adresează serviciilor medicale sau cei la care testele diagnostice sunt negative. Se estimează că rata rezultatelor fals negative atinge 20% în centrele experimentate și depășește acest prag în alte centre. Toate acestea fac din COVID-19 o boală imposibil de eradicat. În acest context, cunoașterea mecanismelor patologice asociate infecției reprezintă o prioritate.

## Modificările imunopatologice din infecția cu SARS-CoV-2

Coronavirusurile sunt denumite astfel datorită structurii lor, și anume datorită vârfurilor (spike-urilor) care emerg din anvelopa virală, de aproximativ 100 nm, care conferă aspectul de coroană. Anvelopa virală este compusă dintr-un dublu strat lipidic care derivă, de fapt, din membrana organismului-gazdă și patru proteine structurale: E (anvelopă), N (nucleoproteine), M (membrană) și S (spike), alături de câteva proteine nestructurale<sup>(1)</sup>.

Infecția cu SARS-CoV-2 amorsează toate ramurile răspunsului imun. Prima etapă este cea a penetrării epitelului respirator, respectiv a atașării prin intermediul receptorilor ACE2 (angiotensin-convertaza 2), proces dependent de o serinprotează transmembranară (TMPRSS2), care clivează proteinele spike și permite ast-

fel fuziunea virusului cu membranele celulare. Virusul este apoi endocitat în citoplasma celulei infectate. Diverși receptori intracelulari, inclusiv receptorii Toll-like (TLR), sesizează invazia virală. SARS-CoV-2 reglează negativ răspunsul antiviral, prin blocarea acestor receptori și, consecutiv, prin blocarea căilor biologice de apărare antivirală. În acest registru este inclusă secreția insuficientă de interferon gama, citokină cu rol crucial în apărarea antivirală. Replicarea virală de la nivelul celulei infectate include asamblarea proteinelor virale la nivelul aparatului Golgi și al reticulului endoplasmatic și culminează cu eliberarea virionilor infectanți<sup>(1)</sup>.

În fața infecției virale se activează ambele ramuri ale răspunsului imun, respectiv imunitatea înăscută și imunitatea adaptativă. Teoria imunității educate vine să explice profilul mai puțin sever de boală la indivizii vaccinați BCG. Sunt necesare studii comparative privind evoluția cazurilor de COVID-19 la cei vaccinați BCG versus cei nevaccinați pentru a valida această ipoteză. Elementele celulare ale imunității înăscute – macrofage, celule epiteliale activate, celule endoteliale activate – eliberează citokine proinflamatoare, care contribuie la procesele patologice din formele severe de boală, iar unii receptori, precum TLR-3, 7, 8 și 9, activează căi biologice care culminează cu secreția de citokine proinflamatoare. Celulele NK sunt verigi esențiale în apărarea antivirală; acesteaucid celulele infectate viral, fără restricție de histocompatibilitate, prin eliberarea de enzime (granzime, perforine) cu efect citotoxic direct. Celulele dendritice, alături de alte celule specializate prezentatoare de antigen, preiau particulele virale și migrează la nivelul ganglionilor limfatici, unde activează imunitatea adaptativă. Activarea limfocitelor T citotoxice, CD8 pozitive, are potențialul săucidă direct celulele infectate viral, prin mecanisme similare celulelor NK, cu diferența prezenței restricției de histocompatibilitate. Prin interacțiunea celulelor prezentatoare de antigen cu limfocitele T, se diferențiază fenotipul T helper-1 și T helper 17 și crearea consecutivă a unui microclimat biologic inflamator, precum și a celulelor T helper foliculare, care promovează activarea limfocitelor B și diferențierea acestora către celule care secretă anticorpii, plasmocite. IgM este primul izotip secretat, iar acesta atinge un vârf al concentrației plasmatice în ziua a șaptea și se menține ridicat pe parcursul fazei acute. Secreția IgM este urmată de cea a izotipurilor G și A, care, aparent, rămân crescute pe termen lung și au potențialul să funcționeze drept anticorpi neutralizanți, cu rol de protecție împotriva infecției. În prezent nu există un consens privind dinamica nivelului izotipurilor anticorpilor în raport cu infecția cu SARS-CoV-2.

O serie de modificări imunologice au fost raportate în contextul infecției cu SARS-CoV-2<sup>(1)</sup>:

- Limfopenie (sub 20%) – întâlnită în cazurile severe. Aceasta este factor de prognostic negativ.
- Polarizarea unui răspuns T helper-1 și furtuna citokinelor.
- Eozinopenie, fiind un factor de prognostic negativ al evoluției bolii.
- Secreție de anticorpi specifici, IgM în fază acută și IgG în convalescență.

- Nivel înalt de exprimare a citokinelor inflamatoare și a altor reactanți de fază acută (IL-6, -12, -17, -18, IFN-gama, IL-1 beta, TNF-alfa, proteina C reactivă, VSH, procalcitonină, LDH, feritină, fibrinogen, D-dimeri, troponina I, amiloid seric).

Se admite că profilul de boală este condiționat de nivelul expunerii. O doză înaltă a expunerii este asociată cu depășirea mecanismelor naturale de apărare antivirală, limfopenie, răspuns mediat celular și umoral ineficient, furtună a citokinelor și hiperinflamație, traduse prin boală severă, alterare a clearance-ului viral, insuficiență multiplă de organ, cu potențial fulminant. Din contră, expunerea la o doză redusă asociază activarea eficientă a mecanismelor imune de apărare, clearance viral eficient și vindecare sau boală indolentă.

În ceea ce privește fazele clinice ale COVID-19, se disting: sindrom respirator acut fără progresie către pneumonie, cu rezoluție a manifestărilor în aproximativ o săptămână, faza de pneumonie, cu rezoluție în aproximativ două săptămâni, și faza severă, de furtună a citokinelor, sepsis, insuficiență multiplă de organ, coagulare intravasculară diseminată și deces.

## Experiența Centrului de Alergologie și Imunologie, IRGH „Profesor Doctor Octavian Fodor”, Cluj-Napoca

Pacienții cu imunodeficiențe primare prezintă un risc înalt de infecții cu potențial letal, ceea ce îi plasează, ipotetic, în categoria celor susceptibili la forme severe de infecție cu SARS-CoV-2. Subgrupul pacienților cu imunodeficiență primară variabilă și boală pulmonară cronică asociată, cu bronșiectazii secundare infecțiilor pulmonare recurente și/sau în urma diagnosticului întârziat, are risc crescut de profil sever al infecției cu SARS-CoV-2.

Din cei 49 de pacienți aflați în evidența centrului nostru (tabelul 1), incluși în Programul Național de Boli Rare – Imunodeficiență Primară, șapte au prezentat manifestări respiratorii (tuse uscată/productivă, producție de spută, dispnee), fără anchetă epidemiologică pozitivă, context în care s-a respectat definiția de caz și nu au fost testați; manifestările au fost interpretate în contextul afectării cronice pulmonare secundare imunodeficienței comune variabile. S-au efectuat teste PCR pentru trei persoane potențial infectate cu SARS-CoV-2, astfel: pacientul numărul 7 a prezentat o exacerbare a astmului, sindrom febril și stare de rău generalizată, pacientul numărul 8 a prezentat dispnee, astenie marcantă și mialgii, pacientul numărul 11 a prezentat tuse productivă, dispnee, febră și frison, fiind internat două săptămâni pentru pneumonie virală bilaterală. Testele PCR efectuate la aceștia au fost negative. Nu putem exclude posibilitatea unor rezultate fals negative. Pacientul numărul 23 a fost confirmat cu infecție indolentă SARS-CoV-2, fiind testat în contextul unui contact direct cu un caz confirmat. La acest pacient, testele s-au negativat în aproximativ șase săptămâni, timp în care a rămas asimptomatic.

De asemenea, pacientul numărul 21 a fost confirmat cu COVID-19 în formă ușoară, paucisimptomatică, cu rezoluția simptomelor la o săptămână de la debut.

În prima parte a pandemiei (martie-aprilie 2020), ca urmare a restricțiilor de călătorie legate de COVID-19, pacienții nu s-au putut adresa serviciului nostru în vederea continuării terapiei substitutive cu imunoglobulină intravenoasă, care presupune spitalizare de zi. Astfel, nivelul IgG la aceștia (tabelul 1) a fost, în medie, sub valorile normale, cu excepția pacienților tratați cu imunoglobuline administrate subcutanat, la domiciliu. Hipogamaglobulinemia aduce cu sine riscul de infecții severe. Numărul de limfocite a variat semnificativ, de la

limfopenie marcată la limfocitoză în contextul suprapunerii de boli limfoproliferative, leucemii limfocitare cronice asociate (interval: 360-82.000/mm<sup>3</sup>, medie: 3.841/mm<sup>3</sup>) – tabelul 1.

Având în vedere evoluția favorabilă a cazurilor de boală COVID-19 la pacienții aflați în evidența noastră cu imunodeficiență primară, se ridică ipoteza prezenței unor factori de protecție față de infecția cu SARS-CoV-2 la această categorie de indivizi, considerați a fi la risc pentru boală severă.

**Tabelul 1** Satusul imun al pacienților cu imunodeficiență comună variabilă în pandemia de COVID-19

Nr pacient	Vârsta (ani)	Sex	Test SARS-CoV-2	Cale de administrare	IgG (mg/dl)	IgA (mg/ml)	IgM (mg/ml)	Limfocite (mm <sup>3</sup> )
1	44	M	NA	SC	1086	6	14	570
2	64	M	NA	SC	745	56	20	1000
3	54	M	NA	SC	715	18	25	1980
4	73	M	NA	IV	729	77	17	1280
5	62	F	NA	IV	658	11	9	1140
6	25	M	NA	IV	48	7	8	2500
7	41	F	PCR negativ	IV	231	7	8	1330
8	32	M	PCR negativ	IV	714	134	30	2250
9	49	F	NA	IV	593	94	34	3400
10	58	M	NA	IV	698	144	205	950
11	34	M	PCR negativ	IV	337	100	7	660
12	64	F	NA	IV	445	66	17	1700
13	56	M	NA	IV	549	19	177	1620
14	50	F	NA	SC	655	6	4	2060
15	48	F	NA	IV	614	115	116	1700
16	80	F	NA	IV	466	36	7	82000
17	42	M	NA	SC	579	8	6	14250
18	29	F	NA	IV	285	7	36	940
19	62	M	NA	IV	684	13	23	2510
20	41	F	PCR pozitiv	SC	823	7	3	1830
21	68	F	NA	SC	834	83	126	1450
22	68	F	NA	IV	362	15	9	6230
23	51	M	PCR pozitiv	IV	55	8	4	1110
24	62	F	NA	IV	498	71	98	2270
25	42	M	NA	IV	88	6	3	1510
26	55	M	NA	IV	22	7	5	1600
27	74	M	NA	IV	394	65	64	1000
28	58	F	NA	SC	680	6	1	740
29	61	F	NA	IV	566	75	9	1850
30	50	F	NA	IV	1184	210	295	1530
31	46	F	NA	SC	550	7	3	950
32	61	F	NA	SC	605	19	23	1500
33	62	M	NA	IV	602	158	37	1400
34	67	F	NA	IV	431	42	7	1070
35	39	M	NA	IV	766	92	90	1200
36	66	M	NA	IV	355	7	77	1320
37	20	F	NA	IV	120	8	5	2550
38	50	F	NA	IV	164	8	5	1550
39	40	M	NA	SC	699	6	5	1930
40	62	F	NA	IV	757	58	217	360
41	68	M	NA	IV	451	12	10	1880
42	68	M	NA	SC	747	51	23	13670
43	50	M	NA	IV	605	175	61	1840
44	61	F	NA	SC	885	7	4	1250
45	26	F	NA	IV	63	7	6	1670
46	50	F	NA	IV	335	8	1	2680
47	63	F	NA	SC	380	12	6	2200
48	74	F	NA	IV	588	25	22	1700
49	61	F	NA	IV	284	8	2	2530

NA = Not applicable

Următoarele date ar putea fi argumente în favoarea ipotezei că indivizii cu imunodeficiență comună variabilă exprimă mecanisme de protecție împotriva infecției severe cu SARS-CoV-2.

### Susceptibilitate redusă față de infecții virale

Pacienții cu imunodeficiență primară predominant umorală sunt vulnerabili față de infecții cu bacterii încapsulate și mai puțin predispuși la infecții virale. Pacienții cu agamaglobulinemie Bruton sunt totuși susceptibili la un număr limitat de infecții virale (norovirus și enterovirus), în timp ce pacienții cu imunodeficiență comună variabilă pot prezenta infecții cu rinovirusuri, norovirusuri și herpesvirusuri<sup>(2)</sup>.

### Deficit de răspuns imun mediat prin limfocitele B

Pacienții cu agamaglobulinemie prezintă deficit sever de limfocite B, în timp ce pacienții cu imunodeficiență comună variabilă prezintă un număr variabil de limfocite B disfuncționale, cu o reducere marcantă a limfocitelor B CD27+ mature. Astfel, postulăm că lipsa răspunsului adecvat al limfocitelor B poate asocia o eliberare redusă de citokine. S-a demonstrat că celulele B mature produc IL-6 pentru a favoriza formarea centrului germinal<sup>(2)</sup>. Tratamentele anti-COVID-19 pot viza nu doar blocarea citokinelor implicate în procesele patologice ale formei severe de infecție, ci și limitarea implicării limfocitelor B, monocitelor și celulelor dendritice în profilul inflamator al bolii<sup>(2)</sup>.

### Deficitul receptorului IL-6

Recent s-a constatat că unii indivizi cu imunodeficiență primară prezintă defecte genetice la nivelul diferitelor componente ale căii biologice mediate prin IL-6. Spencer et al.<sup>(3)</sup> și Nahum et al.<sup>(4)</sup> au raportat cazuri cu deficit de funcție al receptorilor pentru IL-6. Deși acestor pacienți le lipsește exprimarea unui lanț funcțional al IL-6R, s-a considerat inițial că, prin legarea coreceptorului gp130, celulele imune își păstrează capacitatea de răspuns la IL-6. Această ipoteză nu a fost validată, alterarea semnalizării prin IL-6 R conducând la pierderea completă a receptivității la IL-6 la acești pacienți<sup>(4)</sup>. Astfel, chiar dacă IL-6 este produs de celulele imune ca răspuns la infecție, un subgrup de pacienți cu deficit imun primar demonstrează o pierdere completă a capacității de răspuns față de IL-6. O metodă accesibilă pentru a demonstra lipsa activității fiziologice a IL-6 poate fi nivelul disproporționat de scăzut al CRP (sintetizat în mod normal prin răspunsul hepatocitelor la IL-6), spre deosebire de IL-6 seric ridicat<sup>(4)</sup>.

### Răspuns alterat prin receptorii Toll-like

Receptorii Toll-like (TLR) sunt un grup de receptori de recunoaștere esențiali în răspunsul imun înăscut<sup>(5)</sup>. TLR care detectează acizii nucleici virali (TLR 3, 7, 8 și 9) sunt exprimați la nivelul membranei endozomice intracelulare. TLR7 răspunde la virusuri cu acid ribonucleic monocatenar (ssRNA)<sup>(5)</sup>, cum ar fi SARS-CoV-2. Acesta este exprimat la nivelul membranei endozomilor din celulele dendritice plasmatic și limfocitele B, care abundă în țesutul pulmonar<sup>(6)</sup>. Semnalizarea în celulele imune umane prin TLR7 este recunoscută în declanșarea producției de citokine proinflamatoare, inclusiv TNF-alfa, IL-6, IL-1b, IL-12 și Interferon-alfa<sup>(5)</sup>. Se ridică întrebarea dacă furtuna de citokine din contextul COVID-19 ar putea fi rezultatul semnalizării prin TLR7 în celulele imune de la nivel pulmonar în fața infecției virale. S-a demonstrat că anumite căi de activare TLR sunt afectate în imunodeficiența comună variabilă, în special TLR 7 și TLR 9, ceea ce ar putea fi un mecanism de protecție împotriva formelor severe de COVID-19 la acești indivizi<sup>(7,8)</sup>.

### Terapia substitutivă cu imunoglobuline

Terapia de substituție cu imunoglobuline este singura opțiune terapeutică pentru pacienții cu imunodeficiență comună variabilă și agamaglobulinemie. Aceasta exercită efecte imunomodulatoare și antiinflamatoare, scade riscul de infecții prin normalizarea nivelului de anticorpi neutralizanți, cu rol protector în general, precum și țintit, prin conținutul de anticorpi împotriva altor coronavirusuri care reacționează încrucișat cu SARS-CoV-2<sup>(9,10)</sup>. Substituția cu imunoglobuline administrate intravenos în doze mari (25 g/zi timp de 5 zile), utilizată în toate cazurile raportate de COVID-19 și imunodeficiență comună variabilă, a avut rezultate favorabile.

### Concluzii

Deși indivizii cu imunodeficiență predominant umorală prezintă un risc ridicat pentru patologii infecțioase, pacienții aflați în evidența noastră cu imunodeficiențe primare, aflați sub tratament de substituție cu imunoglobuline, au arătat o rată redusă de exprimare a bolii COVID-19, sub aspectul incidenței și al formei clinice a infecției. Ne punem întrebarea dacă nu există unii posibili factori de protecție împotriva infecției sau a dezvoltării de forme severe de COVID-19 care ar putea fi puși în relație cu defectele imunologice asociate imunodeficienței. ■

### Bibliografie

- Sokolowska M, Lukaszik Z, Agache I, et al. Immunology of COVID-19: mechanisms, clinical outcome, diagnostics and perspectives – a report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2020.
- Quinti I, Lougaris V, Milito C et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):211-213.e4.
- Spencer S, Bal SK, Egner W, Allen HL. Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy and abnormal responses. *Journal of Experimental Medicine*. 2019;216(9):1986-1998.
- Nahum A, Sharfe N, Broides A, Dadi H, et al. Defining the biological responses of IL-6 by the study of a novel IL-6 receptor chain immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):1011-1014.
- Petes C, Odoardi N, Gee K. The Toll for Trafficking: Toll-Like Receptor 7 Delivery to the Endosome. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1077.
- Platinga M, Hammad H, Lambrecht BN. Origin and functional specializations of DC subsets in the lung. *Eur J Immunol*. 2010;40:2112-2118.
- Yu JE, Knight AK, Radigan L, Marron TU, Zhang L, et al. Toll-like receptor 7 and 9 defects in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):349-356.e3.
- Yu JE, Dockray R, Radigan C, Cunningham-Rundles C. TLR7 Activation is Defective in Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):168-169.
- Aljaberi R, Wishah K. Positive Outcome in a COVID-19 patient with Common Variable Immunodeficiency after IVIG. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2020;125(3):349-350.
- Liu X, Cao W, Li T. High-Dose Intravenous Immunoglobulins in the Treatment of Severe Acute Viral Pneumonia: The Known Mechanisms and Clinical Effects. *Front Immunol*. 2020;11:1660.

# Un caz de edem facial poate fi o provocare de diagnostic și tratament

## *A case of facial edema can be a challenge of diagnosis and treatment*

Noémi-Anna Bara<sup>1</sup>, Valentin Nădășan<sup>1,2</sup>

1. Centrul de Expertiză de Angioedem Ereditar, Târgu-Mureș

2. Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade”, Târgu-Mureș

Autor corespondent: Noemi-Anna Bara; e-mail: noemi.bara@yahoo.com

### ABSTRACT

Facial swelling is a medical emergency, which in the absence of a proper treatment can lead to upper airway obstruction and death by asphyxiation. Establishing the mediator involved in the causal mechanism, histamine or bradykinin, is essential. Histamine-mediated angioedema responds well to treatment with antihistamines, corticosteroids and epinephrine, but the bradykinin-mediated swelling requires kallikrein-bradykinin system targeted therapy. In some cases, the two types of angioedema may be present simultaneously and it is necessary to apply both forms of treatment. In this article we will present the case of a patient known with hereditary angioedema who had a facial attack associated with laryngeal edema after two bee stings.

**Keywords:** angioedema, bradykinin, hereditary angioedema, histamine

### REZUMAT

Edemul facial este o urgență medicală, care, în lipsa tratamentului corespunzător, poate duce la obstrucția căilor respiratorii superioare și la deces prin asfixiere. Stabilirea mediatorului implicat, histamina sau bradikina, este esențială. Edemul mediat de histamină răspunde la tratamentul cu antihistaminice, corticosteroizi și, la nevoie, cu epinefrină, iar cel mediat de bradikinină necesită tratament țintit pe sistemul kalikreină-bradikinină. În unele cazuri, cele două tipuri de angioedem pot fi prezente simultan și este nevoie de aplicarea ambelor forme de tratament. În acest articol vom prezenta cazul unui pacient cunoscut cu angioedem ereditar care a avut un edem facial asociat cu edem laringian după două înțepături de albină.

**Cuvinte-cheie:** angioedem, bradikinină, angioedem ereditar, histamină

## Introducere

**Angioedemul** este o reacție locală, autolimitată la nivelul țesutului subcutanat și/sau submucos, cauzată de creșterea temporară a permeabilității vasculare ca urmare a descărcării unor substanțe vasoactive. Se poate manifesta ca o entitate de sine stătătoare sau, mai frecvent, apare asociat cu urticaria. Aceasta din urmă se manifestă prin leziuni papulo-eritematoase, tranzitorii, migratoare și pruriginoase, localizate în dermul superficial.

Din punctul de vedere al mecanismului de producere, angioedemul poate fi mediat de histamină, bradikinină sau de alți mediatori<sup>(1,2)</sup>. În acest articol ne vom rezuma la formele produse de histamină și bradikinină (figura 1).

## Angioedemul histaminergic

Este cea mai frecventă formă de angioedem. De obicei se asociază cu urticarie și în marea majoritate a cazurilor este mediat de IgE<sup>(1)</sup>, motiv pentru care se numește și angioedem alergic. În această formă, descărcarea de histamină are loc în urma degranulării mastocitare, prin legarea specifică a antigenului de molecula de IgE specifică. Antigenul declanșator poate fi reprezentat de veninul de insecte (cel mai frecvent, albină sau viespe), alimente sau medicamente<sup>(1,2)</sup>. Această formă de angio-

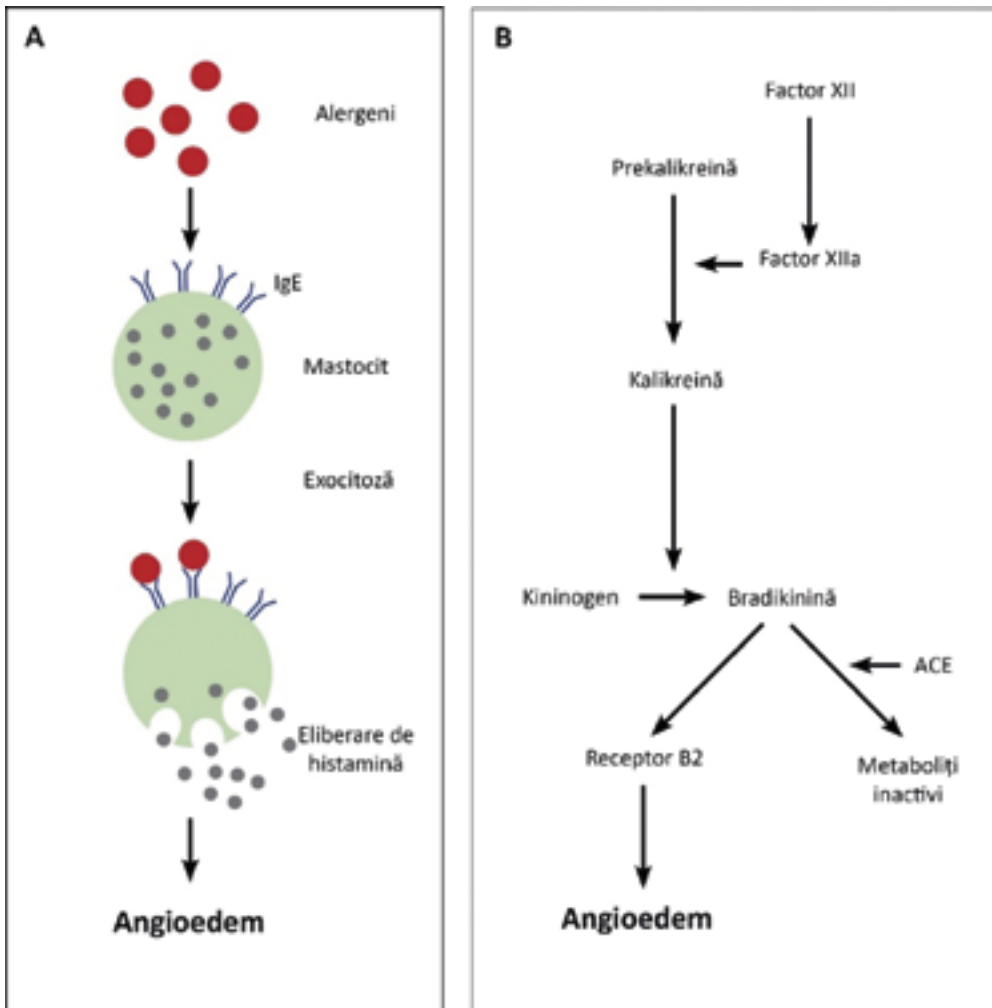
dem reacționează bine la tratamentul cu antihistaminice, corticosteroizi sau epinefrină. De obicei, sub acest tratament, edemul se rezolvă în decurs de 24-37 de ore.

Reacțiile IgE la înțepătura de albină se clasifică în reacții normale (locale), reacții locale extinse și anafilaxie.

Reacția locală (normală) se manifestă prin eritem, edem și durere la locul înțepăturii și dispare în câteva ore. De obicei, nu necesită tratament medicamentos.

Reacția locală extinsă apare sub formă de eritem și edem care se extinde pe o arie mai mare de 10 cm de la locul înțepăturii, atinge un maxim în decurs de 24-48 de ore și poate dura chiar până la 10 zile. Uneori se asociază cu astenie, fatigabilitate sau greață. Tratamentul constă din administrarea de antihistaminice și antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). În unele cazuri este necesar tratamentul cu corticosteroizi sistemici.

Anafilaxia este reacția clinică cea mai severă la înțepătura de albine. Poate să apară la orice vârstă, este o reacție de obicei rapidă (în primele 15 minute după înțepare) și poate amenința viața. Simptomele sunt identice cu cele din anafilaxia de altă cauză: prurit generalizat, urticarie, roșeață, angioedem cu evoluție posibilă spre edem al căilor respiratorii superioare, bronhospasm, hipotensiune arterială, tahiaritmii și colaps circulator. Hipotensiunea poate să apară și fără urticarie sau angioedem.



**Figura 1.** Reprezentarea schematică a mecanismelor biochimice responsabile de angioedemul mediat de histamină (A) și bradikinină (B)<sup>(1)</sup>  
**ACE** – enzima de conversie a angiotensinei;  
**IgE** – imunoglobulină E

## Angioedemul mediat de bradikinină

Angioedemul mediat de bradikinină este cea mai frecventă formă de angioedem nonhistaminergic și are două tipuri: forma ereditară (cu deficiența sau valori normale de C1-INH) sau cea dobândită (cu deficiența de C1-INH) și cea cauzată de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA).

*Angioedemul ereditar* (AEE) este o boală genetică rară, cauzată în marea majoritate a cazurilor de o mutație la nivelul genei responsabile de sinteza C1-inhibitor esterazei (C-INH), care duce fie la scăderea cantitativă a acestei enzime (AEE tip 1), fie la disfuncția ei (AEE tip 2)<sup>(3)</sup>. Ca urmare, apare activarea spontană și imprevizibilă a sistemului complementului și de contact cu eliberarea de bradikinină, responsabilă de extravazarea lichidului intravascular și de apariția recurentă a simptomelor tipice. Aproximativ 75% dintre pacienți au istoric familial pozitiv, iar restul reprezintă mutații spontane. Prevalența bolii este de aproximativ 1/50000 de locuitori<sup>(1,4)</sup>.

În anul 2000 s-a descris și a treia formă de AEE, cu valori normale de C1-INH (AEE-nC1-INH)<sup>(5)</sup>. Prevalența acestei forme este necunoscută, dar este mai mică decât a AEE tip 1 și AEE tip 2. Clinic, se manifestă similar cu AEE cu deficiența de C1-INH. Din punctul de vedere al mutației genetice identificate, s-au descris șase subclase: cu mutație genetică la nivelul factorului de coagulare XII

(AEE-FXII), cu mutație genetică la nivelul plasminogenului (AEE-PLG), a angiotensinei 1 (AEE-ANGPT1), a kininogenului 1 (AEE-KNG1) sau la nivelul mioferlinei, fără a se cunoaște cu exactitate, deocamdată, rolul acestora în patogenia acestei afecțiuni. Cea mai mare parte a cazurilor de AEE-nC1-INH este reprezentată de forma idiopatică (AEE-UNK), variantă la care nici cauza și nici fiziopatologia nu sunt cunoscute, dar manifestările clinice sunt similare<sup>(6)</sup>.

Boala se manifestă prin episoade recurente de edeme spontane care apar imprevizibil și au o localizare aleatorie. Pot fi afectate extremitățile, abdomenul, organele genitale, fața și laringele. Factorii declanșatori nu sunt bine înțeleși. Netratate, atacurile pot dura între 1 și 9 zile și frecvent necesită spitalizare. Atacurile anterioare nu sugerează localizarea celor care vor urma.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente, de obicei disconfortul împiedicând pacientul să-și poată continua viața în mod normal. Între atacuri nu necesită spitalizare, dar pacienții pot să lipsească de la muncă sau de la școală.

Atacurile faciale reprezintă cea mai deranjantă manifestare a AEE. Desfigurarea temporară afectează în mod marcant viața socială. Atacurile faciale se soldează în aproape 30% dintre cazuri cu edem glotic și risc de asfixiere.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere severă, ocluzie intestinală, greață, vărsături, uneori diaree și deshidratare. Durata tipică a atacului abdominal este de trei zile. Atacurile necesită frecvent spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează deseori cu intervenții chirurgicale inutile.

## Angioedemul dobândit prin deficiență de C1-INH

Este o afecțiune foarte rară, cu o prevalență de 1:100000 – 1: 500000 de locuitori<sup>(1,7)</sup>. Clinic, se manifestă similar cu forma ereditară a deficienței de C1-INH, însă simptomele apar mai târziu, de obicei după vârsta de 40 de ani. În această formă de angioedem, deficiența de C1-INH apare ca urmare a consumului crescut al acesteia de către un țesut limfoproliferativ sau este neutralizat de anticorpii anti-C1-INH<sup>(1,7)</sup>. În unele cazuri, factorul declanșator al scăderii nivelului de C1-INH nu s-a putut identifica<sup>(8)</sup>.

## Angioedemul indus de IECA

Această formă de angioedem apare ca urmare a acmulării de bradikinină prin blocarea enzimei de conversie a angiotensinei, cu rol în degradarea acestei substanțe vasoactive<sup>(9)</sup>. Are o prevalență de 0,1-1,6%<sup>(1,10)</sup>. Simptomele apar de obicei la nivelul feței și al căilor respiratorii superioare. Au fost însă descrise și cazuri de afectare a sistemului gastrointestinal<sup>(11)</sup>. Edemul este de obicei asociat cu eritem nepruriginos și se remite spontan în aproximativ 24-72 de ore.

Angioedemul nonhistaminergic asociat cu alte medicamente, cum ar fi AINS, unele antibiotice, blocanții de receptori de angiotensină, sau edemul asimetric cauzat de tratamentul cu plasminogen tisular recombinant sunt produse prin alte mecanisme și nu constituie tema discuției acestei lucrări.

## Prezentare de caz

Un pacient în vârstă de 38 de ani, de sex masculin, s-a prezentat la serviciul de urgență cu edem facial asociat cu senzație de nod în gât și disfagie. Edemul a apărut cu aproximativ 10 ore înainte, la o oră și jumătate după două înțepături de albină, și s-a agravat progresiv. Înțepăturile au fost la nivelul feței și scalpului, cu o diferență de o oră și jumătate între ele (orele 13.00, respectiv 14.30). Pacientul a aplicat local comprese reci și la ora 21.00 și-a autoadministrat o fiolă de Firazyr 30 mg subcutanat, la 30 de minute de la apariția senzației de nod în gât și a disfagiei. Pacientul este cunoscut cu angioedem ereditar prin deficiență de C1-inhibitor esterază, pentru care utilizează tratament on-demand cu Firazyr. La serviciul de urgență (ora 23.00) i s-a administrat hidrocortizon hemisuccinat și antihistaminic, tratament care i s-a prescris și pentru administrare la domiciliu, timp de 5 zile. A fost externat la trei ore de la administrarea tratamentului. La două zile după acest episod, urmând medicația recomandată (antihistaminic și corticosteroizi), pacientul s-a prezentat din nou la serviciul de urgență cu edem facial sever, unde i s-au administrat 2 U de plasmă proaspăt congelată, hidrocortizon și antihistaminice, cu evoluție

favorabilă, cu dispariția completă a edemului la două zile după administrarea de plasmă. Pacientul nu are antecedente de hipersensibilitate la alergeni respiratorii, alimentari sau venin de albină și viespe, nu utilizează inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA) sau alte medicamente.

## Discuție

În cazul prezentat anterior se ridică problema dacă edemul facial a fost histaminergic/alergic cauzat de înțepăturile de albină sau un atac facial de angioedem ereditar, mediat de bradikinină, cauzat de traumatismul local în urma înțepăturilor. Această distincție este important de stabilit în vederea instituirii tratamentului corespunzător, edemul facial fiind o urgență medicală, care în lipsa tratamentului corespunzător se poate asocia cu edem laringian și poate duce la deces prin asfixiere.

Angioedemul histaminergic reacționează bine la tratamentul cu antihistaminice, corticosteroizi și epinefrină, dar cel mediat de bradikinină necesită tratament specific ținut pe sistemul kallikreină-bradikinină.

Cu toate că doar pe baza manifestărilor clinice este greu de diferențiat edemul histaminergic de cel mediat de bradikinină, există totuși câteva caracteristici orientative, de ajutor, pentru stabilirea mecanismului de producere (figurile 2 și 3)<sup>(1,12,13)</sup>:

- Urticaria se întâlnește frecvent în asociere cu edemul histaminergic, dar nu apare în cel mediat de bradikinină. Conform unui studiu canadian, urticaria apare în 29,8% din cazurile cu angioedem produs de alimente, medicamente sau înțepături de insecte<sup>(14)</sup>.
  - Viteza de debut a edemului – în angioedemul mediat de histamină, edemul se formează de obicei rapid, în decurs de 1 oră sau chiar mai puțin, pe când în cel mediat de bradikinină se dezvoltă lent, în decurs de mai multe ore, și durează în medie 48-72 ore sau chiar 7-9 zile fără tratamentul specific (figurile 3 și 4). Au fost descrise însă și cazuri de edem laringian fulminant în AEE, cu deces în 20 de minute de la debutul atacului<sup>(15)</sup>.
  - În angioedemul mediat de bradikinină, afectarea tractului gastrointestinal se întâlnește frecvent. Conform unor studii, 50% dintre atacuri au localizare abdominală<sup>(1,16)</sup>.
  - În ceea ce privește răspunsul la tratament, așa cum s-a amintit anterior, cel mediat de histamină răspunde la tratamentul cu antihistaminice, corticosteroizi sau epinefrină, pe când cel mediat de bradikinină nu răspunde sau răspunde foarte puțin. Acesta din urmă necesită tratament specific care vizează sistemul kallikreină-bradikinină. Acestea sunt reprezentate de concentratul de C1-INH (derivat din plasmă sau forma recombinantă), blocantul de receptor de bradikinină de tip 2 sau inhibitorul de kalikreină plasmatică. În caz de indisponibilitate a acestora, se indică administrarea de plasmă proaspăt congelată.
- Stabilirea diagnosticului de certitudine, ca și în alte patologii, impune efectuarea testelor de confirmare (testare cutanată, determinarea de IgE specifice, teste de



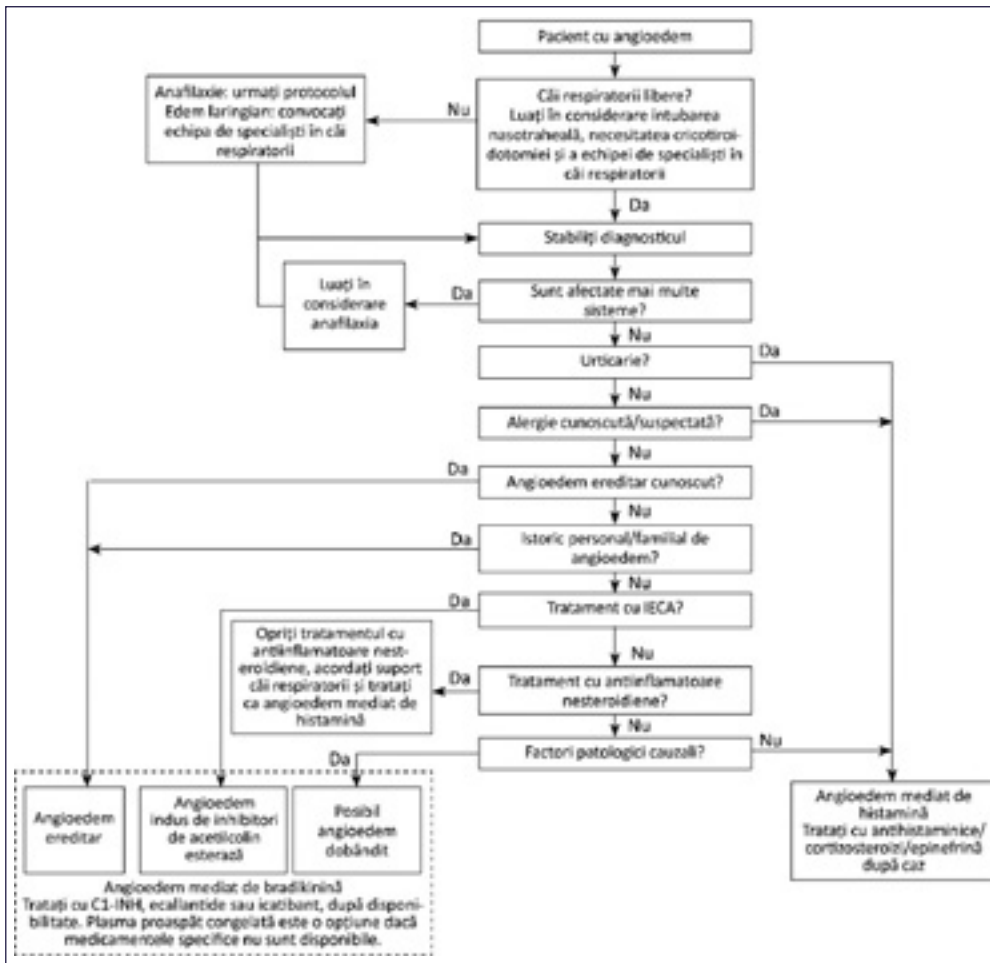


Figura 2. Algoritm de diagnostic al angioedemului în unitățile de urgență<sup>(1)</sup>

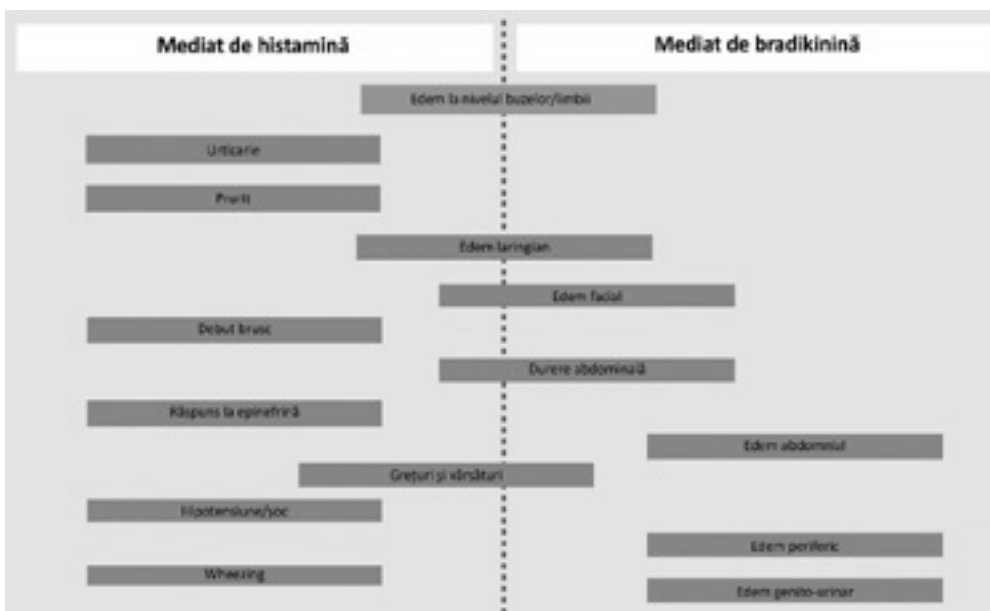
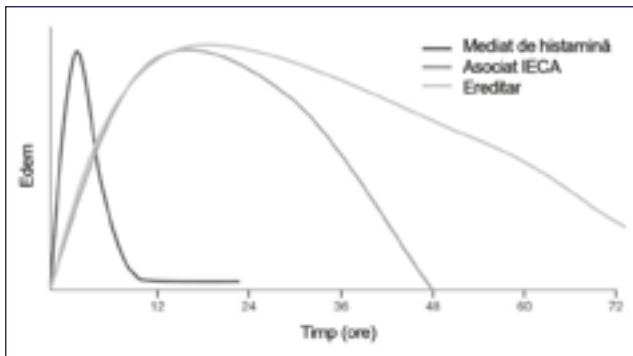


Figura 3. Diferențierea angioedemului mediat de histamină, respectiv de bradikinină<sup>(1)</sup>

provocare orală, confirmarea deficienței de C1-INH etc.). Edemul facial sau/și cel laringian sunt însă situații de urgență, când nu se poate aștepta rezultatul acestor teste, fiind nevoie de intervenție imediată, astfel încât se va institui tratament bazat pe simptomele clinice și de datele din anamneză (figurile 4 și 2).

În cazul unui edem sever de căi respiratorii superioare, care nu oferă timpul necesar pentru investigații supli-

mentare, se va urmări protocolul de urgență aplicat în caz de anafilaxie, la nevoie cu efectuarea de cricotrotomie/tracheostomie sau intubare<sup>(1,17)</sup>. În cazul pacienților cu stridor sau răgușeală, pentru stabilirea gradului de afectare a căilor respiratorii superioare, vizualizarea acestora prin efectuarea laringoscopiei pe cale nazofaringiană este utilă<sup>(1,12)</sup>. De intubare este nevoie mai frecvent în caz de edem laringian sau faringian, și mai



**Figura 4.** Reprezentare schematică a debutului și duratei atacului de angioedem. Atacurile de angioedem mediat de histamină au tendința de a apărea și dispărea brusc. Angioedemul mediat de bradikinină apare de obicei mai lent și poate persista până la 5 zile, deși angioedemul indus de IECA va dispărea în mai puțin de 48 de ore după întreruperea tratamentului<sup>(1)</sup>

puțin în caz de edem facial sau al limbii. De asemenea, incidența intubării crește odată cu vârsta<sup>(1,18)</sup>. Ca o regulă generală, în cazul edemului localizat în fața arcadelor dentare, intervenția medicamentoasă este suficientă. În cazul celui situat în zona posterioară a dinților, de obicei este nevoie și de intervenție mecanică<sup>(1,19)</sup>. În caz de intubare, ca primă alegere se ia în considerare calea endotraheală sau cea nazofaringiană<sup>(1,12)</sup>.

Angioedemul mediat de bradikinină afectează în special fața și limba, fiind posibilă și de obstrucția căii orofaringiene. De obicei, calea nazală nu este afectată, motiv pentru care, la nevoie, intubarea nazofaringiană trebuie considerată ca prima alegere terapeutică și nu se recomandă folosirea dispozitivelor supraglotice. Deoarece angioedemul mediat de bradikinină poate fi indus/exa-

cerbat de trauma locală, aceste proceduri nu sunt lipsite de riscuri.

După stabilizarea căilor respiratorii, trebuie depuse toate eforturile în vederea stabilirii mecanismului de producere a edemului pentru elaborarea conduitei corecte de tratament.

În cazul prezentat, chiar dacă pacientul și-a autoadministrat tratamentul specific de urgență pentru un eventual atac de angioedem ereditar, deoarece acesta nu s-a ameliorat suficient, la serviciul de urgență s-a hotărât administrarea de tratament antihistaminic și corticosteroidi, pentru o presupusă reacție histaminergică la înțepătură de albine. Agravarea edemului la două zile postînțepătură sub tratament antihistaminic și corticosteroid și, mai ales, ameliorarea rapidă după tratamentul cu plasmă proaspăt congelată susțin ideea că acesta a fost un atac de angioedem ereditar mediat de bradikinină. Concluzia este întărită și mai mult de faptul că valorile de IgE specifice la venin de albină și viespe, determinate ulterior, au fost negative.

## Concluzii

Edemul facial este o urgență medicală, amenințătoare de viață, care, în lipsa tratamentului adecvat, poate duce la edem laringian și deces prin asfixiere. Cu toate că doar pe baza simptomelor clinice este greu de identificat mediatorul cauzal, anamneza atentă este importantă în orientarea diagnosticului către mecanismul de producere și, astfel, în alegerea tratamentului corect. La un pacient cu diagnosticul confirmat de angioedem ereditar se ia întotdeauna în considerare edemul mediat de bradikinină, dar acesta nu exclude apariția simultană a unui mediat de histamină și, la nevoie, necesitatea tratamentului combinat. ■

## Bibliografie

- Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med.* 2017;10(1):15.
- Bernstein JA, Moellman J. Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *Int J Emerg Med.* 2012;5:39.
- Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al.; HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012;67:147–57.
- Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:458–67.
- Maurer et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Org J.* 2018;11(5).
- Betschel et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:72.
- Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:14.
- Wu MA and Castelli R. The Janus faces of acquired angioedema: C1-inhibitor deficiency, lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Chem Lab Med.* 2015; aop.
- Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:195–209.
- Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60:8–13.
- Benson BC, Smith C, Laczek JT. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced gastrointestinal angioedema: a case series and literature review. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:844–9.
- Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA Jr., et al.; American College of Allergy Asthma & Immunology (ACAAI); Society for Academic Emergency Medicine (SAEM). A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014;21:469–84.
- Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, Hughan C, Kamara M, Wood P, et al. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2013;20:10–7.
- Felder S, Curtis RM, Ball I, Borici-Mazi R. Prognostic factors in outcome of angioedema in the emergency department. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:362–70.
- Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:692–7.
- Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL, Stevens C, Bousvaros A. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:71.
- Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, Hughan C, Kamara M, Wood P, et al. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2013;20:10–7.
- Brook CD, Devaiah AK, Davis EM. Angioedema of the upper aerodigestive tract: risk factors associated with airway intervention and management algorithm. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:239–45.
- Ishoo E, Shah UK, Grillone GA, Stram JR, Fuleihan NS. Predicting airway risk in angioedema: staging system based on presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121:263–8.

# ABONARE

## Alergologia



Publicație creditată cu  
**10 EMC**  
pentru medici



Denumire produs	Detalii produs	Suma	Plată online securizată*
Alergologia Digital	4 numere format digital	89 lei	
Alergologia Tipărit	4 numere format tipărit	119 lei	
Combo 1 Digital	2 reviste format digital	149 lei	
Combo 1 Tipărit	2 reviste format tipărit	199 lei	

**Ordin de plată** sau **transfer bancar** pe coordonatele: **MEDICHUB MEDIA SRL**, Green Gate, Bd. Tudor Vladimirescu, nr. 22, etaj 11, sector 5, 050883, București, OP 69 – CP 197, CUI 16136719, J40/2001/2004. Cont IBAN RO73RNCB0617140595120003, deschis la BCR.

\*Plată online prin platforma **medichub.ro**

# Angioedemul idiopatic – dificultăți de abordare clinică și terapeutică

## *Idiopathic angioedema – difficulties of clinical and therapeutic approach*

Poliana Mihaela Leru<sup>1</sup>, Corina Marton<sup>2</sup>

1. Medic primar Alergologie și Imunologie clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

2. Medic primar Alergologie și Imunologie clinică, Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea

Autor corespondent: Corina Marton; e-mail: martoncorina@yahoo.com

### ABSTRACT

Angioedema is a localized and self-limited swelling of the deep layers, which can be life-threatening when it occurs in the larynx. It is often located on the eyelids or lips, where the connective tissue is looser and is not position-dependent. The frequency and severity are variable. It is often associated with urticaria or other signs of allergy, but can also be an isolated manifestation – a form in which the mechanism of production is less understood, that sometimes makes the treatment a challenge. An appropriate clinical approach and the appropriate treatment are essential because the prognosis and treatment of bradykinin-mediated and mast cell-mediated angioedema (by IgE-mediated or non-IgE-mediated mechanism) differ, with a 45-fold higher risk of bradykinin-mediated angioedema than for mast cell-mediated angioedema.

**Keywords:** angioedema, bradykinin, chronic urticaria, histamine, idiopathic angioedema

### REZUMAT

Angioedemul reprezintă tumefierea localizată și autolimitată a straturilor cutanate profunde, care poate avea risc vital când se produce la nivelul laringelui. Se localizează frecvent la nivelul pleoapelor sau al buzelor, unde țesutul conjunctiv este mai lax și nu este dependent de poziție. Frecvența și severitatea sunt variabile. Se asociază frecvent cu urticaria sau cu alte semne de alergii, însă poate constitui și o manifestare izolată. În această formă, mecanismul de producere este mai puțin înțeles, ceea ce face uneori ca tratamentul să fie o provocare pentru medicul practician. O abordare clinică adecvată și un tratament corespunzător sunt esențiale, deoarece prognosticul și tratamentul angioedemului mediat de bradikinină și ale celui mediat de mastocite diferă (prin mecanism IgE mediat sau non-IgE mediat). Riscul de mortalitate este de 45 de ori mai mare pentru angioedemul mediat de bradikinină, comparativ cu cel mediat de mastocite.

**Cuvinte-cheie:** angioedem idiopatic, bradikinină, histamină, urticarie cronică

## Introducere

Angioedemul reprezintă tumefierea localizată și autolimitată a straturilor profunde ale dermului, a țesutului subcutanat ori a țesutului submucoasă (de exemplu, la nivel respirator sau gastrointestinal), produs prin extravazarea de plasmă datorată creșterii temporare a permeabilității vasculare. Quincke a fost primul autor care a recunoscut angioedemul ca fiind o entitate diferită de urticarie sau de alte tipuri de edeme și l-a numit edem angioneurotic<sup>(1)</sup>.

Angioedemul (AE) poate avea risc vital când se produce la nivelul laringelui. Apare în decurs de minute sau ore și poate persista o perioadă variabilă – de la minute la ore sau zile. Poate fi un episod unic sau episoadele pot fi recurente. Se localizează frecvent la nivelul pleoapelor, buzelor sau organelor genitale, unde țesutul conjunctiv este mai lax și nu este dependent de poziție. Debutul AE poate fi însoțit de senzație de prurit sau parestezii, urmate de edemarea zonei în următoarele ore, mai ales în varianta cauzată de bradikinină. Nu este pruriginos, dar se asociază frecvent cu urticaria sau cu alte semne de alergii, însă poate constitui și o manifestare izolată. Angioedemul este o boală distinctă când apare fără papule urticariene<sup>(2,3,4)</sup>.

## Fiziopatologia angioedemului

Substanțele vasoactive (histamina, bradikinină sau altele) induc creșterea rapidă a permeabilității capilarelor submucoase, subcutanate și a venulelor postcapilare, cu extravazare plasmatică localizată, și duc la formarea angioedemului. Este posibil să fie implicate și alte substanțe: prostaglandine, leucotriene sau enzime (triptaza, citokinele, chemokinele). Leucotrienele sunt posibil implicate atunci când apare angioedemul la pacienții care au tratamentul cu inhibitori ai ciclooxigenazei 1 (COX-1).

Eliberarea histaminei poate avea loc din mastocite și bazofile prin degranulare dependentă de IgE, așa cum se întâmplă în reacțiile alergice. În majoritatea acestor cazuri, angioedemul cauzat de eliberarea de histamină este însoțit de urticarie. Degranularea aceluiași celule se poate produce și prin activare autoimună: prin anticorpi IgG anti-IgE sau prin anticorpi IgG anti-receptor IgE.

Complexele imune pot determina activarea complementului pentru a elibera anafilatoxinele C3a, C4a și C5a. Fiecare dintre acestea interacționează cu receptorii de pe mastocite și bazofile pentru a provoca eliberarea de histamină IgE-independentă.

Prevenirea metabolizării bradikininei este cauza angioedemului asociat cu tratamentul cu inhibitori ai enzimei

de conversie a angiotensinei (IECA). Deficitul de inhibitor C1 (INH), fie ereditar, fie dobândit, duce la supraproducția de bradikinină<sup>(5,6,7)</sup>.

O abordare clinică adecvată și un diagnostic bine susținut sunt esențiale, deoarece prognosticul și tratamentul angioedemului mediat de bradikinină și ale celui mediat de mastocite (prin mecanism IgE mediat sau non-IgE mediat) diferă. Riscul de mortalitate este de 45 de ori mai mare pentru angioedemul mediat de bradikinină decât pentru cel mediat de mastocite<sup>(8)</sup>.

Formele de angioedem fără papule urticariene sunt:

- angioedemul ereditar (HAE) – HAE cu deficit de C1-inhibitor esterază, HAE cu mutația factorului XII, HAE de origine necunoscută;
- formele de angioedem dobândit – AE idiopatic histaminergic (răspunde la tratament cu antihistaminice), AE idiopatic nonhistaminergic, AE în context de tratament medicamentos (IECA, inhibitori DPP-4, AINS, substanțe de radiocontrast), AE cu deficit dobândit de C1-inhibitor esterază.

Când AE nu este însoțit de urticarie, mai ales în cazurile recurente, testarea trebuie să includă nivelul fracțiunilor complementului C4, C1 inhibitor esteraza și nivelul C1q. Uneori, rash-ul care însoțește angioedemul ereditar poate fi confundat cu urticaria. Dacă C1 inhibitor esteraza este normală, nu este ușor să se facă distincția între cele două etiologii posibile (bradikinină/mastocite), iar diagnosticul este problematic<sup>(9)</sup>.

Diagnosticul diferențial între angioedemul nonhistaminergic și cel histaminergic prin metode de laborator nu este posibil.

Diagnosticul diferențial trebuie să țină seama de următoarele forme de edeme:

- edeme asociate cu modificări hormonale la femei (prezente mai ales la nivelul feței sau al mâinilor);
- edemele periferice din: insuficiență venoasă, insuficiență cardiacă congestivă, boli hepatice sau renale;
- edemul feței, cauzat de sindromul venei cave superioare, edemul persistent al feței cu durată de săptămâni sau luni (mai ales al buzelor sau al ochilor), cauzat de cheilită granulomatoasă (care se poate asocia cu boala Crohn ori din cadrul sindromului Melkersson-Rosenthal, când pacientul prezintă și limbă geografică și paralizie Bell)<sup>(5,10,3)</sup>.

## Abordarea clinică a pacientului cu angioedem izolat

Evaluarea medicală extinsă se efectuează pentru a exclude bolile inflamatorii, alergice, autoimune și neoplazice<sup>(11)</sup>. Trebuie luată în considerare orice medicație, chiar și cea fără prescripție medicală ori suplimentele fitoterapeutice, ca posibilă cauză.

Cel mai frecvent implicate medicamente sunt: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (reacție de clasă) și antiinflamatoarele nonsteroidiene COX I (Paracetamolul este în general tolerat).

Angioedemul sever, în special facial, al limbii, la nivelul faringelui sau al laringelui este tipic o formă de angioedem indus de IECA. La aproximativ 50% dintre pacienții cu

angioedem indus de IECA, reacțiile apar în prima săptămână de tratament, însă pot apărea și după mai mulți ani de tratament. Episoadele ocazionale de edem al peretelui intestinal pot provoca vărsături, dureri abdominale sau diaree. Nu se corelează cu doza, durata sau frecvența ingestiei medicației. Este puțin probabil ca aceste medicamente să fie cauza, dacă urticaria este proeminentă<sup>(12,13)</sup>.

Tratamentul angioedemului indus de IECA este de a evita toate preparatele din această clasă medicamentoasă și utilizarea medicamentelor din alte clase alternative pentru tratarea hipertensiunii arteriale<sup>(14)</sup>. Protejarea căilor respiratorii este cea mai importantă. Tratamentul cu Icatibant poate să fie util. Blocanții receptorilor de angiotensină sunt, în general, bine tolerați la pacienții care au avut angioedem din cauza unui IECA<sup>(4)</sup>.

Angioedemul ereditar (HAE) poate prezenta un istoric și o imagine clinică identice cu ale angioedemului indus de inhibitorii ai ECA și nu este asociat cu urticarie. Aceasta pare a fi o prezentare asociată cu edemul mediat de bradikinină. Inhibitorii ECA duc la o anomalie a degradării bradikininei, în timp ce deficitul de C1 INH provoacă supraproducție<sup>(5)</sup>.

Angioedemul ereditar este o boală ereditară care afectează aproximativ 1: 50000 de persoane. S-a raportat la toate rasele și ambele sexe pot fi afectate. Tipul clasic de HAE este cauzat de un defect cantitativ (tip 1) sau funcțional (tip 2) al C1 inhibitorului. Ulterior a fost descrisă o a treia formă (tip 3) de HAE, care apare exclusiv la femeile cu C1 INH normal cantitativ și funcțional, având legătură cu activitatea estrogenică.

Când HAE este suspectat, se vor evalua valorile fracțiunii C4 a complementului, C1 inhibitorul (proteină și funcție) și nivelul C1 q.

Angioedemul alergic acut este rar întâlnit izolat, neînsoțit de urticarie. Apare în decurs de 1-2 ore de la expunerea la un alergen, mai ales la subiecții atopici, dar nu numai, după expunere la medicamente sau alimente. Reacția este autolimitată, de obicei durează 1-3 zile, dar va avea recurență cu fiecare expunere la alergenul culpabil sau la alergene cross-reactive.

Alimentele pot induce angioedem în decurs de ore de la ingestie. Eliminarea din dietă a alimentului incriminat trebuie să inducă remisiunea simptomelor. De obicei, angioedemul este însoțit și de alte manifestări alergice. Manifestările concomitente la nivelul altor organe pot fi: respiratorii (edem laringian, bronhospasm), gastrointestinale (dureri abdominale, greață, vărsături și diaree) și cardiovasculare (hipotensiune arterială), ceea ce indică anafilaxie.

Criteriul standard de diagnostic al alergiilor alimentare este testul de provocare dublu-orb placebo-controlat.

Tratamentul angioedemului alergic acut constă în administrarea de antihistaminice, corticosteroizi și adrenalina, în funcție de localizarea, severitatea și rapiditatea cu care se dezvoltă.

Angioedemul inductibil (de presiune, de vibrații, dermografismul) poate fi identificat prin teste specifice. Angioedemul se observă frecvent asociat cu urticaria *a frigore*, când temperatura este suficient de scăzută pentru a provoca eliberarea histaminei în profunzimea țesutului subcutanat.

## Urticaria cronică și angioedemul

Angioedemul este prezent la 40% dintre pacienții cu urticarie cronică, însă 20% dintre pacienți au doar angioedem<sup>(6)</sup>. Deși se consideră tradițional că pacienții cu urticarie cronică și angioedem au aceleași mecanisme patogene ca și cei afectați doar de urticarie, unii autori consideră că angioedemul idiopatic este o boală separată.

## Angioedemul idiopatic

Se presupune că angioedemul idiopatic reprezintă un subgrup de pacienți cu urticarie cronică și angioedem, când singura manifestare este angioedemul. Incidența în populația generală este de aproximativ 0,05%. Nu se găsește nicio etiologie alergică – în mod specific, nu există reacții la alimente sau medicamente, sănătatea acestor pacienți este altfel normală, studiile de complement (C4, C1 INH prin proteine și funcție) sunt normale și nu există predispoziție familială. Episoadele de angioedem pot avea o frecvență mai mare sau mai mică (de la 1-2 episoade/an la câteva episoade pe săptămână).

Edemul laringian și edemul intestinal sunt absente – prin aceasta diferă de angioedemul asociat cu administrarea de inhibitori ai ECA sau de cel prin deficit de C1 INH. Astfel, se aseamănă cu angioedemul care se însoțește de urticarie, la cei cu urticarie cronică idiopatică sau autoimună.

Aspecte particulare: AE idiopatic nu are predilecție de gen (pare mai frecvent la bărbați, în timp ce două treimi dintre pacienții cu urticarie cronică sunt de sex feminin); cazurile care asociază anticorpi antitiroidieni sunt mult mai puține decât cele 25% asociate cu urticaria cronică, iar anticorpii împotriva receptorului IgE sunt foarte rar întâlniți.

Patogeneza acestei tulburări nu este cunoscută<sup>(5)</sup>.

Pacienții cu angioedem idiopatic au fost împărțiți în două grupuri, în funcție de răspunsul la terapia antihistaminică<sup>(15)</sup>.

Grupul histaminergic răspunde la profilaxia antihistaminică. Se utilizează inițial antihistaminice nesedative (levocetirizină, desloratadină etc.) în doză dublă. Dacă angioedemul continuă, se inițiază tratament cu antihista-

minice din prima generație. Pacienții nonresponderi sunt considerați a fi din grupul care suferă de AE nonhistaminergic<sup>(5)</sup>.

Se consideră că tratamentul angioedemului idiopatic nonhistaminergic este dificil, poate necesita doze mari de antihistaminice, glucocorticoizi, omalizumab<sup>(10)</sup> ori poate fi abordat cu aceleași opțiuni terapeutice utilizate pentru tipul I HAE<sup>(4)</sup>.

Dacă pacienții fac parte din grupul cu angioedem nonhistaminergic, nu înseamnă automat că au AE mediat de bradikină; ar putea fi totuși AE secundar activării nespecifice a celulelor mastocitare. Din acest motiv unii autori propun tratamentul cu omalizumab timp de 6 luni, care soluționează mai mult de 90% dintre cazurile de AE care sunt rezistente la antihistaminice.

Se mai poate face un tratament profilactic cu acid tranexamic, în doză de 1 g de 3 ori pe zi<sup>(16)</sup>.

O ameliorare clinică ar argumenta în favoarea AE mediat de bradikină.

Cel mai specific test, este probabil, răspunsul la tratamentul cu icatibant, iar dacă nu au fost căutate mutații genetice asociate cu HAE, atunci ar trebui făcute aceste investigații<sup>(9)</sup>.

Date anecdotice sugerează că unii pacienți răspund la adăugarea unui inhibitor al sintezei de leucotriene sau a acidului tranexamic în această subpopulație, deși nu există dovezi care să implice bradikinina sau calea fibrinolitica în patogeneza bolii. Spre deosebire de deficitul de C1 INH sau de angioedemul indus de IECA, angioedemul idiopatic poate fi prevenit cu corticosteroizi, când alte abordări terapeutice au eșuat<sup>(5)</sup>.

## Concluzii

Angioedemul idiopatic este un diagnostic de excludere și necesită parcurgerea unor etape prin care să fie eliminate orice trigger sau asociere cu altă boală de însoțire. Răspunsul la tratamentul de primă intenție (antihistaminicele) va împărți pacienții în două mari categorii: cu angioedem histaminergic sau nonhistaminergic. Tratamentul pacienților cu angioedem idiopatic nonhistaminergic este o adevărată provocare pentru medicul practician, fiind uneori necesare probe terapeutice multiple. ■

## Bibliografie

1. Quinke H. Uber akutes umschriebenes Hautodem. *Monatshe Prakt Dermatol.* 1882;1:129–131.
2. Nedelea I, Deleanu D. Isolated angioedema: An overview of clinical features and etiology (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2019;17:1068–1072.
3. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B, HAWK, under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014 May;69(5):602–16.
4. Kaplan AP. Angioedema, Education and programs: Education: Allergic Disease Resource Center: Professionals: *Angioedema.* 2019 Jul.
5. Kaplan A. Angioedema. *World Allergy Organ J.* 2008 Jun;1(6): 103–113.
6. Kaplan A. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;1:465–474. doi: 10.1016/j.jaci.2004.02.049.
7. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;1:664–672. doi: 10.1067/mai.2000.105706.
8. Crochet J, Lepelletier M, Yahiaoui N, et al. Bradykinin mechanism is the main responsible for death by isolated asphyxiating angioedema in France. *Clin Exp Allergy.* 2019; 49:252–254. doi:10.1111/cea.13297.
9. Belbézier A, Bocquet A, Bouillet L. Idiopathic Angioedema: Current Challenges. *J Asthma Allergy.* 2020; 13:137–144.
10. Bucher MC, Petkovic T, Helbling A, Steiner UC. Idiopathic non-histaminergic acquired angioedema: a case series and discussion of published clinical trials. *Clinical and Translational Allergy.* 2017;7:27.
11. Leru PM, Anton VF, Bumbea H. Nine-year follow-up of a rare case of angioedema due to Acquired C1-inhibitor Deficiency with late onset and good response to attenuated androgen. Case report. *Allergy. Asthma Clin Immunol J.* 2018 Oct 25;14:69. doi.org/10.1186/s13223-018-0274-5, 2018.
12. Sabroe R, Black A. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angioedema. *Br J Dermatol.* 1997;1:153–158. doi: 10.1111/j.1365-2133.1997.tb14887.x.
13. Matsumura M, Haruki K, Kajinami K, Takada T. Angioedema likely related to angiotensin converting enzyme inhibitors. *Int Med.* 1993;1:424–426. doi: 10.2169/ internalmedicine.32.424.
14. Leru PM, Anton VF, Bocșan C, Muntean A, Boda D. Acquired angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors – experience of one hospital-based allergy center. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2020 Jul; 20(1): 68–72.
15. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale L, Gioffre D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med.* 1999;1:650–654. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00123-0.
16. Wintemberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;178:112–117. doi:10.1111/cei.2014.178.issue-1.

# Abonează-te la ziarul Viața Medicală pe 12 luni, până la 31 decembrie 2020!

Beneficiezi de oferta  
specială: Reducere de  
20% la prețul ziarului  
și 7 volume de  
specialitate gratuite,  
în format digital.



## Ziar tipărit\*

160<sup>lei</sup>

(față de 200 lei)

\*primești ziarul și în format pdf,  
săptămânal, gratuit (52 de ediții)

## Ziar PDF

103<sup>lei</sup>

(față de 129 lei)

În 2020, abonamentul pe 12 luni  
la Viața Medicală a oferit:

- membrilor Colegiului Medicilor Stomatologi din România – 5 EMC;
- membrilor Colegiului Farmaciștilor din România – 10 EFC;
- membrilor OAMGMAMR – 5 EMC;
- membrilor OBBCSSR – 7 FPC.

Te poți abona la ziar și în varianta Combo

## Combo tipărit\*

299<sup>lei</sup>

\*primești publicațiile și în format pdf,  
timp de 12 luni, gratuit

## Combo PDF

189<sup>lei</sup>

Pachetul Combo poate fi format din ziar  
Viața Medicală și, la alegere, una dintre  
revistele:

- Medic.ro/ Psihiatru.ro/  
ORL.ro/ Pediatriu.ro/ Ginecologia.ro/  
Oncolog-Hematolog.ro: în 2020,  
pachetul a oferit 10 EMC membrilor  
Colegiului Medicilor din România.
- Farmacist.ro: în 2020, pachetul a oferit  
20 EFC.

## Cum te abonezi:

Creează-ți cont pe [medichub.ro](http://medichub.ro), accesează [medichub.ro/abonamente](http://medichub.ro/abonamente), alege-ți tipul de abonament  
(ziar single sau combo)

sau

Trimite un e-mail pe adresa [abonamente@viata-medicala.ro](mailto:abonamente@viata-medicala.ro) cu datele tale (nume, specializare, CUIM\*, CNP\*\*,  
adresă de livrare a ziarului, număr de telefon) și cu dovada plății contravalorii abonamentului  
(în contul RO09INGB0000999906229895, deschis la ING Bank. Titular cont:  
S.C. VIAȚA MEDICALĂ ROMÂNEASCĂ SRL, CIF RO4197070). Te vom contacta în cel mai scurt timp.

\*dacă dorești să îți trimitem volumele științifice Viața Medicală, în format digital (pe e-mail).  
Volumele se adresează exclusiv profesioniștilor în Sănătate.

\*\*necesar pentru emiterea facturii

Oferta este valabilă pentru abonamentele contractate până la **31 decembrie 2020**.

# O privire de ansamblu asupra sindromului hipereozinofilic

## *An overview on the hypereosinophylic syndrome*

Sergiu Pasca

Departamentul de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România  
Centrul de Cercetări pentru Medicină Avansată MedFUTURE, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Autor corespondent: Sergiu Pasca; e-mail: pasca.sergiu123@gmail.com

### ABSTRACT

Hypereosinophilic syndrome is defined as persistent eosinophilia associated with the implication of different organs. Because of the heterogeneity of this syndrome, various subtypes have been formed. In this review we offered an overview of hyperosinophilic syndrome. Myeloproliferative hypereosinophilic syndrome is driven generally by a *PDGFRA* translocation which leads to the constitutive activation of this receptor. As a consequence, this subtype is generally approached using tyrosine kinase inhibitors. Lymphoid hypereosinophilic syndrome is caused by the formation of aberrant lymphocytes, thus the treatment in this case is based on the general inhibition of lymphocytes. In the case of associated hypereosinophilic syndrome, hypereosinophilia is caused by another disease, like parasitic disease, neoplasia or hypersensitivity. In this case, the goal of the treatment approaches the causative disease. In the other cases, the general approach is related to the immunosuppression or the inhibition of IL-5 pathway, related pathways or of other pathways involved in eosinophil development. Thus, in the current article, we offered an overview on hypereosinophilic syndrome.

**Keywords:** hypereosinophilic syndrome, diagnosis, treatment

### REZUMAT

Sindromul hipereozinofilic este definit ca eozinofilie persistentă asociată cu implicația diferitelor organe. Din cauza eterogenității acestui sindrom, s-au format diferite subtipuri. În acest articol am oferit o prezentare generală a sindromului hipereozinofilic. Sindromul hipereozinofilic mieloproliferativ este cauzat în general de o translație a *PDGFRA*, care duce la activarea constitutivă a acestui receptor. Din această cauză, acest subtip este abordat, în general, folosind inhibitori de tirozin-kinază. Sindromul hipereozinofilic varianta limfocitară este cauzat de formarea de limfocite aberante, astfel că tratamentul în acest caz se bazează pe inhibarea generală a limfocitelor. În cazul sindromului hipereozinofilic asociat, hipereozinofilia este cauzată de o altă boală, cum ar fi o boală parazitara, neoplazia sau hipersensibilitatea. În acest caz, scopul tratamentului abordează boala cauzală. În celelalte cazuri, abordarea generală este legată de imunosupresia sau inhibarea căii IL-5, a căilor conexe sau a altor căi implicate în dezvoltarea eozinofililor. Astfel, în articolul actual am oferit o imagine de ansamblu asupra sindromului hipereozinofilic.

**Cuvinte-cheie:** sindrom hipereozinofilic, diagnostic, tratament

## Definiție

Sindromul hipereozinofilic este caracterizat prin eozinofilie persistentă însoțită de afectarea diverselor organe<sup>(1)</sup>. Din cauza eterogenității acestei condiții, au fost descrise mai multe subtipuri de sindrom hipereozinofilic, unele dintre acestea având strategii personalizate de tratament.

## Subtipuri

### *Sindroamele hipereozinofilice mieloproliferative*

Conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2016 a neoplasmelor mieloidă<sup>(2)</sup>, sindromul hipereozinofilic mieloproliferativ este clasificat în funcție de gena mutantă responsabilă de hipereozinofilie. Aceste mutații implică, în general, următoarele gene: *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* și *JAK2*.

În cazul implicării *PDGFRA*, în general apare o deleție la nivelul 4q12, care determină formarea genei de fuziune *FIP1L1-PDGFRA*, mai frecvent, dar cu posibilitatea altor 66 de aranjamente care includ *PDGFRA*. Acești pacienți prezintă eozinofilie, triptază serică crescută și o creștere a numărului de mastocite. De asemenea, ca opțiune terapeutică, se remarcă faptul că acești pacienți răspund la inhibitorii tirozin-kinazei, imatinibul fiind utilizat deseori în această formă de boală<sup>(3)</sup>.

În cazul *PDGFRB*, mai frecvent mutația cauzală este o translație reciprocă t(5;12)(q32;p13.2) care determină formarea genei de fuziune *ETV6-PDGFRB*, fiind posibili alți 25 de parteneri de fuziune pentru *PDGFRB*. Acești pacienți prezintă eozinofilie și monocitoză care imită leucemia mielomonocitară cronică. Opțiunea terapeutică este similară în acest caz, pacienții răspunzând la inhibitori de tirozin-kinază.

În cazul *FGFR1*, mutațiile cauzale sunt reprezentate de translații la nivelul 8p11.2. Pacienții prezintă eozinofilie și pot prezenta într-un număr destul de mare de cazuri leucemie acută limfoblastică cu celule T sau leucemie acută mieloidă. În aceste cazuri s-a dovedit că utilizarea inhibitorilor de tirozin-kinază nu este eficientă.

În cazul *JAK2*, o nouă entitate introdusă în 2016<sup>(4,5)</sup>, mutația cauzală este reprezentată de translația reciprocă t(8;9)(p22;p24.1), cu formarea genei de fuziune *PCMI-JAK2*. Pacienții prezintă eozinofilie, agregate limfoide ale măduvei osoase și deplasarea la stânga a precursorilor eritroizi. De asemenea, în unele cazuri rare, acești pacienți pot asocia limfom limfoblastic cu celule T sau leucemie acută limfoblastică cu celule B. Ca opțiune terapeutică, acești pacienți pot răspunde la inhibitori de *JAK2*<sup>(6)</sup>. Alți parteneri pentru *JAK2* care produc eozinofilie au fost identificați, de exemplu *ETV6* și *BCR*, cu care se asociază datorită translațiilor



t(9;12)(p24.1;p13.2), care formează gena de fuziune *ETV6-JAK2*, și t(9;22)(p24.1;q11.2), care formează gena de fuziune *BCR-JAK2*. Ultimele două entități nu sunt recunoscute de clasificarea OMS din 2016 a neoplasmelor mieloidă și, în general, produc leucemia acută limfoblastică cu celule B, mai degrabă decât sindromul hipereozinofilic.

#### *Sindromul hipereozinofilic varianta limfocitară*

Sindromul hipereozinofilic varianta limfocitară se caracterizează prin prezența unei populații de limfocite CD3 negative și CD4 pozitive care secretă IL-5 sau alte citokine, care determină stimularea eozinofilelor. Acest subgrup al sindromului se caracterizează prin niveluri ridicate de IgE serice și niveluri ridicate de citokine și eozinofilie. În 5% până la 25% din cazuri, acest subset poate evolua către limfom<sup>(7-9)</sup>.

#### *Sindromul hipereozinofilic overlap*

Sindromul hipereozinofilic *overlap* se caracterizează prin prezența eozinofiliei periferice plus localizarea bolii într-un sistem cu un singur organ, ca în cazul tulburării gastrointestinale eozinofilice<sup>(10)</sup>, fasciitei eozinofilice și pneumoniei eozinofilice cronice. De asemenea, localizarea poate să fie multisistemică, ca în cazul granulomatozei eozinofile cu poliangiită sau sindromului Churg-Strauss. Diferențierea dintre implicarea unui singur organ și implicarea multisistemică are o importanță terapeutică – de exemplu, a fost demonstrat faptul că fluticazona orală are un efect benefic în cazul esofagitei eozinofilice, în timp ce același compus nu are, în general, efect asupra unei implicări sistemice a acestei condiții<sup>(10,11)</sup>.

#### *Sindromul hipereozinofilic asociat*

Sindromul hipereozinofilic asociat se caracterizează prin prezența eozinofiliei periferice asociate cu o altă boală. În acest subtip, eozinofilia este secundară bolii principale, de exemplu infecția cu helminți, neoplasmul sau hipersensibilitatea. În aceste cazuri, tratamentul stării principale vindecă în general eozinofilia<sup>(12,13)</sup>.

#### *Sindromul hipereozinofilic familial*

Sindromul hipereozinofilic familial se caracterizează printr-o transmitere autozomal dominantă a modificărilor genetice care influențează secreția de IL-5. În general, acești pacienți nu prezintă simptome și trebuie tratați numai dacă apar manifestări ale sindromului hipereozinofilic<sup>(14,15)</sup>.

#### *Alte entități*

În cazul excluderii tuturor entităților menționate anterior, dar cu prezența criteriilor de sindrom hipereozinofilic, este posibilă încadrarea în cadrul sindromului hipereozinofilic idiopatic sau în cadrul sindromului hipereozinofilic, cu semnificație necunoscută<sup>(16,17)</sup>.

## **Proceduri de diagnostic**

Deoarece sindromul hipereozinofilic este o entitate eterogenă, procedurile de diagnostic nu se suprapun complet pentru toate sindroamele hipereozinofilice. Astfel, în prima

parte a acestui capitol vor fi prezentate proceduri de diagnosticare generale, urmând apoi să fie discutate teste specifice pentru subtipurile de sindrom hipereozinofilic.

#### *Proceduri diagnostice generale*

Hemograma are o importanță majoră în acest caz, deoarece un număr absolut de eozinofile peste  $1,5 \times 10^9/L$  este unul dintre criteriile de diagnostic pentru acest sindrom. Mai mult, numărul absolut de eozinofile este frecvent utilizat pentru caracterizarea răspunsului la tratament, această abordare prezentând dezavantajele sale.

Majoritatea procedurilor diagnostice generale au ca obiect determinarea afectării diferitelor organe. Astfel, se evaluează starea ficatului și a căilor biliare prin dozarea ASAT, ALAT, fosfatazei alcaline, gama-GT, albuminei și APTT-ului. Afectarea cardiacă este evaluată utilizând troponina serică și ecocardiograma. În cazul în care infiltrarea eozinofilică a inimii este suspiciată, se utilizează adițional RMN-ul cardiac. Starea plămânilor este evaluată prin teste funcționale pulmonare. Mai mult, se poate folosi biopsierea țesutului presupus afectat de acest sindrom, pentru a arăta infiltratul eozinofilic. Cu toate acestea, trebuie să se țină cont de faptul că acest infiltrat eozinofilic prezintă o distribuție în pete, ceea ce ridică necesitatea biopsiilor multiple<sup>(1)</sup>.

#### *Proceduri diagnostice specifice pentru subtip*

În cazul sindromului hipereozinofilic mieloproliferativ se practică aspiratul medular, care relevă un număr mare de eozinofile și de precursori ai acestora. Mai mult, din aspiratul medular se practică și analiza prin PCR sau prin FISH a diverselor gene implicate în patogenia sindromului hipereozinofilic mieloproliferativ, cum ar fi *FIP1L1-PDGFR*, *BCR-ABL1*, *PDGFR*, *PDGFRB*, *JAK2*, *FGFR1*, *KIT*, *PCMI* și *ETV6*. Adițional, se realizează dozarea din sânge a triptazei și a nivelului de vitamină B12, compuși care prezintă niveluri crescute, în general, în cazul neoplasmelor mieloidă. Trebuie menționat faptul că aceste dozări au mai mult un rol prognostic decât diagnostic<sup>(2,4,6)</sup>.

În cazul sindromului hipereozinofilic varianta limfocitară se practică aspiratul medular, care relevă un număr crescut de limfocite. Adițional, se realizează imunofenotiparea utilizând un panel pentru limfocite mature, compus în general din CD45, CD3, CD4, CD8, CD19 și CD20, în unele cazuri fiind posibilă utilizarea marcării intracitoplasmice a IL-5, pentru a arăta implicarea acestor limfocite în patogenia sindromului hipereozinofilic. Limfocitele atipice observate prezintă imunofenotipuri aberante ale CD3, CD4 și CD8, cele mai comune fiind reprezentate de: CD3 negativ, CD4 pozitiv; CD3 pozitiv, CD4 negativ, CD8 negativ; CD3 pozitiv, CD4 pozitiv, CD8 pozitiv. Restul investigațiilor implicate în diagnosticarea acestei variante au în vedere posibilitatea existenței unei limfoproliferări secretoare de IL-5, astfel realizându-se biopsia ganglionară în cazul ganglionilor suspecți, încărcătura virală pentru virusul Epstein-Barr și pentru virusul imunodeficienței umane. De asemenea, se poate analiza rearanjarea receptorilor celulelor B și T<sup>(7,9)</sup>.

În cazul sindromului hipereozinofilic asociat, în general evaluarea specifică se suprapune evaluării de rutină a bolii care produce hipereozinofilia – astfel, se analizează serologiile parazitare, prezența unui neoplasm sau a hipersensibilității<sup>(13)</sup>.

## Tratamentul sindroamelor hipereozinofilice

Principalele ținte ale terapiei în sindroamele hipereozinofilice sunt reducerea semnelor și simptomelor și prevenirea progresiei bolii. Reducerea numărului absolut de eozinofile periferice este, de asemenea, considerată o țintă terapeutică de mai mulți autori, dar este slab corelată cu manifestările clinice și cu progresia bolii. Aceasta este datorată faptului că principalul factor implicat în efectele sindroamelor hipereozinofilice este infiltrarea tisulară cu eozinofile. Cu toate acestea, dacă boala este simptomatică, tratamentul vizează, în general, reducerea numărului absolut de eozinofile periferice, cu excepția sindromului hipereozinofilic secundar, ca în cazul infecției cu helminți, hipersensibilității și sindromului paraneoplazic, unde ar trebui tratată boala cauzală<sup>(1)</sup>.

În cazul sindroamelor hipereozinofilice mieloproliferative, datorită activării PDGFR, prima linie de terapie este reprezentată de imatinib, iar a doua linie, de alți inhibitori de tirozin-kinază. Sindromul hipereozinofilic varianta limfocitară este tratat în prima linie cu glucocorticoizi, iar în linia a doua, cu interferon. Sindromul hipereozinofilic *overlap* este abordat în funcție de tipul de afectare și de situsul afectării. Astfel, pentru cuparea bolii locale se utilizează glucocorticoizi, iar în cazul bolii sistemice se folosesc abordări imunosupresoare sistemice reprezentate de utilizarea de glucocorticoizi, metotrexat sau ciclofosamidă. Tratamentul în sindromul hipereozinofilic asociat are în vedere tratamentul bolii care produce acest sindrom. Este important de menționat că un sindrom hipereozinofilic nu este în general tratat dacă nu produce semne și simptome pacientului<sup>(1)</sup>.

În ultimii ani, terapia biologică a prezentat un interes tot mai mare în tratamentul sindroamelor hipereozinofilice. Terapia biologică reprezintă utilizarea anticorpilor monoclonali, care vizează direct sau indirect căile de stimulare a eozinofilelor. Deși și-au dovedit eficiența în studiile clinice, aceste abordări nu au atins încă o aplicație clinică de rutină pentru sindromul hipereozinofilic. Unul dintre cei mai importanți factori de creștere implicați în maturarea eozinofilelor este IL-5, astfel încât această cale poate fi abordată în bolile care prezintă în primul rând o proliferare excesivă a eozinofilelor. Ținta poate fi direct IL-5, ca în cazul mepolizumabului și reslizumabului sau poate fi unul dintre receptorii acestei citokine, IL-5Ra, cum este cazul benralizumabului. Au fost vizate și alte citokine sau receptori: IL-13 prin decitumab și RPC4046 și receptorul pentru IL-4, IL-4Ra, prin dupilumab. Anticorpii anti-SIGLEC8 se leagă de o lectină de pe suprafața eozinofilelor, inducând *in vitro* apoptoza eozinofilelor. Limfocitele implicate în sindromul hipereozinofilic varianta limfocitară au ca opțiuni biologice anticorpi utilizați în mod obișnuit în afecțiunile maligne hematologice: alemtuzumab și rituximab. Datorită conexiunii dintre IgE și eozinofile, au existat și studii clinice care au utilizat omalizumab în sindroamele hipereozinofilice<sup>(1)</sup>.

## Concluzii

Așadar, în acest articol am discutat atât despre subtipurile sindromului hipereozinofilic, cât și despre metodele diagnostice și terapeutice aplicate în aceste cazuri. ■

### Bibliografie

1. Dispenza MC, Bochner BS. Diagnosis and Novel Approaches to the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *Curr Hematol Malign Rep*. 2018;13, 191–201.
2. Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. *Semin. Hematol*. 2019;56, 90–95.
3. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126, 179–181.
4. Patterer V, Schnittger S, Kern W, Haferlach T, Haferlach C. Hematologic malignancies with PCM1-JAK2 gene fusion share characteristics with myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1. *Ann Hematol*. 2013;92, 759–769.
5. Bain BJ, Ahmad S. Should myeloid and lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2 and other rearrangements of JAK2 be recognized as specific entities? *Br J Haematol*. 2014;166, 809–817 (2014).
6. Rumi E, et al. Efficacy of ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 fusion gene. *Ann Hematol* 2015;94, 1927–1928.
7. Lefèvre G, et al. The Lymphoid Variant of Hypereosinophilic Syndrome: Study of 21 Patients With CD3-CD4+ Aberrant T-Cell Phenotype. *Medicine*. 2014;93, 255–266.
8. Simon HU, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal Clones of T Cells Producing Interleukin-5 in Idiopathic Eosinophilia. *N Engl J Med*. 1999;341, 1112–1120.
9. Ravoet M, et al. 6q- is an early and persistent chromosomal aberration in CD3-CD4+ T-cell clones associated with the lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome. *Haematologica*. 2005;90, 753–765.
10. Caldwell JM, et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134, 1114–1124.
11. Greenhawt M, Aceves SS, Spergel JM, Rothenberg ME. The Management of Eosinophilic Esophagitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1, 332–340.
12. Renston JP, Goldman ES, Hsu RM, Tomashefski JF. Peripheral Blood Eosinophilia in Association With Sarcoidosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2000;75, 586–590.
13. Della Torre E, et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy*. 2014;69, 269–272.
14. Prakash Babu S, et al. Dysregulation of interleukin 5 expression in familial eosinophilia. *Allergy*. 2017;72, 1338–1345.
15. Klion AD, et al. Familial eosinophilia: a benign disorder? *Blood*. 2004;103, 4050–4055.
16. Helbig G, et al. Characteristics and clinical outcome of patients with hypereosinophilia of undetermined significance. *Med Oncol*. 2014;31, 815.
17. Chen YYK, et al. Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133, 1195–1202.e2.



**medichub**  
RITMUL LUMII MEDICALE

*Nu e timp de scris frumos  
când trebuie să salvezi vieți*

**Știm cât de important e timpul unui medic.  
Acum ai toate informațiile necesare și calculator  
pentru punctele EMC într-un singur loc.**

Îți venim în ajutor și îți punem la dispoziție tot ce ai nevoie, la un click distanță: informație de actualitate în timp real, resurse relevante pentru perfecționarea continuă, calculator de puncte EMC/EFC și aplicația de mobil utilă în orice moment al zilei și în orice situație.



Acces la reviste și cursuri  
medicale de specialitate  
creditate cu puncte  
EMC/EFC



Te poți înscrie online și vei fi  
informat despre toate  
evenimentele medicale  
la care vrei să participi



Acces la aplicația de  
mobil MedicHub  
și la calculatorul  
de puncte  
EMC/EFC

medichub.ro

# Evaluarea *in vitro* a alergiei mediate IgE la lichid seminal uman

## *In vitro* assessment of human seminal fluid IgE-mediated allergy

Ana-Maria-Antoaneta Cristea<sup>1</sup>, Lorena-Mihaela Gheorghită<sup>1</sup>, Mariana Vieru<sup>2,3</sup>, Carmen Saviana Ganea<sup>3</sup>, Irina Gabriela Bucur<sup>3</sup>, Florin-Dan Popescu<sup>2,3</sup>

1. Medic rezident specialitatea Alergologie și Imunologie clinică, Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa”, București

2. Disciplina Alergologie, Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

3. Clinica de Alergologie și Imunologie clinică, Spitalul Clinic „N. Malaxa”, București

Autor corespondent: Ana-Maria-Antoaneta Cristea; e-mail: ana.savoiu@gmail.com

### ABSTRACT

Human seminal plasma allergy is a rare clinical entity with symptoms varying from local reactions to life-threatening anaphylaxis after unprotected sexual intercourse. It can be associated with localized urticaria to skin contact and can be more severe as a result of condomless receptive anal sex. The *in vitro* investigation of specific serum IgE against human seminal fluid and molecular canine allergen Can f 5, cross-reactive with human prostate specific antigen (PSA), may be performed in clinical practice by solid-phase immunoassay methods such as singleplex fluoroimmunoassay and a new generation multiplex macroarray nanotechnology-based immunoassay.

**Keywords:** seminal plasma, PSA, Can f 5

### REZUMAT

Alergia la lichid seminal uman este o entitate clinică rară, cu simptome care variază de la reacții locale la anafilaxie amenințătoare de viață, după raport sexual vaginal neprotejat. Poate fi asociată cu urticarie localizată la contact tegumentar și poate fi mai severă ca urmare a unui raport sexual anal receptiv fără prezervativ. Investigația *in vitro* a IgE serice specifice față de lichidul seminal uman și alergenul molecular canin Can f 5, cu reactivitate încrucișată cu antigenul specific prostatic (PSA) uman, poate fi efectuată în practica clinică prin metode de imunoanaliză în fază solidă, cum ar fi analiza fluoroimunoenzimatică de tip singleplex și imunoanaliza multiplex bazată pe nanotehnologie macroarray de generație nouă.

**Cuvinte-cheie:** plasmă seminală, PSA, Can f 5

Alergia la lichid seminal uman este o afecțiune rară. Prevalența și incidența ei nu sunt cunoscute cu exactitate. Primul caz al unei reacții de hipersensibilitate la lichidul seminal a fost publicat în urmă cu mai mult de 50 de ani<sup>(1)</sup>, iar ulterior s-au mai descris în literatură un număr redus de cazuri, de ordinul zecilor<sup>(2,3,4)</sup>, deși este probabil ca numărul real să fie mai mare decât cel raportat.

Alergia mediată IgE la lichid seminal uman se manifestă prin simptome locale și/sau sistemice după expunerea mucoasă prin raport sexual receptiv. Simptomatologia variază de la reacții locale, precum pruritul vulvovaginal<sup>(5,6)</sup>, până la anafilaxie amenințătoare de viață<sup>(5,6,7)</sup>. Pruritul, urticaria acută, angioedemul, senzația de constricție toracică, wheezingul/respirația șuierătoare și amețelile fac parte din prezentarea clinică tipică, în unele cazuri ducând la hipotensiune arterială și la șoc anafilactic. Pruritul vulvar și eritemul cutanat imediat după contactul cu lichidul seminal pot să preceadă cu câteva luni apariția unei reacții anafilactice postraport sexual vaginal neprotejat. Momentul apariției simptomelor variază de la câteva minute până la o oră după expunerea la lichid seminal prin raportul sexual vaginal<sup>(5,8,9)</sup>. La până la 50% dintre cazuri, atât reacțiile locale, cât și cele sistemice apar după un prim raport sexual fără protecție

de tip barieră<sup>(10)</sup>. Femeile cu vârste cuprinse între 20 și 30 de ani sunt cel mai frecvent afectate<sup>(11)</sup>, prezentând de obicei rinoconjunctivită alergică sau istoric familial de atopie<sup>(5)</sup>. Într-o serie de 32 de cazuri raportate într-o perioadă de 30 de ani, majoritatea femeilor au prezentat prurit și urticarie, anafilaxia fiind raportată în 22% dintre cazuri<sup>(12)</sup>. Anafilaxia recurentă postraport sexual vaginal, cu sensibilizare dovedită la lichid seminal, poate fi asociată cu urticaria de contact localizată la expunere tegumentară cu lichid spermatic și poate fi mai severă ca urmare a unui raport sexual anal receptiv fără prezervativ, ca urmare a faptului că mucoasa rectală este mai predispusă la leziunile traumatice în timpul raportului sexual anal comparativ cu cea vaginală<sup>(30)</sup>.

Hipersensibilitatea mediată IgE este mecanismul principal al alergiei la plasma seminală<sup>(11,13)</sup>, care nu se limitează la un anumit partener sexual masculin<sup>(5)</sup>. Apariția reacțiilor alergice este de obicei repetitivă după fiecare act sexual fără prezervativ și dacă prezervativul s-a deteriorat. Reacțiile sistemice sunt provocate prin sensibilizarea mediată de IgE la proteine din lichidul seminal, și nu la spermatozoizi. O confirmare a acestui aspect este faptul că reacțiile alergice apar și ca urmare a expunerii la lichid seminal de la bărbați vasectomizați.

Diagnosticul diferențial al alergiei la lichidul seminal include candidoza vulvovaginală cronică, vulvovaginita bacteriană, vulvodinia/dispareunia, bronhoconstricția indusă de efort, hipersensibilitatea de contact la latex din anumite prezervative, lubrifianți, spermicide, parfumuri, reacții iritative la săpunuri, rareori reacții alergice prin transfer în lichidul seminal, la paciente sensibilizate, al unui medicament/metabolit medicamentos sau alergen alimentar și angioedemul la vibrații<sup>(9,14,15,17)</sup>.

Diagnosticul alergiei la lichid seminal necesită anamneza detaliată, atent realizată, corelată cu evaluarea *in vivo* și/sau *in vitro* a sensibilizării mediate IgE. Absența completă a simptomelor când se utilizează prezervativ susține diagnosticul clinic<sup>(17)</sup>.

Testarea cutanată *prick* cu lichid seminal al partenerului este mai complicat de realizat în practica clinică și nu este lipsită de dificultăți de interpretare sau de riscuri. Testarea intradermică cu lichid seminal integral nu este recomandată, din cauza reacțiilor iritative fals pozitive<sup>(10,17)</sup>.

Diagnosticul *in vitro* al alergiei la lichid seminal cuprinde evaluarea sensibilizării pacienților prin determinarea valorilor IgE specifice serice la lichid seminal<sup>(5,18,19,20)</sup>.

Lichidul seminal conține cantități semnificative de potasiu, zinc, fructoză, acid citric, spermină, fosforilcolină, aminoacizi liberi, prostaglandine și enzime. Principalele enzime din lichidul seminal sunt diaminoxidaza, β-glucuronidaza, lactat-dehidrogenaza, lizozimul, α-amilaza, activatorii de plasminogen, pepsinogenul, fosfataza acidă prostatică, antigenul specific prostatic (PSA) și alte proteinaze seminale, acestea fiind produse preponderent la nivelul prostatei<sup>(17)</sup>.

Reacțiile de hipersensibilitate mediate IgE la lichidul sau plasma seminală sunt datorate cel mai probabil glicoproteinelor prostatice. Prin investigații cromatografice, masa moleculară a alergenelor posibil responsabile de reacții alergice a fost apreciată ca fiind cuprinsă între 12 și 75 kDa. Între glicoproteinele prostatice a fost remarcat antigenul specific prostatic (PSA), o kalicreină cu activitate de serin-protează cu greutate moleculară de 33-34 kDa, care reprezintă cea mai abundentă protează din lichidul seminal uman<sup>(5,17,19,20)</sup>. PSA este prezentă în concentrații de 0,5-2 mg/mL în lichidul seminal uman<sup>(21)</sup>.

Anticorpii IgE din serul pacienților alergice la lichidul seminal uman recunosc selectiv antigenul specific prostatic (PSA)<sup>(20)</sup>.

Deoarece la o proporție importantă de pacienți manifestările alergiei la lichid seminal uman au fost raportate după primul contact sexual, s-a sugerat o reactivitate încrucișată între o anumită componentă alergenă și o componentă proteică din lichidul seminal uman<sup>(18,21)</sup>.

Studiile din ultimii ani au precizat omologia structurală și cross-reactivitatea dintre PSA uman și kalicreina prostatică canină, Can f 5. Această serin-protează este o proteină cu greutate moleculară de 28 kDa izolată din urina câinilor masculi, dar care se găsește și în

blana lor (deci prezentă și în extractul alergen de epitelii de câine). Can f 5 este considerată una dintre alergenele majore în alergia respiratorie la câine, cu o rată de sensibilizare de aproximativ 70%. Este de menționat faptul că persoanele sensibilizate la Can f 5 tolerează câinii femele sau câinii masculi castrați. Există și posibilitatea sensibilizării epicutanate la Can f 5 în cazul leziunilor barierei cutanate din eczema cronică severă a mâinilor datorată expunerii la câine. Secvența de aminoacizi a Can f 5 este similară cu cea a PSA uman în proporție de 55-60%<sup>(22-25)</sup>.

La paciențele cu alergie la lichid seminal uman au fost raportate valori semnificativ crescute ale IgE specifice, atât față de plasma seminală umană, cât și față de extracte alergene din urina câinilor masculi și extractele epiteliale canine, în care kalicreina prostatică este bine reprezentată<sup>(21,26,27)</sup>. În ceea ce privește alergenele moleculare canine, au fost raportate valori crescute ale IgE specifice serice față de Can f 5, unele pacienți prezentând sensibilizare exclusivă la această componentă alergenă<sup>(25,26)</sup>.

Cross-reactivitatea alergenă dintre lichidul seminal uman nu a fost dovedită cu lipocalinele alergene Can f 1 și Can f 2, așa cum s-a evidențiat pentru kalicreina prostatică canină Can f 5 cu structură similară PSA<sup>(21,27,28)</sup>.

Pentru diagnosticul *in vitro* al hipersensibilității la lichid seminal, sunt menționate în literatura științifică de specialitate, pe lângă metodele de determinare a IgE specifice serice, testul de eliberare a histaminei din leucocitele periferice, testul de activare a bazofilelor, atât la lichid seminal, cât și la PSA, și testul de stimulare celulară cu antigen CAST-ELISA, cu evaluarea eliberării de sulfidoleucotriene, indusă de expunerea la lichid seminal sau PSA<sup>(5,18,20)</sup>.

În practica alergologică de zi cu zi, explorarea *in vitro* a sensibilizării la lichid seminal uman și la alergenul molecular canin Can f 5 cu reactivitate încrucișată se poate realiza utilizând metode singleplex și multiplex.

IgE specifice serice față de lichid seminal (o70) pot fi determinate *in vitro* prin analiză fluoroimunoenzimatică (FEIA) singleplex, cu alergene cuplate în fază solidă cu polimer de celuloză capsulată (ImmunoCAP®). Prin aceeași metodă se pot determina și IgE specifice serice față de rCan f 5 (e226), componentă alergenă recombinată cross-reactivă<sup>(28,29)</sup>.

IgE specifice serice față de urina de câine (*Canis familiaris*) mascul (e308), care include Can f 5 cross-reactiv, pot fi determinate prin metodă de imunoanaliză bazată pe nanotehnologie macroarray, folosită ca analiză de explorare alergologică moleculară de tip multiplex de ultimă generație (ALEX®) care determină simultan și IgE totale serice<sup>(28,30)</sup>.

Evaluarea IgE specifice serice este utilă în orice moment evolutiv. Nu s-a raportat toleranță naturală dobândită prin rapoarte sexuale repetitive. Nu este surprinzător faptul că alergia la lichid seminal cauzează adesea presiune semnificativă asupra relațiilor interpersonale<sup>(32)</sup>.

Prin metodele de imunoanaliză menționate anterior se poate investiga *in vitro* și sensibilizarea mediată IgE la latex și/sau componente alergice moleculare din latex pentru diagnosticul diferențial cu alergia la latex și posibilitatea foarte rară de alergii concomitente la latex și fluid seminal<sup>(31)</sup>.

Rezultatele metodelor de imunoanaliză pentru determinarea IgE serice specifice față de proteinele fluidului seminal sunt echivoc pozitive sau negative în hipersensibilitatea la lichid seminal localizată, manifestată prin dureri vaginale, arsuri locale, edem cu sau fără prurit localizat. În acest fenotip localizat sunt sugerate atât mecanisme de hipersensibilitate mediată IgE, cât mai ales celulare, fiind descris mai degrabă ca o formă mucoasă a dermatitei de contact<sup>(32,33)</sup>.

Evaluarea IgE specifice serice nu are nicio utilitate în erupțiile fixe la fluid seminal, manifestate ca macule eritematoase pruriginose care se dezvoltă ca vezicule și bule, progresând către leziuni maculare hiperpigmentate. Simptomele sistemice lipsesc, iar zonele afectate includ vaginul, vulva, dar și degetele sau sâni, iar de fiecare dată când persoana are relații sexuale neprotejate, manifestările apar exact în aceleași zone<sup>(34)</sup>. O formă rară de hiper-

sensibilitate la lichid seminal este așa-numitul sindrom al afectării postorgasmice, caracterizat prin apariția unui complex postejacular cu simptome locale și sistemice, care apar în câteva secunde până la câteva ore după ejaculare. Bărbații afectați pot prezenta manifestări asemănătoare virozelor, cu mialgie, astenie, senzație de arsură oculară și congestie nazală, rareori asociate cu reacții locale genitale. Deoarece a fost propus un mecanism imunogen autoreactiv, testul intradermic cu lichid seminal a fost propus pentru diagnostic, dar nu este încă validat<sup>(35)</sup>. Nu numai fluidul seminal, ci și lichidul cervicovaginal poate induce reacții de hipersensibilitate localizate și sistemice<sup>(36)</sup>. În final, menționăm că anticorpii serici IgG și IgA antispermatozoizi, care pot fi determinați prin metodă de tip ELISA, sunt implicați în infertilitate, dar nu au rol în alergii la lichid seminal<sup>(37)</sup>.

În concluzie, alergii mediata IgE la lichid seminal, entitate rar raportată în practica clinică, este investigată *in vitro* prin determinarea IgE specifice serice față de lichid seminal uman și alergenul molecular cross-reactiv Can f 5, utilizând metode de imunoanaliză în fază solidă de tip singleplex (ImmunoCAP®) și multiplex (ALEX®). ■

## Bibliografie

- Specken J.L.H. Een merkwaardig geval van allergie in de gynaecologie [A strange case of allergy in gynecology]. *Ned Tijdschr Verloskd Gynaecol.* 1958; 58(5): 314-8; discussion 318-21. Dutch. PMID: 13600502.
- Halpern BN, Ky T, Robert B. Clinical and immunological study of an exceptional case of reaginic type sensitization to human seminal fluid. *Immunology.* 1967; 12(3): 247-58. PMID: 4960148.
- Ebo DG, Stevens WJ, Bridts CH, Clerck LS. Human seminal plasma anaphylaxis (HSPA): case report and literature review. *Allergy.* 1995; 50(9): 747-750. doi:10.1111/j.1398-9995.1995.tb01218.x
- Drouet M, Sabbah A, Hassoun S. Thirteen cases of allergy to human seminal plasma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 1997; 52: 112-4. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb02557.x
- Weidinger S, Ring J, Köhn FM. IgE-mediated allergy against human seminal plasma. *Chem Immunol Allergy.* 2005; 88: 128-138. doi:10.1159/000087830
- Lee J, Kim S, Kim M, et al. Anaphylaxis to husband's seminal plasma and treatment by local desensitization. *Clin Mol Allergy.* 2008; 6(1):13. doi:10.1186/1476-7961-6-13
- Tomitaka A, Suzuki K, Akamatsu H, Matsunaga K. Anaphylaxis to human seminal plasma. *Allergy.* 2002; 57(11):1081-1082. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.23836\_2.x
- Lee-Wong M, Collins JS, Nozad C, Resnick DJ. Diagnosis and treatment of human seminal plasma hypersensitivity. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(2 PART 2): 538-539. doi: 10.1097/01.AOG.0000285480.15136.d1
- Köhn FM, Ollert M, Schuppe HC, Rakoski J, Schill WB, Ring J. Spermaallergien. *Reproduktionsmedizin.* 2000; 16: 183-8. doi:10.1007/s004440000184
- Bernstein JA. Human seminal plasma hypersensitivity: An under-recognized women's health issue. *Postgrad Med.* 2011; 123(1): 120-125. doi:10.3810/pgm.2011.01.2253
- Shah A, Panjabi C. Human seminal plasma allergy: A review of a rare phenomenon. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(6): 827-838. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.01962.x
- Presti ME, Druce HM. Hypersensitivity reactions to human seminal plasma. *Ann Allergy.* 1989; 63(6 part 1): 477-481. PMID: 2688490.
- Jones WR. Occasional Review: Allergy to Coitus. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 1991; 31: 137-41. doi:10.1111/j.1479-828X.1991.tb01802.x
- Sell MB. Sensitization to thioridazine through sexual intercourse. *Am J Psychiatry.* 1985; 142: 271-2. doi:10.1176/ajp.142.2.271b
- Bansal AS, Chee R, Nagendran V, Warner A, Hayman G. Dangerous liaison: Sexually transmitted allergic reaction to Brazil nuts. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 17: 189-91. PMID: 17583107.
- Sahmay S, Atasu T, Karacan I. The effect of intrauterine insemination on uterine activity. *Int J Fertil.* 1990; 35: 310-4. PMID: 1980668.
- Sublett JW, Bernstein JA. Seminal plasma hypersensitivity reactions: An updated review. *Mt Sinai J Med.* 2011; 78(5): 803-809. doi:10.1002/msj.20283
- Nishihara Y, Shimizu T, Ichihara S, Suekata Y, Maeda K. Seminal Plasma Allergy: A Literature Review. *J Gen Fam Med.* 2015; 16(4): 265-270. doi:10.14442/jgfm.16.4\_265
- Chaitanya Loka SK, Gubbala M, Srichurnam S. Anaphylaxis and Human Seminal Plasma Allergy: A Review. *J Med Sci Clin Res.* August 2015; 3(8): 7212-16. doi:10.18535/jmscr/v3i8.50
- Weidinger S, Mayerhofer A, Raemisch R, Ring J, Köhn FM. Prostate-specific antigen as allergen in human seminal plasma allergy [2]. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(1):213-215. doi:10.1016/j.jaci.2005.09.040
- Basagaña M, Bartolomé B, Pastor C, et al. Allergy to human seminal fluid: Cross-reactivity with dog dander. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(1): 233-239. doi:10.1016/j.jaci.2007.10.008
- Wasilewski T, Łukasiewicz-Zajac M, Wasilewska J, Mroczko B. Biochemistry of infertility. *Clin Chim Acta.* 2020; 508:185-190. doi:10.1016/j.cca.2020.05.039
- Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMd@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020; 13(2):100091. doi:10.1016/j.waojou.2019.100091
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Elgenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 Suppl 23: 1-250. doi: 10.1111/pai.12563.
- Tanaka M, Nakagawa Y, Kotobuki Y, Katayama I. A case of human seminal plasma allergy sensitized with dog prostatic kallikrein, Can f 5. *Allergol Int.* 2019; 68(2): 259-260. doi:10.1016/j.alit.2018.08.003
- Kofler L, Kofler H, Mattsson L, Lidholm J. A case of dog-related human seminal plasma allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012; 44(2): 89-92. PMID: 22768730.
- Basagaña M, Bartolomé B, Pastor-Vargas C, Mattsson L, Lidholm J, Labrador-Horrillo M. Involvement of can f 5 in a case of human seminal plasma allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 159(2):143-146. doi:10.1159/000336388
- Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, Lidholm J. Prostatic kallikrein: A new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(2): 297-300. doi:10.1016/j.jaci.2008.11.021
- https://www.abacusdx.com/media/PU\_Product%20Catalog\_2020.pdf
- Popescu FD, Vieru M. Precision medicine allergy immunoassay methods for assessing immunoglobulin E sensitization to aeroallergen molecules. *World J Methodol.* 2018; 8(3): 17-36. doi:10.5662/wjm.v8.i3.17
- https://a.storyblok.com/f/69176/x/81f1990ace/alex2\_allergen\_list\_en.pdf
- Yocum MW, Jones RT, Yunginger JW. Concurrent sensitization to natural rubber latex and human seminal fluid. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Dec; 98(6 Pt 1):1135-6. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80209-0. PMID: 8977523.
- Lavery WJ, Stevenson M, Bernstein JA. An overview of seminal plasma hypersensitivity and approach to treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(9): 2937-2942. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.067.
- Liccardi G, Caminati M, Senna G, Calzetta L, Rogliani P. Anaphylaxis and intimate behaviour. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017; 17(5): 350-355. doi: 10.1097/ACI.0000000000000386.
- Best CL, Walters C, Adelman DC. Fixed cutaneous eruptions to seminal-plasma challenge: a case report. *Fertil Steril.* 1988; 50(3): 532-4. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60149-8.
- Waldinger MD, Meinardi MM, Zwinderman AH, Schweitzer DH. Postorgasmic Illness Syndrome (POIS) in 45 Dutch caucasian males: clinical characteristics and evidence for an immunogenic pathogenesis (Part 1). *J Sex Med.* 2011; 8(4): 1164-70. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02166.x.
- Jankowski M, Kodyra E, Kaszubowska J, Czajkowski R. Characterization of patients with suspected hypersensitivity to cervicovaginal fluid. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(1):86-90. doi: 10.1111/jdv.14550.
- Mahdi BM, Salih WH, Caitano AE, Kadhum BM, Ibrahim DS. Frequency of antisperm antibodies in infertile women. *J Reprod Infertil.* 2011; 12(4): 261-5. PMID: 23926512.

# Diagnosticul molecular al alergiilor în practica clinică

## Molecular diagnosis of allergic diseases in clinical practice

Laura Haidar<sup>\*1,2,3</sup>, Maria-Roxana Buzan<sup>\*1,3</sup>, Camelia Felicia Bănărescu<sup>4</sup>, Anca-Daniela Cotuna-Coste<sup>4</sup>,  
Raluca Maria Giurgiu<sup>4</sup>, Carmen Panaitescu<sup>1,2,3</sup>

1. Disciplina Fiziologie, Departamentul III Științe Funcționale, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

2. Centrul de Imunofiziologie și Biotehnologii, disciplinele Fiziologie și Imunologie, Departamentul III Științe Funcționale, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

3. Centrul de terapii genice și celulare în tratamentul cancerului OncoGen – Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brinzeu”, Timișoara

4. Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brinzeu”, Timișoara

\*Autori cu contribuții egale; Autor corespondent: Carmen Panaitescu; e-mail: cbunu@umft.ro

### ABSTRACT

Allergy diagnosis is in a transition period, in which allergen extract-based diagnosis is gradually being replaced by tests that use molecular allergen components. The use of recombinant or purified molecular allergens allows the complete validation and standardization in terms of identity, quantity, homogeneity, structure, binding of E immunoglobulins and biological potency of products, these characteristics being extremely difficult to test and standardize when it comes to allergen extracts. The molecular diagnosis is represented in laboratory practice by two main types of tests – singleplex and multiplex. These advances have opened a new era of high-resolution allergy diagnosis and changed our understanding of sensitization profiles and cross-reactivity, thus allowing for a better patient management. The place of molecular diagnosis in allergy diagnosis is still under debate, as there are several possible approaches to it. In order to take advantage of the full potential of molecular diagnosis in clinical practice, a thorough general knowledge of molecular allergology is required, as well as a clear justification for its use. This article presents information about the molecular diagnosis of allergies, notions about cross-reactivity and the main methods of molecular diagnosis, possible approaches to molecular diagnosis in clinical practice, as well as some clinical cases that use molecular diagnosis.

**Keywords:** molecular diagnosis, allergy diagnosis, cross-reactivity, top-down approach, bottom-up approach, U-shaped approach, clinical practice

### REZUMAT

Diagnosticul alergologic se află într-o perioadă de tranziție, în care diagnosticul bazat pe extracte alergice este înlocuit treptat cu teste care utilizează componente alergice moleculare. Utilizarea alergenelor moleculare recombinate sau purificate permite validarea și standardizarea completă în ceea ce privește identitatea, cantitatea, omogenitatea, structura, legarea imunoglobulinelor E și potența biologică a produselor, aceste caracteristici fiind extrem de dificil de testat și standardizat pentru produsele pe bază de extracte. Diagnosticul molecular este reprezentat în practica de laborator de două tipuri principale de teste – testele singleplex și multiplex. Aceste progrese au deschis o nouă eră de diagnostic alergologic de înaltă rezoluție și ne-au schimbat înțelegerea profilurilor de sensibilizare și a reactivității încrucișate, permițând astfel și un management mai bun al pacientului. Locul diagnosticului molecular în cadrul diagnosticului alergologic este încă dezbătut, fiind posibile mai multe abordări ale acestuia. Pentru a profita de întregul potențial al diagnosticului molecular în practica clinică, sunt necesare o cunoaștere generală aprofundată a alergologiei moleculare, precum și o justificare clară pentru utilizarea acesteia. În acest articol sunt prezentate informații despre diagnosticul molecular al alergiilor, noțiuni despre reactivitatea încrucișată și principalele metode de diagnostic molecular, posibile abordări ale diagnosticului molecular în practica clinică, precum și câteva cazuri clinice care utilizează diagnosticul molecular.

**Cuvinte-cheie:** diagnostic molecular, diagnostic alergologic, reactivitate încrucișată, abordarea top-down, abordarea bottom-up, abordarea în formă de U, practica clinică

## Introducere în diagnosticul alergiilor

Prevalența bolilor alergice este în creștere, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare (Pawankar *et al.*, 2013). Această creștere este problematică mai ales la copii, care poartă cea mai mare povară a tendinței ascendente care a avut loc în ultimele două decenii. Bolile alergice au o etiologie multifactorială, care include susceptibilitatea genetică, calea de expunere, doza de alergen și, în unele cazuri, natura sau caracteristicile structurale ale alergenului (Ferreira *et al.*, 2014). Acestea cauzează disfuncții imune pe termen lung, având la bază inflamația, care reprezintă un factor important și în patogeneza altor boli netransmisibile. Ca urmare a extinderii mari a prevalenței alergiilor, acestea ar trebui să fie privite ca o problemă majoră de sănătate publică. Dar, în ciuda acestei creșteri, diagnosticul și managementul pacienților alergici au rămas deficitare și departe de a fi ideale.

Confirmarea alergiei și identificarea alergenelor cauzatoare sunt esențiale pentru gestionarea corectă a bolilor alergice. Tehnologiile recombinante în domeniul alergologiei au adus progrese uriașe în caracterizarea alergenelor și dezvoltarea produselor de imunoterapie, precum și în cunoașterea mecanismelor imune implicate în bolile alergice (Akdis and Akdis, 2007; Matriacardi *et al.*, 2019). Aceste progrese au adus noi oportunități de inovație în diagnosticul precis al bolilor alergice, ceea ce permite implementarea imunoterapiilor orientate către factorii etiologici ai bolilor alergice, precum și a măsurilor specifice de reducere a expunerii la alergene.

Deși reacțiile alergice au fost documentate în istoria antică a Greciei și a Imperiului Roman, observându-se corelații între expunerea la polenuri și episoadele alergice, epoca modernă a studiului alergiilor a luat naștere cu adevărat la începutul anilor 1800, când dr. John Bostock

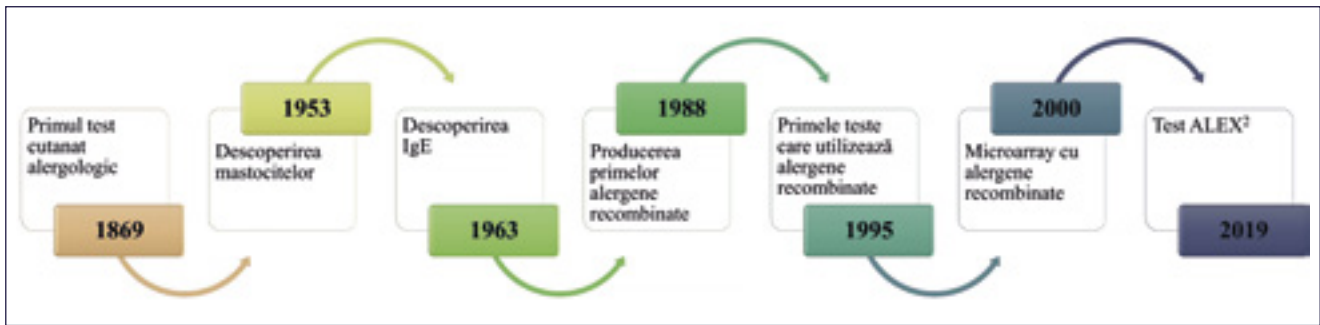


Figura 1. Cronologia diagnosticului alergologic

a descris febra fânului (Ramachandran și Aronson, 2011). În 1869, dr. Charles Blakely a realizat primul test cutanat pentru alergii, prin aplicarea unei cantități mici de polen pe o leziune superficială a pielii și documentarea rezultatelor (Lockey, 1998). Conceptul de imunoterapie a fost introdus în 1911, când Noon a observat că inocularea profilactică cu extract de polen de iarbă a pacienților cu febra fânului induce desensibilizarea acestora, cu scăderea sensibilității conjunctivale la polenul de iarbă (Noon, 1911). Descoperirea mastocitelor în 1953 a ajutat la identificarea mecanismelor prin care se declanșează răspunsul imun alergic, iar în 1963 au fost descoperite și imunoglobulinele E (IgE), ceea ce a contribuit în continuare la identificarea patogenezei reacțiilor alergice. Obținerea primelor alergene recombinante în anii 1980-1990 a permis dezvoltarea exponențială a testelor *in vitro*, începând cu panelurile de alergene recombinante în anii 1990 (Lockey, 1998), apoi primele microarray-uri la începutul anilor 2000 și culminând cu panelurile extinse de alergene (de exemplu, sistemul ALEX<sup>2</sup> – figura 1).

Diagnosticul alergologic clasic începe cu un istoric medical detaliat și cu examenul clinic, ceea ce constituie baza pentru testările ulterioare. În cadrul istoricului medical, se urmărește identificarea unei asocieri temporale și spațiale între simptome și expunerea la alergene. Suspiciunea clinică este apoi confirmată prin investigații *in vivo* (teste cutanate sau teste de provocare) sau *in vitro* (IgE serice specifice sau testul de activare a bazofilelor). Aceste teste utilizează în mod tradițional paneluri de extracte alergene din diferite surse, precum polenurile, acarienii din praful de casă, epiteliile de animale, mușgaiurile sau alimentele, care reprezintă amestecuri de alergene și substanțe nealergene. Acestea erau și încă sunt dificil de caracterizat și standardizat; de asemenea, deoarece aceste amestecuri conțin alergene diferite, este imposibil să se spună la care dintre acestea este sensibilizat pacientul.

## Diagnosticul molecular al alergiilor

Diagnosticul bazat pe componente – sau diagnosticul molecular – implică fie separarea componentelor alergene din sursa alergică, fie producerea de alergene recombinante; în ambele cazuri se va obține o moleculă foarte bine definită, caracterizată și purificată, în concentrații precise. Diagnosticul molecular prezintă o serie de avantaje față de diagnosticul bazat pe extracte alergene:

- indică prezența unui răspuns imun specific față de alergene individuale, deoarece se testează separat componentele moleculare;
- oferă o rezoluție diagnostică mai fină, deoarece utilizează proteine înalt definite și purificate;
- permite evaluarea riscului indus de sensibilizare, ceea ce este util în special în alergiile alimentare, deoarece alergenicitatea proteinelor din alimente este modificată prin prelucrarea termică a acestora sau prin digestie;
- permite evidențierea reactivității încrucișate între surse alergene diferite;
- permite identificarea corectă a indicațiilor de imunoterapie alergică, în funcție de sensibilizările primare.

Dezavantajele diagnosticului molecular se rezumă la costurile ridicate ale acestuia și necesarul de echipamente specializate și personal înalt calificat, atât pentru procesarea probelor, cât și pentru interpretarea rezultatelor (Matricardi *et al.*, 2016).

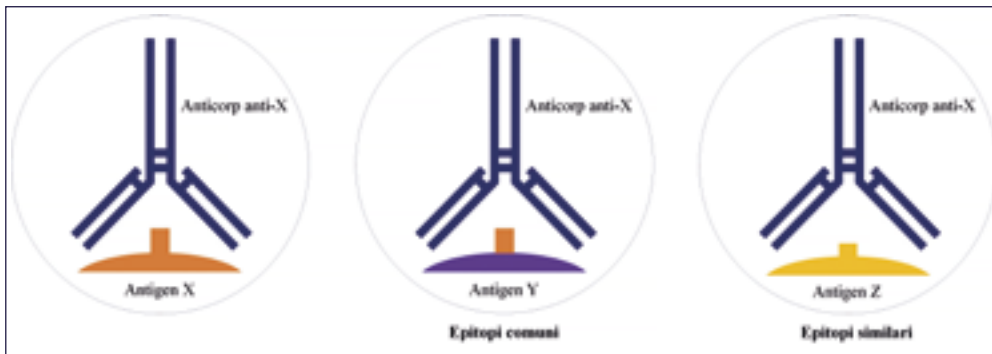
## Reactivitatea încrucișată

Una dintre cele mai mari provocări pentru medicul alergolog este pacientul cu test cutanat prick (skin prick test; SPT) pozitiv pentru mai multe polenuri și/sau alergene alimentare. În acest scenariu, diagnosticul molecular poate fi extrem de util, îmbunătățind rezoluția diagnosticului convențional prin adăugarea de informații despre sensibilizării primari autentici, pentru a-i distinge de sensibilizarea datorată reactivității încrucișate.

Reactivitatea încrucișată se definește ca fiind procesul prin care proteine sau domenii proteice din alergenul sensibilizant primar și proteine omoloage din alte surse de alergene, aparținând aceleiași familii de proteine, se leagă de anticorpii IgE specifici produși față de alergenul sensibilizant (Aalberse *et al.*, 2001). Pentru apariția reactivității încrucișate este necesar un grad înalt de identitate de structură primară (de obicei, de peste 70%) și terțiară între proteinele omoloage sau prezența unor epitopi identici aparținând unor proteine diferite (figura 2) (Ferreira *et al.*, 2004; Bublin and Breiteneder, 2020).

Majoritatea alergenelor sunt proteine care aparțin unui număr destul de redus de familii de proteine, fiind grupate în funcție de asemănările dintre secvențele și structurile lor de aminoacizi; exemple de astfel de familii de proteine sunt polcalcinele, profilinile, proteinele legate de patogeneză (PR-10), proteinele nonspecifice de





**Figura 2.** Modalități de apariție a reactivității încrucișate

transfer lipidic (nsLTP), albuminele serice, lipocalinele, parvalbuminele (Radauer *et al.*, 2008). Unele alergene sunt specifice speciei și, astfel, reprezintă markeri de sensibilizare autentică la acea sursă de alergene (Luengo and Cardona, 2014; Kleine-Tebbe și Jappe, 2017). Un exemplu în acest sens este alergenul Bet v 1 din polenul de mesteacăn, care reprezintă un marker specific al sensibilizării la mesteacăn, dar care prezintă similitudine structurală cu proteine care sunt alergene minore în diferite fructe, legume, semințe, nuci și alte polenuri (figura 3) (Wensing *et al.*, 2002).



**Figura 3.** Reactivitatea încrucișată dintre alergenul major din polenul de mesteacăn, Bet v1, și alergene similare din alte surse alergene

Fiecare pacient este sensibilizat la un set diferit de componente proteice dintr-o anumită sursă alergică, iar în multe cazuri nu se cunoaște relevanța clinică a componentelor care determină reactivitatea încrucișată (van Ree, 2004), deoarece prezența IgE specifice pentru un alergen care determină reactivitate încrucișată nu implică întotdeauna simptome clinice. De asemenea, pacienți sensibilizați la același alergen pot reacționa la seturi diferite de alergene cu reactivitate încrucișată. Astfel, reactivitățile încrucișate pot complica rezultatele testelor clasice care evaluează sensibilizarea la alergene, făcând identificarea alergenului declanșator al simpto-

melor o adevărată provocare. Diagnosticul molecular este cel care oferă informații despre sensibilizarea la alergene specifică fiecărui pacient și, astfel, orientează selecția produsului de imunoterapie. De exemplu, imunoterapia alergică (AIT) se poate recomanda dacă se confirmă sensibilizarea la alergene specifice speciei, în timp ce în cazul recunoașterii selective a alergenelor cu reacție încrucișată, cum ar fi profilinile, indicația de AIT este discutabilă (Luengo și Cardona, 2014).

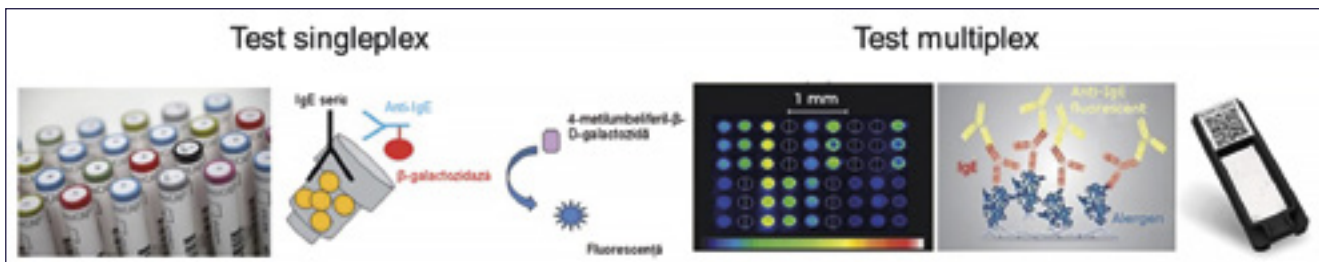
### Metode utilizate în diagnosticul molecular al alergiilor

Diagnosticul molecular este reprezentat în practica de laborator de două tipuri principale de teste, teste singleplex și multiplex.

**Testul singleplex** presupune determinarea IgE pentru un singur alergen (o probă de sânge, un alergen) (Kleine-Tebbe și Jakob, 2015). Testul se bazează pe o metodă standardizată fluoro-imunochimică sau luno-imunochimică. Componenta alergenă, cuplată covalent cu un carrier, reacționează cu anticorpii IgE specifici (sIgE) corespunzători din proba de ser. După spălarea anticorpilor IgE nespecifici, se adaugă anticorpi anti-IgE marcați cu anumite enzime. Complexul legat este apoi incubat cu un agent de vizualizare. După oprirea reacției, cantitatea de sIgE este determinată cu ajutorul unui analizor fluorometric sau luminometric (Paganelli *et al.*, 1998; Costongs and Bas, 1997).

**Testul multiplex** este un tip de imunoanaliză cu detecție fluorimetrică (figura 4), care determină simultan concentrațiile de sIgE pentru un panel mai mare de componente alergene. Diferența este reprezentată de carrierul elementelor alergene și metoda de detecție: moleculele alergene (componentele) sunt imobilizate pe un substrat solid într-un format de microarray și pentru achiziția finală a imaginii este utilizat un scanner de microarray. Rezultatele obținute trebuie analizate cu ajutorul unui software specializat (Martínez-Aranguren *et al.*, 2014).

Alegerea alergenului testat cu testul singleplex se bazează pe anamneză, constatările clinice despre pacient și pe SPT. Testele multiplex pot determina simultan sIgE pentru numeroase molecule alergene (112 pentru ISAC) sau extracte și molecule alergene (296 pentru ALEX<sup>2</sup>) (tabelul 1), dar, în plus față de profilurile de sensibilizare, este obținută și o listă de molecule nesemnificative clinic.



**Figura 4.** Principiile metodelor de testare singleplex și multiplex. Prezentare educațională cu modificare după Goikoetxea *et al.*, 2013, și Giangrieco *et al.*, 2012

**Tabelul 1**

Comparație între diferitele sisteme de diagnostic molecular utilizate în prezent. Prezentare educațională cu modificare după Valenta *et al.*, 2015, van Hage *et al.*, 2017, și Heffler *et al.*, 2018

	ImmunoCAP	ImmunoCAP ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip)	ALEX <sup>2</sup> (Allergy Explorer)
<b>Alergen</b>	Extrakte alergenice sau molecule alergenice	Molecule alergenice	Extrakte alergenice sau molecule alergenice
<b>Cantitatea de alergen</b>	1-2 µg/ImmunoCAP	100 fg/spot	n.d.
<b>Numărul de alergene testate</b>	1/ImmunoCAP (extract sau moleculă)	112/cip	295/cip (extrakte sau molecule)
<b>Volum de ser</b>	50 ml/ImmunoCAP	40 ml/cip	100 ml/cip
<b>Sensibilitate</b>	0,1 kU/L	0,3 ISU	0,3 kUA/L
<b>Rezultate</b>	1/ImmunoCAP	112/cip	296/cip (295 + IgE total)
<b>Interferență cu IgG</b>	Nu	Da	Nu
<b>Tip</b>	Cantitativ	Semicantitativ	Cantitativ

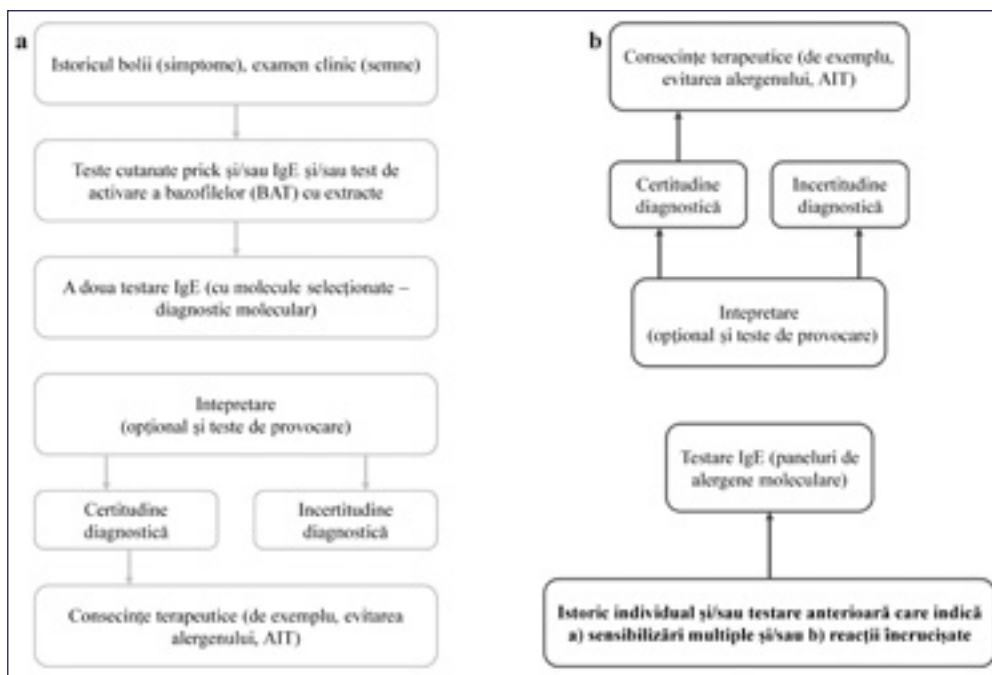
n.d. = nu este disponibil

Rezultatele testelor alergenicilor moleculare pot fi exprimate cantitativ (ImmunoCAP și ALEX) sau semicantitativ (ISAC) în unități ISU, adică unități standardizate ISAC pentru IgE specifice, care sunt standardizate în conformitate cu standardul IgE al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS 75/502) (Thorpe *et al.*, 2014). Acuratețea diagnosticului molecular variază în funcție de tipul de alergene, iar sensibilitatea diagnosticului este mai mare decât specificitatea acestuia. Pentru alergenele alimentare, sensibilitatea este cuprinsă între 66% și 100%, iar specificitatea variază de la 0% la 95% (testele de provocare cu alimente în dublu-orb, controlat cu placebo, au fost utilizate ca standard de aur pentru diagnosticul alergiilor alimentare) (Klemans *et al.*, 2015). Acuratețea diagnosticului molecular pentru aeroalergene este dificil de determinat, deoarece nu există un standard de aur, dar rezultatele pot fi comparate cu cele obținute prin alte metode de determinare a IgE specifice care utilizează extrakte alergenice sau cu rezultatele SPT.

Interpretarea testelor alergologice moleculare trebuie făcută cu mare atenție și necesită o bună cooperare între specialiștii din laboratorul clinic și medicii alergologi. Aceasta este influențată de diferite aspecte apărute în fazele preanalitice, analitice și postanalitice ale diagnosticului. În faza preanalitică trebuie să se țină cont de simptomele clinice prezentate de pacient și dacă un test

de tip multiplex este cu adevărat necesar, având în vedere costurile ridicate ale unui astfel de test și posibilitatea obținerii unor rezultate redundante. De asemenea, este important de știut că o concentrație de sIgE serice variază în funcție de expunerea la alergen și că este indicat ca testarea să se facă în decursul a două până la șase luni de la expunerea la respectivul alergen (Dodig și Čepelak, 2018). În ceea ce privește faza analitică, trebuie să se țină cont de faptul că sensibilitatea și specificitatea testelor moleculare nu sunt aceleași pentru toate moleculele alergenicilor. Pentru interpretarea corectă a rezultatelor (faza postanalitică) este de reținut că o concentrație ridicată a sIgE pentru un anumit alergen sugerează sensibilizare, dar nu dovedește că acea moleculă este cauza simptomelor (Alessandri *et al.*, 2017).

Buletinele de analiză necesită un comentariu interpretativ din partea specialistului de laborator, pentru a facilita interpretarea clinică a numeroaselor informații conținute de buletin. De aceea, este foarte importantă investiția atât în instruirea specialiștilor din laborator, cât și a specialiștilor alergologi, încât aceste analize costisitoare să fie utilizate rațional. Pentru un alergolog cu experiență, diagnosticul molecular poate contribui semnificativ la o abordare personalizată a bolii alergice. În caz contrar, această metodă poate fi doar o utilizare inutilă a unor teste costisitoare.



**Figura 5.** a) Abordarea TOP-DOWN a diagnosticului în alergii; b) Abordarea BOTTOM-UP a diagnosticului în alergii. Prezentare educațională cu modificare după Matricardi et al., 2016

**Tabelul 2**

**Argumente pentru o abordare TOP-DOWN sau împotriva unei abordări BOTTOM-UP. Prezentare educațională cu modificare după Matricardi et al., 2016**

Extractele de alergene sunt instrumente esențiale de screening cu care sunt obișnuiți majoritatea medicilor; acestea nu pot fi eliminate din diagnosticul de rutină, deoarece medicii ar pierde instrumentele de bază pentru un diagnostic alergologic adecvat.
Testele care utilizează paneluri de alergene moleculare (multiplex) sunt prea complexe și detaliate, medicii nefiind încă pregătiți să le interpreteze corect.
Testele multiplex oferă informații utile – dacă sunt legate de simptome clinice individuale –, dar și informații despre sensibilizările care nu sunt legate de niciun simptom. Aceste informații suplimentare pot genera probleme etice și juridice, fiind dificil de comunicat pacientului.
Utilizarea reactivilor selectați individual, care acoperă extracte și alergene moleculare, facilitează utilizarea abordării singleplex pentru diagnosticul molecular, care este inductiv și mai puțin costisitor decât utilizarea testelor multiplex.
Reactivii pe bază de extracte conțin mai multe molecule decât cele incluse într-un test multiplex sau în cataloagele pentru testele singleplex. Unele dintre aceste molecule lipsă sunt esențiale pentru diagnostic.
SPT bazat pe extracte oferă informații despre funcția biologică a anticorpilor IgE, nu numai pe prezența/absența acestora.
Celulele care se degranulează la pacienții polisensibilizați (marea majoritate) reacționează la amestecurile complexe de proteine din extractul alergen, și nu numai la molecule individuale.

**Metode de utilizare a diagnosticului molecular în alergii**

În prezent există mai multe răspunsuri posibile la întrebarea „Cum ar trebui integrată abordarea moleculară în diagnosticarea pacientului alergic?” Aceste noi tehnologii necesită o experiență de utilizare de mai mulți ani înainte de a fi complet integrate în practica clinică. Mai mult, doar practica clinică zilnică poate dezvălui avantajele și limitările lor în diferite situații. Medicii alergologi care practică abordarea moleculară ca parte a diagnosticului alergologic se încadrează într-una din două situații: cei care urmăresc o integrare a testelor moleculare într-un proces tradițional de diagnosticare care include și utilizarea extractelor de alergene, respectiv cei care preferă să omită în general utilizarea extractelor și se bazează în primul rând pe un diagnostic molecular sistematic. Prima categorie preferă, astfel, utilizarea testelor singleplex, adică o metodă inductivă bazată pe alegerea de către medic a alergenului/alerge-

nelor care se testează. Această abordare a fost denumită „de sus în jos”, sau „top-down” (de la simptome la molecule), și conține o primă etapă în care se evaluează istoricul clinic și se efectuează teste *in vivo* (SPT) sau *in vitro* (IgE) cu extracte și doar apoi urmează etapa moleculară (figura 5a). Cei din a doua categorie preferă să folosească paneluri largi de alergene moleculare, care oferă o viziune largă și analitică a profilului de sensibilizare al pacientului. Aceasta poate fi definită ca abordare „de jos în sus”, sau „bottom-up” (de la molecule la simptome), în care istoricul clinic este precedat de testele moleculare (figura 5b) (Matricardi *et al.*, 2016). În tabelele 2 și 3 se regăsesc mai multe argumente pentru aceste abordări.

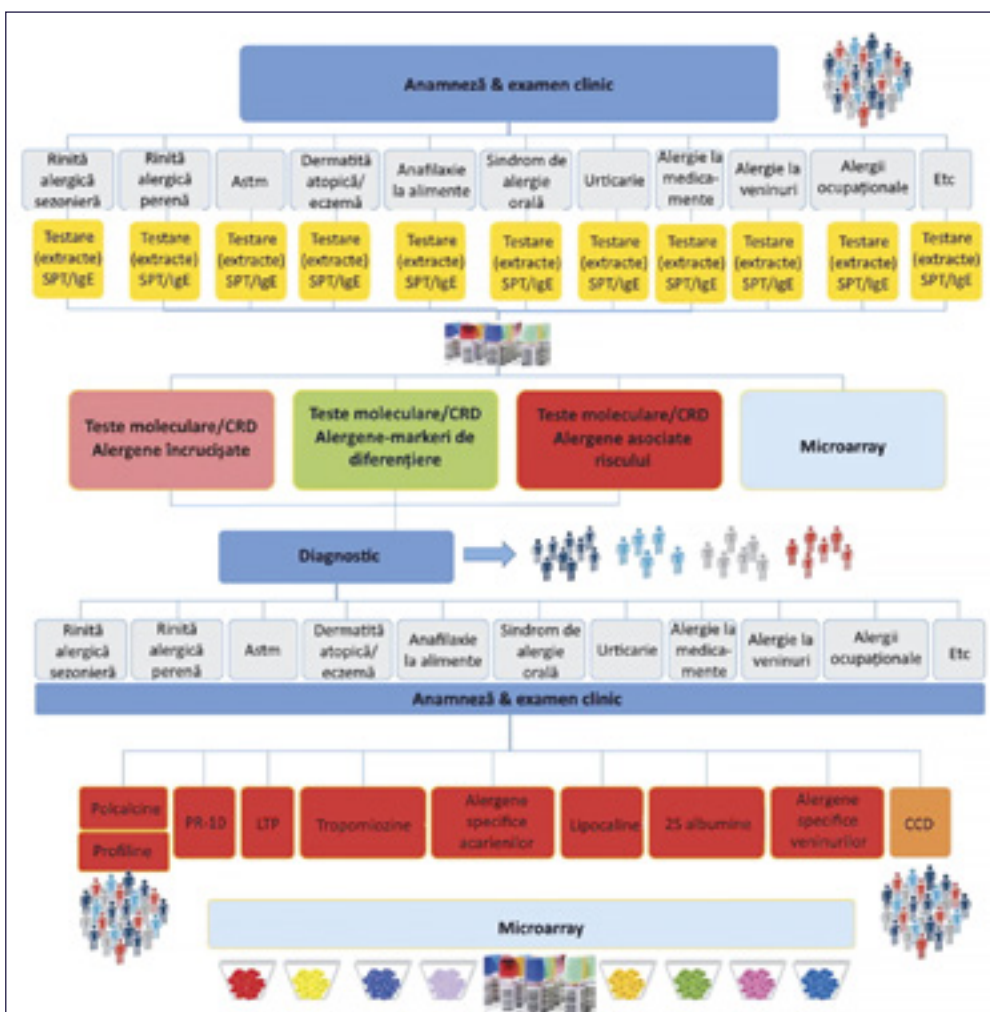
Dezbaterea privind cele două abordări diagnostice ale alergologiei moleculare este încă deschisă. Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI) recomandă integrarea celor două abordări într-una singură, numită „în formă de U” (figura 6) (Matricardi *et al.*, 2016). Pacientul este supus, la fel ca în diagnosticul clasic,

**Tabelul 3** Argumente pentru o abordare BOTTOM-UP sau împotriva unei abordări TOP-DOWN. Prezentare educațională cu modificare după Matricardi et al., 2016

Pacienții trebuie examinați cu o abordare multiplex, pentru a obține o evaluare globală a repertoriului IgE individual.
Orice abordare care utilizează extracte este învechită și nesigură, deoarece extractele nu sunt întotdeauna corespunzător caracterizate și standardizate; extracte diferite tind să dea rezultate diferite care duc la decizii diferite la aceiași pacienți.
Pacienții trebuie examinați cu o abordare multiplex, pentru o evaluare globală a întregului profil de sensibilizare, apoi medicul trebuie să abordeze în mod corespunzător istoricul clinic și să facă o evaluare cuprinzătoare a condițiilor atopice.
Rezultatele pozitive ale unui test multiplex, chiar dacă nu sunt relevante clinic în prezent, pot prezice simptome alergice viitoare.
Această abordare ar reduce numărul de contacte pacient-medic-laborator, în timp ce o abordare clasică ar necesita mai multe consultații (și, prin urmare, costuri mai mari) înainte ca toate moleculele relevante pentru un diagnostic final să fie testate.
Utilizarea pe scară mai largă a tehnicilor multiplex va determina companiile să reducă prețurile în vederea unei distribuții mai largi și să crească probabilitatea de rambursare de la companiile de asigurări și sistemele publice de sănătate.
Rezistența medicilor alergologi la progresul alergologiei moleculare, care le poate reduce câștigurile pe baza SPT, ar trebui depășită.

istoricului clinic, examenului fizic, testelor cutanate sau IgE cu extracte și cu alergene moleculare selecționate, în funcție de istoricul clinic și de rezultatele testelor cu extracte. Apoi se evaluează răspunsurile IgE la alergenele moleculare provenite din acele surse de alergene la care au fost detectate sensibilizări clinic relevante prin cele două etape anterioare de diagnostic. La unii pacienți se poate demonstra sensibilizarea IgE prin reactivitate încrucișată, caz în care se recomandă investigarea în

continuare a pacientului pentru consecințele clinice potențiale ale acestor sensibilizări, prin: (1) testarea sensibilizării IgE la alte molecule din aceeași familie, dar cu reactivitate încrucișată limitată (de exemplu, proteinele de depozitare din semințe); (2) extinderea istoricului clinic cu întrebări legate de simptome declanșate de alte surse de alergene care conțin celelalte molecule din aceeași familie. Argumentele în favoarea acestei abordări „în formă de U” se regăsesc în tabelul 4.



**Figura 6.** Abordarea combinată, „în formă de U”, a diagnosticului în alergii. Prezentare educațională cu modificare după Matricardi et al., 2016

Tabelul 4

## Argumentele pentru abordarea „în formă de U”. Prezentare educațională cu modificare după Matricardi et al., 2016

O abordare exclusivă BOTTOM-UP nu ar fi rentabilă; testele multiplex nu sunt compensate în majoritatea țărilor, în prezent fiind compensat doar algoritmul clasic de diagnostic, care utilizează extracte și abordarea simplă.
Majoritatea medicilor vor continua să folosească extractele alergenice și să lucreze cu o abordare TOP-DOWN. O abordare „în formă de U” ar face alergologia moleculară accesibilă mai multor medici alergologi, și nu doar puștinilor „entuziaști” ai alergologiei moleculare și metodelor multiplex.
Noul mod de gândire ar trebui introdus treptat. Utilizarea testelor multiplex va deveni mai ușoară după ce medicii învață să utilizeze testele moleculare individuale (singleplex).
Trebuie prevenite problemele legale generate de cunoașterea sensibilizării la moleculele de alergene (de exemplu, LTP) fără relevanță clinică (de exemplu, în sudul Europei), dar testate întotdeauna cu metodele multiplex, independent de suspiciunea de diagnostic a pacientului.

## Exemple de utilizare a diagnosticului molecular în practica clinică

### Caz clinic 1

Pacientul BL, de 4 ani

**Simptome:** congestie nazală, strănut, prurit nazal și conjunctival.

Tabelul 5

### Pacientul B.L. – rezultate test ALEX

Denumirea comună	Denumirea științifică	Componentă	Structură biochimică	Valoare (kU/L)
Iarbă de Bahia	<i>Paspalum notatum</i>			13,6
Pir gros	<i>Cynodon dactylon</i>			22,53
Pir gros	<i>Cynodon dactylon</i>	rCyn d 1	Beta-expansină	32,95
Trestie/stuf	<i>Phragmites communis</i>			1,23
Secară	<i>Secale cereale</i>			4,56
Iarbă de gazon	<i>Lolium perene</i>	nLol p 1	Beta-expansină	33,47
Timoftică	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 1	Beta-expansină	39,02
Timoftică	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 12	Profilină	6,69
Curmal	<i>Phoenix dactylifera</i>	nPho d 2	Profilină	8,89
Mesteacăn	<i>Betula verrucosa</i>	rBet v 2	Profilină	15,41
Cedru japonez	<i>Cryptomeria japonica</i>	rCry j 1	Pectat-liază	0,65
Nuc	<i>Juglans regia</i>			1,17
Trepădătoare	<i>Mercurialis annua</i>	rMer a 1	Profilină	3,97
Pelinariță	<i>Artemisia vulgaris</i>			1,47
Pelinariță	<i>Artemisia vulgaris</i>	rArt v 1	Defensină	2,47
Ambrozia	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>			1,3
Ambrozia	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	rAmb a 1	Pectat-liază	3,37
Pepene galben	<i>Curcumis melo</i>	rCuc m 2	Profilină	24,4
Pisică	<i>Felis domesticus</i>	rFel de 1	Uteroglobină	12,68
Latex	<i>Hevea brasiliensis</i>	nHev b 8	Profilină	3,97

### Sensibilizare la alergenele din tabelul 5

- graminee – cu niveluri ridicate de IgE specific la beta-expansină, un alergen major și marker de sensibilizare primară pentru graminee (Cyn d 1, Lol p 1 și Phl p 1 dau reacții încrucișate);
- ambrozia și pelinarița (cosensibilizare) cu IgE la Amb a 1 și Art v 1, alergene majore, dar fără IgE pentru Amb a 4 (o defensină care reacționează încrucișat cu Art v 1);
- profilinele (Phl p 12, Pho p 2, Bet v 2, Mer a 1, Cuc m 2, Hev b 8, Cuc m 2, Mer a 1) sunt componente cu reactivitate încrucișată și au adesea relevanță clinică redusă în bolile alergice;
- pisică – Fel d 1 este un alergen major și un marker principal de sensibilizare în cazul alergiei la pisică.

**Diagnostic:** rinoconjunctivită alergică, alergie primară la polen de graminee, ambrozia, pelinariță și epitelii de pisică.

## Caz clinic 2

Pacienta P.I., de 29 de ani

**Simptome:** congestie nazală, strănut, prurit nazal și conjunctival; prurit faringian și edem al buzelor la consumul de măr crud.

**Tabelul 6** Pacienta P.I. – rezultate test ALEX

Denumirea comună	Denumirea științifică	Componentă	Structură biochimică	Valoare (kU/L)
Latex	<i>Havea brasiliensis</i>	nHev b 8	Profilină	21,81
Pisică	<i>Felis domesticus</i>	rFel d 1	Uteroglobină	14,93
Pepene galben	<i>Curcumis melo</i>	rCuc m 2	Profilină	17,63
Căpșună	<i>Fragaria ananassa</i>	rFra a 1+3	PR-10+LTP	3,03
Măr	<i>Malus domestica</i>	rMal d 1	PR-10	7,05
Pară	<i>Pyrus communis</i>			2,1
Țelină	<i>Apium graveolens</i>	rApi g 1	PR-10	0,47
Arahide	<i>Arachis hypogea</i>	rAra h 8	PR-10	1,03
Alune	<i>Corylus avellana</i>	rCor a 1.0401	PR-10	15,98
Soia	<i>Glycine max</i>	rGli m 4	PR-10	2,9
Anin negru	<i>Alnus glutinosa</i>	rAln g 1	PR-10	9,82
Mesteacăn	<i>Betula verrucosa</i>	rBet v 1	PR-10	35,73
Mesteacăn	<i>Betula verrucosa</i>	rBet v 2	Profilină	25,34
Alun	<i>Corylus avellana</i>	rCor a 1.0103	PR-10	29,4
Cedru japonez	<i>Cryptomeria japonica</i>	rCry j 1	Pectat-liază	4,81
Alun	<i>Corylus avellana</i>			9,14
Fag	<i>Fagus sylvatica</i>	rFag s 1	PR-10	6
Nuc	<i>Juglans regia</i>			4,3
Curmal	<i>Phoenix dactylifera</i>	nPho d	Profilină	10,9
Iarbă de gazon	<i>Lolium perene</i>	nLol p 1	Beta-expansină	17,37
Iarbă de Bahia	<i>Paspalum notatum</i>			7,03
Timoftică	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 1	Beta-expansină	27,04
Timoftică	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 6		35,7
Timoftică	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 5		42,25
Timoftică	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 12	Profilină	35,7
Trestie/stuf	<i>Phragmites communis</i>			0,45
Secară	<i>Secale cereale</i>			10,43
Ambrozia	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	rAmb a 1	Pectat-liază	16,37
Ambrozia	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>			5,36
Trepădătoare	<i>Mercurialis annua</i>	rMer a 1	Profilină	25,59

## Sensibilizare la alergenele din tabelul 6

- mesteacăn – Bet v 1 este un alergen major și indică sensibilizare primară; ca proteină ce aparține familiei PR-10, va provoca simptome orale sau creșterea IgE la diferite fructe, nuci, polen care conțin proteine similare (arin: Aln g 1, alun: Cor a 1, fag: Fag s 1, soia: Gly m 4, arahide: Ara h 8, țelină: Api g 1, măr: Mal d 1);
- graminee – Phl p 1 și 5 sunt alergene majore și markeri primari de sensibilizare pentru graminee (Cyn d 1, Lol p 1, Phl p 1 reacționează încrucișat). Phl p 5 are valoare prognostică, indicând severitatea și evoluția de la rinită alergică la astm. Phl p 6 arată un grad ridicat de reactivitate încrucișată cu Phl p 5;
- ambrozia – Amb a 1 este un alergen major (Cry j 1 reacționează încrucișat cu Amb a 1);
- profilinile – Phl p 12, Pho p 2, Bet v 2, Mer a 1, Cuc m 2, Hev b 8, Cuc m 2, Mer a 1 sunt componente cu reactivitate încrucișată și au adesea relevanță clinică redusă în bolile alergice;
- pisică – Fel d 1 este un alergen major și un marker principal de sensibilizare în cazul alergiei la pisică.

**Diagnostic:** rinoconjunctivită alergică, alergie primară la polen de mesteacăn, graminee, ambrozia și epiteliile de pisică; sindrom de alergie orală

*Caz clinic 3*

Pacienta F.E., de 42 de ani

**Simptome:** congestie nazală, strănut, prurit nazal și conjunctival; prurit faringian și edemul buzelor la consumul de morcov crud și țelină.

**Tabelul 7** Pacienta F.E. – rezultate test ALEX

Denumire comună	Denumire științifică	Componentă	Structură biochimică	Valoare (kU/L)
Iarbă de Bahia	<i>Paspalum notatum</i>			1,23
Iarbă de Bermuda	<i>Synodon dactylon</i>	rCyn d 1	Beta-expansină	1,05
Secară	<i>Secale cereale</i>			1,91
Iarbă de gazon	<i>Lolium perene</i>	nLol p 1	Beta expansină	13,43
Timoftică	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 1	Beta-expansină	29,34
Timoftică	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 12	Profilină	3,7
Anin negru	<i>Alnus glutinosa</i>	rAln g 1	PR-10	21,75
Fag	<i>Fagus sylvatica</i>	rFag s 1	PR-10	34,75
Curmal	<i>Phoenix dactylifera</i>	nPho d 2	Profilină	5,71
Alun	<i>Corylus avellana</i>			9,11
Alun	<i>Corylus avellana</i>	rCor a 1.0103	PR-10	30,16
Mesteacăn	<i>Betula verrucosa</i>	rBet v 2	Profilină	5,73
Mesteacăn	<i>Betula verrucosa</i>	rBet v 1	PR-10	36,53
Cedru japonez	<i>Cryptomeria japonica</i>	rCry j 1	Pectat-liază	1,87
Cenușer	<i>Ailanthus altissima</i>			1,52
Nuc	<i>Juglans regia</i>			5,45
Trepădătoare	<i>Mercurialis annua</i>	rMer a 1	Profilină	5,03
Ambrozia	<i>Ambrosia artemisifolia</i>			31,77
Ambrozia	<i>Ambrosia artemisifolia</i>	rAmb a 1	Pectat-liază	39,02
Ambrozia	<i>Ambrosia artemisifolia</i>	rAmb a 4	Defensină	15,7
Acarieni	<i>Dermatophagoides farine</i>	rDer f 1	Cistein-protează	7,91
Acarieni	<i>Dermatophagoides farine</i>	rDer f 2	NPC2	32,96
Acarieni	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	rDer p 1	Cistein-protează	8,96
Acarieni	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	rDer p 2	NPC2	30,09
Acarieni	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	rDer p 5	Necunoscut	8,32
Acarieni	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	rDer p 10	Arginin-kinază	17,39
Acarieni	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	rDer p 23	Chitinază clasa III	1,49
Acarieni	<i>Glycyphagus domesticus</i>	rGly d 2	NPC2	9,43
Acarieni	<i>Lepidoglyphus destructor</i>	rLep d 2	NPC2	12,57
Acarieni	<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	rTyr p 2	NPC2	1,07
Arahide	<i>Arachis hypogea</i>	rAra h 8	PR-10	10,21
Soia	<i>Glycine max</i>	rGli m 4	PR-10	10,74
Măr	<i>Malus domestica</i>	rMal d 1	PR-10	9,69
Pepene galben	<i>Curcumis melo</i>	rCuc m 2	Profilină	1,32
Căpșună	<i>Fragaria ananassa</i>	rFra a 1+3	PR-10+LTP	10,01
Morcov	<i>Daucus carota</i>	rDau c 1	PR-10	1,23
Țelină	<i>Apium graveolens</i>	rApi g 1	PR-10	3,15
Alune	<i>Corylus avellana</i>	rCor a 1.0401	PR-10	24
Creveți Black Tiger	<i>Penaeus monodon</i>	rPen m 2	Arginin-kinază	2,39
Pisică-de-mare	<i>Raja clavate</i>			3,06
Gândac german	<i>Blatella germanica</i>	rBla g 9	Arginin-kinază	10,1
Pisică	<i>Felis domesticus</i>	rFel de 1	Uteroglobină	2,61
Câine	<i>Canis familiaris</i>	Incl. can f 5		6,09
Latex	<i>Hevea brasiliensis</i>	nHev b 8	Profilină	4,68

## Sensibilizare la alergenele din tabelul 7

- mesteacăn – Bet v 1 este un alergen major și indică sensibilizare primară; ca proteină din familia PR-10, va provoca simptome orale sau va induce sinteza IgE la diverse fructe, nuci, polenuri care conțin proteine similare (arin: Aln g 1, alun: Cor a 1, fag: Fag s 1, soia: Gly m 4, arahide: Ara h 8, țelină: Api g 1, măr: Mal d 1);
- graminee – Phl p 1 și Phl p 5 sunt alergene majore și markeri primari de sensibilizare pentru graminee (Cyn d 1, Lol p 1 și Phl p 1 sunt alergene cu reactivitate încrucișată);
- ambrozia – Amb a 1 este un alergen major (Cry j 1 este, de asemenea, o pectat-liază care are reactivitate încrucișată cu Amb a 1);
- profilinele – Phl p 12, Pho p 2, Bet v 2, Mer a 1, Cuc m 2, Hev b 8 sunt componente cu reactivitate încrucișată și au adesea relevanță clinică redusă în bolile alergice;
- acarienii din praful de casă – alergene majore care au reactivitate încrucișată cu proteinele din alte surse care aparțin aceleiași familii (familia NPC2, familia arginin-kinazei) (gândac de bucătărie: Bla g 9);
- pisică – Fel d 1 este un alergen major și un marker principal de sensibilizare pentru alergia la pisică;
- câine – Can f 5 este un alergen major și un marker principal de sensibilizare pentru alergia la câine.

**Diagnostic:** rinoconjunctivită alergică, alergii primară la polen de mesteacăn, graminee, ambrozia, epitelii de pisică și câine, la acarienii din praful de casă; sindrom de alergii orale.

### Caz clinic 4

Pacientul T.A., de 39 de ani

**Simptome:** prurit cutanat, rash cutanat, obstrucție nazală, strănut, rinoree apoasă.

**Istoric:** urticarie cronică, rinoconjunctivită alergică, alergii alimentare, reacții adverse la medicamente (paracetamol).

**Tabelul 8** Pacientul T.A. – rezultate test ISAC

Componente aeroalergene specifice			Valoare (ISU-E)
<b>Polen de graminee</b>			
<b>Timoftică</b>	Phl p 1	Graminee grupa 1	2,3
	Phl p 2	Graminee grupa 2	0,9
<b>Polen de buruieni</b>			
<b>Ambrozia</b>	Amb a 1	Pectat-liază	16
<b>Componente reacții încrucișate</b>			
<b>Profiline</b>			
<b>Mesteacăn</b>	Bet v 2	Profilină	0,4
<b>Latex</b>	Hev b 8	Profilină	0,4
<b>Trepădătoare</b>	Mer a 1	Profilină	0,5
<b>Unități standardizate ISAC (ISU-E)</b>		<b>Nivel</b>	
<b>&lt; 0,3</b>		Nedetectabil	
<b>0,3-0,9</b>		Scăzut	
<b>1-14,9</b>		Moderat/înalt	
<b>≥ 15</b>		Foarte înalt	

## Sensibilizare la alergenele din tabelul 8

- ambrozia – Amb a 1 este un alergen major;
- graminee – Phl p 1 și Phl p 2 sunt alergene majore și markeri primari de sensibilizare la timoftică; pot reacționa încrucișat cu proteine similare din alte graminee;
- profiline – Bet v 2, Mer a 1 și Hev b 8 sunt componente cu reactivitate încrucișată și au relevanță clinică redusă în bolile alergice; pot provoca reacții la ali-

mente de origine vegetală, precum citrice, pepene galben, banane, roșii.

SPT pozitiv pentru acarienii din praful de casă, epitelii de pisică și câine, mușegaiuri; alergenele alimentare nu se corelează cu rezultatele ISAC – posibilă intoleranță la histamină?

**Diagnostic:** rinoconjunctivită alergică, alergii primară la polen de graminee, ambrozia; urticarie spontană cronică.

### Caz clinic 5

Pacientul M.C., de 63 de ani

**Simptome:** erupție maculo-papulară pruriginoasă în plăci, asociată cu dificultăți de respirație după consumul de carne de porc și cârnați.

**Istoric:** urticarie acută, rinoconjunctivită alergică, intoleranță la histamină, toxocarioză, psoriasis.



**Tabelul 9** Pacientul M.C. – rezultate test ISAC

Componente aeroalergene specifice			Valoare (ISU-E)
<b>Polen de graminee</b>			
Pir gros	Cyn d 1	Graminee grupa 1	2
Timoftică	Phl p 4	BBE	2,3
<b>Polen de buruieni</b>			
Ambrozia	Amb a 1	Pectat-liază	20
Artemisia	Art v 1	Defensină	3
<b>Mucegaiuri</b>			
Alternaria	Alt a 6	Enolază	0,6
<b>Acarieni</b>			
<i>D. farinae</i> (HDM)	Der f 2	NPC2	3,8
<i>D. pteronyssinus</i> (HDM)	Der p 2	NPC2	4,6
<b>Componente reacții încrucișate</b>			
<b>Tropomiozină</b>			
Paraziți	Ani s 3	Tropomiozină	0,8
Gândac de bucătărie	Bla g 7	Tropomiozină	0,9
<i>D. pteronyssinus</i> (HDM)	Der p 10	Tropomiozină	1,7
Creveți	Pen m 1	Tropomiozină	1,2
<b>Porfirine</b>			
Mesteacăn	Bet v 2	Profilină	7,6
Latex	Hev b 8	Profilină	8,4
Trepădătoare	Mer a 1	Profilină	8,7
Timoftică	Phl p 12	Profilină	1,7
<b>CCD</b>			
CCD	MUXF 3	CCD	0,7

### Sensibilizare la alergenele din tabelul 9

- ambrozia și pelinariță – Amb a 1 și Art v 1 sunt alergene majore;
- profilinele – Bet v 2, Hev b 8, Mer a 1 și Phl p 12 sunt componente cu reactivitate încrucișată și au adesea o relevanță clinică redusă în bolile alergice;
- acarienii din praful de casă – Der f 2 și Der p 2 sunt alergene majore care pot da reacții încrucișate; Der p 10,

o tropomiozină, poate da reacție încrucișată cu Ani s 3, Bla g 7 și Pen m 1;

- răspunsul IgE la Cyn d 1 și Phl p 4 se poate datora CCD (determinanți carbohidrați cu reactivitate încrucișată).

**Diagnostic:** rinoconjunctivită alergică, alergie primară la polenul de ambrozia și pelinariță, la acarienii din praful de casă; toxocaroză, posibilă intoleranță la histamină.

### Caz clinic 6

Pacienta M.A., de 16 ani

**Simptome:** congestie nazală, strănut, prurit nazal și conjunctival.

**Tabelul 10** Pacienta M.A. – rezultate test ISAC

Componente aeroalergene specifice			Valoare (ISU-E)
<b>Polen de graminee</b>			
Pir gros	Cyn d 1	Graminee grupa 1	36
Timoftică	Phl p 1	Graminee grupa 1	71
	Phl p 2	Graminee grupa 2	17
	Phl p 4	Berberin bridge-like	1,6
	Phl p 5	Graminee grupa 1	25
	Phl p 6	Graminee grupa 1	5,2
<b>Polen de arbori/arbusti</b>			
Mesteacăn	Bet v 1	PR-10	1,1
Cedru japonez	Cry j 1	Pectat-liază	0,9
<b>Polen de buruieni</b>			
Ambrozia	Amb a 1	Pectat-liază	8,8
<b>Componente reacții încrucișate</b>			
<b>PR-10</b>			
Mesteacăn	Bet v 1	PR-10	1,1
Alune	Cor a 1.0401	PR-10	0,4
CCD			
CCD	MUXF 3	CCD	0,9

## Sensibilizare la alergenele din tabelul 10

- mesteacăn – Bet v 1 este un alergen major și indică sensibilizare primară (poate da reacție încrucișată cu Cor a 1);
- graminee – alergene majore și markeri de sensibilizare primară (Phl p 1 și Phl p 5) și alergene minore (Phl p 2, Phl p 4, Phl p 6);
- ambrozia – Amb a 1 este un alergen major (Cry j 1 este tot o pectat-liază care poate da reacție încrucișată cu Amb a 1);
- răspunsul IgE la Phl p 4 se poate datora CCD.

**Diagnostic:** rinoconjunctivită alergică, alergie primară la polen de mesteacăn, graminee și ambrozia; necesită evaluarea IgE seric cu inhibiția prealabilă a CCD pentru confirmarea sensibilizării la Phl p 4.

## Concluzii

Diagnosticul molecular al alergiilor este încă limitat de câțiva factori, precum disponibilitatea alergenului (în

prezent nu sunt cunoscute și nici disponibile comercial toate componentele alergenele moleculare de interes), costul mai ridicat (echipamente și personal calificat) al testării și de faptul că informațiile vaste obținute prin diagnosticul molecular trebuie să fie corect structurate și interpretate pentru a fi utile în diagnosticul și managementul pacienților alergici.

Atât abordarea TOP-DOWN (de la simptome la molecule), cât și cea BOTTOM-UP (de la molecule la simptome) prezintă o serie de avantaje și dezavantaje. Abordarea „în formă de U”, recomandată de EAACI, reprezintă un compromis acceptabil între aceste două abordări, având și scopul de a face alergologia moleculară mai accesibilă medicilor alergologi. ■

**Acest articol a fost elaborat în cadrul proiectului INSPIRED (Strategii inovative pentru prevenția, diagnosticul și terapia afecțiunilor respiratorii induse de polenul de ambrozia), cod SMIS 103663.**

### Bibliografie

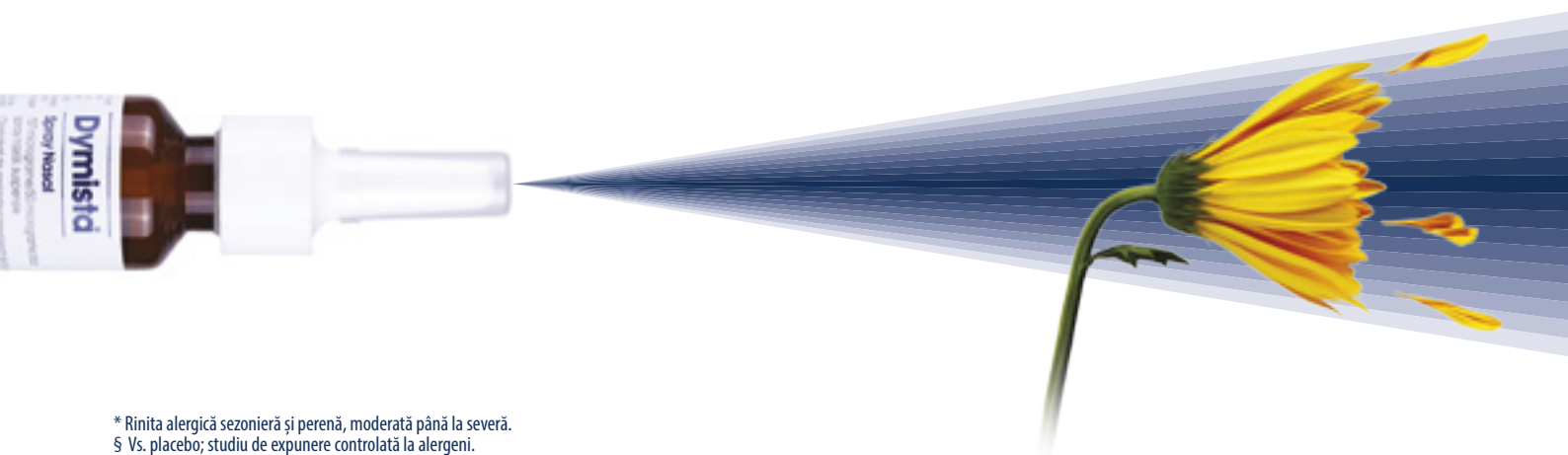
1. Aalberse RC, Akkerdaas J, Van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy*. 2001 Jun;56(6):478-90. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056006478.x. PubMed PMID: 11421891
2. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Apr 1;119(4):780-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.022. PubMed PMID: 17321578
3. Alessandri C, Ferrara R, Bernardi ML, Zennaro D, Tuppo L, Giangrieco I, Tamburrini M, Mari A, Ciardiello MA. Diagnosing allergic sensitizations in the third millennium: why clinicians should know allergen molecule structures. *Clin Transl Allergy*. 2017 Dec;7(1):1-9. doi: 10.1186/s13601-017-0158-7. PubMed PMID: 28725346. PubMed Central PMCID: PMC5513363
4. Bublin M, Breiteneder H. Cross-reactivities of non-homologous allergens. *Allergy*. 2020 May;75(5):1019-22. doi: 10.1111/all.14120. PubMed PMID: 31745998
5. Costongs GM, Bas BM. The first fully automated allergy analyser UniCAP: comparison with IMMULITE for allergy panel testing. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997 Nov;35(8):885-888
6. Dodig S, Cepelak IC. The potential of component-resolved diagnosis in laboratory diagnostics of allergy. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018 Jun 15;28(2):257-65. doi: 10.11613/BM.2018.020501. PubMed PMID: 29666553. PubMed Central PMCID: PMC5898957
7. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy*. 2004 Mar;59(3):243-67. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00407.x. PubMed PMID: 14982506
8. Ferreira F, Wolf M, Wallner M. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy. *Yonsei Med J*. 2014 Jul 1;55(4):839-52. doi: 10.3349/ymj.2014.55.4.839. PubMed PMID: 24954310
9. Giangrieco I, Rafeiani C, Liso M, Palazzo P, Pomponi D, Tuppo L, Crescenzo R, Tamburrini M, Mari A, Ciardiello MA. Allergens in allergy diagnosis: a glimpse at emerging new concepts and methodologies. *Transl Med UniSa*. 2012 Sep;4:27. PubMed PMID: 23905060. PubMed Central PMCID: PMC3728798
10. Goikoetxea MJ, Sanz ML. Immunology Committee of SEAIC, Barber D, Caballero Molina T, de la Calle Toral A, Escribano Mora L, Garcia Martinez JM, Labrador M, López Hoyos M, Martínez Quesada J, Monteseirín Mateo J. Recommendations for the use of in vitro methods to detect specific immunoglobulin E: are they comparable. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(7):448-54. PubMed PMID: 24654308
11. Heffler E, Puggioni F, Peveri S, Montagni M, Canonica GW, Melioli G. Extended IgE profile based on an allergen microarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis. *World Allergy Organ J*. 2018 Dec;11(1):1-8. doi: 10.1186/s40413-018-0186-3. PubMed PMID: 29743964. PubMed Central PMCID: PMC5918992
12. Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: methodological and practical considerations for use in clinical routine. *Allergo J Int*. 2015 Oct 1;24(6):185-97. doi: 10.1007/s40629-015-0067-z. PubMed PMID: 27069839. PubMed Central PMCID: PMC4792337
13. Kleine-Tebbe J, Jappe U. Molecular allergy diagnostic tests: development and relevance in clinical practice. *Allergologie Select*. 2017;1(2):169. doi: 10.5414/ALX01617E. PubMed PMID: 30402615. PubMed Central PMCID: PMC6040004
14. Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2015 Apr;45(4):720-30. doi: 10.1111/cea.12412. PubMed PMID: 25226880
15. Lockey RF. Allergens and allergen immunotherapy. CRC press; 1998 Sep 30
16. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used?. *Clin Transl Allergy*. 2014 Dec 1;4(1):28. doi: 10.1186/2045-7022-4-28. PubMed PMID: 25250172. PubMed Central PMCID: PMC4171720
17. Martínez-Aranguren R, Lizaso MT, Goikoetxea MJ, García BE, Cabrera-Freitag P, Trellez O, Sanz ML. Is the determination of specific IgE against components using ISAC 112 a reproducible technique?. *PLoS One*. 2014 Feb 6;9(2):e88394. doi: 10.1371/journal.pone.0088394. PubMed PMID: 24516646. PubMed Central PMCID: PMC3916438
18. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar 1;143(3):831-43. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.1021. PubMed PMID: 30850070
19. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May;27:1-250. doi: 10.1111/pai.12563. PubMed PMID: 27288833
20. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;1572-3
21. Paganelli R, Ansoategui JJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, De Groot H, Lindholm NB, Ewan PW. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease: Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP™, in six European allergy clinics. *Allergy*. 1998 Aug;53(8):763-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03972.x. PubMed PMID: 9722225
22. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blais MS. WAO white book on allergy: update 2013. World Allergy Organization. 2013;248. ISBN-13: 978-0-615-92916-3
23. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Apr 1;121(4):847-52. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.025. PubMed PMID: 18395549
24. Ramachandran M, Aronson JK. John Bostock's first description of hayfever. *J R Soc Med*. 2011 Jun;104(6):237-40. doi: 10.1258/jrsm.2010.10k056. PubMed PMID: 21659398. PubMed Central PMCID: PMC3110966
25. Thorpe SJ, Heath A, Fox B, Patel D, Egner W. The 3rd International Standard for serum IgE: international collaborative study to evaluate a candidate preparation. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Sep 1;52(9):1283-9. doi: 10.1515/ccml-2014-0243. PubMed PMID: 24807170
26. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology*. 2015 May 1;148(6):1120-31. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.006. PubMed PMID: 25680669. PubMed Central PMCID: PMC4414527
27. van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct 1;140(4):974-7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.008. PubMed PMID: 28552762
28. van Ree R. Clinical importance of cross-reactivity in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun 1;4(3):235-40. doi: 10.1097/00130832-200406000-00017. PubMed PMID: 15126948
29. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CA, Aalberse RC, Bast BJ, Knulst AC, van Ree R. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Sep 1;110(3):435-42. doi: 10.1067/mai.2002.126380. PubMed PMID: 12209091

**Informații de prescriere. Denumirea comercială a medicamentului:** Dymista 137 micrograme/50 micrograme/doză spray nazal suspensie. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Fiecare gram de suspensie conține clorhidrat de azelastină 1000 micrograme și propionat de fluticazonă 365 micrograme. O acționare (doză de 0,14 g) eliberează clorhidrat de azelastină 137 micrograme (= 125 micrograme de azelastină) și propionat de fluticazonă 50 micrograme. Excipient cu efect cunoscut: acționare (doză de 0,14 g) eliberează clorură de benzalconiu 0,014 mg. **Forma farmaceutică:** Spray nazal suspensie. Suspensie omogenă, albă. **Indicații terapeutice:** Ameliorarea simptomelor de rinită alergică sezonieră și perenă moderate până la severe dacă monoterapia cu antihistaminice intranasale sau glucocorticoizi nu este considerată suficientă. **Doze și mod de administrare. Doze:** Utilizarea regulată este esențială pentru beneficiul terapeutic complet. Contactul cu ochii trebuie să fie evitat. **Adulți și adolescenți (în vârstă de 12 ani și peste această vârstă):** O acționare (doză) în fiecare fosă nazală de două ori pe zi (dimineața și seara). **Copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani:** Dymista spray nazal nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani atâta timp cât siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă. **Vârșnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la această categorie de populație. **Insuficiență renală și hepatică:** Nu există date privind experiența clinică la pacienții cu insuficiență renală și hepatică. **Durata tratamentului:** Dymista spray nazal este adecvat pentru administrarea de lungă durată. Durata tratamentului trebuie să corespundă cu perioada de expunere alergică. **Mod de administrare:** Dymista Spray Nazal este destinat numai utilizării nazale. **Instrucțiuni pentru utilizare: Pregătirea spray-ului:** Flaconul trebuie agitat cu blândețe cu aproximativ 5 secunde înaintea administrării prin înclinarea acestuia în sus și în jos, iar ulterior va fi înlăturat capacul protector. Înainte de prima utilizare a Dymista spray nazal, acesta trebuie amorsat prin apăsare în jos, eliberând pompa, de 6 ori. Dacă Dymista spray nazal nu a fost utilizat timp de mai mult de 7 zile, acesta trebuie reamorsat o singură dată, prin apăsare în jos eliberând pompa. **Utilizarea spray-ului:** Flaconul trebuie agitat cu blândețe cu aproximativ 5 secunde înaintea administrării prin înclinarea acestuia în sus și în jos, iar ulterior va fi înlăturat capacul protector. După suflarea nasului suspensia va fi pulverizată o singură dată în fiecare nară ținând capul înclinat în jos. După utilizarea spray-ului vârful flaconului va fi șters, iar capacul protector va fi repus. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare din excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** După punerea pe piață au existat rapoartări referitoare la interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic la pacienții tratați cu propionat de fluticazonă și ritonavir care au determinat efecte corticosteroide sistemice inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei. De aceea, utilizarea concomitentă a propionatului de fluticazonă și ritonavir trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul reacțiilor adverse corticosteroide sistemice. Pot apărea reacții adverse sistemice după administrarea corticosteroizilor nazali, în special când aceștia sunt prescriși în doze mari pentru perioade îndelungate, dar mult mai puțin probabil decât în cazul administrării orale a corticosteroizilor și pot varia de la pacient la pacient și între diferite medicamente care conțin corticosteroizi. Potențialele reacții adverse sistemice pot include sindromul Cushing, caracteristici cushingoide, supresia corticosuprarenalei, retard de creștere la copii și adolescenți, glaucom și mult mai rar un spectru de reacții psihologice sau comportamentale incluzând hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresiune (în special la copii și adolescenți). Dymista spray nazal este supus unui proces metabolic de prim pasaj extensiv, de aceea este probabil ca expunerea sistemică să crească la pacienții în care beneficiul potențial depășește riscul reacțiilor adverse corticosteroide sistemice. Aceasta poate conduce la o frecvență mai mare a reacțiilor adverse sistemice. Se recomandă prudență în tratarea acestor pacienți. Tratamentul cu corticosteroizi administrați nazal cu doze mai mari decât cele recomandate, poate conduce la o supresie semnificativă clinic a corticosuprarenalei. Dacă există dovezi referitoare la utilizarea de doze mai mari decât cele recomandate a fi utilizate, ulterior trebuie luată în considerare administrarea suplimentară de corticosteroizi sistemici în timpul perioadelor de stres sau de intervenții chirurgicale. În general doza de fluticazonă din formularea pentru administrare intranasală trebuie redusă la cea mai mică doză la care este menținut un control eficient al simptomelor de rinită. Retardul de creștere a fost raportat la copiii care au primit corticosteroizi administrați nazal în doze aprobate. Retardul de creștere poate fi de asemenea posibil și la adolescenți. Dacă creșterea este încetinită terapia trebuie revizuită cu scopul reducerii dozei de corticosteroid administrat nazal, dacă este posibil, la cea mai mică doză la care este menținut un control eficient al simptomelor. Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul prezintă simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi. Este necesară o atenție monitorizării la pacienții cu modificări de vedere sau la pacienții cu antecedente de presiune intraoculară crescută, glaucom și/ sau cataractă. Dacă există orice motiv să credem că funcția corticosuprarenalei este afectată, o atenție deosebită trebuie avută în vedere atunci când se efectuează trecerea pacienților de pe tratamentul cu corticosteroizi sistemici pe tratamentul cu Dymista spray nazal. La pacienții care au tuberculoză, orice tip de infecție netratată, sau care au suferit recent o intervenție chirurgicală sau un traumatism la nivelul nasului sau cavității bucale, beneficiul posibil al tratamentului cu Dymista spray nazal trebuie să depășească riscurile posibile. Infecțiile căilor respiratorii nazale trebuie tratate cu chimioterapie antibacteriene sau antimicotice, dar nu constituie o contraindicație specifică a tratamentului cu Dymista spray nazal. Dymista conține clorură de benzalconiu. Acesta poate produce iritații ale mucoasei nazale și bronhospasm. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Propionatul de fluticazonă: Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitorii ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi. Se recomandă o atenție deosebită la coadministrarea unui inhibitor potent al citocromului P450 3A4 (ex. ketoconazol), deoarece există un potențial de expunere sistemică crescută la fluticazonă propionat. Clorhidrat de azelastină: Trebuie acordată o atenție deosebită atunci când se administrează clorhidrat de azelastină la pacienții care primesc în același timp sedative sau alte medicamente cu acțiune la nivelul sistemului nervos central, deoarece efectul sedativ poate fi amplificat. Alcoolul poate amplifica de asemenea acest efect. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** **Fertilitatea.** Sunt disponibile doar date limitate referitoare la fertilitate. **Sarcina.** Dymista spray nazal trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra fătului. **Alăptarea.** Dymista spray nazal poate fi utilizat în timpul alăptării, doar dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial la nou născuți/copii. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Dymista spray nazal are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazuri izolate atunci când se administrează Dymista spray nazal pot apărea fatigabilitate, oboseală, epuizare, amețală sau slăbiciune, care pot fi de asemenea determinate de boala în sine. În aceste cazuri poate fi afectată capacitatea de a conduce sau de a folosi utilaje. Alcoolul poate amplifica acest efect. **Reacții adverse: Foarte frecvente:** epistaxis; **Frecvente:** cefalee, disgeuzie (gust neplăcut), miros neplăcut; **Mai puțin frecvente:** disconfort nazal (incluzând iritație nazală, înțepături, mâncărime), strănut, uscăciune nazală, tuse, uscăciune în gât, iritație la nivelul gâtului; **Rare:** uscăciunea gurii; **Foarte rare:** hipersensibilitate incluzând reacții anafilactice, angioedem (edem la nivelul feței sau limbii, eritem cutanat), bronhospasm, amețală, somnolență, glaucom, presiune intraoculară crescută, cataractă, perforație de sept nazal, eroziuni ale mucoasei, greață, eritem cutanat, prurit, urticarie, fatigabilitate (oboseală, epuizare), slăbiciune; **Cu frecvență necunoscută:** vedere încețoșată, ulceratii nazale. În cazuri rare a fost observată osteoporoză, dacă glucocorticoizii au fost administrați nazal pentru o perioadă de timp îndelungată. **Supradozaj:** Pentru calea de administrare nazală nu sunt anticipate reacții de supradozaj. În caz de supradozaj după ingestia orală accidentală, pe baza rezultatelor studiilor experimentale la animale, pot fi așteptate tulburări la nivelul sistemului nervos central (incluzând somnolență, comă, tahicardie și hipotensiune arterială) produse de clorhidratul de azelastină. Tratamentul acestor tulburări trebuie să fie simptomatic. Se recomandă lavajul gastric în funcție de cantitatea înghițită. Nu există un antidot cunoscut. **Lista excipienților:** edetate disodic, glicerol, celuloză microcristalină, carmeloză sodică, polisorbit 80, clorură de benzalconiu, alcool feniletic, apă purificată. **Perioada de valabilitate:** Flacoane cu 23 g suspensie în flacoane de 25 ml: 2 ani. Perioada de valabilitate în timpul utilizării (după prima utilizare): 6 luni. **Precauții speciale pentru păstrare:** A nu se păstra la frigider sau congelă. **Natura și conținutul ambalajului:** Flacon din sticlă brună tip I prevăzut cu pompă de pulverizare, aplicator nazal din polipropilenă și capac protector, care conține 23 g (cel puțin 120 de acționări). Mărimi de ambalaj: 1 flacon cu 23 g suspensie în flacoane de 25 ml (cel puțin 120 de acționări). **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Benzstraße 1.D-61352 Bad Homburg, Germania. **Numărul autorizației de punere pe piață:** 11003/2018/01-04. **Data primei autorizări sau a reinnoirii autorizației:** Autorizare – Aprilie 2013. Data ultimei reinnoiri a autorizației: Septembrie 2018. **Data revizuirii textului:** Ianuarie 2019. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PRF. Pentru raportarea evenimentelor adverse vă rugăm să utilizați următoarele date de contact: Tel.: 0372.579.004 Fax: 0371.600.328; Email: pv.romania@mylan.com.

# Dymista®

## Tratament de primă alegere în rinita alergică\*,1,2

- 🌻 Cel mai rapid debut de acțiune dintre toate opțiunile de tratament al RA – 5 minute de la administrare.<sup>§,3,4</sup>
- 🌻 Prima linie în recomandările internaționale de tratament al RA.<sup>5,6,7</sup>
- 🌻 De două ori mai eficace față de alte terapii de prima linie în tratamentul RA.<sup>8</sup>



\* Rinita alergică sezonieră și perenă, moderată până la severă.  
§ Vs. placebo; studiu de expunere controlată la alergeni.  
RA: rinita alergică

1. Carr W et al. J Allergy clin immunol 2012;129(5):1282-89;
2. Leung DYM et al. the Editors' choice – MP29-02: a major advancement in the treatment of allergic rhinitis. J Allergy clin immunol 2012;129(5):1216;
3. Bousquet J et al. JACI Pract. 2018;
4. Bachert C et al. Clin Transl Allergy 2018;
5. Brozek J et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. JACI 2017;
6. Bousquet J et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 145(1): 70-80;
7. Bousquet J et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 138(2): 367-74;
8. Meltzer E et al. Int Arch Allergy immunol 2013;161(4):369-77.

Clădirea Equilibrium 1, Str. Gara Herăstrău 2,  
Et. 3, sector 2, cod poștal 020334, București  
Telefon: 0372 579 000; Fax: 0371 600 326; E-mail: office.ro@mylan.com

Material promoțional destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.  
Informațiile de prescriere a medicamentului sunt atașate acestui material.  
Pentru informații detaliate consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

 **Mylan**  
Better Health  
for a Better World