



Alergia na roztoče – problém, ktorý má riešenie

Doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Onkologický ústav svätej Alžbety, Bratislava

Abstrakt

Roztočová alergia je v našich podmienkach najčastejšou a najzávažnejšou formou celoročnej inhalačnej alergie. Jej diagnostika vychádza zo syntézy dôslednej alergologickej anamnézy, prick testu a vyšetrenia špecifických IgE protilátok. Po realizácii kožného testu s alergénovými extraktmi v súčasnosti uprednostňujeme tzv. komponentovú (molekulovú) diagnostiku. Extraktová a komponentová diagnostika sa navzájom dopĺňajú a ich súčasné použitie v rukách skúseného špecialistu významne spresňuje indikáciu alergénovej imunoterapie, ktorá by mala byť pilierom liečby v prípade, že sa podarilo určiť kauzálny (príчинný) alergén. V prípade roztočovej alergie máme dostatok dôkazov, že najnovšie sublingválne prípravky poskytujú nie len zlepšenie či ústup prejavov alergickej nádchy, ale pomáhajú dosahovať kontrolu choroby aj v prípade alergickej astmy.

Kľúčové slová: roztoče, roztočové alergény, alergénová imunoterapia, sublingválne roztočové tablety

Alergia „na prach“

Alergologicky najdôležitejším prachom je prach bytového prostredia. Zloženie prachu je v každej domácnosti iné, záleží, kde sa byt nachádza (vidiek, mesto, rodinný dom alebo bytovka), ako je zariadený, ako sa vykuruje, vetrá, udržiava, aký je spôsob prípravy potravín a ako sa skladujú, či sú prítomné domáce zvieratá, a podobne. Prach ako taký teda nie je alergénom, je ale ich zdrojom a nosičom. Vo väčšine prípadov sú dominantným alergénom bytového prachu roztoče. Správne je teda hovoriť o alergii na prachové alergény, nie o alergii na prach. Úlohou alergológa je pokúsiť sa určiť príčiný(é) alergén(y).

Roztoče

Z taxonomického hľadiska sú roztoče (odborne Acari) článkonožce (*Arthropoda*) z triedy pavúkovcov (*Arachnida*). Roztoče radu *Astigmata* žijú buď v tesnej väzbe s inými živočíchmi ako parazity, alebo sú voľne žijúce a žijú na zvyškoch rozkladajúcej sa organickej hmoty. Alergologicky významné roztoče bytového prachu (skratka HDM z ang. house dust mites) sú prevažne voľne žijúce, niektoré však parazitujú na našej pokožke, resp. jej adnexách. HDM sa živia kvasinkami (*Malassezia spp.*) žijúcimi na našej pokožke. Do skupiny voľne žijúcich roztočov radíme aj tzv. skladištné roztoče, ktoré sa živia hubami/plesňami žijúcimi v cereáliách. Mnohé „skladištné“ druhy však žijú aj v našich domácnostiach a naopak „bytové roztoče“ možno nájsť aj v skladištiach a v potravinárskych produktoch (napr. v múke).^(1,2,3) V našich podmienkach sú alergologicky najdôležitejšie 2 druhy roztočov: *Dermatophagoides pteronyssinus* a *D. farinae*. Roztoče pre svoj život potrebujú

dostatočnú vzdušnú vlhkosť (>50%) a teplotu v rozmedzí 18–32 °C, z čoho vyplýva, ako ich výskyt v domácnosti obmedzovať na čo najnižšiu mieru – vetrať a neprekurovať. V domácnostiach sa najviac roztočov nachádza v matracoch, perinách a vankúšoch, v ktorých sa hromadia šupinky pokožky a je v nich súčasne aj potrebná vlhkosť a teplota naakumulovaná z nášho tela. Z tohto vyplýva, že po tom čo vstaneme z postele, periny, vankúše a celú spálňu treba dobre vyvetrať. V podstatne menšom množstve sa HDM nachádzajú aj v kobercoch, čalúnenom nábytku, či v plyšových hračkách.

Roztočové alergény a ich pôsobenie na ľudský organizmus

Alergény roztočov pochádzajú z výkalov aj telesných štruktúr roztočov. Počet molekúl schopných senzibilizácie je veľký a stále asi nie je konečný. V súčasnosti poznáme už vyše 30 senzibilizujúcich molekúl.⁽³⁾ Tieto sa označujú prvými tromi písmenami z latinského názvu rodu, prvým písmenom druhu a číslicou. Ako príklad uvedieme alergény rodu *Dermatophagoides pteronyssinus* – jeho alergény sa na molekulovej úrovni označujú Der p 1 až Der p 37.⁽⁴⁾ Ako hlavné alergény sa označujú tie molekuly, na ktoré reaguje vyše 50% jedincov alergických na daný alergén. Pôvodne sa za hlavné alergény považoval iba obmedzený počet molekúl, po tom, čo sa lepšie charakterizovali ďalšie molekuly sa ale ich počet zvyšuje. Pre rutinnú prax však máme nateraz k dispozícii iba obmedzený počet molekúl (Der p1, Der p2, Der p10, Der p23). Na hlavné alergény 1. skupiny reaguje 60–100% roztočových pacientov a z rôznych druhov roztočov vykazujú až 85% homológiu (zhodu alebo podobnosť usporiadania aminokyselín v štruktúre proteínu).^(1,2,3) Roztočové alergény sú agresívne - vnímaví jedinci vytvárajú špecifické IgE protilátky už pri množstve 2 µg Der p 1/Ig prachu. Na alergény 2. skupiny rea-

guje 80–90% pacientov, vykazujú až 90%-nú homológiu.

⁽³⁾ Hlavné roztočové alergény sú vysoko účinné proteázy, čo tiež prispieva k ich vplyvu na náš organizmus – po dopade na sliznicu dýchacích ciest majú schopnosť narušiť tesné medzibunkové spojenia, a tak poškodiť jej bariérovú funkciu.⁽⁸⁾ Odolnosť voči roztočovým proteázam je pravdepodobne individuálna, čo rozhoduje o vnímanosti na senzibilizáciu. Alergény, ktoré prenikli cez epitelovú bariéru pohlcujú bunky prezentujúce antigén a putujú s nimi do regionálnych lymfatických uzlín, kde ich prezentujú naivným T-lymfocytom, čo v konečnom dôsledku vedie u disponovaných jedincov k produkcii špecifických IgE protilátok. Enzymová aktivita navyše spôsobuje odštiepenie nízkoafinitného receptora pre IgE z povrchu B-lymfocytov, čo ďalej podporuje produkciu IgE. Štiepenie molekuly CD25 môže potenciovat Th2-lymfocytovú odpoveď vedúcu k alergickej odpovedi. Alergény 1. skupiny tiež zvyšujú uvoľňovanie cytokínov (IL-6, IL-8 z epitelových buniek, IL-4, IL-13 z bazofilov/mastocytov), spôsobujú na IgE nezávislú degranuláciu mastocytov, aktivujú kalikreínový/kinínový systém, katalyticky inaktivujú α -1-antitrypsín, zasahujú do prirodzeného antiproteázového systému a štiepia hemaglutiníny proti vírusu chrípky.^(2,6) Okrem toho sú roztoče zdrojom mikrobiálnych a hubových antigénov, bakteriálnych lipopolysacharidov, a tak účinok molekúl roztočového pôvodu na ľudský organizmus je komplexný.

Epidemiológia

Odhaduje sa, že roztočovou alergiou trpí 1–2% ľudskej populácie (65–130 miliónov ľudí), avšak v krajinách žijúcich západným štýlom života je to až 10-násobne viac.⁽⁷⁾ Celkom iná situácia je u jedincov trpiacich respiračnou chorobou. Tak napríklad u astmatikov štúdie udávajú senzibilizáciu 20 až 50%! Podľa prieskumu z našich alergologicko-imunologických ambulancií, až 1/3 "klientov" týchto ambulancií trpí roztočovou alergiou.⁽⁸⁾ Expozícia vysokej koncentracii roztočových alergénov v prvých 2 rokoch života významne zvyšuje riziko neskoršieho vzniku astmy.⁽⁹⁾ Významné je najmä množstvo roztočových alergénov v prachu z postelných matracov.⁽¹⁰⁾ Trvalá expozícia množstvu Der p 1 >10 μ g/Ig prachu zvyšuje u geneticky predisponovaných jedincov riziko astmy až 4-násobne.⁽²⁾

Prejavy alergie na roztoče

Roztočovú alergiu charakterizuje viac-menej celoročný priebeh, avšak väčšinou so sezónnymi výkyvmi – viacerí pacienti sa sťažujú na zhoršovanie na jar a na jeseň – pravdepodobne v súvislosti s množením sa roztočov. Symptómy sa vyskytujú najmä ráno pri vstávaní, v priebehu dňa zvyčajne ustupujú, často sa objavujú znova po príchode domov, prípadne po zalhanutí do postele. Najčastejším prejavom alergie na roztoče je intermitentná alebo perzistujúca alergická rinitída (AR), ktorá sa môže a nemusí spájať s alergickou astmou (AB). Typické je ranné kýchanie a vodová nádcha, upchávanie nosa, svrbenie a slzenie očí, opuch mihalnic; očné prejavy ale môžu aj chýbať. Atopická dermatitída (AD) nie je čisto alergickou chorobou, významnú úlohu zohráva porucha kožnej bariérovej

funkcie, ale výskyt pozitívneho prick a/alebo epikutánného testu s roztočovým alergénom je pri AD častejší ako v zdravej populácii. Za kožnú senzibilizáciu zodpovedá alergén Der p 11 nachádzajúci sa v svalovine roztočov.^(6,11) Kľúčovú úlohu tu zohrávajú kožné Langerhansove bunky nesúce vysoko aj nízko afinitné receptory pre IgE. V prípade senzibilizácie roztočovým tropomyozínom (molekula Der p 10) môžu roztočový alergici trpieť prejavmi skríženej inhalačne - potravinovej alergie. Homológia tropomyozínov medzi roztočmi a kôrovcami či mäkkýšmi (krevety, raky, mušle, slimáky...) spôsobuje väčšinou iba prejavy orálneho alergického syndrómu (svrbenie, prípadne mierne opuch v oblasti ústnej dutiny a nosohltanu), vzácne však môžu byť prejavy závažnejšie v podobe angioedému až anafylaxie.⁽¹²⁾ U jedincov precitlivených na tropomyozín môžu byť problémom cereálie, resp. produkty z obilnín kontaminované rôznym hmyzom v podobe lariev alebo už vyliahnutého hmyzu.

Diagnostika

Správnou diagnózu môžeme stanoviť iba syntézou dôkladnej anamnézy, fyzického vyšetrenia a výsledkov alergénových testov. Z diagnostických testov je metódou prvej voľby kožný prick test so štandardizovanými roztočovými extraktmi. Niekedy sú anamnéza a výsledok kožných testov natoľko jasné, že sú pre stanovenie diagnózy postačujúce. V prípade zvažovanej alergénovej imunoterapie je ale vhodné doplniť molekulové testy (komponentová diagnostika), pretože prípravky pre AIT sa štandardizujú na obsah hlavných alergénov Der p 1, Der p 2, resp. Der f 1, Der f 2; účinnosť roztočovej AIT v prípade senzibilizácie inými alergénmi je neistá – senzibilizácia inými alergénmi je ale vzácna.

Prevencia a liečba

Primárna prevencia alergie na roztoče je otázná, tak ako prevencia vzniku alergie všeobecne. Tiež je na diskusiu, či môžeme vhodným zariadením domácnosti predísť u disponovaného jedinca vzniku roztočovej alergie. Ak by sme vychádzali zo štúdií, ktoré dali do súvislosti mieru zamorenia prachu roztočmi so vznikom respiračnej alergie, mohlo by to fungovať; v súčasnosti však vieme, že problém je podstatne komplexnejší. Objavujú sa stále nové poznatky o vplyvoch na vznik alergie z oblasti epigenetiky, do hry vstupuje celý súčasný environment "moderného človeka", mikrobióm, záťaž xenobiotikami.

Roztoče sú prirodzenou súčasťou našich obydlií a ich úplná likvidácia nie je možná. Ak už niekto má klinicky vykreslenú alergiu na roztoče, špeciálnymi proti-roztočovými opatreniami ústup problému nedosiahneme. Zmysluplné je vymeniť príliš staré matrace a periny za nové a dôsledne vetrať spálňu a lôžkoviny; chemický boj s roztočmi však považujeme za kontraproduktívny (záťaž životného prostredia ďalšími xenobiotikami).^(1,8) Najlepšie výsledky dosiahneme najmä pri kombinácii preventívnych a liečebných prístupov: úprava prostredia + AIT + farmakoterapia. Farmakoterapia roztočovej alergie sa nelíši od liečby precitlivenosti na iné alergény. Farmakami I. voľby sú intranazálne kortikoidy (INCS) a druho(treťo)generačné H₁-an-

tihistaminiká (per os, lokálne do očí a do nosa). Nosové symptómy najúčinnnejšie potláčajú INCS, antihistaminiká môžu lepšie ovplyvniť svrbenie a celkové alergické prejavy. Aktuálne najúčinnnejšou liečbou je topická kombinácia flutikazónpropionátu s azelastínom.⁽¹³⁾ V prípade astmy postupujeme podľa platných smerníc pre liečbu astmy. Pri atopickej dermatitíde (AD) je potrebná topická bazálna aj špeciálna liečba, t. j. emolienca a protizápalové farmaká – prístup sa nelíši od iných foriem AD.

Alergénová imunoterapia (AIT)

AIT alergickej rinitídy (AR) a/alebo astmy (AB) je jedinou liečebnou metódou modifikujúcou prirodzený vývoj choroby. Znamená to, že okrem zlepšenia symptómov prináša aj chorobu modifikujúci efekt. Z doteraz publikovaných prác vyplýva, že efekt liečby pretrváva minimálne 2–3 roky po jej skončení (niektoré práce ukazujú až 10-ročný efekt), znižuje sa pravdepodobnosť vzniku astmy a niektoré práce dokázali aj prevenciu vzniku nových senzibilizácií.⁽¹⁴⁾ Pre účinnosť AIT je kľúčom k úspechu 1) správny výber pacienta a určenie kauzálneho alergénu (preto sa pri diagnostike alergie a indikácii AIT opierame o komponentovú diagnostiku) a 2) minimálne 3-ročná kontinuálna doba užívania.⁽¹⁵⁾ Efekt roztočovej subkutánnej (SCIT) aj sublingválnej (SLIT) imunoterapie potvrdil rad randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdií pri AR aj pri AB. Veľmi povzbudivé sú najmä najnovšie výsledky štúdií s roztočovou tabletkovou SLIT. Okrem alergickej nádhry sa tabletková SLIT ukázala účinná u roztočových astmatikov s nedostatočnou kontrolou astmy, čo viedlo k posunu v nazeraní na indikáciu AIT u astmatikov.^(16,17,18) Je zaujímavé, že liečba je najúčinnnejšia u pacientov s perzistujúcimi, závažnejšími príznakmi AR/AB.⁽¹⁹⁾ V súčasnosti zaznamenávame výrazný príklon k SLIT. Táto je oproti SCIT významne bezpečnejšia (závažné anafylaktické reakcie sa po sublingválnom podaní alergénu nevyskytujú) a jej účinnosť je minimálne porovnateľná. U väčšiny užívajú-

cich (cca 80%) sa vyskytujú očakávané nežiaduce prejavy v mieste podania, ako svrbenie až pálenie rôznej intenzity, vzácnejšie (cca 10%) sa vyskytne aj opuch sliznice ústnej dutiny, najmä pod jazykom. V absolútnej väčšine prípadov ide o prechodné prejavy, ktoré ustúpia do 3 týždňov, vzácne sú nežiaduce účinky natoľko intenzívne, že vedú k predčasnému ukončeniu liečby.⁽⁸⁾ Na tomto mieste treba uviesť, že rozhodujúce je hneď pri indikácii liečby pacientovi vysvetliť, čo ho čaká, zdôrazniť, že ide o očakávaný a nie nebezpečný nežiaduci účinok, ktorý skôr či neskôr ustúpi. V záujme zotrvania pacienta na liečbe je potrebné mu ponúknuť možnosť konzultácie týchto v začiatku liečby častých nežiaducich účinkov – naše skúsenosti sú také, že po tom, čo s pacientom jeho prejavy/pocity preberieme a vysvetlíme, podiel tých, čo na liečbe nepokračujú je naozaj minimálny. Užitočnou radou sa ukazuje poučenie pacienta o možnosti najesť sa už 10 minút po rozpadnutí sublingválnej tablety – vo väčšine prípadov sa lokálne nežiaduce účinky významne obmedzia, čím sa zvýši adhérenca k liečbe.⁽⁸⁾ Roztočová inhalačná alergia je závažným medicínskym problémom. Podľa prieskumu z roku 2017,⁽⁸⁾ až 34% našich pacientov má alergiu na roztoče, ale iba 8% je liečených AIT. Roztočová tabletková SLIT v štúdiách preukázala účinnosť u 70% liečených už po 6–8 týždňoch podávania, vrátane pacientov s astmou. Pri SLIT treba počítať s lokálnymi nežiaducimi účinkami, o ktorých treba pacienta dôsledne poučiť predom. Treba sledovať návratnosť pacientov po každom predpise (pokračujúcu dávku predpisujeme zvyčajne na 3 mesiace) – nonadherencia k liečbe, respektíve predčasné ukončenie, sú najčastejším dôvodom neúspechu liečby. Redukciu antialergickej aj antiastmatickej liečby možno očakávať už v priebehu prvého roku užívania, niektorí môžu symptomatickú liečbu aj ukončiť, ale ako sme uviedli, pre dosiahnutie pretrvávania účinku aj po ukončení podávania je potrebná minimálne 3-ročná liečba.

Použitá literatúra

1. Hrubisko M. Roztočová alergia - najčastejšia forma „prachovej alergie“. *Klin Imunol Alergol* 2015; 25(3): 4-11.
2. Fernández-Caldas E, Puerta L, Lockey R.F. Mite Allergens. In: Lockey R.F, Bukantz S.C.: *Allergens and Allergen Immunotherapy*. Marcel Dekker Inc., New York 1999, 181-201.
3. Caraballo L. Mite allergens. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017; 13 (4): 297-299.
4. Allergen Nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. <http://www.allergen.org/search.php?Species=Dermatophagoides pteronyssinus>.
5. Trompette A, Divanovic S, Visintin A, et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009; 457: 585-588.
6. Jacquet A. Innate Immune Responses in House Dust Mite Allergy. Review Article. *ISRN Allergy* 2013, Article ID 735031, 18 pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/735031>.
7. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 136(1): 38-48.
8. Hrubisko M. Roztočová alergia – môžeme liečiť účinnejšie? Skúsenosti z praxe. *Klin imunol alergol* 2018; 28 (3): 15-21.
9. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Multicentre Allergy Study Group. Lancet* 2000; 356(9239): 1392-7.
10. Michel O, Kips J, Duchateau J, et al. Severity of Asthma is Related to Endotoxin in House Dust. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(6): 1641-1646.
11. Banerjee S, Resch Y, Chen KW, et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2015; 135(1): 102-9.
12. Ayuso R, Reese G, Leong-Ke S, et al. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 38-48.
13. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis. An evidence-based focused 2017 guideline update. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2017; 119(6): 489-511.
14. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73(4): 765-798.
15. Hrubisko M, Spicak V. Allergen immunotherapy in polysensitized patient. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48: 69-76.
16. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(16): 1715-25.
17. Bardelas JA, Bernstein DI, Nelson HS, et al. Efficacy and Safety of 12 SQ House Dust Mite Sublingual Immunotherapy Tablet Among Subgroups with Allergic Rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clinical Immunology* 2017; 139(2). Abstracts from AAAI 2017.
18. Lund K, Okamiya K, Masuyama K, et al. The SQ HDM SLIT tablet Reduces Symptoms of House Dust Mite Allergic Rhinitis in Adolescents; A Subgroup Analysis of Results from DBPC Phase III Trial (TO-203-3-2). *J Allergy Clinical Immunology* 2017; 139(2). Abstracts from AAAI 2017.
19. Scadding G, Worm M, Prieto L, Dahlgren S, et al. SQ HDM SLIT-tablet in HDM respiratory allergic disease - who will benefit? Abstracts & Posters, 34th EAAACI Congress 2015, Barcelona; Abstract No1558.