

Leczenie zaburzeń odporności w przebiegu nieżytów górnych dróg oddechowych

Prof. dr hab. n med.

Edward Zawisza¹

Mgr

Karolina Zawisza²

¹ Poradnia Chorób Zapalnych i Alergicznych Górnych Dróg Oddechowych
Szpital Bielański Warszawa
SZPAS Wydział Nauki o Zdrowiu

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii
UM w Warszawie

Kierownik: Prof. nadzw. UM dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

² Studentka I Wydziału Lekarskiego WUM

T E R A P I A

Treatment of ill-immune response of upper respiratory diseases

S U M M A R Y

Adenoids and tonsils contain immune cells that respond to antigens and other pathogens. Resident and recruited macrophages monocytes, neutrophils, and eosinophils coordinate to engulf and destroy invaders. A host of inflammatory cytokines mediates the immune response to invading pathogens. Filgrastim is a granulocyte colony-stimulating factor/G-CSF/ analog used to stimulate the proliferation and differentiation of granulocytes.

It is useful in the treatment of upper inflammatory diseases.

Układ chłonny gardła zawiera wiele komórek immunokompetentnych odpowiadających na antygeny i inne patogeny. Rezydujące na błonach śluzowych lub napływające takie komórki jak makrofagi, neutrofile, monocyty i eozynofile otaczają patogeny a następnie doprowadzają do ich zniszczenia. Wydzielane w przebiegu tej reakcji cytokiny mediują odpowiedź organizmu na czynniki wywołujące nieżyty górnych dróg oddechowych. Filgrastim jest czynnikiem stymulującym wzrost i rozwój granulocytów skutecznym w terapii infekcyjnych nieżytów górnych dróg oddechowych.

Zawisza E.: Leczenie zaburzeń odporności w przebiegu nieżytów górnych dróg oddechowych. *Alergia*, 2010, 2: 32-34

Wprowadzenie

Nieżyty infekcyjne i alergiczne górnych dróg oddechowych/NIAGDO/ stanowią najczęstszą przyczynę z powodu której pacjenci zgłaszają się do wielu specjalistów.

NIAGDO mogą obejmować tzw. łagodne przeziębienia, które są chorobą o łagodnym przebiegu i krótkim czasie lub też zagrażający zespół zapalenia nagłośni i głośni. Wirusy

są najczęstszą przyczyną NIAGDO. Infekują one zarówno tkankę zmienioną alergicznie jak i objętą zapaleniem bakteryjnym.

Infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych są b. częste. Praktycznie w ciągu roku kilka razy chorujemy na nieżyty górnych dróg oddechowych wywołane wirusami. Są one też przyczyną aż w 80% zaostrzeń astmy oskrzelowej. Szczególnie dotyczy to dzieci. Najczęstszymi wirusami atakującymi górne drogi oddechowe są RSV, rinowirusy i wirusy paragrypy. Po infekcji występuje nadwrażliwość błony śluzowej Dróg oddechowych oraz indukowane są efekty odpowiedzialne za odpowiedź zapalna. Występuje interakcja pomiędzy infekcją wirusową a zjawiskami alergicznymi. Wirusy zabłąkane na błonach śluzowych sadowią się tam na stałe stając się przyczyną przewlekłej zarówno alergicznej jak i niealergicznej astmy oskrzelowej (1, 2).

Indukowane wirusami efekty przewlekłego zapalenia

W przebiegu infekcji dochodzi do zwiększonej ekspresji cząsteczek adhezywnych. Wirusy po zaatakowaniu komórek nabłonka górnych dróg oddechowych rozprzestrzeniają się lokalnie. Głównym receptorem dla rinowirusów jest cząsteczka adhezywna ICAM-1. Naturalną odpowiedzią na infekcje wirusowe jest zwiększona ekspresja ICAM-1. Cząsteczka ta pomaga także w połączeniu komórek nabłonkowych z leukocytami. Ich zwiększona ilość na śluzówkach pomaga wirusom w rozprzestrzenianiu się zakażenia. Dodatkowo wirusy wykorzystują ICAM-1 do zrzucania swej otoczki w czasie zaatakowania komórki. Niektóre serotypy rinowirusów mają zdolność do upregulacji ICAM-1 na komórkach nabłonka górnych dróg oddechowych zwiększając tym wrażliwość na infekcje. Optymalna temperatura dla replikacji wirusa jest 33-35 stopni Celsjusza. Wirusy nie replikują się szybko w temperaturze ciała. Tłumaczy to, dlaczego wirusy namnażają się w jamach nosa i odcinku krtaniowo-oskrzelowym gdzie temperatura jest nieco niższa od normalnej temperatury tkanek. Rzadko natomiast atakują one dolne odcinki układu oddechowego. Okres inkubacji wynosi 2-4 dni. Wiremia nie jest częsta (3, 4, 5, 6).

Wirusy namnażają się w olbrzymich ilościach. W 1 mil popłuczyn z nosa występuje 1 milion wirionów. Rozprzestrzenianie wirusa przebiega na kilka dni przed pojawieniem się pierwszych objawów. Nie dochodzi do dużego uszkodzenia nabłonka górnych dróg oddechowych. Powstające procesy zapalne są mediowane przez produkcję cytokin i innych mediatorów. W przebiegu infekcji jest produkowana bradykinina i lisylo-bradykinina. Mediatorzy te stymulują zakończenia układu nerwowego przewodzącego uczucie bólu. I mimo że wirus nie atakuje nabłonka gardła, uczucie bólu gardła jest częstym objawem infekcji wirusowych.

Adenowirusy wywołują łagodne infekcje gardła u dzieci. Najczęściej są to typy 1, 3 i 5 W odróżnieniu od rinowirusów adenowirusy atakują bezpośrednio nabłonek gardła.

Wirusy Epstein-Bara są czynnikiem wywołującym mononukleozę zakaźną. Wirus Najczęściej jest przenoszony z dorosłych na dzieci. U dorosłych wirus jest przenoszony przez ślinę i rzadziej przez krew. Oprócz przekrwienia i obrzęku migdałków i gardła dochodzi do zajęcia i powiększenia węzłów chłonnych. Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych występuje u 82% pacjentów cierpiących na mononukleozę zakaźną (7).

Wirus grypy typu A i B jest także odpowiedzialny za 50% zarażonych ludzi. Grypa jest jednym z najważniejszych czynników wywołujących wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych. W Stanach Zjednoczonych na grypę zapada 500 000 ludzi rocznie. Z czego 200 000 jest hospitalizowanych, a 20 000 umiera.

Typowe objawy występują w 2-3 dni po ekspozycji na wirus. W ostrym napadzie występuje wysoka gorączka, dreszcze, bóle mięśniowe, bóle głowy i uczucie zmęczenia. Z następowych objawów należy wymienić bóle gardła, blokada nosa, suchy szczekający kaszel, powiększenie węzłów chłonnych i zapalenie spojówek.

Terapia

Istnieje nieliczna grupa leków działająca w infekcjach wirusowych przyczynowo. Dlatego też większość leków stosowanych w wirusowych infekcjach górnych dróg oddechowych działa objawowo. Chociaż niektóre z nich ze względu na swoje działanie przeciwzapalne wykazują cechy leku przyczynowego (8).

Histamina jest uwalniana z komórek metachromatycznych w przebiegu infekcji wirusowych. Podobnie też chemokiny, cytokiny, czynniki wzrostu i wiele innych mediatorów partycypuje w powstaniu obrazu klinicznego infekcji wirusowych. Klinicznie występujące świsty i objawy nadwrażliwości oskrzeli powstają na skutek wpływu mediatorów na nabłonek Górnych i dolnych Dróg oddechowych. Leki antyhistaminowe są stosowane z powodzeniem do łagodzenia tych objawów (7, 9, 10).

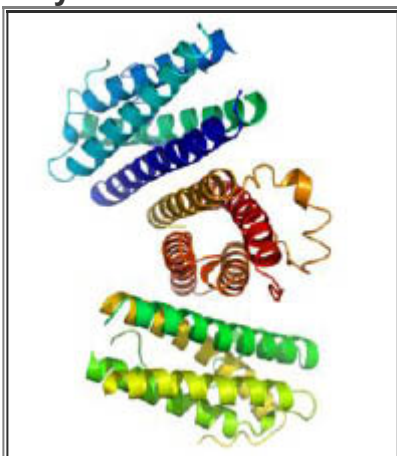
Podejście immunologiczne

Od wielu lat stosowane są próby leczenia tego rodzaju nieżytów za pomocą tzw. leków stymulujących układ odpornościowy. Zwykle są to preparaty multiwitaminowe lub ziołowe, których działanie jest co najmniej wątpliwe. Dopiero wprowadzenie technik monoklonalnych i analogów cytokin zrewolucjonizowało leczenie tych schorzeń.

G-CSF

Czynnik stymulujący wzrost i dojrzewanie granulocytów (G-CSF) jest hormonem stymulującym wzrost granulocytów. Jest to cytokina produkowana przez wiele tkanek. Stymuluje ona szpik kostny do produkcji granulocytów i komórek pnia. Cytokina ta ułatwia uwalnianie granulocytów z szpiku do krwi obwodowej. Stymuluje ona przeżycie proliferację i różnicowanie neutrofilów. Zarówno ich prekursorów jak i komórek dojrzałych. G-CSF do wywołania tego efektu używa takich kinaz jak JAK (Janus kinaze), aktywatorów transkrypcji (STAT) i Ras oraz szeregu kinaz takich jak MAP, PI3K, i Akt. G-CSF nosi też nazwę CSF 3/colony stimulating factor 3. Geny dla G-CSF są zlokalizowane na chromosomie 17 lokus q11. 2-q12. Zawiera on 4 introny.

Rycina Struktura CSF 3



Filgrastim

Filgastrim jest analogiem G-CSF używanym do stymulacji proliferacji i różnicowania granulocytów. Jest on produkowany w technologii rekombinowanego DNA. Geny G-CSF są umieszczane w materiale genetycznym *Escherichia coli* która rozpoczyna produkcję G-CSF prawie identycznego z ludzkim.

Jest zarejestrowany jako środek poprawiający funkcje granulocytów w przebiegu chemioterapii i immunosupresji. Jednak współczesne badania wykazują, że jest on także skuteczny w pierwotnym defekcie fagocytozy przedstawiającym się klinicznie jako infekcje Górnych i dolnych dróg oddechowych u dzieci i dorosłych. Ważna jest wczesna diagnostyka tych stanów oraz szybkie wdrożenie terapii Filgrastimem. Pacjenci ci to zwykle ludzie młodzi reagujący patologicznie na niepatogenne bakterie i grzyby. Obecność na śluzówkach katalazo pozytywnych bakterii oraz grzybów z rodziny *aspergillus* wskazuje na istnienie defektu na osi interferon gamma i interleukina 12. Filgastrim skutecznie eliminuje te zaburzenia przywracając prawidłową funkcję układu immunologicznego.

Filgastrim jest szczególnie stosowany, aby zmniejszyć ryzyko infekcji u pacjentów otrzymujących immunosupresyjną chemioterapię. Rzadko w przebiegu terapii Filgrastimem może wystąpić powiększenie śledziona i bóle kostne na skutek presji namnażających się granulocytów na otaczające tkanki. Do opanowania tego bólu stosuje się niesterydowe leki przeciwzapalne i acetaminofen. Obserwacje kliniczne wskazują na skuteczność w tych przypadkach leków przeciwhistaminowych. Sugeruje się, że histamina jest mediatorem wywołującym ból powstały na skutek powiększenia szpiku kostnego. Niejasna też jest rola G-CSF w uwalnianiu histaminy. Jeżeli w przebiegu terapii pojawi się ból warto spróbować leków antyhistaminowych 2 generacji, które posiadają antyzapalne właściwości (cetirizyna i fexofenadyna). W profilaktyce bólu szczególnie skuteczna jest hydroxyzyna. Przyrost ilości granulocytów pojawia się po 24 godzinach od podania leku. Lek podaje się podskórnie w iniekcjach. Dawkowanie to 5 mg/kg wagi. Po 2-3 dniach dochodzi do wyraźnego wzrostu granulocytów do ilości 10 000 lub 40 000. Z reguły efekt ten jest chwilowy, kilkudniowy, ale często wystarcza do zwalczania infekcji. Badania nad właściwościami chemotaktycznymi i fagocytarnymi granulocytów wykazano że po podaniu leku granulocyty wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność. W wielu przypadkach unika się hospitalizacji i ilość i czas podawaniu antybiotyków jest znacznie krótszy (11).

Piśmiennictwo: 1. Rotondaro, L., De Paolis, E., Ferrero, D., D'Alatri, L., Raucci, G., Fabbri, A., Gerwig, G. J., Kamerling, J. P., Mariani, M. F., Mele, A., and others (1999) Purification and characterization of two recombinant human granulocyte colony-stimulating factor glycoforms. Pharmacokinetic and activity studies of single-dose administration in mice. *Mol. Biotechnol.*, 11, 117–128. [CrossRef][Web of Science][Medline] 2. Gern J.E./2008/ Virus respiratory infection and the link to asthma. *Ped.Infect.Dis* 27,S97-S103/2008/ 3. Copenhagen CG/2004/ Cytokine response and respiratory infection. *Am J Respir.Crit Care* 1 4. [Abstract/Free Full Text] 5. Blixt, O., Allin, K., Pereira, L., Datta, A., and Paulson, J. C. (2002) Efficient chemoenzymatic synthesis of O-linked sialyl oligosaccharides. *J. Am. Chem. Soc.*, 124,5739–5746. [CrossRef][Web of Science][Medline] 6. Bodo, G. and Maurer-Fogy, I. (1985a) Molecular Species of recombinant human Interferon Alpha 2 detected in affinity purified preparations. 7. Klein E, Kis LL, Klein G. /2007/ Epstein-Barr virus infection in humans: from harmless to life endangering virus-lymphocyte interactions. „*Oncogene*”. 9. 26 (2007). 8. Hoffjan, S, D Nicolae, C Ober (2003) Association Studies for Asthma and Atopic Diseases: A Comprehensive Review of the Literature. *Respir Res*, 4, 14 14-24. 9. Aritomi, M., Kunishima, N., Okamoto, T., Kuroki, R., Ota, Y., and Morikawa, K. (1999) Atomic structure of References the G-CSF-receptor complex showing a new cytokinereceptor recognition scheme. *Nature*, 401, 713–717. [CrossRef][Medline] 10. Bennett, E. P., Hassan, H., Mandel, U., Hollingsworth, M. A., Akisawa, N., Ikematsu, Y., Merckx, G., van Kessel, A. G., Olofsson, S., and Clausen, H. (1999) Cloning and characterization of a close homologue of human UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-T3, designated GalNAc-T6. Evidence for genetic but not functional redundancy. *J. Biol. Chem.*, 274, 25362–25370. [Abstract/Free Full Text] 11. Budiono Santoso; Chris J. van Boxtel; Boxel, Christoffel Jos van (2001). Drug benefits and risks: international textbook of clinical pharmacology. New York: Wiley70.175-180

Pracę nadesłano. 2010.06.02
Zaakceptowano do druku 2010.06.07

Zamknij

Drukuj