

# Późna faza reakcji alergicznej typu natychmiastowego (LAR) – dlaczego jest warta poznania?

Dr hab. n. med.  
**Marita Nittner-  
Marszalska**

Katedra i Klinika Chorób  
Wewnętrznych i Alergologii  
AM we Wrocławiu

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med. Bernard  
Panaszek

I M M U N O L O G I A

## Late phase allergic reaction – why is it interesting?

### S U M M A R Y

Late phase reaction (LAR) of hypersensitivity type I reaction is important for clinical and scientific reasons. LAR develops after natural exposition to allergen and after allergen provocation. Clinical symptoms of LAR are similar to EAR symptoms but their intensity is lower. The clinical relevance of LAR is not well defined. The molecular and cellular immune mechanisms involved in LAR after allergen provocation have been extensively studied because it is felt that this response which involves not only mediators but also mobilization of a number of types of effector cells more accurately reflects clinical disease than does the less complex acute response (EAR). This in vivo model has given the investigator the opportunity to study the basic mechanism of human allergic response and in the investigation of therapeutic agents.

Faza późna reakcji alergicznej typu natychmiastowego (LAR) stanowi ważny etap rozwoju reakcji alergicznej zainicjowany fazą wczesną tej reakcji (EAR). LAR występuje zarówno podczas naturalnej ekspozycji na alergen jak i po prowokacji alergenem. Objawy kliniczne EAR i LAR są zbliżone różnią się jednak intensywnością. Patomechanizm obu faz jest odmienny choć inicjowany przez przeciwciała IgE. Mechanizm LAR nie jest poznany, główną rolę odgrywa w nim działanie czynników biologicznych uwolnionych z komórek partycypujących w LAR: eozynofilów, bazofilów i limfocytów T. Obraz morfologiczny nacieku LAR odpowiada obrazowi zapalenia alergicznego co stało się podstawą do twierdzenia, że powtarzalna stymulacja alergenem prowadząc do LAR podtrzymuje „zapalenie”, odpowiada za jego przewlekłość i nieodwracalne zmiany w tkankach. Dlatego LAR jest wykorzystywany w badaniach nad mechanizmem „zapalenia alergicznego” oraz wpływu różnych metod leczenia farmakologicznego i immunoterapii na jego przebieg. LAR stanowi cenny model in vivo dla zbadania mechanizmu rozwoju tolerancji na alergen w przebiegu immunoterapii swoistym alergenem.

Nittner-Marszalska M.: Późna faza reakcji alergicznej typu natychmiastowego (LAR) – dlaczego jest warta poznania? . Alergia, 2008, 4: 12-14

# Co to jest LAR ?

## Relacje pomiędzy EAR i LAR.

Naturalna ekspozycja na alergen lub prowokacja diagnostyczna alergenem wyzwała u osób uczulonych, a więc wykazujących obecność specyficznych przeciwciał klasy IgE skierowanych przeciwko temu czynnikowi, charakterystyczne objawy reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego. W zależności od narządu ekspozowanego na alergen są to: świąd, obrzęk i rumień skóry, wyciek wodnistej wydzieliny z nosa i kichanie lub kaszel, świszczący oddech i duszność rozwijające się w ciągu 15-30 minut i ustępujące zwykle po 1-3 godzinach. Objawy reakcji natychmiastowej typu I (alergii) powszechnie kojarzy się z tym właśnie obrazem klinicznym, charakteryzującym wczesną fazą reakcji IgE-zależnej (EAR – ang. early allergic reaction).

**Objawy EAR są konsekwencją biologicznego działania mediatorów uwolnionych po degranulacji komórki tucznej m.in: histaminy, tryptazy, prostaglandyn i czynnika PAF. U części bardziej uczulonych pacjentów lub narażonych na większe dawki antygeny występuje także druga faza reakcji alergicznej typu natychmiastowego – faza późna (LAR – ang. late allergic reaction lub LPR – ang. late phase allergic reaction), której z racji rzadszego występowania poświęca się mniej uwagi, i która tym samym jest znacznie gorzej poznana. Na zjawisko to zwrócono większą uwagę od lat 70-tych po opublikowaniu badań Dolovicha i wsp., którzy wykazali IgE-zależny charakter tej reakcji. Objawy LAR osiągają maksymalne nasilenie po 6-8 godzinach od momentu ekspozycji na alergen, ustępują po 12-24 godzinach i mogą dotyczyć skóry (obrzęk skóry o typie nacieku), błony śluzowej nosa (obrzęk) lub oskrzeli (duszność bronchospastyczna) [1, 2, 3].**

Zwraca uwagę podobieństwo objawów LAR do objawów występujących podczas EAR – w większości stanowią ich kontynuację ponieważ faza LAR występująca po kontakcie z natywnym alergenem jest zwykle poprzedzona przez EAR. Nasilenie objawów LAR jest wówczas determinowane natężeniem objawów podczas EAR i zwykle łagodniejsze niż na początku tej odpowiedzi. Możliwe jest jednak wystąpienie LAR bez poprzedzających objawów EAR (tzw. „izolowana faza późna”), co ma miejsce np. po prowokacji skóry peptydowymi fragmentami alergenu lub po prowokacji oskrzeli alergenami zawodowymi [4].

LAR, późna faza reakcji nadwrażliwości typu I (natychmiastowego), z uwagi na podobieństwo terminologii może, a nie powinna, być mylona z nadwrażliwością typu późnego, czyli reakcją nadwrażliwości typu IV (komórkowego – ang. delayed type hypersensitivity – DTH). Pomędzy tymi reakcjami zachodzą oczywiste różnice zarówno w patomechanizmie, jak obrazie klinicznym. LAR jest wynikiem reakcji zainicjowanej przez przeciwciała IgE, a w patomechanizmie DTH pierwotnie są zaangażowane limfocyty T. Podobnie różny jest obraz i przebieg kliniczny obu typów odpowiedzi: w reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego początek objawów ma miejsce kilkanaście godzin od momentu ekspozycji na antygen, a ich maksymalne nasilenie występuje po 24-48 godzinach, podczas gdy objawy LAR pojawiają się po kilku godzinach od momentu kontaktu z alergenem.

Sekwencyjny przebieg odpowiedzi na alergen (EAR – LAR) został szczegółowo opisany na podstawie obserwacji przebiegu swoistej prowokacji oskrzeli. Jej dwufazowy charakter, udokumentowany występowaniem okresu „normalizacji” wartości wentylacji płuc pomiędzy oboma fazami odpowiedzi na wziewny alergen, znalazł odzwierciedlenie w terminie „dwufazowa reakcja alergiczna” (rysunek 1). Jednakże, wbrew utrwalonej już tradycji, istnieją podstawy by odczyn LAR traktować nie jako odrębną fazę lecz kontynuację procesu zainicjowanego w EAR. Dowodów na to dostarcza rejestracja EAR i LAR w skórze. Odpowiedź skóry na prowokację alergenem jest jednofazowa, a ewolucję

odczynu skórniego charakteryzuje stopniowe zmniejszanie wielkości obrzęku/nacieku od EAR do LAR bez charakterystycznej dla rejestracji oskrzelowych przerwy („hiatus”) wynikającej z normalizacji wskaźników wentylacji płuc [5]. Ten jednofazowy przebieg odpowiedzi w skórze jest niezależny od rodzaju alergenu (pyłki traw, jady owadów

błonkoskrzydłych), chociaż nie można wykluczyć, że ma charakter narządowo-specyficzny. Biorąc pod uwagę powyższe uwagi można sądzić, że termin LAR (late allergic reaction) precyzyjniej opisuje zjawiska fazy późnej niż określenie LPR (late phase of allergic reaction), zakładające z definicji dwufazowość reakcji na alergen. Występowanie LAR po naturalnej ekspozycji na alergen i po próbach prowokacji z alergenem.

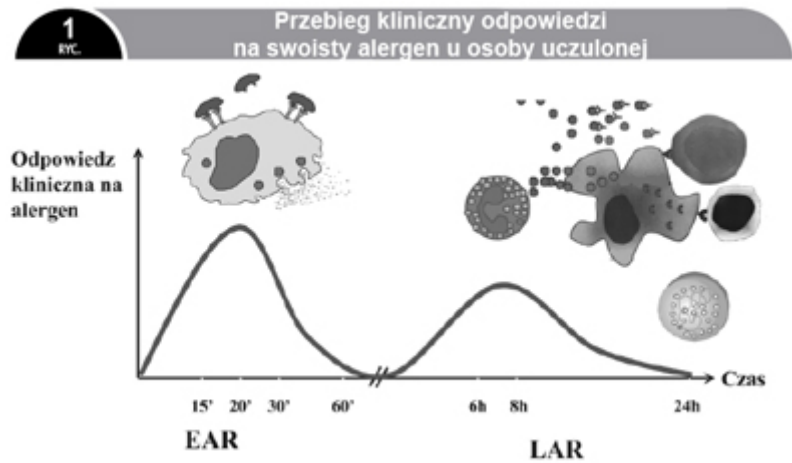
Jak zaznaczono na wstępie LAR występuje po kontakcie z alergenem. Ma to miejsce zarówno w sytuacji naturalnej ekspozycji jak i znacznie częściej obserwowane jest podczas prób prowokacji z alergenem podczas testów skórnych (przede wszystkim śródskórnych) oraz prób prowokacji oskrzelowej.

Opisy kliniczne reakcji późnej po naturalnym kontakcie z alergenem są stosunkowo rzadkie [6-10]. Analiza publikacji bazy Medline z okresu od stycznia 1970 roku do stycznia 2005 roku (przy użyciu słów kluczowych: anaphylaxis, biphasic allergic reaction, early allergic reaction, late phase allergic reaction; oceną objęto badania prospektywne, retrospektywne, przypadki kazuistyczne) wykazuje, że LAR w ocenie poszczególnych autorów ma występować w 1-20% przypadków reakcji anafilaktycznych [11].

**Okres bezobjawowy pomiędzy EAR i LAR wynosi od 1,3 do 28,4 godzin, a nasilenie objawów klinicznych może być od łagodnego po ciężkie zwykle jednak jest mniejsze niż wyjściowe.**

Objawy kliniczne fazy późnej są obserwowane częściej po podaniu alergenu drogą parenteralną niż doustną, a ryzyko ich wystąpienia zwiększa się gdy reakcja „dwufazowa” była obserwowana w przeszłości oraz gdy w trakcie fazy wczesnej występował spadek ciśnienia lub obrzęk krtani. Analiza przyczyn obecności lub braku obecności objawów fazy późnej wobec jej rzadkiego występowania był trudna, wydaje się jednak, że istotną rolę odgrywało opóźnienie leczenia adrenaliną [11].

Znacznie częściej LAR ma miejsce podczas testów prowokacji alergenem przeprowadzanej w celach diagnostycznych [12-15]. W tym wypadku określenie jej częstości jest możliwe tylko wówczas gdy określa się rodzaj testu i stężenie alergenu. LAR opisywane jest kazuistycznie w przebiegu testów typu prick, częściej przy wykonywaniu testów śródskórnych gdzie występuje tym częściej im wyższe jest stężenie alergenu użytego do testu. Wobec rzadkiego przeprowadzania alergenowych prób śródskórnych, rutynowo stosowanych praktycznie tylko w alergii na leki i jady owadów, najczęściej odczyn skórny LAR po 6 i 24 godzinach odnotowujemy właśnie podczas diagnostyki pacjentów z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych. Nie jest zrozumiałe jakie znaczenie ma fakt utrzymywania się nacieku skórniego po wstrzyknięciu alergenu przez kolejne godziny, zjawisko to nie jest dotychczas wyjaśnione. Podobne wnioski dotyczą LAR po prowokacji oskrzeli. Późna reakcja astmatyczna ma miejsce u około 50% pacjentów poddanych prowokacji swoistej oskrzeli, u których po 4-8 godzinach od



momentu kontaktu z alergenem powraca skurcz oskrzeli, a czas jego trwania wynosi około 12 godzin [16].

## Patomechanizm LAR

Pomimo podobieństw obrazu klinicznego, mechanizm obu faz reakcji natychmiastowej jest odmienny. Mechanizm EAR polega na reakcji immunologicznej przeciwciała IgE z komórką tuczną, czego skutkiem jest uwolnienie mediatorów, których aktywność biologiczna odpowiada bezpośrednio za objawy kliniczne alergii. Patogeneza LAR nie jest tak dokładnie

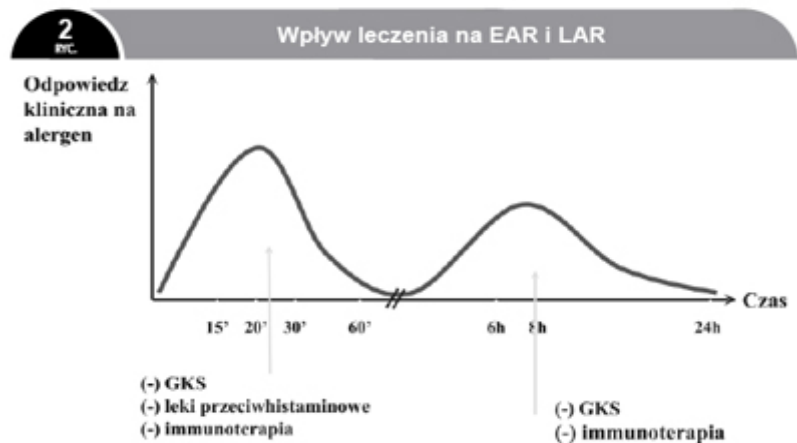
poznana, ale kluczowe znaczenie dla inicjacji LAR ma napływ z krwi i aktywacja w miejscu stymulacji alergenem szerokiego panelu komórek: bazoofilów, eozynofiliów, limfocytów T, makrofagów i neutrofilów [17-20]. Na podstawie badań hybrydyzacji in situ w nacieku skórnym LAR wykazano obecność mRNA dla IL-4, IL-5 wskazującą na udział subpopulacji limfocytów Th2, które obok eozynofiliów i bazoofilów odgrywają główną rolę w rozwoju zapalenia alergicznego [21]. Badanie kinetyki napływu tych komórek do tkanek wykazało, że szczyt napływu eozynofiliów ma miejsce około 6 i 24 godzin od momentu prowokacji alergenem, bazofile pojawiają się pomiędzy 6-24 godziną, a limfocyty T CD4+ po 24 h [21, 22]. Rola eozynofiliów w tym procesie jest determinowana przez uwalniane mediatory m.in.: MBP (major basic protein), ECP (eosinophil cationic protein), leukotrieny, szczególnie LTC<sub>4</sub>, oraz cytokiny (GM-CSF, IL-4, IL-5), których te komórki są istotnym źródłem. Sugeruje się, że GM-CSF i IL-5 partycypują w procesie dalszego napływu eozynofiliów do miejsca prowokacji [23].

Szczególnie podkreślana jest obecnie rola bazoofilów w patogenezie LAR. Nowe techniki immunohistochemiczne umożliwiły identyfikację tych komórek w obrębie skóry, nabłonka oskrzeli oraz w BAL, gdzie ich liczba ma korelować ze stopniem nadreaktywności oskrzeli. Bazofile, podobnie jak mastocyty, wytwarzają wiele cytokin m.in. IL-4 i TNF- $\alpha$ , które mogą modyfikować nasilenie reakcji zapalnej w mikrośrodowisku tkankowym poddanym ekspozycji na alergen.

W nacieku skórnym LAR stwierdza się także obecność makrofagów i neutrofilów [24]. Neutrofile są pierwszymi komórkami obecnymi w LAR, gdyż ich obecność wykazano już po 1 godzinie od momentu prowokacji, zaś aktywność czynników uwalnianych z ich ziarnistości komórkowych, m.in. laktoferyny i elastazy, ma miejsce w ciągu 24 h od kontaktu z alergenem. Pomimo, że neutrofile i makrofagi są znanym źródłem enzymów lizosomalnych, reaktywnych form tlenu i leukotrienów cysteinylowych ich rola w LAR, choć postulowana, nie jest dostatecznie poznana.

**Obraz morfologiczny LAR odpowiada zatem obrazowi zapalenia alergicznego. Stało się to podstawą do twierdzenia, że powtarzalna stymulacja alergenem prowadząc do LAR podtrzymuje „zapalenie”, odpowiada za jego przewlekłość i nieodwracalne zmiany w tkankach.**

Dla potwierdzenia tej tezy istotne byłoby znalezienie czynnika uwalnianego podczas EAR, który wyzwala influx komórek efektorowych LAR. Jak ustalono, ani histamina, tryptaza, ani prostaglandyna PGD<sub>2</sub> nie odpowiadają bezpośrednio za napływ do miejsca ekspozycji na alergen neutrofilów, makrofagów, eozynofiliów, bazoofilów, limfocytów T,



stanowiących istotę mechanizmu LAR. Naciek komórkowy wydaje się być indukowany przez cytokiny (IL-1, 4, 5) i chemokiny (eotaksyna 1,2, RANTES) uwalniane z komórki tucznej, komórek nabłonka i innych komórek partycypujących w EAR [25]. Chemokiny, nazywane także z uwagi na niską masę cząsteczkową małymi cytokinami, obok działania chemotaktycznego biorą udział w aktywacji, proliferacji i różnicowaniu różnych leukocytów, wywierają zatem wielostronne działanie. W miejscach LAR wykazano ekspresję eotaksyny-1 (CCL11), eotaksyny-2 (CCL24), RANTES (CCL5), MCP-4 (CCL13) [26]. Wymienione chemokiny reagują z receptorami CCR3 i CCR5 na eozynofilach, ale oddziałują chemotaktycznie także na bazofile, które w podobnym czasie jak eozynofile infiltrują skórę podczas LAR.

## Dlaczego LAR budzi zainteresowanie?

Wyniki badania LAR są rzadko wykorzystywane w praktyce lekarskiej i poza przypadkami diagnostyki chorób zawodowych LAR nie jest rutynowo oceniana. Znacznie ważniejsza jest rola LAR jako modelu do badań nad mechanizmami chorób alergicznych. Wyniki badań licznych zespołów nad kompleksowością i przebiegiem LAR są obecnie podstawą poglądu, że odczyn alergiczny zainicjowany reakcją alergen-p/ciało IgE i związany z mediatorami fazy wczesnej ma swój ciąg dalszy związany z napływem komórek „zapalenia alergicznego” i działaniem uwalnianych przez nie czynników biologicznych. Kompleks tych wydarzeń stanowi o przewlekłości niektórych reakcji alergicznych i leży u podłoża mechanizmu np. astmy oskrzelowej. Z tego powodu LAR stała się modelem „in vivo” dla badań nad przebiegiem zapalenia alergicznego i patogenezą schorzeń alergicznych.

LAR stanowi również model badawczy służący analizie wpływu różnych metod leczenia na przebieg odpowiedzi na alergen.

## Jak ustalono, kortykosteroidy hamują zarówno EAR jak LAR, leki przeciwhistaminowe wpływają tylko na fazę wczesną, podczas gdy immunoterapia alergenowa preferencyjnie hamuje LAR.

Opisane różnice w reakcji na leczenie farmakologiczne i immunoterapię potwierdzają odrębności patomechanizmu EAR i LAR i są powodem dla dalszych badań nad wpływem różnych metod leczenia na przebieg reakcji alergicznej. Szczególnie problem ten dotyczy immunoterapii swoistym alergenem, której mechanizm pozostaje stale przedmiotem dociekań. Ocena LAR służy nie tylko badaniu skuteczności SIT ale także wyjaśnieniu mechanizmów wzbudzania i podtrzymywania tolerancji na alergen. Wyniki tych badań mogą w przyszłości być praktycznie wykorzystane np. do monitorowania i oceny skuteczności SIT i służyć konstruowaniu nowych strategii terapeutycznych.

Piśmiennictwo: 1. Dolovich J, Hargreave FE, Chalmers R, Shier KJ, Gauldie J, Bienenstock J. Late cutaneous allergic responses in isolated IgE-dependent reaction. *J Allergy Clinical Immunology* 1973;52:38-46. 2. Solley GO, Gleich GJ, Jordon RE, Schroeter AL. The late phase of the immediate wheal and flare skin reaction. Its dependence upon IgE-antibodies. *J Clin Invest* 1976;58:408-420. 3. Frew AJ, Kay AB. The pattern of human late-phase skin reactions to extracts of aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1117-21. 4. Oldfield WL, Kay AB, Larche M. Allergen derived T-cell peptide induced late asthmatic reactions precede the induction of antigen specific hyporesponsiveness in atopic allergic asthmatic subjects. *J Immunol* 2001;167:1734-39. 5. Zweimann B, von Allmen C. Temporal patterns of mediator release during developing cutaneous late-phase reaction. *Clin Exp Allergy* 2000;30:856-862. 6. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78: 76-83. 7. Popa VT, Lerner SA. Biphasic systemic anaphylactic reactions: three illustrative cases. *Ann Allergy* 1984;53:151-155. 8. Ellis AK, Day JH. Biphasic anaphylaxis: a prospective examination of 103 patients for the incidence and characteristics of biphasic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:259. 9. Douglas D, Sukenic W, Anrade WP, Brown JS. Biphasic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:977-985. 10. Brady WJ, Lubner S, Carter T. Multiphasic anaphylaxis: an uncommon event in the emergency department. *Acad Emerg Med* 1996;4,193-197. 11. Liebermann P. Biphasic anaphylactic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:217-26. 12. Reisman RE. Late onset reactions following venom immunotherapy and venom skin tests. *Annals of Allergy* 1988;61:383-387. 13. Pienkowski MM, Norman PS, Lichtenstein LM. Suppression of late-phase skin reaction by immunotherapy with ragweed extract. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:729-734. 14. Iliopoulos O, Proud D, Adkinson F, Creticos PS, Norman PS, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Effects of immunotherapy on the early, late and rechallenge nasal provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:855-866. 15. Nish WA, Charlesworth EN, Davis TL, Whisman BA et al. The effect of immunotherapy on the cutaneous late phase response to antigen. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:484-93. 16. O'Byrne P. Asthma pathogenesis and allergen induced late responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:S85-89. 17. Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, et al. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils and neutrophils. *Am. Rev Respir Dis* 1992;146:170-6. 18. Gaga M, Frew AJ, Varney V, Kay AB. Eosinophils activation and T lymphocyte infiltration in allergen-induced late-phase reaction and classical delayed-type hypersensitivity. *J Immunol* 1991;147:816-22. 19. Macfarlane AJ, Konn OM, Smith SJ, Zeibecoglou K, Khan LN, Barata LT, McEuen AR, Buckley MG, Walls AF, Meng O, Humbert M, Barnes NC, Robinson DS, Ying S, Kay AB. Basophils, eosinophils, and mast cells in the atopic and nonatopic asthma and late-phase allergic reactions in the lung and skin. *J Allergy Clin Immunol* 1999;105:99-107. 20. Frew AJ, Kay AB. The relationship between CD4+ lymphocytes activated eosinophils

and the magnitude of the allergen-induced late phase skin reaction in man. *J Immunol* 1988;141:158-64. 21. Irani AM Immunohistochemical detection of human basophils in late allergic reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:354-62. 22. Vowels BR, Rook AH, Cassin M. Expression of interleukin-4 and interleukin-5 mRNA in developing cutaneous late-phase reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:92-6. 23. Durham SR, Sun Ying, Varney VA et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5 and GM-CSF in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 1992;148:2390-4. 24. Nasser SM, Ying S, Meng Q, Ewan PW. Interleukin-10 levels increase in cutaneous biopsies of patients undergoing wasp venom immunotherapy. *Eur J Immunol* 2001;31:3704-13. 25. Sun Ying, Robinson DS, Qui Meng, Barata LT, McEuen AR et al. C-C Chemokines in allergen-induced late-phase cutaneous responses in atopic subjects: association of eotaxin with early 6-hour eosinophils and eotaxin-2 and monocyte chemoattractant protein-4 with the later 24-hour tissue eosinophilia and relationship to basophils and other C-C chemokines. *J Immunol* 1999;163:3976-3984.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)