

ASPECTE CLINICO-TERAPEUTICE ÎN RINITA ALERGICĂ

Asist.univ.dr. *Alexandru Keresztes*

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Braşov

Abstract

Continuously rise in prevalence, allergic rhinitis has certain social, professional and economic implications. Actual researches in immune diseases offer new therapeutic possibilities. Due to actual treatment (preventive strategies, pharmacological, immunologic or surgical treatment) the prognosis is generally good in allergic rhinitis.

Key words: allergic rhinitis, diagnosis, treatment

Rinita alergică este definită ca o afecţiune inflamatorie a mucoasei nazale, mediată de către imunoglobulinele E (Ig E) şi care reprezintă o problemă globală de sănătate a zilelor noastre, fiind cauza cea mai comună de rinite. Totodată, rinita alergică este considerată o afecţiune respiratorie cronică majoră datorită prevalenţei în creştere (circa 20% din populaţia generală), impactului asupra performanţelor şcolare şi a capacităţii de muncă, aspectului economic (cu mari costuri financiare, un studiu recent estimând costurile la 5,3 miliarde de dolari/anual) şi comorbidităţilor pe care le implică (astm bronşic, rino-sinuzite, polipoză nazală, conjunctivită alergică, disfuncţii ototubare, dermatită atopică, etc.). [2, 12, 15]

Tabloul simptomatic include manifestări specifice: rinoree cu secreţii clare, obstrucţie nazală, strănut „în salve”, reversibil spontan sau sub tratament, prurit nazal, faringian şi nazal, lăcrimare. [15]

În funcţie de severitatea simptomatologiei, rinitele alergice se clasifică în **forme uşoare** şi **moderat/ severe**. Clasic, există o subdivizare în funcţie de timpul de expunere în:

- *rinite alergice sezoniere* (relaţionate cu alergeni de exterior – polenuri, mucegaiuri)
- *rinite alergice perene* (cauza cea mai frecventă – praf de acarieni, mucegaiuri, insecte, precum gândacii de bucătărie, scuame epidermice animale, plante – ficus)
- *rinite alergice din bolile profesionale*.

Actualmente, este acceptată clasificarea în:

- rinita alergică intermitentă – în care simptomele sunt prezente < 4 zile/săptămână sau mai puţin de 4 săptămâni

- rinita alergică persistentă, în care simptomele sunt prezente > 4 zile/săptămână sau mai mult de 4 săptămâni [2, 15]

În funcţie de gravitate, se întâlnesc:

rinita alergică uşoară – în care nici una din următoarele caracteristici nu este prezentă: afectarea activităţii şcolare / a muncii prestate, afectarea activităţii zilnice, perturbarea somnului, alte simptome supărătoare

rinita alergică moderată / severă – în care este prezentă cel puţin una din caracteristicile enunţate mai sus [2, 15]

Din punct de vedere genetic, aparent nu există gene predispozante pentru rinita alergică sau astmul bronşic, dar antigenele sistemului HLA par a fi responsabile de reactivitatea alergică, iar din punct de vedere patogenetic, alergiază nazală este considerată a fi rezultatul alergiei IgE- mediate, asociată cu inflamaţia nazală de intensităţi variabile.

Rinita alergică indusă de polen este exemplul tipic de boală alergică mediată de IgE, indusă de interacţiunea mediatorilor eliberaţi din celule (histamină, tryptaze, chimaze, kinine şi heparină) ce sunt implicate atât în inflamaţia alergică, cât şi în hipereactivitatea non-specifică. Se apreciază că alergenii (datorită activităţii lor enzimatică proteolitice) pot activa direct aceste celule.

Rinita alergică se caracterizează prin prezenţa unui infiltrat inflamator realizat de diferite celule. Acest răspuns celular include: chemotaxia, recrutarea selectivă şi migrarea transendotelială a celulelor, eliberarea de citokine şi chemokine, localizarea celulelor în diferitele compartimente ale mucoasei nazale, activarea şi diferenţierea diferitelor tipuri celulare (eozinofile, limfocite T, mastocite,

celule epiteliale), prelungirea supraviețuirii lor, eliberarea de mediatori (histamina, cystienil leucotrienele, prostaglandina D₂, N- α -tosyl-L-arginin-metil-esteraza TAME, proteina cationică eozinofilică ECP) din celulele activate, reglarea sintezei de IgE locale și sistemice, comunicarea cu sistemul imun și măduva osoasă. [2, 7]

Diagnosticul rinitei alergice se bazează pe: *anamneză* (ce permite aprecierea severității bolii și a responsivității la tratament), *examenul O.R.L.* (pentru examenul nazal – rinoscopia anterioară aduce informații limitate, în timp ce endoscopia nazală, rigidă sau flexibilă, pare a fi mai utilă), *testele de alergii* (cutanate, determinări de IgE specifice), *examenul citologic al secrețiilor nazale, teste de provocare nazală, investigații radiologice, CT.*

Rămân la aprecierea medicului ca fiind opționale următoarele: biopsia nazală, examenul bacteriologic al raclatului nazal, explorările CT sau RMN, examenul funcției muco-ciliare și al olfacției.

În privința supravegherii severității rinitei alergice, se apreciază că măsurătorile pentru fluxul nazal nu sunt edificatoare și există o corelație slabă între măsurarea obiectivă a rezistenței nazale și raportările subiective ale senzației de flux aerian nazal, motiv pentru care OMS propune supravegherea clinică a rinitei alergice. [3, 15]

Diagnosticul diferențial al rinitei alergice se face în principal cu **rinita vasomotorie**, **rinite nonalergice**, **medicamentoase** (datorate decongestionantelor topice, antihipertensivelor, abuzului de cocaină), **hormonale** (graviditate, hipotiroidism, utilizarea contraceptivelor orale), **anatomice** (deviație de sept, atrezie coanală, vegetații adenoide, tumori nazale, corpi străini), **diskinezia ciliară**, **rinita din granulomatoze** (granulomatoza Wegener, sarcoidoza). [15]

Printre posibilele *complicații* se înscriu participarea sinusală sau a căilor aeriene inferioare, polipoza nazală și sinusală. Prognosticul este în general favorabil, manifestările alergice regresând odată cu înaintarea în vârstă, rămânând totuși riscul comorbidității reprezentate de astmul bronșic. [15]

În ceea ce privesc ghidurile actuale de tratament, acestea propun o strategie de abordare complexă, sigură și eficientă atât

pentru căile respiratorii superioare, dar și pentru cele inferioare, incluzând:

- a. - măsuri de control pentru mediul înconjurător / evitarea alergenului.
 - b. – management farmacologic
 - c. – imunoterapie specifică cu alergene
 - d. – chirurgia O.R.L. – ca metodă adjuvantă, utilizată la puțini bolnavi, atent selecționați. [15]
- a. **Măsurile de control** sunt mai eficiente pentru alergenele de interior comparativ cu cele de exterior. Prin creșterea ventilației și încălzirea locuințelor se pot obține unele beneficii legate de mucegaiurile de interior. Dintre animalele de companie, pisicile, câinii, porcușorii de Guineea sunt surse majore de alergene. Deși spălătul săptămânal al pisicii reduce nivelul expunerii, în majoritatea cazurilor unica metodă de îndepărtare a alergenilor din locuință rămâne renunțarea la animalul favorit. De asemenea, eradicarea gândacilor de bucătărie este adesea dificilă, fiind posibile reinfestări de la apartamentele vecine, mai ales în zonele cu standard economic redus. Pentru evitarea agenților sensibilizanți ce determină apariția rinitelor ocupaționale se impune de multe ori scoaterea din mediu și reorientarea profesională. [13]
- b. **Managementul farmacologic** al rinitei alergice include: antihistaminice anti R H₁, decongestive nazale, glucocorticoizi, cromone, anticolinergice, antagoniști ai receptorilor de leucotriene. [15]

Antihistaminicele antireceptori H₁ – blochează receptorii H₁ ai histaminei de la nivelul tractului respirator, fiind eficiente împotriva strănutului, rinoreei, pruritului sau simptomelor oculare. De actualitate sunt cele de generația a-II a, nesedative, lipsite de efecte anticolinergice nedorite, dar care au și efect antiinflamator, prin faptul că reduc expresia moleculelor de adeziune. Dintre reprezentanții acestei generații de antihistaminice amintesc: loratadina (Claritine), levocetirizina (Xyzal), desloratadina (Aerius), astemizol (Hismanal), cetirizina (Zyrtec), ebastina (Kestine), mizolastina (Mizollen), terfenadina (Teldane), fexofenadina

(Telfast). Pentru că la astemizol și terfenadină au fost pacienți ce au prezentat grave tulburări de ritm cardiac (tip „torsada vârfurilor”), în SUA și Europa aceste preparate au fost scoase din uzul clinic. [14, 15, 16]

Decongestionantele nazale ameliorează obstrucția nazală prin acțiunea lor pe receptori α -vascolari de vasoconstricție eficientă. Aparțin mai multor clase, după cum urmează:

- α_1 agoniști adrenergici (fenilefrina)
- α_2 agoniști adrenergici (oximetazolina, nafazolina)
- eliberatori de noradrenalina (efedrina, pseudoefedrina)
- medicamente ce previn recaptarea noradrenalinei (antidepresive triciclice, fenilpropanolamina).

Există preparate orale ce conțin atât AH_1 , cât și vasoconstrictoare (Clarinase). Decongestivele nazale nu se recomandă a fi utilizate mai mult de 10 zile datorită riscului apariției rinitei medicamentoase. De asemenea, trebuie evitate în cazul vârstelor extreme (sub 1 an și peste 60 de ani), la gravide și hipertensivi, la cei cu glaucom, hipertiroidism, afecțiuni psihice. [14, 15]

Glucocorticoizii au efect antiinflamator prin inhibarea transcripției citokinelor proinflamatorii, dovedindu-și eficiența în combaterea obstrucției nazale, rinoree și strănut. Se recomandă utilizarea lor topică, intranasală, iar pe cale orală sau parenterală numai în cazuri severe și pe durată scurtă de timp. Eficiența lor este superioară AH_1 . În uz există următoarele preparate: tixocortolum (Pivalone), beclometazona dipropionat (Beconase), fluticazona propionat (Flixonase), furoat (Veramyst), budesonid (Rhinocort), mometazona furoat (Nasonex, Asmanex Twisthaler), triamcinolon acetonid (Nasacort). [1, 4, 8, 9, 14, 16]

Mecanismul de acțiune al **cromonelor** încă rămâne incomplet elucidat, pare-se ca acestea acționează la nivelul membranei mastocitare, pe care o stabilizează și blochează declanșarea cascadei alergice. Au un efect

moderat asupra simptomelor nazale, dar sunt extrem de utile în conjunctivitele alergice. Datorită lipsei efectelor adverse serioase, sunt recomandate la copii și gravide, utilizându-se preparate topice nazale, respectiv cu administrare conjunctivală: cromoglicatul disodic (Intal), nedocromilul (Tilade). [15]

Anticolinergicele (responsabile de blocarea receptorilor muscarinici din glandele seromucoase, reducând astfel rinoreea), se găsesc doar sub formă de produși topici: ipratropium bromide (Atronașe, Atrovent). Sunt eficiente în cazul pacienților vârstnici și în cazurile de rinită persistentă, ce nu răspund satisfăcător la celelalte scheme terapeutice. [15]

Antileucotrienele sunt de 2 tipuri: inhibitori ai 5- lipooxigenazei (zileuton) și blocați ai receptorilor periferici ai CysLT 1 (receptor de cisteinil leucotriene) – montelukast (Singulair). Se găsesc sub formă orală, dovedindu-și eficiența în rinita alergică la polen, atât la copil, cât și la adult. [10, 11, 14]

- c. **Imunoterapia specifică** constă în administrarea graduală a unor doze progresiv crescânde de alergen în scopul creșterii toleranței la diferiți alergeni în cursul expunerii naturale. Această terapie nu se substituie celei clasice, farmacologice, dar permite scăderea necesarului de medicație.

Contraindicațiile imunoterapiei sunt medicale (astm bronșic sever, HTA necontrolată, angină instabilă, IMA recent, tratament cu β -blocante), precum și în cazul pacienților cu imunitate compromisă (hipogammaglobulinemii, HIV/SIDA, neoplazii, lupus eritematos diseminat, scleroză multiplă), al pacienților cu tulburări psihice, al copiilor mai mici de 5 ani. Imunoterapia specifică se aplică numai după obținerea consimțământului informat al pacientului, într-un spațiu amenajat astfel încât să permită accesul rapid la echipa de resuscitare, dar și la personal calificat pentru tratarea posibilelor reacții sistemice.[6]

- d. **Tratamentul chirurgical** este util pacienților în cazul insuficienței tratamentului

medicamentos adecvat și are următoarele **indicații**: hipertrofia cornetului inferior, rebelă la tratament, deviații de sept nazal cu tulburări funcționale, variante anatomice ale piramidei nazale cu relevanță funcțională, rinosinuzită cronică, polipoză nazală uni- sau bilaterală, granulomatoza Wegener, tumori. Se practică rezecția submucoasă și poziția septului nazal, septoplastie, polipectomie, turbinectomie, criocauterizarea cornetului inferior, rinoplastia. [15]

Având în vedere cele prezentate, în rinita alergică, opțiunile terapeutice sugerate de **Allergic Rhinitis and Impact on Asthma** pot fi sintetizate astfel:

1. pentru **forma intermitentă** (ce nu necesită glucocorticoterapie sistemică):
 1. 1. **Forma blândă**: antihistaminic (oral / intranasal) decongestiv intranasal (maxim 10 zile și maxim bilunar) decongestiv oral (contraindicat copiilor)
 1. 2. **Forma moderată / severă**: antihistaminic (oral / intranasal) antihistaminic oral + decongestiv glucocorticoid intranasal cromonă
2. pentru **forma persistentă** (durata tratamentului este de 2-4 săptămâni):
 2. 1. **Forma blândă**: antihistaminic (oral / intranasal) antihistaminic oral + decongestiv glucocorticoid intranasal cromonă
 2. 2. **Forma moderată / severă**: Prima linie de tratament include glucocorticoidul intranasal.
 - responsabil: continuă tratamentul cu scăderea dozei
 - neresponsiv: glucocorticoid oral sau decongestiv intranasal
 A doua linie de tratament:
 - responsabil: continuă tratamentul cu scăderea dozei
 - neresponsiv: se adaugă antihistaminic, ipratropiu bromid, antihistaminic + decongestiv și reevaluare.

Dacă simptomatologia se ameliorează după 2-4 săptămâni, se revine la o treaptă anterioară de tratament (corespunzătoare formei blânde persistente) pe o durată de minimum 3

luni (în cazul rinitei alergice perene) sau pe durata sezonului cu polen (în cazul rinitei alergice sezoniere).

Dacă acuzele persistă mai mult de 4 săptămâni se asociază o cură scurtă de glucocorticoizi orali pentru 1-2 săptămâni și decongestive nazale, ulterior se continuă cu terapie topică.

Menținerea acuzelor și după această terapie agresivă impune reevaluarea cazului. [2, 5, 15]

Bibliografie finală

- [1] Al Sayyad J.J., Fedorowicz Z., Alhashimi D., Jamal A. - Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD003163
- [2] Bahls C. - In the clinic. Allergic rhinitis. Ann Intern Med. 2007 Apr 3;146 (7): ITC4-1-ITC4-16.
- [3] Bernstein L., Li J., Bernstein D., Hamilton R., Spector S., Tan R., et al. - Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy. 2008;100:S1-S148IV
- [4] Blaiss M.S. - Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc., 2007 Mar-Apr;28(2):145-52.
- [5] Bousquet J., Neukirch F., Bousquet P.J., Gehano P., Klossek J.M., Le Gal M., et al. - Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117:158-162III
- [6] Cox L., Li J., Nelson H.S., Lockey R. - Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120:S25-S85IV
- [7] Gelfand E.W. - Inflammatory mediators in allergic rhinitis, J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: S135-S138IV
- [8] Kaiser H.B., Naclerio R.M., Given J., Toler T.N., Ellsworth A., Philpot E.E. - Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis, J Allergy Clin Immunol. 2007;119:1430-1437Ib
- [9] Martin B.G., Ratner P.H., Hampel F.C., Andrews C.P., Toler T., Wu W., et al. - Optimal dose selection of fluticasone

- furoate nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28:216–225Ib
- [10] Rodrigo G.J., Yanez A. - The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:779–786Ia
- [11] Scow D.T., Luttermoser G.K., Dickerson K.S. - Leukotriene inhibitors in the treatment of allergy and asthma. *Am Fam Physician.* 2007 Jan 1; 75(1):65-70.
- [12] Settipane R.A., Charnock D.R. - Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol.* 2007; 19: 23–34IV
- [13] Sheikh A., Hurwitz B., Shehata Y. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD001563.
- [14] van Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J., Meltzer E.O., Ratner P.H., Menten J., et al. - Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy.* 2003; 58:1268–1276Ib
- [15] Wallace D. V., Dykewicz M. S., Bernstein D. I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D. A., Lang D. M., Nicklas R. A., Oppenheimer J., Portnoy J. M., Randolph C. C., Schuller D., Spector S. L., Tilles S. A. et al. - The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* Vol. 122, Issue 2, Supplement, Pages S1-S84, August 2008
- [16] Yanez A., Rodrigo G.J. - Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:479–484Ia