

# MECANISME PATOGENETICE ÎN ASOCIAȚIILE ALERGOPARAZITARE

(revista literaturii)

Elena Berezovscaia<sup>1</sup>, Doina Barba<sup>2</sup>, Lucia Caldari<sup>1</sup>, Iraida Guzman<sup>1</sup>

Laboratorul Alergologie și Imunologie Clinică<sup>1</sup>, Clinica Medicină Internă nr. 6<sup>2</sup>,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu»

## Summary

### *Pathogenetic mechanisms in alergoparazitare associations*

The article contains the analysis and the interpretation of the immunopathogenetic mechanisms in the association of parasitic infestation and allergic disease. A key role in their implementation lies in immune factors, which actions are elucidated in detail.

## Rezumat

Lucrarea conține analiza și interpretarea mecanismelor imunopatogenetice în asociațiile maladiilor alergice și infestațiilor parazitare. Un rol esențial în realizarea lor le revine factorilor imuni, acțiunea cărora detaliat este elucidată.

Realizarea patogenezei maladiilor alergice, de regulă, include asocierea diferitor tipuri de reacții de hipersensibilitate ce conduce la apariția unor mecanisme complexe în evoluția maladiilor alergice și diversitate clinică majoră.

Un aspect mai puțin studiat și cunoscut prezintă stările de hipersensibilizare prin asociațiile alergoparazitare. Invazia parazită induce o acțiune complexă asupra organismului uman (mecanică, toxică, inflamatorie, sensibilizantă etc). Helminții posedă variabilitate antigenică și heterogenitatea proteinelor expuse, dezvoltă efectul de „lansare” a structurilor proteice superficiale, și au capacitatea de producție a proteazelor, care dereglează funcția diferitor componente ale sistemului imun. Fenomenul mimicii antigenice moleculare a parazitului prin reproducerea proteinelor imunoregulatorie ale gazdei este substratul prin care se evită acțiunea factorilor de răspuns imun [6, 8, 10].

La mecanismele eficiente de răspuns imun orientate împotriva helminților se referă anticorpi specifici, celulele T, bazofilele tisulare, macrofagele, celulele T activate-helper, celulele killer. În organismele infestate cu helminți se atestă inflamație IgE-mediată, activarea fagocitozei, proliferarea eozinofilelor, efectul citotoxic, activitatea unei cascade de reacții care vizează distrugerea și eliminarea parazitului [10, 12].

În stadiile incipiente ale invaziei helmintice au loc reacții alergice de tip anafilactic. La această etapă, are loc sensibilizarea. După contactul cu antigenii helmintici (polizaharide, glicopeptide) în organismul uman are loc interacțiunea macrofagelor cu limfocitele-T prezentatoare. Ultimele eliberează citokine care activează la rândul său celulele B, ulterior se transformă în celule plasmatică cu secreție a anticorpilor IgE. Activarea mastocitelor este mediată de legarea încrucișată a receptorului Fcε, care poate fi realizată de legarea antigenului cu IgE fixati pe receptorii pentru Fcε, de anticorpii bivalenți care recunosc determinanții izotipici ai regiunii Fc a IgE de la suprafața mastocitelor. Asocierea a două sau mai multor molecule de IgE de către antigenul helmintic pe membrana mastocitelor declanșează procesul de degranulare și de eliberare a mediatorilor de inflamație alergică: histamina, serotonina, bradikinină, enzime proteolitice, factorii chemotactici ai eozinofilelor și neutrofilelor, leucotriene (B4, C4 și D4), factorul de activare a trombocitelor, citokine (IL3, IL4, IL5), prostaglandine [12].

Histamina eliberată din depouri în organismul uman acționează prin intermediul receptorilor H1, H2 și H3. Receptorii-H1 predomină în piele și mușchii netezi. Stimularea lor induce contracția musculaturii netede a tractului gastro-intestinal și respirator, creșterea permeabilității vasculare și secreției la nivelul mucoasei nazale, pareza precapilarelor pielei, iritarea terminațiilor nervoase și prurit. Stimularea receptorilor-H2 conduce la creșterea secreției de suc gastric și acidității acestuia, contracția musculaturii netede a esofagului, creșterea permeabilității vasculare, creșterea secreției de mucus în caile respiratorii. La stimularea

receptorilor-H3 are loc suprimarea sintezei histaminei în sistemul nervos central[12].

Unele specimene chiar pot utiliza citokinele organismului – gazdă ca factor de creștere. Criteriul comun al tuturor paraziților este sensibilizarea organismului și supresia răspunsului imun. Produsele metabolice ale helminților, fragmentelor lor sunt alergene, care induc procese inflamatorii, au acțiune imunosupresivă și întotdeauna inițiază producția intensivă de anticorpi IgE [13, 15]. Toate acestea contribuie la apariția și evoluția maladiilor alergice (urticarie, dermatita atopică, astm bronșic etc).

În cursul dezvoltării parazitului are loc un schimb succesiv de antigene helmintice, crește capacitatea lor de penetrare, care conduce la majorarea imunogenității. Aceasta, la rândul său, conduce la sinteza altor clase de imunoglobuline (M, G), care se acumulează în sânge, în legătură cu care fapt este posibilă asocierea reacțiilor alergice de tip anafilactic cu cele de tip citostatic sau de tip imunocomplex. Acest proces poate avea loc pe 2 căi[12]:

- spre macrofagii la suprafața cărora se află complexul IgE - antigen helmintic, are loc un afluxul de anticorpi (IgM și IgG). Acest proces activează sistemul complement, care participă la lizarea anticorpilor, induce sinteza histaminei și atrage eozinofilele, neutrofilele, limfocitele, macrofagele – efectori ai fazei tardive a inflamației alergice în helmintoze;
- anticorpii claselor IgM și IgG izolate dar, și sub formă de complexe imune (antigene helmintice - anticorpi) se pot fixa la suprafața parazitului sau la suprafața ouălelor, activând sistemul complement și formând un infiltrat format din eozinofile; ultimele eliberează mediatorii care lizează celulele epiteliale, provoacă edemul mucoasei bronhiilor și spasm bronșic.

La invazia parazitara organismul – gazdă mobilizează un complex major de factori de apărare – activarea fagocitozei, proliferarea eozinofilelor, acțiunea citotoxică a celulelor-efectoare, inflamația IgE – dependentă etc. [5, 10].

Actualmente este bine studiat mecanismul antiparazitar de resort al eozinofilelor. Ca răspuns la invazia parazitara are loc eliminarea eozinofilelor în torentul sanguin, care ulterior, după migrațiune, se fixează în țesuturi și secretă enzime cu activitate proteolitică atât în raport cu parazitul, cât și cu țesuturile normale [1].

Majorarea nivelului de IgE-totală poate fi observată atât în maladiile alergice de tip anafilactic, cât și la invaziile parazitare. Astfel, IgE joacă un rol esențial în realizarea cascadei reacțiilor imunopatologice alergice și participă la apărarea organismului de invazia parazitara. În afecțiunea parazitara se observă două tipuri de răspuns imun IgE-dependent: secreția anticorpilor antiparazitari specifici și sinteza de anticorpi policlonali, posibil provocată de parazit pentru supraviețuirea lui. Anticorpii policlonali IgE pot inhiba răspunsul alergic prin minorizarea sintezei de anticorpi specifici ce se manifestă prin dependența invers proporțională dintre nivelul IgE-totale și celei specifice. Pe de altă parte, surplusul de IgE-totală blochează receptorii mastocitelor, ceea ce va conduce ulterior la intensificarea reacțiilor alergice. Bell R. G. (1996) presupune, că maladiile alergice sunt consecințele dereglărilor patologice ale mecanismelor de apărare direcționată a organismului în cazul invaziilor parazitare la pacienții cu maladie alergice care au perturbări imunopatologice și inflamație alergică.

Concomitent, helminții și alți paraziți pot fi adjuvanți ai proliferării celulelor Th2-reglatoare, ai sintezei de anticorpi IgE. Hipereozinofilia, hiperproducția IgE, eliminarea mediatorilor de către mastocite, hipersecreția de mucus, secreția interleukinelor caracteristice pentru alergie sunt manifestările de mobilizare a organismului contra parazitului. Sistemul imun întotdeauna reacționează la acțiunea antigenelor paraziților, iar evoluția cronică de lungă durată a invaziei parazitare induce epuizarea lui. Scăderea numărului de limfocite T la pacient conduce la formarea stărilor imunodeficitare pe fondalul cărora apar complicații de origine bacteriană, virală, alergică. Antigenele parazitare conțin epitopi care induc sinteza IgE, IgG4, proliferarea și diferențierea eozinofilelor, producția celulelor CD8+, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- $\alpha$ , care stimulează populația limfocitelor Th2. Concomitent, antigenele parazitare induc producția IFN- $\gamma$ , adică activează și populația limfocitelor Th1 [13, 14].

Produsele degranulării eozinofilelor (proteina principală, neurotoxina eozinofilă, proteina cationică eozinofilică, un spectru major de citokine, hemokine și factori de creștere) au acțiune

de apărare, contribuind la liza paraziților tisulari. Un rol major eozinofilele îl au în destrucția prioritară a larvelor de paraziți.

Mastocitele și eozinofilele secretă diverse citokine în dependența de faza de invazie și forma parazitului. În aceste procese are loc formarea și apariția reactivității alergice.

Invazia parazitară se manifestă prin minorizarea conținutului de proteine în ficat, perturbarea metabolismului lipidelor și glucidelor, scăderea concentrației de vitamine, microelemente, acid folic etc. [7, 9, 15]

Sistemul imun nu este capabil să dezvolte un răspuns imun antiparazitar complet și eficace ceea ce va rezulta cu formarea unui proces cronic. Concomitent, interacțiunea cu antigenul parazitărilor constituie o încărcătură suplimentară de sensibilizare, care la rândul său va contribui la exacerbara procesului patologic de fond. În opinia lui Kay A.B. (2001), maladiile alergice sunt consecința insuficienței răspunsului imun specific când exo- sau endoantigenele sunt tarificate ca antigene parazitare.

Astfel, actualmente nu există un concept unic despre intercondiționarea și interdependența alergozelor și parazitozelor, probabil și datorită mecanismelor imune diverse, destul de complicate, aparente în asociațiile alergoparazitare. În concluzie, menționăm faptul existenței multiplelor mecanisme patogenetice în declanșarea și evoluția maladiilor alergice ce asigură polimorfismul clinic și contribuie la dificultăți în diagnosticul patologiei.

### **Bibliografie**

1. Allen J.E., Maizels R.M. Immunology of human helminth infection. *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 1996. – Vol.109. N 1. – P.3-10.
2. Bell R.G. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum. *Immunol. Cell. Biol.* – 1996. – Vol.74. – P.337–345.
3. Cooper P.J. Intestinal worms and human allergy *Parasite. Immunology.* – 2004. – Vol.26. – N11-12. – P. 455-457.
4. Kay A.B. Allergy and allergic diseases. *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 30-37 (part 1), P. 109-113 (part 2).
5. Meeusen E.N., Balic A. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitol Today.* – 2000. – Vol.16 – Nr. 3. – P. 95-101.
6. Алешина Р.М., Германов В.Т., Лейкина В.В. Клинико–иммунологические аспекты аллергии к гельминтам. - *Клиническая иммунология и аллергология.* - 2009. - №16. - С.188-196.
7. Антонов М.М., Антыкова Л.П., Бабаченко И.В. и др. Тканевые гельминтозы у взрослых и детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) /Под ред. проф. Т.В. Беляевой и проф. В.Н. Тимченко. Методические рекомендации. - Санкт – Петербург. - 2004. – 30с.
8. Бодня Е.И., Бодня И.П. Клинико – иммунологические аспекты паразитарных болезней. - *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.*-2007. - №8. - С.55-61.
9. Дарченкова Н.Н., Романенко Н.А., Чернышенко А.И. Современная ситуация по распространению аскаридоза в Российской Федерации. - *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.*-2006.-№4. - С.40-43.
10. Зайков С.В. Гельминтозы и аллергические заболевания. - *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* -2009.-№3.-С.24-27.
11. Зрякин Н.И. Гельминтозы (патогенез, клиника, диагностика, лечение, диспансеризация и профилактика) Учебно-методическое пособие Издание 2-ое, переработанное и дополненное - Изд-во СГМУ 2006
12. Крамаев С.А., Гельминты и аллергия. Современные подходы к лечению гельминтозов у детей – Киев:- *Здоровье ребенка*- № 4(13) 2008
13. Куропатенко М.В., Бандурина Т.Ю., Безушкина Н.А. Паразитозы, лямблиоз и аллергические заболевания в детском возрасте. - *Детская гастроэнтерология и нутрициология РМЖ.*– 2003.-№ 3. Том. 11(175).-С.143-146

14. Орлов Е.В., Васильев Е.А. Атопический дерматит взрослых: экологозависимые и эндогенные факторы патогенеза, дифференцированные программы вмешательства и долгосрочной реабилитации. - Известия Самарского научного центра Российской академии наук. -2009. - Том.11. - №1(5). - С.1010-1013
15. Токмалаев А.К. Гельминтозы человека: клиничко – патогенетические особенности, современное состояние диагностики и лечения. - Русский медицинский журнал – 2001. - Том.9 - №1617. - С.690-693.
16. Фадеева Т.Г., Стеренская Д.А., Сатарова С.А. Особенности течения токсокароза. - Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009 - №5 - С.132-133.

## PARTICULARITĂȚI CLINICO-BIOLOGICE ÎN REACȚII ALERGICE MEDICAMENTOASE

\*Ghenadie Bezu, \*Ion Țîbîrnă, \*Andrei Slivciuc \*\* Adela Russu ,  
\*\*Angela Selivanov, \*\*Lilia Vozneac

\*Catedra medicină internă nr.3, U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu”  
\*\*I.M.S.P. S.C.M. „Sfântul Arhanghel Mihail”, Chișinău

### Summary

#### *Clinical and biological characteristics of allergic drug reactions*

Allergic reactions to drugs most frequently are registered in female patients and younger than 35 and 51-65 years. Antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drug allergies occur most frequently. In most cases allergic reactions prove less prevalent organ-related and generalized allergic reactions. The most common clinical manifestations were predominantly organ-related ones, cutaneous (69%) and pulmonary manifestations (12%). Blood changes were certified as leukocytosis, lymphocytosis, anemia, eosinophilia, thrombocytopenia.

### Rezumat

Reacțiile alergice la medicamente mai frecvent se atestă la pacienți de gen feminin și la vârste sub 35 și 51-65 ani. Antibioticele și antiinflamatoarele nonsteroidiene produc cel mai frecvent alergii medicamentoase. În majoritatea cazurilor se atestă reacții alergice predominante de organ și mai rar reacții alergice generalizate. Cele mai frecvente manifestări clinice cu predominanță de organ au fost manifestările cutanate (69%) și pulmonare (12%). Modificările hematologice atestate au fost leucocitoza, limfocitoza, anemia, eozinofilia, trombocitopenia.

### Actualitatea

Administrarea medicamentelor reprezintă unul din punctele finale ale procesului terapeutic. Utilizarea intensivă a numeroase generații de medicamente, timp de peste jumătate de secol a pus în fața medicilor, dar și a pacienților noi probleme medicale cum ar fi apariția efectelor adverse, a dependenței, polipragmăziei sau a administrării nejustificate.

Principala problemă, dintre cele prezentate, rămâne apariția unor efecte induse de medicamente, altele decât cele pentru care se administrează medicamentul, în cele mai multe cazuri efecte nedorite. Aceste efecte au fost denumite în limbajul medical uzual, dar și nemedical, efecte sau reacții adverse, dintre care în ultimul timp o creștere esențială a morbidității în cadrul populației o are reacțiaergică la medicamente [ 3, 5, 6 ].

În ultimele decenii, patologiaergică a devenit o problemă medico-socială globală a contemporaneității, determinată de creșterea incidenței maladiilorergicice (până la 30-40% din populația globului), accelerarea sporirii morbiditățiiergicice (dublare în fiecare deceniu în ultimii 30 ani), evoluția gravă, ce conduce la mărirea duratei incapacității temporare de muncă, invalidizarea precoce și diminuarea calității vieții [1, 2, 3].