

Anti-IgE tedavi nonallerjik ağır astımlı hastalarda tedavi seçeneği olabilir mi ?

Ali KUTLU¹, Ersin DEMİRER², Sami ÖZTÜRK¹, Özgür KARTAL³

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Allerjik Hastalıklar Servisi, İstanbul,

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul,

³ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Eğitim Hastanesi, Allerjik Hastalıklar Servisi, Ankara.

Tuberk Toraks 2013; 61(2): 162-163 • doi: 10.5578/tt.2993

IgE allerjik astımda ortaya çıkan inflamasyon içinde merkezi role sahiptir. Monoklonal anti-IgE antikoru olan omalizumab dolaşımdaki IgE'nin sabit bölgesi olan cε3'ü bağlayarak FcεRI ve FcεRII reseptörleriyle etkileşime girişini engeller ve dolaşan serbest IgE seviyesini azaltarak bazofillerin ve muhtemelen mast hücrelerinin FcεRI reseptör ekspresyonunu down regüle eder, bu reseptör değişiklikleri hücrelerin allerjenlere karşı duyarlılıklarında azalma ve mediyatör salınımlarında düşmeye yol açar (1). FcεRI reseptör down-regülasyonu olmaksızın mast hücre ve bazofil üzerinden sonuç elde edebilmek için neredeyse tüm serbest IgE'leri dolaşımdan kaldırmak gerekmektedir. Omalizumab, astım hastalarında inhale allerjenlere karşı hem erken, hem de geç astmatik yanıtı inhibe etmekte ve balgam eozinofil sayısını azaltmaktadır. İnsan umbilikal kord mast hücrelerindeki FcεRI reseptörlerinin uyarılması çok sayıda sitokin, kemokin ve potansiyel olarak T, B lenfositleri ve dendritik hücreleriyle etkileşimi sağlayan adezyon moleküllerinin ekspresyonunda belirgin değişikliklere yol açar (2). Sonuç olarak omalizumab potansiyel olarak hem duyarlanma safhasında hem de allerjen spesifik immün yanıt safhasında etkindir.

GINA (Global Initiative of Asthma) tedavi rehberinde omalizumab perennial allerjenlere karşı duyarlılığı deri testleri veya artmış spesifik IgE'lerle gösterilmiş olan ağır allerjik astımlı hastalarda tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır (3).

Omalizumabın orta ve şiddetli allerjik astımda klinik etkinliği birçok çalışmayla gösterilmiştir (4).

Son yıllarda optimal konvansiyonel tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan ve herhangi bir allerjene karşı duyarlılık tespit edilemeyen artmış IgE seviyesine sahip ağır astımlı olgularda anti-IgE tedavinin etkin olduğunu gösteren olgu sunumları yayınlanmakta olup, bu olguların birinde düşük serum IgE seviyesine rağmen astım kontrolünde dramatik iyileşme gözlenmiştir (5,6).

IgE üretimi sadece atopik bireylerin solunum yollarıyla sınırlı değildir. Lokal ve sistemik IgE senteziyle birlikte artmış total IgE seviyesi her ne kadar özgüllüğü bilinmese de allerjik olmayan bireylerde astımla birlikte görülmekte ve astımın şiddetini artırabilmektedir (7). Bazı araştırmacılar nonallerjik hastalardaki total IgE yüksekliğinin B hücrelerinde poliklonal IgE sentezini uyararak astımdaki inflamasyona bağlı nonspesifik bir reaksiyon olabileceğini belirtmektedir.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Ali KUTLU, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Allerjik Hastalıklar Servisi, İSTANBUL - TÜRKİY

e-mail: kotiloglu@hotmail.com

İnflamatuvar sitokinler ve yüksek afiniteli IgE reseptör ekspresyonunun allerjik ve nonallerjik astımlı hastaların bronşiyal biyopsilerinde benzer özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (8).

Ayrıca bazı monomerik IgE moleküllerinin allerjen IgE kompleksi tarafından aktive edilen mast hücre içi sinyal iletimini allerjenlerin oluşturduğu çapraz bağlar olmadan da aktive edebildiklerinin gösterilmesi IgE'nin nonallerjik astımlı hastalarda da etkinliğini göstermektedir (9).

Bazı araştırmacılar nonallerjik olarak tanımlanan tüm astımlı hastaların bir şekilde atopik yapıya sahip olduğunu ve bugün için tanımlanamamış bazı allerjenlere karşı duyarlılık kazandığını ileri sürse de mevcut bulgular nonallerjik astımlı hastalarda IgE'nin atopiden bağımsız olarak hastalığın patogenezi ve şiddetini artırabileceğini göstermektedir (10).

Son yıllarda daha önce nonallerjik ya da idiyopatik rinit tanısı konulan artan sayıda hastanın nazal spesifik IgE (sIgE) üretimi, nazal allerjen provokasyon testine pozitif yanıtla birlikte lokal allerjik yanıt geliştirdiklerine dair kanıtlar gösterilmiştir (11).

Bu bulgular klasik deri testleriyle ortaya konamayan, lokal olarak kendini gösteren allerjik rinitin (entopy) varlığını düşündürmektedir. Lokal IgE üretimi atopik ve nonatopik astımlı hastaların bronşiyal mukozalarında da gösterilmiş olup, literatürde lokal allerjik rinitte olduğu gibi astımda da lokal allerjik yanıtın olabileceğini gösteren herhangi bir yayına rastlamadık (12).

Nonallerjik astımda omalizumabın etkinliği ile ilgili birkaç adet klinik çalışma başlatılmış olup, mevcut veriler yakın zamanda astım tedavisi rehberinde değişikliklerin sürpriz olmayacağını düşündürmektedir (13).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 297-302.
2. Sayama K, Diehn M, Matsuda K, Lunderius C, Tsai M, Tam SY, et al. Transcriptional response of human mast cells stimulated via the FcεRI and identification of mast cells as a source of IL-11. *BMC Immunol* 2002; 3: 5.
3. Global Initiative of Asthma (GINA) guidelines. www.ginasthma.com
4. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 459-65.
5. van den Berge M, Pauw RG, de Monchy JG, van Minnen CA, Postma DS, Kerstjens HA. Beneficial effects of treatment with anti-IgE antibodies (omalizumab) in a patient with severe asthma and negative skin-prick test results. *Chest* 2011; 139: 190-3.
6. Sugino Y, Sanda R, Takagi Y, Kato M, Ohta A, Okumura J, et al. A case of severe asthma responsive to omalizumab treatment despite a low serum IgE level and lack of sensitized allergens. *Arerugi* 2010; 59: 1572-9. Japanese.
7. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in non-allergic individuals. *Eur Respir J* 2000; 16: 609-14.
8. Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmitt P, Barkans J, Assoufi B, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and non-atopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1497-504.
9. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nature Rev Immunol* 2007; 7: 365-78.
10. Bachert C, Gevaert P, Zhang N, van Zele T, Perez-Novo C. Role of staphylococcal superantigens in airway disease. *Chem Immunol Allergy* 2007; 93: 214-36.
11. Rondon C, Romero JJ, Lopez S, Antunez C, Martin-Casanez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent non-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 899-905.
12. Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, O'Connor BJ, Durham SR, Lee TH, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and non-atopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 213-8.
13. Bhat KD, Calhoun WJ. Omalizumab in asthma: is the therapeutic window too small? *Chest* 2011; 139: 8-10.