

ALERGIJA NA LATEKS - SAVREMENI ASPEKTI

Velina Petković

Zastava, Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika, Kragujevac

LATEX ALLERGY - CONTEMPORARY ASPECTS

Velina Petkovic

Zastava, Department of workers health care, Kragujevac

SAŽETAK

Alergijske promene izazvane lateksom nastaju posle kontakta sa alergenima lateksa ili aditivima, koji se koriste u preradi prirodnog kaučuka i proizvodnji gumenih proizvoda, tj. na terenu koji je od ranije senzibilisan. Preosetljivost na lateks najčešće se javlja kod pacijenata sa spinom bifidom i kongenitalnim genitourinarnim abnormalnostima (18-73%), zatim kod zdravstvenih radnika (3-17%), radnika u industriji gume (11%) i kod pacijenata sa čestim hirurškim intervencijama (6,5%).

Senzibilizacija je najčešća na medicinske rukavice, katetere, tubuse, zubarske aparate, gumene igračke (balone, cucle, lutke) i drugo.

Za senzibilizaciju i kliničko ispoljavanje alergije na lateks odgovorni su proteini lateksa: hevein, koji dovode do senzibilizacije anafilaktičkog tipa i hemijski aditivi koji uzrokuju alergije mehanizmom kasne preosetljivosti.

Klinička alergija na lateks manifestuje se kao: bronhijalna astma (asthma bronchiolae), rinitis (rhinitis), urtikarija (urticaria) i angioedem, konjunktivitis, anafilaktička reakcija, alergijski kontaktni dermatitis i stomatitis.

Dijagnoza alergije na lateks postavlja se na osnovu dobro uzete lične i radne anamneze, objektivnog nalaza pri pregledu, prick testa na lateks, patch testa na aditive, određivanjem specifičnih imunoglobulina E na lateks.

Lečenje alergije na lateks je simptomatsko i primereno postojećim kliničkim ispoljavanjima a najvažniji je prekid ekspozicije ili korišćenje naročitih stirenskih rukavica ("elastyrene") koje ne dovode do preosetljivosti poznog tipa.

Kod prevencije alergije na lateks značajno je testiranje na lateks pri odabiru zanimanja i prilikom zapošljavanju, naročito na rizičnim radnim mestima (medicinski radnici i radnici u proizvodnji gumenih proizvoda).

***Ključne reči:** alergija na lateks, profesionalni rizici, prevencija.*

UVOD

Alergijske promene izazvane lateksom nastaju posle kontakta sa alergenima lateksa ili s hemijskim dodacima (aditivima), koji se koriste u preradi prirodnog kaučuka - Natural rubber latex - (NRL) i proizvodnji gumenih proizvoda, tj. na terenu koji je od ranije senzibilisan.

ABSTRACT

Allergic changes provoked by latex develop on the previously sensitized area and after contact with latex allergens or additives used in processing of India rubber as well as well as in production of rubber products. Over-sensitivity to latex is most common with patients with spina bifida as well as with congenital genitourinary abnormalities (18-73%), health-care workers (3-17%), rubber industry workers (11%), and also with the patients who often undergo surgical interventions (6,5%).

Most frequently there is sensitization to medical gloves, catheter, tubuses, dental instruments, rubber toys (balloons, soother, dolls), etc.

Sensitization and clinical manifestation of latex allergy is caused by latex proteins: hevein, rubber elongation factor (REF), which provoke the anaphylactic type sensitization, and the chemical additives which provoke the late sensitivity mechanism.

Clinical latex allergy manifests as: bronchial asthma (asthma bronchiolae), rhinitis (rhinitis), urticaria (urticaria) and angioedema, conjunctivitis, anaphylactic reaction, contact allergic dermatitis and stomatitis.

The diagnosis of latex allergy can be determined on the basis of well-done personal and professional anamnesis, objective results of an examination, prick tests performed on latex, patch test on additives as well as by determination of specific immunoglobulines E to latex.

Treatment of latex allergy is symptomatic in accordance with the existing clinical manifestation. The most important is to stop the exposure or to use special styrene gloves ("elastyrene") which do not provoke the over-sensitization of the late type.

In prevention of latex allergy it is very important to do allergy test in process of determination of profession and the workplace, especially for the workplaces with high occupational risk (health-care workers, rubber industry workers).

***Keywords:** latex allergy, occupational risk, prevention.*

Problem preosetljivosti na lateks intenzivno se proučava od 1979. godine kada je Nutter u kliničkoj studiji opisao alergiju na gumene rukavice.

Prevalenca lateks preosetljivosti u rizičnim grupama je: 18-73% kod pacijenata sa spinom bifidom; 3-17% kod zdravstvenih radnika; 11% kod radnika u industriji gume i 6,5% kod pacijenata sa čestim

hirurškim intervencijama. Ugroženu populaciju čine zdravstveni radnici u operacionim salama gde se učestalost svih oblika alergije na lateks procenjuje na 5,2% zaposlenih (profesionalni rizik). Oko 10% svih intraoperativnih anafilaktičkih reakcija nastaje zbog preosetljivosti na lateks (1).

Senzibilizacija počinje od rođenja preko cucli, balona, gumenih igračaka, a kasnije preko zubarskih uređaja, rukavica, kondoma, dijafragmi, urinarnih katetara, jastučića na elektrodama, maski za lice, sportske opreme itd.

Cilj rada je da se sistematizuju najnovija saznanja o preosetljivosti na lateks, da se ukaže na imunološke karakteristike alergije na lateks, kliničke manifestacije senzibilizacije na lateks, dijagnostičke procedure, kao i na savremene stavove i preporuke u prevenciji i lečenju alergije na lateks.

ETIOPATOGENEZA ALERGIJSKIH POJAVA IZAZVANIH LATEKSOM

Za senzibilizaciju i kliničko ispoljavanje alergije na lateks odgovorni su proteini lateksa i hemijski aditivi koji se koriste u preradi i proizvodnji finalnih proizvoda od lateksa.

Alergeni lateksa proteinske strukture

Ovi alergeni se dobijaju iz soka tropskog drveta Hevea brazilienzis. Lateks-kaučuk je polimer i kao takav nema antigena svojstva. Senzibilizaciju ostvaruju njegovi proteini koji se nalaze na površini kaučuka (2).

Izolovano je mnogo proteina lateksa a najznačajniji su: hevein - glavni protein drveta Hevea brazilienzis, elongirajući faktor lateksa, protein lateksa s molekulskom težinom od 20 kd i 27 kd. (3) Protein lateksa s molekulskom težinom od 30 kd izaziva senzibilizaciju poznog tipa preosetljivosti.

Hemijski aditivi i antioksidansi

Različiti aditivi i antioksidansi koriste se u proizvodnji gumenih artikala: mercatobenzothiazole, tetramethylthiuramine i dithiokarbamate, p-phenylenediamine. Ove materije dovode do senzibilizacije samo kao hapteni vezani za proteine domaćina na mestima oštećenja kože i mukoze (usne duplje) (4).

Tipovi senzibilizacije kod bolesnika sa alergijom na lateks

Poznate su dve forme preosetljivosti na lateks:

- rani - anafilaktički tip preosetljivosti posredovan IgE antitelima i
- pozni tip preosetljivosti posredovan specifičnim T limfocitima.

Rani tip preosetljivosti

Da bi se razvio alergijski odgovor neophodna je senzibilizacija na alergen-protein lateksa. Alergen se vezuje za dendritične ćelije - APC (antigen prezentujuće ćelije) smeštene ispod epitela. Posle prepoznavanja i prerade alergena na manje deliće (epitope) ove antigen prezentujuće ćelije ga prezentuju T pomažućim (Th) limfocitima u regionalnim limfnim žlezdama. Za aktivaciju Th limfocita potreban je kontakt sa antigenim peptidom i molekulom MHC druge klase koji se nalaze na antigen prezentujućim ćelijama. Aktivirani limfociti luče citokine IL3 koji aktiviraju i umnožavaju triptaza mast ćelije. Sekretijom IL4 dolazi do proliferacije Th2 limfocita koji sopstvenim IL4, IL5 i IL13 utiču na B limfocite. B limfociti pojačano luče IgE antitela. U okviru ovih reakcija formiraju se memorijske ćelije Th2 koje sa IgE antitelima napuštaju regionalne limfne žlezde i preko krvi se raspoređuju u sve organe i tkiva u kojima se IgE antitela vezuju za visoko afinitetni receptor na mast ćelijama.

Posle ponovnog izlaganja alergenu lateksa dolazi do premošćavanja dva molekula IgE na mast ćelijskim receptorima, što je signal za aktivaciju i degranulaciju ovih ćelija. Dolazi do posledičnog oslobađanja medijatora alergijske reakcije. Medijatori alergijske reakcije su: histamin (glavni medijator), metaboliti arahidonske kiseline (leukotrijeni, prostaglandini, tromboksan A), enzimi (triptaze, kalikrein, peroksidaze), proteini (glavni bazni protein-MBP, eozinofilni katjonski protein- ECP), citokini (IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10).

Pozni tip preosetljivosti

Hemijski aditivi i antioksidansi kao hapteni vezuju se za proteine domaćina i tako postaju kompletni antigeni. Kroz oštećenu kožu prodire haptent-proteinski spoj, gde ga prihvataju antigen prezentujuće ćelije i odnose u regionalne limfne žlezde. Tu se iz Th0 limfocita izlučuje IL2, koji stimuliše klonsku ekspanziju specifičnih Th1 limfocita. Neki od ovih limfocita, kao i specifični Th0 prelaze u ćelije sećanja (memory cells). Specifični Th1 limfociti preko krvi najvećim delom odlaze u sve organe i tkiva gde stimulišu lokalne Th1 limfocite da formiraju fond (poola) takvih ćelija koje čine osnovu za senzibilizaciju poznog tipa.

Nakon ponovnog dodira s istim antigenom antigen prezentujuće ćelije ga predočavaju memorijskim limfocitima u dermisu i tako ih aktiviraju. Aktivirani limfociti luče IL3 i IFNgama koji podstiču keratinocite i endotelne ćelije kapilara na lučenje citokina koji uzrokuju zapaljensku reakciju (IL1, IL6, IL8).

Nakupljaju se i neutrofili makrofagi, bazofili i eozonofili čineći zapaljenski infiltrat (5, 6, 7, 8).

Poznato je da proteini lateksa ispoljavaju jaku ukrštenu reaktivnost s mnogobrojnim proteinima voća, povrća i žitarica, što je u literaturi poznato pod nazivom Lateks-fruit sindrom. Najčešća ukrštena preosetljivost je sa bananom, kivijem, ananasom, smokvom, kestenom, krompirom, avokadom, kukuruzom, topolom i fikusom (9, 10 i 11).

Pomažući činioci za nastajanje alergije na lateks su atopijska konstitucija, iritantni dermatitis, ponovljeni kontakti (operacije, često korišćenje rukavica, naročito puderisanih jer talk vezuje lateks i vazduhom lakše dopire do sluzokože).

KLINIČKI OBLICI ALERGIJSKE SENZIBILIZACIJE NA LATEKS

Alergijske bolesti prouzrokovane senzibilizacijom na lateks anafilaktičkog tipa jesu:

- kontaktna urtikarija (crvenilo, svrab i otok kože);
- alergijski konjunktivitis, rinitis, astma (svrab, crvenilo, rinoreja, dispneja) i
- sistemska anafilaksa (pad pritiska, opšta prostracija s mogućim smrtnim ishodom (opisani su slučajevi smrtnog ishoda za vreme operacije - Gerber 1989, pri upotrebi kondoma - Oei 1992, u toku revizije materice posle porođaja - Laurent 1992).

Alergijske bolesti zbog senzibilizacije na lateks poznog tipa su:

- alergijski kontaktni dermatitis i
- alergijski kontaktni stomatitis.

Kod ovih kontaktnih manifestacija alergije na lateks dominiraju: eritem, edem, vezikule, bule na koži sa ekzorijacijama zbog pratećeg svraba u akutnoj fazi. Kasnije, ako ekspozicija traje duže dominiraju kruste, fisure, zadebljala i suva koža s pojačanom pigmentacijom (12, 13).

DIJAGNOZA ALERGIJE NA LATEKS

Dijagnoza alergije na lateks postavlja se na osnovu anamneze, objektivnog nalaza pri kliničkom pregledu i dijagnostičkih testova.

Anamneza ima primarno mesto u dijagnostici alergijskih pojava, pri čemu se dobija informacija o potencijalnom alergenu.

Bolesnicima se postavljaju sledeća pitanja:

- da li posle kontakta s predmetima od gume (kaučuka) bilo kad dobijaju svrab, crvenilo, otok, gušenje;

- da li se te pojave dešavaju na radnom mestu ili u drugim uslovima i

- da li su pacijenti atopičari?

Objektivni nalaz se odnosi na opisane oblike bolesti anafilaktičkog i poznog tipa koje lekar treba da prepozna.

Dijagnostički testovi za potvrdu senzibilizacije na lateks su: *in vivo* i *in vitro* testovi.

In vivo testovi sa alergenima lateksa i aditivima obavljaju se tokom kliničke remisije i u radnim prostorijama u kojima nema nikakve ekspozicije na lateks. Za testiranje se koriste komercijalni ekstrakt, sintetički peptid lateksa koji sadrži glavni elongirajući faktor lateksa, suva suspenzija prirodnog lateksa ili eluat dobijen iz komadića rukavice posle ekstrakcije s fiziološkim rastvorom.

Od *in vivo* testova najčešće se koriste kožni *prick test* (za dokazivanje 1 tipa preosetljivosti) i *patch test* (za dokazivanje poznog tipa preosetljivosti). Provokativni test s rukavicom koristi se i za anafilaktičku i za provokaciju poznog tipa (14). Intradermalni test sa alergenima lateksa ne radi se zbog mogućnosti generalizovane reakcije. Od provokativnih testova rade se i konjunktivalni, nazalni i bronhoprovokativni test (15).

In vitro testovi za potvrdu senzibilizacije na lateks su RAST (radioallergosorbent test), ELIZA (enzyme-linked immunosorbent test), enzim-unakrsna imunoelektroforeza i jedno- i dvo-dimenzionalna mrljasta elektroforeza (16).

U diferencijalnoj dijagnostici treba isključiti: iritantni dermatitis (promene blaže, povlače se brže i za pojavu je potrebno 48 h), sistemska mastocitoza.

LEČENJE I PREVENCIJA ALERGIJE NA LATEKS

Terapija alergijskih pojava zbog senzibilizacije na lateks je simptomatska i primerena postojećim kliničkim ispoljavanjima. Ukoliko se postavi tačna dijagnoza i potvrdi senzibilizacija na lateks, neophodno je da se prekine kontakt s lateksom. Rukavice s lateksom treba zameniti vinyl rukavicama koje štite samo mehanički a propusne su za infektivne agense. Najbolje su "elastyrene" rukavice napravljene od styrene-butadine block poliureae koje ne dovode do preosetljivosti (17).

Prevenција alergije na lateks je izuzetno značajna naročito pri profesionalnoj orijentaciji i selekciji.

Pri odabiru zanimanja i zapošljavanju važno je testiranje na lateks naročito na radnim mestima s rizikom (medicinski radnici, radnici u proizvodnji gumenih proizvoda) (18, 19, 20).

Radi prevencije sistemskih reakcija u operacionim salama kod bolesnika s rizikom (spina bifida, ponovljene operacije, atopičar) preporučuje se premedikacioni protokol koji podrazumeva ordiniranje H1 i H2 antihistaminika i kortikosteroidnih preparata u infuziji 6 i 12h pre operacije (21).

ZAKLJUČAK

Budući da je povećana preosetljivost na lateks neophodno je da se na vreme prepoznaju alergijske manifestacije na osnovu anamneze, kliničke slike i danas dostupnih *in vivo* i *in vitro* dijagnostičkih postupaka a s ciljem pravilnog lečenja i prevencije.

SKRAĆENICE

APC - antigen prezentujuće ćelije
ELIZA - enzimski imunološki metod-enzyme linked immunosorbent assay
ECP - eozinofilni katjonski protein
IFN - interferon
Ig - imunoglobulin
IL - interleukin
MBP - glavni bazni protein
MHC - glavni kompleks tkivne histokompatibilnosti
RAST - radioalergološki test-radioalergosorbent test
Th - pomoćnički limfocit T (T helper)

LITERATURA

1. Sussman GL, Beezhold DH, Liss G. Latex allergy: historical perspective. *Methods* 2002; 27: 3-9.
2. Yeang HY, Hamilton RG, Bernstein DI, et al. Allergen concentration in natural rubber latex. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(8): 1078-86.
3. Williams JD, Lee AY, Matheson MC, et al. Occupational contact urtikaria: Australian data. *Br J Dermatol* 2008; 122: 159-65.
4. Wütherich B. Protein contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 332-3.
5. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sensitization to rubber additives. *Allergy* 2001; 56: 2-12.
6. Romagnani S. T cells, cytokines and IgE regulation in allergic disease. In: Johansson S60(ed). *Progress in Allergy and Clinical Immunology*. Hofgrafe-Huber, Seattle 1995; 5-13.
7. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm *Immunol Today*, 1997; 18: 263-6.
8. Abbas KA, Lichtman HA, Pober SJ. T lymphocyte antigen and activation. In: Abbas Abul K, Andrew H. Lichtman, Jordon S, Pober (eds) *Cellular and Molecular Immunology*, Saunders. Philadelphia, 1997: 138-69.
9. Theisseu U, Theisseu JL, Mertes N, Brehler R. IgE mediated hypersensitivity to latex in childhood. *Allergy* 1997; 52: 665-9.
10. Sicherer SH. Clinical Implications of cross-Reactive Food Allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-90.
11. Mikkola JH, Alenius H, Kalkkinen N, Turjanmaa K, Palosio T, Reunola T. Hevein-Like protein domains as a possible cause for allergen cross reactivity between latex and banana. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998; 102: 1005-12.
12. Quirce S, Bombin C, Aleman A, Sastre J. Allergy to latex, fruit, and pollen. *Allergy* 2000; 55: 896-8.
13. Poley GE, Stater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1054-62.
14. Krurup VP, Fink JN. The spectrum of immunologic sensitization in latex allergy. *Allergy* 2001; 56: 2-12.
15. Turjanmaa K. Diagnosis of latex allergy. *Allergy* 2001; 56: 810-3.
16. Palczynski C, Walusiak J, Ruta U, Gorski P. Nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *Allergy* 2000; 55: 34-42.
17. Niggeman B. Comparison of skin prick test and specific IgE determination for the diagnosis of latex allergy. *Clinical and Experimental Allergy* 1998; 29: 133-4.
18. Smith AM, Amin HS, Biagini RE, et al. Percutaneous reactivity to natural rubber proteins persist in health-care workers following avoidance of natural rubber latex. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(8): 1349-56.
19. Clarous BL. An update on occupational latex allergy, American academy of allergy, asthma and Immunology, 56th AGM, 2000.
20. Arandelović M, Jovanović J.M, Borisov S, Stanković S. Zdravstveni radnici - rizik po zdravlje. *Acta fakultatis medicae Naisseusis* 2004; 21 (3): 171-8.
21. Rolland JM, O Hehir RE. Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 898-912.
22. Unsel M, Mete N, Ardeniz O, et al. The importance of nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *Allergy* 2009; 148 (1): 81-22.