

Alergeny přírodního původu

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
Mgr. Hana Svatoňová, Mgr. Dagmar Pašavová

Za zvýšený počet alergických onemocnění, zaznamenaných v poslední době, je odpovědná celá řada faktorů. Patří k nim používání celé škály kosmetických výrobků obsahujících extrakty z přírodních látek, či používání i přímo samotných léčivých rostlin. Zejména rostliny čeledi *Asteraceae* (složnokvětých) obsahují látky ze skupiny seskviterpenických laktonů, které jsou silnými kontaktními alergeny. Klíčová slova: alergie, kontaktní dermatitis, *Asteraceae*, seskviterpenické laktony.

V posledních letech dochází k nebyvalému vzestupu počtu případů onemocnění, které mají alergickou příčinu. Ke zvětšujícímu počtu těchto chorob přispívají nepříznivé ekologické vlivy, změněný způsob života a mnoho dalších faktorů. S rostlinami se lidé setkávají v každodenním životě, ať už se jedná o dekorativní rostliny pěstované v bytě, zahradách a parcích nebo jde o užitkové rostliny. To vše dává možnost kontaktu s přírodními alergeny, které mohou u vnímavé populace vyvolat různé alergické reakce. Zejména čeleď *Asteraceae* obsahuje mnoho zástupců, které vyvolávají kontaktní dermatitidy.

Alergická onemocnění vznikají z mnoha příčin, které se vzájemně doplňují a prolínají. Opakovaný styk organismu s vyvolávajícím alergenem není jedinou příčinou. Významnou roli zde hraje dědičnost, dále schopnost organismu bránit se vlivu působení různých infekčních i neinfekčních škodlivin (imunitní reaktivita), kvalita funkce nervového a endokrinního systému, působení životního prostředí a některé další vlivy (5).

Alergie je nemoc z přecitlivělosti, která vzniká většinou po opakovaném styku organismu s látkou vyvolávající alergii, s alergenem. Podstatou vzniku alergických chorob je imunitní reakce tohoto alergenu s protilátkou (např. imunoglobulinem E) v případě časné přecitlivělosti, nebo s T-lymfocyty u přecitlivělosti oddálené. Výsledkem této reakce je uvolnění mediátorů, které navozují změny na jednotlivých orgánech a systémech. Postiženo bývá dýchací ústrojí, kůže, oči, trávicí ústrojí, příp. centrální nervový systém. Může dojít i k postižení více systémů současně (5).

Podmínkou vzniku alergického onemocnění je opakovaný kontakt organismu s alergenem. Tento opakovaný kontakt ne vždy prokážeme. Může k němu docházet skrytě

a nepozorovaně, třeba prostřednictvím zkřížených reakcí, jako je tomu např. u alergie pylové, potravinové a lékové (7).

Jedním z typů alergických reakcí jsou **kontaktní alergie (ekzémy)**, které vznikají v místě kontaktu kůže s antigenem nebo hapténem. Vzniklé konjugáty senzibilizují, přičemž jsou Langerhansovými buňkami, činnými jako fagocyty prezentovány T-lymfocytům. Langerhansovy buňky představují pouze malý podíl celku všech epidermálních buněk. Probíhají však celou kůží jako kontinuální síť, nesou molekuly II. třídy a dopravují během své cirkulace antigeny z kůže do regionálních mízních uzlin. Rozpoznání komplexu z haptenu a molekuly II. třídy je dosaženo receptorem Th buňky. Uvolněním lymfokinů vzniká po 6–8 hodinách mononukleární infiltrát, který je doprovázen edémem epidermis a tvorbou malých puchýřků (7).

Kontaktní alergenys jsou látky způsobující silnou alergickou reakci, vyvíjející se v místě kontaktu. Symptomy závisí na rozsahu a trvání kontaktu a mohou se stupňovat od pouhého zarudnutí, svědění, otoku až k drobným či rozsáhlejším puchýřkům. U takto poškozené pokožky se vždy vyskytuje riziko sekundární infekce (5).

Vedle naftochinonů a benzochinonů se řadí seskviterpenické laktony mezi nejčastější příčiny vzniku kontaktních dermatitid. Seskviterpenické laktony se skládají z laktonového kruhu kombinovaného se seskviterpeny. Metylenová skupina v poloze α - na laktonovém kruhu je důležitý předpoklad pro alergenní vlastnosti u lidí. Seskviterpenické laktony postrádající tuto skupinu alergenní vlastnosti nemají (např. achillin, 8-hydroxyachillin, milefin, matricin). Seskviterpenické laktony jsou lipofilní látky nacházející se v listech, stoncích, květech a zřejmě i v pylu. Jsou produkovány

Obrázek 1. *Achillea millefolium*



Obrázek 2. *Arnica montana*



žláznatými trichomy. Nejvyšší koncentrace seskviterpenických laktonů bývá na vrchní straně listů, méně na spodní straně a na stoncích. Trichomy jsou kontaktem s rostlinou poškozovány, ulamují se a umožní uvolnění seskviterpenických laktonů, a tím usnadňují přímý kontakt laktonů s pokožkou. Přítomnost seskviterpenických laktonů je charakteristická zejména pro zástupce čeledi *Asteraceae*.

Běžné testování se směsí SL (seskviterpenických laktonů) doplněnou o CM (*Compositae mix*) a jiné extrakty a alergenys čeledi *Asteraceae* určilo v Dánsku v letech 1990–1998 mezi 4386 testovanými pacienty 190 osob citlivých na alergenys čeledi *Asteraceae* (7). Ze směsi CM vyvolávala pozitivní reakce nejčastěji řimbaba obecná (*Tanacetum parthenium*, následována vratičem (*Tanacetum vulgare*), heřmánkem (*Chamomilla recutita*), řebříčkem (*Achillea millefolium*) a arnikou (*Arnica montana*).

Arnica montana je silně senzibilizující rostlina, je u nás chráněna, ale spolu s jinými druhy *Arnica* se hojně používá v bylinné medicíně. Řebříček a vratič jsou běžným plevelem a patří k slabým až mírným senzibilizérům. *Tanacetum parthenium* je docela běžnou, silně senzibilizující rostlinou, zatímco heřmánek má nízký senzibilizační potenciál (2).

Přímý kontakt s rostlinami čeledi *Asteraceae* je pravděpodobně primárním způsobem senzibilizace. Většinou přicházíme do styku častěji s pěstovanými rostlinami než s plevelem. Případy zaznamenaných pozitivních reakcí na plevel – stejné nebo vyšší než na pěstované



Obrázek 3. *Tanacetum vulgare*

rostliny – by proto mohly být alespoň částečně spojené se zkříženou reaktivitou.

Výsledky ukazují silnou asociaci mezi citlivostí na chryzantému a pozitivními reakcemi na *T. parthenium*, *T. vulgare*, parthenolid a menšího stupně na heřmánek. Rody *Dendranthema* (zahrnující chryzantému) a *Tanacetum* (zahrnující vratič) jsou morfologicky a chemicky blíže příbuzné. Na základě toho je pravděpodobné, že velká část pozitivních reakcí na řimbabu, vratič a heřmánek je způsobená senzitivitou na chryzantému (10).

Z pokojových rostlin vyvolává mnoho pozitivních reakcí rod *Dendranthema* (podzimní chryzantémy). Ale prevalence pozitivních výsledků byla podobná i u oblíbené *Argyranthemum frutescens* (pařížská kopretina). Zkřížené reakce mezi *Argyranthemum* a kultivary *Dendranthema* je obtížné hodnotit, protože většina pacientů byla exponována oběma. Oba rody patří do stejné evoluční skupiny, což by mohlo zkříženou reaktivitu naznačovat (10).

Jak uvádí Paulsen a kol. (10) v SL směsi byl nejčastějším původcem pozitivní reakce seskviterpen dehydrocostuslaktón (82%), následován alantolaktótem (53%) a kostunolidem (43%).

Významnost alergií na běžně rostoucí rostliny jako je pampeliška (*Taraxacum officinale*), rmen smradlavý (*Anthemis cotula*) a kopretina bílá (*Leucanthemum vulgare*) není vyjasněna, ale jsou pravděpodobně méně důležité než na pěstované rostliny (10). Další důležité alergenní rostliny ze zahradních rostlin jsou *Tanacetum parthenium* (řimbaba obecná), *Gaillardia* (kokarda), *Inula helenium* (oman pravý), *Telekia speciosa* (kotočník ozdobný) a *Cosmos* (krásenka). Poslední 3 zmíněné druhy byly zachyceny díky SL směsi (10).

V posledních letech získávají stále větší oblibu léčivé přípravky přírodního původu. Proto se množí i incidence alergických reakcí a dermatitid. Arnika a měsíček, obě rostliny z čeledi *Asteraceae*, mají široké uplatnění, ale jsou k dispozici jen omezené informace o jejich alergenním potenciálu. V jedné studii

Obrázek 4. *Inula helenium*

bylo testováno 443 pacientů sérií standardů (obsahujících směs CM, směs SL) na senzitivitu na arniku, měsíček a propolis. Pět z nich reagovalo na arniku (1,13%) a 9 na měsíček (2,03%). Reakce na směs CM byla pozitivní v 18 (4,06%) případech. Mezi nimi byli 3 z 5 jedinců s reakcí na arniku a 4 z 9, kteří reagovali na měsíček. Alergická reakce na arniku a měsíček byla často doprovázena také reakcí na nikl, peruánský balzám, směs vonných látek, propolis, kalafunu a latex (9, 12).

Je známo, že alergie na rostliny čeledi *Asteraceae* významně přispívají k epidemiologii kontaktních dermatitid a senzibilizace na arniku a měsíček nemůže být stanovena pouze testem na směs CM nebo SL. Protože jsou tyto rostliny často součástí hygienických a kosmetických přípravků, doporučují se epikutánní testy s dalšími rostlinnými extrakty nebo přizpůsobení komerčních CM směsí regionálními podmínkám (12).

Kontaktní dermatitis se manifestuje až po uplynutí několika dnů (v některých případech i hodin) po opakovaném setkání senzibilizovaného jedince s antigenem a jedná se o IV. typ reakce pozdní přecitlivělosti.

Je třeba si uvědomit, že různé druhy alergenů navozují různé typy alergických reakcí. Např. alergen vdechované (pyly, prachy, plísňe, roztoči, řasy) vyvolávají většinou reakci I. typu. Infekční alergen jsou příčinou I. a IV. typu. Přitom vlivem působení alergenů se tyto reakce navzájem kombinují a prolínají. Může se stát, že jeden druh alergenu nejprve navodí vznik okamžitého typu přecitlivělosti (I. typ), s odstupem několika hodin reakci II. typu a po 1 až 2 dnech i reakci přecitlivělosti oddálené. Tím je také podmíněna složitost a obtížnost a někdy i malá účinnost některých léčebných postupů (5).

Artemisia vulgaris (pelyněk černobýl) je běžný plevel a důležitý zdroj alergenů v subtropickém klimatickém pásmu. Předpokládá se zkřížená reakce s lískovými ořechy, kiwi, břízou, zástupci č. *Asteraceae* (*Ambrosia*,

Chrysanthemum, *Matricaria*, *Solidago*) a travními alergeny. Cílem studie Moriny et al. bylo provést spojivkové a bronchiální testy s *Artemisia vulgaris* a *Matricaria chamomilla* a orální testy s heřmánkem u 24 pacientů s astmatem nebo rhinitidou primárně senzitivních na *A. vulgaris*. Studie dokázaly vysoký stupeň zkřížené reaktivity mezi *A. vulgaris* a *M. chamomilla* in vivo. Senzitivizace na *A. vulgaris* se zdá být primárním rizikovým faktorem pro výskyt příznaků po vypití odvaru heřmánku. Na základě výsledků bronchiálních provokačních testů může být pyl heřmánku považován za důležitý inhalační alergen (8).

Gerbera je vzácný kontaktní senzitizer. Byly zaznamenány pouze ojedinělé případy alergické kontaktní dermatitidy a alergické reakce I. typu na gerberu s rhinokonjunktivitidou a respiračními potížemi. Pacient (45 let), který se živil pěstováním gerber, byl k vyšetření doporučen na základě 8 měsíců trvající konjunktivitidy, rhinitidy, svědění v oblasti obličeje a 6 měsíců trvající dermatitidy na ruku, krku a břicho. V práci nemanipuloval s jinými rostlinami, ani se mu neobjevovaly příznaky při manipulaci s jinými rostlinami doma. Epikutánní testy byly pozitivní jen na listy, okvětní lístky a tyčinky/pyly gerber. Intrakutánní testy ukázaly pozitivní reakci na jarní pyly stromů, pyly pelyňku, trav, roztoče z domácího prachu, kočku a psa. Scratch testy s tyčinkami/pylem gerber a šťávou ze stonků byly pozitivní po 20 minutách. Diagnóza byla vyhodnocena jako kombinace IV. a I. typu alergické reakce na gerberu, zodpovědná za kontaktní dermatitidu a konjunktivitidu/rhinitidu. Alergeny gerber nejsou přesně známy. To může být důvodem toho, že *gerbera* vyvolává kožní problémy mnohem častěji než je zaznamenáno v literatuře (13).

U 48letého muže, který v minulosti neměl žádné problémy s dermatitidou nebo atopií, se po kontaktu s rostlinou *Vernonia noveboracensis* objevila na předloktích červená svědivá vyrážka s puchýři. Pracoval jako zahradník v botanické zahradě univerzity v Padově. Jedná se o první případ alergické kontaktní dermatitidy na rostlinu *Vernonia* uvedený v literatuře. *Vernonia noveboracensis* je tropická rostlina, jejíž přirozeným nalezištěm jsou horké vlhké oblasti severní Afriky, Evropa, západní a střední Asie a Severní Amerika. V rostlině *Vernonia* (listy, stonky a květy) se nacházejí dva typy seskviterpenických laktónů – germakranolidy a guajanolidy. Pacient byl pozitivní na směs SL, která se skládá z 0,1% směsi

ekvimolárních koncentrací 3 různých seskviterpenických laktonů: alantolakton, kostunolid a dehydrokostuslakton, ale nebyl pozitivní na samotný alantolakton. Alantolakton patří do skupiny eudesmanolidů, které se v rostlině *Vernonia* nenacházejí (3).

Tanacetum parthenium je v Evropě důležitým senzitizerem a je považována za příčinu vzdušných *Asteraceae* dermatitid. Ve vzduchu okolo neporušených rostlin *Tanacetum parthenium* nebyly detekovány žádné partenolidy ani jiné seskviterpenické laktony. Mezi těkavými látkami vypouštěnými ze vzdušných částí rostliny bylo celkem 41 sloučenin, převážně monoterpenů. Byly identifikovány a kvantifikovány pomocí GC a GC-MS. α -pinen, kamfen, limonen, γ -terpinen, (E)- β -ocimen, linalool, p-cymen, (E)-chrysentenol, kafr, (E)-chrysentenylacetát byly převládajícími monoterpeny čítajícími téměř 88 % celkových emitovaných látek. Průměrný celkový výnos těkavých látek emitovaných za 24 hodin byl 18,160 mg/g čerstvé váhy listů a květů, což odpovídá emisi průměrně 8 mg těkavých látek za den z jedné plně vzrostlé rostliny (6). 17 pacientů s pozitivními reakcemi *T. parthenium* a partenolidy bylo testováno na 15 jednotlivých monoterpenů a 2 seskviterpeny. Bylo zjištěno, že přecitlivělost na SL z *T. parthenium* není vždy doprovázena přecitlivělostí na těkavé monoterpeny. Přítomnost alergie na monoterpeny může nicméně přispívat ke vzdušné *Asteraceae* dermatidě (11).

Parthenium hysterophorus je nejčastější příčinou kontaktní dermatitidy v oblasti severní Indie. Dermatitida je způsobena přímým kontaktem i vzdušnou cestou. Hlavními alergeny jsou seskviterpenické laktony (parthenin, ambrosin) vyskytující se v trichomech rostliny. V průběhu suchého období jsou

větrem roznášeny a způsobují dermatitidy. Léčba je převážně paliativní, opakovaná kúra antihistaminik a topických anebo systémových kortikosteroidů. V některých případech se k léčbě využívá specifická hyposenzibilizace, která spočívá v odstranění či zmírnění klinických příznaků onemocnění opakovanou, postupně se zvyšující dávkou specifického alergenu. Nespecifické hyposenzibilizace se používá před započítím specifické hyposenzibilizační léčby nebo pokud není dostupný antigen pro desenzibilizaci. V jedné studii byl hodnocen také účinek perorální hyposenzibilizace jako alternativní terapeutické možnosti. 30 % pacientů mělo během kúry exacerbase, a proto u nich byla hyposenzibilizace zastavena. U 70 % pacientů, kteří dokončili léčbu, bylo zjevné postupné zlepšení jejich klinického stavu. Nicméně žádné významné změny v titru kontaktní přecitlivělosti před a po léčbě se neobjevily. Pacienti snášeli terapii dobře a nebyly pozorovány žádné významné vedlejší účinky, kromě bolesti břicha, pálení žáhy

a zánět rtů. Pruritus ani nebyl našetřím problémem, jako u jiných studií perorální hyposenzibilizace (4).

Na závěr je nutné upozornit, že z čeledi *Asteraceae* patří k silně senzibilizujícím rostlinám zejména *Tanacetum parthenium* (řimbaba obecná) a *Tanacetum vulgare* (vratič). Příčinou kontaktních dermatitid bývají také často pokojové rostliny *Argyranthemum frutescens* (pařížská kopretina) a rostliny rodu *Dendranthema* (podzimní kopretiny). Sekviterpenické laktony přítomné v uvedených rostlinách jsou odpovědné za vznik těchto alergických reakcí-kontaktních dermatitid.

Autoři tímto děkují za finanční podporu výzkumnému záměru MSM 0021620822 – Výzkum nových lékových struktur.

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: tumova@faf.cuni.cz

Literatura

1. Dastychová E. Oman pravý (*Inula helenium* L.) jako příčina kontaktních ekzémů. Čs. Derm. 66, 1991; 50–54.
2. Dastychová E, Zahájek J. Kontaktní přecitlivělost na heřmánek. Čs. Der. 67, 1992; 14–18.
3. Fortina AB, Magno FM, Cappelletti EM, Peserico A. Contact dermatitis from *Vernonia noveboracensis*. Contact Dermatitis 46, 2002; 357–358.
4. Handa S, Sahoo B, Sharma VK. Oral hyposensitization in patient with contact dermatitis from *Parthenium hysterophorus*. Contact Dermatitis 44, 2001; 279–282.
5. <http://www.alergia.cz/obecne.html>.
6. Christensen LP, Jakobsen HB, Paulsen E, et al. Airborne Compositae dermatitis: monoterpenes and no parthenolide are released from flowering *Tanacetum parthenium* (feverfew) plants. Archives of Dermatological Research 291, 1999; 425–431.
7. Jílek P, Trummová D, Kaňková M. Kapitoly z imunofarmakologie, Praha: Karolinum, 1994.
8. Morin FDT, Machin IS, Robaina JCG et al. Clinical cross-reactivity between *Artemisia vulgaris* and *Matricaria chamomilla* (Chamomile). Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 11, 2001; 118–122.
9. Novotná B. Alergie na latex. Alergie 1, 1999; 71–78.
10. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Sensitization and cross-reaction patterns in Danish Compositae-allergic patients. Contact Dermatitis 45, 2001; 197–204.
11. Paulsen E, Christensen LP, Andersen KE. Do monoterpenes released from feverfew (*Tanacetum parthenium*) plants cause airborne Compositae dermatitis? Contact Dermatitis 47, 2002; 14–18.
12. Reider N, Komericki P, Hausen BM et al. The seamy side of natural medicines: contact sensitization to arnica (*Arnica montana* L.) and marigold (*Calendula officinalis* L.). Contact Dermatitis 45, 2001; 269–272.
13. Rutger IF van der Waal, Rustemeyer T, Kamphof WG, Bruynzeel DP. Occupational allergic contact dermatitis and Type I sensitization caused by *Gerbera* in a greenhouse worker. Contact Dermatitis 46, 2002; 116–117.