

Patofyziologie, terapie a diagnostika alergie

Roman Hakl
UKIA FN u sv. Anny

Historie

Clemens Peter Freiherr von Pirquet (12.5. 1874–28.2 1929)

Termín ALERGIE zaveden
von Pirquetem 1906

z řeckých slov allos = jiný a ergeia
= činnost. Slovo alergia

ve smyslu “jiná reakce” použil
poprvé v roce 1906 vídeňský

pediatr Clemens von Pirquet,
který jako první předpokládal

i antigen – protilátkovou odpověď.

Historie

*Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SGO, Rowe DS,
Stanworth DR, Terry WD:*

*Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulin
(Bull World Health Org 1968; 38: 151-152)*

Ishizaka K, Ishizaka T:
Identification of a gama-E
antibodies
as a carrier of reaginic activity
(J Immunol 1967; 99: 1187-98)

Johansson SGO, Bennich H, Wide L:
A new class of immunoglobulin in human
serum
(Immunology 1968;14: 265-272)

Patofyziologie

Imunologické základy alergické odpovědi

Imunopatologické reakce jsou klasicky děleny do 4 základních typů podle Gella a Coombse:

- **Reakce I. typu** = časná přecitlivělost „anafylaktického typu“ (zprostředkovaná IgE protilátkami)
- **Reakce II. typu** = cytotoxická (zprostředkovaná protilátkami jiného typu než IgE, tvorba IgG a IgM schopnost aktivovat komplement, hemolytická choroba novorozenců, orgánově specifické autoimunity)
- **Reakce III. typu** = imunokomplexová (zprostředkovaná nejčastěji IgG a komplementem, GF, vaskulitidy, artritidy)
- **Reakce IV. typu** = pozdní, buněčná, také oddálený typ přecitlivělosti (zprostředkovaná T lymfocyty a makrofágy)

Definice

Přecitlivělost (hypersenzitivita)

- Objektivně reprodukovatelné příznaky nebo projevy vyvolané expozicí definovanými podněty v dávce, která je u normálních jedinců tolerována.
- Pokud je navozena specifickými alergickými mechanismy, mluvíme o alergii.

Definice

Atopie

- Atopie je osobní a/nebo rodinná dispozice, stát se, většinou v dětství nebo dospívání přecitlivělým a tvořit IgE protilátky jako odpověď na běžnou expozici alergenům.
- Pojmy atopie a atopický by měly být vyhrazeny k vyjádření genetické predispozice k IgE senzibilizaci na alergeny běžně se vyskytující v prostředí, jimž je každý vystaven, ale většina lidí na ně tvorbou IgE protilátek nereaguje.

Definice

Alergen

Alergen je exogenní antigen, který je schopen u vnímavých jedinců vyvolat patologickou imunitní reakci. Jde nejčastěji o složky pylových zrn, plísní či zvířecí srsti. Z chemického hlediska představují alergeny převážně glykoproteiny a proteiny. V důsledku způsobuje alergická imunitní odpověď zánět v těle, čímž vyvolává určité alergické choroby.

Definice

Alergeny

- Inhalační:
 - Pyly – traviny, stromy, plevele
 - Roztoči domácího prachu
 - Zvířecí alergen
 - Plísně
- Potravinové
 - Mléko
 - vejce
 - Ořechy
 - Mořské plody
- Léky
 - Penicilinová antibiotika, lokální anestetika
- Injekční
 - Jed blanokřídlého hmyzu

Alergeny

Potraviny

- Aspekt věku: Jiné alergeny hrají roli ve věku kojeneckém, batolecím či předškolním a jiné u starších dětí a v dospělosti.
- Aspekt způsobu stravování, geografické polohy atd.

Genetika, senzibilizace, faktory prostředí

K rozvoji alergie v organismu, musí být splněny základní předpoklady, působící ve vzájemné součinnosti:

- Genetická predispozice
- Senzibilizace vůči alergenům
- Působení nespecifických adjuvančních vlivů

Genetika, senzibilizace, faktory prostředí

Genetická predispozice

- Dědičnost alergických chorob je polygenní, multifaktoriální
- Předpokládá se existence více typů genetické heterogenity, nelze tedy přesně stanovit typ dědičnosti, ale pro některé geny se udává přenos autosomálně recesivní.
- Předpokládá se existence několika oblastí na 5., 6., 7., 11., 12., 13., 14., 16., 17. a 19. chromosomu při přenosu genetické informace.

Genetika, senzibilizace, faktory prostředí

Genetické aspekty atopických chorob

- Pravděpodobnost atopie u dítěte :
 - jsou-li oba rodiče atopici je asi 80%,
 - je-li jeden atopikem: 50%,
 - není-li nikdo atopik: 15%.
- Konkordance astmatu u monozygotních dvojčat je pouze 50-69%

Genetika, senzibilizace, faktory prostředí

Senzibilizace

- Primární senzibilizace nastává působením alergenů již intrauterinně (od 22. týden těhotenství) a pokračuje již v prvních dnech a týdnech života dítěte.
- Podstatou je porucha vztahu mezi subpopulací Th0 a Th2 lymfocytů.
- Z hlediska indukce atopie je kritickým obdobím prvních 6 měsíců dítěte, kdy dochází k postupnému snižování podílu lymfocytů Th0 a zvyšování podílu Th2 lymfocytů.
- Alergické onemocnění se začíná zpravidla projevovat mezi 6.až 12. měsícem života, mezi 1. a 4. rokem života má již typický klinický obraz.

Genetika, senzibilizace, faktory prostředí

Senzibilizace

- Navození senzibilizace: klíčová role potravinových, pylových, zvířecích a roztočových alergenů.

potravinové alergeny alergizují v nejranější fázi života, druhá vlna maximálního výskytu je ve zralé dospělosti **inhalované** (pylové, zvířecí, roztočové) a **lékové alergen**y klinické projevy až v pozdějším předškolním, školním, v období adolescence, raném zralém věku **alergie na hmyzí jedy** v dospělosti

Diagnostika

- Důkladná anamnéza
- Fyzikální vyšetření
- Alergologické testy: in vivo / in vitro
 provokační / eliminační

„Zlatý standard“ kožní test poprvé provedl Charles Harrison Blackleym (*5.4.1820, †4.9.1900) roku 1870.

Blackley, C. H. (1873)

Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus (Hay-Fever or Hay-Asthma).

Blackley, C. H. (1880).

Hay Fever: Its Causes, Treatment, and Effective Prevention.

Diagnostika

Alergie diagnostika in vivo

- Použití standardizovaných extraktů
- Pozitivní a negativní kontrola
- Provedení testů na normální kůži
- Zhodnocení dermatografismu
- Medikace užívaná pacientem
- Odečtení za 15 min
- Měření pupenu

Diagnostika

Alergie diagnostika in vivo

Princip : zavedení malého množství dobře charakterizovaného alergenového extraktu do epidermis.

Žírné buňky 5-12 000/mm³ v závislosti na lokalizaci, věku

+ reakce : Alergenové přemostění alergen-specifických molekul IgE na povrchu kožních žírných buněk → indukce signálu
→ degranulace, uvolnění histaminu + novotvorba dalších mediátorů (vazodilatace, ↑cévní permeability)

→ tkáňový otok, pupen

- Prick test (inhalační alergen, potravinové alergen)
- Intradermální test (hymenoptera)

Diagnostika

Alergie laboratorní diagnostika

- Stanovení celkového a specifického IgE
- Eozinofilie v KO
- Test aktivace bazofilů
- Testy uvolnění mediátorů
- Testy aktivace a transformace lymfocytů po stimulaci alergenem

Komponentová diagnostika

- Moderní „in vitro metoda“, umožňující stanovení přecitlivělosti časného typu vůči přesně definovaným molekulám, které jsou v příčinné souvislosti s alergickým onemocněním
- Produkce specifických IgE protilátek proti 1 epitopu alergenu
- Upřesnění a zkvalitnění diagnostiky alergie (nepracujeme se směsí, ale se známou a přesně definovanou molekulou)
- Hlavní /vedlejší alergeny

Prognóza alergických chorob

- Alergií jako imunopatologickou podstatu onemocnění nelze vyléčit.
- Léčbou nebo spontánně může dojít k zmírnění potíží nebo může nastat klidový stav, kdy je jedinec bez příznaků (trvale x dočasně).
- Prognózu alergických chorob ovlivňuje dědičnost, pohlaví, věk při začátku nemoci, typ alergie, aktuální stav imunity, způsob výživy a životní prostředí.
- Důležité faktory:
 - kvalita a včasnost správné diagnostiky
 - adekvátní terapie
 - dobrá spolupráce pacienta
- Úmrtnost : anafylaktická reakce, nejtěžší formy bronchiálního astmatu

Prevence alergie

obecná opatření, cílená opatření

- Obecná opatření
 - pozitivní (ochranné) vlivy**
 - vhodná strava (zelenina, ovoce, adekvátní výživa, těhotných, kojení)
 - kontakt s mikroby (osídlení střevní mikroflórou, více infekcí v raném věku, chov hospodářských zvířat)
 - dostupnost lékařské péče
 - negativní (příčinné) vlivy**
 - kouření
 - nezdravý životní styl
 - nezdravé bydlení
 - kontakt s alergeny
 - nezdravá strava –tuky
 - znečištěné ovzduší
- Cílená opatření u osob se zvýšeným rizikem vzniku alergie

Prevence alergie

Hygienická hypotéza

v raném dětství nedostatek expozice infekčním činitelům, symbiotickým mikroorganismům (např. střevní flóře nebo probiotikům) a parazitům zvyšuje náchylnost k alergickým onemocněním, prostřednictvím utlumeného vývoje imunitního systému.... David P. Strachan 1989

Terapie

- Eliminace alergenů
- Farmakoterapie úlevová/profylaktická terapie
- Imunoterapie alergenem = jediná kauzální léčba alergie

Terapie

Farmakoterapie

- Antihistaminika (blokátory H1 receptorů)
- Anticholinergika (inhibice působení acetylcholinu na muskarinové receptory, tlumí takto vyvolanou bronchokonstrikci a snižují vagový tonus)
- Antileukotrieny (inhibitory 5-lipooxygenazy, antagonisté cysteinylových leukotrienových receptorů)
- Kortikosteroidy (největší protizánětlivý účinek)
- Kromony (stabilizace membrány ŽB)
- Metylxantiny (inhibice fosfodiesterázy → zvýšení koncentrace cyklického adenosinmonofosfátu → bronchodilatace, stimulace bránice i dechového centra, snížení cévní plicní rezistence, zvýšení perfuze myokardu)

Terapie

Farmakoterapie

- Sympatomimetika (akutní alergické stavy, adrenalin, β_2 mimetika LABA, SABA)

Terapie

alergenová imunoterapie, desenzibilizace,
hyposenzibilizace AIT

Imunoterapie alergenem je jediný léčebný postup, kterým snižujeme atopickou reaktivitu pacienta přeladěním jeho odpovědávosti v subsystému Th2 pomocných lymfocytů na odpovědávost v subsystému Th1, tj. od atopické odpovědávosti k normální

Terapie

alergenová imunoterapie, desenzibilizace,
hyposenzibilizace AIT

Specifická alergenová imunoterapie (dříve
hyposenzibilizace, desenzibilizace)

V roce 1911 Noon a Freeman patřili mezi
první, kteří publikovali její léčebné užití.

Tab. 1 INDIKACE ALERGENOVÉ IMUNOTERAPIE

indikace u rýmy a astmatu

symptomy jsou provokovány kontaktem s alergenem

symptomy jsou způsobeny jedním nebo jen několika alergeny

symptomy přetrvávají po delší období nebo po celou pylovou sezonu

pacient rinitik má i symptomy postižení dolních dýchacích cest

léčba antihistaminiky a topickými steroidy nestačí udržet přijatelný stav

pacient nechce dostávat dlouhodobou farmakoterapii

pacient, jemuž farmakoterapie působí vedlejší účinky

indikace u hmyzí alergie

pacient prodělal těžkou systémovou alergickou reakcí projevující se respiračními a/nebo kardiovaskulárními příznaky a hypersenzitivita vůči hmyzímu jedu je dokumentována kožním testem a/nebo průkazem specifických IgE protilátek

Tab. 2 KONTRAINDIKACE ALERGENOVÉ IMUNOTERAPIE

kontraindikace subkutánní vakcinoterapie inhalačními alergeny a hmyzím jedem

klinicky závažné poruchy imunity

závažné poruchy kardiovaskulární

karcinom a jiné malignity

chronické infekce

těžké astma s trvale sníženými plicními funkcemi (FEV_1 pod 70 % normy)

léčba β -blokátory

závažné poruchy psychiky

špatná compliance pacienta

**Tab. 3 KLASIFIKACE SYSTÉMOVÝCH
REAKCÍ PŘI ALERGENOVÉ
IMUNOTERAPII**

0. žádné symptomy nebo nespecifické

I. lehké systémové reakce

urtikarie

.....
rýma

.....
mírné astma

II. středně těžké systémové reakce

pomalu vznikající generalizovaná urtikarie

.....
a/nebo středně těžké astma

**III. těžké (ne život ohrožující) systémové
reakce**

rychle vznikající generalizovaná urtikarie,
angioedém

.....
a/nebo těžké astma

IV. anafylaktický šok

okamžitě se rozvíjející reakce: pruritus, erytém,
exantém, urtikarie, stridor (angioedém), astma

.....
hypotenze, alterace vědomí, kardiopulmonální
selhání

Terapie

alergenová imunoterapie, desenzibilizace, hyposenzibilizace AIT

- Polinóza : považována za preastmatický stav
- Astmatické potíže u cca 5 % pacientů léčených AIT
- Astmatické potíže u 12 % pacientů léčených pouze antihistaminiky
- Astmatické potíže u cca 23 % neléčených pacientů
- AIT u AB redukuje výskyt symptomů, redukuje medikaci

Terapie

alergenová imunoterapie, desenzibilizace,
hyposenzibilizace AIT: formy AIT

- SCIT (s.c injekce)
- SLIT (kapky , tablety)

Terapie

alergenová imunoterapie, desenzibilizace,
hyposenzibilizace AIT: formy AIT