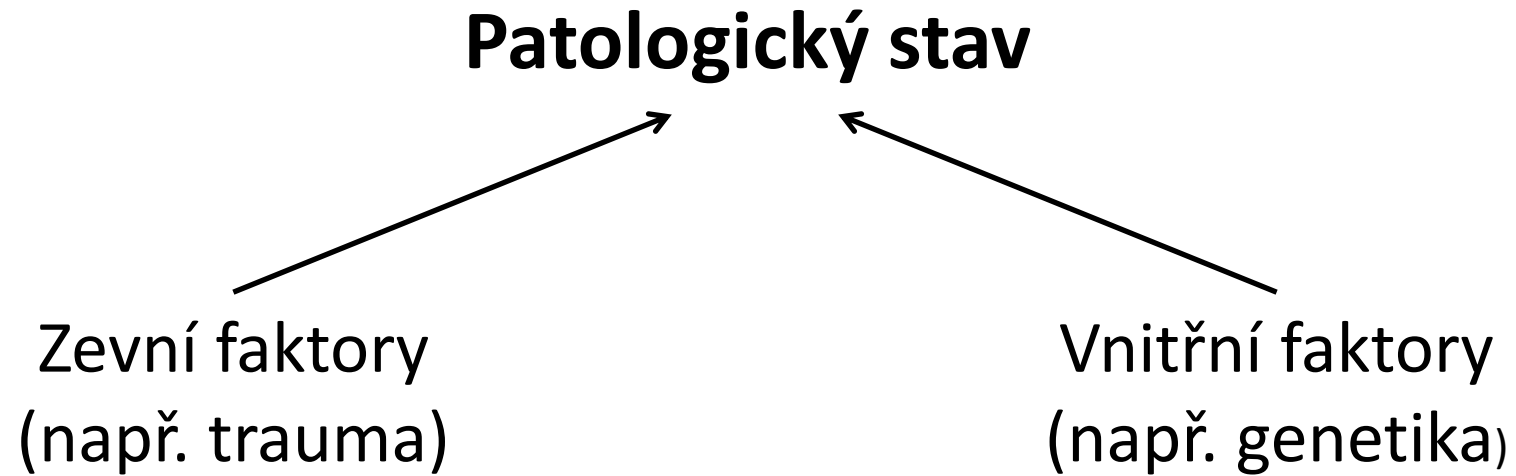


M U N I

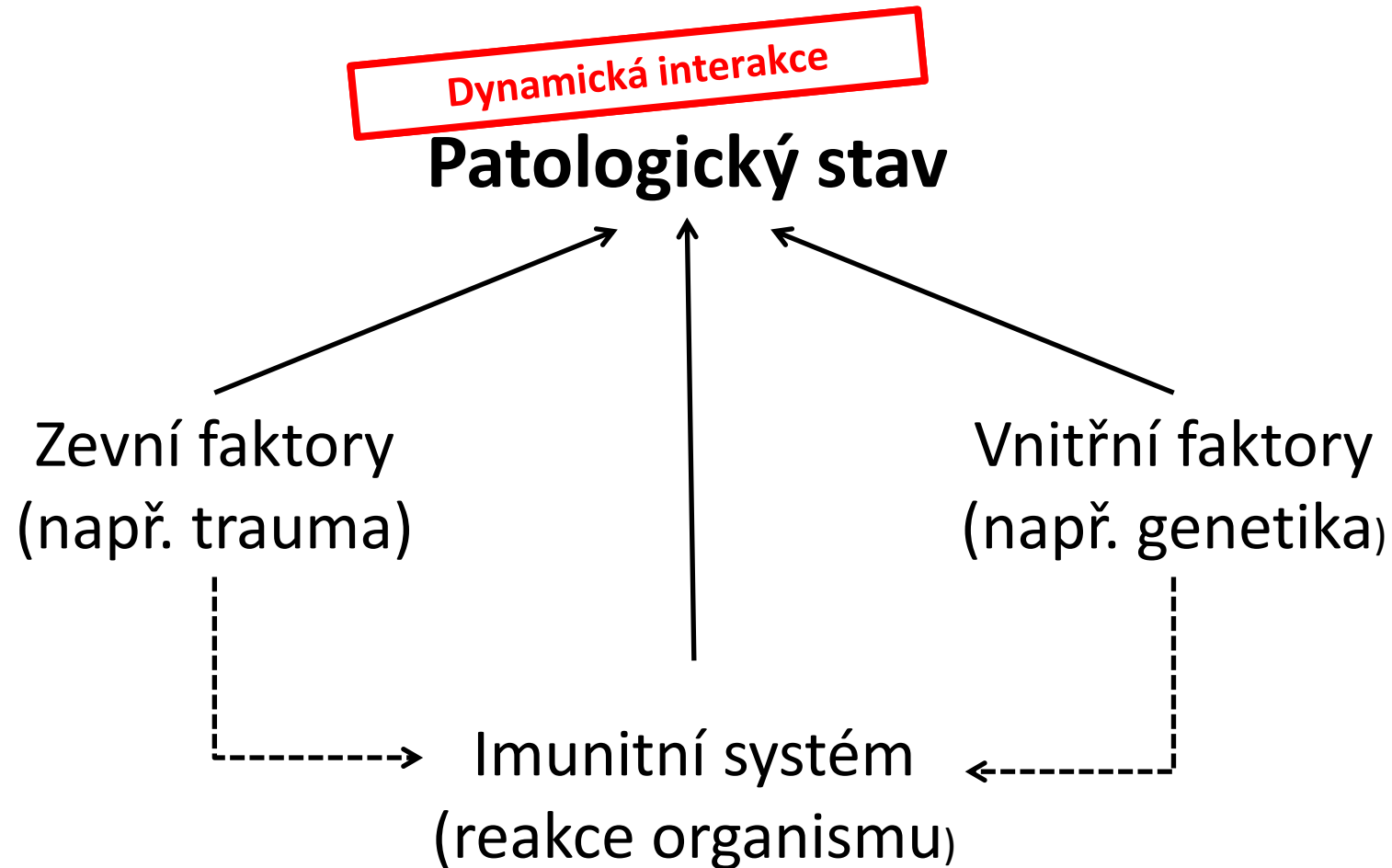
M E D

# **Anafylaktická reakce**

# Kanonický koncept patofyziologie



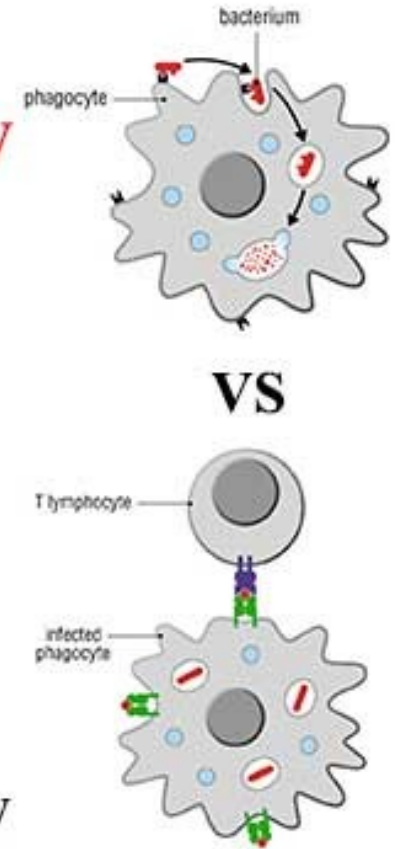
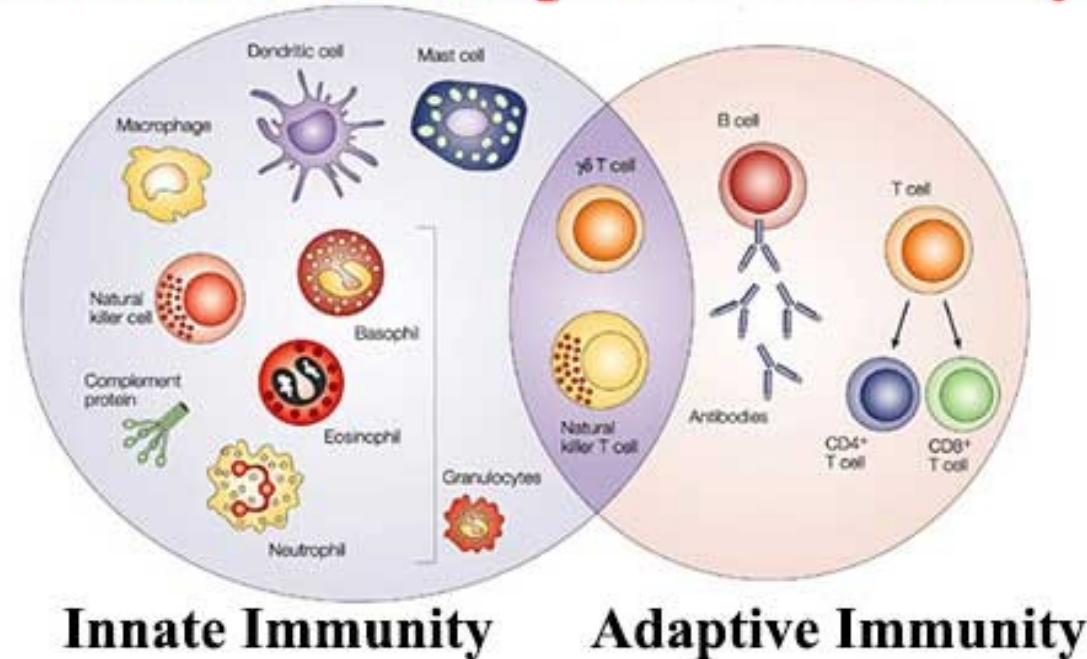
# “Doplněný” koncept patofyziologie



# Imunita

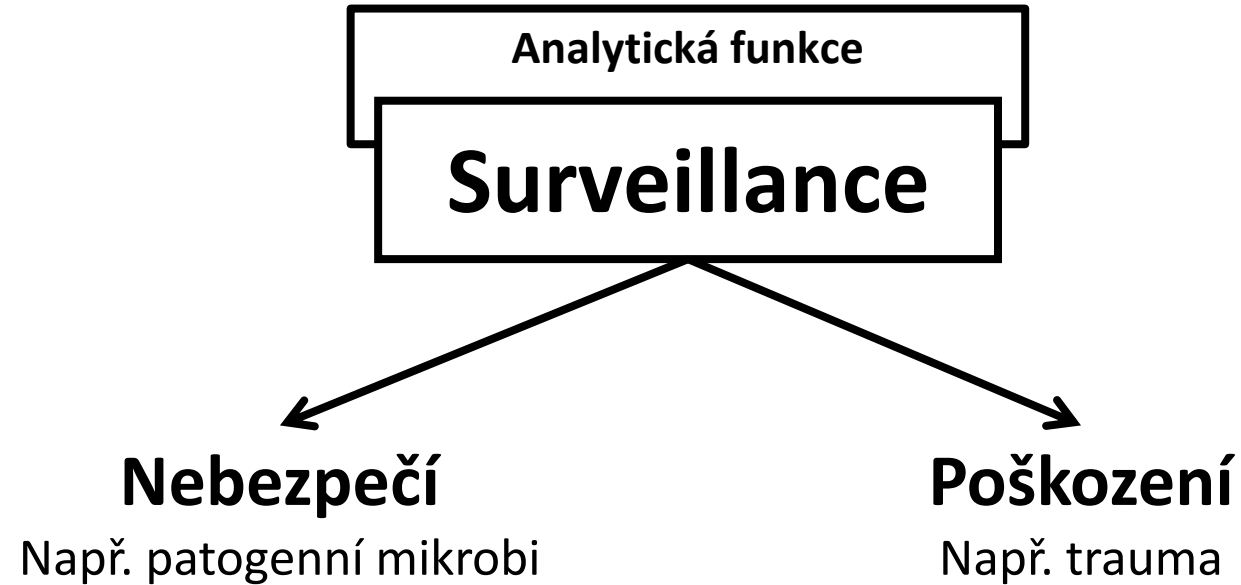
- Vrozená
  - Nespecifická
  - První linie obrany
  - Univerzální nástroj  
(patogen, tkáňové poškození)
- Získaná
  - Specifická
  - Druhá linie obrany
  - Obrana po rozpoznání „cizího“  
(patogen, tumor)
  - Pouze u savců

## Difference between Innate and Adaptive Immunity

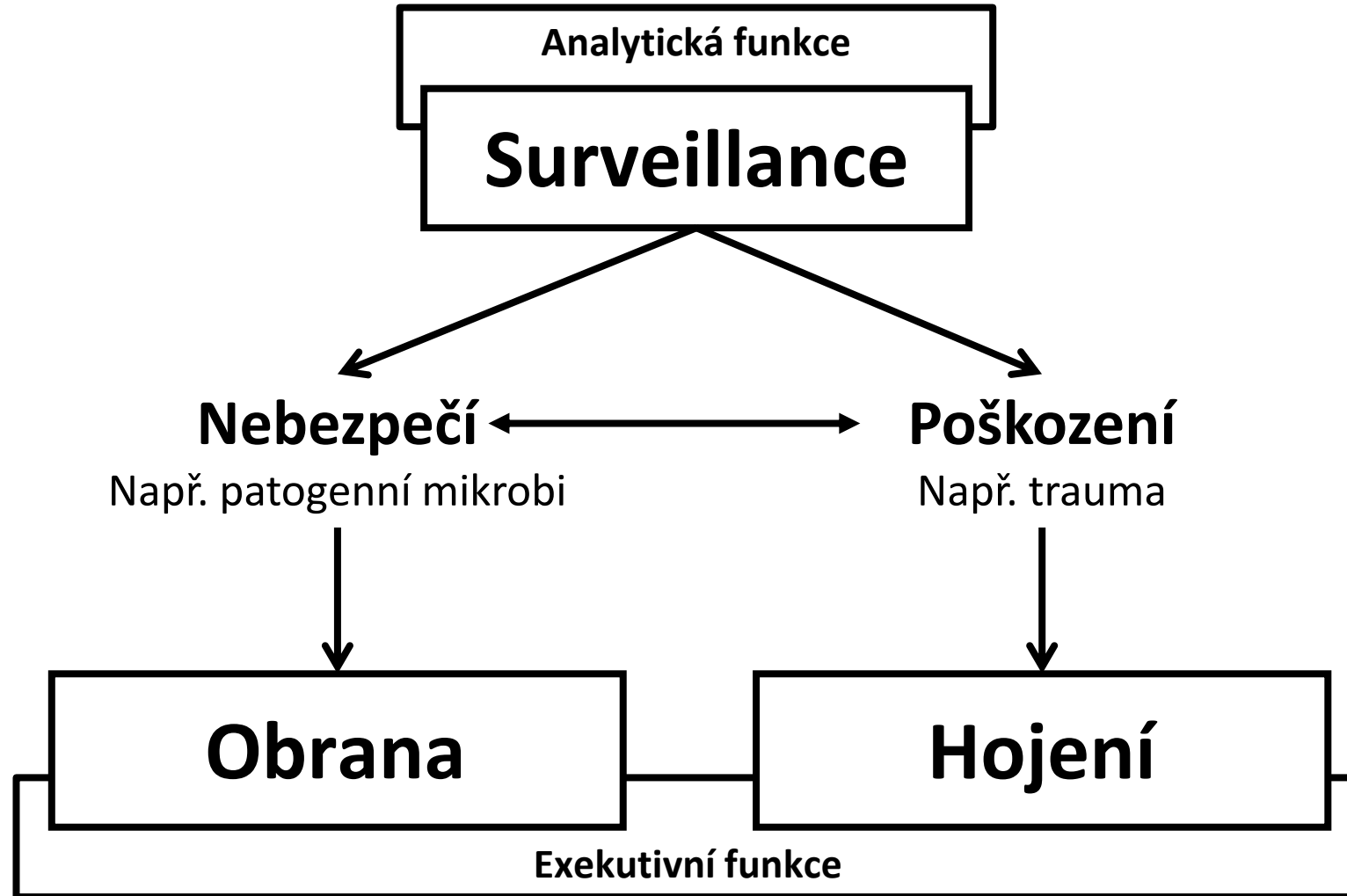


<https://microbiologyinfo.com/difference-between-innate-and-adaptive-immunity/>

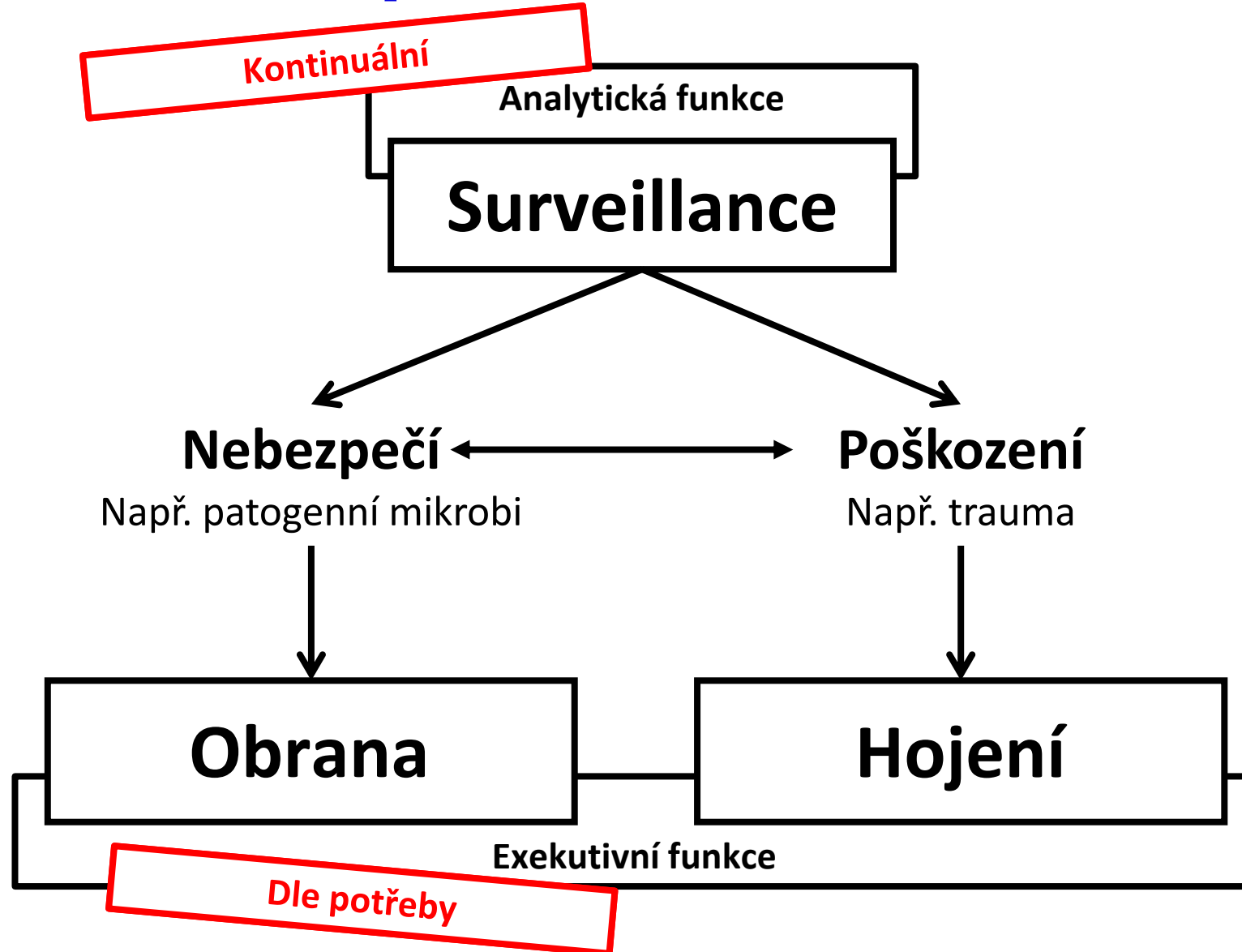
# Nespecifická imunita



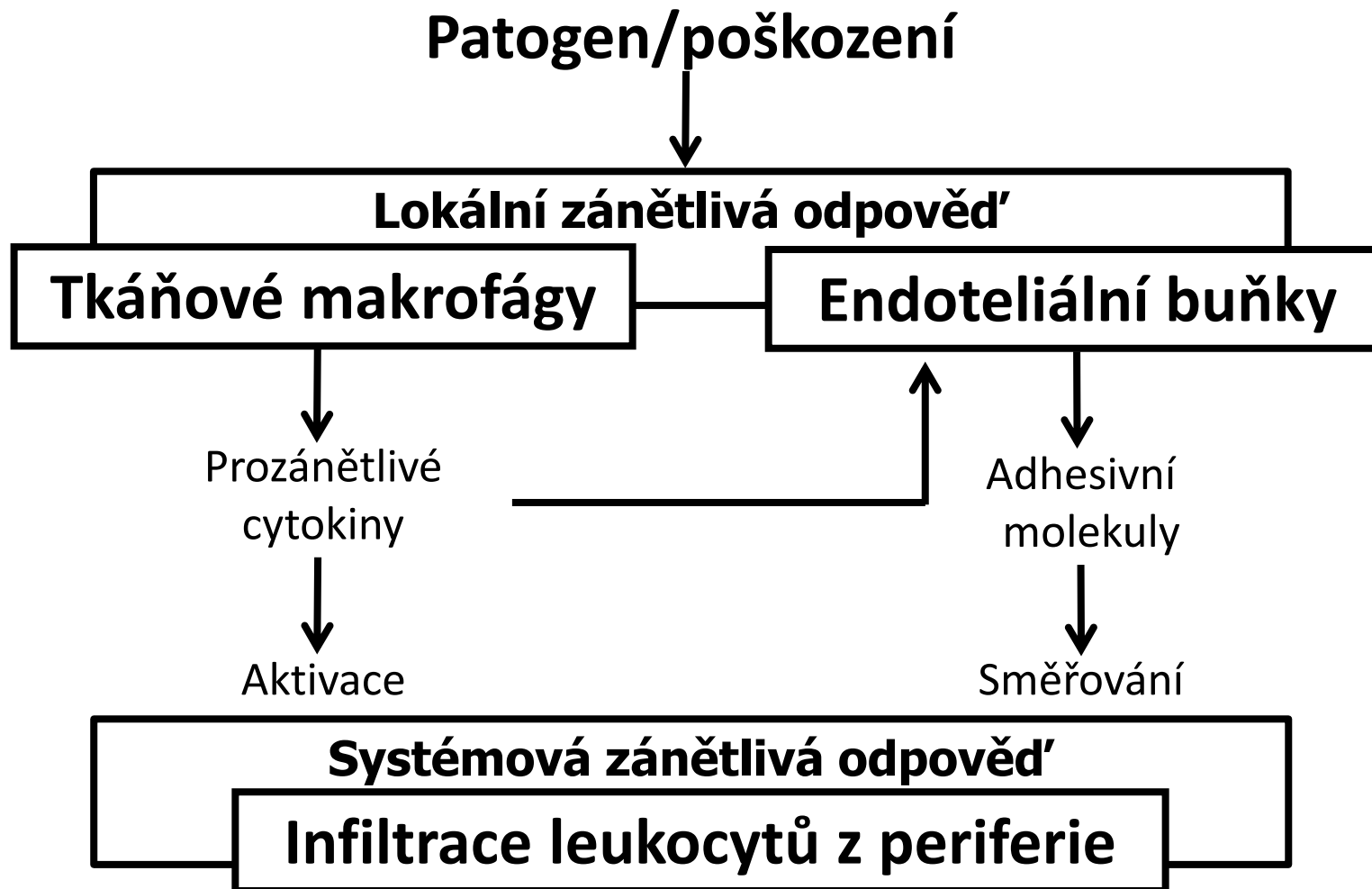
# Nespecifická imunita

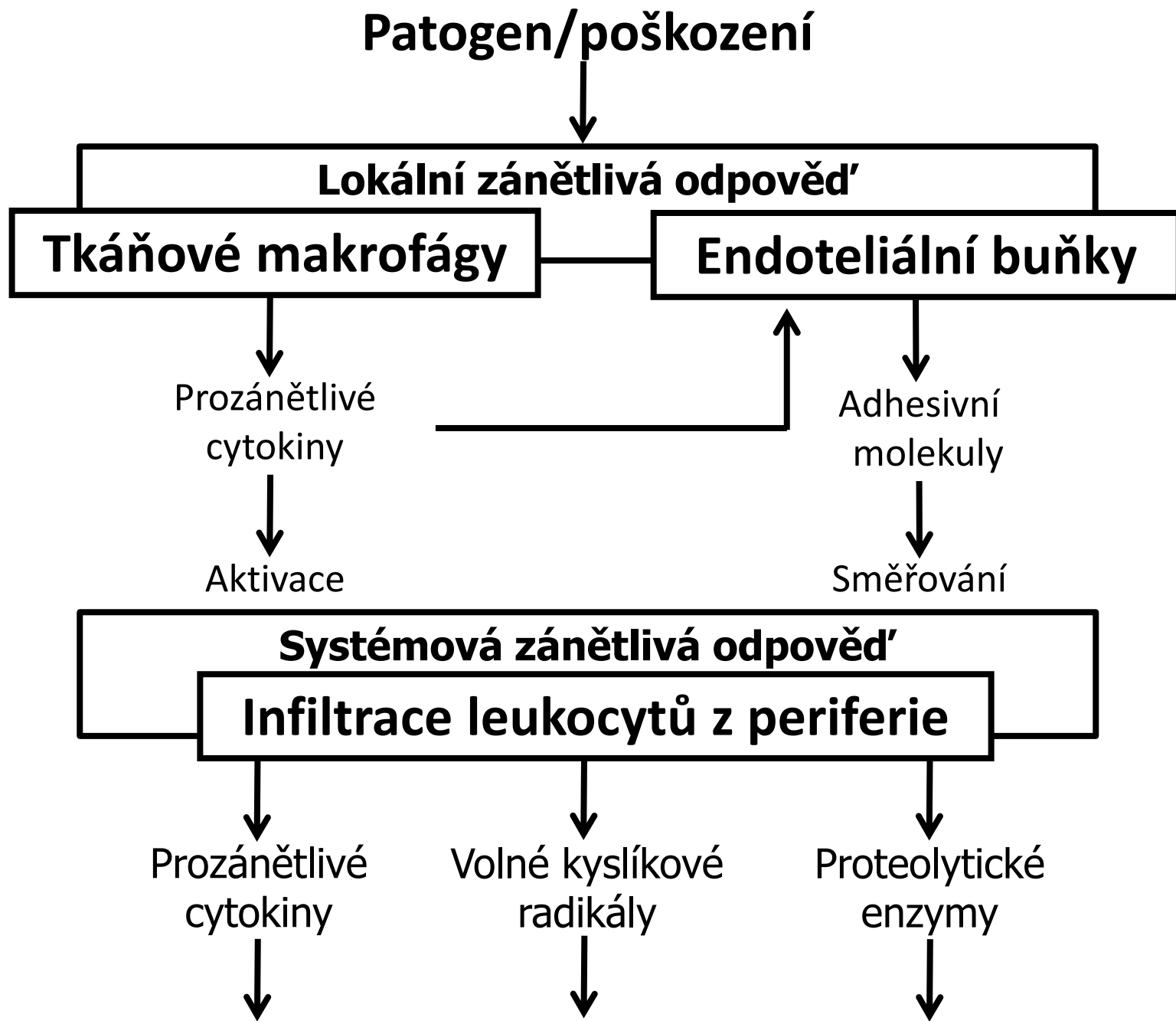


# Nespecifická imunita









**Neadekvátní zánětlivá reakce může napáchat větší škody než vstupní poškození**

# Získaná imunita

	B cell response	CD4+ T cell response	CD8+ T cell response
Type of immunity	Humoral	Cellular	Cellular
Precursor cell	B lymphocyte	CD4+ precursor	CD8+ precursor
Effector cell	Plasma cell	CD4+ helper	CD8+ Cytotoxic T lymphocyte
Receptors recognize antigenic epitopes presented as	Linear and conformational epitopes on foreign antigens	Antigenic peptides on class II molecules	Antigenic peptides on class I molecules
Mediator molecules	Immunoglobulins (Igs)	Cytokines	Perforins, Granzymes, Cytokines
Persistence of effectors	Yes	No	No
Anamnestic (memory) response	Yes	Yes	Yes

Adapted from <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/adaptive-immune-system>

# Třídy imunoglobulinů

Class of Antibody	Serum levels	Structure	Biological functions
IgM	5%	Monomer Pentamer	Membrane-bound immunoglobulin on the surface of immature and mature B cells First antibody produced in a primary response to an antigen First antibody produced by the fetus Efficient in binding antigens with many repeating epitopes, such as viruses Classical complement activation
IgD	0.3%	Monomer	Membrane-bound immunoglobulin on the surface of mature B cells No biological effector function known
IgA	7-15%	Monomer Dimer	Predominant antibody class in secretions (saliva, tears, breast milk) and mucosa First line of defence against infection by microorganisms
IgG	85%	Monomer	Most abundant class with four isotypes - IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 Crosses the placenta Opsonization
IgE	0.02%	Monomer	Defence against parasite infections Associated with hypersensitivity reactions (allergies) Found mainly in tissues

Moura, Rita & Agua-Doce, Ana & Weinmann, Pamela & Graça, Luis & Fonseca, João. (2008). B cells: From the bench to the clinical practice. Acta reumatológica portuguesa. 33. 137-54.

# Immunopatologické stavy

## – Hypersenzitivita

- Reakce proti neškodnému antigenu
- Zprostředkovaná protilátkami nebo buněčnou odpovědí

## – Autoimunita

- Reakce proti autoantigenu

## – Imunodeficience

- Defekt imunitního systému
- Geneticky podmíněné nebo získané

# Hypersenzitivita

- Nadměrná odpověď imunitního systému, která způsobuje více škody než užitku
- Klasifikace dle Gella a Coombse
  - Type I - alergie
  - Type II - protilátky
  - Type III - imunokomplexy
  - Type IV – T-buňky

Type of hypersensitivity	Immunopathologic mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease	Examples
<b>Type I reaction:</b> Immediate hypersensitivity	IgE antibody	Mast cells and their mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)	Anaphylactic reaction Allergies
<b>Type II reaction:</b> Antibody mediated	IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens	Oponization and phagocytosis of cells Complement-and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages) Abnormalities in cellular functions, e.g., hormone receptor signaling	Haemolytic anemias Transfusion reaction Erythroblastosis fetalis Graves`disease Myasthenia gravis
<b>Type III reaction:</b> Immune complex mediated	Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies	Complement-and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes	Vasculitis Revmatoid arthritis Post-streptococ glomerulonephritis
<b>Type IV reaction:</b> T cell mediated	1. CD4 <sup>+</sup> T cells (delayed-type hypersensitivity) 2. CD8 <sup>+</sup> CTLs (T cell-mediated cytolysis)	1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation 2. Direct target cell killing, cytokine-mediated inflammation	Tuberculosis Syphilis Contact dermatitis

# Atopie vs. alergie vs. anafylaxe

- Atopie  
V roce 1906 pozorovali C.Pirquet a B.Schick nežádoucí reaktivitu u dětí po opakovaném podání záškrťového séra, nazvali ji sérovou nemocí a zavedli do medicíny pojem „**alergie**“ (allergenium).
- Alergie je klinická manifestace neadekvátní reakce imunitního systému (IgE mediované) pro stabilizaci je rychlá a předvídatelná.  
V roce 1911 zkoumali Ch.Richet a P.Portier vliv výtažků mořských živočichů na psy. Následovala prudká šoková reakce a nazvali ji „**anafylaktickou**“ tj. nežádoucí (na rozdíl od profylaktické).
- Anafylaxe (reakce anafylaktická) je alergická reakce, která bezprostředně ohrožuje život pacienta (anafylaktická šoková reakce).

V roce 1920 použil A.F.Coca název **atopie** pro alergie, na nichž se podílí dědičnost

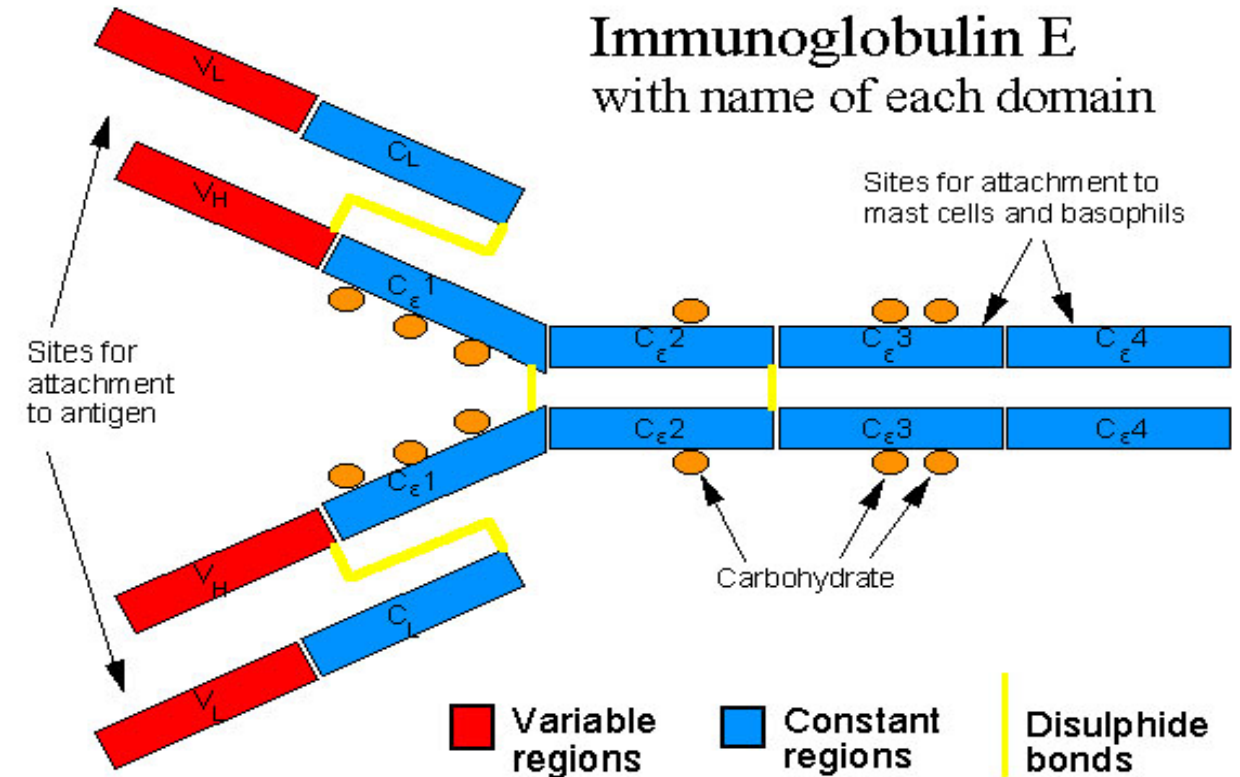


# Atopie vs. alergie vs. anafylaxe

- **Atopie** (řecky  $\alpha$  – *ne*, *τοπος* - *místo*) vrozená **predispozice** k přehnané IgE zprostředkované reakci imunitního systému proti neškodným antigenům prostředí (alergenům).
- **Allergie je klinická manifestace** neadekvátní reakce imunitního systému (IgE mediované) proti alergenům. Alergie se vyskytuje po senzibilizaci, je rychlá a předvídatelná.
- **Anafylaxe** (řecky  $\alpha\nu\alpha$  – *proti*,  $\phi\acute{\upsilon}\lambda\alpha\chi\iota\varsigma$  – *ochrana*) je akutní, generalizovaná (multisystémová) alergická reakce, která bezprostředně ohrožuje život pacienta.

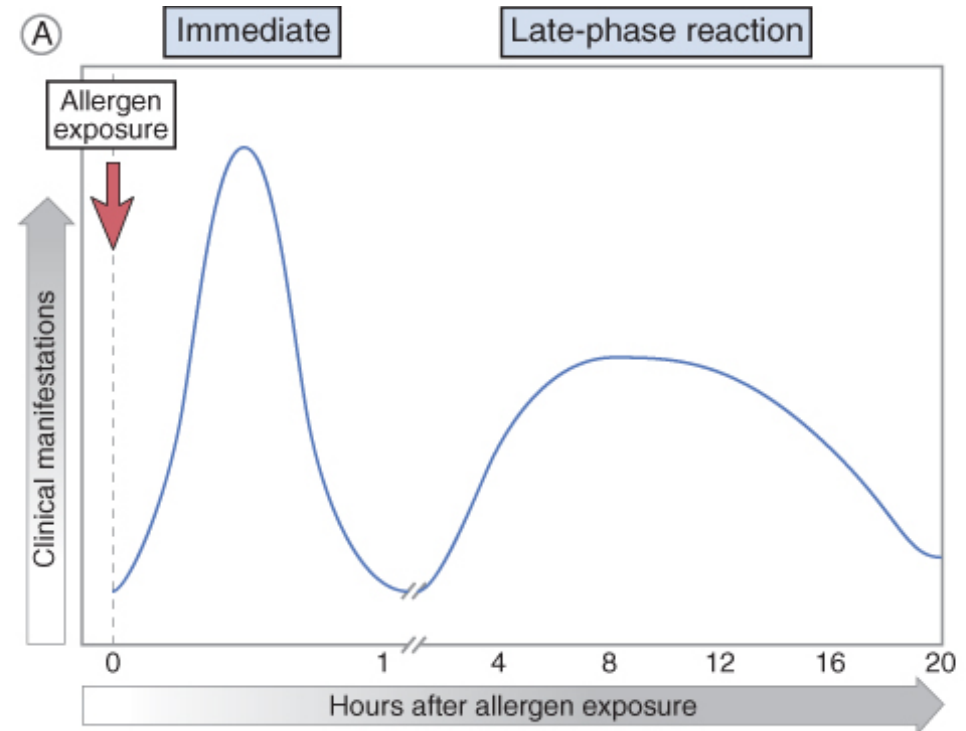
# Hypersenzitivní reakce typu I

- ✘ Vystavení organismu alergenu/antigenu
- ✘ Alergen stimuluje produkci  $T_H2$  buněk
- ✘  $T_H2$  buňky sekretují cytokiny:
  - IL-4 stimuluje B buňky - IgE
  - IL-5 „povolává“ eosinofily
  - IL-13 stimuluje produkci hlenu
- ✘ Žírné buňky váží IgE protilátky
- ✘ Alergen vytváří můstek přes IgE protilátky
- ✘ Dochází k degranulaci žírných buněk



# Hypersenzitivní reakce typu I

- × **časná fáze**
  - degranulace žírných buněk a bazofilů
- × **pozdní fáze**
  - infiltrace neutrofilů, eozinofilů, makrofágů, lymfocyty a bazofily



First exposure to allergen

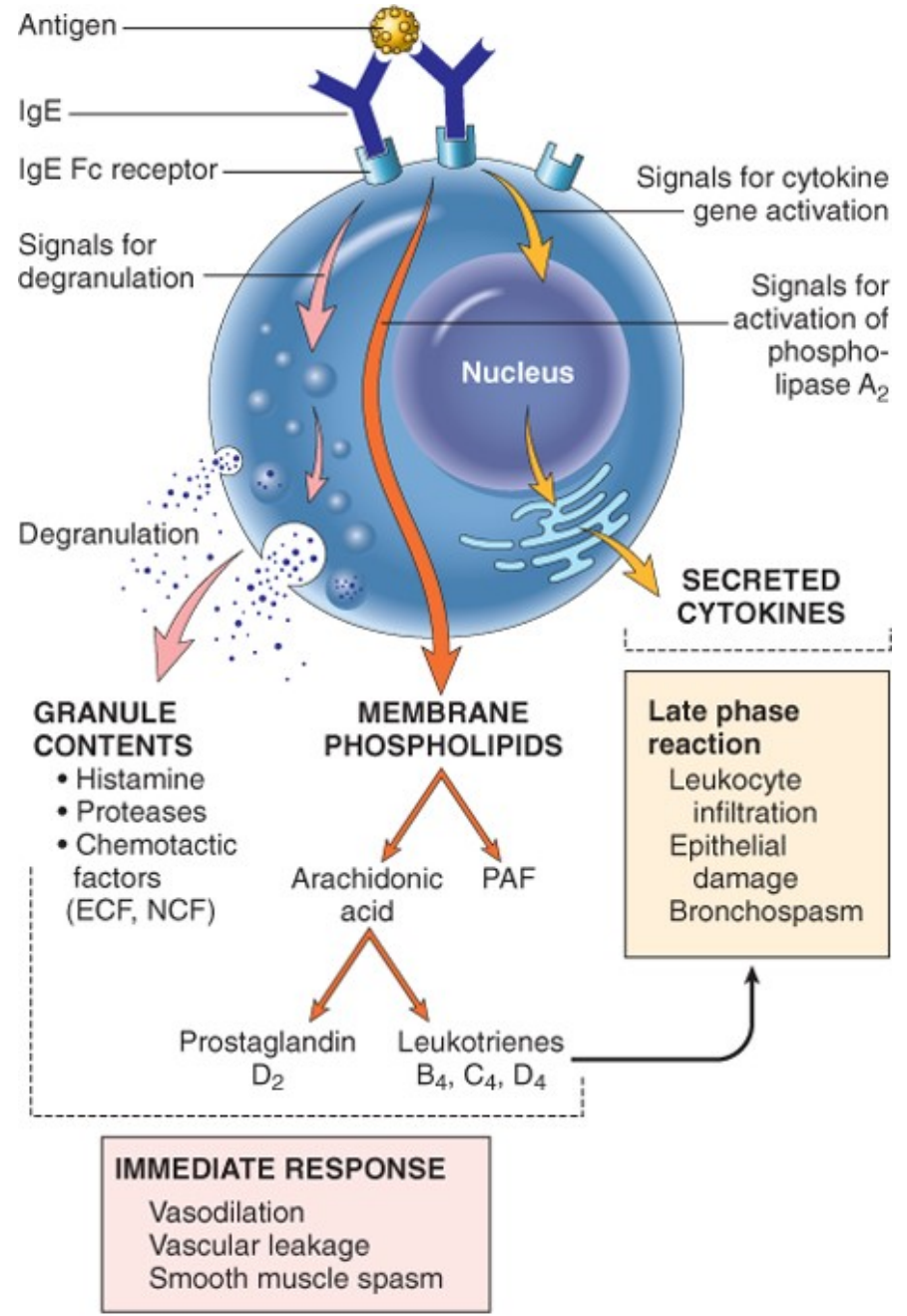
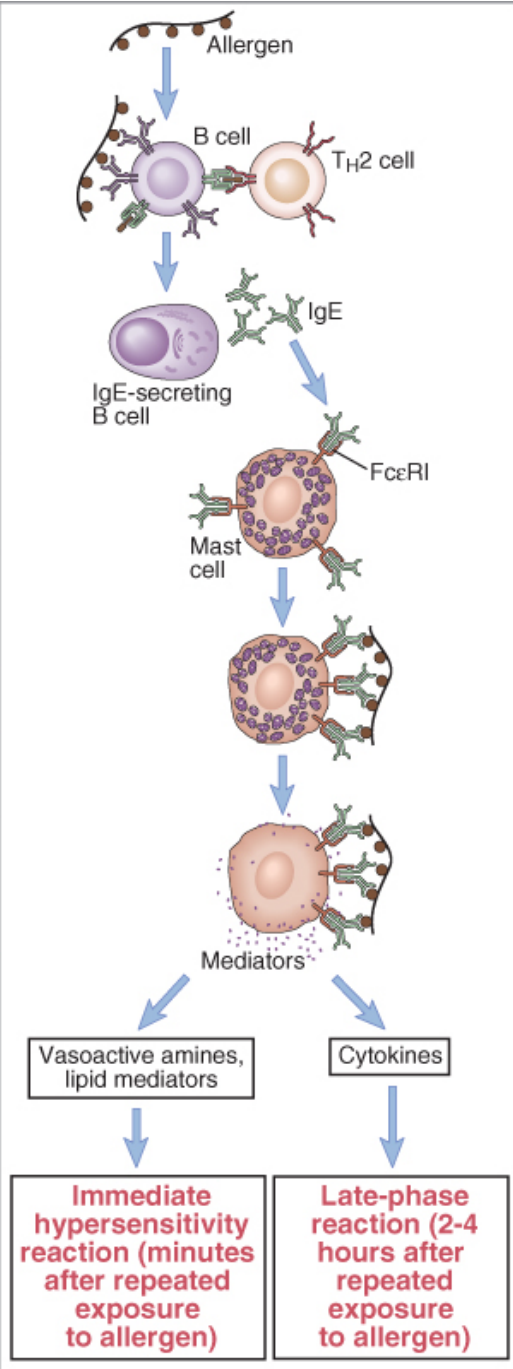
Antigen activation of T<sub>H</sub>2 cells and stimulation of IgE class switching in B cells

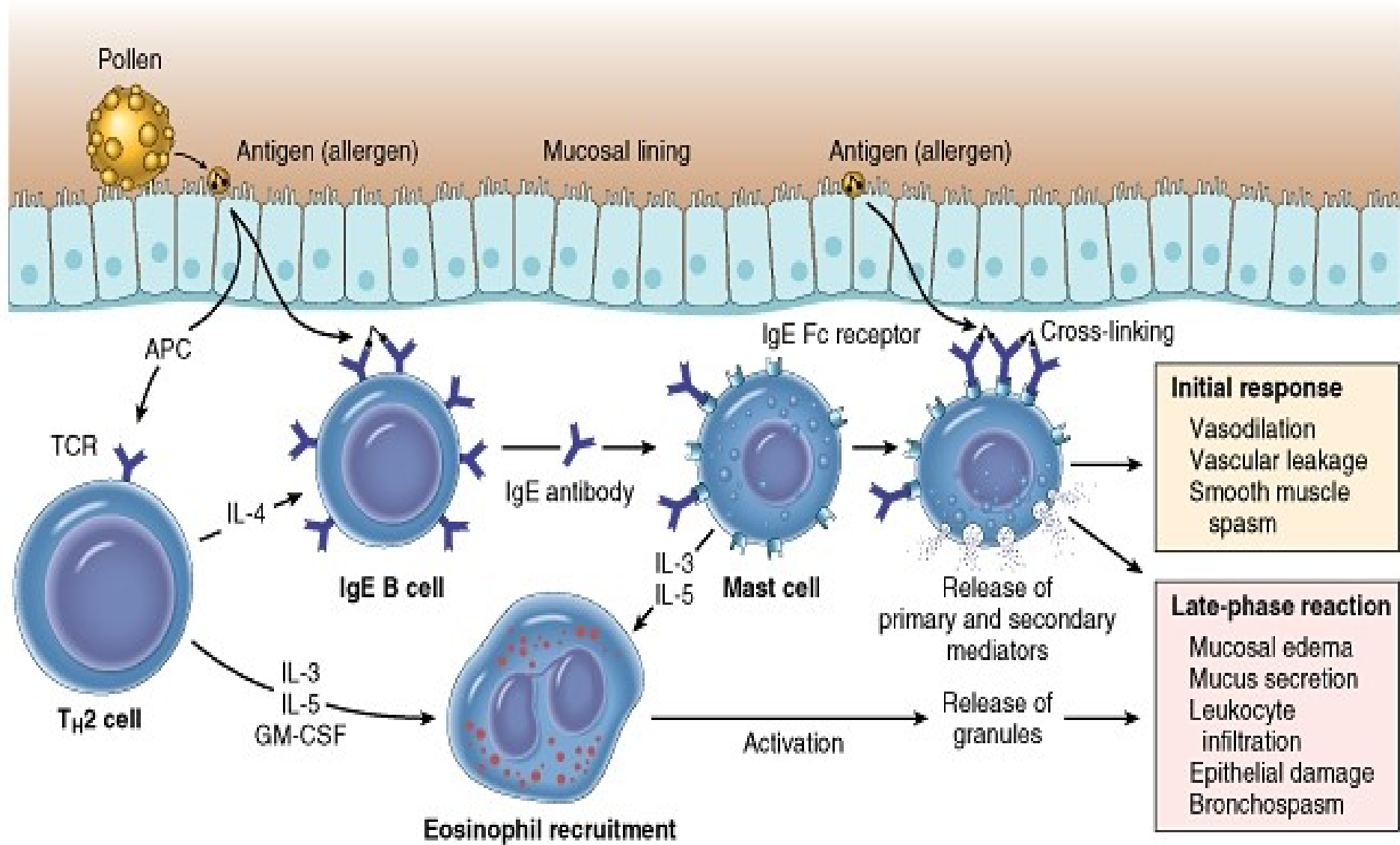
Production of IgE

Binding of IgE to FcεRI on mast cells

Repeated exposure to allergen

Activation of mast cell: release of mediators





Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

# Žírné buňky

- ✓ Žírné buňky a bazofily jsou z hlediska funkce podobné
- ✓ Bazofily cirkulují v krvi
- ✓ Žírné buňky jsou lokalizovány perivaskulárně

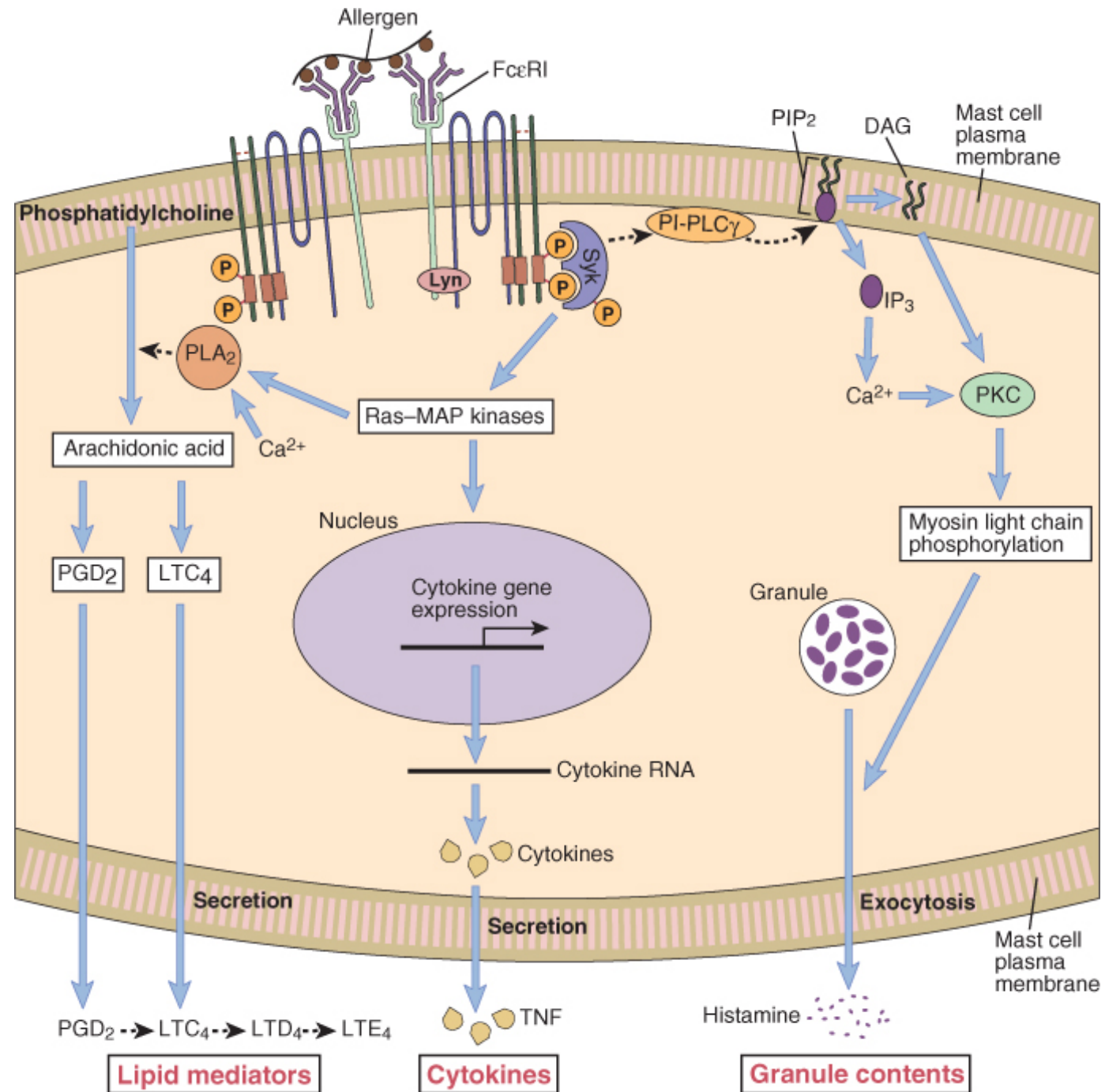
- V perivaskulárním prostoru sukutánně/submukózně
- Respirační systém, gastrointestinální trakt, kůže
- Aktivace žírných buněk vazbou antigenu na komplex IgE - FcεRI
- Odpověď žírných buněk na aktivaci
  - Degranulace – sekrece preformovaných mediátorů procesem řízené exocytózy
  - Produkce a sekrece derivátů kyseliny arachidonové (leukotrieny, prostaglandiny atd.)
  - Produkce a sekrece cytokinů a chemokinů

# Mediátory žírných buněk

- Biogenní aminy
  - histamin
- Enzymy
  - Serinové proteázy
- Deriváty kyseliny arachidonové
  - Prostaglandiny, leukotrieny
- Cytokiny, chemokiny
  - IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$

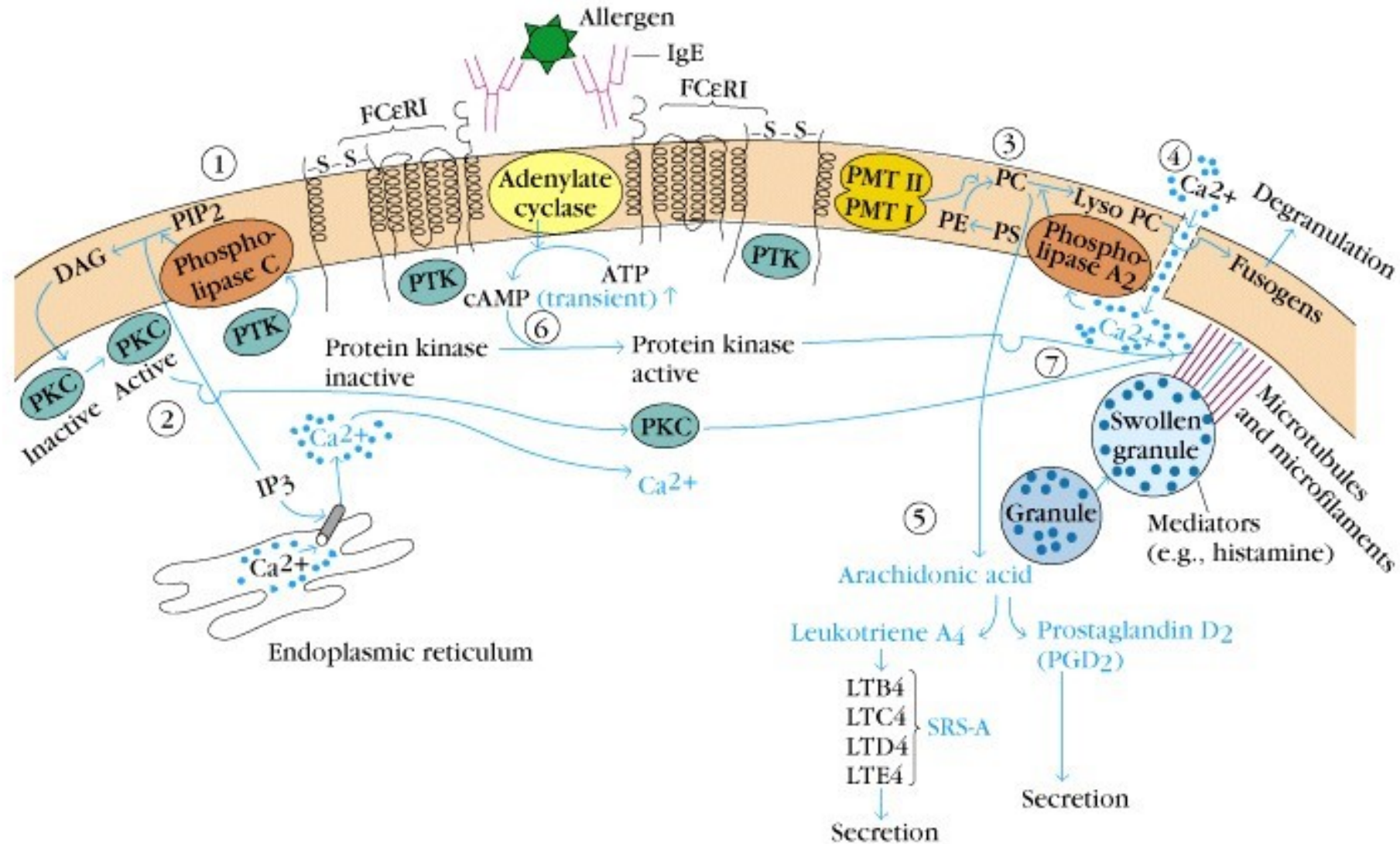


# Aktivace žírných buněk

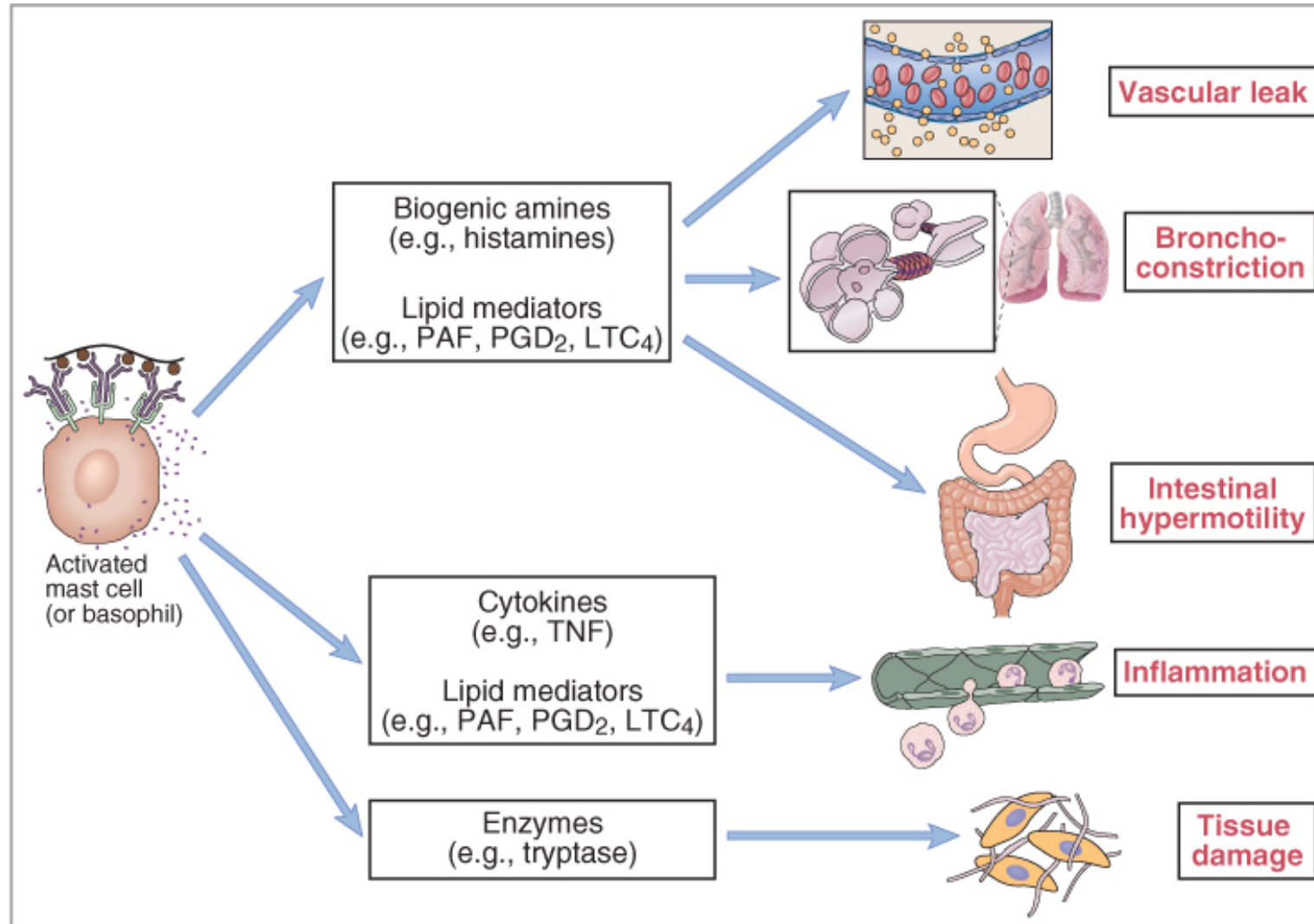




# Degranulace žírných buněk



# Biologické efekty mediátorů



# Biologický efekt of histaminu

## – H<sub>1</sub>-receptory

- Konstrikce hladké svaloviny
- Zvýšená permeabilita kapilár
- Dráždění sensitivních nervů
- Vazodilatace
- Produkce prostaglandinů

## – H<sub>2</sub>-receptory

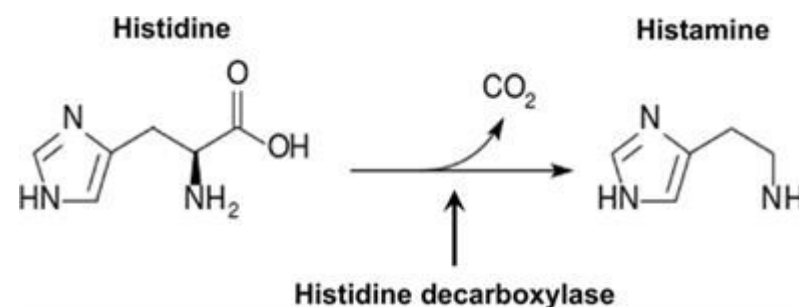
- Stimulace sekrece HCl v žaludku
- Pozitivně chronotropní a inotropní účinek
- Uvolnění histaminu z žírných buněk a bazofilů

## – H<sub>3</sub>-receptory (neurony)

- Regulační funkce – po aktivaci – pokles produkce H a jiných transmiterů v CNS

## – H<sub>4</sub>-receptory (eozinofily, kostní dřeň, plíce)

- Regulace činnosti imunitního systému



# Tkáňové efekty histaminu

## ➤ Kardiovaskulární systém

- Hypotenze
- Tachykardie
- Edém

## ➤ Respirační systém

- Bronchokonstrikce

## ➤ Gastrointestinální trakt

- Křeče, průjem, zvracení

## ➤ Skin

- Kopřivka

# Tkáňové efekty histaminu

## ➤ Kardiovaskulární systém

- Hypotenze
- Tachykardie
- Edém

## ➤ Respirační systém

- Bronchokonstrikce

## ➤ Gastrointestinální trakt

- Křeče, průjem, zvracení

## ➤ Skin

- Kopřivka

### **Konstrikce hladké svaloviny**

- ✓ Bronchospazmy  
Dýchací obtíže  
Svíravé pocity na hrudi  
Sípání
- ✓ Gastrointestinální systém  
Nauzea, zvracení  
Křeče, průjem
- ✓ Močový měchýř  
Močová naléhavost  
Močová inkontinence

### **Vazodilatace a zvýšená kapilární permeabilita**

- ✓ Edém, kopřivka, svědění
- ✓ Laryngeální edém  
Obstrukce dýchacích cest  
Dýchací obtíže  
Stridor
- ✓ Distribuční šok  
Vazodilatace  
Extravazace tekutin

# Effekty ostatních mediátorů

## Leukotrieny

LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>

- Bronchokonstrikce,
- Zvýšená kapilární permeabilita
- Pomalejší nástup než histamin, avšak déletrvající účinek

## Prostaglandiny

PG D<sub>2</sub>

- Vazodilatace
- Bronchokonstrikce
- Zvýšená kapilární permeabilita

## Kininy

- Vazodilatace
- Bronchokonstrikce
- Zvýšená kapilární permeabilita
- Stimulace endotelu k uvolnění vazoaktivních faktorů (Prostacyclin, NO)

## PAF - Platelet-Activating Factor

- Agregace destiček a uvolnění prozánětlivých mediátorů
- Vazodilatace
- Konstrikce hlaské svaloviny
- Zvýšená kapilární permeabilita

# Hypersenzitivní reakce typu I

## Klinická manifestace

### – Lokalizovaná reakce

- ✓ Astma bronchiale
- ✓ Alergická rýma
- ✓ Atopická dermatitida
- ✓ Potravinová alergie

### – Systémová (anafylaktická reakce)

- ✓ Generalizovaná, život ohrožující, šok

# Klinický obraz a manifestace

- Projevy závisí na:
  - stupni senzibilizace pacienta
  - místě vstupu do organismu
  - typu alergenu
  - alergenové potenci
- Sliznice, kůže
  - ✓ Erytém, exantém, pocit svědění, kopřivka, otoky
- Dýchací systém
  - ✓ Vodnatá rýma, kýchání, dráždění ke kašli, pocit cizího tělesa v hrdle, dechové potíže
- GIT
  - ✓ Zvracení, kolika, nucení na stolici, průjem





# Clinical picture and manifestation

- Kardiovaskulární systém
  - ✓ Palpitace, tachykardie, hypotenze, arytmie
- Urogenitální systém
  - ✓ Renální kolika
- Celkové symptomy
  - ✓ Zmatenost, porucha vědomí, křeče

## **Příčiny smrti**

- Laryngeální edém a bronchospazmy způsobující akutní respirační selhání >70%
- Kolaps kardiovaskulárního systému - 25%
- Jiné <5% - ?kolaps CNS? ?IM?

# Anafylaxe vs. anafylaktoidní reakce

## – Anafylaxe

- IgE mechanismus
- Nutnost senzibilizace

## – Anafylaktoidní reakce

- Není zprostředkovaná IgE mechanismem
- Zprostředkovaná anafylatoxiny
- Není nutná předchozí senzibilizace, může tedy vzniknout po prvním kontaktu s anafylatoxinem
- Klinické projevy a léčba obdobné jako u anafylaktické reakce

# Anafylatoxiny (histaminoliberátory)

- Uvolnění histaminu neimunologickým mechanismem nebo aktivace komplementu
- Hmyzí jed
- Jodové kontrastní látky
- Léky
  - Antibiotika (vankomycin)
  - Myorelaxancia (atrakurium, mivakurium)
  - Opioidy (morfin, kodein)
  - Thiobarbituráty

# Komplement

- **Aktivace imunologickým (klasická cesta) a neimunologickým (alternativní a lektinová cesty) mechanismem**
- složky C3a, C4a, C5a působí jako **anafylatoxiny**
  - způsobují degranulaci žírných buněk, uvolnění histaminu, zvýšenou propustnost cév
- C5a iniciuje leukocytární chemotaxi, aktivaci a agregaci
- Agregované leukocyty působí mikrovaskulární obliteraci v různých orgánech, kde spouští zánětlivou reakci a s ní spojené poškození (volné kyslíkové radikály, proteolytické enzymy, prozánětlivé cytokiny)

# Léčba

## – Adrenalin i.v.

Stimuluje produkci cAMP vazbou na B-receptory žírných buněk (cAMP inhibuje uvolňování histaminu)

## – Korticosteroidy i.v.

Inhibují syntézu leucotrienů

Inhibují leukocytární infiltraci

Inhibují produkci cytokinů

## – Antihistaminika

Blokace H1 and H2 receptorů na cílových buňkách

# Souhrn

- 4 typy hypersenzitivity
- 3 typy zahrnují protilátky
- Anafylaxe je zprostředkovávaná IgE mechanismem
- Anafylaktoidní reakce není závislá na IgE

# Souhrn

- Anafylaxe
  - Bronchospazmy
  - Vazodilatace, zvýšená kapilární permeabilita
  - Související kolaps kardiovaskulárního systému
  - Kopřivka

# Souhrn

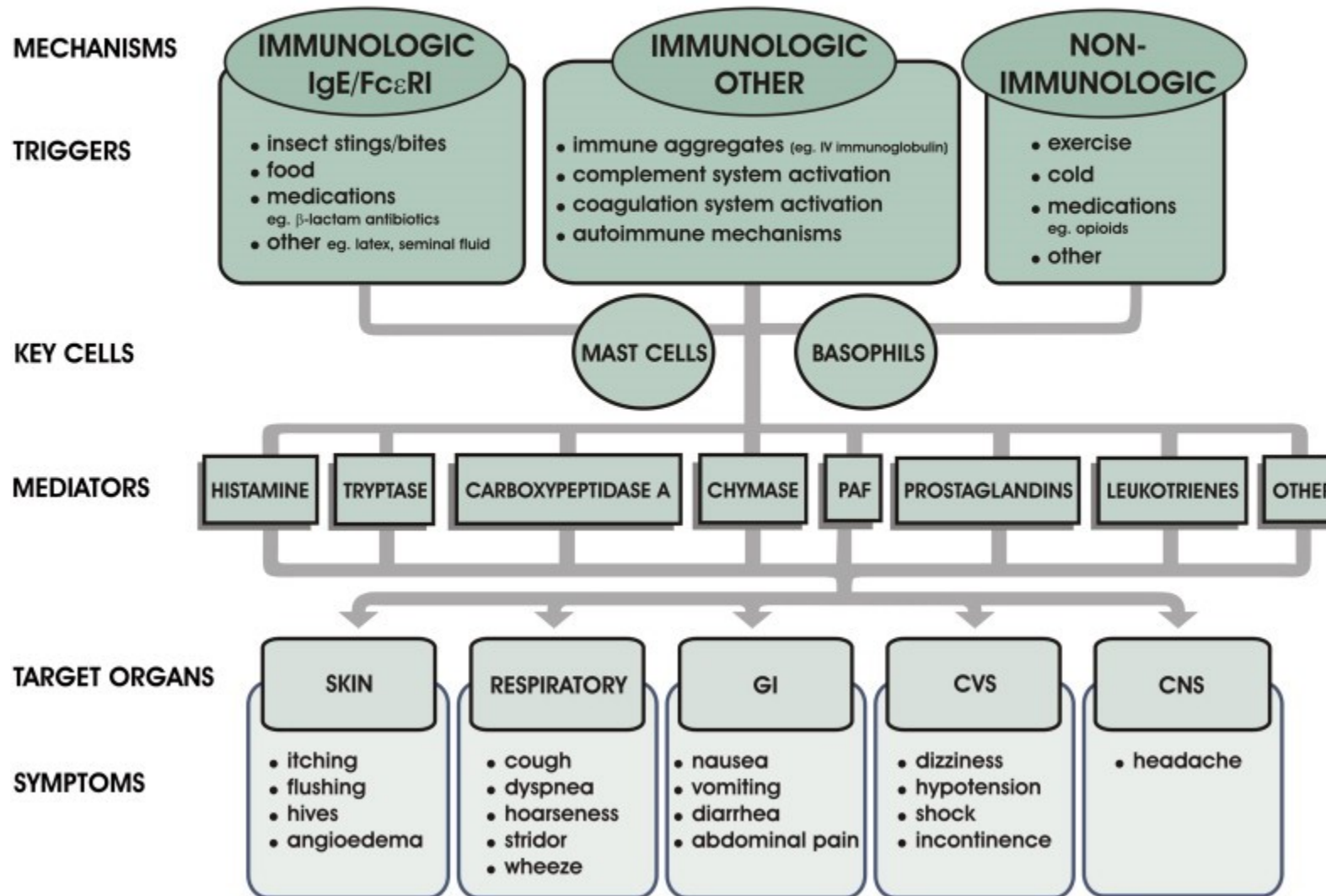
## – Mediátory

- Histamin
- Leukotrieny & Prostaglandiny
- Kininy
- PAF
- Komplement



A

# ANAPHYLAXIS PATHOGENESIS



Simons FER. 9. Anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121:S402–S407.

M U N I

M E D