

# Imunologická přecitlivělost

Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU  
FN u sv. Anny v Brně

## Definice

# Přecitlivělost (hypersenzitivita)

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

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

- **Reakce I. typu** = časná přecitlivělost, atopická přecitlivělost (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)

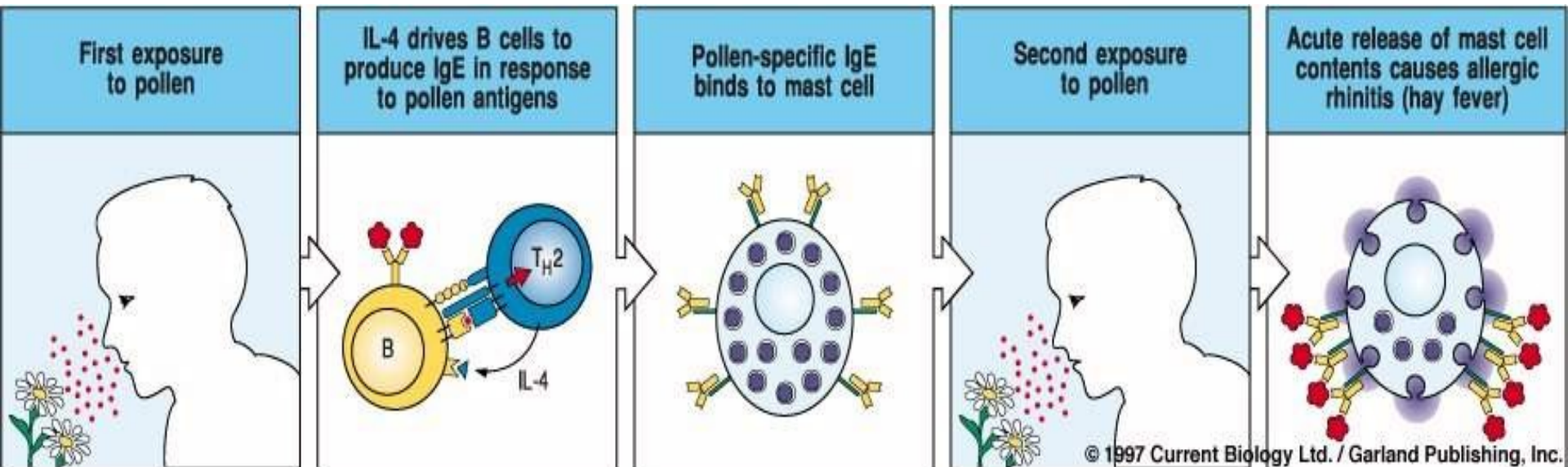
# Definice

## Alergen

- **Alergen** exogenní antigen, který predisponovaných osob vyvolává abnormální (alergickou) reakci
- Chemicky glykoproteiny a proteiny

# Patofyziologie

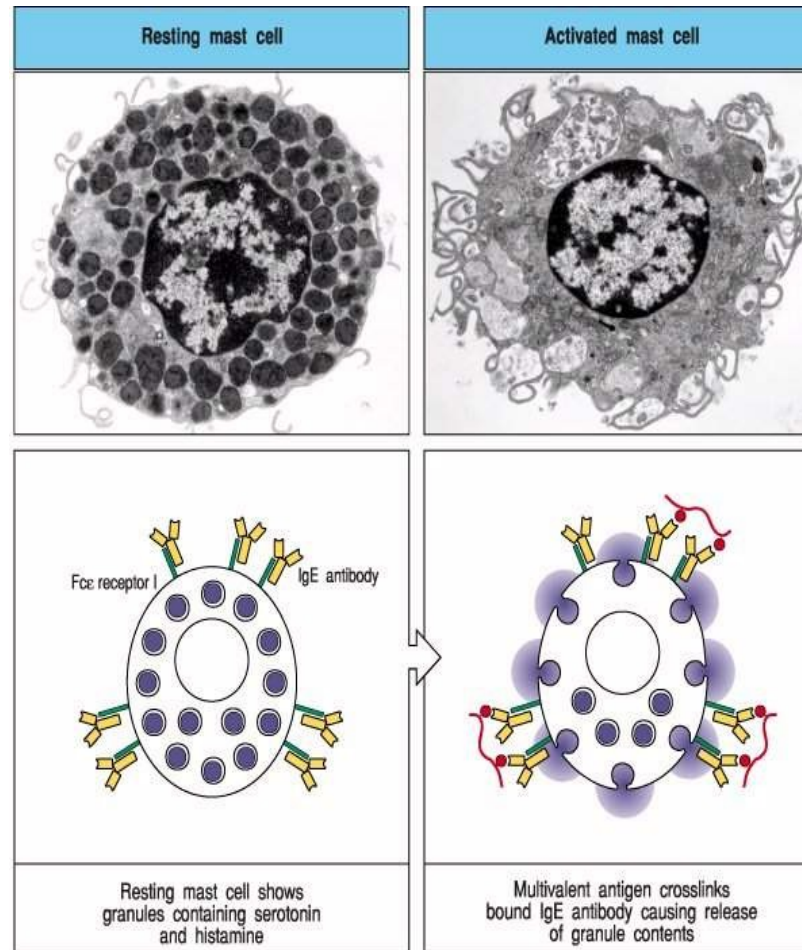
## Alergická reakce I. typu



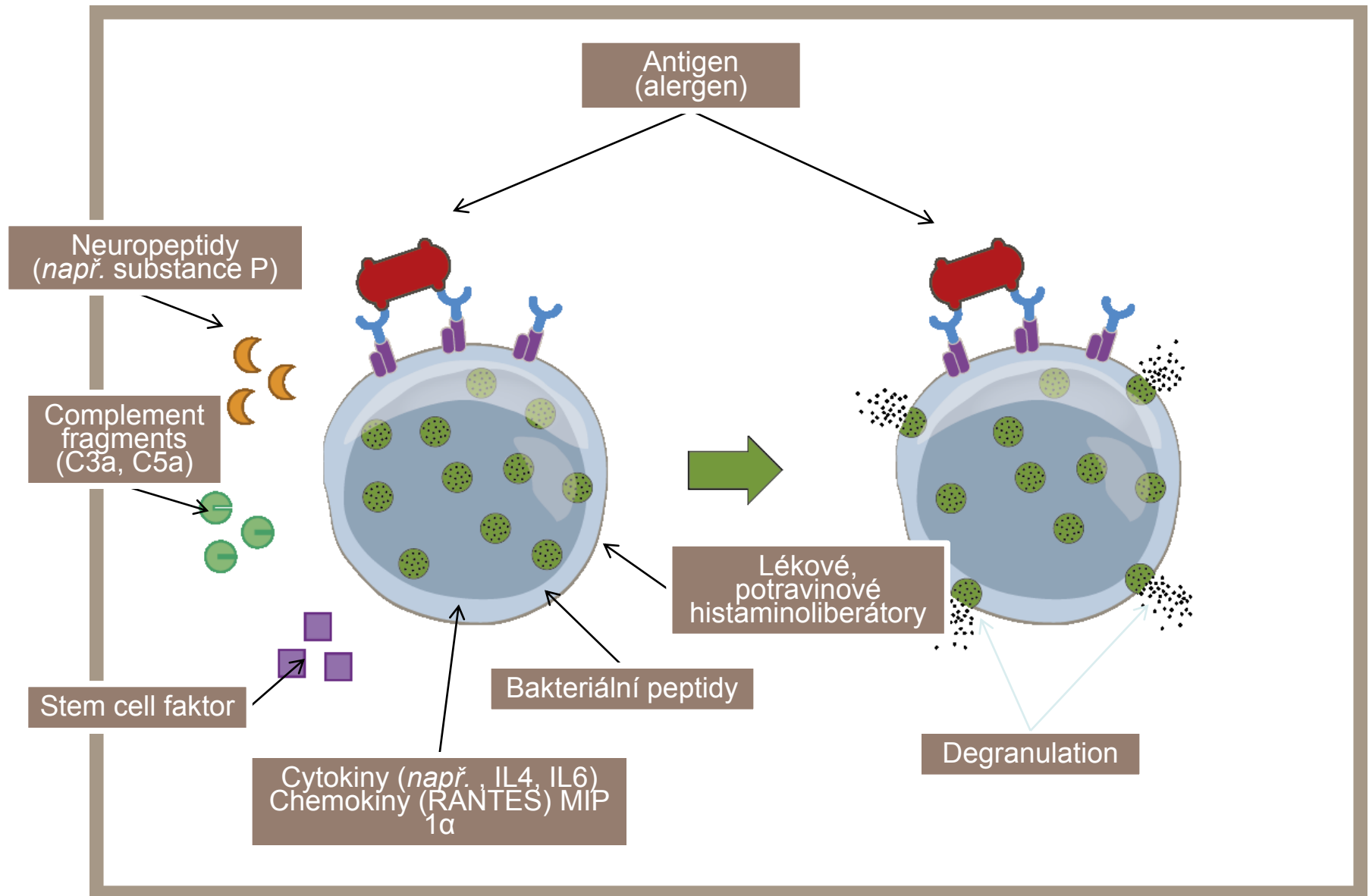
Bezpriznaková senzibilizace (senzitivace)

Klinicky manifestní onemocnění

# Mastocyt (žírná buňka)

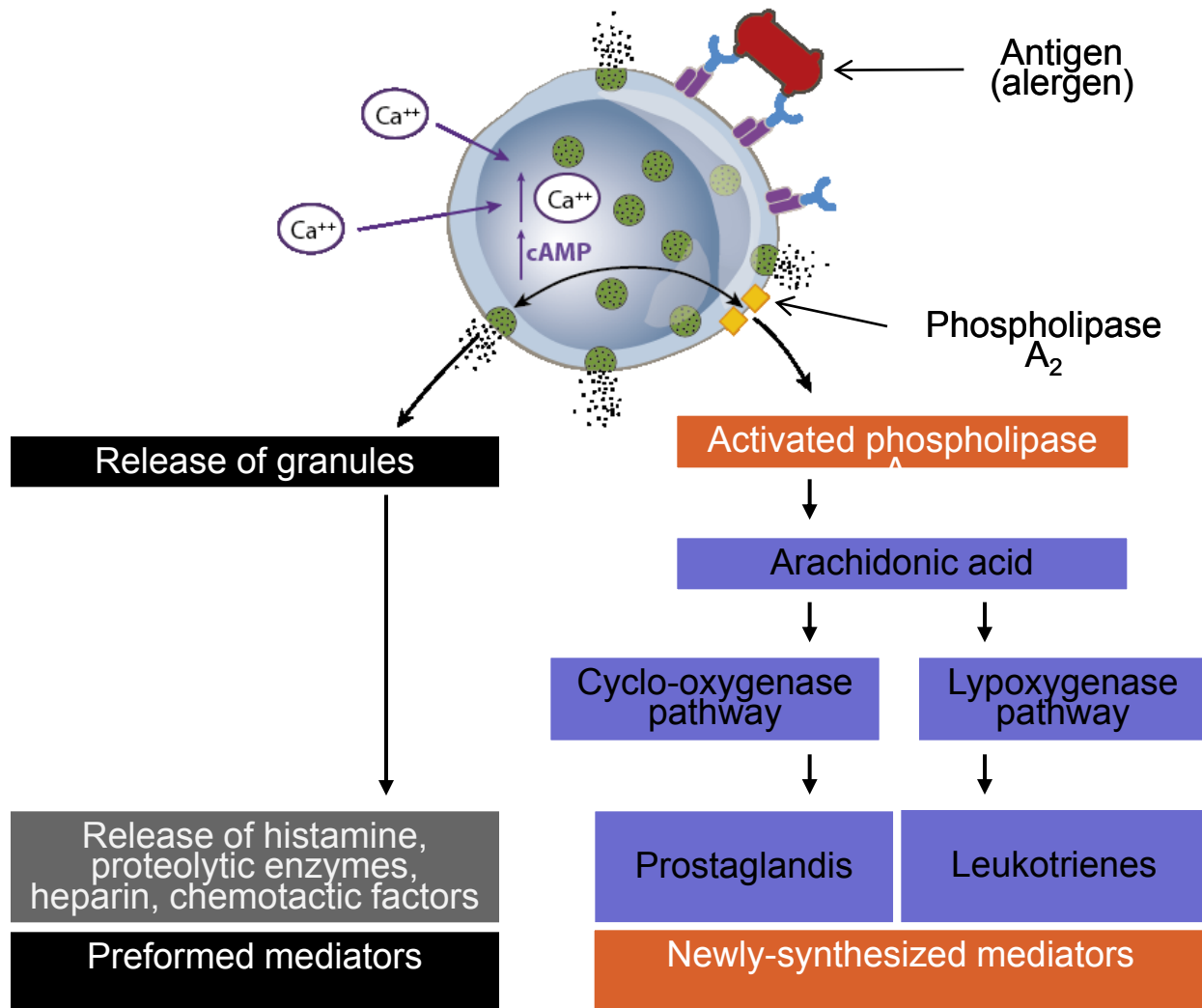


# Žírná buňka může aktivována nejen alergenem ale řadou jiných stimulů



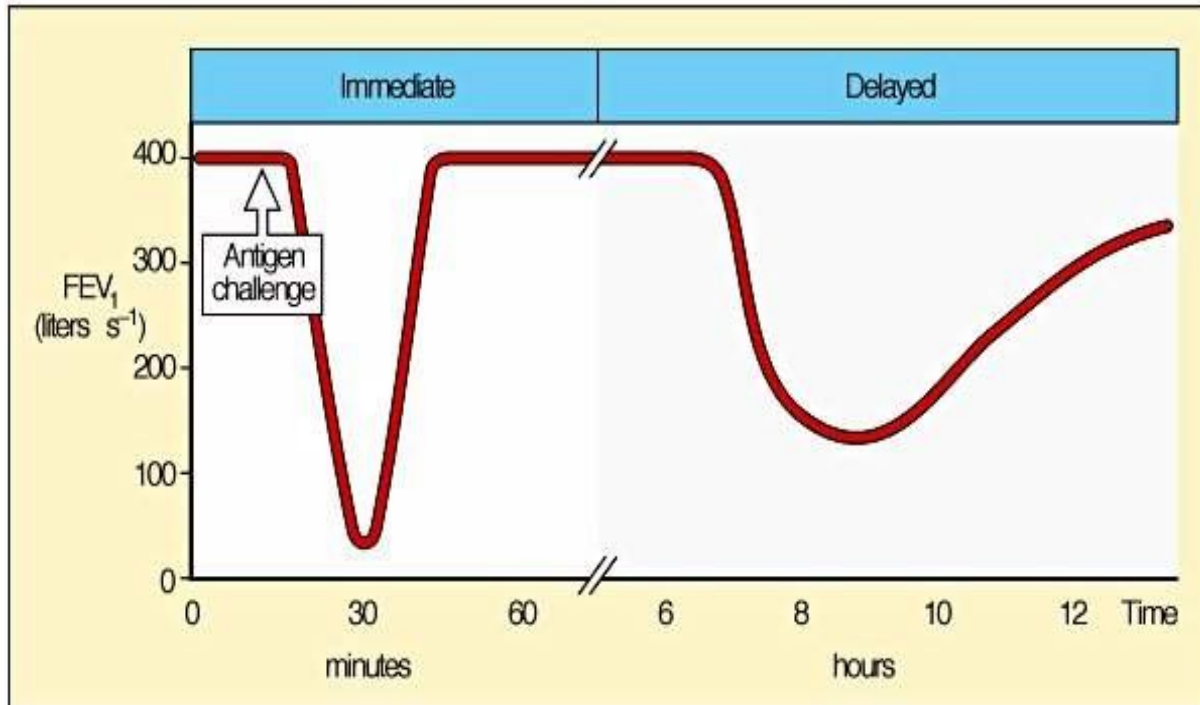
# Následky aktivace žírné buňky

## Mediátory časné a pozdní reakce





# Okamžitá a pozdní fáze alergické reakce



# Mediátory žírných buněk

- Preformované: Histamin, heparin, tryptáza...
- Nově syntetizované: leukotrieny, prostaglandiny
- Cytokiny: TNF- $\alpha$  (stimulace zánětu), TGF- $\beta$ , IL-5 (stimulace tvorby eozinofilů), IL-6 (mj stimulace tvorby imunoglobulinů, včetně IgE).

# Biologické efekty histaminu

- **H1:** zvýšení permeability postkapilárních venul, vasodilatace, zvýšení tvorby hlenu nosní sliznicí, kontrakce hladké svaloviny bronchů, zažívacího traktu a dělohy,
- **H2:** zvýšení sekrece žaludeční šťávy, zvýšená produkce hlenu v dýchacích cestách

# Eosinofilní granulocyty

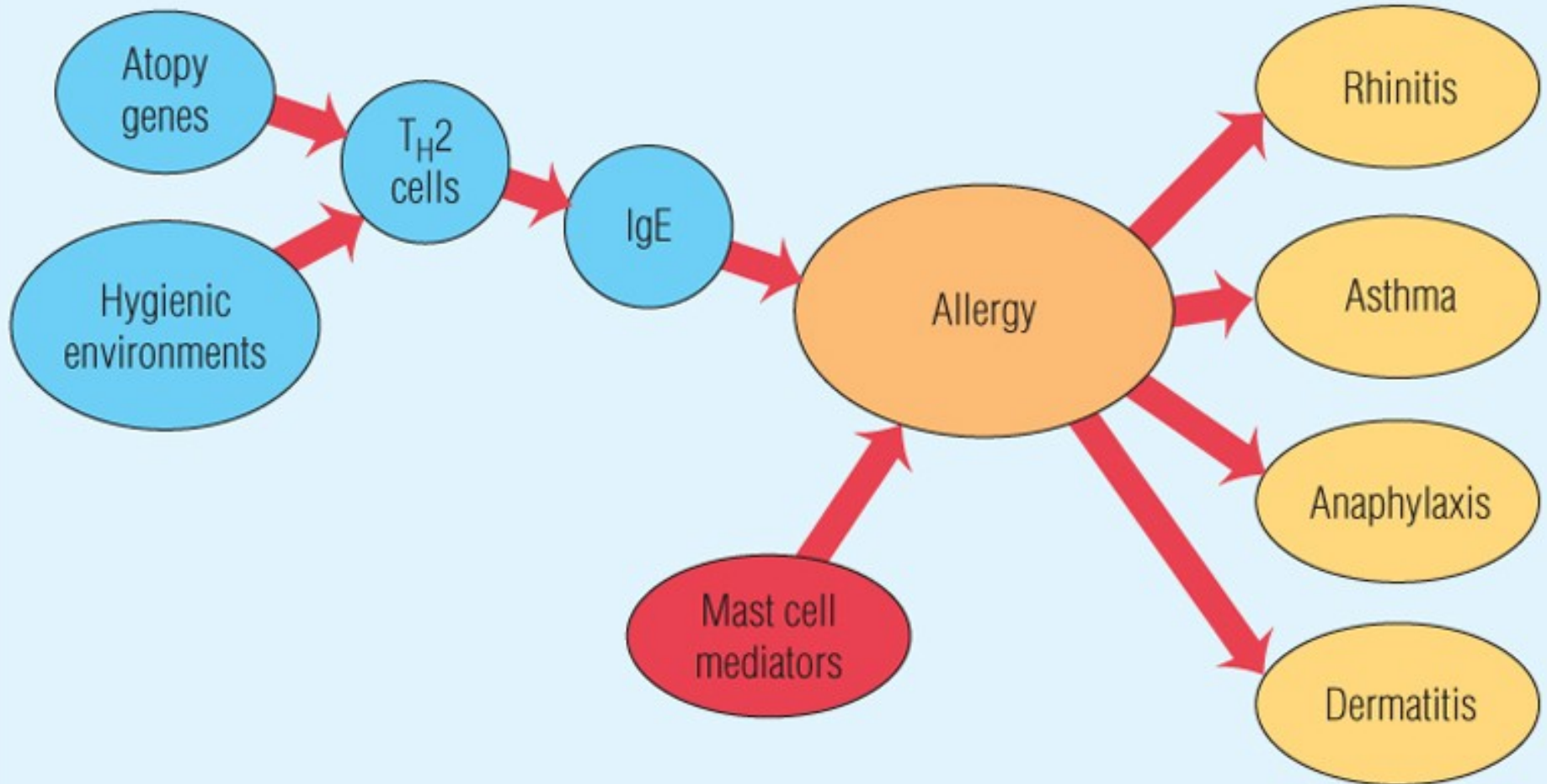
- **Hypersenzitivitu I. typu doprovází většinou eosinofilní zánět tkání.**
- **Eosinofily produkují řadu toxických produktů: major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDNT), eosinophil peroxidase (EPO) - jedná se o proteiny toxické pro řadu buněk, včetně epitelii dýchacích cest.**

# 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



# Klinická manifestace I typu alergie



# Klinické projevy atopické přecitlivělosti

- Alergická konjunktivitida
- Alergická rýma
- Astma bronchiale
- Alergie GIT traktu
- Kopřivka a angioedém
- Atopický ekzém
- Anafylaktický šok



# Alergická konjunktivitida



<http://www.healthcentral.com/allergy/h/toddler-and-conjunctivitis.html>

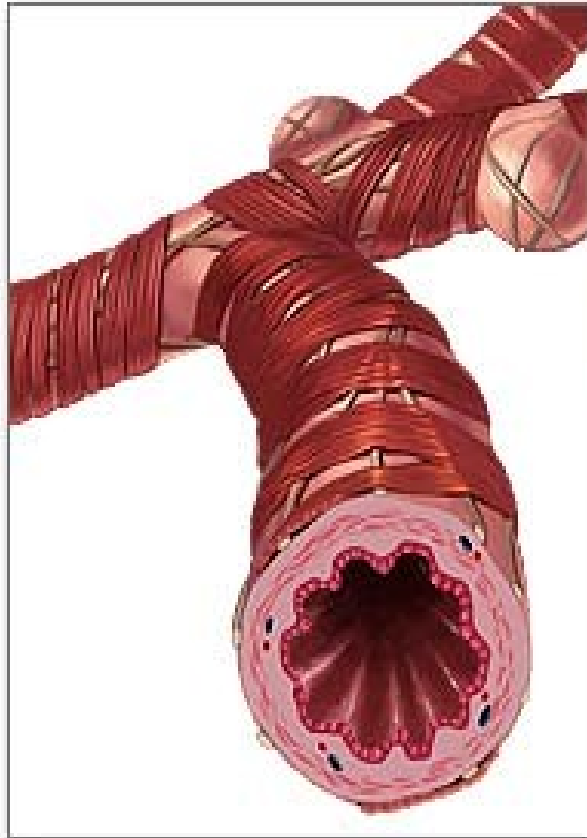
# Alergická rýma

- Alergická rýma (AR) je zánětlivé onemocnění nosní sliznice.
- Příznaky jsou: převážně svědivá iritace nosní sliznice, kýchání, vodnatá hypersekrece a obturace nosu.
- Chronická rýma je definována přítomností alespoň dvou uvedených příznaků minimálně 1 hodinu denně po většinu dní.
- Prevalence alergické rýmy podle různých zdrojů kolísá od 10 do 20% .

# Astma bronchiale

- Definice: Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, ve kterém se účastní mnoho buněčných populací a buněčných produktů. Většinou dominuje eosinofilní zánět.
- Chronický zánět je spojen s průduškovou hyperreaktivitou a vede k opakujícím se epizodám pískotů, dušnosti, tíže na hrudi a kašle, zvláště v noci nebo časně ráno.
- Tyto epizody jsou obvykle spojeny s variabilní obstrukcí, která je reverzibilní buď spontánně nebo po léčbě.

Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



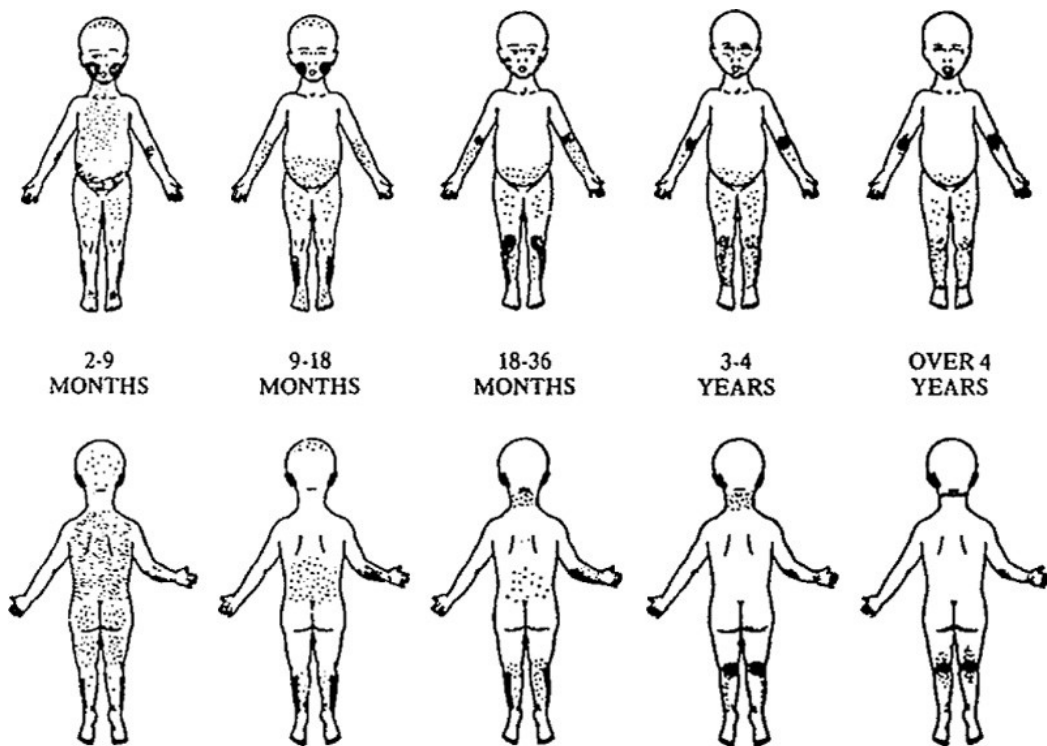
# Kopřivka

- Kopřivka (urtikárie) je monomorfní exantém charakterizovaný prchavým výsevem pomfů (zarudlé, svědivé, vystouplé), způsobeným otokem kůže



# Atopický ekzém

- Atopický ekzém (atopická dermatitida) je neinfekční kožní zánětlivé onemocnění



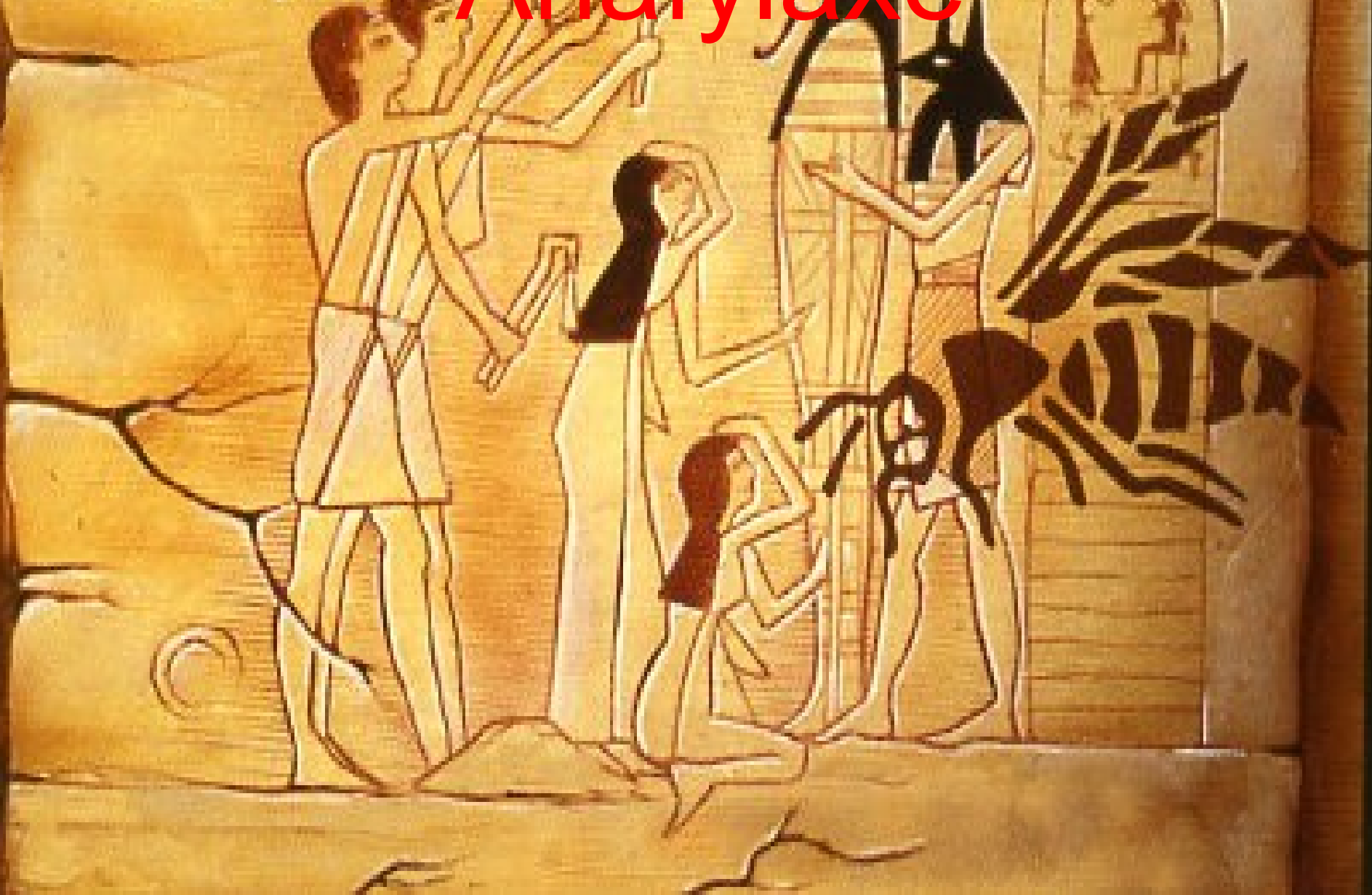
Mosby items and derived items © 2006 by Mosby, Inc.



<http://www.dermanet.cz/cs/vzdelavani/muj-zivot-s-ekzemem/>

2641 BC

Anafylaxe



# Anafylaxe definice

- Anafylaktická reakce (anafylaxe) je akutní alergická reakce, vznikající nejčastěji na podkladě imunopatologické reakce I.typu mediované protilátkami IgE.
- Nejtěžší, život ohrožující formou anafylaktické reakce je anafylaktický šok.
- Potraviny, léky , hmyzí jedy , diagnostické a léčebné alergenové extrakty (vakcíny), latex...



# Anafylaktický šok - projevy

**Tachykardie, hypotenze, arytmie, srdeční zástava**

**Závratě, bolesti hlavy, mdloby, ztráta vědomí**

**Dušnost, sípání, otok dýchacích cest, zástava dechu, cyanóza**

**Kopřivka, svědění, otok rtů a jazyka**

**Nosní kongesce, kýchání, chraptot, laryngeální edém, kašel**

**Nausea, zvracení, průjem, křečovitě bolesti břicha, průjem**

**Děložní křeče**

**Nutno odlišit od vasovagální reakce (např způsobené strachem)- nacházíme spíše bradykardii než tachykardii, nejsou přítomny příznaky mimo oběhovou soustavu.**

# Anafylaktický šok - spouštěče

Potravinové alergeny (až 30% smrtelných příp.)

Hmyzí jed (žihadlo, u 3% dosp., a 1% dětí)

Léky (antibiotika, nesteroidní antiflogistika,  
lokální anestetika)

Latex

Námaha

Idiopatická anafylaxe

# Anafylaktický šok – první pomoc

*Uložit pacienta do protišokové polohy!*

*K zabránění zástavy dýchání a činnosti srdce při těžkých anafylaktických reakcích je nutné podat co nejrychleji - intramuskulárně adrenalin*

Autoinjektory – u dětí 0,15 mg  
u dospělých 0,3 mg  
v případě potřeby za 5-15 min. opakovat

# Imunopatologické reakce II. typu (cytotoxický typ přecitlivělosti)

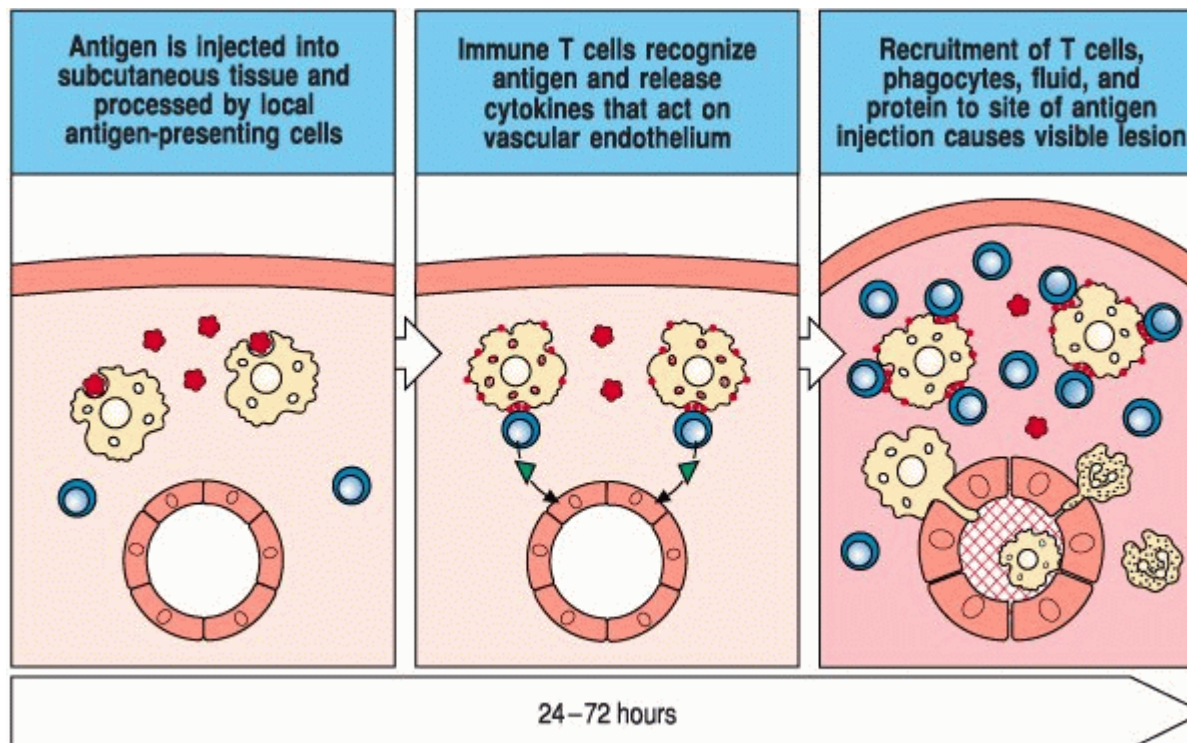
- IgG nebo IgM protilátky
- Cytotoxicita je způsobena aktivací komplementového systému, mechanismem ADCC nebo opsonizací.
- Uplatňuje se u autoimunitních chorob (cytotoxický efekt autoprotilátek),  
u hemolytických reakcí způsobených protilátkami proti krevním skupinám
- Do této skupiny bývá řazen i patogenetický účinek antireceptorových protilátek, např. u myasthenia gravis)

# Imunokomplexová onemocnění (III. typ imunopatologické reakce)

- Jsou způsobena ukládáním imunokomplexů mimo místa jejich normálního metabolismu.
- V případě, že imunitní komplexy cirkulují v krvi (malé, rozpustné imunokomplexy někdy při nadbytku antigenu), dochází k jejich ukládání hlavně do stěny cév nebo glomerulů.
- Méně často se setkáváme s onemocněními způsobenými imunokomplexy deponovanými v místě svého vzniku (obrovské imunokomplexy při nadbytku precipitujících protilátek).
- Aktivací komplementového systému a fagocytujících buněk vyvolávají imunokomplexy lokální zánětlivou reakci.

# Reakce pozdní (IV., delayed, buněčné) přecitlivělosti

Patogeneticky se uplatňují T-lymfocyty ( Th1 a často makrofágy nebo Tc lymfocyty)



# Příklady chorob, v jejichž patogenezi se uplatňuje buněčný (IV.) typ přecitlivělosti

- Kontaktní ekzém (např. IV. typ přecitlivělosti na nikl)
- Často přecitlivělost na kovy a různé dentální materiály
- Kavítace při tuberkulóze
- Sarkoidóza
- Některé typy vaskulitid
- Autoimunitní choroby v jejichž patogenezi hrají důležitou roli T-lymfocyty (RS)

# Přecitlivělost IV. typu na nikel





# Imunodeficitní stavy

Jiří Litzman

# Imunodeficitní stavy

- Primární
  - Následek genetické poruchy
  - Obvykle závažné, poměrně řídké
- Sekundární
  - Důsledek jiného onemocnění, léčby, malnutrice, infekce, stresu...
  - Velmi časté, s výjimkou AIDS a granulocytopenií obvykle mírně probíhající

# Klinická manifestace imunodeficiencí

- Výskyt závažných infekčních komplikací: pneumonie, sinusitidy, meningitidy, abscesy.
- Infekce mohou být způsobeny atypickými agens (oportunními patogeny).
- Infekce špatně odpovídají na konvenční léčbu.
- Zvýšená frekvence banálních infekcí.
- Častěji než v běžné populaci se objevují některá nádorová onemocnění.

## Varovné známky primárních imunodeficiencí

- **Otitis media čtyřikrát a častěji za rok**
- **Pneumonie alespoň dvakrát do roka**
- **Opakující se infekce hluboko v tkáních nebo na neobvyklých místech (svaly, játra)**
- **Infekce vyvolané oportunními mikroby**
- **Abnormální reakce na živé vakcíny**
- **Neúspěch cílené antibiotické terapie**
- **Rodinná anamnéza**

# Těžký kombinovaný imunodeficit (SCID)

Deficit T- i B-lymfocytů

**SCID, t-GVHR, generalizovaný BCG-itis**



# SCID

## nejčastější klinické příznaky

- Porucha funkce T- i B- lymfocytů
- Velmi časný nástup obtíží - první měsíce života
- Závažné a obtížně léčitelné infekce zejména bronchopulmonální, pokašlávání neodpovídající na běžnou antibiotickou léčbu
- Chronické průjmy, ne vždy lze prokázat etiologické agens.
- Kožní infekce, exantémy
- Neprospívání i při nepřítomnosti průjmů
- V současné době by případy měly být zachyceny neonatálním screenigem (TREC, KREC).

# Poruchy tvorby protilátek

- Projevují se především komplikovanými a častými infekcemi dýchacích cest.
- Mohou se objevit i meningitidy nebo průjmy.
- Kauzálním agens většiny infekcí jsou opouzdřené bakterie (Haemophilus, Pneumokok..).



# Běžná variabilní imunodeficience (CVID)

- Hypogamaglobulinémie manifestující se v jakémkoliv věku, obvykle až v dospělosti.
- Dominují příznaky infekcí dýchacích cest - opakované sinusitidy, pneumonie, bronchitidy. Může dojít k vývinu bronchiektázií a/nebo plicní fibrózy.
- Někteří pacienti udávají i častější průjmy, případně jiné lokalizace infekcí.
- Častý je výskyt autoimunitních chorob - hlavně perniciozní anémie.
- Laboratorně nacházíme pokles hladin imunoglobulinů, B- lymfocyty bývají přítomny.

# Selektivní deficit IgA

- Prevalence v naší populaci 1:400 osob.
- Většina IgA deficitních osob je zcela bez klinických obtíží.
- Klinickou manifestací je nejčastěji zvýšená náchylnost k banálním respiračním infekcím, hlavně v předškolním věku.
- Je prokázán i zvýšený výskyt autoimunitních chorob, snad i alergií.
- Pozor na výskyt anti-IgA protilátek!

# T-lymfocytární primární imunodeficity

- Většinou v kombinaci s dalšími neimunodeficitními příznaky.
- Náchylnost k virovým, mykotickým a mykobakteriálním infekcím.

# DiGeorgeův syndrom

- Frekvence se udává až 1:4000 porodů
- Porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlípky.
- Poruchy vývoje srdce a velkých cév- Fallotova tetralogie, truncus arteriosus, interrupce aortálního oblouku, aberantní pravá a. subclavia.
- Porucha vývoje příštitných tělísek → hypokalcemické křeče.
- Porucha vývoje thymu → T-lymfocytární imunodeficit.
- Typická facies: dozadu rotované a nízko posazené uši, mikrognacie, hypertelorismus, široké a krátké philtrum.
- Diagnóza: mikrodelece 22q11.2 .

# DiGeorgeův syndrom



# Deficience komplementového systému

- C1-C4 : častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like), náchylnost k pyogenním infekcím.
- C3-C9: zejména náchylnost k pyogenním infekcím. U deficitu C9 jsou typické opakované meningokové meningitidy.

# Hereditární angioedém

- Způsoben deficitem C1 INH
- Dominantně dědičný
- Dochází k nekontrolované aktivaci komplementového systému při traumatech, stomatologických výkonech, infekcích, menstruaci...
- Vazoaktivní peptidy (C3a, C5a, ale zejména bradykinin) způsobují zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edému.
- Klinické příznaky- nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše
- Obvyklá léčba otoků – antihistaminika, steroidy.. jsou neúčinné.



## HEREDITÁRNÍ ANGIOEDÉM (HAE)

- vrožený deficit C1-INH
- C1-INH reguluje
  - komplement
  - kinin/kallikrein
  - koagulační systém
- edém postihuje (ataky):
  - respirační trakt
  - gastrointestinální trakt
  - podkoží



# Poruchy fagocytózy

- Manifestací je především sklon ke tvorbě abscesů (případně flegmón).
- Ze stomatologický problémů jsou na prvním místě závažné gingivitidy, stomatitidy
- Z mikrobů se uplatňují především bakterie a plísňe.

# Další dobře definované imunodeficity

- Většinou komplexní vrozené imunodeficity doprovázené dalšími neimunodeficitními příznaky.

# Léčba primárních imunodeficiencí

- SCID a další těžké kombinované imunodeficiency: transplantace hematopoetických buněk, pokusy o genovou terapii.
- Protilátkové imunodeficiency: imunoglobulinová substituce
- Někdy antibiotická profylaxe

# Sekundární imunodeficity

- Poruchy metabolismu - urémie, diabetes, malnutrice
- Iatrogenní vlivy - cytostatika, imunosuprese
- Nádorová onemocnění
- Virová onemocnění - AIDS, spalničky, CMV infekce, infekční mononukleóza
- Splenektomie
- Stres
- Úrazy, operace, celková anestézie

# Imunodeficiencie po splenektomii

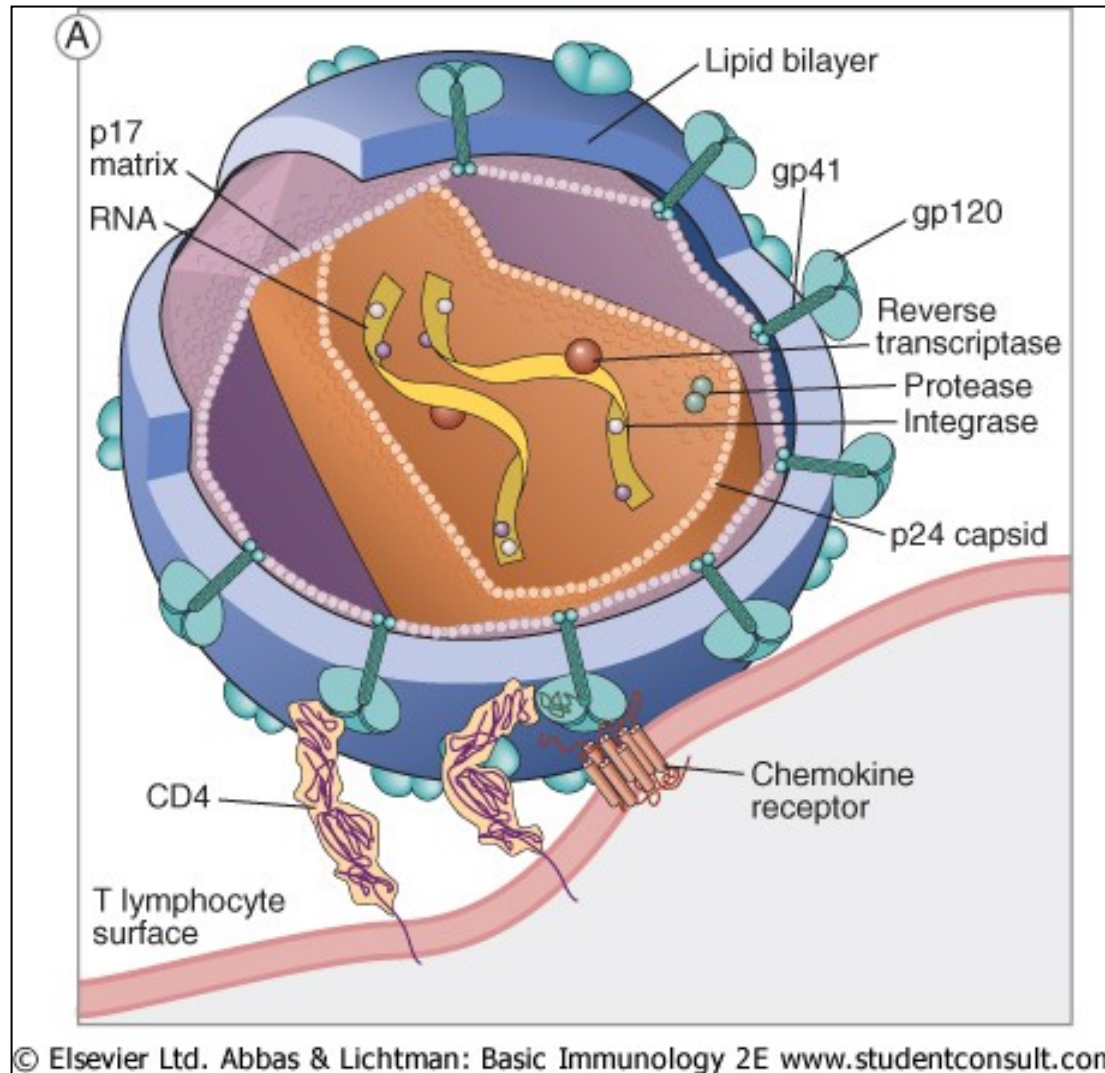
- Způsobena poruchou fagocytózy ve slezině i na periferii (deficit tuftsinu), snížená tvorba antipolysacharidových protilátek.
- Nejzávažnější komplikací je rozvoj hyperakutní pneumokové sepse.
- Prevence: očkování proti pneumokokovi, Haemophilu influenzae B a meningokokovi, profylaktické podávání PNC.

# Onemocnění způsobené HIV

# Způsob přenosu HIV

- 1. Sexuálně** - nechráněným stykem s HIV+
- 2. Parenterálně** - nitrožilní narkomané, příjemci krve a krevních derivátů
- 3. Vertikálně** - z HIV+ matky na dítě

# Struktura HIV





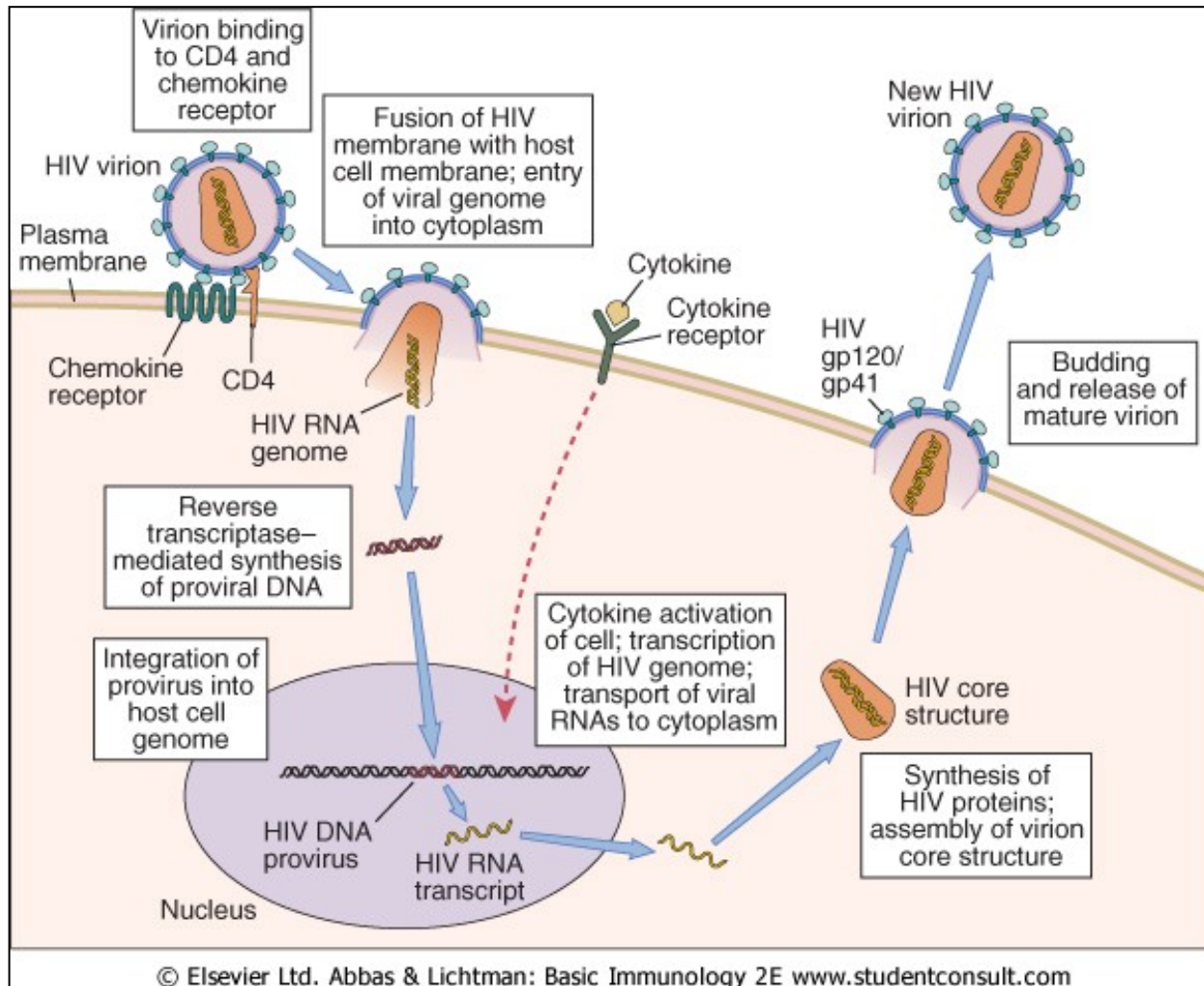
# HIV infikuje:

- Lymfocyty T s transmembránovým glykoproteinem CD4 =subpopulace Th
- Makrofágy
- Některé typy dendritických buněk

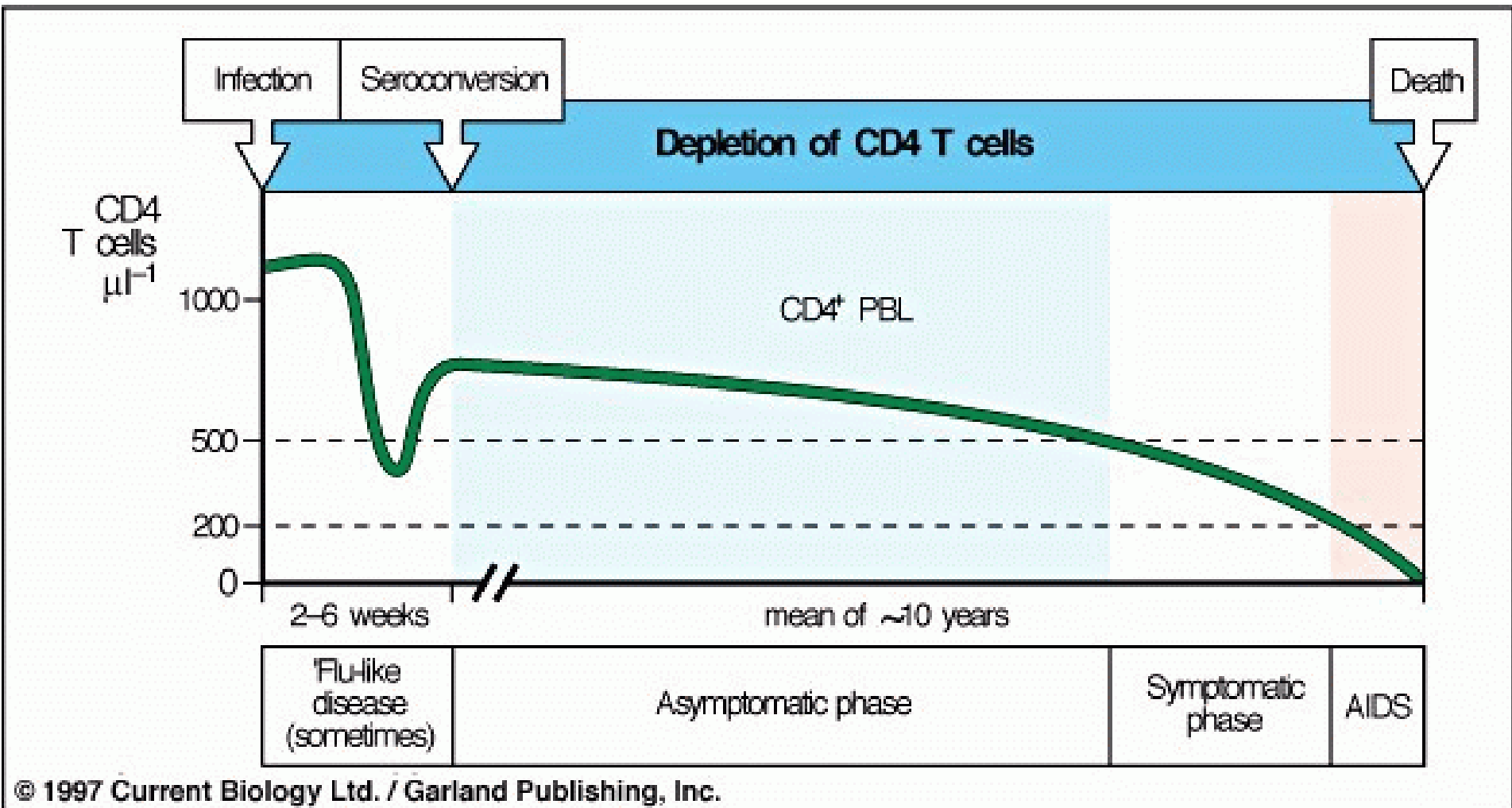
# Buněčné receptory pro HIV

- CD4 – vazba na gp120
- CCR5 a CXCR4 – chemokinové receptory (nosiči alely CCR5 $\Delta$ 32 jsou výrazně rezistentnější proti infekci pohlavní cestou a mají při infekci lepší prognózu)

# Cyklus HIV v napadené buňce



# Vliv počtu CD4+ lymfocytů na symptolalogií HIV infekce



# **Klasifikace HIV infekce podle CDC**

## **3 klinické kategorie**

- A asymptomatický průběh**
- B „malé“ oportunní infekce**
- C „velké“ oportunní infekce  
a jiné stavy definující AIDS**

# Klasifikace HIV infekce podle CDC 3 laboratorní kategorie

laboratorní kategorie	abs.počet CD4+	podílCD4+ na celk.poč. lymfo v %
1	> 500	> 29 %
2	200-500	14 – 29 %
3	< 200	< 14 %

# Klinická kategorie A

- akutní (primární) HIV infekce
- asymptomatická HIV infekce
- perzistující generalizovaná lymfadenopatie

# HIV PRIMOINFEKCE

- akutní retrovirový syndrom, primární HIV infekce, syndrom infekční mononukleózy, („mononucleosis-like syndrom“)
- 50-70% infikovaných
- 2-6 týdnů po expozici



# Klinická kategorie B

- horečka  $>38,5$  st.C déle než měsíc
- průjem déle než měsíc
- orofaryngeální kandidová infekce
- vulvovaginální kandidová infekce (chronická nebo obtížně léčitelná)
- herpes zoster recidivující nebo postihující více dermatomů
- orální „vlasatá“ leukoplakie

# Vlasatá leukoplakie na jazyku



# Klinická kategorie C ( AIDS )

- pneumocystová pneumonie
- toxoplazmová encefalitida
- ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní kandidóza
- chronický anální herpes simplex nebo herpetická bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida
- CMV retinitida, generalizovaná CMV infekce
- progresivní multifokální leukoencefalopatie
- mykobakteriální infekce

# Klinická kategorie C ( AIDS )

- Kaposiho sarkom
- maligní lymfomy (Burkittův, imunoblastický a primární cerebrální lymfom)

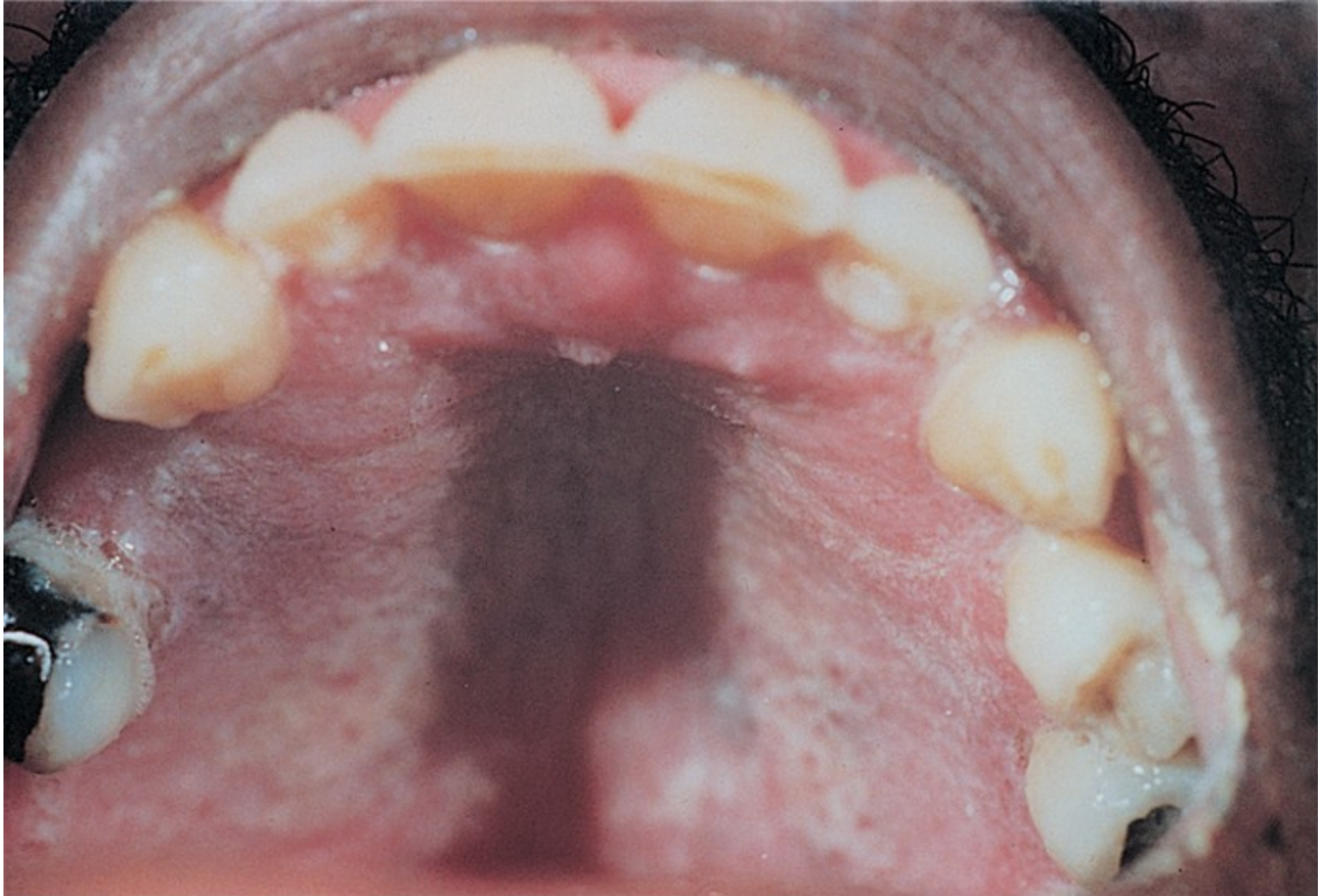
# Kaposiho sarkom



# Kaposiho sarkom



# Kaposiho sarkom v ústech



# Kaposiho sarkom v ústech





# Klinická kategorie C ( AIDS )

- HIV encefalopatie
- „wasting syndrom“

# Wasting syndrome



# Terapie AIDS

- Antiretrovirová
  - Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy
  - Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy
  - Inhibitory HIV proteinázy
  - Inhibitory fúze
  - Inhibice integrázy
- Profylaxe pneumocystové pneumonie (co-

# STRATEGIE LÉČBY

- **HAART - Highly  
Active  
Anti  
Retroviral  
Therapy**
- **Mega-HAART**

# Diagnostika HIV infekce

- Půkaz protilátek
  - ELISA
  - Western blott
- Průkaz antigenu p 24