Imunologická přecitlivělost

Roman Hakl

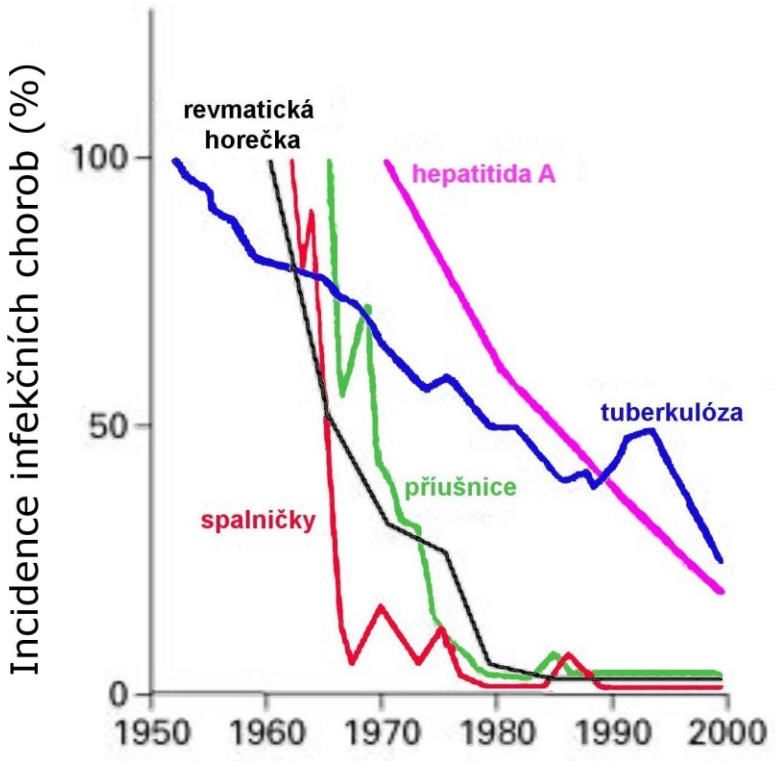
Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU
FN u sv. Anny v Brně

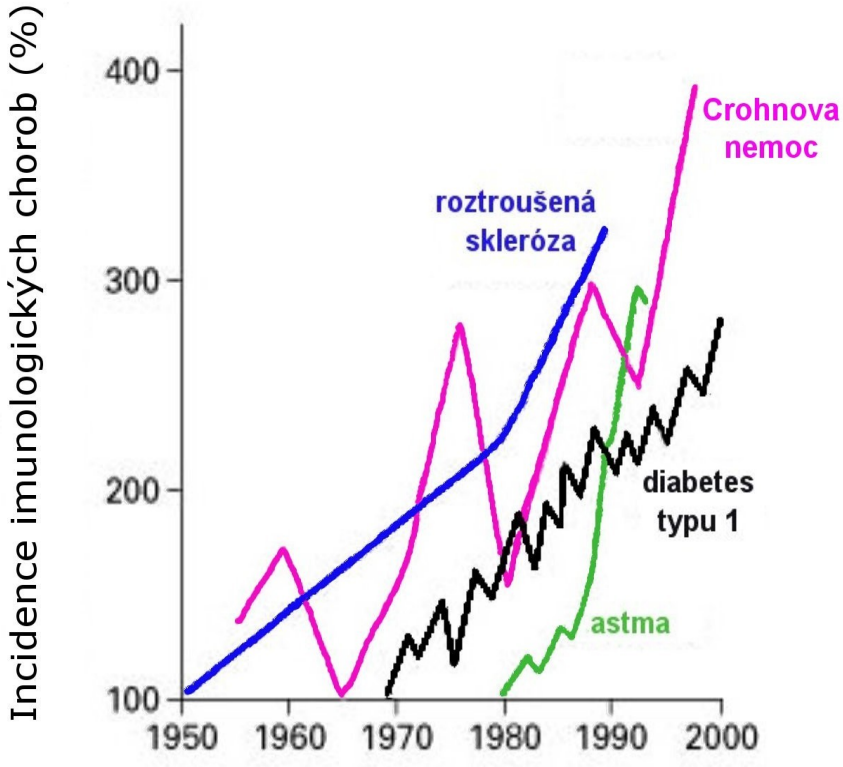
Imunopatologické reakce jsou klasicky děleny do 4 základních typů podle Gella a Coombse:

- 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)

Inverzní vztah mezi incidencí infekčních a imunologických chorob v letech 1950 - 2000

(Bach J. F.: N Engl J Med 2002; 347: 911-920)





Epidemiologie

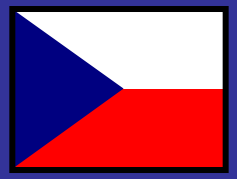
Situace České republice

- 35% atopiků (3,5 milionu)
- 25% alergiků (2,5 milionu)
- 8% astmatiků (800 tisíc)
- 12% lidí s alerg. rýmou (1,2 milionu)
- 10% ekzematiků (1 milion)

PREVALENCE ALERGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ NEUSTÁLE STOUPÁ !

Epidemiologie

VZESTUP PREVALENCE V ČESKÉ REPUBLICE

	1996	2001	2006
Alergie	16,9%	24,7%	31,8%
Alergická rýma	5,7%	13,7%	16,1%
Asthma bronchiale	3,3%	6,7%	8,2%

Prevence alergie

Hygienická hypotéza

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

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

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

Alergická reakce I. typu

Regulace tvorby IgE:

- Tvorby zvyšují zejména IL-4 a IL-13 - produkty TH2 lymfocytů
- Tlumivě působí zejména IFNγ - produkt TH1 lymfocytů

Mediátory žírných buněk

- Preformované: Histamin, heparin, chondroitinsulfát, chymáza, tryptáza, faktor chemotaktický pro eozinofily
- Nově syntetizované: leukotrieny, prostaglandiny, PAF
- Cytokiny: TNF-α (aktivace fagocytů), TGF-β (fibrotizace stěny bronchů), IL-5 (stimulace tvorby eozinofilů) , IL-6 (mj stimulace tvorby imunoglobulinů, včetně IgE).

Mediátory pozdní fáze alergického zánětu

- Prostaglandiny: PGD_2 - zarudnutí, zvýšená permeabilita kapilár, bronchokonstrikce
- Leukotrieny: LTB_4: chemotaxe granulocytů
- LTC_4 a LTD_4: kontrakce hladké svaloviny cév, spasmus průdušek
- Destičky aktivující faktor (PAF): stimulace makrofágů k tvorbě IL-1 a TNF-α. Aktivace destiček, neutrofilů a eozinofilů. Nejúčinnější chemoatraktant pro eozinofily.
- RANTES - produkován T-lymfocyty. Působí chemotakticky na lymfocyty a eozinofily.

Buňky účastnící se zánětu při alergické reakci

- Eozinofily - produkce leukotrienů, PAF, Th2 cytokinů, toxických produktů, TGF-β
- Žírné buňky - produkce histaminu a mediátorů pozdní zánětlivé reakce
- Neutrofily - tvorba kyslíkových radikálů, cytokinů, chemokinů
- Makrofágy - tvorba zánětlivých cytokinů, ale i TGF-β a dalších růstových faktorů pro fibroblasty
- Epiteliální buňky - mj. produkce eotaxinu
- Th2 lymfocyty
- Fibroblasty - fibrotická přestavba zánětlivé tkáně

Eozinofilní granulocyty

- Jejich produkce je stimulována IL-5 a IL-3.
- Pozitivně chemotakticky na mě působí zejména, PAF, RANTES, C5a, LTB_4, eotaxin.
- Toxické produkty: major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDNT), eosinophil peroxidase (EPO) - jedná se o proteiny toxické pro řadu buněk, včetně epitelií dýchacích cest.
- Produkce cytokinů: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TGF-β, RANTES

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 adjuvantních vlivů

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%

Kandidátní oblasti lokusů atopických chorob

- 5q31-33 : cytokiny a jejich receptory: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13
- 11q13: vysokoafinitní receptor pro IgE
- 6p: geny HLA, TNF-α
- 1q, 4q,7q31, 12q14.3-q24.31, 14q11.2-g13, 16p21, 17q, 19q

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.

Alergeny

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

Zkřížená realktivita alergenů

/cross reaktivity/cross allergy

- Shodnost (identita) nebo podobnost (homologie) bílkovin
- Významnost shody AK sekvencí přes 50%
- Optimální je 70-80% „překrytí“
- Nad 80% panalergeny-profiliny BETv2, tropomyoziny….

Nejdůležitější zkřížené reakce:

- **Bříza**(čeled břízovité: bříza, olše lískovité: líska, habr bukovité: buk, dub)ořechy, "české stromové ovoce" jablko, slupka brambor, kiwi, broskev, kořenová zelenina-mrkev, celer, bodavý hmyz,
- **Platan:** ořech, broskev, kukuřice
- **Trávy:** rajče, slupka brambor, arašidy
- **Pelyněk:** celer, koření: muškátový oříšek, pepř, bazalka, estragon, fenykl, kmín, kopr, slunečnicový olej
- **Ambrozie:** banán, okurka, meloun
- **Jitrocel:** meloun
- **Oliva:** broskev, ořechy
- **Soja:** arašidy, čočka
- **Latex:(latex fruit syndrom)** mango, kiwi, papaja, banán, ananas, avokádo, meloun, plísně
- **Peří:** bílek, drůbeží maso
- **Kravské mléko:** kozí mléko, ovčí mléko, hovězí maso
- **Kočka:** vepřové maso
- **Roztoči domácího prachu:** "dary, plody moře" : korýši: humr, krab, kreveta langusta a měkkýši: chobotnice, mušle, sépie, škeble, ústřice a suchozemští hlemýždi

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 alergeny klinické projevy až v pozdějším předškolním, školním, v období adolescence, raném zralém věku

  alergie na hmyzí jedy v dospělosti

Klinické projevy atopické přecitlivělosti

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

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 l hodinu denně po většinu dní
- Prevalence alergické rýmy podle různých zdrojů kolísá od 10 do 20%

Klinický obraz onemocnění

- Sezonní alergická rýma, polinóza (SAR) Charakteristika : výskyt obtíží výhradně v pylové sezoně (konec února - listopad, maximum květen-srpen), téměř pravidelně současné postižení oční spojivky, dominantní kýchání, hypersekrece, svědění, často přítomná bronchiální hyperreaktivita, někdy zkřížená alergie na ovoce, zeleninu a koření.(tzv. orální alergický syndrom)
- Celoroční alergická rýma (PAR) Charakteristika: výskyt obtíží celoročně, převaha kongesce sliznice, závislost na expozici alergenům méně nápadná, často provokace nespecifickými faktory, často komplikující sinusitidy a bronchiální astma.

Terapie alergické rýmy

- Režimová opatření a edukace pacienta
- Alergenová imunoterapie (AIT)
- Farmakoterapie

Astma bronchiale

- Definice: Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, ve kterém se účastní mnoho buněčných populací a buněčných produktů.
- 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 /GINA 2008/
- Astma je respirační manifestace systémového zánětu

Astma bronchiale epidemiologie

Prevalence ČR

- celková 8%, u dětí 11-15%
- vzestup (postihuje osoby všech věkových kategorií, nelze jej vyléčit)

Astma v naší populaci postihuje až 800000 lidí

→ správně rozpoznáno (a léčeno) méně než 50% astmatiků (GB 40%)

◄variabilita nemoci, obtížnost objektivního zachycení všech projevů

- **2/3 případů diagnostikovány v dětském věku**
- **v dětství převaha chlapců : = 2:1**
- **v pubertě ústup příznaků častěji u chlapců**
- **nad 40 let věku převaha žen**

Na světě cca 300 milionů nemocných s AB

Vyšetření:

labor. - KO - eosinofilie, IgE celk., IgE spec., ECP, krevní plyny

- funkční testy - spirometrie, bronchodilat. a bronchokonstrikční testy
- sputum - přítomnost eosinofilů, vyloučení infekce
- vydechovaný vzduch - koncentrace feNO koreluje s kompenzací asthmatu
- výdechový koncentrát - detekce leukotrienů B4/C4/D4/E4
  - cytokiny
- rtg plic (CT-HRCT při susp. na postižení bronchiolů)
- ORL - polypy, chron. záněty, anatom. změny
- alergologické vyšetření

Spirometrie

- Základní funkční vyšetření plic, ne/přítomnost bronchiální obstrukce, reverzibilita bronchiální obstrukce po podání bronchodilatačních léků
- Křivka průtok/objem, založeno na manévru usilovného výdechu (spolupracující pacienti, děti od (3)5-6 let
- Hodnotíme :

  FVC=vitální kapacita při usilovném výdechu, FEV1=objem vydechnutý během usilovného výdechu za první vteřinu, poměr FEV1/FVC, PEF=největší průtokovou rychlost, MEF=maximální výdechové rychlosti na různých objemových hladinách MEF 75-50-25

  FEV1 a PEF ↓obstrukce ve větších dýchacích cestách; ovlivnitelnost vůlí

  MEF25-75 ↓obstrukci v menších dýchacích cestách; nezávislé na vůli

Provokační bronchomotorické testy

- Bronchomotorické testy: k vyvolání obstrukce
  - Provokace inhalací histaminem, acetylcholinem, metacholinem ve stoupajících koncentracích.
  - Hodnocení: pokles FEV1 o 20%
  - Provokace nepřímo působícím stimulem např. tělesnou zátěží-běh, jízda na bicyklovém ergometru.
- Bronchodilatační test: průkaz reverzibility obstrukce po inhalaci β_2-mimetika

Léčba astma bronchiale

- Kauzální léčba

←zabránění vzniku a rozvoje zánětlivých změn

→preventivní léčba

- Symptomatická léčba

←zklidnění potíží z bronchiální obstrukce

→úlevová léčba

Farmakoterapie astmatu

Farmokoterapie astmatu vychází ze zásady stupňového postupu léčby podle tíže nemoci, protizánětlivé preventivní léčby a zvládání akutních potíží záchranným bronchodilatačními léky.
Preferujeme inhalační podávání léků.

- Léky úlevové(symptomatické, záchranné, rychle účinná bronchodilatancia)
- Léky preventivní(protizánětlivé, preventivní, udržovací)

Alergie na potraviny

Potravinová alergie je stav, který musí mít imunologický podklad a nejčastěji vzniká na podkladě imunopatologické reakce I. a IV., popřípadně III. typu.

Prevalence potravinové alergie

2-3,2% (prevalence bez zohlednění věku)

Zohledňujeme:

věk, zeměpisné rozšíření a tradice, původ potraviny

Potravinová alergie

- Ořechy (lískové, burské, vlašské)
- Ryby (ve světě treskovité, u nás „bílá“ ryba sladkovodní)
- Měkkýši, korýši
- Sója, mouka, sýry, mák, aditiva

Diagnostika

- Anamnéza
- Dvojitě zaslepený placebem kontrolovaný expoziční test
- Otevřené expoziční testy
- Specifické IgE
- Kožní prick testy
- Endoskopie a bipsie jícnu, žaludku, střev..

Léčba potravinové alergie

- Eliminační dieta
- Léčba alergie na bílkovinu kravského mléka (kojenci, batolata) : hydrolýza
- Medikamentózní léčba: antihistaminka, kromoglykát sodný, symptomatická léčba, střevní eubiotika

Neimunologické reakce (farmakologický mechanismus)

- Histaminoliberátory: jahody, čokoláda, alkohol…
- Histamin: ryby, rajčata, ementálský sýr….
- Serotonin: banán, ananas, avokádo…
- Tyramin: sýry, citrusové plody, pivo, makrela, sledi…
- Tryptamin: salámy, šunka, feferonky…
- Kapsaicin: papriky
- Fenyletylamin: sýry, kakao, čokoláda..
- Jiné vazoaktivní peptidy: avokádo, citrusové plody, vše z kvašení…
- Lektiny: luštěniny
- Tartrazin (žluť): nápoje, výrobky z ovoce
- Plísně: sója, kukuřice, obilí, víno, pivo, sýry, kakao
- Éterické oleje: cibule

Alergie na léky

Alergie – imunopatologický mechanismus vzniku

Diferenciální diagnostika lékové alergie

- Toxicita
- Intolerance
- Idiosynkrazie – intolerance na podkladě jiného defektu
- Jiné vedlejší účinky léků
- Symptomy probíhajícího onemocnění

Anafylaxe definice

- Anafylaktická reakce (anafylaxe) je akutní alergická reakce, vznikající 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…

Prevalence anafylaxe

- Prevalence 3 až 30 případů na 100 000 obyvatel, ČR 500-3000 případů ročně (odhad)
- 33-36% potraviny
- 15% hmyzí bodnutí
- 17% léky
- 7% námaha
- idiopatická anafylaxe

- 20% anafylaxí proběhne dvoufazově
- 37% postižených má zkušenost s předchozí anafylaxí
- Fatální případy 0,5% (u potravin 5%)

Klinický obraz anafylaxe

- Závisí na typu alergenu, jeho alergenové potenci, způsobu a místě vstupu do organismu a stupni senzibilizace postiženého.
- Rozlišujeme projevy místní a celkové.

Místní projevy anafylaxe

- oběhový systém: bledost, studený pot, nitkovitý puls, tachykardie, hypotenze, arytmie
- kůže: pruritus, erytém, exantém, urtikárie, edém
- dýchací trakt: rýma, chrapot, kašel, dušnost, astmatický záchvat
- zažívací trakt: nauzea, bolest břicha, zvracení, průjem
- urogenitální systém: spazmy dělohy, močového měchýře, renální kolika
- nervový systém: nervozita, strach, neklid, bolesti hlavy, porucha vědomí

Celkové projevy anafylaxe

Vystupňování a kombinace projevů místních, dochází k rozvoji šokového stavu (bezvědomí, křeče, povolení svěračů) a k selhání respiračního a kardiovaskulárního systému.

Terapie anafylaxe

- Lékem první volby je adrenalin (Adrenalin Léčiva inj., Adrenalin 1:1 000 Jenafarm inj)
- injekční antihistaminikum, např. Dithiaden
- Kortikosteroid
- Plasmaexpandéry, volumexpandéry
- Inhalační beta-2 mimetikum

Protišokový balíček

- Adrenalin (např.autoinjektor Epipen 0,3mg pro dospělé, Epipen Junior 0,15 mg pro děti)
- Perorální nebo rektální kortikosteroid (např. Prednison forte, Medrol, Rectodelt)
- Perorální antihistaminikum (např.Dithiaden tbl, Zyrtec gtt a pod.)
- Inhalační beta-2 mimetikum (např. Ventolin, Berotec aerosol)
- Škrtidlo, event. dezinfekce, jehla, injekční stříkačka
- Návod k použití

Anafylaktoidní reakce

Pokud podstatou obtíží není imunologická reakce zprostředkovaná protilátkami IgE, ale jiným typem protilátek (např.IgG), imunokomplexy či anafylatoxiny, nebo se vůbec nejedná o imunitní mechanismus, mluvíme o reakci anafylaktoidní.

Anafylaktoidní reakce mechanismy vzniku

- **přímé uvolnění mediátorů z žírných buněk a bazofilů**
- - léky, fyzická zátěž, fyzikální faktory (chlad, sluneční záření), neznámá příčina
- **poruchy metabolismu kyseliny arachidonové**
- - aspirin, nesteroidní protizánětlivé léky
- **imunní agregáty**
- - séra, imunoglobulíny (i.v., i.m.), transfúze krve (IgG-antiIgA), dextran, albumin
- **ostatní mechanismy**
- - radiokontrastní látky, polysacharidy, opiáty,

Diagnostika alergie

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

„Zlatý standard“ kožní test poprvé byl proveden 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

Alergie diagnostika in vivo

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

Diagnostika alergie
Alergie diagnostika in vivo

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

Žírné buňky 5-12 000/mm^3 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 permiability)

→ tkáňový otok, pupen

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

Diagnostika alergie

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

Provokační testy, eliminační testy

- Bronchoprovokační testy
- Nazální provokační testy
- Konjunktivální provokační testy
- Expoziční potravinové testy, eliminační dieta

Terapie alergie

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

Terapie alergie
Farmakoterapie

- Antihistaminika (blokátory H1 receptorů)
- Kortikosteroidy – lokálně nebo celkově (největší protizánětlivý účinek), jsou základem současné terapie alergií
- Anticholinergika (inhibice působení acetylcholinu na muskarinové receptory, tlumí takto vyvolanou bronchokonstrikci a snižují vagový tonus)
- Antileukotrieny (inhibitory 5-lipooxygenazy, antagonisté cysteinylových leukotrienových receptorů)
- Kromony (stabilizace membrány ŽB)
- Metylxantiny (inhibice fosfodiesterázy →zvýšení koncentrace cyklického adenozinmonofosfátu→bronchodilatace, stimulace bráníce i dechového centra, snížení cévní plicní rezistence, zvýšení perfuze myokardu)
- Monoklonální protilátka anti-IgE – zejména u těžkých forem astmatu
- Sympatomimetika (zejména, ß$_2$mimetika) při terapii atmatu
- Alfamimetika – při alergické rýmě

Terapie alergie: chorobu modifikující léky

alergenová imunoterapie, desenzibilizace, hyposenzibilizace AIT: formy AIT

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

Terapie alergie

alergenová imunoterapie, desenzibilizace, hyposenzibilizace AIT: formy AIT