

IMUNOLOGIE V ZUBNÍM LÉKAŘSTVÍ

5/2018

Imunopatologie I.

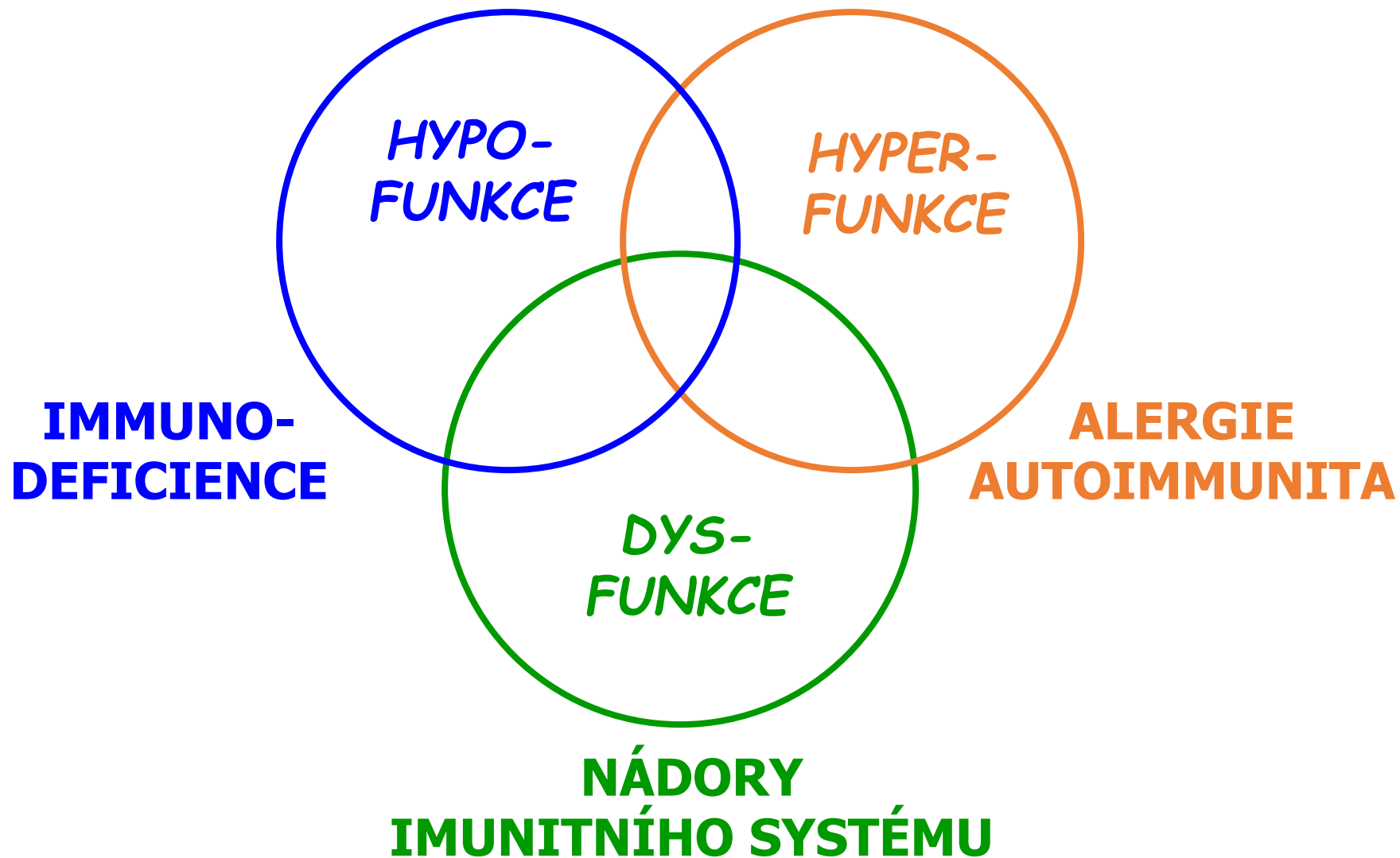
Imunodeficiencie primární a sekundární, infekce HIV

Imunologická přecitlivělost, alergické choroby, anafylaktický šok

Prof. J. Lokaj

Poškozující důsledky imunitních reakcí jsou způsobeny mimořádnými podmínkami a faktory, které pozměňují obrannou funkci imunity; pozměněná může být každá ze složek imunitních mechanismů i regulujících faktorů. Výsledkem je odchylka od normy, oscilace mezi dvěma krajními extrémy, hypo- a hyperfunkcí. Hypofunkci provází nebezpečí zvýšené vnímavosti vůči infekcím a nádorům, hyperfunkci zvýšená možnost senzibilizace a autoimunitních onemocnění.

Poruchy imunitního systému



IMUNODEFICIENCE

PRIMÁRNÍ
(VROZENÉ)

SEKUNDÁRNÍ
(ZÍSKANÉ)

Zvýšená vnímavost k infekčním agens

Náchylnost k maligním procesům

Autoimunitní projevy

Evropská databáze pacientů s primárními imunodeficiencemi (www.esid.org)

Celkový počet evidovaných pacientů: cca 12 000

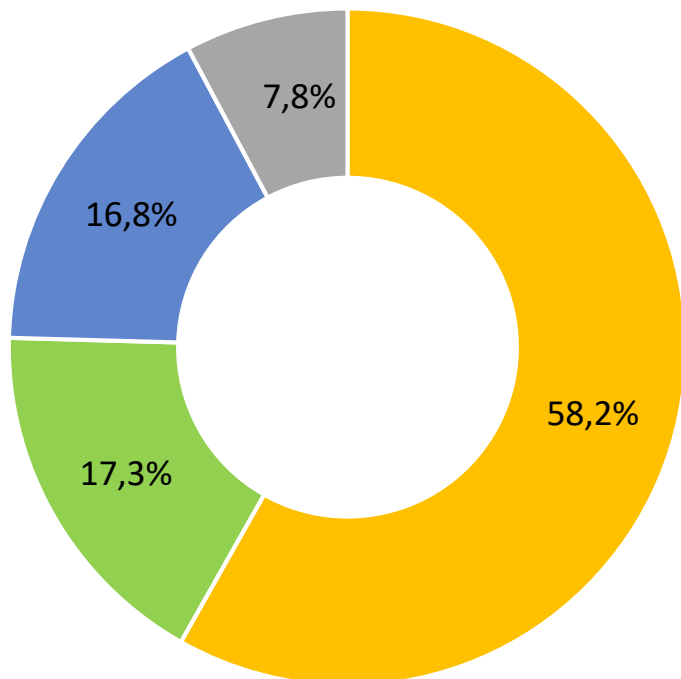
Deficience převážně protilátkové.....	54,8%
Deficience převážně T-buněk	7,78%
Poruchy fagocytózy.....	12,97%
Deficience komplementového systému ..	1,80%
Další dobře definované imunodeficience .	18,0 %
Syndromy autoimunitní a dysregulační ...	1,15%
Autoinflamační syndromy.....	1,08%
Neklasifikované PID	2,34%

Registr pacientů s primárními imunodeficiencemi v České republice

(Prof. J. Litzman, 2018)

N = 1026

Diagnóza



Protilátkové deficiencie (N = 597)

	Počet pacientů ²	Věk v době diagnózy		Roky od diagnózy ³	
		Průměr (SD)	Medián (Min–Max)	Průměr (SD)	Medián (Min–Max)
Běžná variabilní imunodeficiencie (CVID)	363 (61,0 %)	35,9 (17,4)	35,0 (0,0–74,0)	10,3 (8,0)	9,0 (0,0–50,0)
Deficit podtříd IgG	73 (12,3 %)	43,8 (17,5)	45,0 (3,0–80,0)	5,3 (4,4)	4,0 (0,0–18,0)
Ostatní	47 (7,9 %)	35,1 (21,8)	37,0 (0,0–74,0)	8,2 (6,2)	8,0 (0,0–31,0)
Selektivní deficit IgA (jen klinicky významný)	45 (7,6 %)	28,2 (16,2)	22,0 (5,0–69,0)	7,4 (6,6)	7,0 (0,0–29,0)
X-vázaná agamaglobulinémie (XLA)	34 (5,7 %)	4,2 (4,6)	3,0 (0,0–24,0)	19,0 (12,3)	20,0 (1,0–53,0)
Selektivní deficit IgM	11 (1,8 %)	46,1 (16,3)	53,0 (22,0–68,0)	6,2 (7,4)	4,0 (0,0–19,0)
Goodův syndrom	10 (1,7 %)	59,6 (6,2)	59,5 (51,0–67,0)	8,7 (3,7)	9,5 (0,0–12,0)
CD40L deficit	5 (0,8 %)	2,6 (5,8)	0,0 (0,0–13,0)	13,3 (11,2)	8,5 (6,0–30,0)
AID deficit	4 (0,7 %)	3,5 (3,8)	2,0 (1,0–9,0)	9,3 (8,1)	6,0 (4,0–21,0)
Poruchy tvorby specifických protilátek	2 (0,3 %)	16,0 (0,0)	16,0 (16,0–16,0)	4,5 (0,7)	4,5 (4,0–5,0)
Autozomálně rec. a dom. vrozené agamaglob.	1 (0,2 %)	3,0 (–)	3,0 (–)	17,0 (–)	17,0 (–)

- Protilátkové deficiencie (N = 597)
- Další definované imunodeficiencie (N = 177)
- Poruchy komplementového systému (N = 172)
- Ostatní (N = 80)¹

¹ Ostatní diagnózy zahrnují Kombinované imunodeficiencie (N = 26), Poruchy fagocytózy (N = 25), Autoinflamatorní syndromy (N = 18), Hemofagocytární syndromy (N = 8) a T-lymfocytární deficiencie (N = 3).

² Nemáme informaci o konkrétní diagnóze u 2 pacientů.

³ Doba v letech je kalkulována z roku diagnózy a z posledního známého roku léčby pacienta nebo roku jeho ztráty ze sledování.

Varovné známky primárních imunodeficiencí

- **Otitis media osmkrát 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 antibiotikoterapie**
- **Rodinná anamnéza**

Poruchy tvorby protilátek

Agamaglobulinemie

Hypogamaglobulinemie

Chybění nebo snížení některých isotypů

Deficience specifických protilátek

THI (transientní hypogamaglobulinemie v dětství)

- **Opožděný nástup tvorby imunoglobulinů**
- **Spontánní úprava**
- **Příčina není zatím známá**
- **B lymfocyty jsou přítomny**

Sekundární hypogamaglobulinémie

- **Poruchy tvorby protilátek**
 - Chronická lymfatická leukémie
 - Lymfomy
 - Plasmacytomy
- **Zvýšené ztráty imunoglobulinů**
 - Nefrotický syndrom
 - Exudativní enteropatie
 - Střevní lymfangiektázie

Brutonova agamaglobulinémie, vázaná na chromosom X (XLA)

- Opakované a závažné infekce zejména respiračního traktu - otitidy, bronchitidy, pneumonie.
- Příčinou infekcí jsou zejména opouzdřené bakterie.
- Manifestace začíná obvykle mezi 4-12 měsícem.
- Důležitý je anamnestický údaj o časných úmrtích v rodině ukazující na možnou X-vázanou dědičnost.
- Laboratorně nacházíme obvykle velmi nízké hladiny všech imunoglobulinových tříd a nepřítomnost B-lymfocytů.
- Defekt Brutonovy tyrosinkinázy (Btk)

Běžná variabilní imunodeficeience (CVID)

Prevalence 1:10 000 – 50 000

Heterogenní skupina charakterizovaná poruchou tvorby protilátek, B- lymfocyty bývají přítomny.

Koncentrace imunoglobulinů:

- IgG a IgA chybí nebo jsou sníženy, IgM je variabilní,
- Výrazné snížení přirozených protilátek, např. isohemaglutininů
- Nedostatečná odpověď na vakcinaci, projevující se i na přítomnosti plasmablastů v periferní krvi

Běžná variabilní imunodeficeience (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 perniciózní 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!

Získané (sekundární) imunodeficiencie

- Mnohem častější než imunodeficiencie primární
- Vyskytují se u řady hospitalizovaných pacientů (imunokompromitovaný, kriticky nemocný pacient)
- Zpravidla reversibilní po odstranění příčiny
- Predisponující faktory:
 - malnutrice, infekce, malignity*
 - systemové choroby*
 - těžké trauma*
 - alterace endokrinního a nervového systému*
 - cytotoxická chemoradioterapie, imunosuprese*

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) Human immunodeficiency virus (HIV-1, HIV-2)

Od začátku epidemie (1981) do letoška bylo infikováno 77, 3 milionů lidí a zemřelo 35, 4 milionů infikovaných.

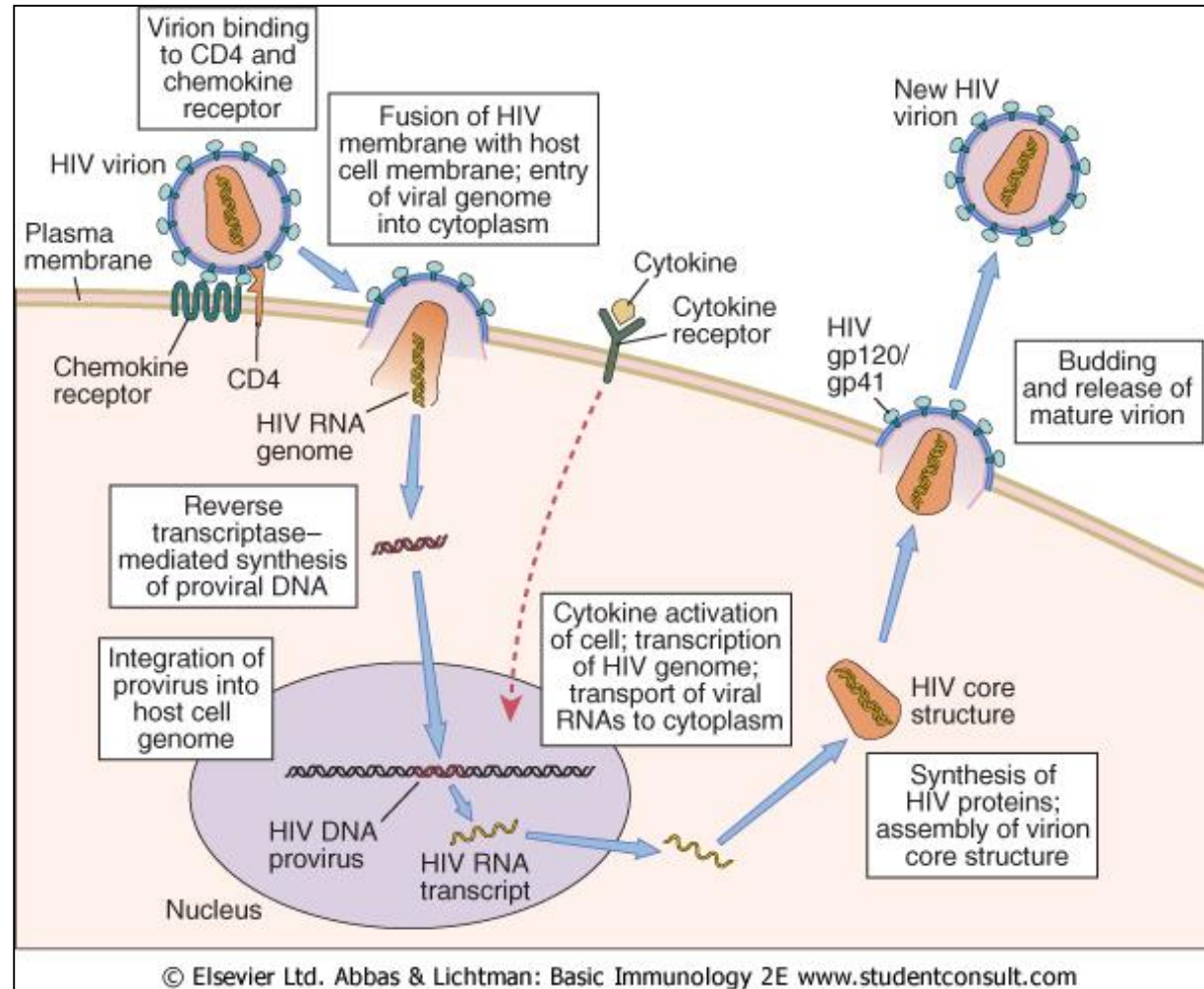
2018: 36,9 milionů infikovaných ve světě a 3338 v České republice

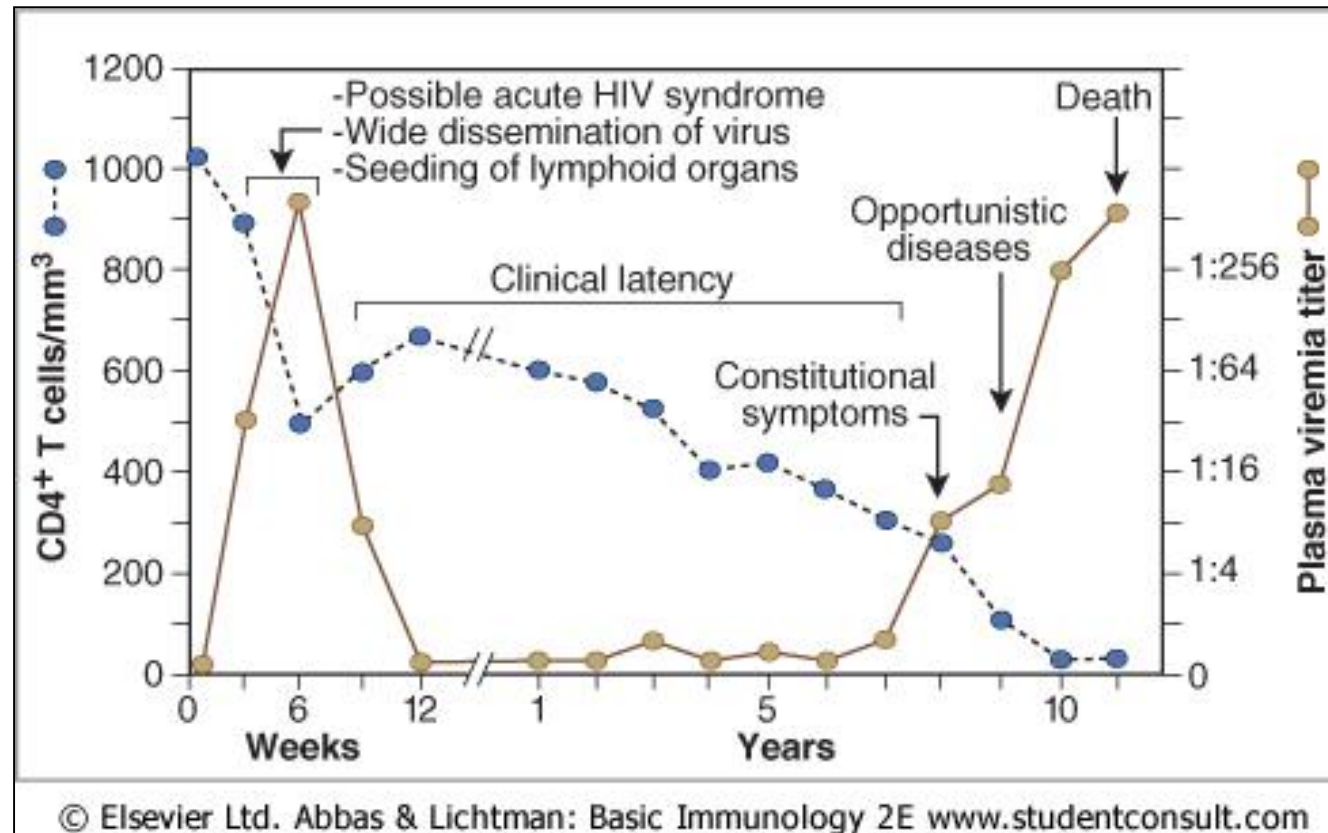
AIDS - syndrom získané imunodeficiencie

Je definován jako soubor klinických forem onemocnění, především oportunních infekcí a malignit, které se rozvinou v důsledku destrukce funkcí imunitního systému virem HIV.

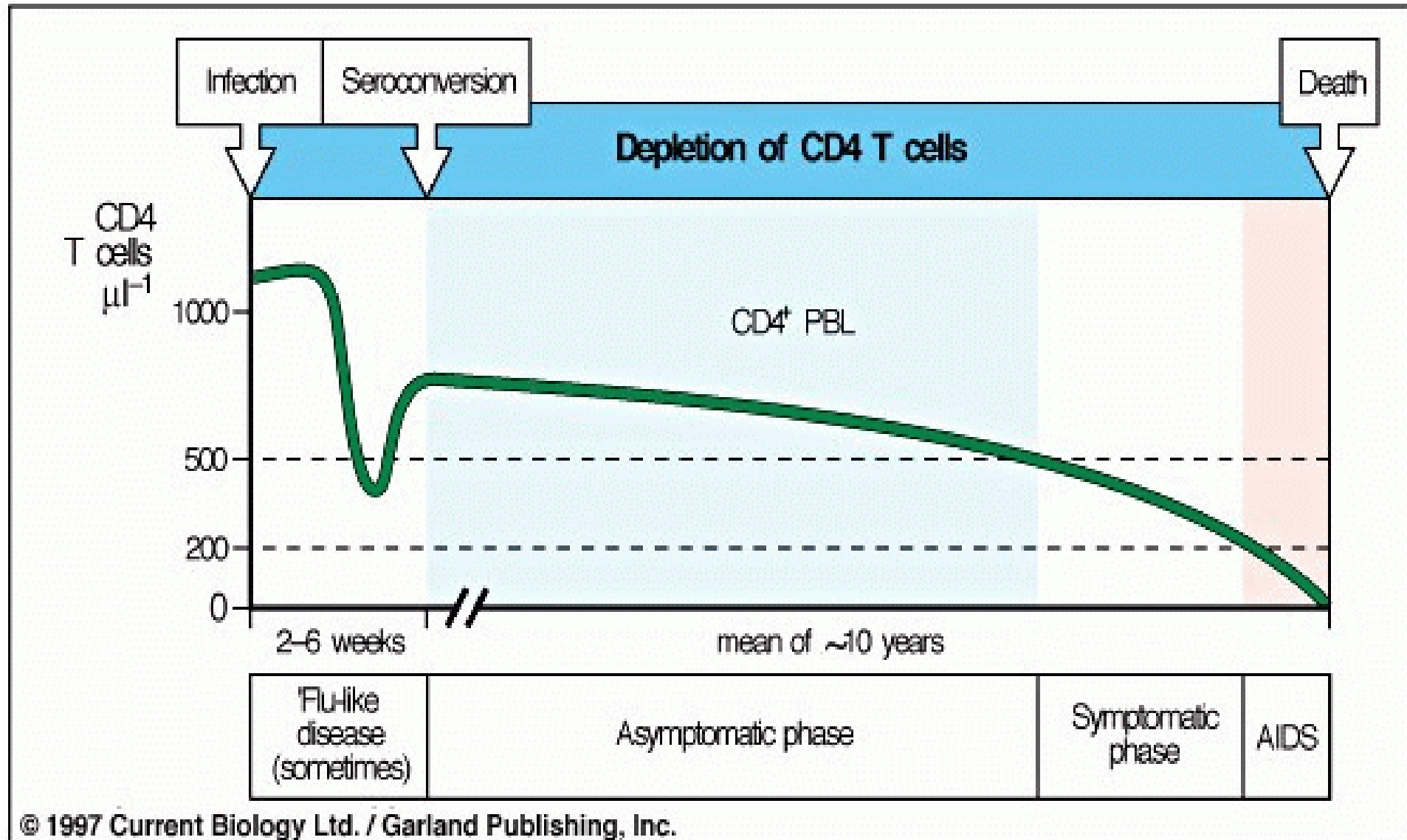
Virus přetrvává v organismu od jeho získání nepřetržitě, infekce probíhá s neúprosnou progresí a končí smrtí.

Klinické známky onemocnění se vyvíjejí tak, že lze postupně rozlišovat různá vývojová stádia, která jsou v současnosti formulována v mezinárodně uznávané klasifikaci.





CD4+ lymphocytes and symptomatology of HIV infection



HIV/AIDS: Klinické kategorie

- A) akutní infekce za 3-6 týdnů od nákazy, fáze asymptomatického průběhu, generalizovaná lymfadenopatie
- B) nespecifické příznaky trvající déle než měsíc, horečka nad 38,5 st.C, průjmy, „malé“ oportunní infekce, periferní neuropatie
- C) „velké“ oportunní infekce, nádory i jiné patologické stavy

HIV/AIDS: Laboratorní kategorie

- 1) T-lymfocyty CD4+ 500/ μL (28%)
- 2) T-lymfocyty CD4+ 200-500/ μL (14-28%)
- 3) T-lymfocyty CD4+ 200/ μL (14%)

Klinická kategorie A

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

Klinická kategorie B

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

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)**

Diagnostika HIV infekce

- **Průkaz protilátek**
 - **ELISA**
 - **Western blott**
- **Průkaz antigenu p 24**
- **Stanovení absolutního a relativního počtu lymfocytů T CD4+**

Terapie AIDS

- **Zaměřená na HIV (antiretrovirotika)**
 - Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy: azidothymidin (syn. zidovudin), didanosin, zalcitabin, stavudin, lamivudin
 - Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy: nevirapin, delavirdin, efavirenz
 - Inhibitory HIV proteinázy: saquinavir, ritonavir, indinavir
- **Zaměřená na infekční komplikace**

Profylaxe pneumocystové pneumonie (co-trimoxazol), antibiotika, antimykotika, antivirotika

STRATEGIE LÉČBY

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

Imunitní reakce **mohou** vést k poškození organismu (imunopatologické reakce)

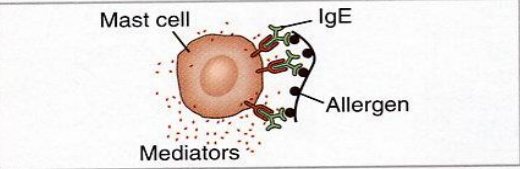
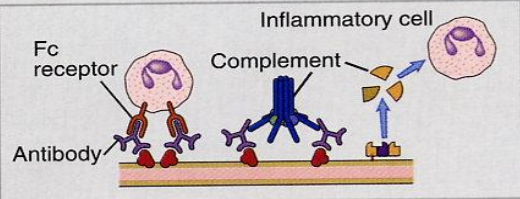
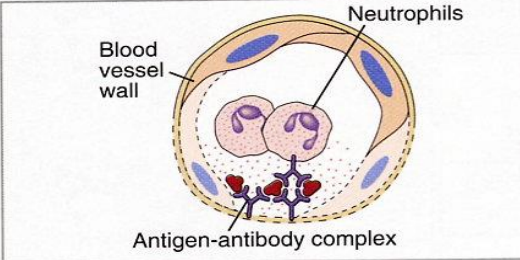
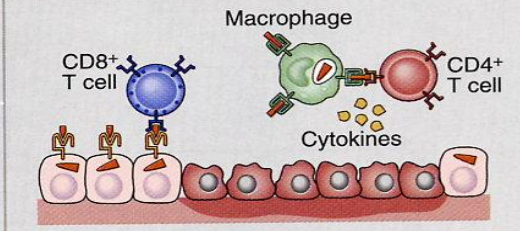
Mechanismy:

Čtyři typy hypersenzitivity, přecitlivělosti (Coombs a Gell)

- I. Časná přecitlivělost (IgE)
- II. Cytotoxicita, porucha signalizace v buňkách (IgG, IgM)
- III. Reakce na imunokomplexy (Ag-Ig-C)
- IV. Pozdní přecitlivělost (T-lymfocyty)

Klinické projevy:

Alergické choroby, autoimunitní choroby, imunopatologické projevy při infekcích, nádorech, reakce po transplantacích, transfúzích, vakcinaci

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p> 	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>
Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Opsonization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g., hormone receptor signaling</p>
Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes</p>
T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. $CD4^+$ T cells (delayed type hypersensitivity) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p> 	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>

Imunologická přecitlivělost „časná“ (anafylaktická, I. typu)

Portier P, Richet CR:

De l'action anaphylactique de certains venoms

C R Soc Biol (Paris) 1902; 54: 170-172

Charles Richet:

L'ANAPHYLAXIE

Paris, Librairie Félix Alcan, 1911

Nobelova cena za medicínu nebo fyziologii 1913:

Charles Richet: za jeho práci o anafylaxi

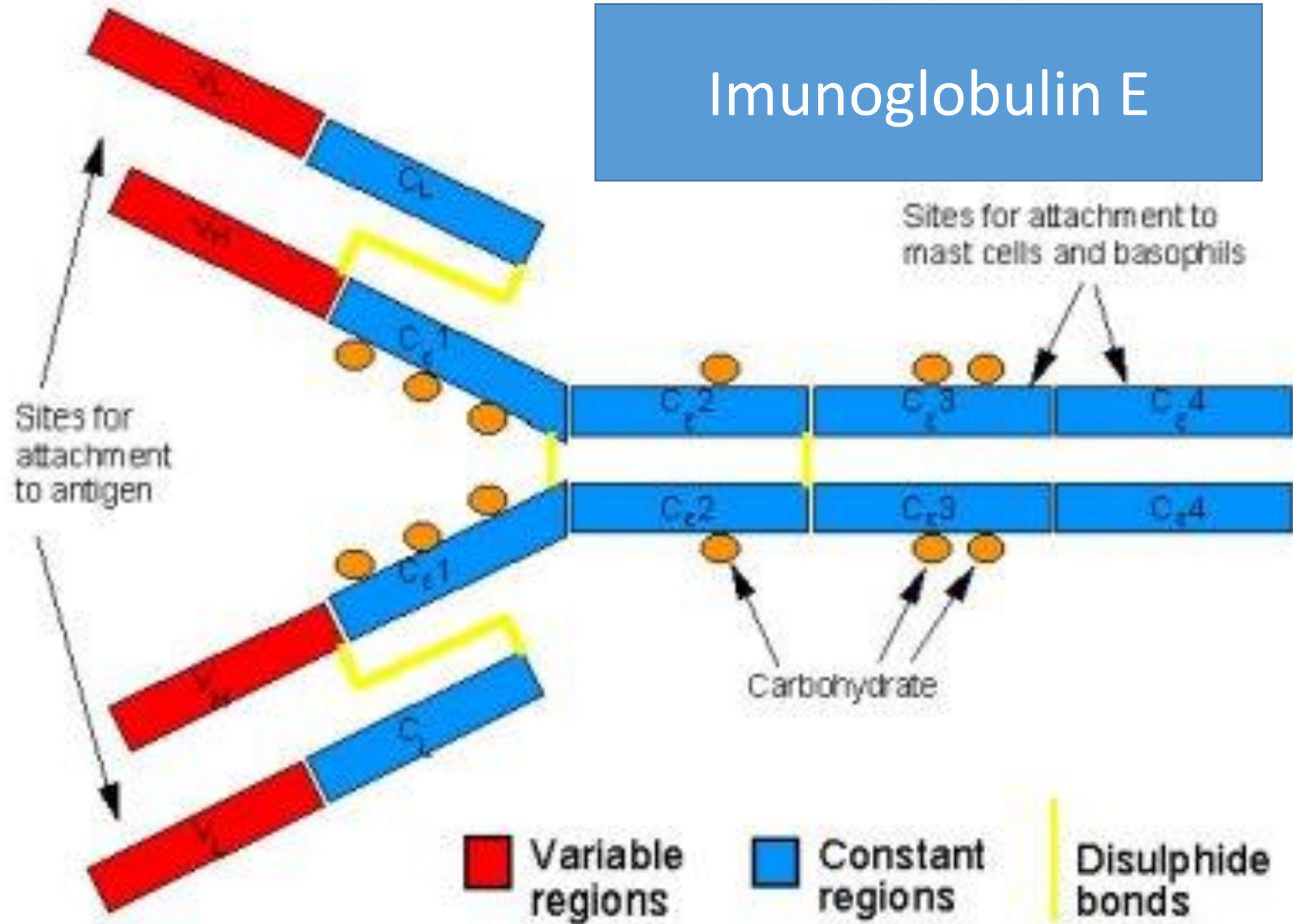
IgE

**Ishizaka K, Ishizaka T:
Identification of a gamma-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)**

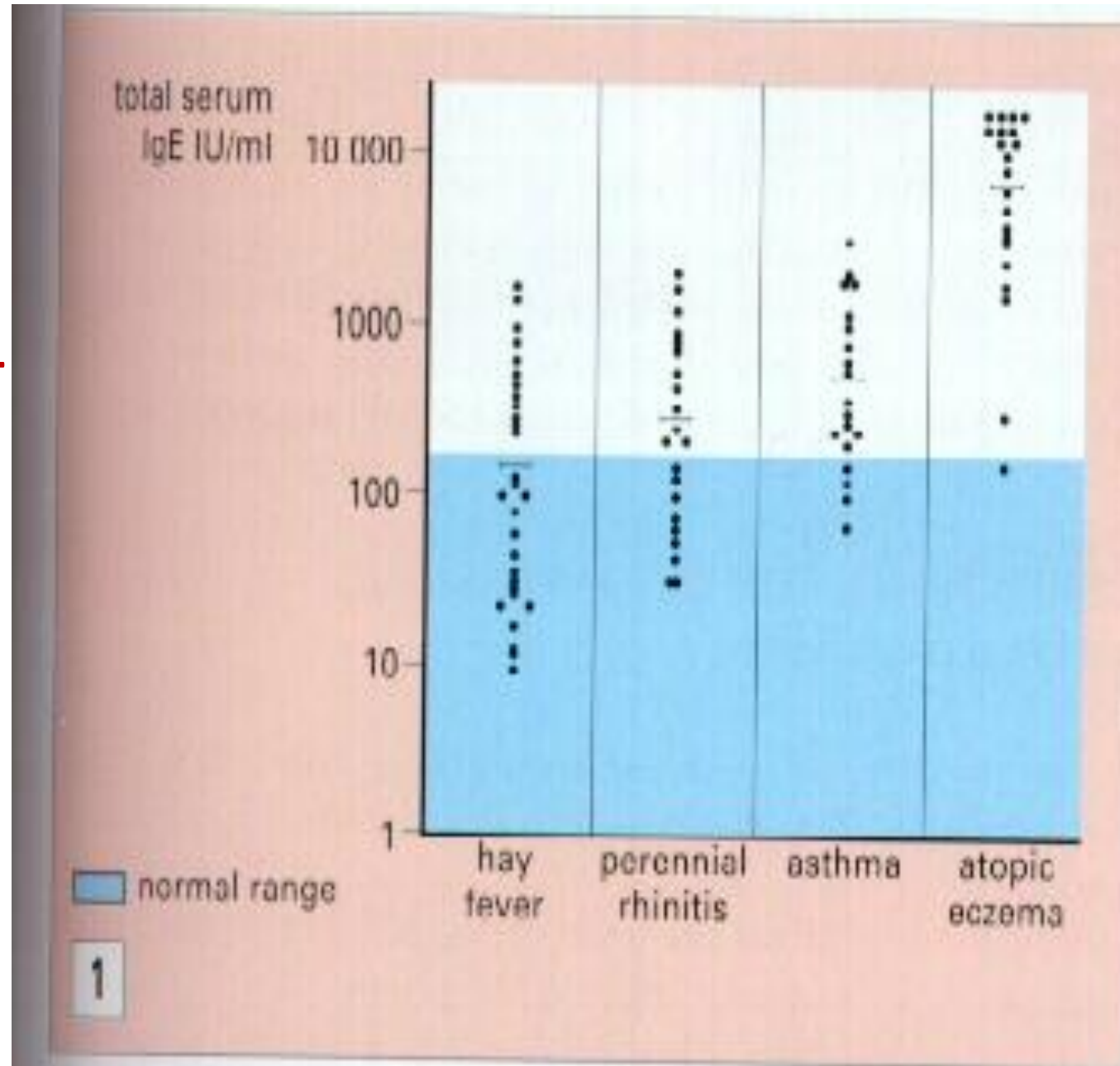
***Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SGO, Rowe DS,
Stanworth DR, Terry WD:
Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulin
(Bull World Health Org 1968; 38: 151-152)***

Imunoglobulin E



Sérové hladiny IgE u některých atopických chorob

1kIU/L=2,4ug/L



ALERGICKÁ PŘECITLIVĚLOST (1)

Zprostředkovaná IgE

atopická, tj. geneticky podmíněná: atopie je individuální nebo rodinný sklon k tvorbě protilátek IgE již na malá množství alergenů, obvykle proteinů, a k typickým projevům – bronchiálního astmatu, rhinokonjunktivitidy nebo syndromu alergického ekzému/dermatitidy)

neatopická (hmyzí jed, helmintózy, léky, j.)

ALERGICKÁ PŘECITLIVĚLOST (2)

Nezprostředkovaná IgE

T-lymfocyty (kontaktní dermatitida)

Eosinofilní leukocyty (gastroenteropatie)

IgG imunokomplexy (alergická alveolitida)

jiné imunologické mechanismy

EUROPEAN ALLERGY WHITE PAPER

Allergic Diseases as a Public Health Problem

Alergické choroby se vyskytují u 35% celkové populace a počet pacientů s alergickými chorobami v posledních desetiletích vzrůstá.

Alergická rhinitida

Asthma bronchiale

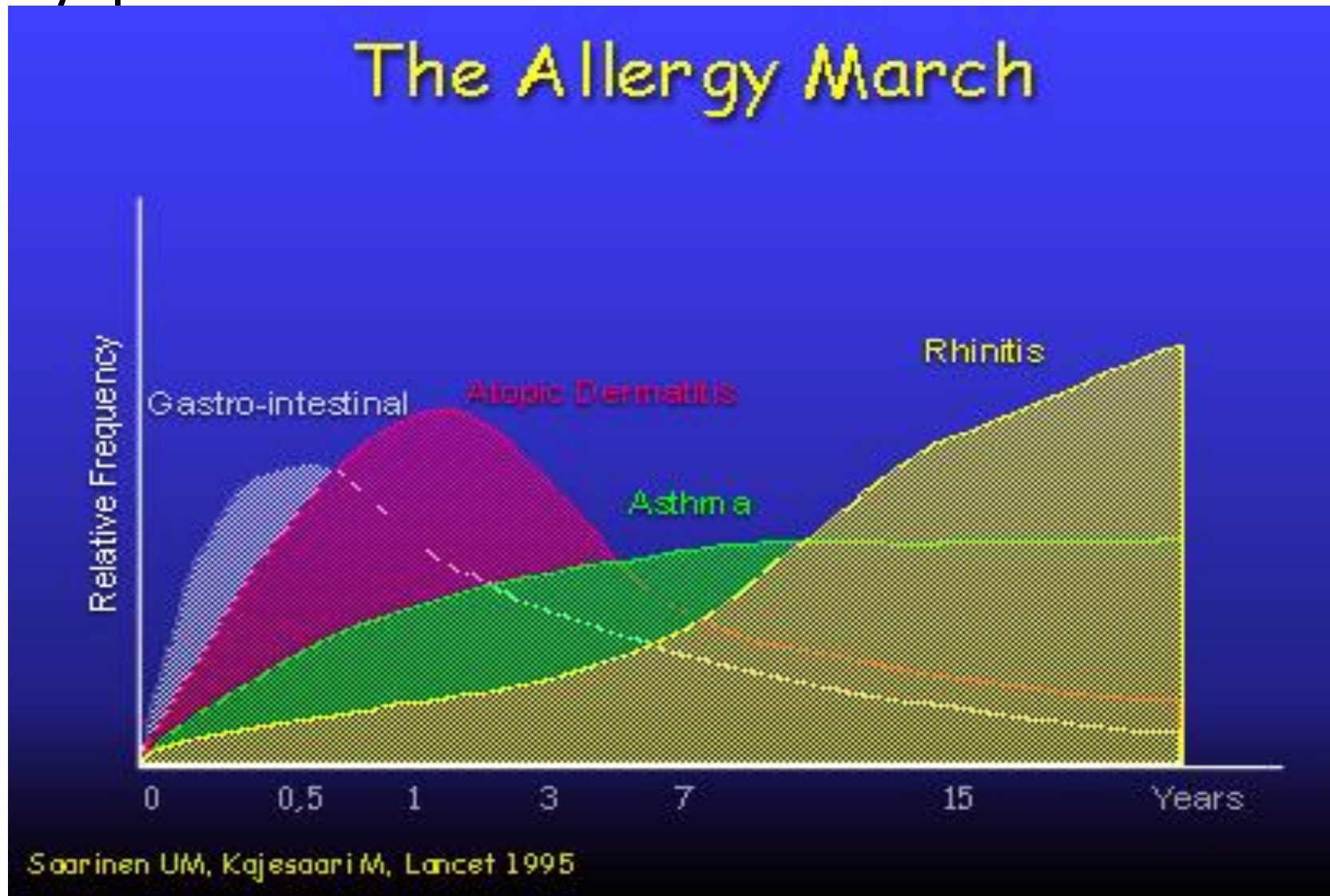
Atopická dermatitida

Potravinová přecitlivělost

Klinické projevy atopické přecitlivělosti

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

„Alergický pochod“



Výskyt atopických chorob

- 20-30% populace jsou atopici
- Astma bronchiale v celé české populaci: 5-6%
- Astma bronchiale u dětí v ČR: asi 10%
- Mortalita na astma v ČR v roce 1999: 128
- Atopický ekzém u předškolních dětí: asi 10%
- V Evropě zemře každoročně asi 100 osob na anafylaktickou reakci po bodnutí blanokřídlým hmyzem.

Genetické aspekty atopických chorob

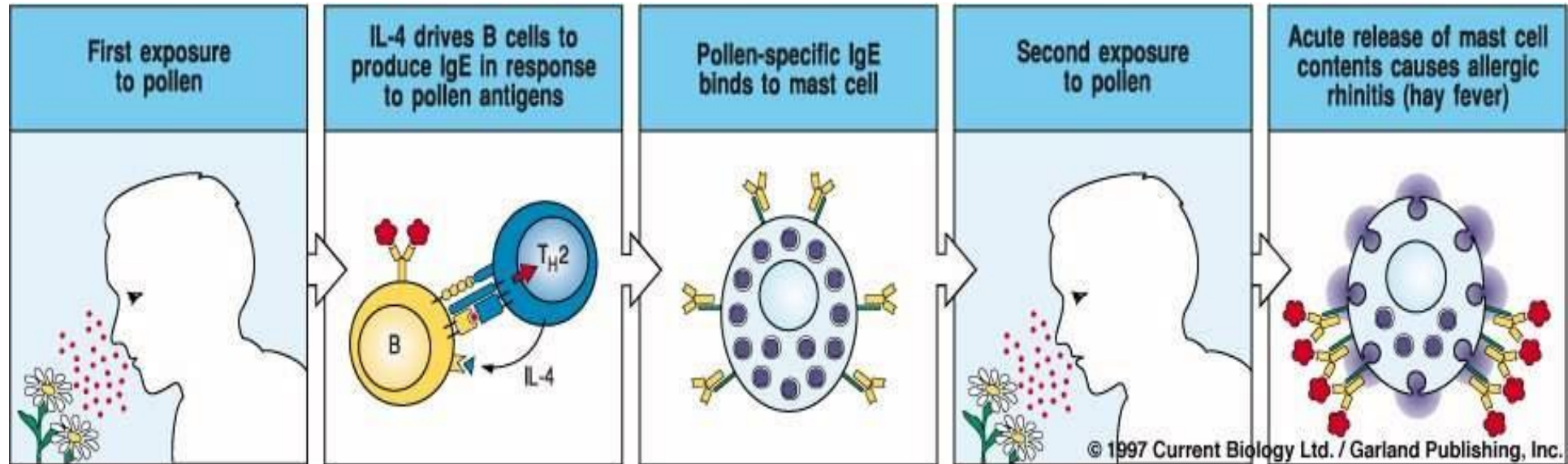
- Pravděpodobnost atopie u dítěte :
 - jsou-li oba rodiče atopici je asi 80%,
 - je-li jeden atopikem: 50%,
 - není-li nikdo atopik: 15%.
- Konkordance astmatu u monozygotních dvojčat je pouze 50-69%

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

Vlivy epigenetické

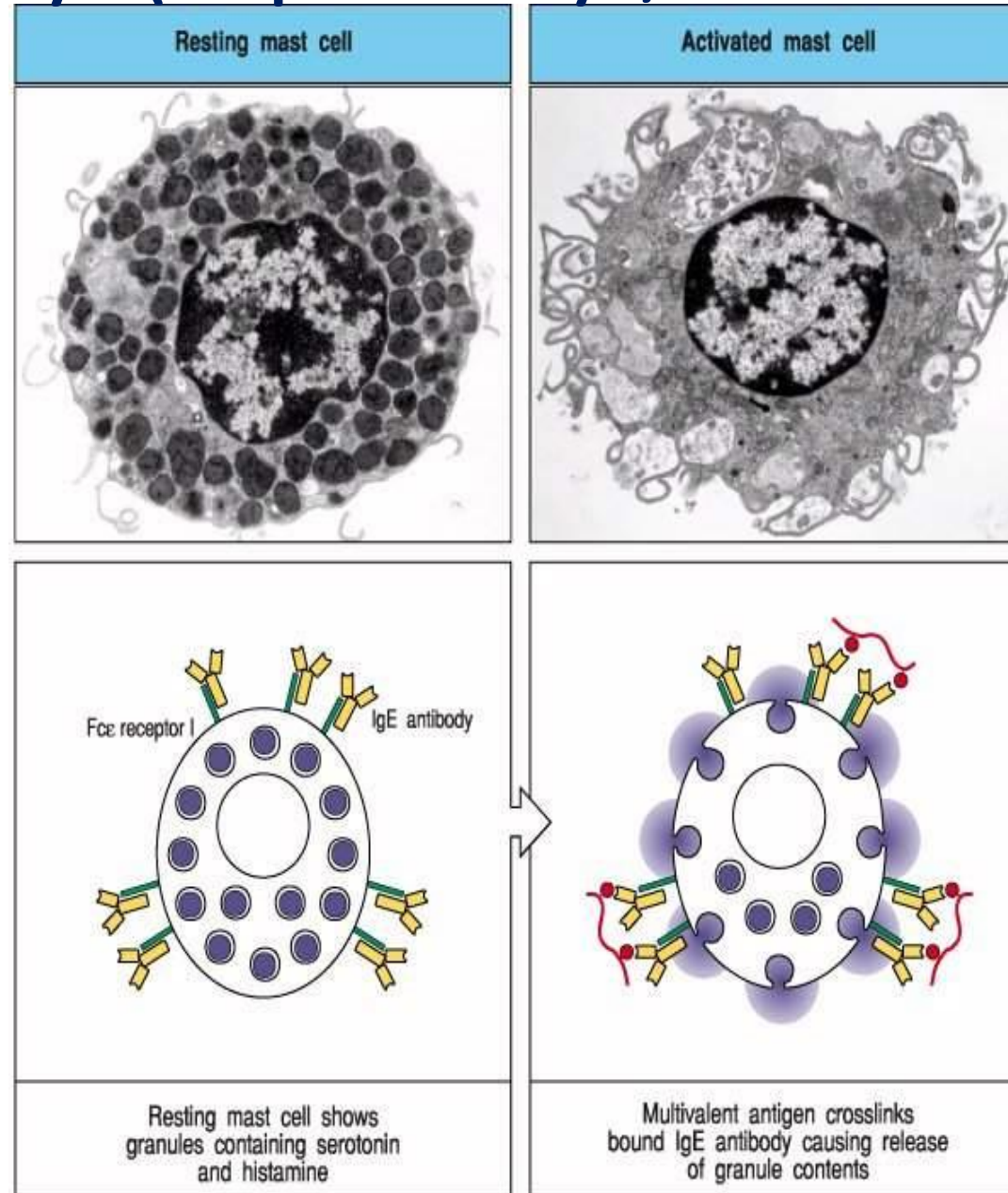
Alergická reakce I. typu



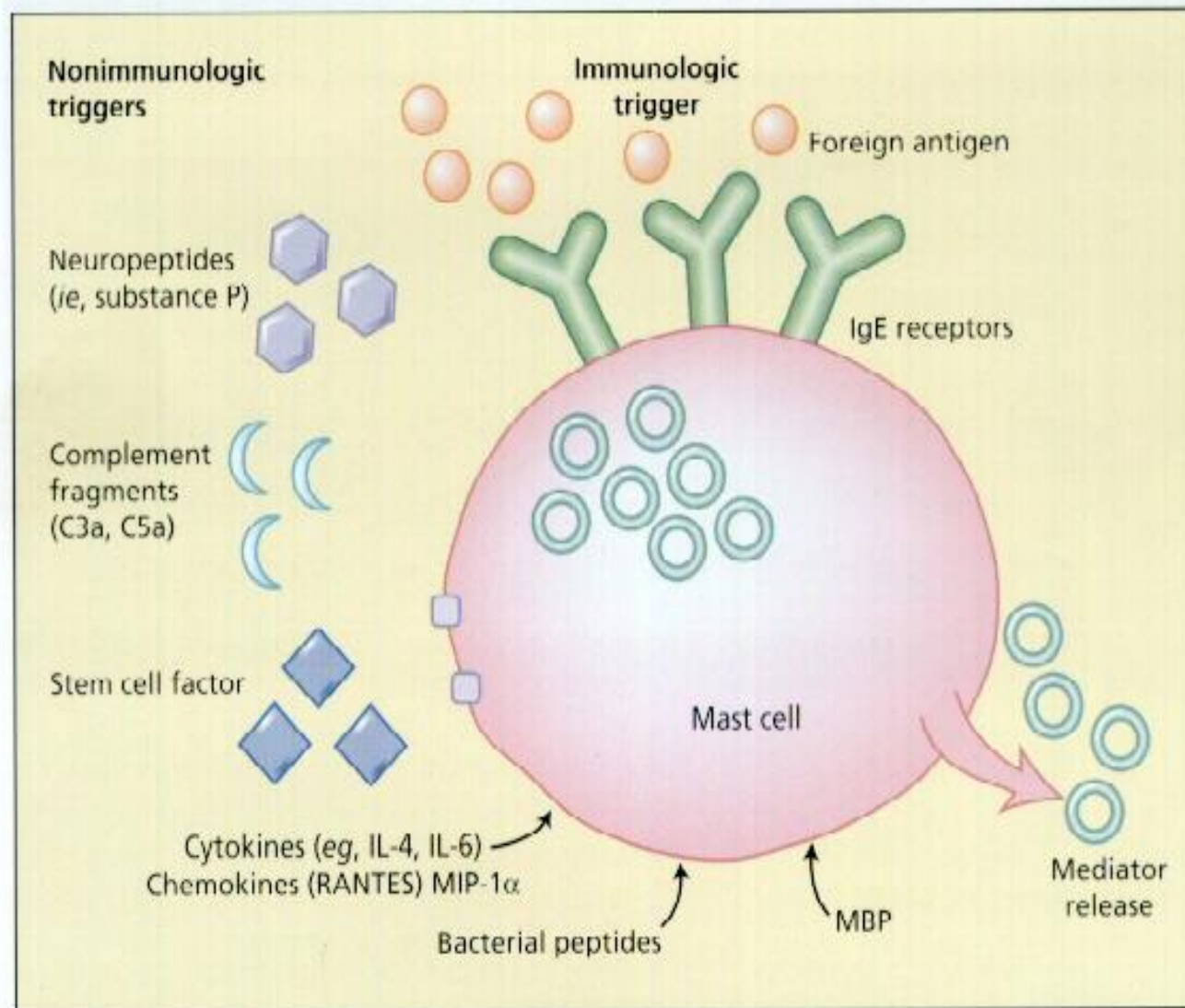
Buňky účastnící se zánětu při alergické reakci

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

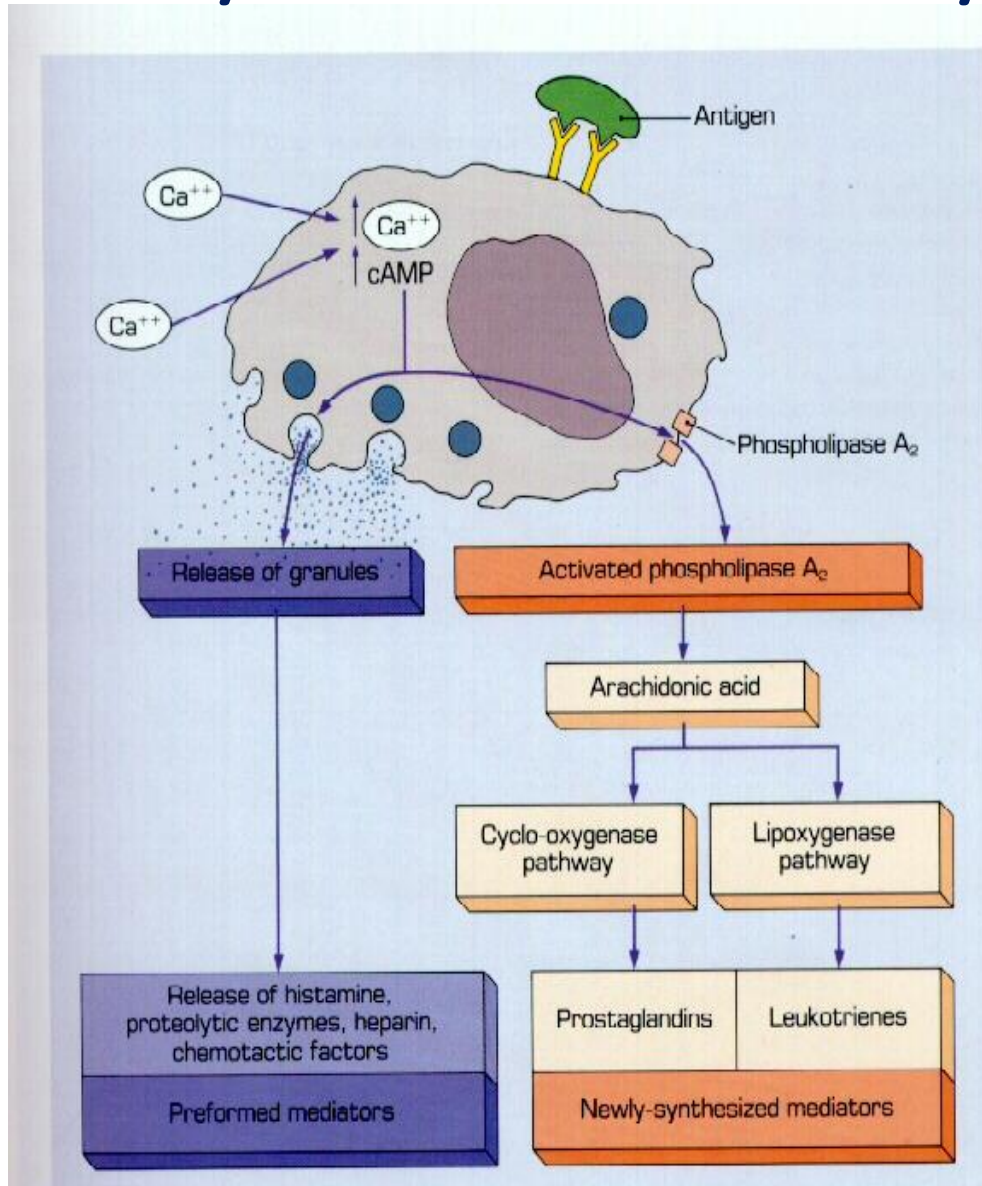
Mastocyt (heparinocyt, žírná buňka)



Aktivace mastocytů



Důsledky aktivace mastocytů



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).

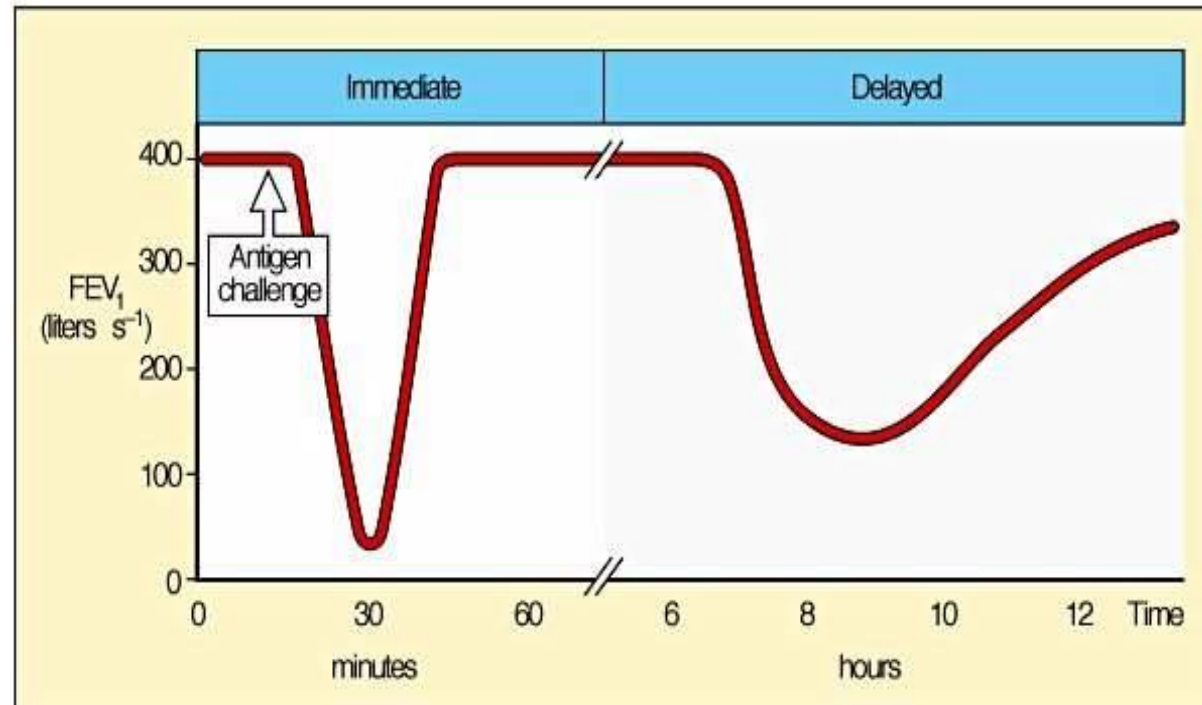
Biologické efekty histaminu

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

Eozinofilní granulocyty

- Jejich produkce je stimulována IL-5 a IL-3.
- Pozitivně chemotakticky na ně působí zejména, PAF, RANTES, C5a, LTB₄, 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 epitelii dýchacích cest.
- Produkce cytokinů: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TGF-β, RANTES

Časná a opožděná fáze alergické reakce

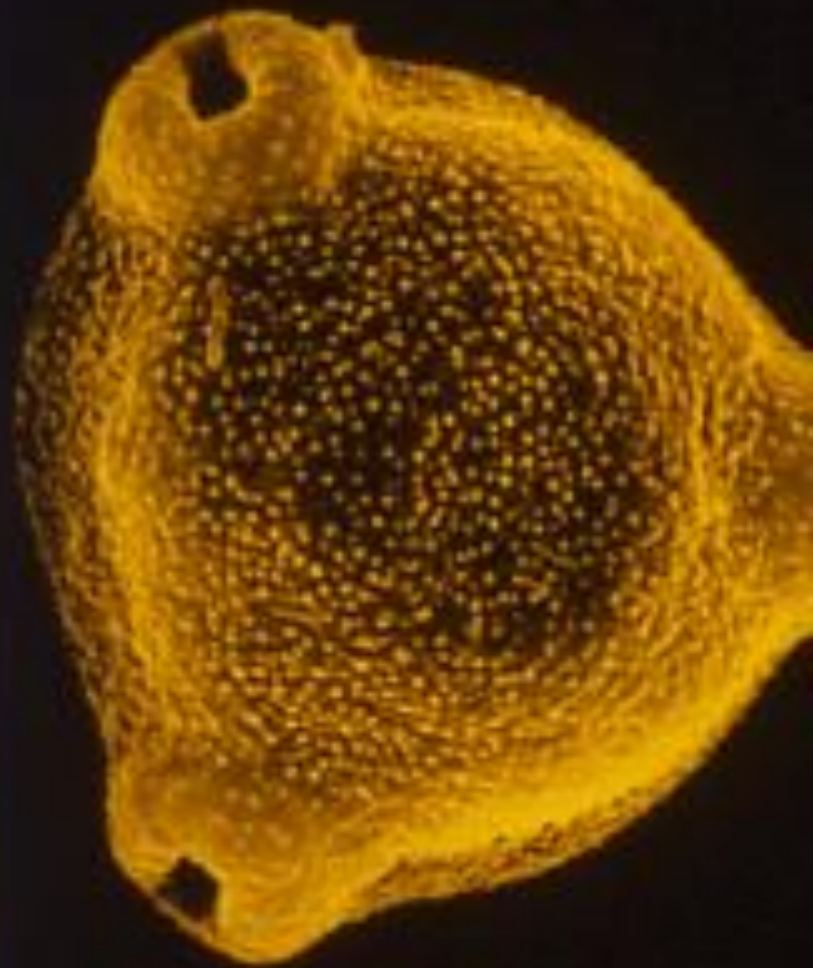


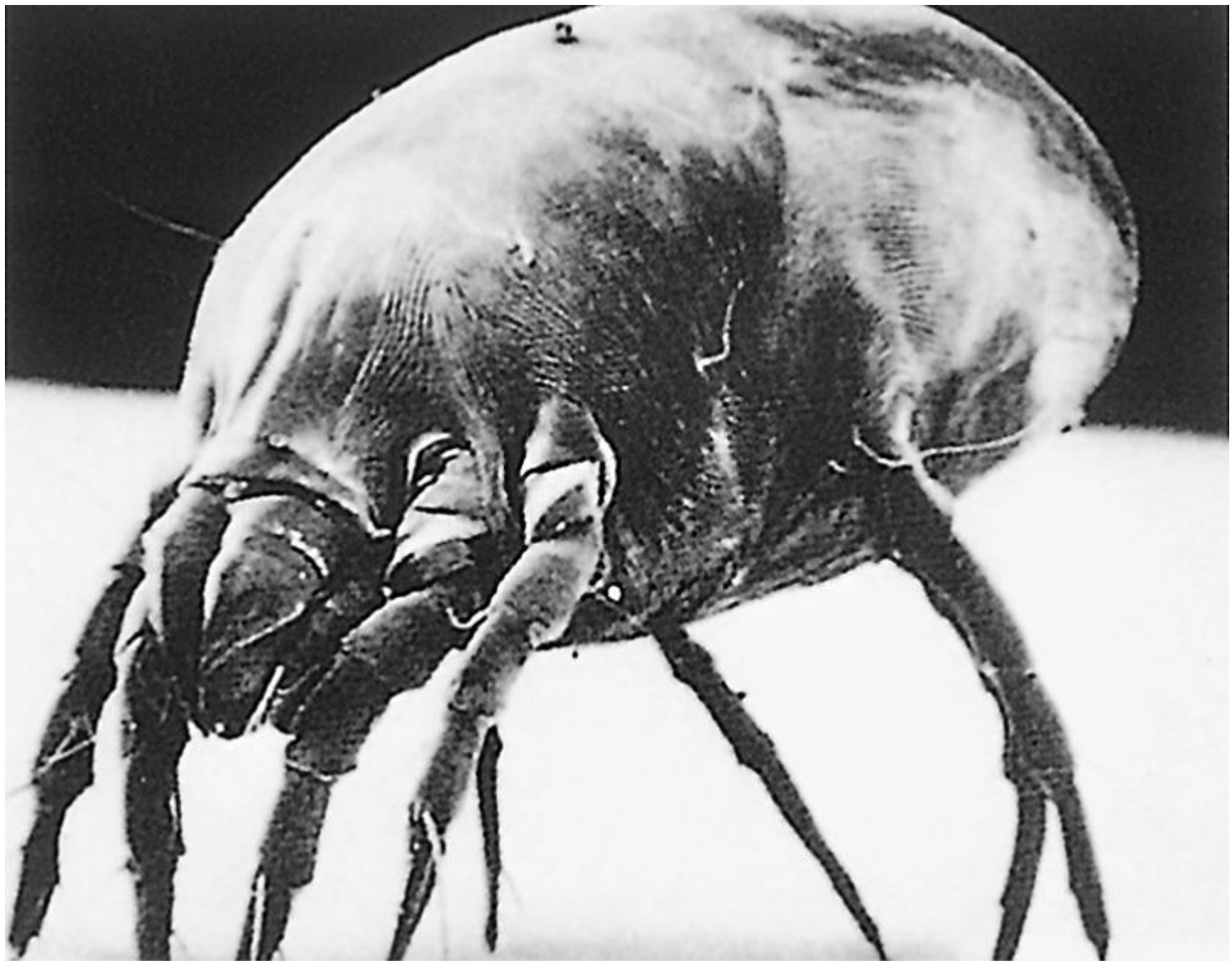
Mediátory opožděné fáze alergického zánětu

- 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 $\text{TNF-}\alpha$. Aktivace destiček, neutrofilů a eozinofilů. Nejúčinnější chemoatraktant pro eozinofily.
- Chemokin „RANTES“ - produkován T-lymfocyty. Působí chemotakticky na lymfocyty a eozinofily.

Nejběžnější alergen

- 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-taxonomie

první tři písmena=rod další písmeno=druh

arabské číslo=identifikační pořadí

Phl p 1-13 Phleum pratense (bojínek, timotejka)

Bet v 1-7 Betula verrucosa (bříza)

Asp f 1-34 Aspergillus fumigatus

Der f 1-22 Dermatophagoides pteronyssimus

Fel d 1-7 Felis domesticus

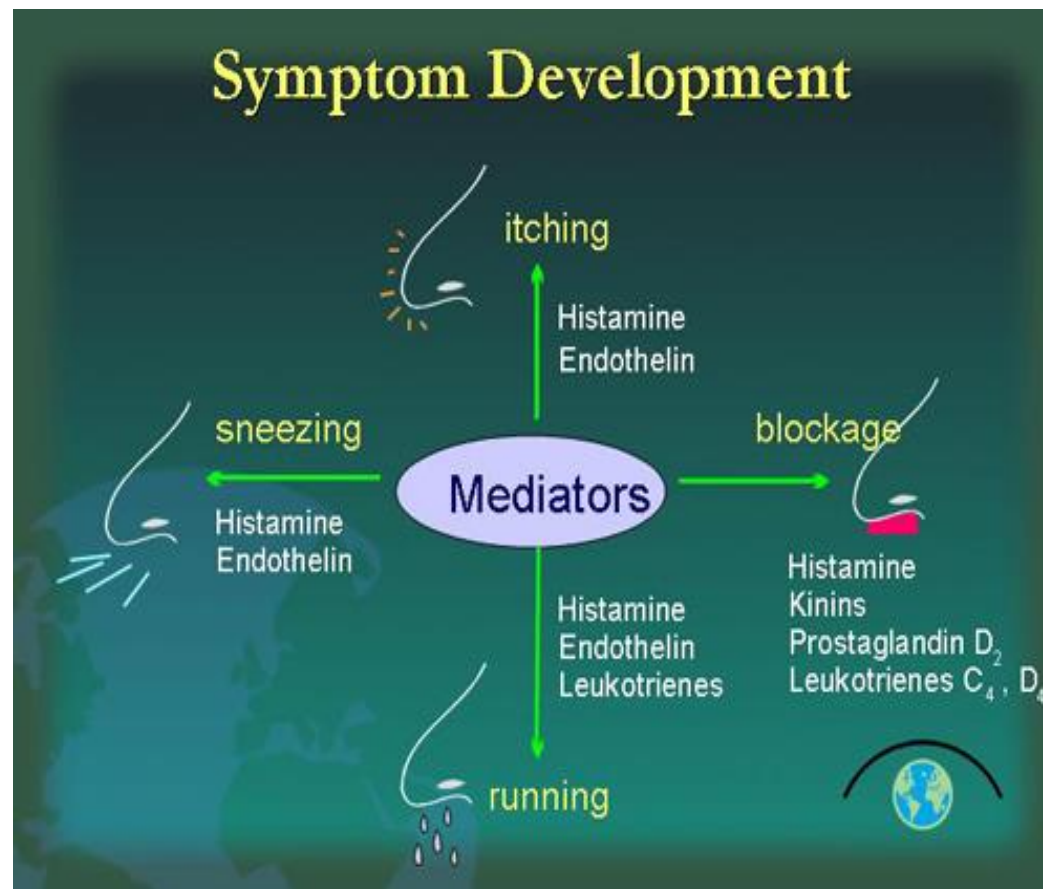
Api m 1-10 Apis mellifera

Ara h 1 Arachis hypogaea (burský ořech)

Alergická rýma

- Vodnatá rýma
- Nosní obstrukce
- Svědění nosu
- Příznaky trvající po dobu přítomnosti alergenu v ovzduší (tj obvykle déle než několik týdnů)
- Doprovodné příznaky: alergické konjunktivitidy, sinusitidy

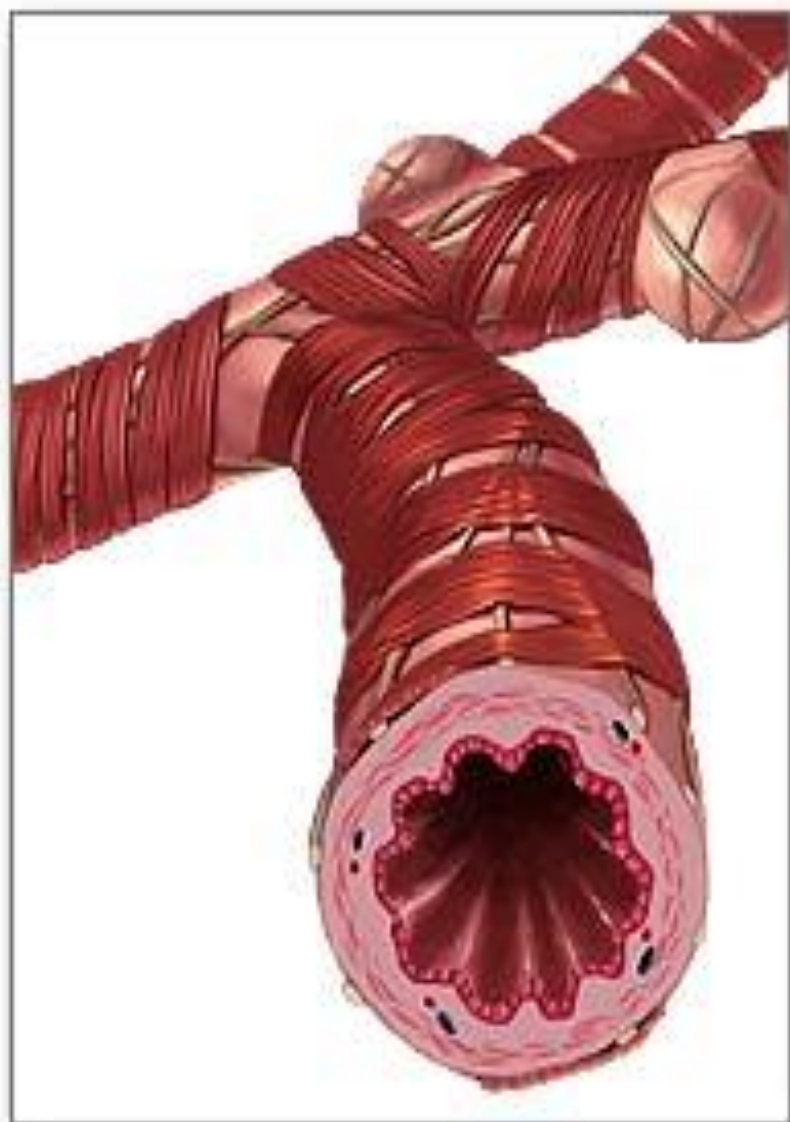
Patogenese alergické rýmy



Astma bronchiale

- Zvýšená reaktivita průdušek projevující se reverzibilní obstrukcí.
- Projevem jsou záchvaty dušnosti především expiračního charakteru. Někdy může být příznakem pouze dráždivý kašel.
- Postupně dochází k remodelaci bronchiální stěny.
- Patofyziologickým podkladem je chronický, především eozinofilní zánět.
- Častou, ale ne výlučnou, příčinou astmatu je atopický typ alergie.

Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



Urtika (kopřivka)



Atopický ekzém



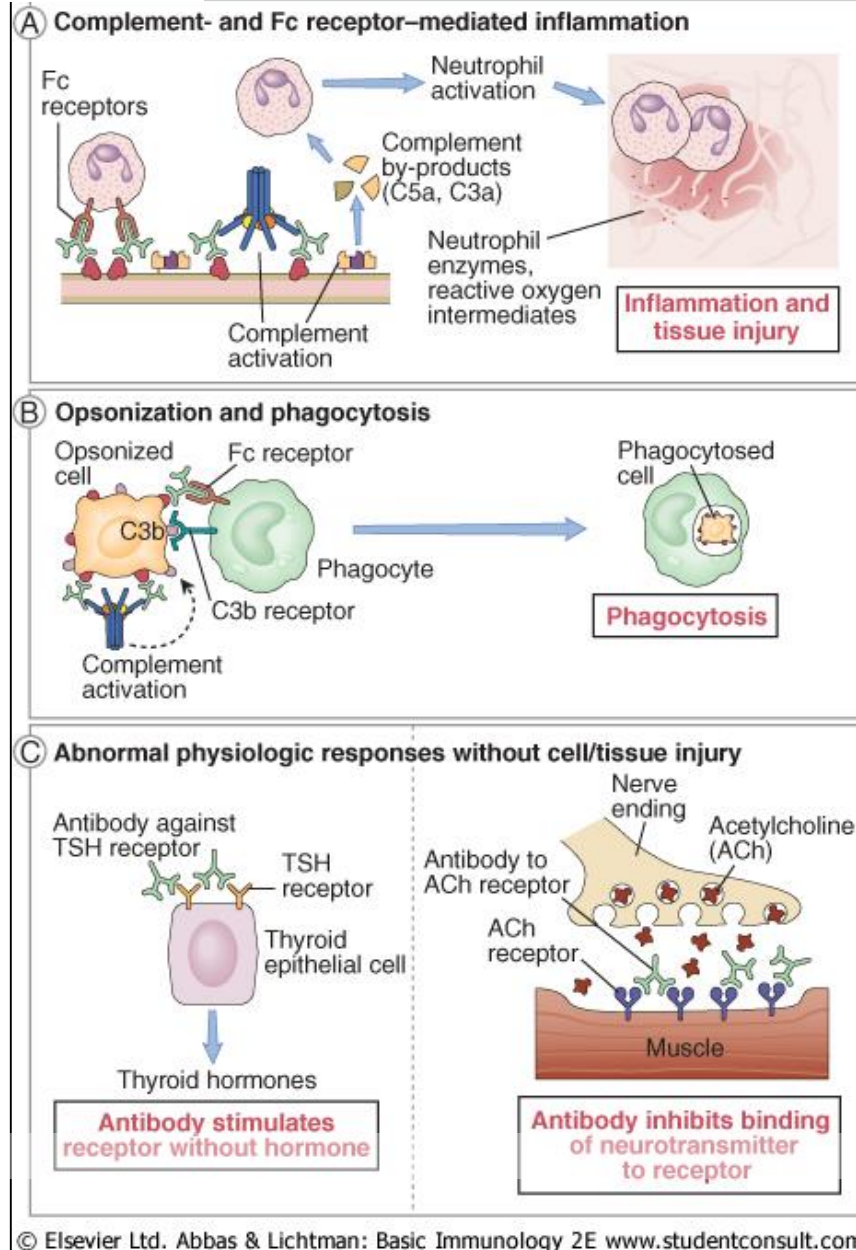




Imunologická přecitlivělost II. typu (cytotoxicita)

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 erytrocytům
- Do této skupiny bývá řazen i patogenetický účinek antireceptorových protilátek např. u myasthenia gravis, thyreotoxikózy)



Disease	Target antigen	Mechanisms of disease	Clinicopathologic manifestations
Autoimmune hemolytic anemia	Erythrocyte membrane proteins (Rh blood group antigens, I antigen)	Opsonization and phagocytosis of erythrocytes	Hemolysis, anemia
Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura	Platelet membrane proteins (gpIIb:IIIa integrin)	Opsonization and phagocytosis of platelets	Bleeding
Pemphigus vulgaris	Proteins in intercellular junctions of epidermal cells (epidermal cadherin)	Antibody-mediated activation of proteases, disruption of intercellular adhesions	Skin vesicles (bullae)
Goodpasture's syndrome	Noncollagenous protein in basement membranes of kidney glomeruli and lung alveoli	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, lung hemorrhages
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell wall antigen; antibody cross-reacts with myocardial antigen	Inflammation, macrophage activation	Myocarditis, arthritis
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor	Antibody inhibits acetylcholine binding, down-modulates receptors	Muscle weakness, paralysis
Graves' disease (hyperthyroidism)	Thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor	Antibody-mediated stimulation of TSH receptors	Hyperthyroidism
Pernicious anemia	Intrinsic factor of gastric parietal cells	Neutralization of intrinsic factor, decreased absorption of vitamin B ₁₂	Abnormal erythropoiesis, anemia

© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

Protilátky proti basální membráně glomerulů



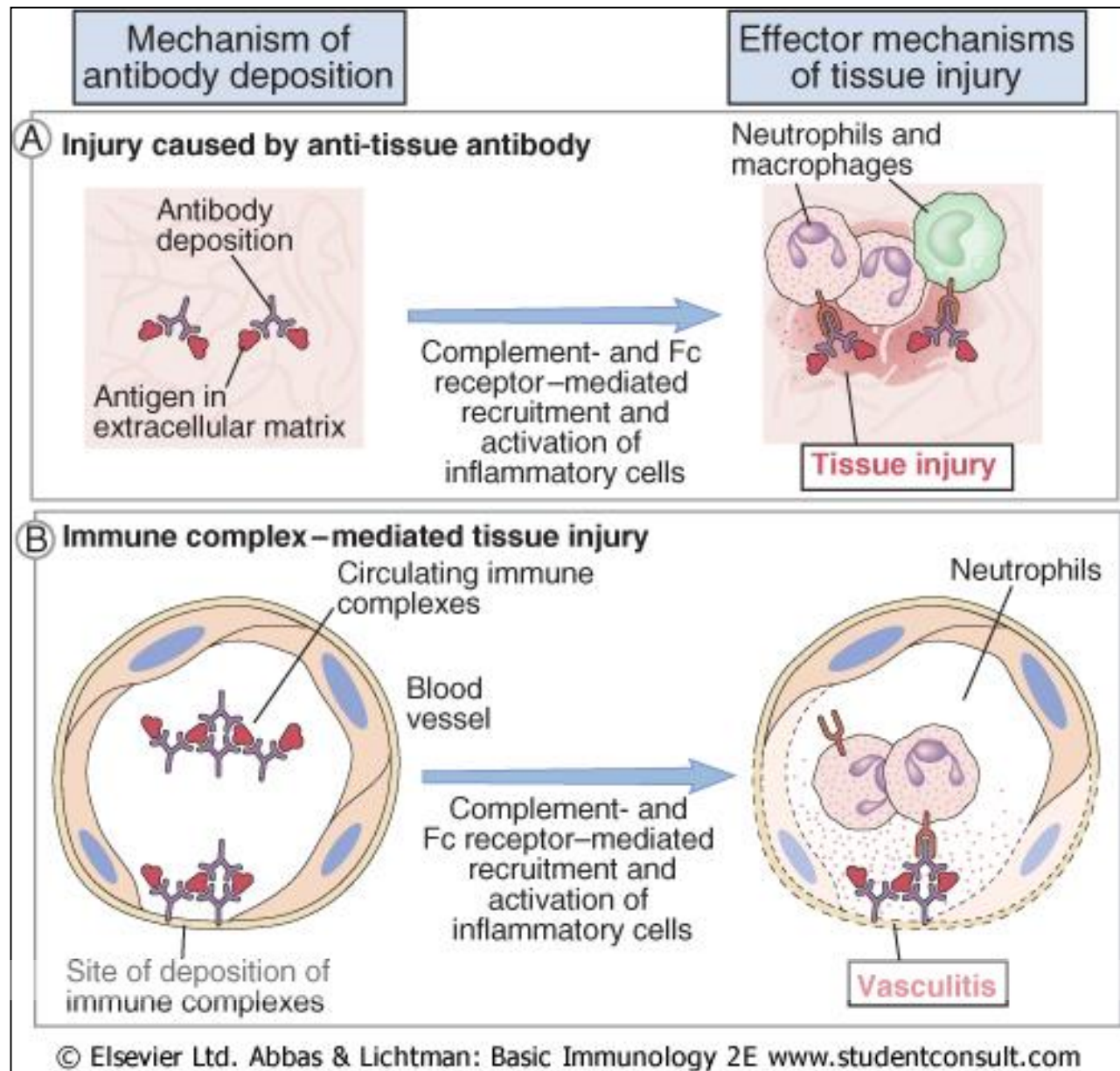
III. typ imunologické přecitlivělosti (imunokomplexy)

Imunokomplexová onemocnění způsobená ukládáním imunitních komplexů
(III. typ imunologické přecitlivělosti)

Je porušen fyziologický transport a odstraňování imunitních komplexů, důsledkem je lokální zánět

- 1) Typ sérové nemoci (nadbytek antigenu)
např. u některých autoimunitních chorob, SLE
- 2) Typ Arthusovy reakce (nadbytek protilátek)
např. u extrinzních pneumonitid

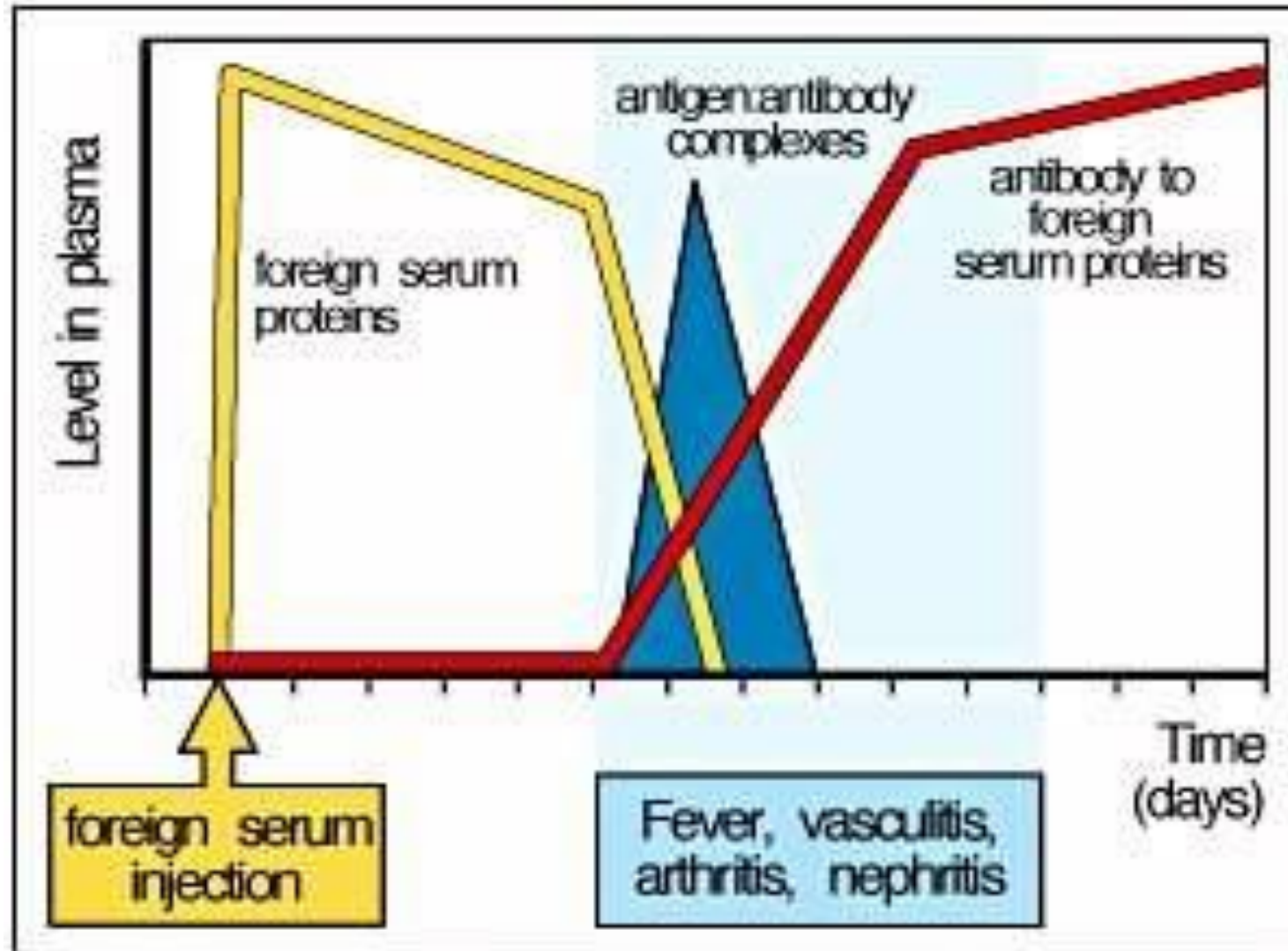
- Obvykle dochází k ukládání imunokomplexů ve stěny cév (vaskulitidy) a/nebo glomerulů (glomerulonefritidy)
- Nejprůkaznějším laboratorním vyšetřením je imunofluorescenční průkaz imunokomplexů deponovaných v postižené tkáni.
- V séru pacientů lze prokázat „cirkulující imunokomplexy“, jejich diagnostický přínos závisí i na metodice (CIK-PEG, CIK-C1q)



Sérová nemoc

- Objevuje se asi 8-12 dní po podání xenogenního séra.
- Kopřivka, horečka, artralgie, lymfadenopatie
- Albuminurie
- Histologicky lze prokázat depozita imunokomplexů v cévách.
- Stav spontánně ustupuje, je možno podat antihistaminika, někdy steroidy.

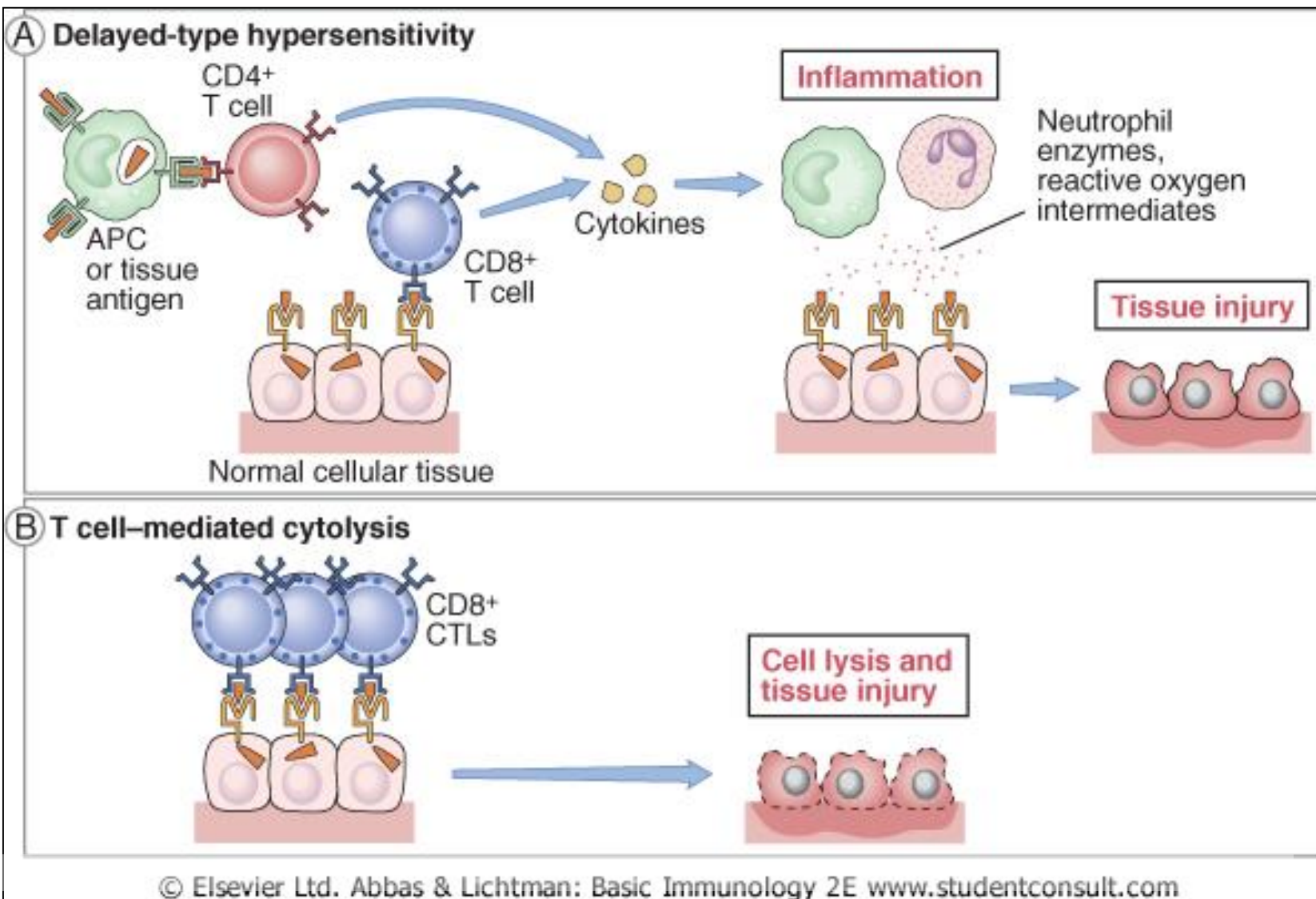
Sérová nemoc



Disease	Antibody specificity	Mechanisms of disease	Clinicopathologic manifestations
Systemic lupus erythematosus	DNA, nucleoproteins, others	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, arthritis, vasculitis
Polyarteritis nodosa	Hepatitis B virus surface antigen	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Vasculitis
Post-streptococcal glomerulonephritis	Streptococcal cell wall antigen(s)	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis

© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

IV. typ imunologické přecitlivělosti (buněčná, pozdní)

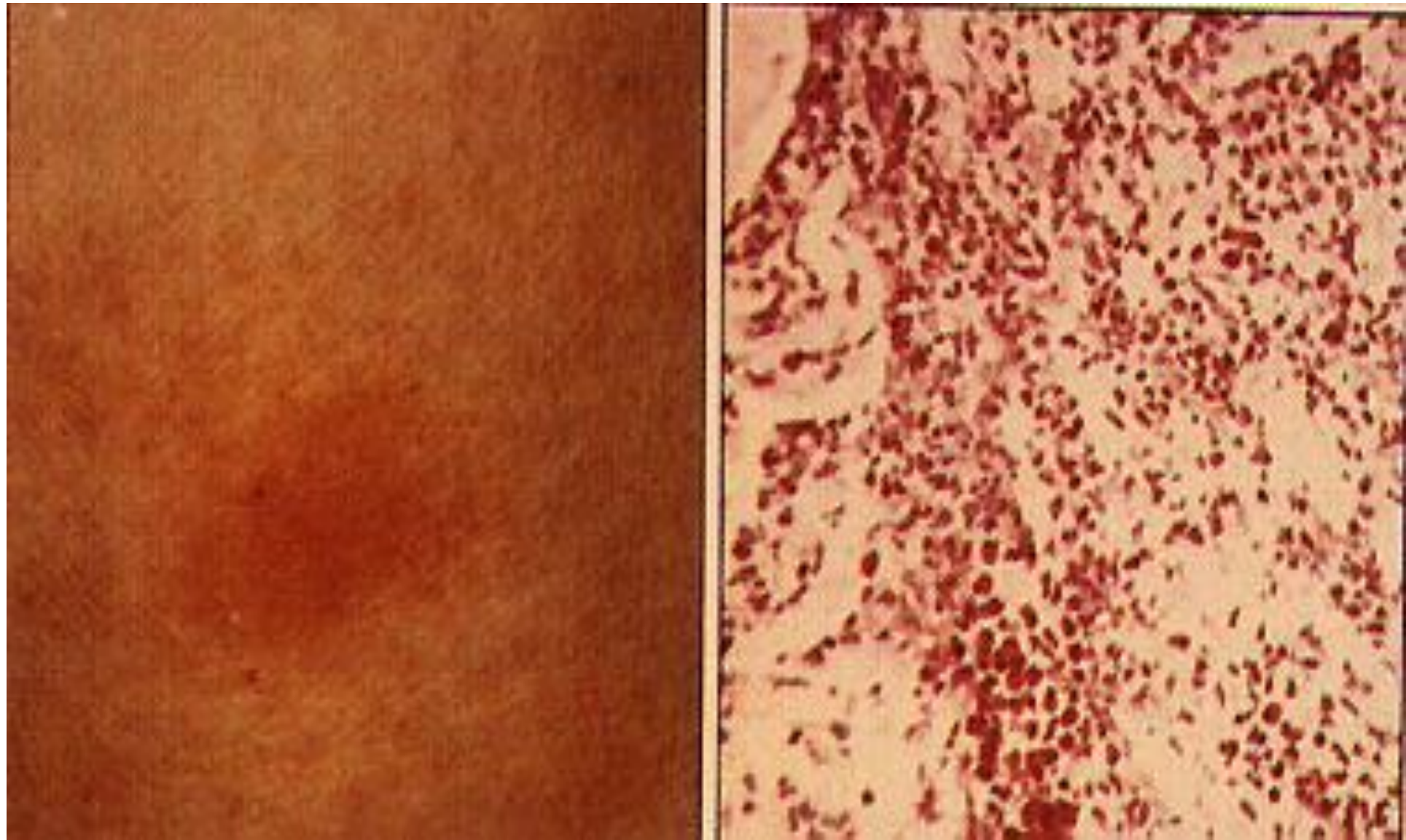


Administering the Tuberculin Skin Test

- Inject intradermally 0.1 ml of 5 TU PPD tuberculin
- Produce wheal 6 mm to 10 mm in diameter
- Do not recap, bend, or break needles, or remove needles from syringes
- Follow universal precautions for infection control



Tuberkulinová reakce



Příklady chorob, v jejichž patogenezi se uplatňuje buněčný typ přecitlivělosti

- Kontaktní ekzém
- Tuberkulóza (granulomy, kavitace)
- Sarkoidóza
- Některé typy vaskulitid
- Autoimunitní choroby v jejichž patogenezi hrají důležitou roli T-lymfocyty (sclerosis multiplex ...)

Contact dermatitis due to nickel hypersensitivity



Kontaktní dermatitida



Patch test



Patch test



ANAFYLAKTICKÝ ŠOK

***Akutní, potenciálně smrtelná,
multisystémová alergická reakce***

Evropa:

Incidence: 1,5 – 7,9 na 100 000 osob a rok

Úmrtnost: cca 0,001%

Anafylaktický šok: etiopatogenéze

- **Zprostředkovaný IgE**
- **Zprostředkovaný reakcemi bez účasti IgE „anafylaktoidní reakce“:**
 - přímé uvolnění mediátorů anafylaxe (opiáty, lokální anestetika,
 - radiokontrastní látky, myorelaxancia, manitol, dextransy..)
 - aktivace komplementu (imunokomplexy, hemodialýza)
 - metabolismus kyseliny arachidonové (kyselina acetylosalicylová, nesteroidní antirevmatika)

Anafylaktický šok - spouštěče

Xenogenní sérum

Potravinové alergen (až 30% smrtelných příp.)

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

Léky (antibiotika, nesteroidní antiflogistika)

Latex

Námaha

Idiopatická anafylaxe

Anafylaktický šok - projevy

Kopřivka, svědění, otok rtů a jazyka

Světloplachost, svědění, slzení

Nosní kongesce, kýčání, chrapot, laryngeální edém, kašel

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

Tachykardie, hypotenze, arytmie, srdeční zástava

Závratě, bolesti hlavy, mdloby, ztráta vědomí

Nausea, zvracení, průjem, křečovitě bolesti břicha, průjem

Děložní křeče

Anafylaktický šok: kritéria diagnózy (EAACI)

- Akutní nástup příznaků s kožními a slizničními projevy a nejméně jeden z následujících: respirační příznaky, snížení hodnot TK
- Dva nebo více z následujících příznaků objevujících se rychle po expozici (minuty-hodiny): kožní a slizniční příznaky, respirační příznaky, snížení hodnot TK, gastrointestinální příznaky
- Snížená hodnota TK po expozici pacienta známému alergenů (několik minut až hodin)

- Odlišit od jiných cirkulačních kolapsů!

Anafylaktický šok – první pomoc

***K zabránění zástavy dýchání a činnosti srdce při těžkých anafylaktických reakcích je nutné podat během několika minut - intramuskulárně
adrenalin***

Autoinjektory – u dětí 0,15 mg

u dospělých 0,3 mg

v případě potřeby za 5-15 min. opakovat

Anafylaktický šok - terapie

Adrenalin i.m. (1mg/mL) – 0,01 mL/kg tělesné hmotnosti do maximální jednorázové dávky 0,5 mL. V závislosti na klinickém stavu možno opakovat po 15-20 minutovém intervalu. Infúzní aplikace jen u pacientů, kteří nemohou být stabilizováni opakovanými dávkami i.m.

Intervence druhé linie. Pacienta polohovat vsedě, při cirkulační instabilitě uložit do Trendelenburgovy polohy. Odstranit spouštěče, ev. škrtidlo nad místem vniku alergenu. Zabezpečit žilní přístup, nejlépe zakanylovat. Zabezpečit průchodnost dýchacích cest. Agresivní infúzní terapie krystaloidními roztoky. Kyslík. Inhalace beta-2 agonistů s krátkodobým účinkem (např. Salbutamol).

Léčebná intervence třetí linie. Systémová antihistaminika (i kombinace H1 a H2), u nás se nejčastěji používá Promethazin nebo Dithiaden. Aplikace glukokortikoidů má význam až pro léčbu pozdní fáze anafylaxe.

Protišokový balíček pro alergika

- Adrenalin v autoinjektoru (např. EpiPen, EpiPen Junior, Emerade)
- Inhalační beta-2 mimetikum v aerosolu (např. Ventolin aerosol)
- Perorální nebo rektální kortikosteroid (např. Prednison forte, Medrol, Rectodelt)
- Perorální antihistaminikum (např. Zyrtec gtt, Xyzal tbl., Claritin tbl., Aerius tbl.)
- Škrtidlo
- Návod k použití a ev. Údaje o pacientovi (např. „legitimace alergika“)