

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 alergickými 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

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.

Definice

Alergen

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

Epidemiologie

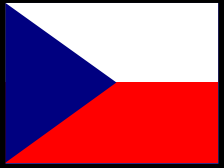
Situace České republiky

- 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 !**

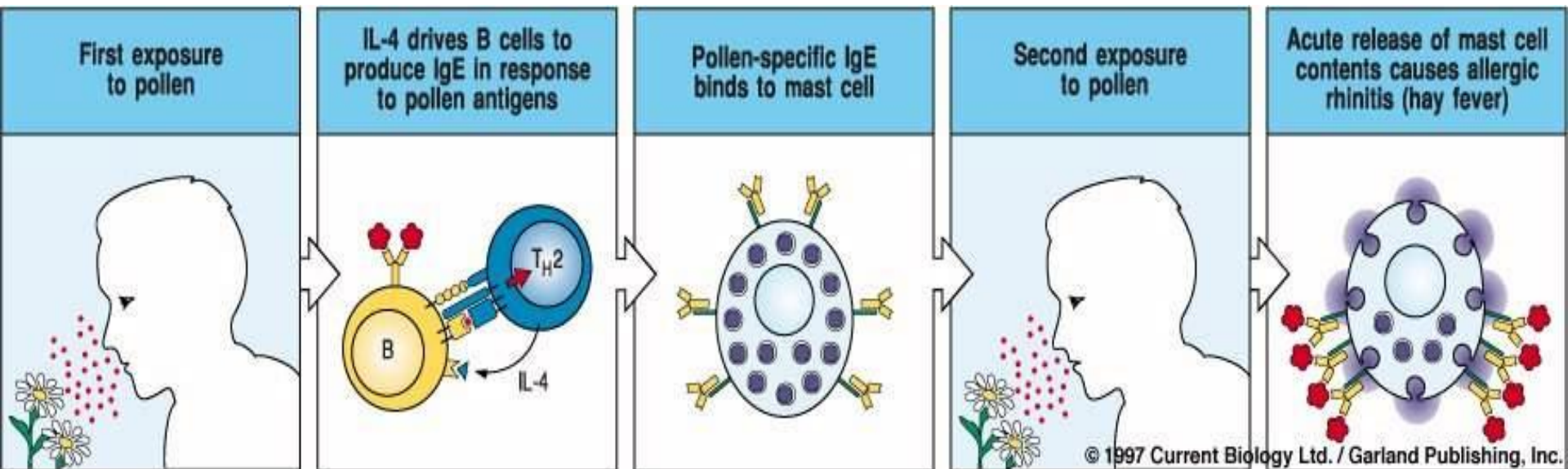
Epidemiologie

VZESTUP PREVALENCE V ČESKÉ REPUBLICE

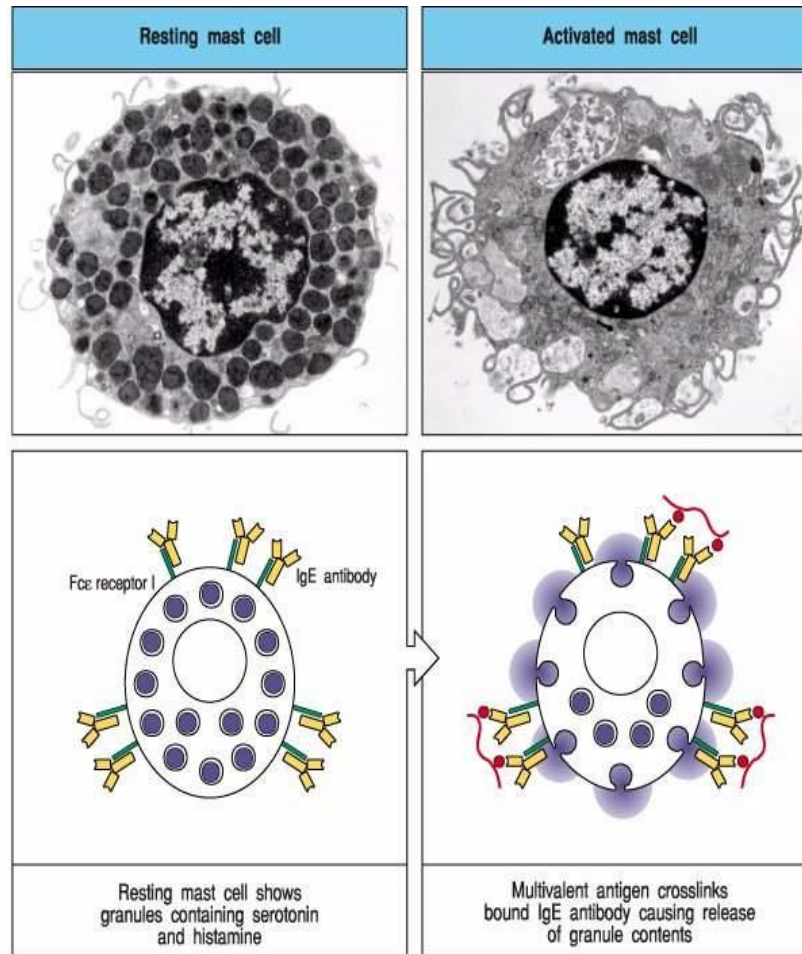
	1996	2001	2006
Alergie	16,9%	24,7%	31,8%
Alergická rýma	5,7%	13,7%	16,1%
Asthma bronchiale	3,3%	6,7%	8,2%

Patofyziologie

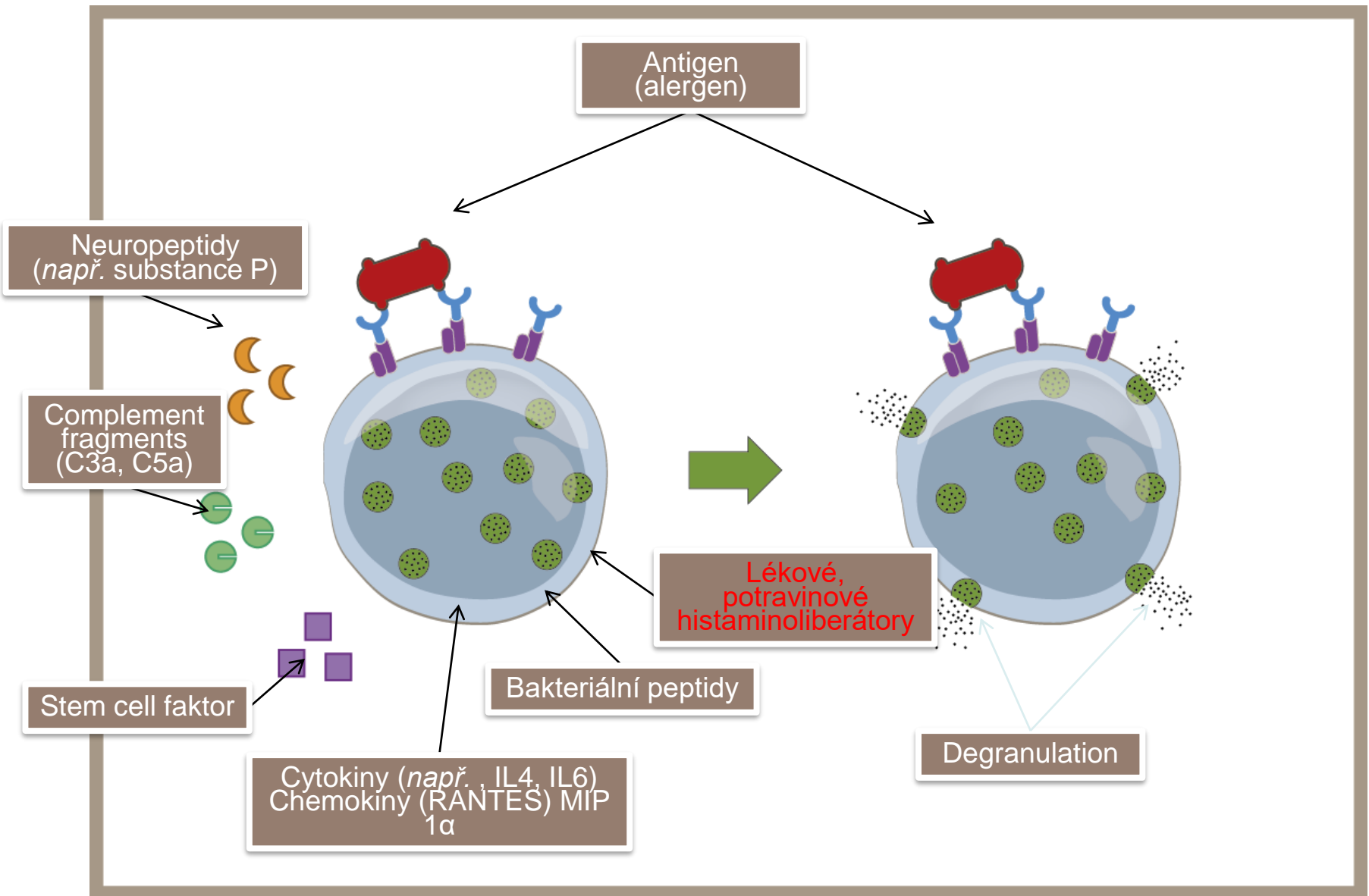
Alergická reakce I. typu



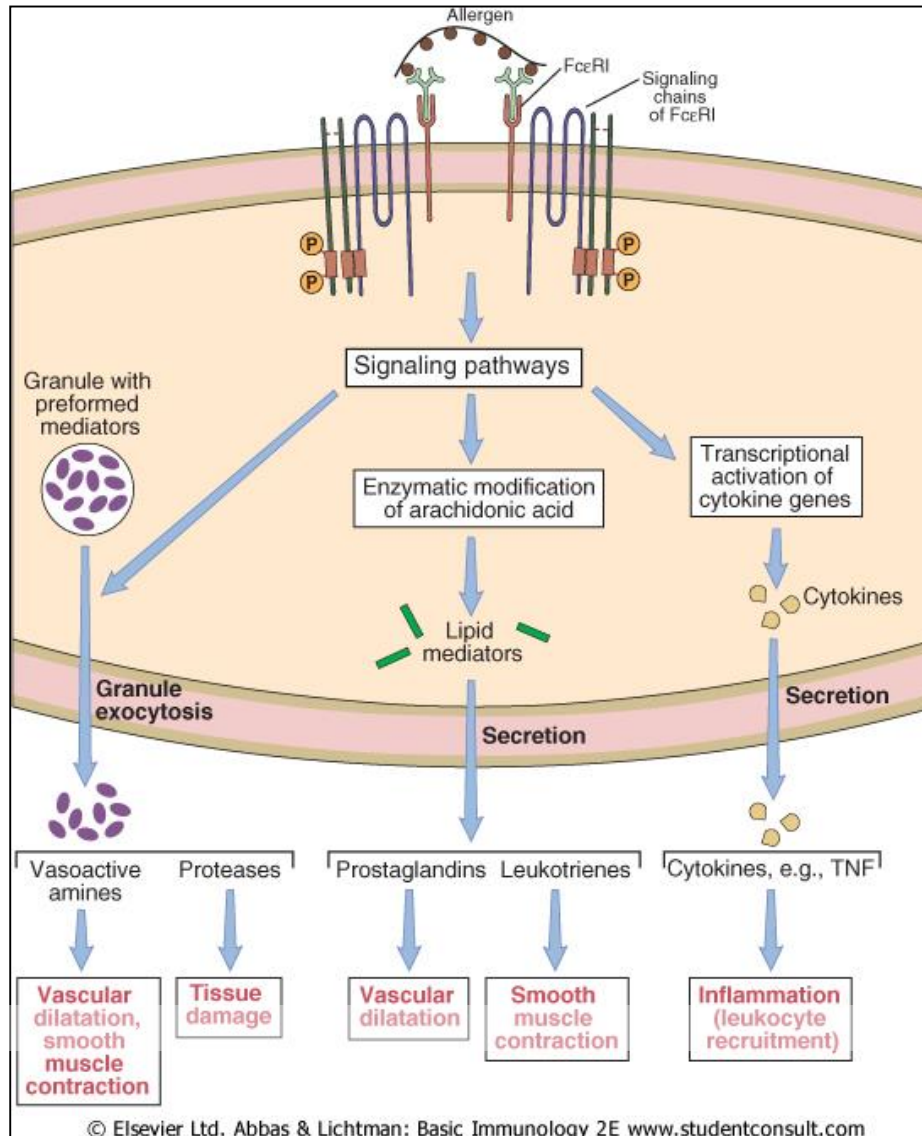
Mastocyt (žírná buňka)



Žírná buňka může aktivována nejen alergenem ale řadou jiných stimulů

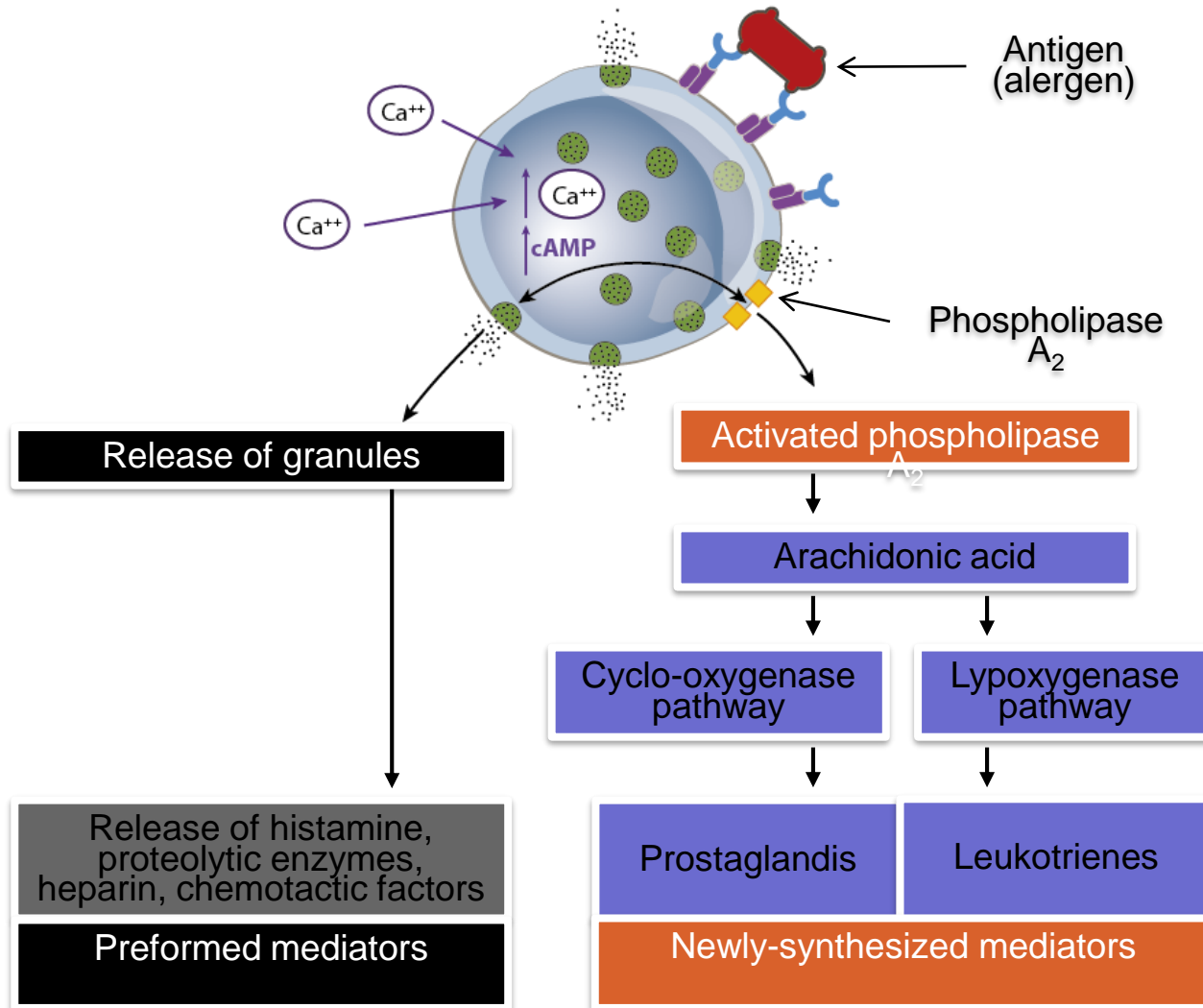


Následky aktivace žírné buňky

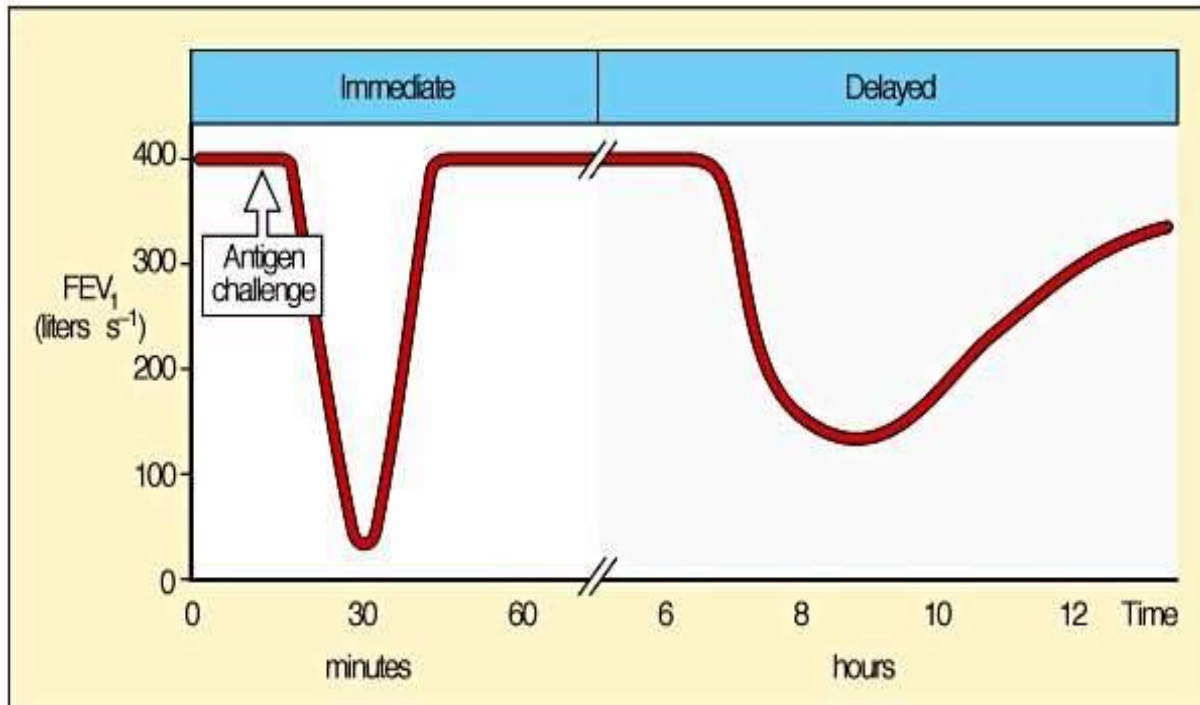


Následky aktivace žírné buňky

Mediátory časné a pozdní reakce



Okamžitá a pozdní fáze alergické reakce



Mediátory žírných buněk

- Preformované: Histamin, heparin, tryptáza...
- Nově syntetizované: leukotrieny, prostaglandiny, 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:** 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.**

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%

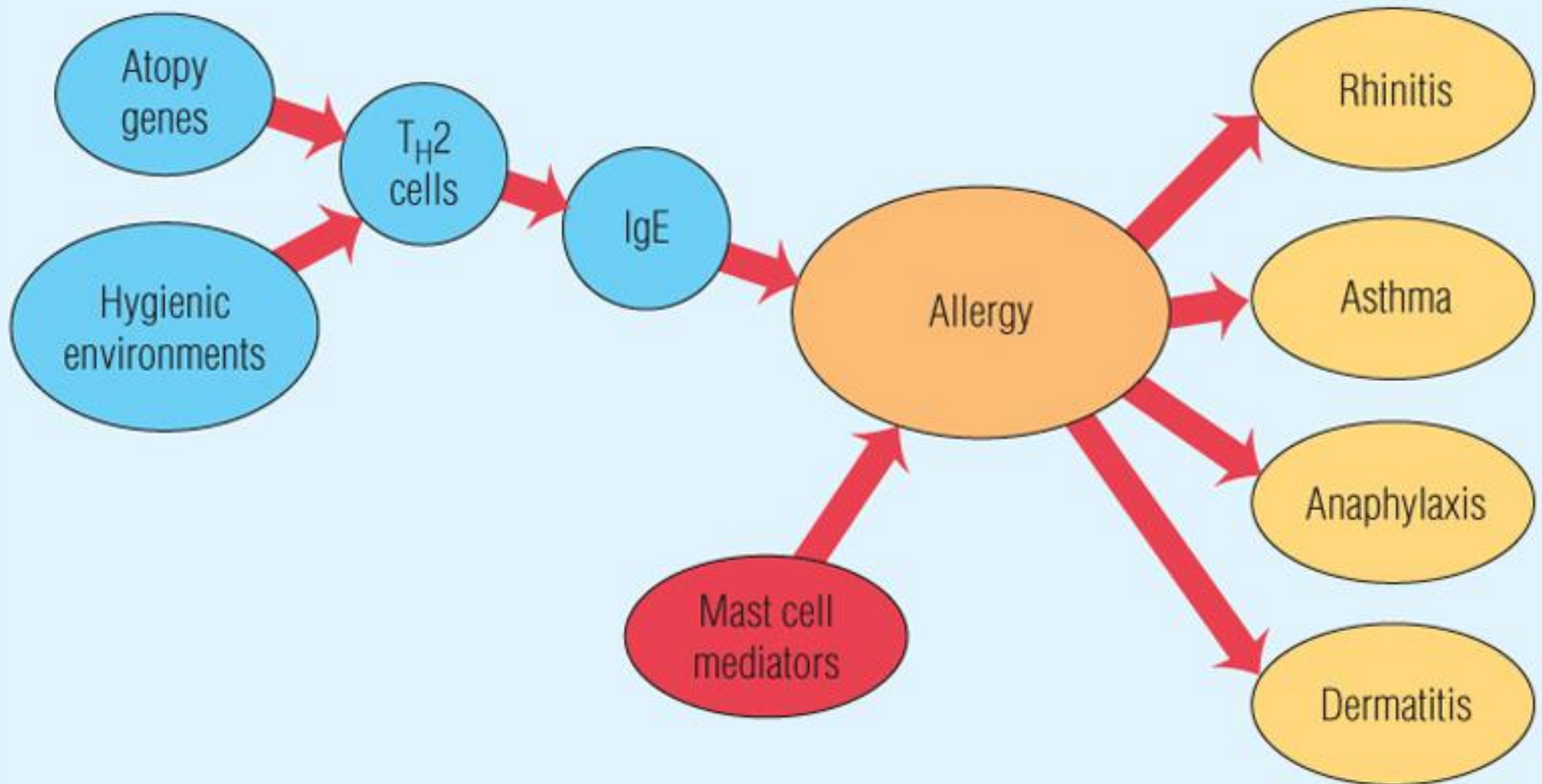
Alergeny

- 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

Nejdůležitější zkřížené reakce alergenů:

- **Bříza**(čeled' břízovité: bříza, olše lískovité: líska, habr bukovité: buk, dub)orechy, "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
- **Kravné 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

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

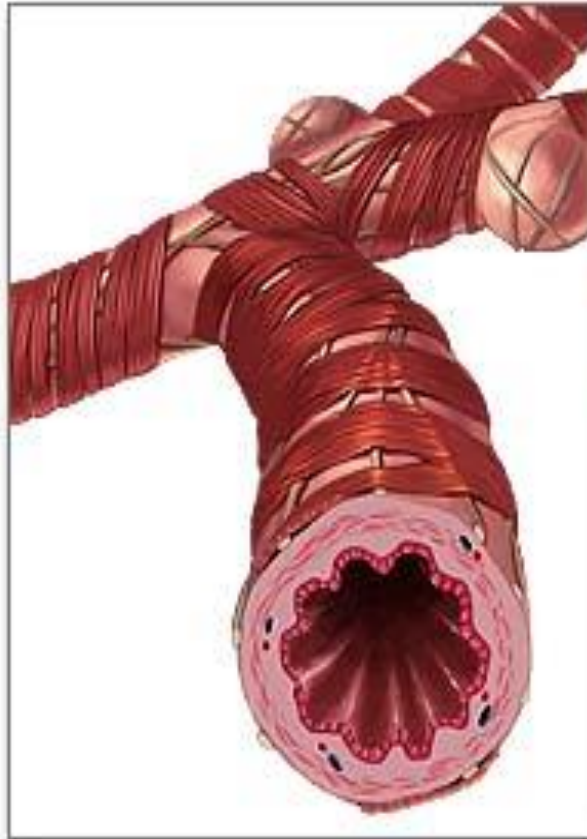
- Alergická rýma (AR) je zánětlivé onemocnění nosní sliznice
- Příznaky jsou: převážně svědivá iritace nosní sliznice, kýčání, vodnatá hypersekrece a obturace nosu
- Chronická rýma je definována přítomností alespoň dvou uvedených příznaků minimálně 1 hodinu denně po většinu dní
- Prevalence alergické 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.

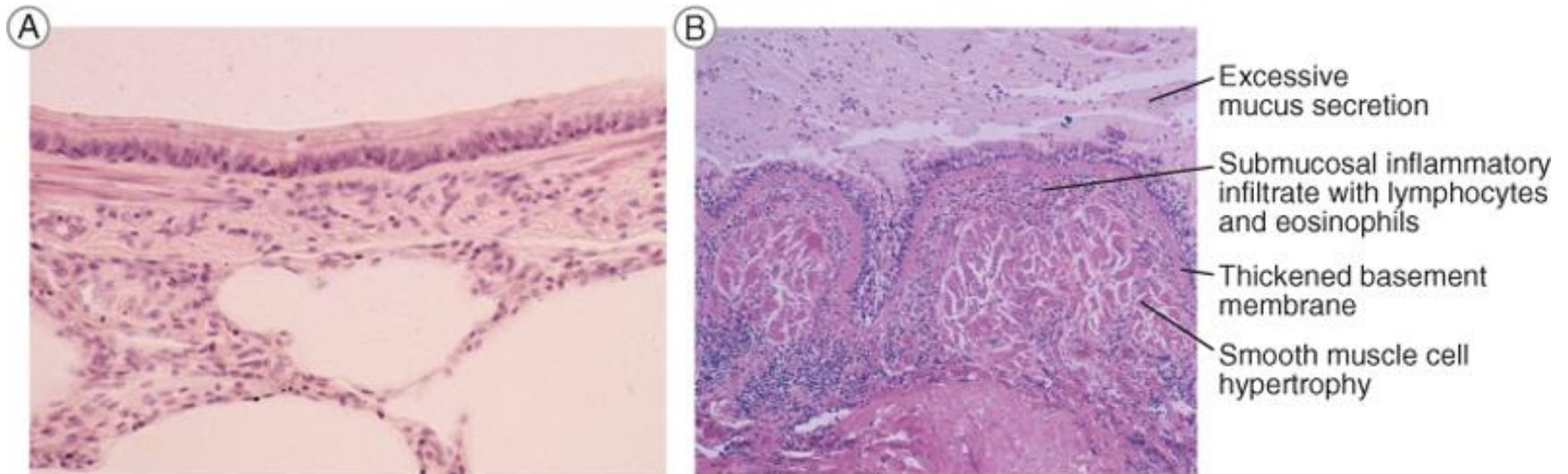
Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



Biopsie bronchiální sliznice



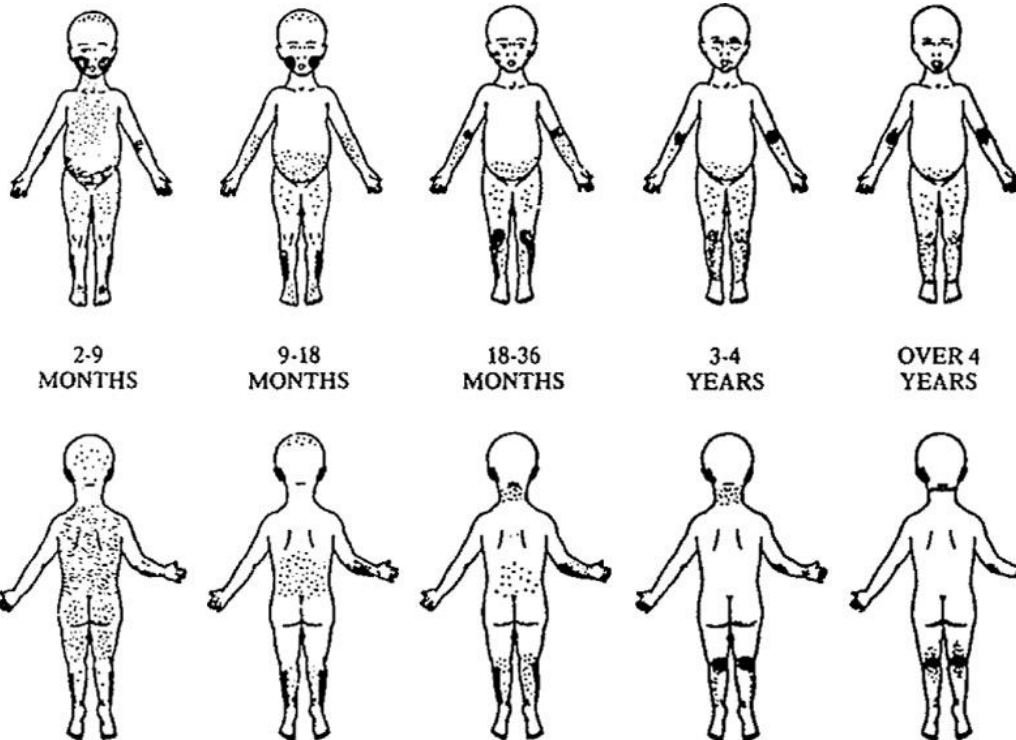
Kopřivka (a angiedém)

- Kopřivka (urtikárie) je monomorfní exantém charakterizovaný prchavým výsevem pomfů (urtiky), angioedém otokem kůže nebo sliznice



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/>

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.

Potravinová alergie

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

Neimunologické mechanismy reakcí na potraviny (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 příznaků – mohou se uplatňovat všechny 4 základní reakce dle Gella a Coombse: časná (I typu), cytotoxická (II typu), imunokomplexová (III typu) , pozdní (IV typu)

Mohou se ale uplatnit i jiné mechanismy histaminoliberace: myorelaxancia, jódové kontrastní látky, opiáty....

Diferenciální diagnostika lékové alergie

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

Alergie na latex

- 1 - 6,5% v populaci
- Přírodní kaučuk obsahuje 150 polypeptidů, více než 35 z nich může působit jako alergen
- Rizikové skupiny: zdravotníci, děti se spina bifida prevalence 32-100%, pacienti s opakovanými operacemi
- Použití materiálu s latexem (např latexové rukavice) může vyvolat i závažné reakce
- Latex-fruit syndrom (zkřížená reaktivita): avokádo, banán, kaštan, kiwi, ale i další ovoce nebo zelenina,

ASA senzitivita

- Intolerance acetylsalicylové kyseliny (ASA) a nesteroidních antiflogistik (NSA)
- Aspirinové trias: ASA senzitivita, **astma bronchiale**, chronická rinosinusitida s nosní polypózou a eozinofilií
- Samter a Beers 1968
- Prevalence 3-19%
- Astma indukované aspirinem 10% dospělých s chronickým astmatem

Lokální anestetika

- **estery kyseliny benzoové** (prokain, benzokain, tetrakain aj.)
- **amidy** (trimekain, lidokain, bupivakain, dále např. artikain, mepivakain a prilokain).
- V rámci skupiny existují časté zkřížené reakce, ne však mezi jednotlivými skupinami.
- Častěji se nyní používají amidy, neboť mimo jiné vyvolávají méně často reakce než estery

Alergie na lokální anesteika

- Výskyt nežádoucích reakcí na lokální anestetika je častý.
- Reakce, které jsou zprostředkovány imunologickými mechanismy, jsou ale vzácné.
- Pacient může reagovat hned, aniž by byl předtím senzibilizován předchozí expozicí! Příčinou nežádoucí reakce mohou být i konzervační látky (např. parabeny).
- V rámci diferenciální diagnostiky je potřeba odlišit panickou reakci a předávkování.
- Uplatňuje se časný (první) typ přecitlivělosti, ale i další typy.

Alergie na lokální anesteika - diagnostika

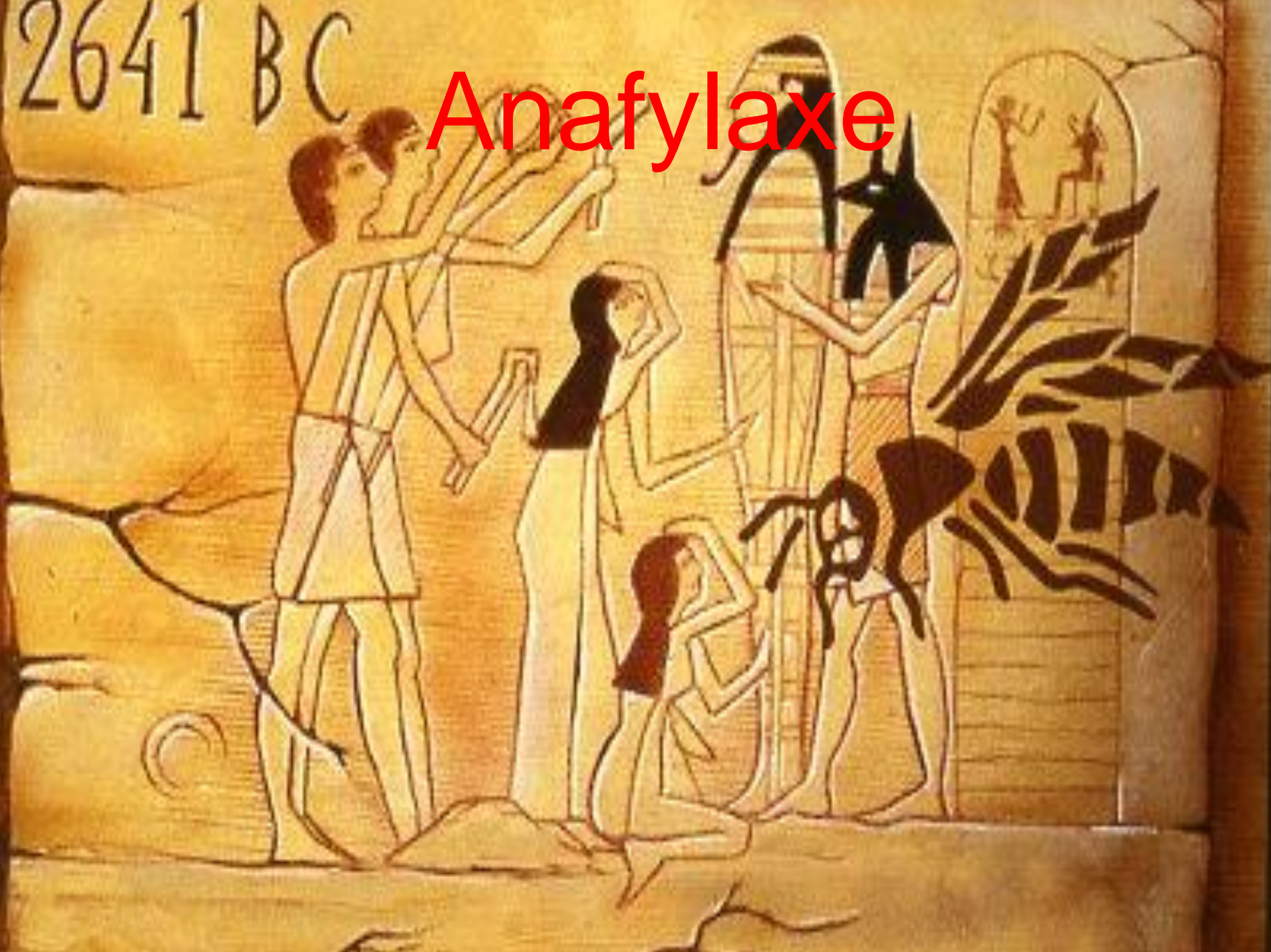
- Je velmi obtížná. Laboratorní vyšetření (specifické IgE) odhalí jen IgE protilátky, senzitivita je nízká.
- Kožní testy mají nízkou specificitu, tzn. jsou relativně často falešně pozitivní
- Vysokou výpovědní hodnotu mají provokační testy, jsou však rizikové a poměrně obtížně proveditelné.

Alergie na lokální anestetika

- **Prevence:** vysadit betablokátory
- **Zpřísnění indikace** použití lokálních anestetik u rizikových osob.
- **Premedikace** (v odůvodněných případech): Prednison 40 mg a 1 tbl. antihistaminika v předvečer výkonu a opět ráno v den výkonu, alespoň 1–2 hodiny před výkonem.
- **Observace** (nejméně 45 minut po aplikaci).
- **Technické a personální vybavení pracoviště pro případ urgentní resuscitace. Znalost nutné resuscitace.**

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...

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.

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 - 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 – 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

Terapie anafylaxe

- Lékem první volby je adrenalin – intramuskulárně, při možnosti monitorace po naředění i intravenózně. Možno podávat opakovaně po cca 5-10 minutách.
- Injekční antihistaminikum, např. Dithiaden
- Kortikosteroid
- Inhalační beta-2 mimetikum
- Plasmaexpandéry, volumexpandéry
- Vždy je nutné pacienta co nejdříve předat do péče ARO, RZP

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,

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 adenosinmonofosfátu → bronchodilatace, stimulace bránice i dechového centra, snížení cévní plicní rezistence, zvýšení perfuze myokardu)
- Monoklonální protilátka anti-IgE – zejména u těžkých forem astmatu
- Sympatomimetika (zejména, β_2 mimetika) při terapii astmatu
- Alfamimetika – při alergické rýmě

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)

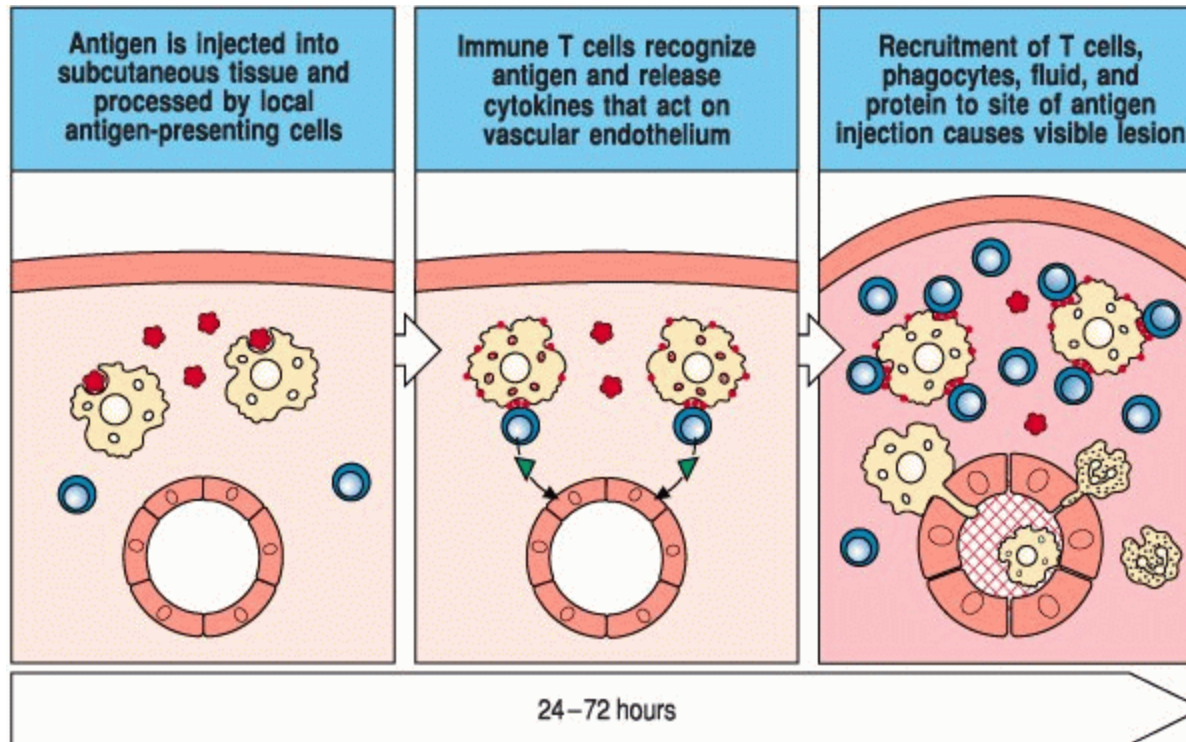
Imunokomplexová onemocnění (III. typ imunopatologické reakce)

- 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.

Imunokomplexová onemocnění způsobená ukládáním cirkulujících imunitních komplexů

- Jsou způsobena poruchou fyziologického transportu a vychytávání imunitních komplexů.
- Obvykle dochází k ukládání imunokomplexů do stěny cév (vznik imunokomplexových vaskulitid) a/nebo glomerulů (imunokomplexové glomerulonefritidy)
- Nejdůležitějším laboratorním vyšetřením je průkaz imunokomplexů v postižené tkáni přímou imunofluorescencí.

Reakce pozdní přecitlivělosti



Příklady chorob, v jejichž patogenezi se uplatňuje buněčný 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



Diagnostika alergie I typu

- Anamnéza pacienta
- Kožní testy
- Detekce specifického IgE (laboratorní serologické vyšetření)
- Expoziční testy

Diagnostika alergije

Alergie diagnostika in vivo



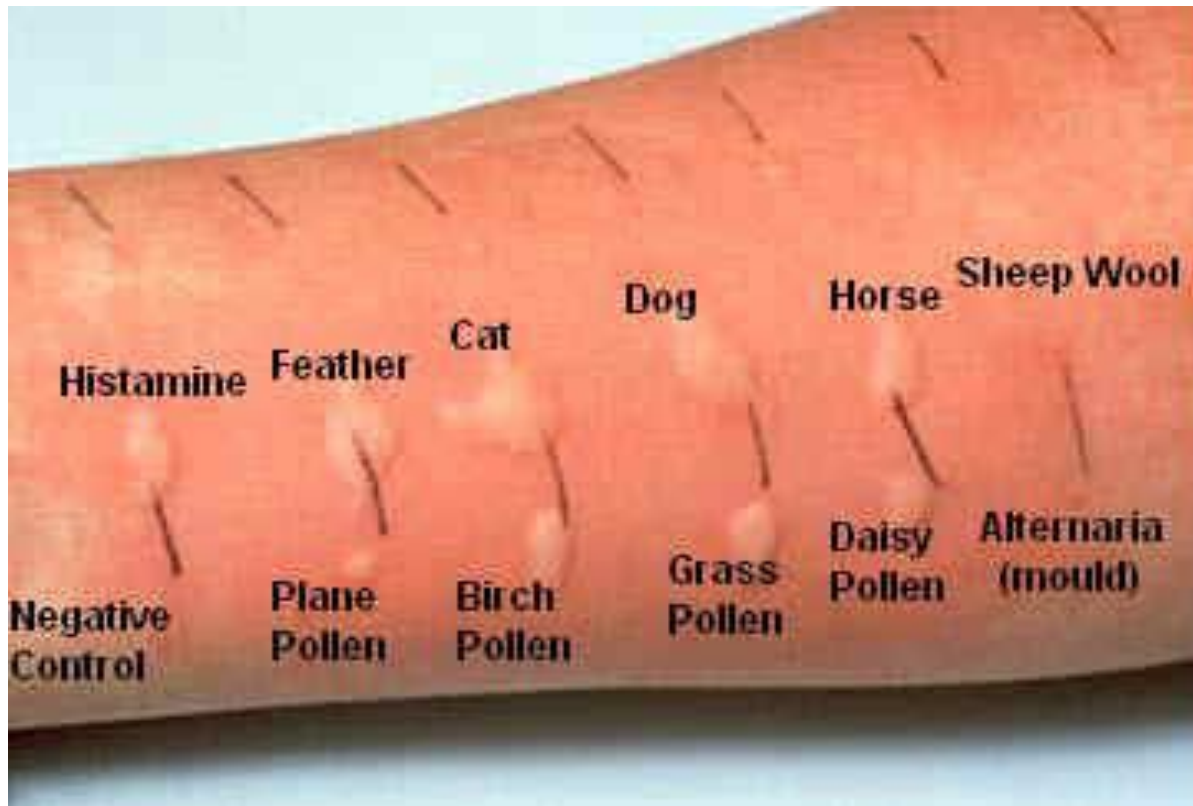
Diagnostika alergije

Alergie diagnostika in vivo



Prick

Hodnocení: za 15 min, mm pupen/erytém, + vnik intradermálního pupenu >3mm u dospělých, u dětí je často výraznější erytém než pupen



Zdroj: www.allergyclinic.co.uk

Diagnostika alergie

Alergie diagnostika in vivo

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

+ 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)