

# 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

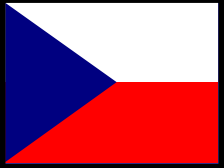
## Situace České republiky

- 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 !**

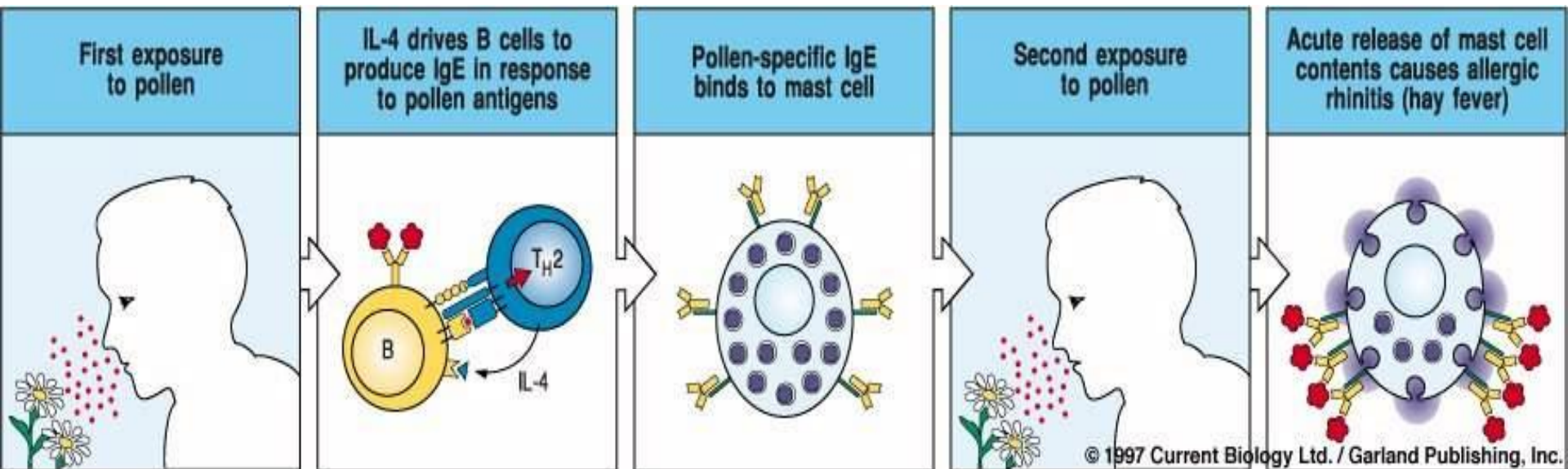
# Epidemiologie

## 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%

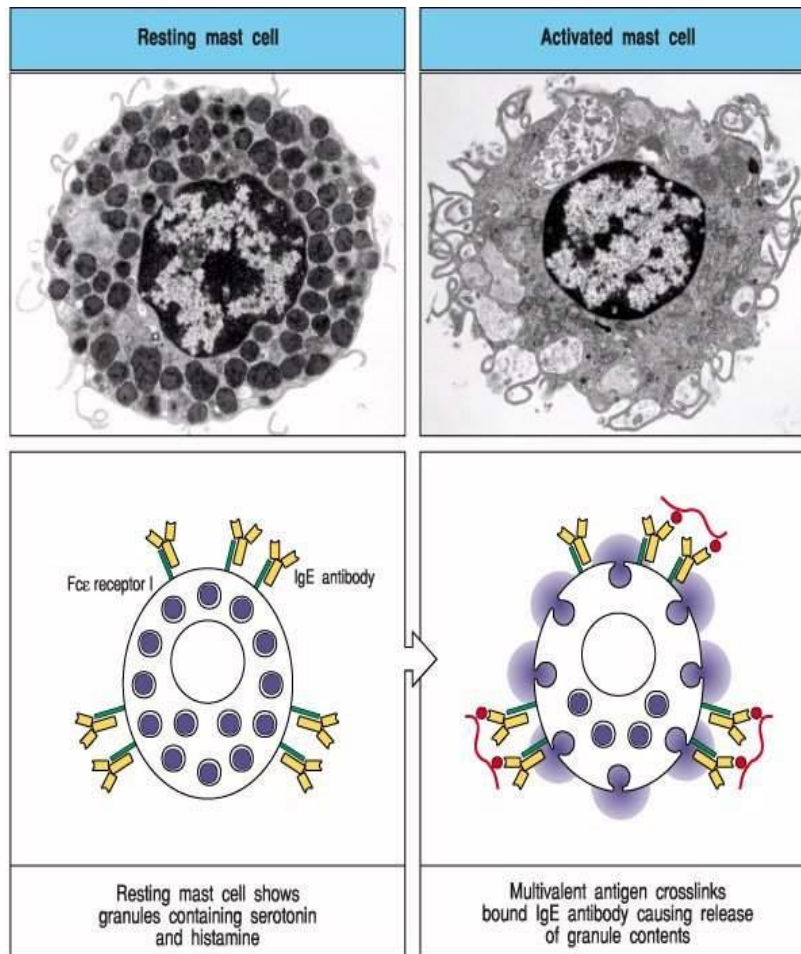
# Patofyziologie

## Alergická reakce I. typu

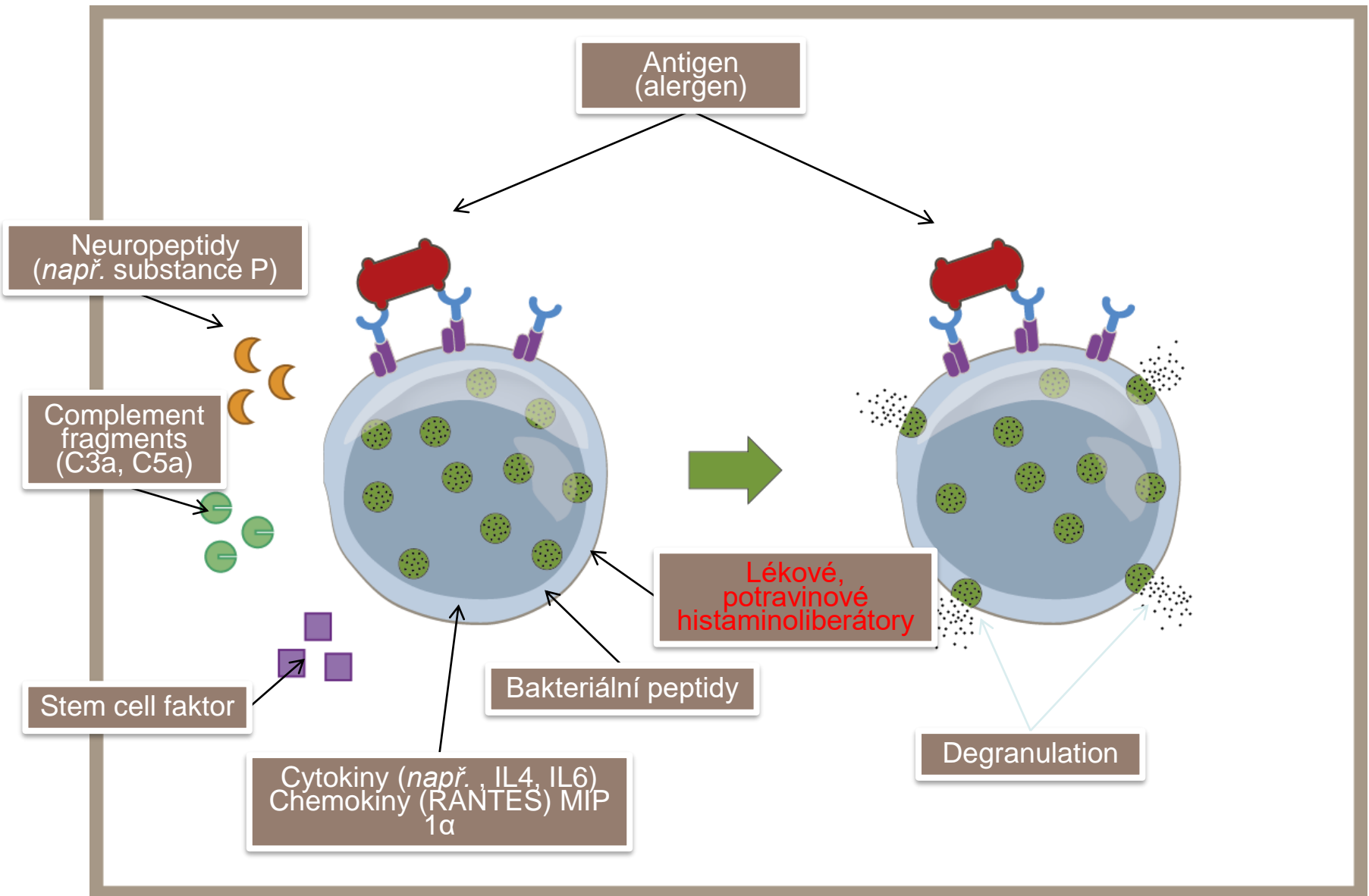




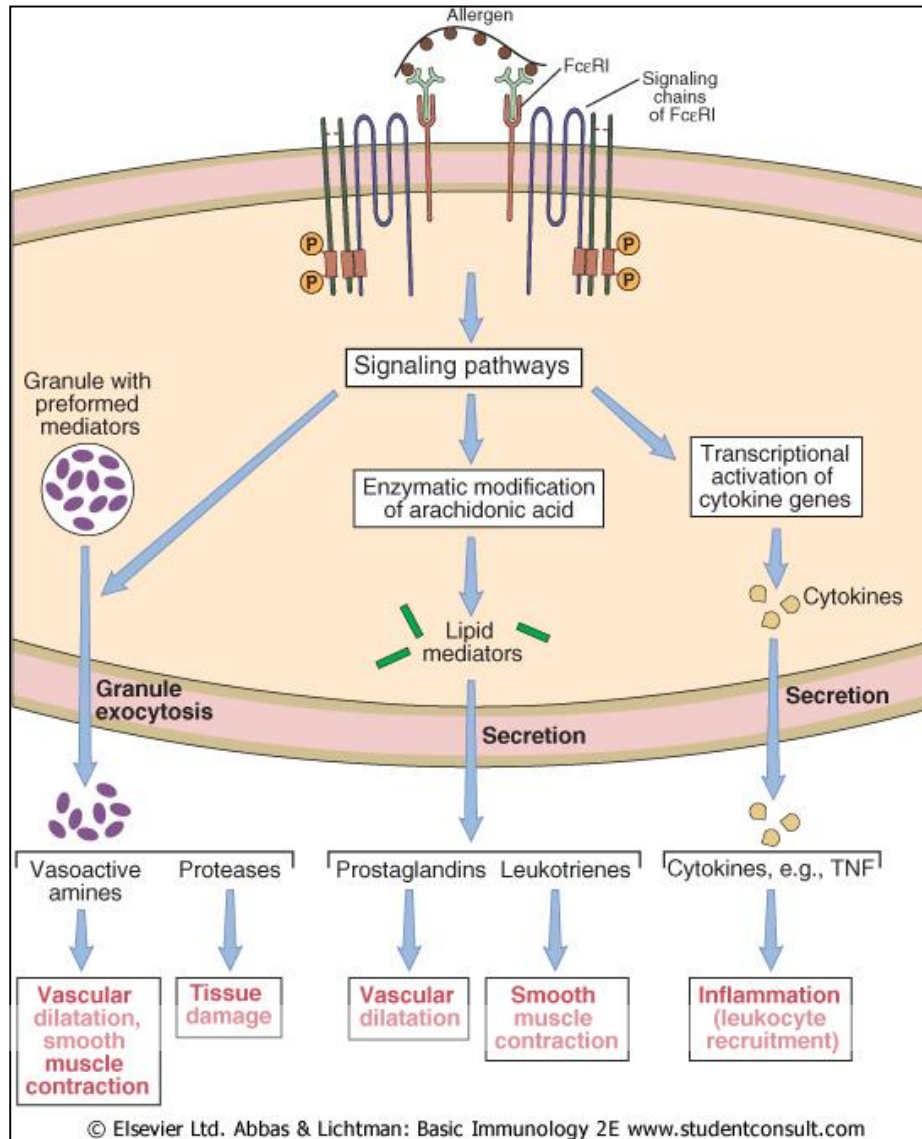
# Mastocyt (žírná buňka)



# Žírná buňka může aktivována nejen alergenem ale řadou jiných stimulů

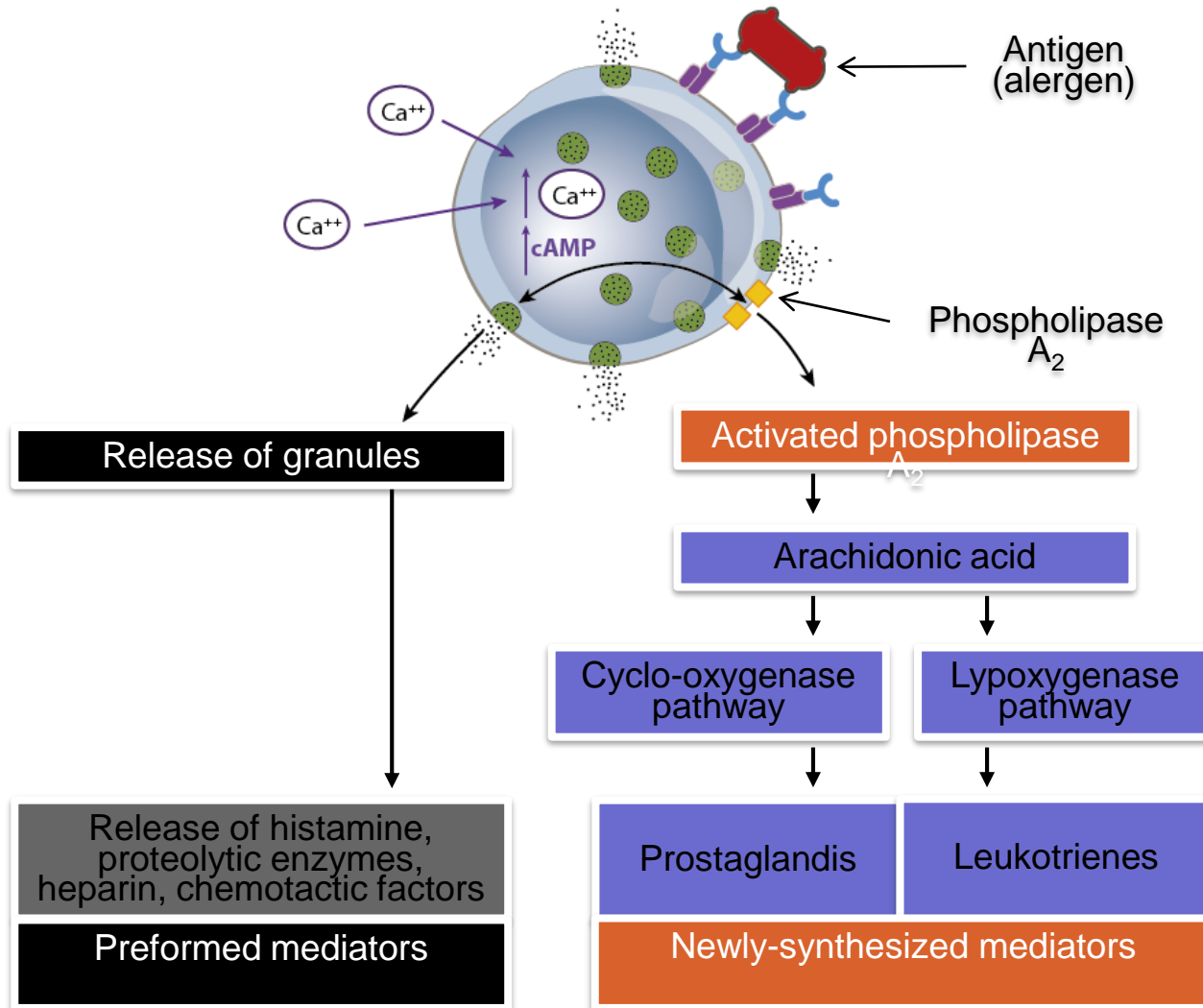


# Následky aktivace žírné buňky

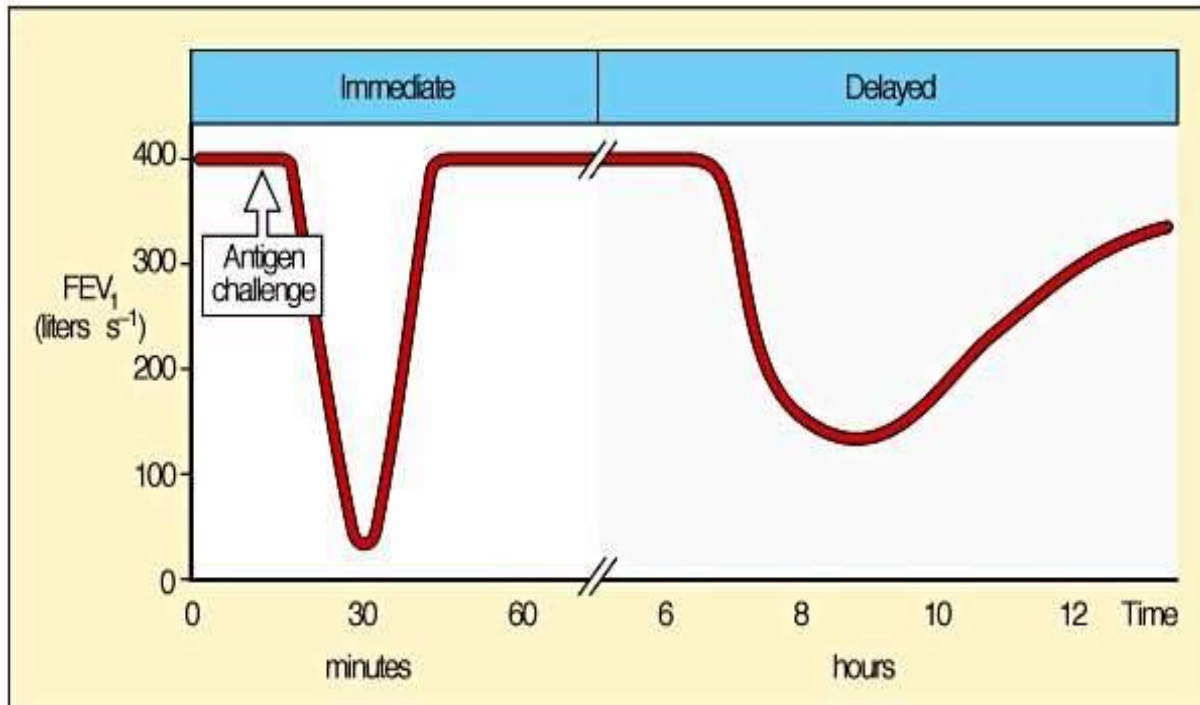


# Následky aktivace žírné buňky

## 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- $\alpha$  (aktivace fagocytů), TGF- $\beta$  (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

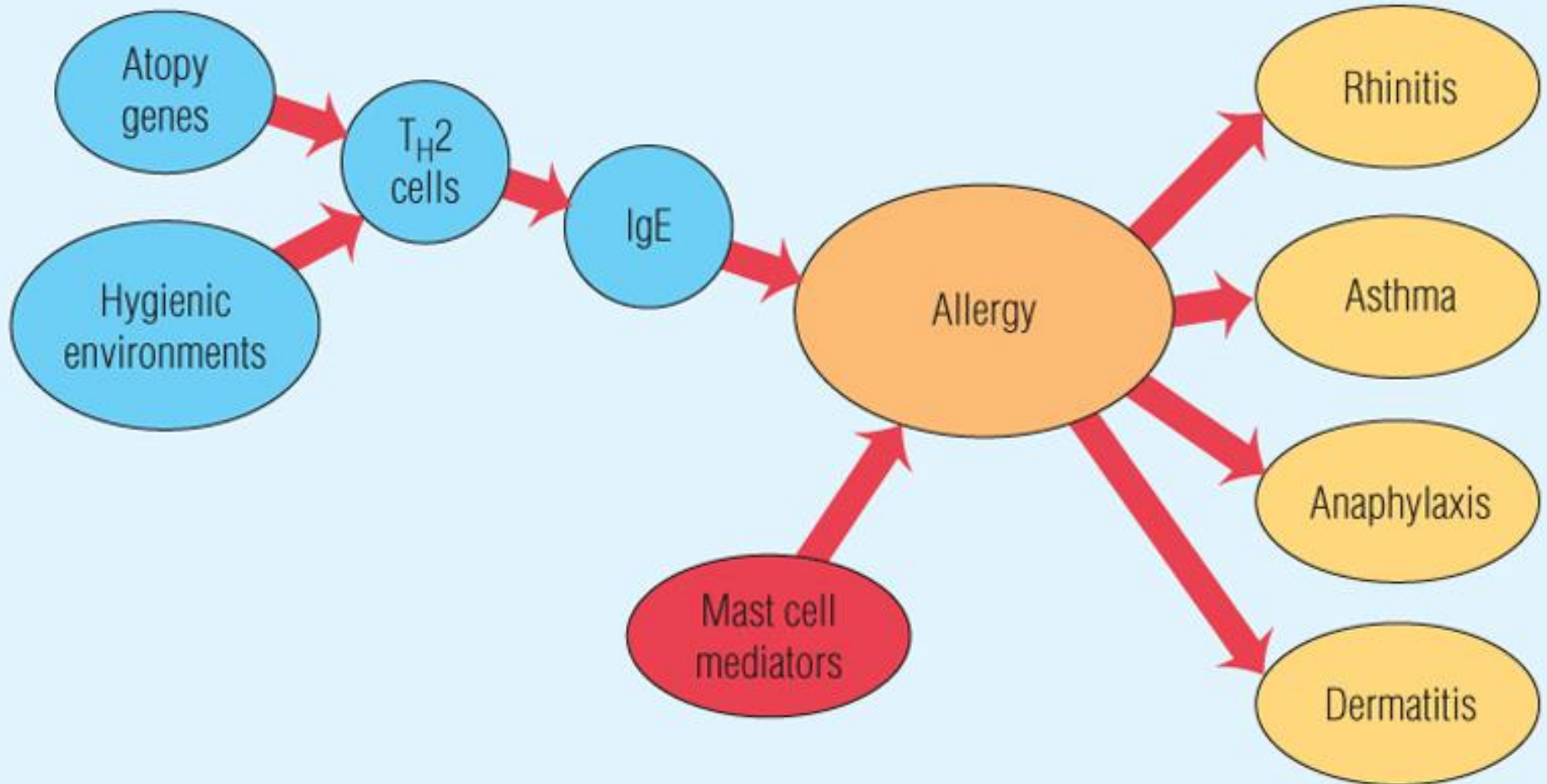
- Inhalační:
  - Pyly – traviny, stromy, plevele
  - Roztoči domácího prachu
  - Zvířecí alergen
  - Plísně
- Potravinové
  - Mléko
  - vejce
  - Ořechy
  - Mořské plody
- Léky
  - Penicilinová antibiotika, lokální anestetika
- Injekční
  - Jed blanokřídlého hmyzu



# 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%

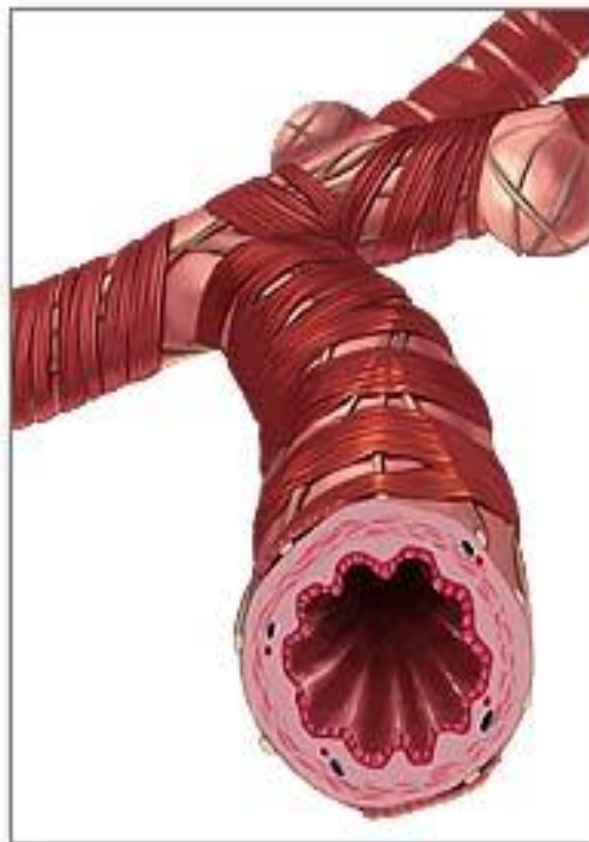




# Astma bronchiale

- 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.

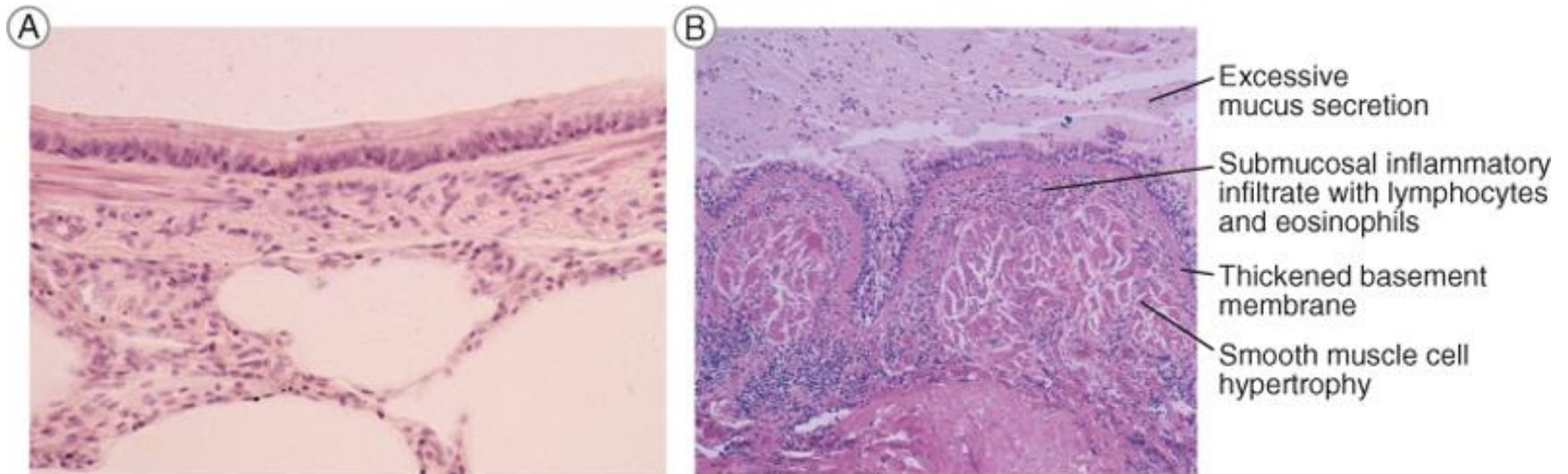
Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



# Biopsie bronchiální sliznice



# Kopřivka ( a angiedém)

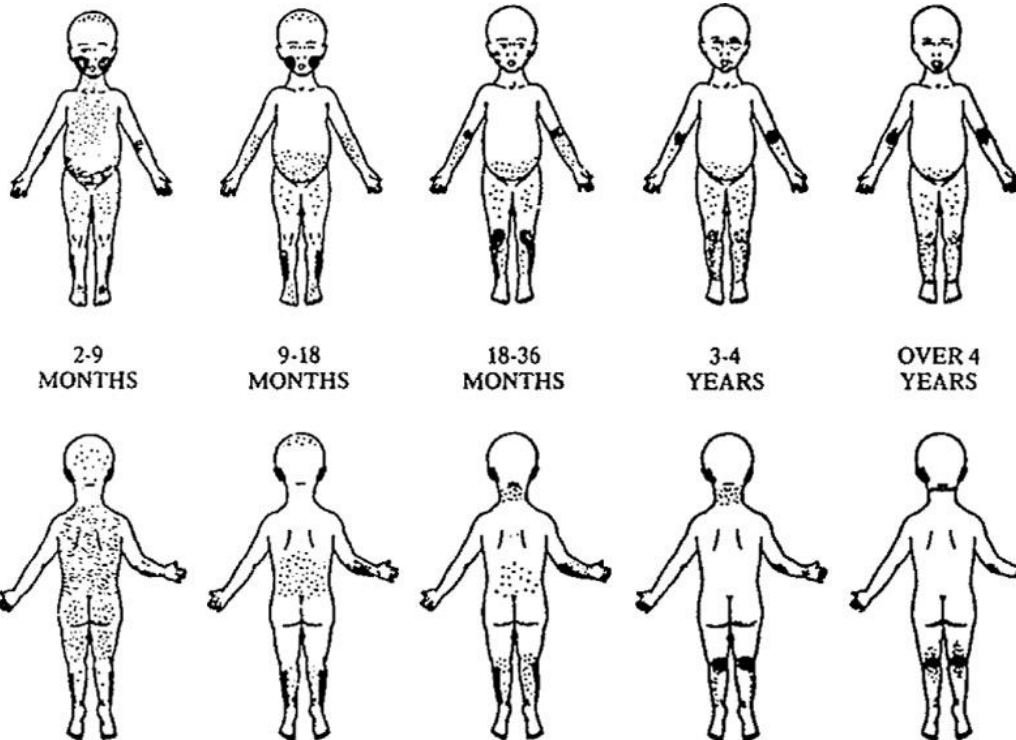
- Kopřivka (urtikárie) je monomorfní exantém charakterizovaný prchavým výsevem pomfů (urtiky), angioedém otokem kůže nebo sliznice





# 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.

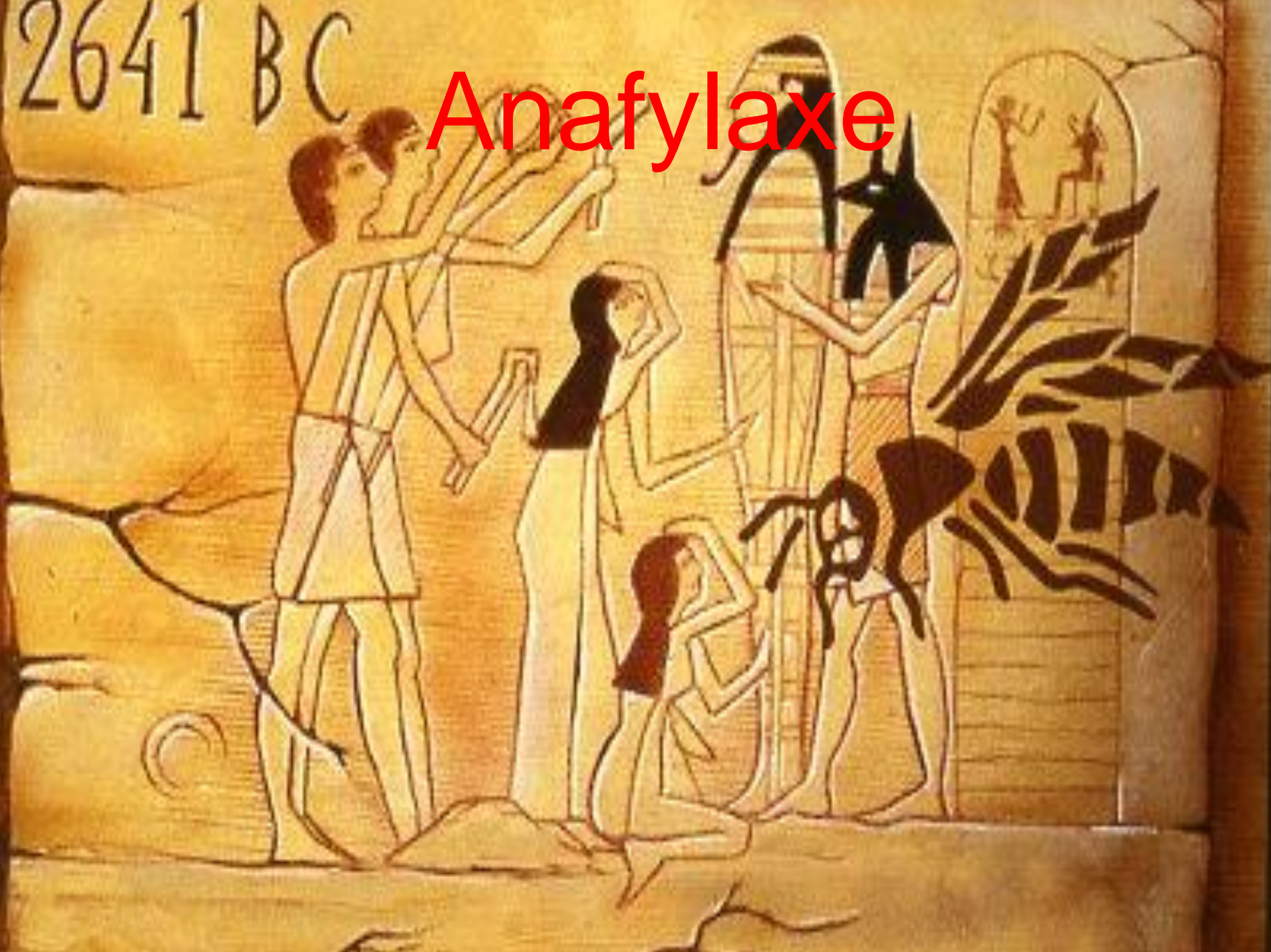


# Alergie na lokální anestetika

- **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 alergený (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,  $\beta_2$  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)

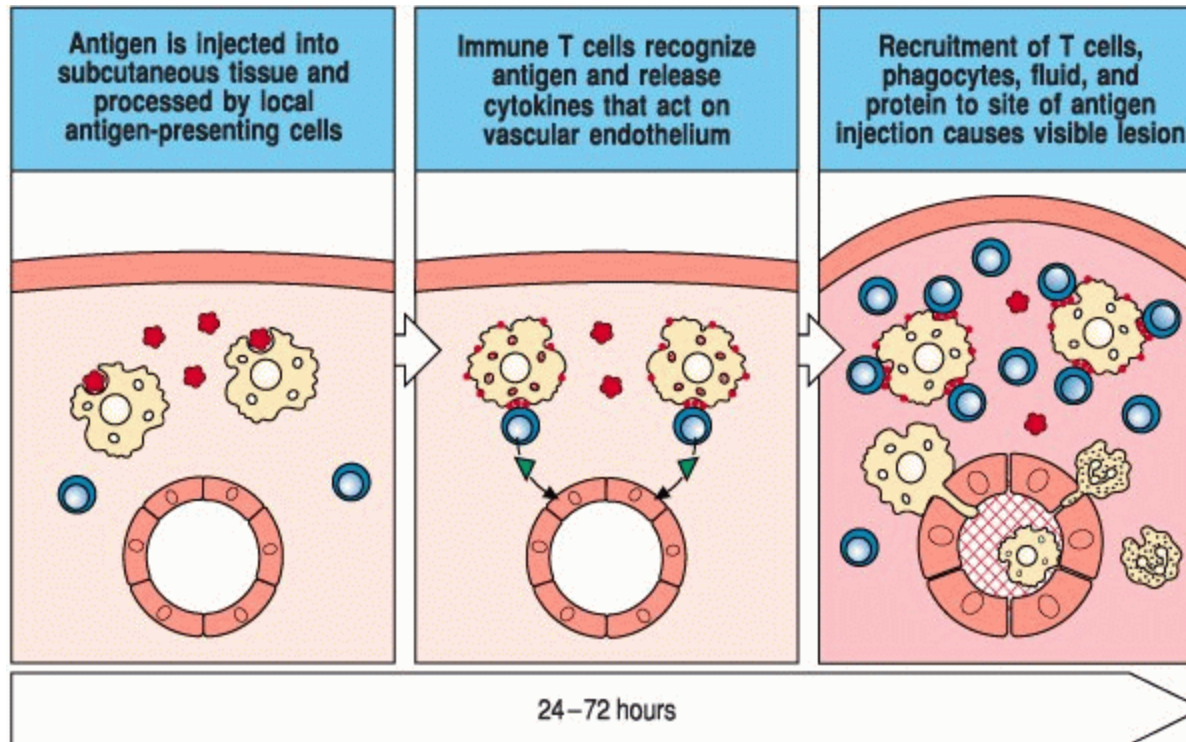
# Imunokomplexová onemocnění (III. typ imunopatologické reakce)

- 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



# Alergie na dentální materiály

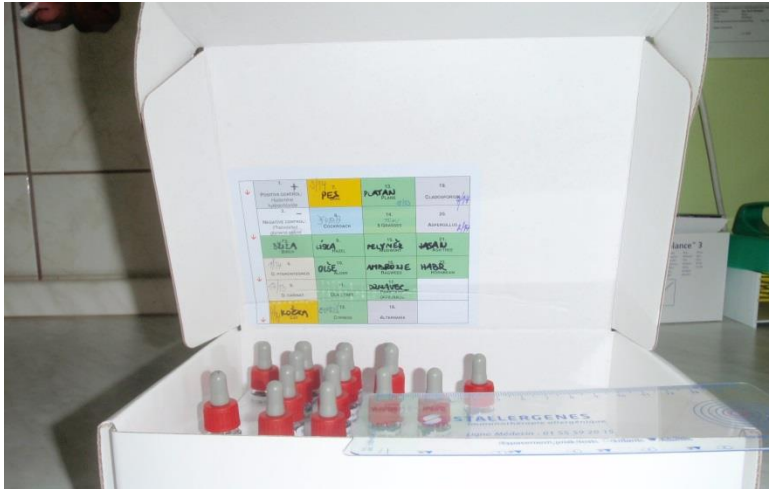
- Příznaky mohou být:
  - Lokální – stomatitis, gingivitis, lichenoidní enantém, granulomatózní gingivitis, „burning mouth“.
  - Vzdálené - urtika, otoky, různé exantémy
  - Generalizované – únava, nechutenství
- Příčinou může být reakce na různé kovy, pryskyřice, formaldehyd...
- Nejčastěji se uplatňuje přecitlivělost pozdního ( čtvrtého) typu
- Exaktní diagnostika je většinou obtížná - epikutánní testy, laboratorní test MELISA

# Diagnostika alergie I typu

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

# Diagnostika alergije

## Alergie diagnostika in vivo





# Diagnostika alergije

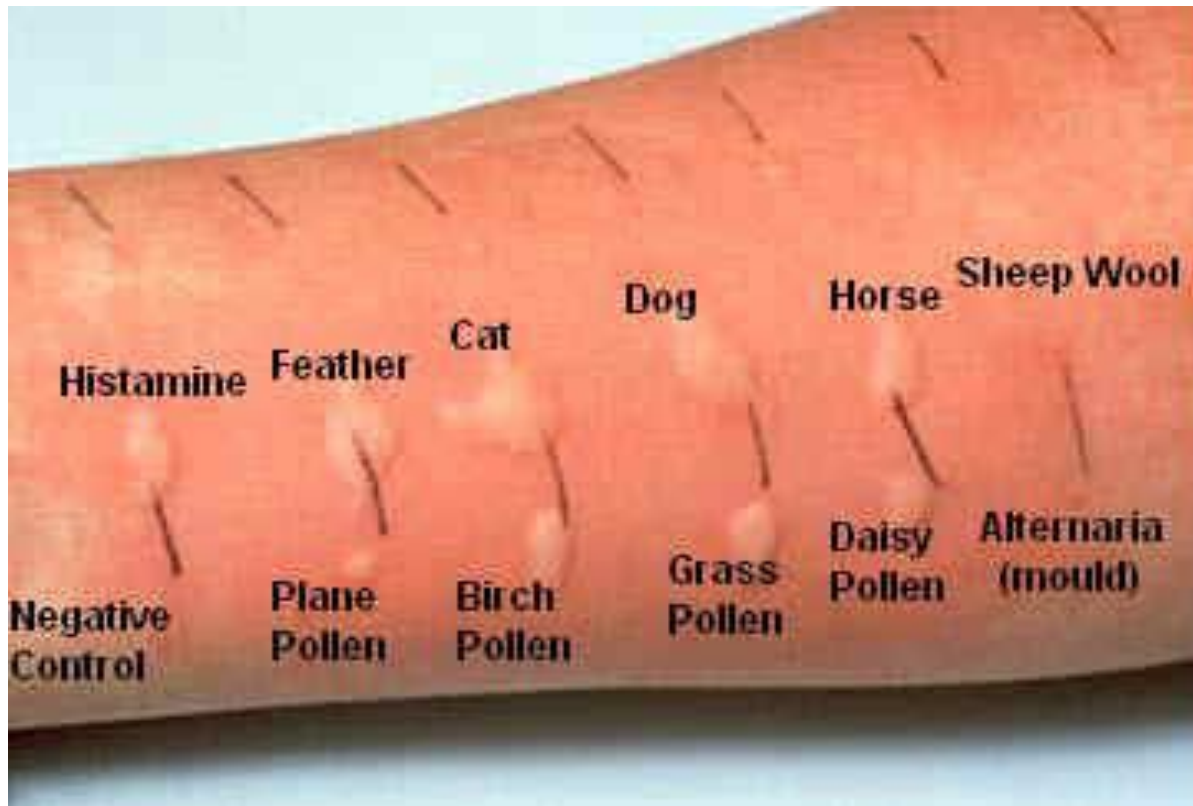
## Alergie diagnostika in vivo



Zdroj [www.allergyclinic.co.uk](http://www.allergyclinic.co.uk)

# 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](http://www.allergyclinic.co.uk)

# Diagnostika alergie časného typu

## 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 alergeny, potravinové alergeny)



# Diagnostika alergie pozdního (IV) typu – patch testy

- Na kůži se nanese mast obsahující podezřelý alergen, překryje se leukoplastí.
- Druhý den se mast odstraní, kůže omyje.
- Odečítá se třetí den
- Pozitivní reakce: zarudnutí, vznik puchýřků až rozsáhlé puchýře.