

ALERGIE (1. část)

patogeneze
diagnostika

praktikum č. 6

Imunitní reakce, které se fyziologicky uplatňují v boji organismu proti infekčním agens, mohou za určitých okolností vést k poškození organismu



IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE

dělení podle Coombse a Gella

- I. Časná přecitlivělost (IgE)**
klinický korelát (alergické choroby)
- II. Cytotoxicita, porucha signalizace v buňkách (IgG, IgM)**
klinický korelát (autoimunitní choroby)
- III. Reakce na imunokomplexy (Ag-Ig-C)**
klinický korelát (imunopatologické projevy při infekcích a nádorech)
- IV. Pozdní přecitlivělost (T-lymfocyty Th1, Th2, Tc)**
klinický korelát (reakce po transplantacích, transfúzích a vakcinacích)

HYPERSENZITIVITA (PŘECITLIVĚLOST)

představuje objektivně reprodukovatelné příznaky nebo projevy vyvolané expozicí definovanými podněty v dávce, která je u normálních jedinců tolerována



pokud je tato hypersenzitivita navozená specifickými alergickými mechanismy,
je to ...

ALERGIE

A T O P I E

... je osobní a/nebo rodinná dispozice stát se hypersenzitivním (přecitlivělým) a tvořit protilátky ve třídě IgE v odpovědi na setkání se s běžnými alergeny.

A L E R G E N

... je exogenní antigen, který predisponovaných osob vyvolává abnormální (alergickou) reakci.

chemicky se jedná o proteiny a glykoproteiny

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)

REAKCE HYPERSENZITIVITY OBECNĚ

všechny reakce hypersenzitivity mají společné určité rysy, i když se mohou lišit typem provokujícího antigenu a klinickou a patologickou manifestací



základem vzniku alergických onemocnění je **aktivace Th2 lymfocytů a tvorba specifických IgE protilátek proti antigenům běžného prostředí** (tedy alergenům)

PROCES SENZIBILIZACE ORGANISMU

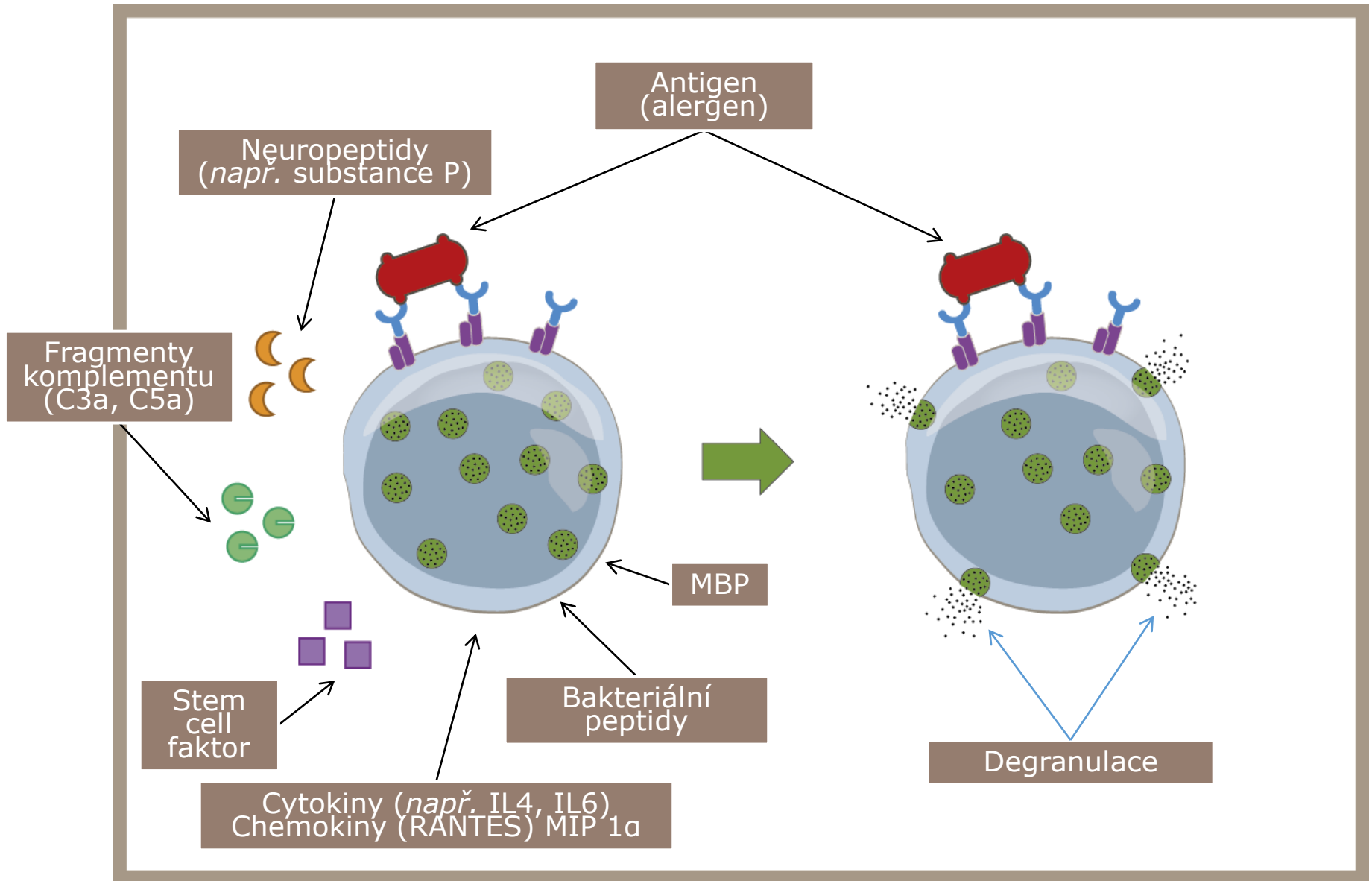
... probíhá relativně pomalu

nutné zvýšení počtu alergen-specifických T lymfocytů

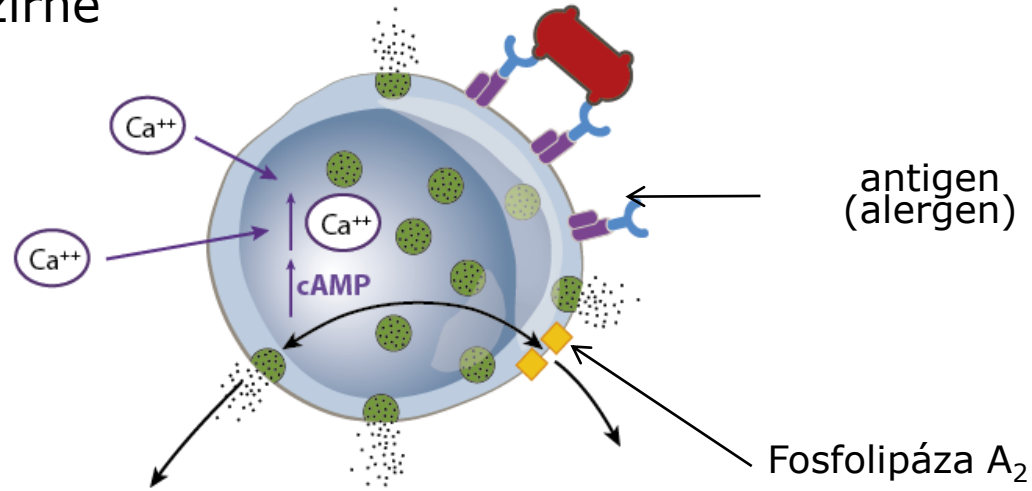
alergeny pronikají kůží, dýchacím traktem, gastrointestinálním traktem a jsou pohlceny nezralými dendritickými buňkami, které migrují do lymfatických uzlin, kde probíhá interakce mezi dendritickými buňkami, T lymfocyty a B lymfocyty

naivní CD4⁺ T-lymfocyty (Th0) se u geneticky predisponovaných jedinců (za účasti IL-4) přeměňují do Th2-lymfocytů (IL-3, 4, 5, 6, 13)

MOŽNOSTI AKTIVACE ŽÍRNÝCH BUNĚK



Následky aktivace žírné buňky



Uvolnění granul z buňky

Uvolnění histaminu,
proteolytických enzymů,
heparinu,
chemotaktických faktorů

Preformované mediátory

Aktivovaná fosfolipáza A₂

K. arachidonová

Cyklooxygenázová
cesta

Lipoxygenázová
cesty

Prostaglandiny

Leukotrieny

Nově syntetizované mediátory

ČASNÁ A POZDNÍ FÁZE ALERGICKÉ REAKCE

ČASNÁ FÁZE ALERGICKÉ REAKCE

otok a zarudnutí

nastává 10 – 30 min po setkání se s alergenem

POZDNÍ FÁZE ALERGICKÉ REAKCE

buněčná infiltrace a zánět

nastává 4 – 8 hodin po setkání se s alergenem

ČASNÁ FÁZE ALERGICKÉ REAKCE

*dominantní je odpověď hladkých svalů cév
na mediátory*

mediátory alergické reakce pocházející z mastocytů a basofilů



PREFORMOVANÉ

NOVĚ SYNTETIZOVANÉ

ČASNÁ FÁZE ALERGICKÉ REAKCE

mediátory

PREFORMOVANÉ

histamin, serotonin, neutrální proteázy (tryptáza, chymáza, karboxypeptidáza), kyselé hydrolázy (beta-hexosaminidáza, beta-D-galaktosidáza, arylsulfatáza), **proteoglykany** (heparin a chondroitinsulfát)

NOVĚ SYNTETIZOVANÉ

leukotrieny, prostaglandiny, tromboxany, PAF

dominantní je odpověď hladkých svalů cév na histamin a leukotrieny

účinkem těchto mediátorů dochází k VAZODILATACI a EDÉMU (klinicky kopřivka, kontrakce hladkých svalů, tvorba hlenu)

HISTAMIN

po vazbě na receptory ve tkáních způsobuje

bronchokonstrikci

vazodilataci

zvyšuje sekreci hlenu v dýchacích cestách

zvyšuje permeabilitu venul

působením na nociceptivní periferní nervy způsobuje pruritus

je chemotaktickým faktorem pro eozinofily a neutrofilny
(umožňuje tedy další přístup zánětlivých buněk z krevního
řečiště do tkání a tím prohlubuje rozvoj alergického zánětu)

H1-histaminové receptory: povrch buněk hladké svaloviny
a endotelu cév

LEUKOTRIENY

po vazbě na receptory ve tkáních způsobuje

vzestup cévní permeability a rozvoj edému

produkci hlenu

bronchokonstrikci

buněčnou infiltraci

Cysteinyl leukotrienové receptory 1 (CYSLTR1): hladká svalovina plic, intersticiální buňky nosní sliznice, plicní hladká svalovina, bronchiální fibroblasty, a další

POZDNÍ FÁZE ALERGICKÉ REAKCE

dominantní je buněčná infiltrace a zánět

transport buněk do místa alergického zánětu na podkladě chemokinů a cytokinů



EOZINOFILY

(produkují eozinofilní kationický protein, hlavní bazický protein, eozinofilní peroxidáza, eozinofily derivovaný neurotoxin)

LYMFOCYTY

**minimálně neutrofily
monocyty/makrofágy**

ŽÍRNÉ BUŇKY (mastocyty)

BASOFILY

EOSINOFILY

efektorové buňky reakcí okamžité přecitlivělosti a alergických reakcí

ačkoli je každá jedinečně charakterizována, tak v cytoplazmě obsahují granula obsahující hlavní mediátory alergických reakcí a **všechny tři typy produkují lipidové mediátory a cytokiny, které tvoří zánět**

TVORBA IMUNOGLOBULINŮ VE TŘÍDĚ IgE

IgE má nejkratší poločas rozpadu ze všech imunoglobulinových tříd

nalezneme jej v množství ještě nižším než IgD (sérová koncentrace 0,5 g/l), což způsobuje také jeho krátký poločas rozpadu

brzy se váže na jiné buňky vlastního těla (žírné buňky, bazofily) na receptory FcεRI, kde je daleko stabilnější než ve volné formě

tvorba IgE je stimulována zejména **IL-4** a **IL-13**

vyskytuje se zvláště ve slezině, mandlích, mukózních membránách plic, mukózních membránách gastrointestinálního ústrojí

NEJČASTĚJŠÍ ALERGENY

inhalační

pyly (trávy, stromy, plevele), roztoči domácího prachu, zvířecí alergeny, houby a plísně

potravinové

mléko, vejce, ořechy, mořské plody, ...

léky

penicilinová antibiotika, myorelaxancia, lokální anestetika

injekční alergeny

jed blanokřídlého hmyzu

NATIVNÍ A REKOMBINANTNÍ ALERGENY

nativní alergen

alergenový extrakt z přirozeného zdroje

detekce IgE protilátek namířených proti nativním alergenům ukazuje přecitlivělost pacienta na daný alergen (např. pyl břízy nebo bojínku), ale neodhalí přesně alergenní molekuly daného alergenu vyvolávající přecitlivělost

rekombinantní alergen

biotechnologicky produkované molekuly, které byly původně identifikované z alergenových extraktů

detekce IgE protilátek namířených proti rekombinantním alergenům ukazuje přecitlivělost pacienta na přesnou molekulu daného alergenu vyvolávající senzibilizaci

REKOMBINANTNÍ ALERGENY

umožňují určit senzibilizaci pacienta až na molekulární úroveň



využíváno v diagnostice a terapii alergických onemocnění

IgE protilátky namířené proti **specifické alergenové složce** ukazují na pravou senzibilizaci k tomuto zdroji alergenů

IgE protilátky namířené proti **zkříženě reagujícím složkám alergenů** vysvětlují reaktivitu na několik zdrojů alergenů (tzv. zkřížená reaktivita)

identifikace správného složení směsi pro specifickou alergenovou imunoterapii a posouzení pravděpodobnosti rozvoje systémové alergické reakce u pacientů

DIAGNOSTIKA ATOPICKÉ PŘECITLIVĚLOSTI

anamnéza

eosinofilie

celkové a specifický IgE

kožní testy

provokační a eliminační testy

funkční buněčné testy

STANOVENÍ KONCENTRACE IgE IMUNOGLOBULINŮ

normální koncentrace IgE u dospělého

0 – 100 kU/l

celková koncentrace IgE úzce koreluje
s přítomností alergického onemocnění
u vyšetřovaného jedince

normální koncentrace celkových IgE imunoglobulinů

specifita tohoto ukazatele: **90 %**

senzitivita tohoto ukazatele: **30–40 %**

STANOVENÍ KONCENTRACE SPECIFICKÝCH IgE PROTILÁTEK

interpretace výsledků není jednoznačná

lepší výsledky v interpretaci u inhalačních alergenů
horší výsledky v interpretaci u latexu, potravinových
alergenů, hmyzích alergenů a léků

specificita tohoto ukazatele: **95 %**

senzitivita tohoto ukazatele: **75–85 %**

ALERGENOVÉ TESTY

KOŽNÍ TESTY

BODOVÉ (prick testy)

INTRADERMÁLNÍ

EPIKUTÁNNÍ

TESTY ELIMINAČNÍ

TESTY PROVOKAČNÍ

BODOVÉ (PRICK) TESTY

zavedení malého množství dobře charakterizovaného
alergenového extraktu do epidermis

kožní testování vykazuje vyšší specifitu
než vyšetření specifických IgE protilátek

základní testovací sada

pyly (směs trav, břízovité, pelyněk)

roztoči domácího prachu

epitelie (kočka, pes)

vzdušné plísně (Alternaria, Cladosporium)

negativní kontrola a pozitivní kontrola

TESTY ELIMINAČNÍ

zejména při podezření na potravinovou alergii

postupná eliminace možných příčinných potravin
z jídelníčku a hodnocení klinického efektu

k potvrzení správnosti výsledku vhodné provést
reexpozici daným alergenem

TESTY PROVOKAČNÍ

ve srovnání s kožními nebo laboratorními testy
mají řadu nevýhod

při jedné návštěvě lékaře je možno testovat jen jeden alergen,
větší zátěž i riziko pro pacienta, vyšší časová náročnost,
nutnost hospitalizace



**jedná o jediný diagnostický postup, který prokazuje
nejen senzibilizaci (atopii), ale i kauzalitu (alergii)**

PŘÍKLADY: nazální, bronchiální nebo gastrointestinální
provokační test