

Alergie a hypersenzitivita

(Milan Číž)

Za určitých okolností může imunitní reakce vyvolat poškození organismu.
V takových případech mluvíme o

Imunopatologických reakcích

Imunopatologické reakce:

- **výsledek neadekvátní reakce na neškodné vnější antigeny (alergie, hypersenzitivity)**
- vedlejší (a do jisté míry nevyhnutelný) důsledek obranných reakcí proti více či méně nebezpečným patogenům
- důsledek odchýlné imunitní reakce na normální autoantigeny (autoimunitní reakce)

Alergie, hypersenzitivita

Mechanismy imunopatologických reakcí jsou v zásadě stejné jako u mechanismů normálních.

Podle klasické klasifikace se rozdělují do 4 základních typů:

- reakce založené na protilátkách IgE (= atopie = reakce I. typu)
- reakce založené na protilátkách IgG (nebo IgM) asociovaných s buňkami nebo mezibuněčnou hmotou (= reakce II. typu)
- reakce založené na tvorbě imunokomplexů (= reakce III. typu)
- reakce oddáleného typu (= reakce IV. typu)

Alergie, hypersenzitivita

Reakce I. – III. typu = imunopatologické reakce humorální

Reakce IV. typu = imunopatologické reakce zprostředkované buňkami

Další imunopatologické reakce zprostředkované buňkami, které nejsou zahrnuty v klasické klasifikaci:

- imunopatologická reakce buněčná cytotoxická
- reakce na cizí těleso
- imunopatologická reakce při sepsi

Alergie, hypersenzitivita

Hypersenzitivita = imunitní reakce na původně neškodný Ag, která způsobí nemoc nebo poškození tkáně

Definice alergie a hypersenzitivity není jednotná. Existují dva výklady:

Bud': Alergie = atopie = I. typ.

II. – IV. typ = hypersenzitivity.

Pozn.: Atopie = abnormální schopnost dlouhodobé produkce IgE = abnormální imunologická reaktivita. Alergie = klinická manifestace atopie.

Anebo: Všechny typy hypersenzitivit (I. – IV.) mohou být nazývány alergiemi.

Antigen, který vyvolává alergie = **alergen**

Imunopatologická reakce založená na protilátkách IgE

(= reakce I. typu = atopie = alergie = přecitlivělost časného typu)

Typ I je nejběžnější typ hypersenzitivit spojený s tvorbou protilátek IgE proti antigenům (alergenům z vnějšího prostředí)

Nejběžnější alergeny – pylová zrna, roztoči v domácím prachu, srst zvířat, potravinové antigeny, hmyzí štípnutí

Při prvním setkání s alergenem

- senzibilizace pacienta

Další setkání s alergenem

- k reakci dochází velmi rychle



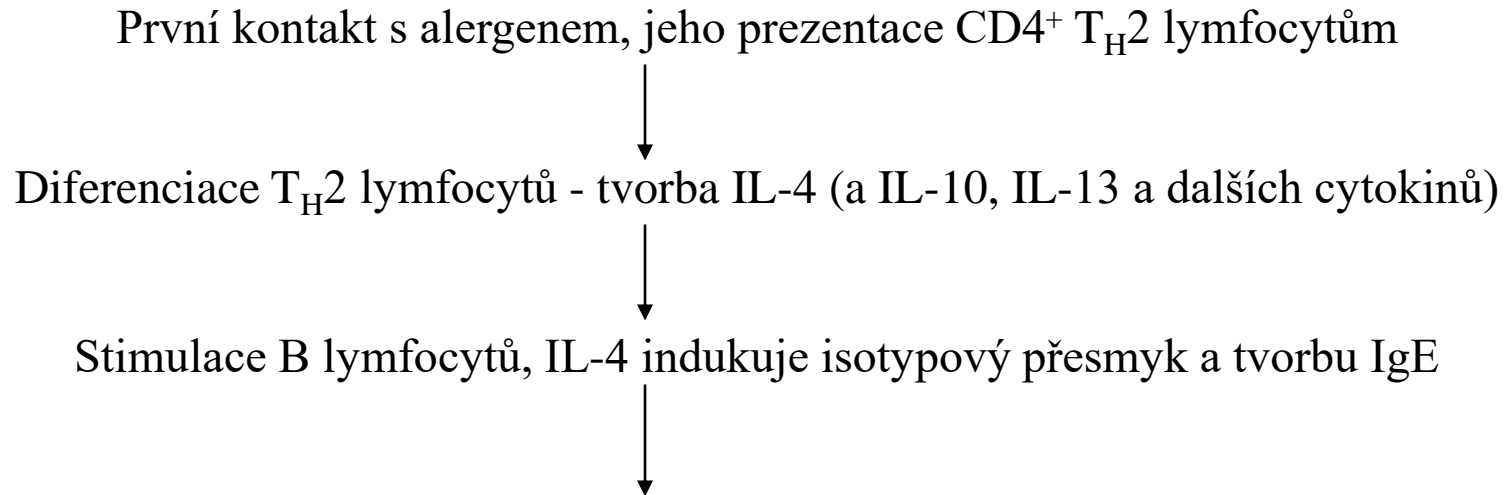
Fig. 12.4 Immunobiology
(© Garland science 2001)

Charakteristika alergenu

Znaky alergenu roznášených vzduchem, které mohou podnítit priming T_H2 lymfocytů řídících IgE odpověď	
Protein, často se sacharidovými postranními řetězci	Proteinové antigeny indukují odpověď T lymfocytů
Nízká dávka	Napomáhá aktivaci CD4 T lymfocytů produkujících IL-4
Nízká molekulová hmotnost	Alergen může difundovat z částičky do mukózy
Vysoká rozpustnost	Alergen může být snadno uvolněn z částičky
Stabilní	Alergen může přežít ve vysušené částičce
Obsahuje peptidy vážící hostitelské MHC II. třídy	Nezbytné pro priming T lymfocytů

Fig. 14.4 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2017)

Sled dějů při reakci I. typu



IgE se váže na vysokoafinitní receptory žírných buněk (a bazofilů a eosinofilů).

Žírné buňky se nacházejí v relativně vysokých koncentracích poblíž epiteliálních povrchů, a to v:

submukózní tkáni gastrointestinálního a respiračního traktu

dermis (pod povrchem kůže)

Při dalším kontaktu – multivalentní alergen přemostí IgE na povrchu buněk, tvorba IL-4, amplifikace reakce a související efekty (okamžité uvolnění mediátorů – histamin...)

Vazba IgE na žírné buňky

Obecné pravidlo pro Fc receptory: k pevné vazbě Fc částí protilátek na receptor dochází pouze při vazbě protilátek na antigen.

To neplatí pro žírné buňky! Ty mají na svém povrchu Fcε receptory, které váží monomerní IgE s velmi vysokou afinitou. Proto podstatná část celkových IgE je vždy navázána na FcεR žírných buněk a na analogické receptory bazofilů.

Žírné buňky zůstávají po vazbě monomerního IgE neaktivovány, aktivují se až po zesíťování IgE multivalentním antigenem – alergenem.

Eosinofily také exprimují Fcε, ovšem jenom v průběhu aktivace. Aktivace eosinofilů podléhá přísnému imunologickému doзору.

Vazba IgE na žírné buňky

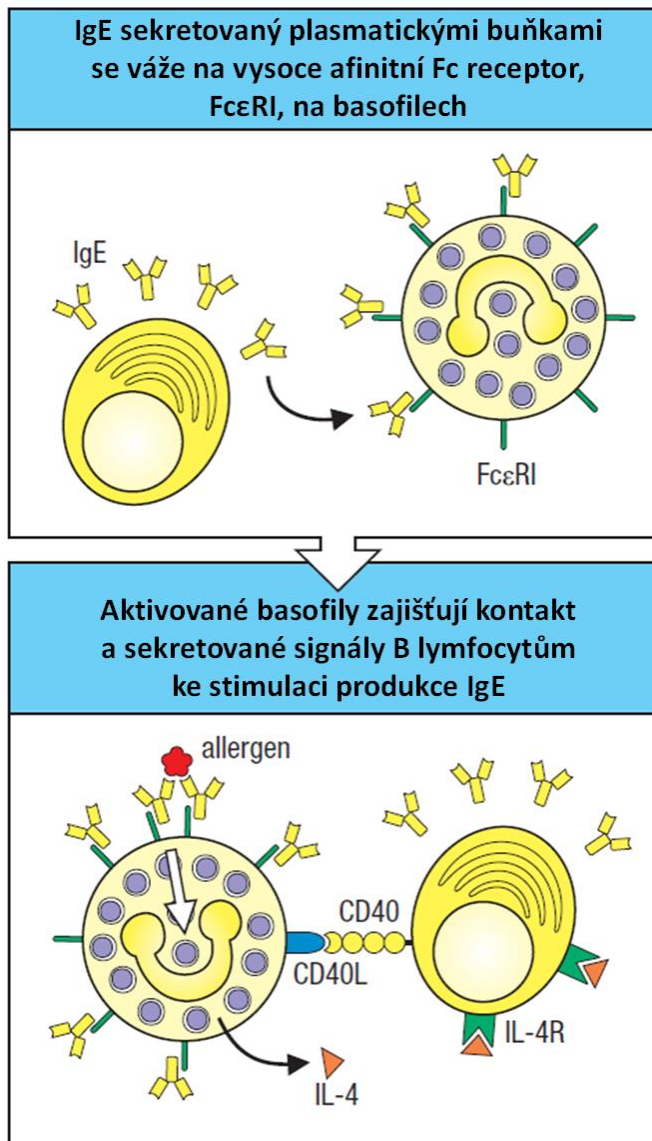


Fig. 14.3 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2017)

Agregace receptorů => okamžité uvolnění mediátorů (histamin) = okamžitá alergická reakce

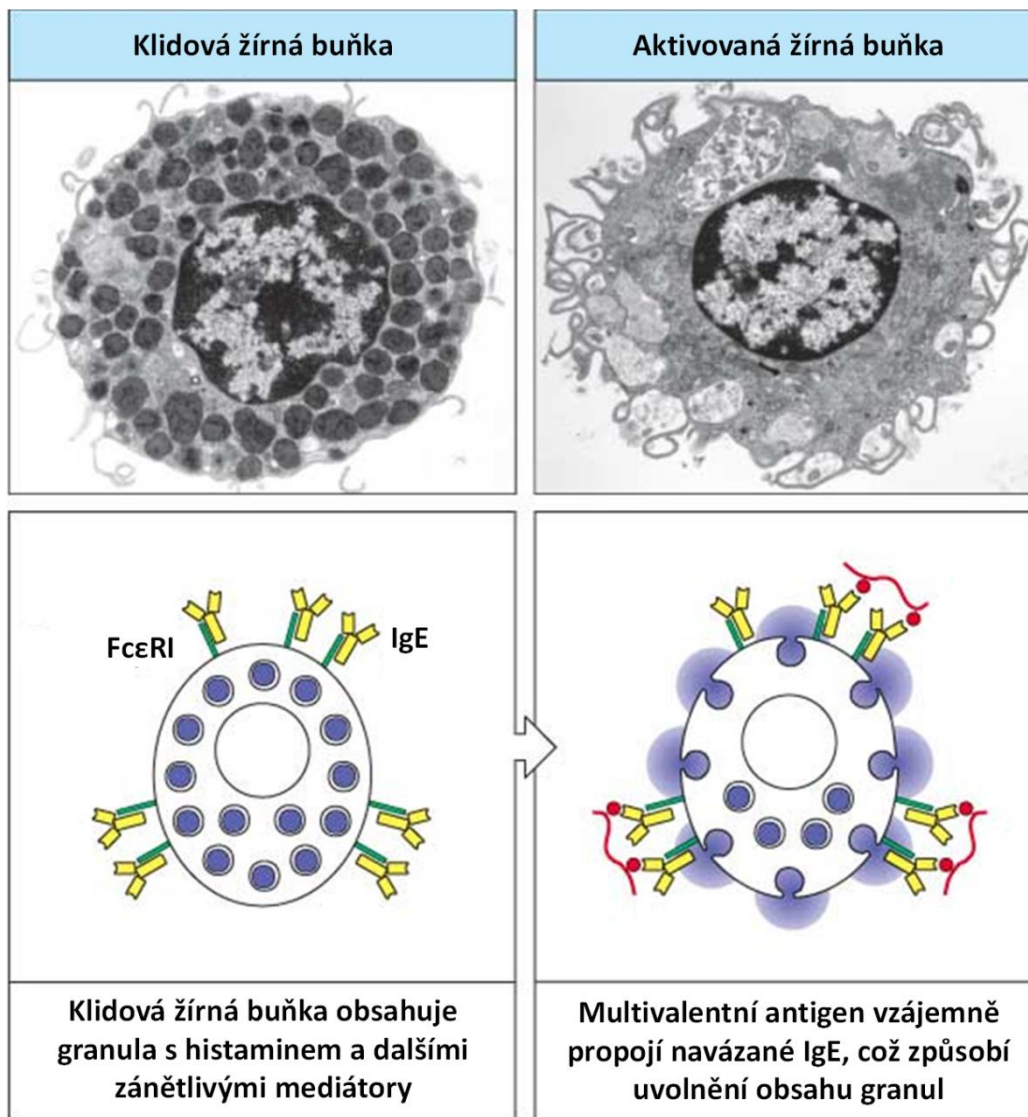


Fig. 9.35 Immunobiology
(© Garland science 2001)

Dvě fáze alergické reakce I. typu

- 1) okamžitá alergická reakce – po předchozí senzibilizaci. Je způsobena aktivitou histaminu a dalších, již existujících mediátorů.

Efekty – kontrakce hladké svaloviny, zvýšená permeabilita cév

- 2) sekundární (pozdní) fáze – mediátory uvolněné z žírných buněk lákají další leukocyty včetně eosinofilů a T_H2 buněk.

Efekty – edém, kontrakce hladké svaloviny, remodeling tkáně

Látky uvolňované z žírných buněk

Pre-formované
a v granulích

Syntetizované
během aktivace
žírných buněk

Typ produktu	Příklad	Biologický efekt
Enzym	Tryptasa, chymasa, katepsin G, karboxypeptidasa	Remodelují matrix konektivní tkáně
Toxický mediátor	Histamin heparin	Toxické pro parazity Zvyšují permeabilitu cév Způsobují kontrakci hladké svaloviny Antikoagulační účinky
Cytokin	IL-4, IL-13, IL-33	Stimulují a amplifikují odpověď T _H 2 lymfocytů
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Podporují produkci a aktivaci eosinofilů
	TNF- α (část pre-formována a uložena v granulích)	Podporuje zánět, stimuluje produkci cytokinů mnoha buněčnými typy, aktivuje endotel
Chemokin	MIP-1 α (CCL3)	Přitahuje monocyty, makrofágy a neutrofilů
Lipidový mediátor	Prostaglandiny D ₂ , E ₂ Leukotrieny C ₄ , D ₄ , E ₄	Kontrakce hladké svaloviny Chemotaxe eosinofilů, basofilů a T _H 2 lymfocytů Zvyšují permeabilitu cév Stimulují sekreci hlenu Bronchokonstrikce
	Faktor aktivující destičky	Přitahuje leukocyty Amplifikuje produkci lipidových mediátorů Aktivuje neutrofilů, eosinofilů a destičky

Fig. 14.9 Immunobiology, 9/e. (© Garland science 2017)

Alergické reakce probíhají v závislosti na vstupu alergenu:

Lokálně: alergická rýma

konjunktivitida

astma bronchiale

atopická dermatitida

Systémově: anafylaktický šok – nastává tehdy, pokud se do krve senzibilizovaného jedince dostanou alergeny. Následně je alergen (např. hmyzí jed) krví roznesen do organismu a způsobí hromadnou degranulaci basofilů a mastocytů. Mediátory působí okamžitou zvýšenou permeabilitu cév a pokles krevního tlaku – otok plic, bronchiální sliznice, bronchospasmus, ischemie mozku, multiorgánové selhání

Efekty vyvolané degranulací žírných buněk

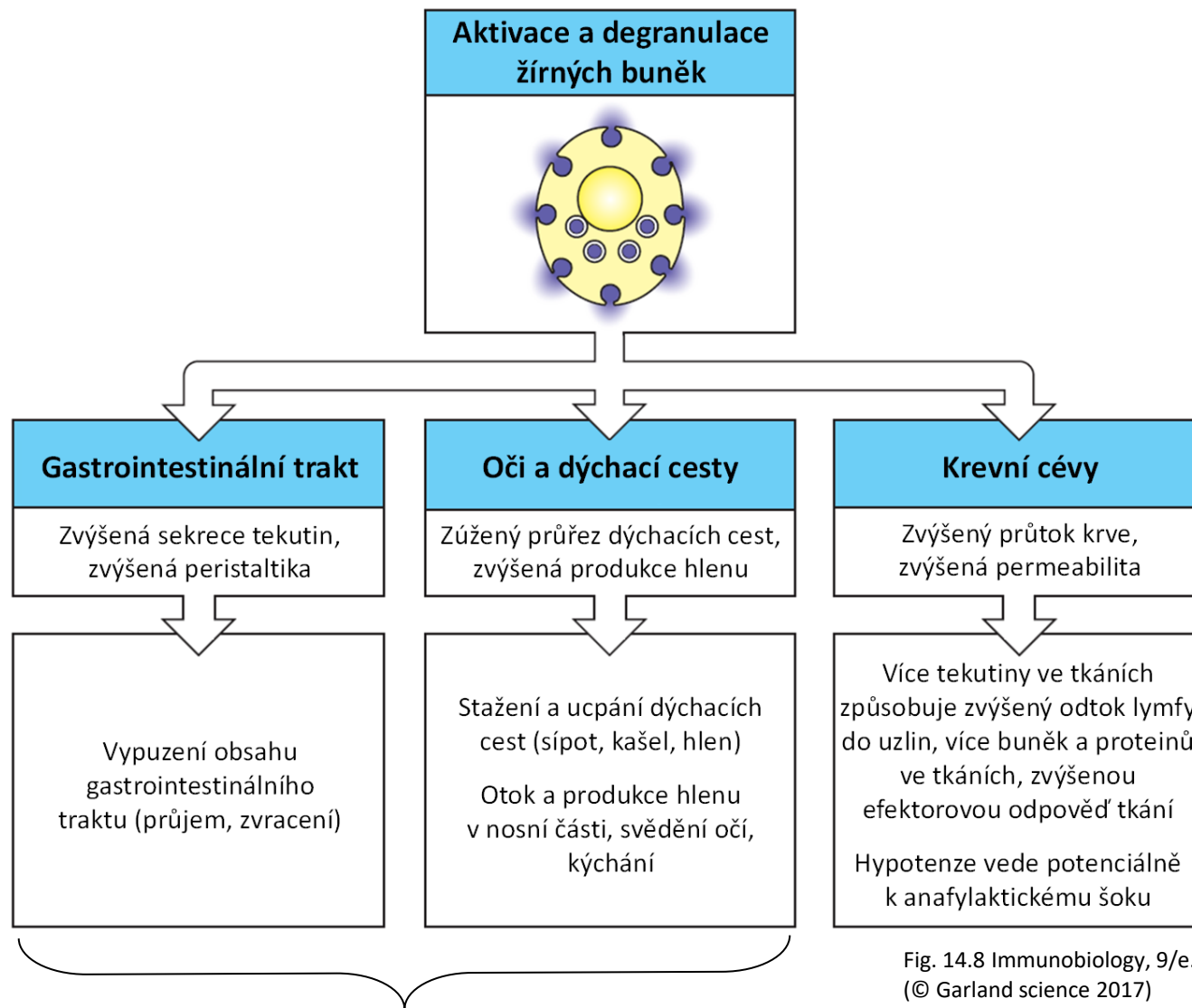


Fig. 14.8 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2017)

Odpověď IgE je většinou fyziologická při obraně proti parazitárním nákazám červy

Souhrn alergických reakcí zprostředkovaných IgE

Alergické reakce zprostředkované IgE			
Reakce/nemoc	Běžné stimuly	Cesta vstupu	Odpověď
Systémová anafylaxe	Léky Hadí jedy Potraviny (např. arašídý) Sérum	Nitrožilní (přímo nebo po vstřebání do krve po požití)	Otok Zvýšená permeab. cév Otok hrtanu Selhání cirkulace Smrt
Akutní kopřivka (otok a zrudnutí)	Po virová Zvířecí chlupy Včelí bodnutí Testování alergií	Přes kůži Systémová	Lokální zvýšení toku krve a cévní permeability Otok
Sezónní konjunktivitida nasálních cest (senná rýma)	Pyly (stromy, trávy) Roztoči	Kontaktem s oční spojivkou a nosní sliznicí	Otok spojivky a nosní sliznice Kýchání
Astma	Kožní šupinky zvířat (např. kočky) Pyly Roztoči	Inhalací vedoucí ke kontaktu s výstelkou dolních cest dýchacích	Konstikce bronchů Zvýš. produkce hlenu Zánět dýchacích cest Hyperaktivita bronchů
Potravinová alergie	Arašídý Ořechy stromů Měkkýši, korýši Ryby Mléko, vajíčka Sója, pšenice	Orální	Zvracení Průjem Svědění Kopřivka Anafylaxe (zřídka)

Fig. 14.1 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2017)

Nejběžnější způsoby léčby

Antihistaminika: blokují receptory pro histamin
inhibitory syntézy histaminu

Protizánětlivé preparáty (steroidní, nesteroidní)

Blokátory degranulace

Hyposenzibilizace: podávají se postupně se zvyšující dávkou alergenu, pokusy jsou úspěšné jen částečně. Během tohoto způsobu terapie jsou stimulovány T_H1 na úkor T_H2 .

Kortikoidy: inhibiční efekt vůči imunitní odpovědi zprostředkované T lymfocyty, B lymfocyty a fagocyty.

Imunopatologická reakce založená na protilátkách IgG a IgM

(= reakce II. typu)

II. typ

IgG

Ag asociovaný
s buňkami
nebo matrix

FcR⁺ buňky
(fagocyty,
NK buňky)



Některé lékové
alergie (např.
na penicilin)

Tvoří se protilátky IgG a IgM.

Aktivují komplement nebo způsobují reakci ADCC (na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita; efektorové buňky – NK buňky, makrofágy)

Tento typ není příliš častý

Typický příklad:

– imunitní odpověď na některá léčiva, např. penicilin – váže se na povrch destiček, Ab se váží na penicilin, komplex penicilin/protilátka/destička je odstraněn – obvykle makrofágy nebo NK buňkami

Další typický příklad:

– transfúzní reakce – antigeny krevních skupin – u neshody vazba přirozeně se vyskytujících protilátek na povrch dárcovských erytrocytů
– aktivace klasické cesty komplementu – lyze „cizích“ erytrocytů

Imunopatologická reakce založená na tvorbě imunokomplexů

(= reakce III. typu)

Způsobena rozpustnými Ag. Reakce se částečně podobá atopii, ale je způsobena IgG.

Tvoří se imunokomplexy (agregáty Ag/Ab) a v závislosti na jejich množství, velikosti a dalších vlastnostech dochází namísto jejich eliminace fagocyty k ukládání do tkání (kůže, ledviny, plíce, klouby, ...). Tam se teprve vážou na Fc receptory fagocytů nebo spouští komplementovou kaskádu.

Dochází k zánětu, který může přejít do chronického stadia.

Přechodná imunokomplexová reakce je fyziologický mechanismus k odstraňování infekčních agens a projevy přechodného imunokomplexového poškození provází většinu akutních infekcí (bolesti kloubů, svalů).

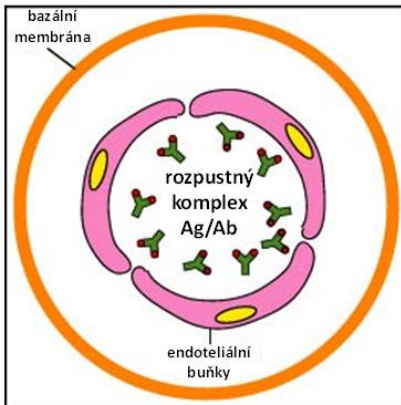
Imunopatologická reakce založená na tvorbě imunokomplexů

(= reakce III. typu)

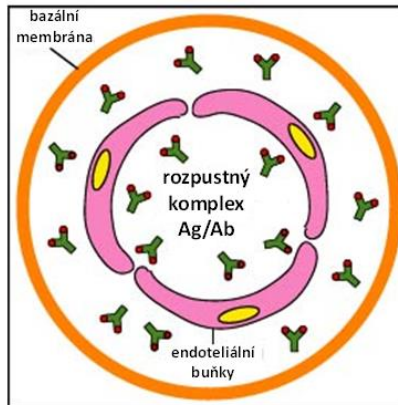
Příklady:

imunokomplexy se usazují v:

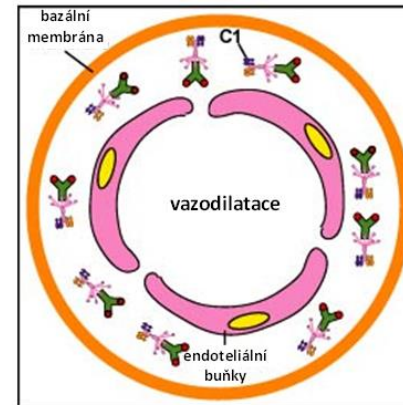
- ledvinách (poststreptokoková glomerulonefritida)
- na povrchu endoteliálních buněk (vaskulitidy)
- v kloubních synoviích (artritidy)



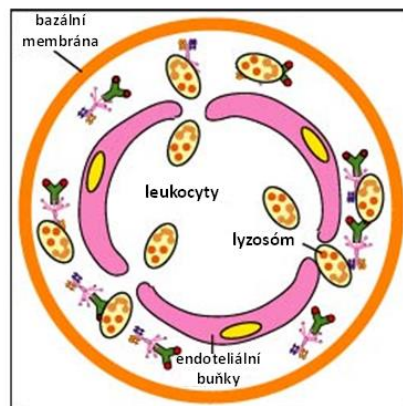
V krvi se tvoří velké množství rozpustných komplexů Ag/Ab, které nejsou kompletně odstraněny makrofágy.



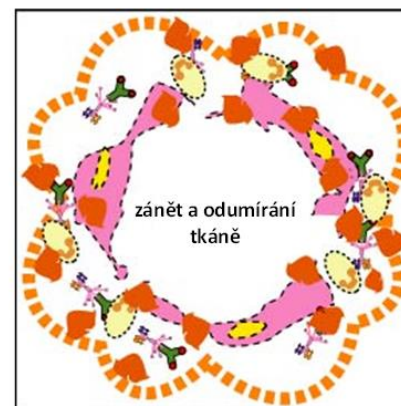
Tyto komplexy se ukládají v kapilárah mezi endoteliálními buňkami a bazální membránou.



Tyto komplexy aktivují komplement klasickou cestou, což vede k vazodilataci.



Komplementové proteiny a komplexy Ag/Ab lákají leukocyty.



Leukocyty uvolňují mediátory a podporují masivní zánět. To může vést až k odumírání tkáně a krvácení.

Imunopatologická reakce oddáleného typu

(= reakce IV. typu)

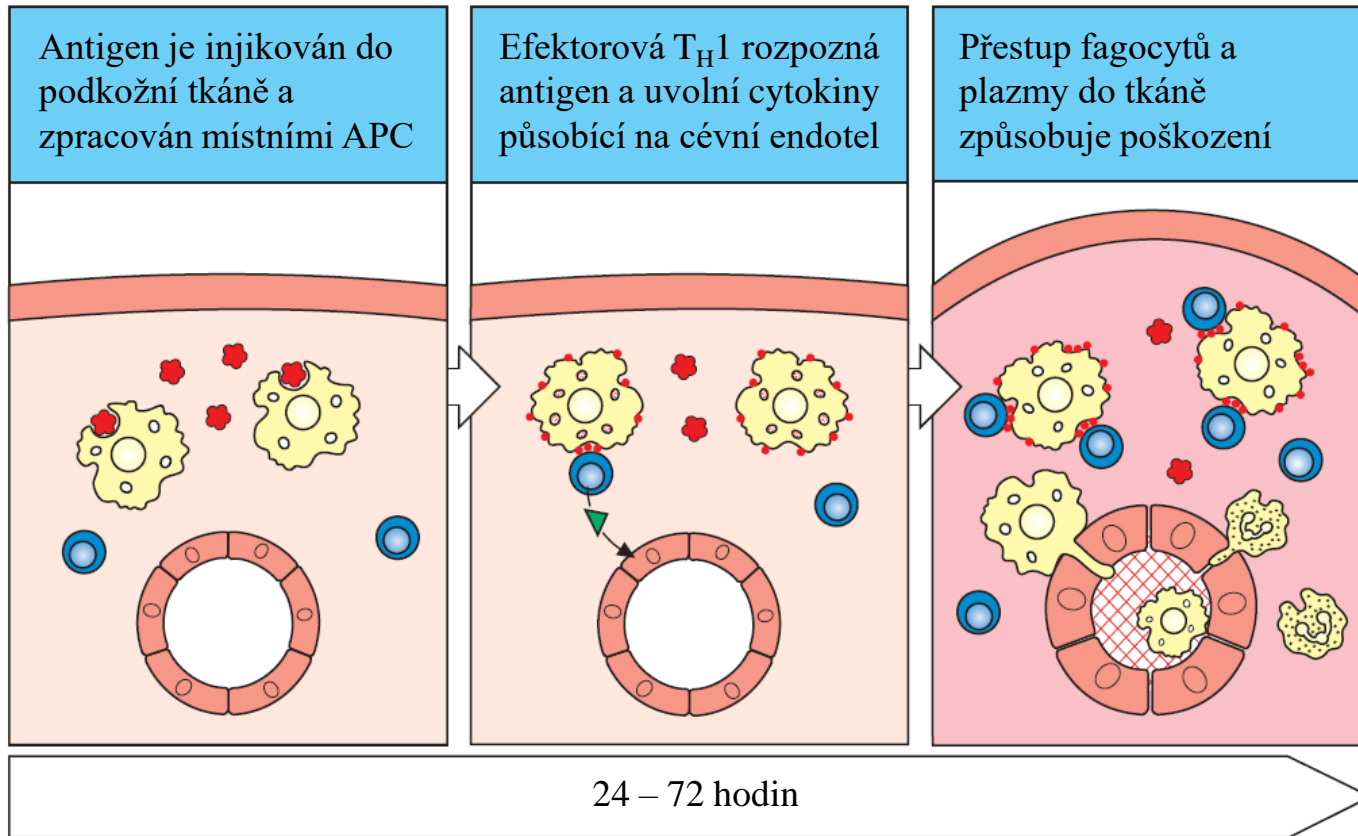
Reakce je způsobena T_H1 lymfocyty a monocyty/makrofágy.

Reakce je označována jako DTH = Delayed Type Hypersensitivity.

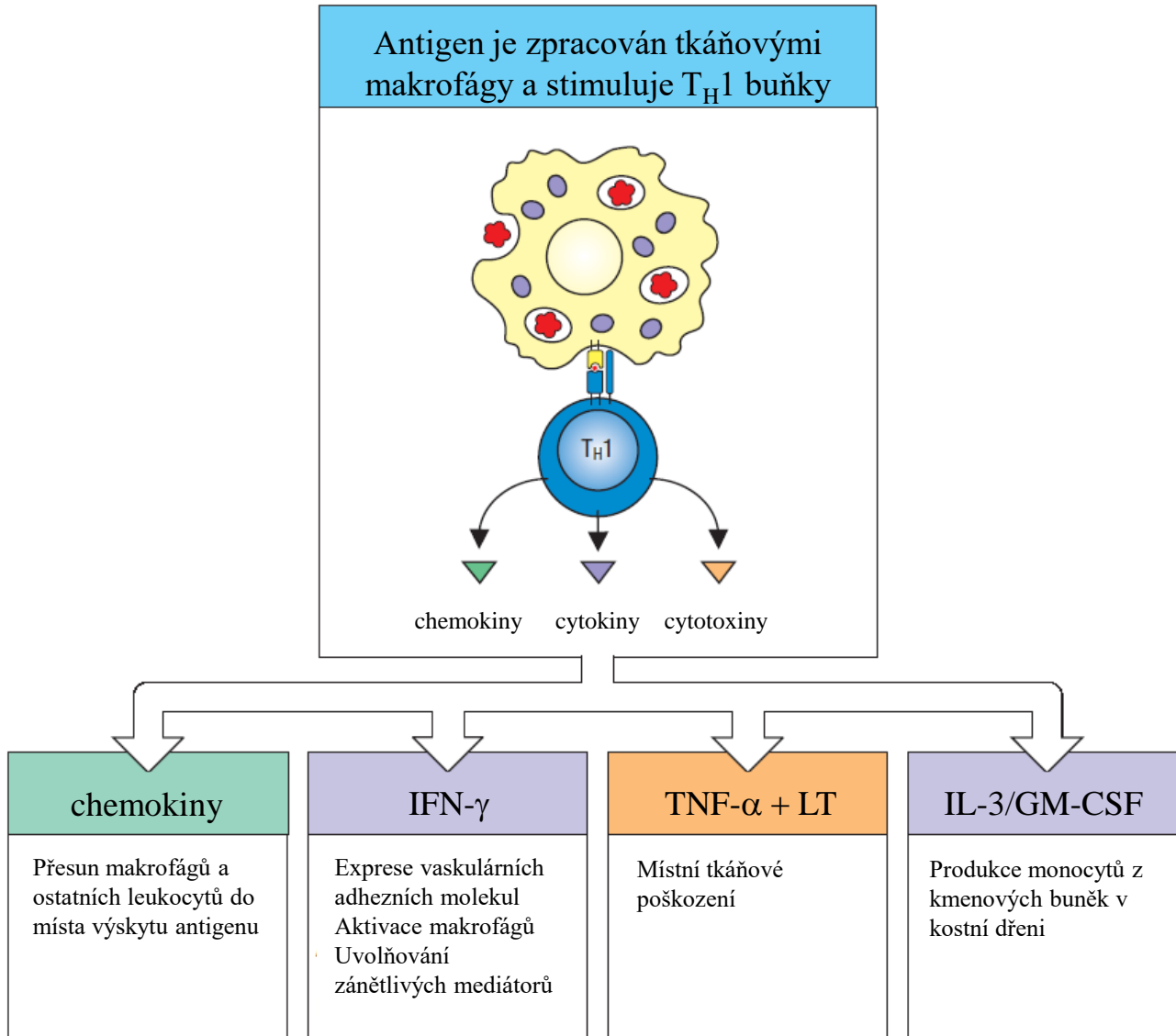
Po senzibilizaci vzniknou Ag specifické T_H1 buňky. Po opětovné aplikaci intradermálně vznikne tvrdý otok s infiltrovanými T_H1 a makrofágy (za 24-72 hodin). Časová prodleva je způsobena nutností infiltrace poškozeného místa, tvorbou cytokinů T_H1 buňkami a vzájemnou interakcí T_H1 s makrofágy.

Mechanismy DTH jsou zodpovědny za poškozování tkání během některých infekcí – lepra.

Imunopatologická reakce oddáleného typu (= reakce IV. typu)



Imunopatologická reakce oddáleného typu (= reakce IV. typu)



Imunopatologická reakce buněčná cytotoxická

Imunopatologická reakce podobná DTH, ale T_H1 buňky při ní aktivují $CD8^+$ buňky (cytotoxické T lymfocyty)

Prezentace Ag T_H1 buňkám – tvorba chemokinů – aktivace cytotoxických T lymfocytů.

Uplatňuje se u virových infekcí, u kontaktních dermatitid (Ni, Cr, silice některých rostlin – např. americká škumpa)



Fig. 14.23 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2017)

Imunopatologická reakce buněčná cytotoxická

Je to reakce na cizorodý neantigenní materiál. Jedná se např. o kloubní náhrady, chirurgické šití, mamární implantáty, oční čočky.

Intenzita reakce závisí na biokompatibilitě. Lepší biokompatibilitu vykazují materiály hydrofilní (anionické, s povrchovým kladným nábojem).

První fáze reakce: adsorpce proteinů krevní plasmy.

Druhá fáze: naadsorbované proteiny jsou rozpoznávány fagocyty a trombocyty.

Makrofágy (a další buňky) produkují cytokiny – vznik reakce.

Stejný mechanismus se uplatňuje v případě silikózy a azbestózy.

Imunopatologická reakce při sepsi

Hrozí při rozsáhlých poraněních či chirurgických výkonech a při masívní infekci.

TNF je hlavním zodpovědným faktorem. Je uvolňován z monocytů/makrofágů po stimulaci bakteriálními produkty – zejména LPS z G⁻ bakterií.

TNF se váže na receptory přítomné na mnoha druzích buněk a působí:

- vazodilataci
- zvýšenou permeabilitu cév
- a tím ztrátu plazmatické tekutiny

To vede k:

- hypotenzi
- nedokrevnosti orgánů
- vzniku mikrotrombů a vyčerpání koagulačních faktorů = krvácení
- zvýšené expresi adhezivních molekul
- potenciaci zánětlivé reakce

Konečná fáze – multiorgánové selhání, smrt.

Vždy existuje paralela mezi fyziologickou a patologickou imunitní odpovědí:

Tab. 15: Paralely fyziologických a patologických imunitních reakcí

Imunitní mechanismus	Fyziologická reakce	Patologická reakce	Příklad onemocnění
Vazba protilátek	Neutralizace toxinů, blokování adheze virů	Neutralizace sérových proteinů Blokování buněčných receptorů	Hemofilie s protilátkami proti faktoru VIII, Myasthenia gravis
Vazba protilátek a aktivace komplementu	Oponizace, popř. lýza mikroorganismů	Oponizace a destrukce vlastních buněk	Autoimunitní hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie
Tvorba imunokomplexů	Eliminace antigenů, stimulace akutního zánětu	Usazování imunokomplexů v tkáních	Vaskulitidy, glomerulonefritidy, sérová nemoc
Produkce IgE a aktivace mastocytů	Vypuzení intestinálních parazitů	Lokálně: místní alergický zánět Systémově: anafylaxe	Alergická rýma, kontaktní dermatitida, astma, anafylaktický šok
Aktivace T _C	Destrukce buněk infikovaných viry	Destrukce vlastních neinfikovaných buněk nebo buněk infikovaných relativně neškodnými viry	Kontaktní dermatitida, virové exantémy; autoimunitní hepatitidy
Aktivace T _{H1} a makrofágů	Obrana proti intracelulárním bakteriím (tbc, syfilis, lepra)	Destrukce vlastních tkání neúměrná infekci; autoimunitní choroby	Rozpadová tbc, roztroušená skleróza
Granulomatózní reakce	Ohraničení infekce granulomem (tbc, helmintózy, aspergilózy)	Tvorba granulomů s následnou fibrózou kolem anorganických částic; Granulomatózní autoimunitní onemocnění	Silikóza, berylióza Sarkoidóza