

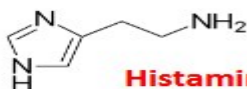
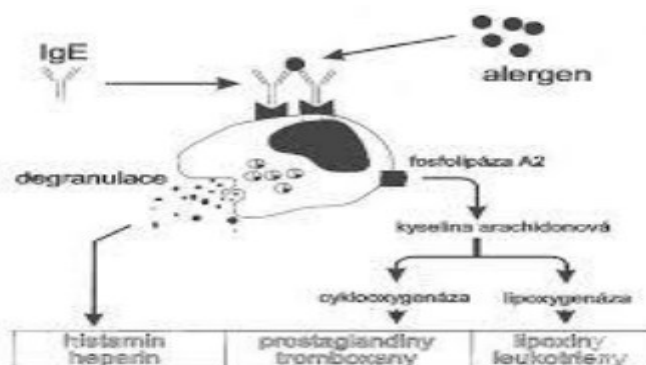
Hypersenzitivní imunopatologické reakce

Historie této problematiky sahá daleko do minulosti, první zdokumentované poznatky pocházejí z počátku minulého století (1906 – rybáři, sasanky). Ve 20-30 letech minulého století byl nárůst zájmu o toto téma. V ČR začaly alergická onemocnění zejména u dětí představovat velký problém cca v 60.-80. letech minulého století, kdy se hodně rozvíjel těžký průmysl a bylo poškozené životní prostředí, hodně polutantů v ovzduší atd. Zároveň se v té době měnil způsob života: lidé už z velké části žili ve velkých městech, děti ztrácely kontakt s přírodou, zemědělstvím, zvířaty, začínaly brzy chodit do jeslí (zkracovala se doba kojení – začala být dostupná kojenecká výživa). Všechny tyto faktory jsou dnes posuzovány jako podporující vznik imunopatologické reaktivity ve smyslu hypersenzitivit. Zároveň alergologie jako samostatný obor se v této době teprve začínala rozvíjet, nebyl dostatek znalostí ke zvládnutí problematiky, z politických důvodů nebyl kontakt se světovým výzkumem.

Terminologie: převládá názor, že zastřešující pojem by měl být **hypersenzitivita**, které mohou být čtyři základní typy. Hypersenzitivita zprostředkovaná IgE je z nich nejvýznamnější a tato by se měla nazývat alergií. Pojem atopie má úzký vztah k pojmu alergie, lze je chápat tak, že **atopie** je určité nastavení IS, které vede k nadměrné tvorbě IgE po kontaktu s běžnými antigeny zevního prostředí. **Alergie** je potom už samotná reakce zprostředkovaná IgE protilátkami.

Typy hypersenzitivních reakcí.

I. zprostředkovaný IgE, časná přecitlivělost: po prvním kontaktu s antigenem se tvoří IgE, ten se váže svou Fc částí na IgE receptory na povrchu žírných buněk. Při druhém kontaktu s antigenem se tento antigen váže do specifického místa Fab oblasti na IgE. Přes molekulu antigenu dojde k přemostění receptorů na povrchu žírné buňky a to je signálem pro aktivaci buňky. Výsledkem je uvolnění preformovaných mediátorů, hlavně histaminu se všemi důsledky jeho působení. V další fázi reakce v odstavu 4 - 8 hod nastává další fáze reakce zprostředkovaná mediátory zánětu vznikajícími při metabolismu kyseliny arachidonové. Ta je obsažena v membránách žírných buněk a dalších leukocytů a při aktivaci buněk se začíná metabolizovat pomocí lipoxygenázy na leukotrieny a pomocí cyklooxygenázy na prostaglandiny. Tyto mediátory se uplatňují hlavně v dolních cestách dýchacích.



Histamin: zvýší cévní permeabilitu

II. typ cytotoxicita závislá na protilátkách je založen na protilátkách typu IgG a IgM, které se váží na cílové buňky, následuje aktivace cytotoxických lymfocytů a lýza protilátkami označených buněk. Důležité je, že tento typ reakce je vyvolán protilátkami proti antigenům lokalizovaných na buněčných površích. Může se uplatňovat i lýza pomocí komplementu nebo naopak proces nemusí vést k zničení buňky, pouze protilátky interagují s receptory na površích cílových buněk a mění její funkci blokadou nebo naopak stimulací receptorů.

III. typ imunokomplexový je opět humorální imunopatologickou reakcí způsobenou IgG. Protilátka s antigenem tvoří imunokomplexy. To je vcelku normální fyziologická reakce, při hypersenzitivitě se však tvoří imunokomplexy atypické, které jsou těžko fagocytovatelné. Tyto se usazují v organismu na různých místech (synoviální membrána v kloubech, glomeruly ledvin, rozhraní epidermis a dermis v kůži) a vyvolávají zde zánětlivé změny doprovázené poškozením příslušných tkání a změnami jejich funkce.

IV typ oddálená přecitlivělost DTH (delayed type hypersensitivity).

Lokální reakce je způsobena zánětlivou reakcí závislou na TH1-lymfocytech, monocytech a makrofázích. Tato reakce je typická pro intrabuněčné patogeny (virové nebo intracelulárně žijící bakterie – např. mykobakterie - původce TBC) Po prvním kontaktu a antigenem vzniká buněčná imunitní odpověď. Při dalším kontaktu a antigenem po určité době od kontaktu (během 24 až 72 hodin) vzniká charakteristická lokální reakce, způsobena Th lymfocyty, a makrofágy a jimi produkovanými cytokiny. Při **dlouhotrvající deregulované stimulaci** se makrofágy mohou měnit na mnohojaderná syncytia, takzvané **obrovské buňky** a celá reakce může silně poškozovat vlastní tkáň. Viz kapitola o TBC.

Alergie zprostředkovaná IgE typ I:

antigen se v tomto kontextu označuje jako **alergen**, je to však normální součást vnějšího prostředí, která u zdravé populace nečiní žádné potíže.

Co může být alergenem:

Pyly – při teplém a větrném počasí se dostávají na velké vzdálenosti, déšť a bezvětří je pro alergiky lepší. Horší jsou pyly větrosnubných rostlin - pylová zrna jsou lehká a uzpůsobená k létání (trávy, obilí, pelyněk, šťovík jitrocel. U trav je navíc častá křížová reaktivita). Pyly

stromů se sice také mohou šířit větrem, ale pylová zrna jsou těžší a nedostávají se tak daleko od zdroje. Hmyzosprašné rostliny alergické potíže obvykle nezpůsobují, výjimkou jsou druhy, které rostou ve velkém množství jako např. pampeliška.

Potíže se u citlivých osob objevují už při 10-20 pylových zrnech na metr kubický vzduchu, přičemž v pylové sezóně jich může být až 500 i víc.

Prach – skládá se z částeczek různých předmětů, látek, epitelů lidí i zvířat, vlasů, chlupů, výměšků hmyzu, roztočů, zbytků těl hmyzu, plísni apod.

Roztoči – velikost mají cca cca 0,3 mm i méně, ve 100 mg domácího prachu jich může žít až přes tisíc). Často se vyskytují v lůžkovinách, kde se živí lidskými oloupanými epitelii a vyhovuje jim vlhké a teplé prostředí. Pro snížení jejich populace je kromě častého praní a žehlení ložního povlečení, vhodné větrat lůžkoviny na slunci, čímž se sníží vlhkost. Promrznutí nebo alespoň snížení teploty (nevytápěné ložnice v minulosti nebo nyní chaty a chalupy neobývané, a tudíž promrzající v zimě...) je z hlediska výskytu roztočů v lůžkovinách lepší. Na druhou stranu se ale v takovém prostředí obvykle lépe daří plísním. Roztoče z plyšových hraček pro děti lze odstranit umístěním plyšáka do mrazáku na několik hodin.

Zvířata – nejvíce psi, kočky, ptáci. Alergeny jsou součástí srsti, peří, výkalů, moči, slin. Vysoký výskyt alergenních proteinů je známý ve slinách koček, které je svou čistotností a častým olizováním přenášejí na svou srst a tím šíří do okolí. Po odstranění kočky z domácnosti zůstává alergen v prostředí až 5 měsíců! U psů je nejvíce alergizující přímý kontakt s epitelii psa, některé rasy byly v minulosti dokonce označovány za více alergenní (boxer, knírač). Tyto údaje ale možná spíše souvisí s vyšším výskytem dané rasy v rámci módních vln chovatelství. V posledních letech tyto dvě rasy zrovna moc „moderní“ nejsou. U ptáků je nebezpečný výskyt roztočů v peří.

Plísně a mikroorganismy – problém v budovách, které nejsou pravidelně větrány (chaty a chalupy), nebezpečný může být výskyt plísní za obložení nebo tapetama na stěnách, stropěch apod, kde může dlouho unikat pozornosti. Stejně tak tyto mikroorganismy mohou přežívat v klimatizacích, např. termofilní aktinomycety.

Potravinové alergeny – představují velký problém z hlediska diagnostiky, protože v potravě jsou součástí směsí mnoha látek. Po tepelné úpravě nebo po působení různých konzervantů, dochucovadel, barviv apod. mohou měnit své vlastnosti a jejich účinek může být jiný, než má původní látka. V potravinách se mohou také vyskytovat různé zbytky antibiotik nebo pesticidů, které tam být nemají a mohou působit potíže. **Kravné mléko**: hlavní alergeny kasein, beta laktoglobulin, sérový albumin – vše bovinního původu, pro člověka to jsou do určité míry „cizí“ molekuly. V speciálním hypoalergenním mléku se hydrolýzou nebo enzymaticky štěpí tyto velké proteiny tak, aby molekulová hmotnost byla nižší a pak už nepůsobily alergenně. **Vajíčka**: víc alergenní se bílek, hlavní alergeny jsou ovalbumin (termolabilní) a ovomukoid (termostabilní). **Ryby**: vedle pravých alergenů obsahuje rybí maso i tzv. nespecifické histaminoliberátory (uvolňují histamin z žírných buněk) a některé druhy ryb (tuňák) mají i přímo vyšší výskyt histaminu v mase. Pokud není ryba úplně čerstvá, tak obsah histaminu stoupá, neboť se vytváří degradací histidinu. **Celer** je často zdrojem problémů pro alergiky, jsou popsány až anafylaktické reakce. Je alergenní i po zmrazení nebo povaření, často podobně reaguje petržel, fenykl, anýz. Dále také jablka, lískové ořechy, broskve mohou být příčinou alergií. **Jahody** často vyvolávají výsev kopřivky, zde se ale většinou jedná o nespecifickou

histaminoliberaci spíše než o IgE zprostředkovanou reakci. Nepříjemné reakce vyvolává také kakao a čokoláda: často bolesti hlavy ne na alergickém podkladě, ale na podkladě vasomotorického působení tyraminu.

Hmyzí jed – nejvíc vosy a včely. Asi 20 % populace má zvýšenou hladinu specifických IgE proti těmto alergenům. V jedu těchto blanokřídlých se navíc vyskytují vasoaktivní aminy, které modulují cévní reakci při kontaktu. Mohou se objevit tzv. anafylaktické reakce.

Léky: nejčastější jsou kožní projevy, jde často o hypersenzitivitu I., II. a III. typu, některé léky mají přímé histaminoliberační účinky. Problémem je, pokud pacient bere léků více, tak která složka je za reakci odpovědná. Také je třeba určit, jestli se jedná o imunologicky zprostředkovanou reakci nebo jen vedlejší účinek příslušného léku. U léků je často tzv. hapténový mechanismus působení – malá funkční skupina z léků se naváže na protein, který je dostatečně velký, aby mohl alergizovat. Některé léky samy o sobě jsou velké proteinové molekuly a mohou toto dělat přímo (insulin, heterologní séra apod). Časté jsou alergie na antibiotika (penicilin tvořený beta laktamovým jádrem a postranním řetězcem, obě části mohou působit problémy).

Pozn. **Geneticky modifikované rostliny** mohou působit problémy tím, že v nich mohou být vneseny geny pro proteiny, které tam normálně nikdo nečeká (v rajčatech může být gen pro bílkoviny z arašídů). Nutné je proto důsledné a správné značení alergenů a udaje o všech složkách, které byly genetickými manipulacemi vneseny.

Pozn. V alergologii se používá značení alergenů odvozené od latinské rodové a druhové nomenklatury plus číselné označení pokud daný druh má alergenů více: *Felis domestica* kočka domácí **Fel d 1**, *Betula verrucosa* bříza bradavičnatá **Bet v 1**.

Faktory, které mohou ovlivňovat vznik alergické reaktivity:

Genetické: je popsáno asi 20 oblastí v lidském genomu, které by mohly mít vztah k alergickým onemocněním. Obecně se jedná o polymorfismus v genech pro cytokiny (zde hlavně IL-4, 13, 5, GM-CSF jsou důležité). Určité polymorfismy v genu pro IL-4 jsou asociovány s vyšší hladinou IgE u astmatu. Také některé HLA alely jsou asociovány s různou mírou reaktivity na konkrétní alergeny. Na 11 chromosomu je lokalizován gen pro beta řetězec receptoru pro IgE (Fc epsilon receptor I.), který je důležitý pro rozvoj atopické reaktivity.

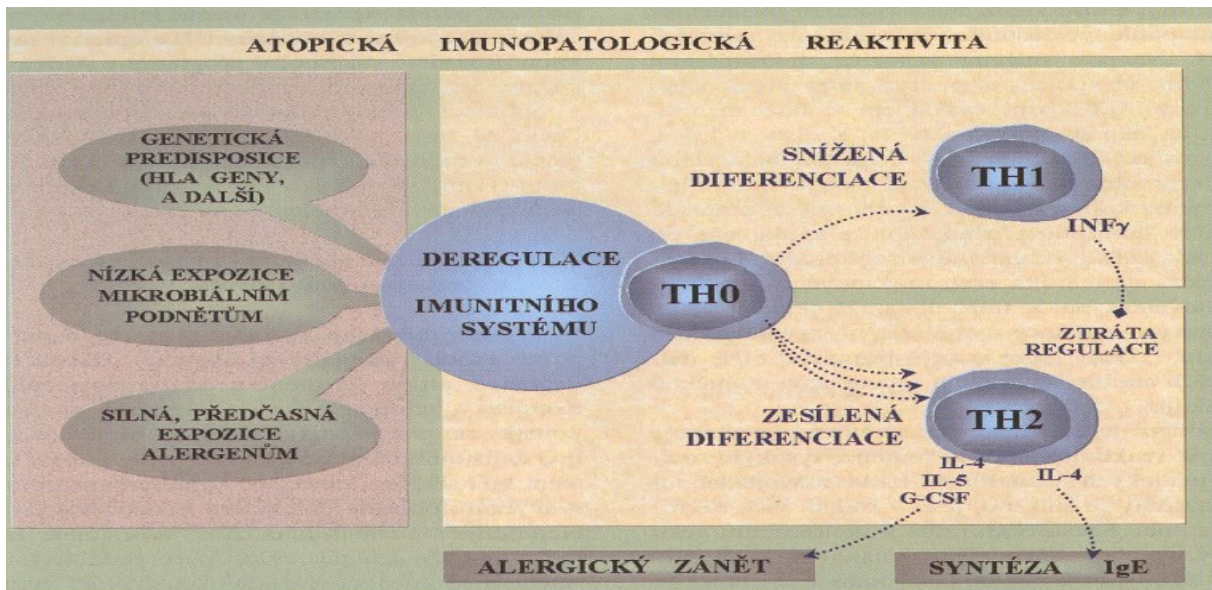
Vlivy prostředí: hodně je diskutována a dnes už všeobecně přijímána tzv. „hygienická teorie“, že zvýšená hygiena a čistota prostředí má nepříznivý vliv na rozvoj alergií, protože nedochází k dostatečné expozici antigenům. Tato expozice je zejména nutná pro posílení Th1 dráhy, která je v časném dětství slabá a naopak utlumení Th2 dráhy, která je v dětství silná a vede k tvorbě protilátek včetně IgE.

Význam kojení: oddaluje expozici potravním alergenům, doplňuje protilátky. V minulosti byla pravděpodobně doba kojení delší než nyní.

Aplikace antibiotik v prvních měsících života: Zejména v prvních dvou měsících je spojena s vyšším rizikem vzniku alergií.

Očkování je rovněž diskutovaným činitelem. Jednak vede k omezení expozice příslušným patogenům, ale také adjuvancia obsažená ve vakcínách mohou modulovat IS. Je to však velmi

citlivá problematika a je třeba pečlivě zvažovat poměr rizik /benefitů při vyslovování jakýchkoli doporučení v této oblasti.



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus Hradec Králové, 2004

GENETICKÉ FAKTORY, KTERÉ PREDISPONUJÍ ATOPICKÉ REAKTIVITĚ

CHROMOSOM	GENY
5. chromosom	IL-4, IL-13, IL-9, IL-15, GM-CSF, CD14, β_2 adrenergní receptor
6. chromosom	HLA I. a II. třídy, $TNF\alpha$
11. chromosom	β řetězec $Fc\epsilon RI$
12. chromosom	interferon α , transkripční faktor STAT-6, leukotrien hydroláza
14. chromosom	transkripční faktor $NF\kappa B$
16. chromosom	α řetězec receptorů IL-4R, IL-13R
17. chromosom	chemokiny RANTES, eotaxin
20. chromosom	metaloproteináza ADAM-33

Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus Hradec Králové, 2004

Hyposenzibilizační léčba

(také se používají termíny desenzibilizace nebo specifická imunoterapie):

první počátky se datují do roku 1911, kdy bylo poprvé použito sterilizovaných extraktů z pylu v postupně se zvyšujících dávkách k léčbě alergické rýmy.

Dnes se realizuje jako aplikace postupně se zvyšujících dávek alergenu nejčastěji v režimu 1 x týdně po dobu 3-4 měsíce. Po této úvodní léčbě následuje tzv. udržovací léčba spočívající v aplikaci maximálně tolerované dávky z úvodní léčby po dobu 3 – 6 let v intervalu 1 x měsíčně.

Existují i různé zrychlené varianty, které se používají u nerizikových pacientů: např. zahájení dávkou 1 000 x menší než je udržovací, podává se v několika aplikacích v intervalu 30 minut, pak je týden pauza a tak se postupuje až na udržovací dávku. Celá léčba se tím zkrátí. Dál je možné použít tzv. předsezónní injekční alergenovou imunoterapii: aplikuje se alergen vázaný na glutaraldehyd. Tento přípravek má nižší alergizační potenciál, ale je stále imunogenní. Tato forma představuje 6 jednorázových injekcí před pylovou sezónou.

K rozvoji hyposenzibilizačních technik hodně přispěl rozvoj molekulárně biologických metod, který umožnil lépe alergeny definovat, popsat, získat v čisté podobě, vázat na vhodné nosiče atd. Pro úspěšnou léčbu je dobré, aby pacient měl alergii na jeden alergen nebo na úzkou skupinu několika alergenů. Postupy léčby se stále vyvíjejí a moderní jsou nyní kožní a podjazykové aplikace. To, na který alergen je pacient citlivý, se zjišťuje kožními **prick testy**: odmaštěná a desinfikovaná kůže se nabodne standardizovaným hrotem přes kapku alergenu. Po 20 minutách se hodnotí velikost „pupence“. Kromě sady testovaných alergenů musí být při vyšetření taky pozitivní (histamin hydrochlorid) a negativní (fyziologický roztok) kontrola.

Prick test u psa



Cílem hyposenzibilizační terapie z imunologického hlediska je:

- vyvolat toleranci periferních lymfocytů na alergeny
- modulovat aktivitu žírných buněk
- tlumit IgE zprostředkovanou produkci histaminu
- navodit tvorbu T regulačních lymfocytů a posílit jimi produkované cytokiny s regulačním či přímo inhibičním účinkem na IS (IL-10 a TGF beta). Tyto cytokiny by měly působit na dendritické buňky, basofily, žírné buňky, eozinofily, snižovat tvorbu IgE a naopak posilovat tvorbu IgG, zejména IgG4 a IgA, což značí odklon od alergické reaktivity směrem k normálu.

Pozn. IgG4 působí proti alergické reakci – váže se na alergeny mimo vazebná místa pro IgE a omezuje tak jejich vazbu na IgE na povrchu basofilů a žírných buněk. Tato třída protilátek neaktivuje komplement a neprodukuje imunokomplexy, pouze ovlivňuje vazebné možnosti antigenů, její množství v séru ale nemusí přímo korelovat s vazebnou schopností. Pro tvorbu IgG4 je důležité spolupůsobení IL-4 a IL-10 na B lymfocyty.

Anafylaktická reakce:

Je život ohrožující systémová reakce, urgentní stav pacienta, až 1/3 případů má nejasné příčiny.

Příčiny k ní vedoucí:

- navázání anafylaktogenního alergenu na žírné buňky přes IgE a receptor pro IgE. Poté nastává aktivace buňky, její degranulace a vylití mediátorů.
- deregulace komplementového systému ve smyslu nekontrolované aktivace imunokomplexy, které patologicky náhle vzniknou ve velkém množství. Např. při intravenózním podávání imunoglobulinů nebo kontrastních látek při vyšetřování v radiologii.
- kontakt plasmy s umělými povrchy (dialýza, mimotělní oběh) může také vést k nekontrolované aktivaci komplementu a neutrofilů.

Po degranulaci žírných buněk se vyplaví velké množství histaminu, která zvyšuje cévní permeabilitu se všemi důsledky z toho plynoucími. Anafylatoxiny vzniklé v rámci komplementové kaskády (C3a, C5a,) působí chemotakticky na jiné buňky IS: hlavně neutrofilů, které do místa reakce uvolňují ve velkém své mediátory, čímž zesilují poškození v místě. V dalším sledu se tvoří mediátory zánětu při metabolizování kyseliny arachidonové z membrán aktivovaných buněk a tyto dále moduluji celý proces.

Klinické projevy: konstrikce bronchů, otok hrtanu, dilatace cév, pokles tlaku, arytmie, zvracení průjem, dezorientace. Léčba se provádí aplikací adrenalinu, antihistaminik a kortikoidů. Důležitá je prevence, kdy pacienti v riziku mají léky u sebe a jsou poučení o postupu.

Atopické astma:

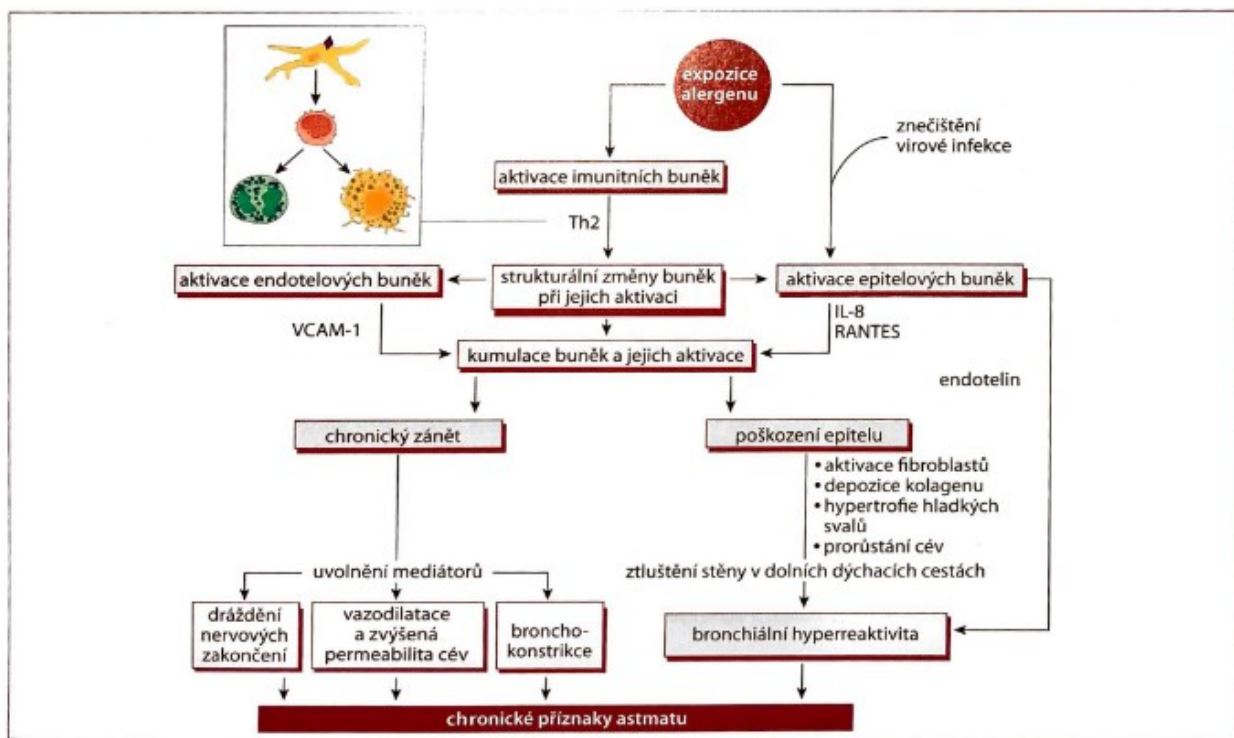
je celosvětovým závažným zdravotnickým problémem, na světě je cca 100 miliónů postižených touto nemocí. Objevuje se již v dětském věku a bývá častější u chlapců.

Projevy:

- reverzibilní obstrukce dýchacích cest, projevující se dušností, pískoty, kašlem a tlakem na hrudi.
- bronchiální hyperreaktivita
- zánět v dýchacích cestách

Typický pacient je mladého věku, v anamnéze má hypersezitivní reakci na alergeny z prostředí. Žírné buňky se svými mediátory jsou hlavním patologickým mechanismem, ale nelze touto reaktivitou vysvětlit všechny děje u pacienta. Roli zde hrají i další zánětlivé mechanismy: neutrofily, eozinofily, hypertrofie a hyperplazie buněk hladké svaloviny a hypertrofie bazální membrány okolo kapilár. Epitelové buňky bronchiální sliznice se zřejmě mohou v důsledku virových podnětů, alergenů nebo polutantů životního prostředí aktivovat a pak mohou produkovat některé látky cytokinové povahy, ačkoli to za normálního stavu nedělají. Např. produkují IL-8, který je silným chemokinem lákajícím do místa reakce neutrofily, které mohou iniciovat zánětlivé změny. Vyvolávacím faktorem je kontakt s inhalačním alergenem a rychlé spuštění degranulace na podkladě IgE reaktivity. V zánětem pozměněném terénu však tato reakce může mít závažnější průběh, než je u alergické reaktivity běžné. Potíže často mívají dvoufázový průběh, kdy první projevy jsou způsobené degranulací žírných buněk a po 4-8 hodinách následuje druhá fáze způsobená uvolněním leukotrienů z metabolismu kyseliny arachidonové.

Léčba je zaměřena na odstranění spasmu v bronších a zabránění astmatickému záchvatu dušnosti. Hlavními skupinami léků jsou bronchodilatancia a inhibitory zánětu hlavně steroidní. Pokud je přítomna alergie, tak se zvažuje hyposenzibilizační léčba. V poslední době se zavádí do praxe i biologická léčba, např. monoklonální protilátka proti volnému IgE. Astma, které dobře reaguje na léčbu (tzv. stabilní astma) má vcelku dobrou prognózu. Existují i formy tzv. neimunologického astmatu vyvolané např. chemikáliemi, fyzikálními podněty (chladem) nadměrnou zátěží, emočním stresem apod.



Chapel H. a kol: Základy klinické imunologie, 6. vyd. Praha Triton 2018