

Hypersenzitivity

Pojmy:

hypersenzitivita x alergie (IgE)

atopie – sklon k tvorbě IgE, Th2 reaktivita

anafylaxe – systémová reakce I. typu IgE

intolerance – abnormální reakce na potraviny, reprodukovatelné

Klasifikace hypersenzitiv dle Gella a Coombse:

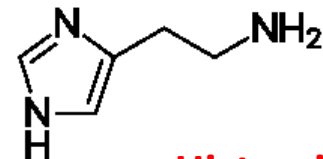
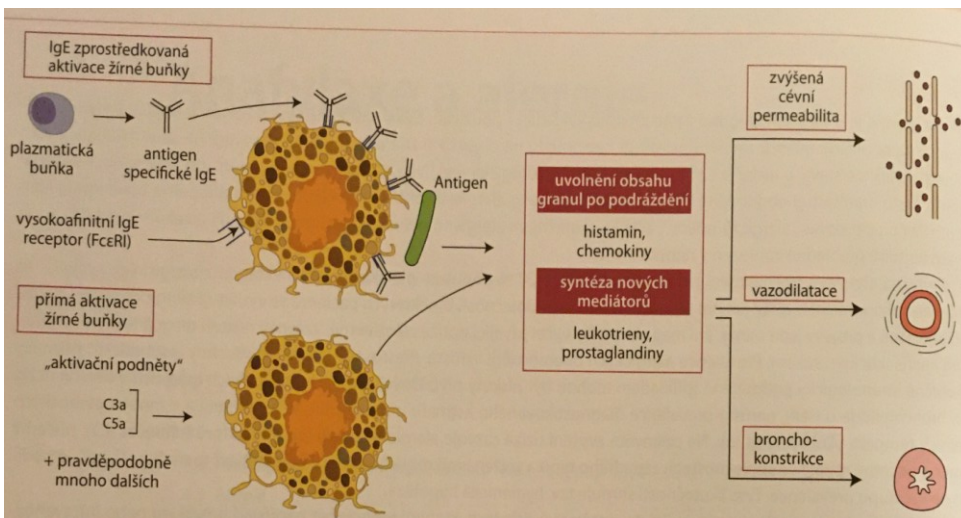
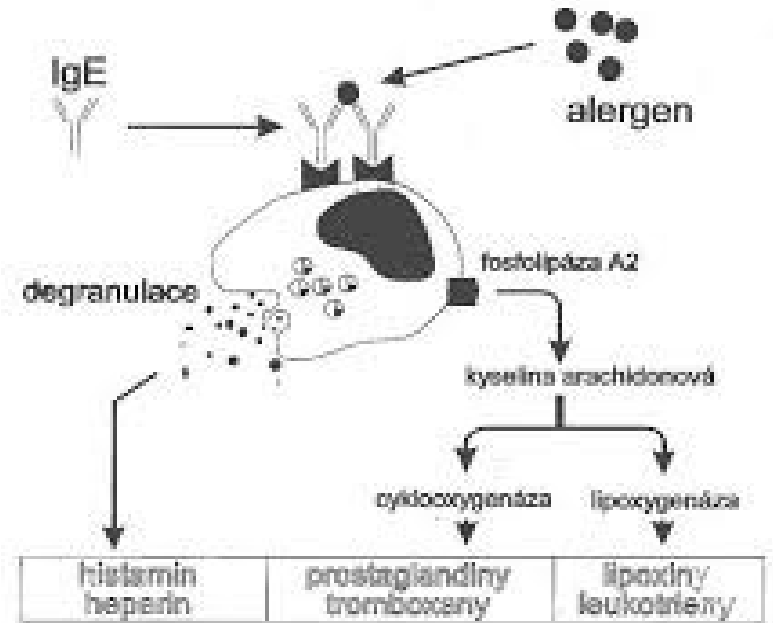
I. typ – časná (IgE, žírné b., degranulace, histamin, leukotrieny)

II. typ – cytotoxická zprostředkovaná Ab (auto Ab, lýza komplementem, opsonizace a aktivace neu, stimulace *Gravesova choroba*) nebo blokace cílových b.

III. typ – imunokomplexová (hodně IMK, aktivace komplementu a zánětu)

IV. typ – pozdní (produkce cytokinů Th1 a aktivace Mf)

I. typ – IgE



Histamin

Možné příčiny vzniku alergií

- Genetické dispozice
- Věk a pohlaví – častější v dětství a u chlapců
- Méně časté u velkých rodin
- Hygienická hypotéza
- Kouření
- Vliv výživy před narozením
- Předčasná expozice alergenům – pozitivní vliv kojení

ATOPICKÁ IMUNOPATOLOGICKÁ REAKTIVITA

GENETICKÁ
PREDISPOSICE
(HLA GENY,
A DALŠÍ)

NÍZKÁ EXPOZICE
MIKROBIÁLNÍM
PODNĚTŮM

SILNÁ, PŘEDČASNÁ
EXPOZICE
ALERGENŮM

DEREGULACE
IMUNITNÍHO
SYSTÉMU

SNÍŽENÁ
DIFERENCIACE

TH1

INF γ

ZTRÁTA
REGULACE

ZESÍLENÁ
DIFERENCIACE

TH2

IL-4

IL-5

G-CSF

IL-4

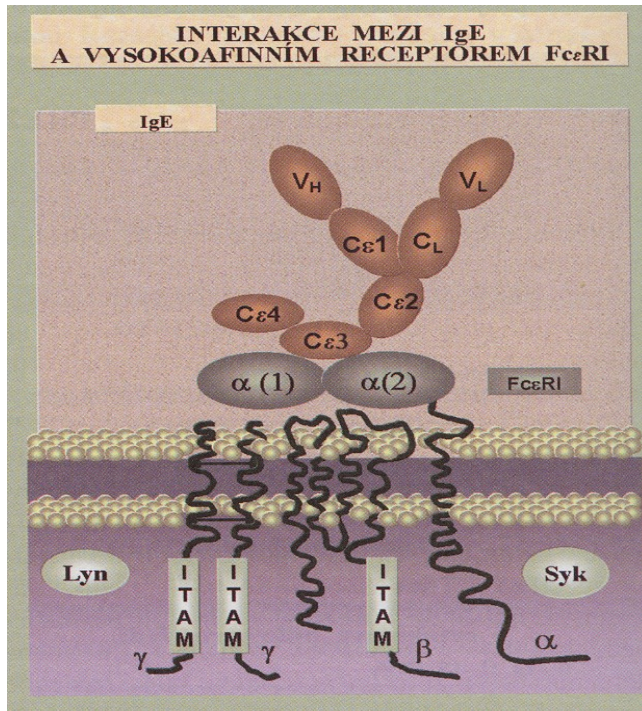
ALERGICKÝ ZÁNĚT

SYNTÉZA IgE

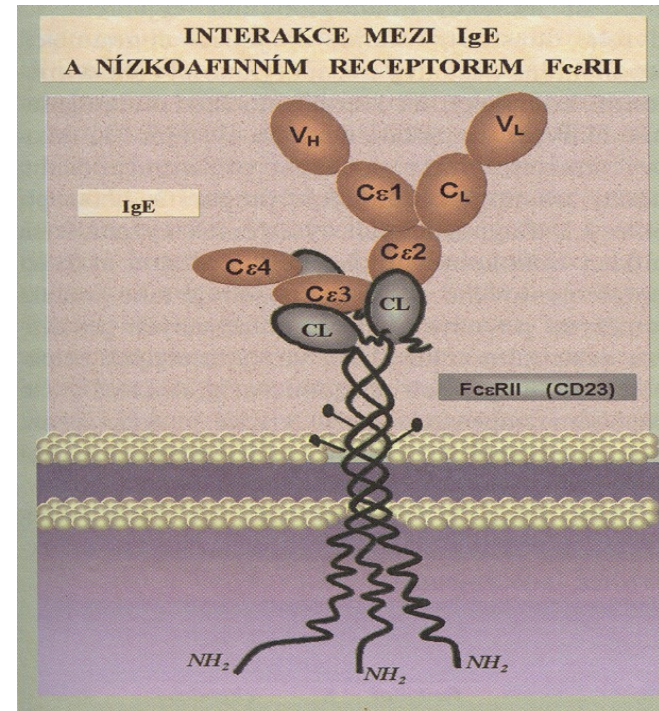
GENETICKÉ FAKTORY, KTERÉ PREDISPONUJÍ ATOPICKÉ REAKTIVITĚ

<i>CHROMOSOM</i>	<i>GENY</i>
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 α
11. chromosom	β řetězec Fc ϵ RI
12. chromosom	interferon α , transkripční faktor STAT-6, leukotrien hydroláza
14. chromosom	transkripční faktor NF κ B
16. chromosom	α řetězec receptorů IL-4R, IL-13R
17. chromosom	chemokiny RANTES, eotaxin
20. chromosom	metaloproteináza ADAM-33

Receptory pro IgE



Žírné buňky, bazofily,
Langerhansovy b.



B lymfocyty, NK buňky, Mf, dendritické b.,
eozinofily, trombocyty, aktivovaný endotel

Galektin 3: váže IgE přes galaktózu z cukerného zbytku.

Žírné buňky, eozinofily, neutrofil, makrofágy, epitel

Anafylaktická reakce

Život ohrožující systémová reakce, akutní klinický stav.

Příčiny:

Navázání anafylaktogenního alergenu na mastocyty a jejich degranulace
(blanokřídlý hmyz, potraviny, latex, léky)

Neregulovaná masivní aktivace komplementového systému po vazbě IMK

Kontakt krve (plasmy) s umělými povrchy

Anafylaktická x anafylaktoidní reakce, cca 1/3 případů nejasné příčiny

Klinické projevy:

Kardiovaskulární - dilatace cév, pokles tlaku, arytmie

Respirační - konstrikce bronchů, otok dýchacích cest

Kožní – kopřivka, erytém

Gastrointestinální - zvracení, průjem

Diagnostika: histamin, tryptáza lepší

Léčba: adrenalin intramuskulárně, antihistaminika, prevence!

Alergie na latex: pacienti se spina bifida, resp. častými operacemi po narození, zdravotníci, divadelníci, gumárenští dělníci.

Chirurgické a úklidové rukavice, dudlíky, kondomy, katetry.

Až anafylaxe hrozí

Potravinové alergie: průkazně imunologicky zprostředkovaná (IgE na arašídny)

Potravinové intolerance: abnormální, reprodukovatelné reakce neimunologické

Obtížná diagnostika, hlavně expozičně eliminační testy.

Alergie na jodové kontrastní látky JKL:

Kontaktní dermatitida na antiseptika (Betadine- polyvinylpyrrolidon-jod)

JKL deriváty kyseliny benzoové: ionizující (vysoká osmolalita) a neionizující (lepší)

Nežádoucí reakce: hyperosmolalitou, komplementem a reakcí endotelu

Projevy: kožní, nauzea, vomitus, otok v obličeji, bronchospasmus, křeče, poruchy srdečního tepu, neutotoxicita a renální selhání.

Prevence: aplikace kortikosteroidů nebo i antihistaminik před podáním

Atopické astma

Projevy:

Hyperreaktivita bronchů, obstrukce dýchacích cest reverzibilní, dušnost, pískot a tlak na hrudi, zánět dýchacích cest.

Patologické mechanismy: po kontaktu s inhalačním alergenem, zprostředkováno IgE

Zúčastněné buňky:

mastocyty, dendritické buňky, eozinofily,



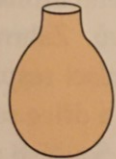
epitelové buňky bronchiální sliznice po aktivaci

viry, polutanty životního prostředí, alergeny

Mastocyty – klíčová role:

obsah proteolytických enzymů

a cytokinů v granulích

velikost antigenu (průměr)		související choroba
> 15 μm	dutina nosní 	alergická rýma
5–15 μm	průdušky 	astma
< 5 μm	plicní sklípky 	alveolitida

Histologické nálezy: plicní tkáň infiltrována eozinofily, neutrofily, mastocyty, hypertrofie bazální membrány, hyperplazie a hypertrofie buněk hl. svaloviny

Léčba:

bronchodilatantia

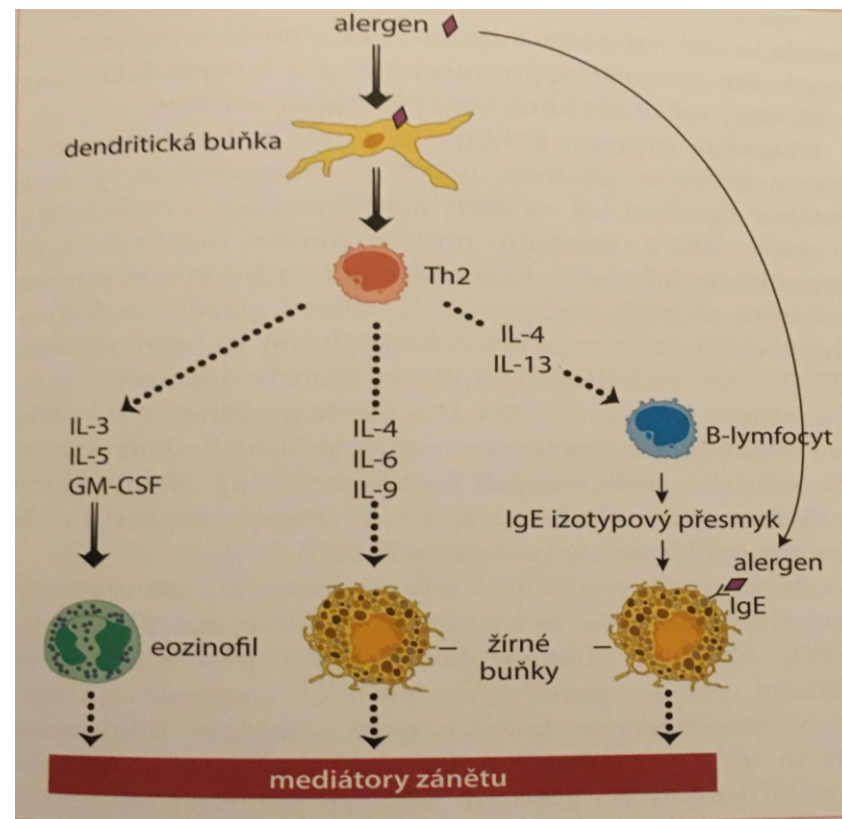
Kortikoidy

imunoterapie

antagonisté leukotrienových receptorů

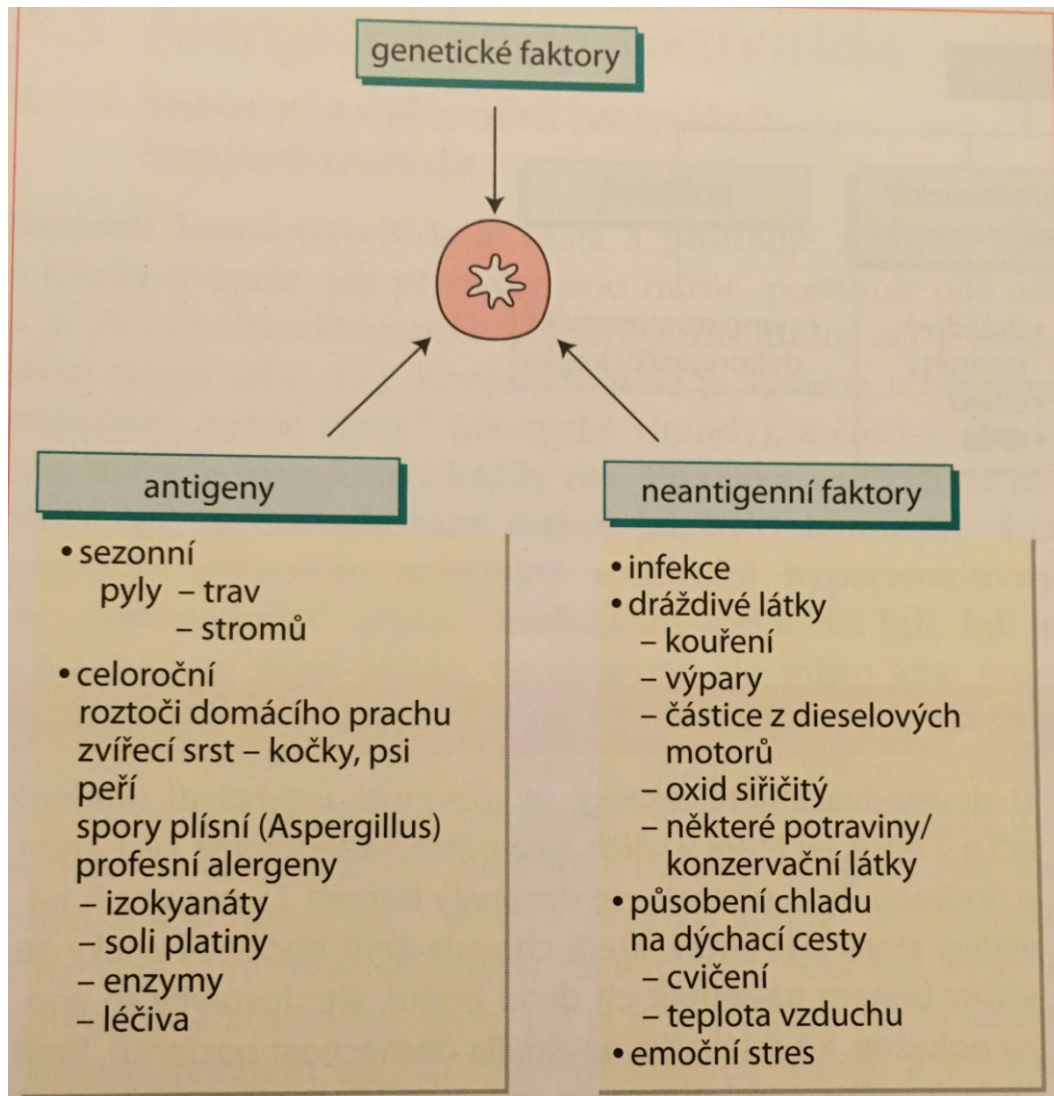
monoklonální protilátky

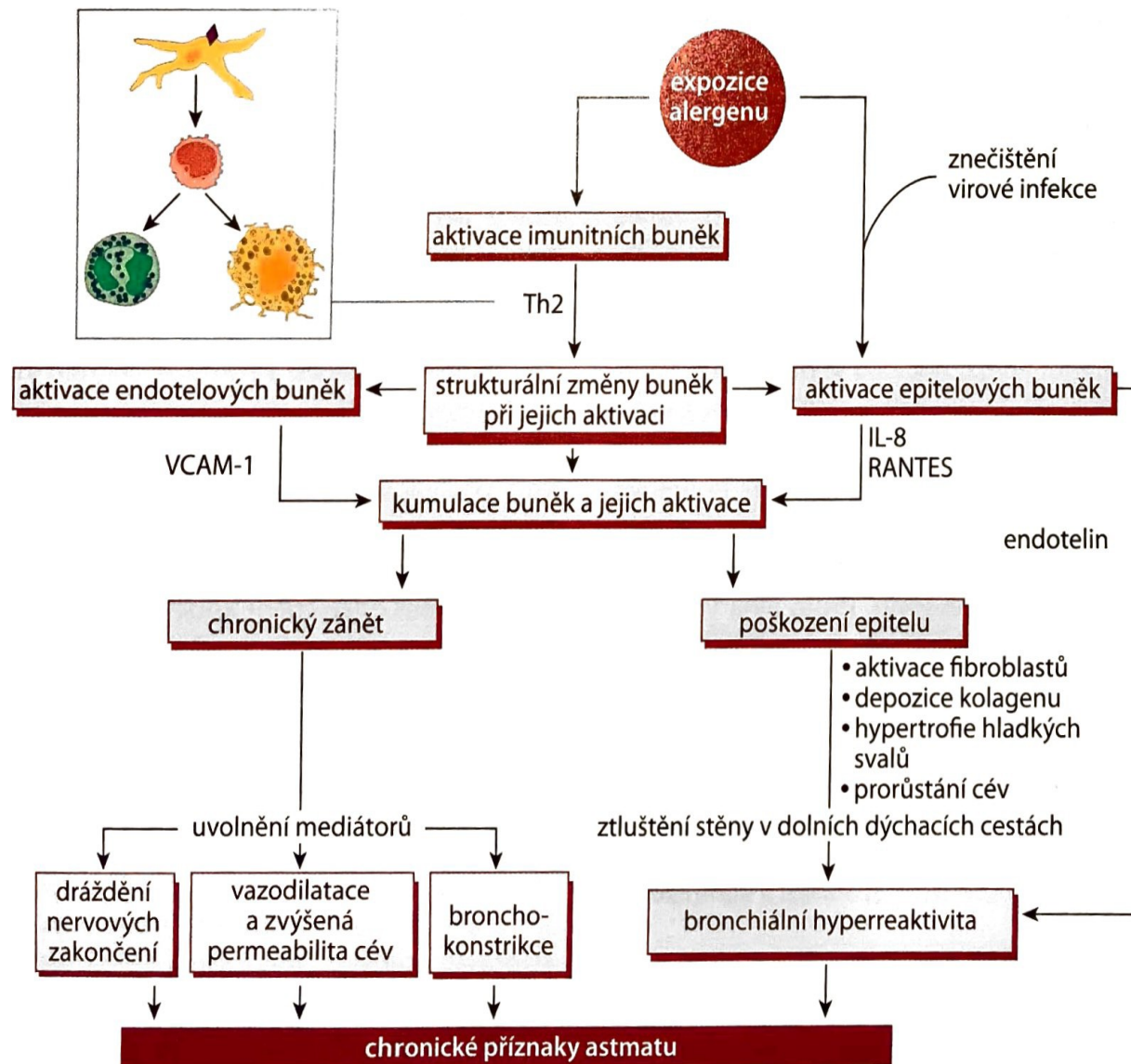
oxygenoterapie, mechanická ventilace



Zúčastněné buňky a cytokiny u astmatu

Astma: genetické vlivy a vliv prostředí, zánětlivé onemocnění





Léčba astmatu monoklonální protilátkou

Kanadští lékaři ověřili léčbu těžkého astmatu injekčním podáváním monoklonální protilátky mepolizumab. Výsledky léčby zveřejněné v prestižním lékařském časopise New England Journal of Medicine byly povzbudivé především u pacientů, kteří vyžadovali intenzivní léčbu včetně užívání prednisonu.

Mepolizumab blokuje tvorbu eosinofilů. Tým vedený Paulem O'Byrnem z McMaster University potlačil pomocí monoklonální protilátky tvorbu eosinofilů u těžkých astmatiků ve věku 56 až 58 let. Tito pacienti užívali po dobu nejméně devíti let prednison v dávce kolem

10 miligramů. V randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii dostalo devět pacientů mepolizumab a 11 pacientů dostalo placebo. Pacienti, kteří dostali monoklonální protilátku, mohli výrazně redukovat dávky prednisonu bez toho, že by se jejich astma zhoršilo. Na počátku studie měli všichni pacienti zvýšené počty eosinofilů v krvi i sputu. Po podání mepolizumabu došlo u experimentální skupiny k normalizaci počtu eosinofilů. Tento stav se udržel po celou dobu studie. Podání monoklonální protilátky nepomohlo všem pacientům s astmatem. Zabírá jen

u těch typů astmatu, na jejichž vzniku se podílejí eosinofily. Podobné výsledky přinesla i britská studie publikovaná v témže čísle New England Journal of Medicine. Obě publikace tak přispěly k rozřešení letité hádanky, zda jsou zvýšené počty eosinofilů významným faktorem pro vznik astmatu, anebo je vzestup jejich počtů pouze důsledkem astmatu nastartovaného jinými podněty. Role eosinofilů jako „startérů“ některých typů astmatu se zdá nyní jednoznačně prokázána.

Prof. Ing. Jaroslav Petr, DrSc.

Medical tribune, 2009 V., 9

Terminologie používaná pro monoklonální protilátky: všechny MOP končí příponou -mab
-ximab ukazuje na chimérickou monoklonální protilátku
-zumab odkazuje na humanizovanou protilátku

Písmena, která předchází příponu „-mab“ znamenají
u = lidský (human), o = myší (mouse), a = krysí (rat), e = kreččí (hamster)

Mepolizumab váže se na IL-5 a tím blokuje dozrávání a diferenciaci eozinofilů
Omalizumab váže se na IgE (volné i vázané na buňky)

Kožní projevy alergických reakcí

Kopřivka – přechodná epizoda výsev zarudlé, svědivé léze.

Příčina:

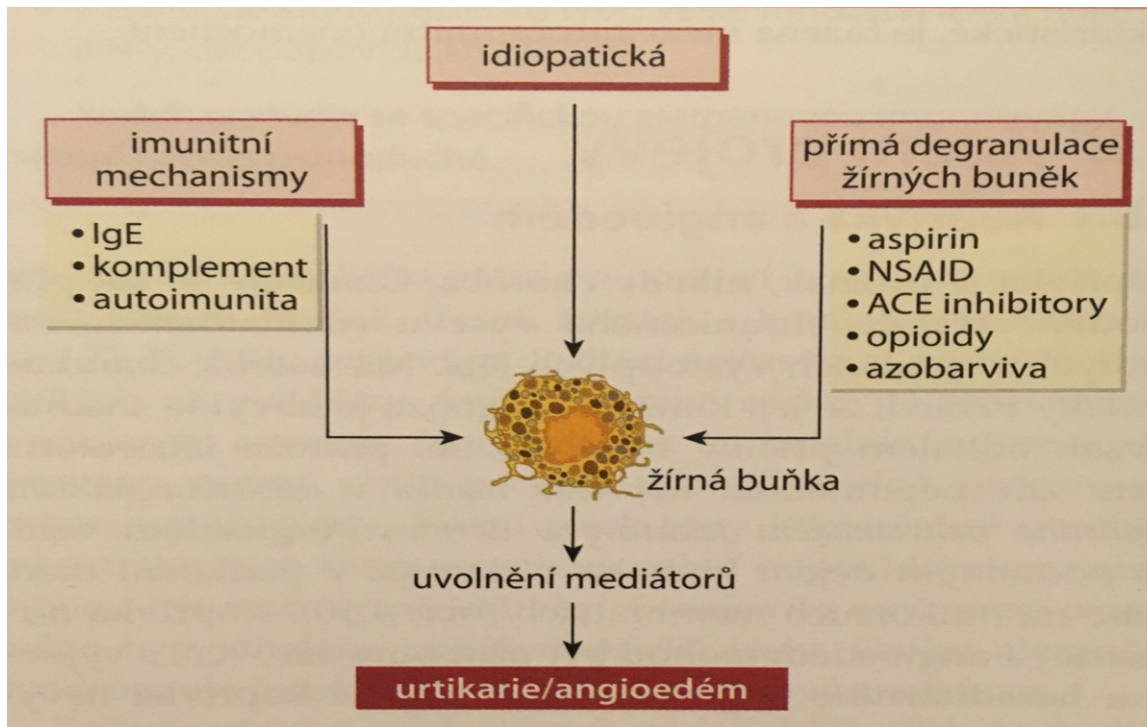
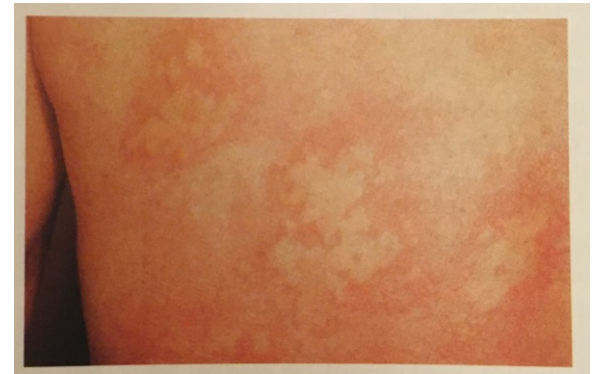
zvýšení cévní permeability

nahromadění tekutiny v dermis

Angioedém – tekutina v hlubších vrstvách dermis a v podkoží, včetně sliznic

Žírné buňky v dermis

cesty aktivace různé (i AutoAb proti receptorům pro IgE na žírných b a bazofilech).



Atopický ekzém – až 20 % dětí, obvykle spontánně ustoupí do cca 7 let věku
Často vyšší IgE, bakteriální infekce kožních lézí (Staphylococcus aureus, superAg).

Genetická dispozice, často mutace genu pro filagrin:

vláknitý protein v keratohyalinních granulích epiremis – vliv na hydrataci epidermis a bariérovou funkci.

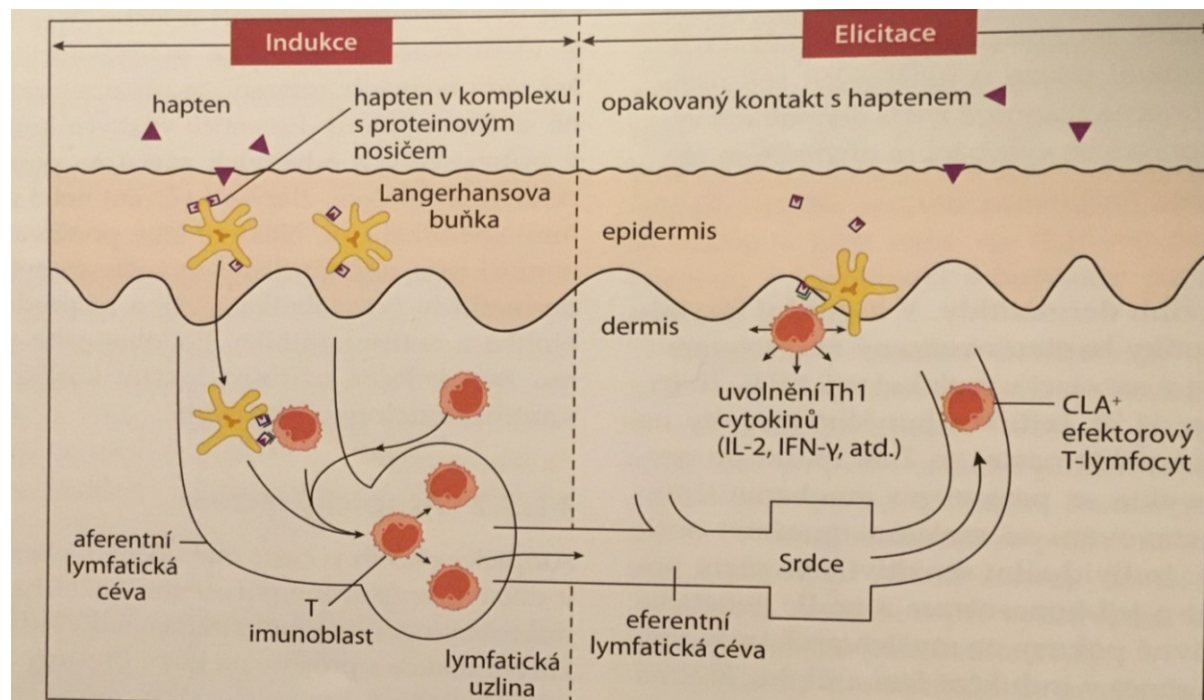
Porucha bariérové fce, průnik patogenů, účast dendritických a Langerhansových buněk aktivace Th2 lymfocytů a vznik zánětu.

Kontaktní dermatitida

typ IV pozdní hypersenzitivita. Th1 reaktivita. Antigeny: malé molekuly, pronikají epidermis, vazba na proteiny nebo buňky – pak už imunogenní.

2 fáze reakce

Často profesní choroby



Diagnostika – používané metodiky u hypersenzitivit:

prick testy

stanovení specifických IgE protilátek (RAST radioallergosorbent technique, nyní fluorescenční)

test aktivace bazofilů průtokovou cytometrií (aktivační znaky CD63 po expozici alergenu)

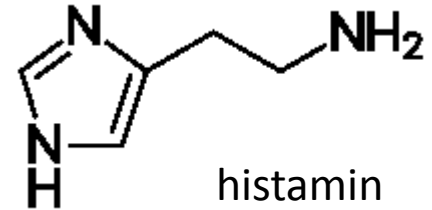
sérová tryptáza ELISA metoda i *post mortem* je stabilní

celkové IgE nemá velký význam



Prick test u psa

Antihistaminika



- H1 receptor: cévy, hladká svalovina, nervová zakončení
kontrakce bronchů, střeva, vasokonstrikce v plicích, zvyšuje permeabilitu postkapilárních venul, tvorbu hlenu v dýchacích cestách, zvyšuje chemotaxi leukocytů
- H2 receptor: žaludek, srdce, cévy, mozek, děloha
zvyšuje sekceci HCl v žaludku, tvorbu hlenu v dýchacích cestách, stimuluje tlumivé T lymfocyty, snižuje chemotaxi leukocytů
- H3 a H4 receptory: v CNS a periferním NS, na cévách, málo známo o nich.

Antihistaminika:

- I. generace – tlumí H1 projevy, ale i muskarinové, serotoninové a dopaminové receptory, tlumivé účinky, únava, suchost sliznic
- II. generace – minimální průnik do CNS, nemá tlumivé účinky

Alergenová imunoterapie

Známo téměř 100 let

Desenzibilizace, hyposenzibilizace, specifická imunoterapie

Praktické provedení: postupně se zvyšující dávky po dobu 3 – 4 měsíců do dosažení udržovací dávky, potom několik let tato dávka 1 x měsíčně. Jiné režimy zrychlený, předsezonní, subkutánní nebo podjazykové preparáty.

Cíl: vyvolat toleranci periferních T lymfocytů

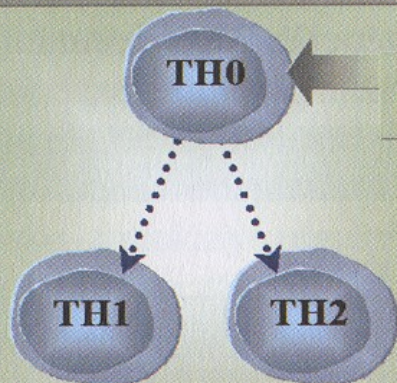
Mechanismus ne zcela jasný, Th1 x Th2, tlumit degranulaci žírných buněk, navodit tvorbu T reg lymfocytů, posílit tvorbu IgG 4.

IgG 4: váže alergen mimo epitopy pro IgE a brání tak jeho vazbě na IgE na receptoru pro IgE. Pro jeho tvorbu je důležité spolupůsobení IL-4 a IL 10.

Význam empirických poznatků

IMUNOTERAPIE ALERGIÍ – MOŽNÉ MECHANISMY PŮSOBNÍ

I. MODULACE IMUNOREGULAČNÍCH SUBSETŮ TH1 A TH2 T LYMFOCYTŮ



IMUNOTERAPIE ALERGENEM

↓ funkce buněk tvořících IL-4, IL-5, IL-13

↓ hladina IL-4, IL-5, IL-13 v krvi

↑ funkce buněk tvořících $\text{INF}\gamma$, IL-10, $\text{TGF}\beta$

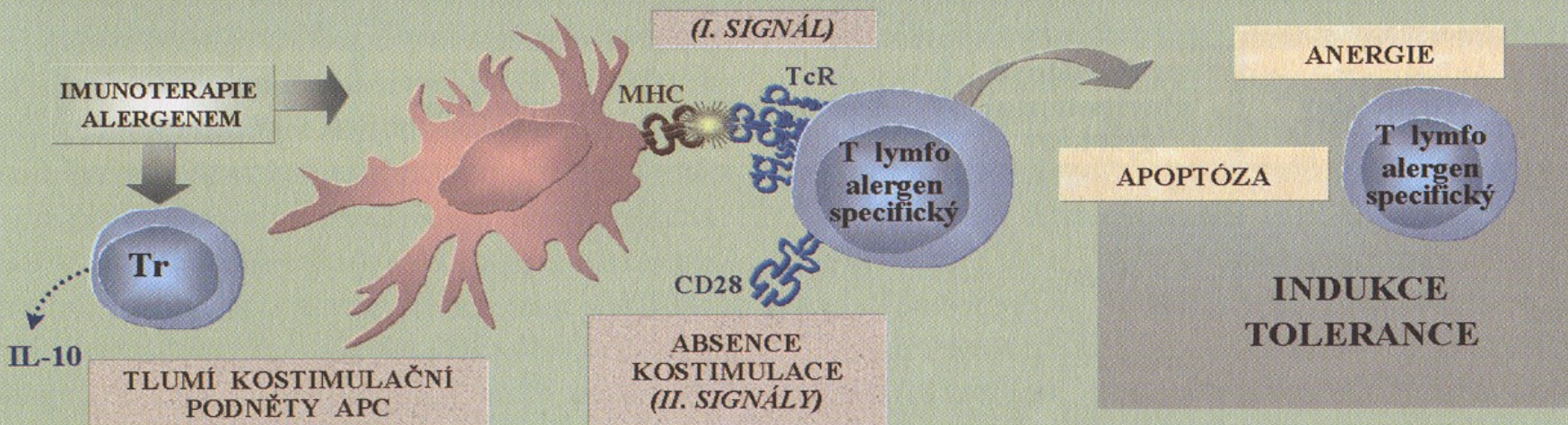
↑ hladina $\text{INF}\gamma$, IL-10, $\text{TGF}\beta$ v krvi

TLUMENÍ ALERGICKÉHO ZÁNĚTU

TLUMENÍ TVORBY IgE (*blok izotypového přepnutí prostřednictvím IL-10, $\text{TGF}\beta$*)

PRODUKCE BLOKUJÍCÍCH ALERGEN SPECIFICKÝCH IgG₄

II. MODULACE INDUKCE TOLERANCE



Nové směry v imunoterapii alergických onemocnění

- Blokáda přenosu signálu z APC buněk na lymfocyty
- Použití DNA (CpG) pro přesměrování Th2 na Th1
- Ovlivnění cytokinového prostředí (genová terapie)
- MOP proti chemokinům a jejich receptorům
- Modifikace alergenů
- DNA vakcinace
- Inhibice IgE a eozinofilů a dalších buněk a receptorů pomocí MOP

Úspěšnost imunoterapie:

Zvýšení sérové hladiny IL-10, nárůst alergen specifických IgG a buněk tvořících INF a TGF , snížení tvorby IL-4, IL_5.

Alergie na bleší kousnutí u psů a koček

Nejvíce nad kořenem ocasu a shora na krku

Blecha není druhově specifická, veš ano

Bleší trus se pozná po „rozmazání na papíře“

1 blecha na zvířeti = 9 blech v prostředí

Zbavit se blech – hlavně vysávat, prát víc než 40°C

