

MUNI
SCI

Patofyziologie imunitního systému II

Imunitní systém

□ **Imunitní systém** = buňky, tkáně a molekuly, které zprostředkovávají odolnost vůči infekcím

Imunologie = studium struktury a funkce imunitního systému

Imunita = odolnost hostitele vůči patogenům a jejich toxickým účinkům

Imunitní odpověď = kolektivní a koordinovaná reakce na zavedení cizích látek do jedince zprostředkovaná buňkami a molekulami imunitního systému

Úloha imunitního systému

- Obrana proti mikrobům

 - Obrana proti růstu nádorových buněk
 - zabíjí růst nádorových buněk

 - Homeostáza

 - destrukce abnormálních nebo mrtvých buněk (např. mrtvé červené nebo bílé krvinky, komplex antigen-protilátka)

Složky imunitního systému

□ Mandle a adenoidy

Brzlík

Lymfatické uzliny

Slezina

Peyerovy záplaty

slepé střevo

Lymfatické cévy

Kostní dřeň

Lymfocyty

T-lymfocyty

B-lymfocyty, plazmatické buňky

přirozené zabíjecí lymfocyty

Monocyty, makrofágy

Granulocyty

neutrofily

eosinofily

bazofily

Protilátky

Komplement

Cytokiny

Interleukiny

Interferony

Typy imunitní odpovědi

□ Vrozená (neadaptivní) imunita

první linie imunitní odpovědi

spoléhá na mechanismy, které existují před infekcí

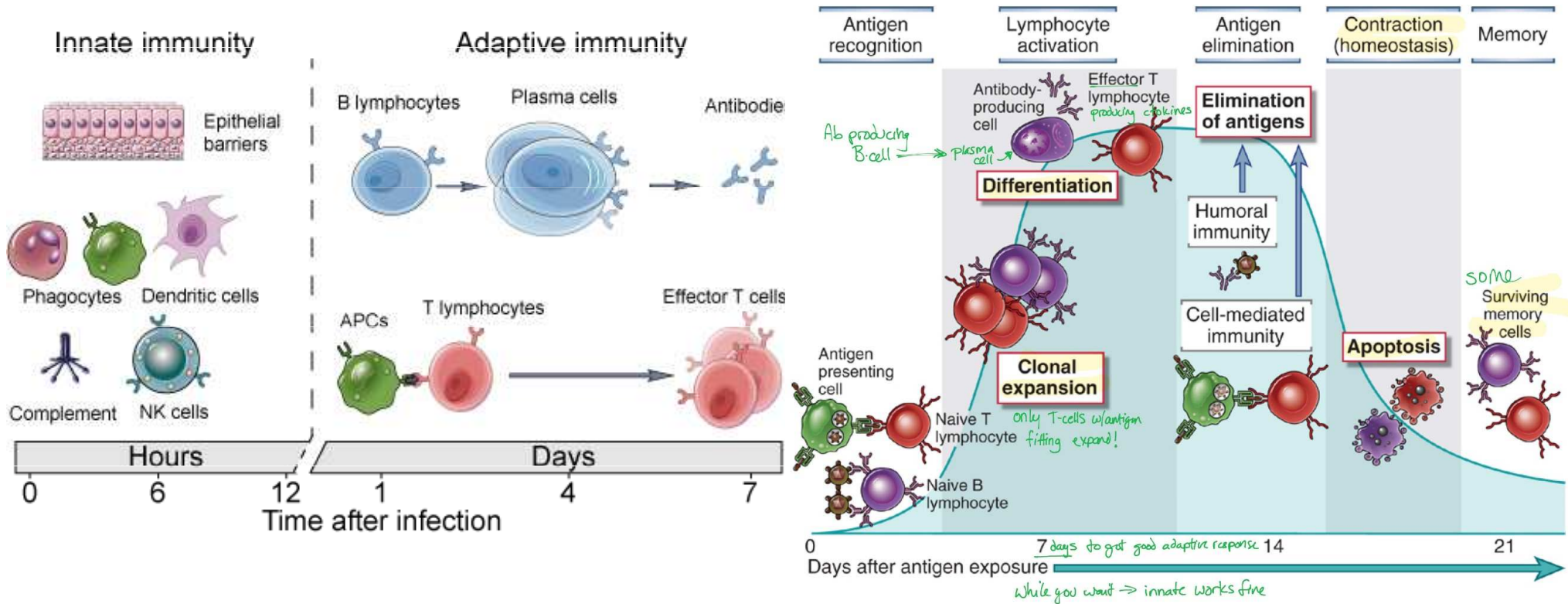
□ Získaná (adaptivní) imunita

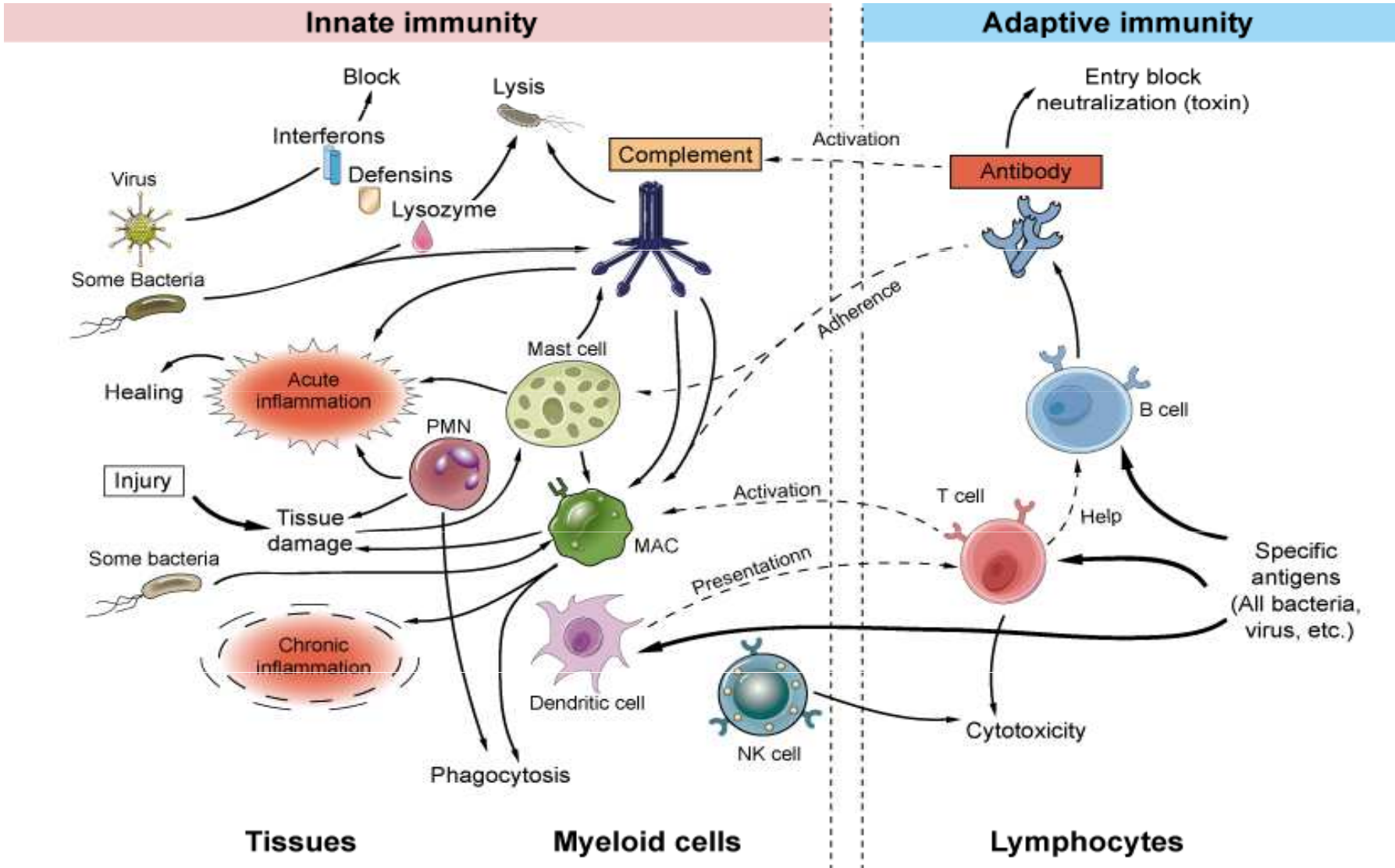
Druhá linie odpovědi (pokud selže vrozená imunita)

spoléhá na mechanismy zahrnující buněčnou paměť

klíčové T- a B- lymfocyty

Časový průběh



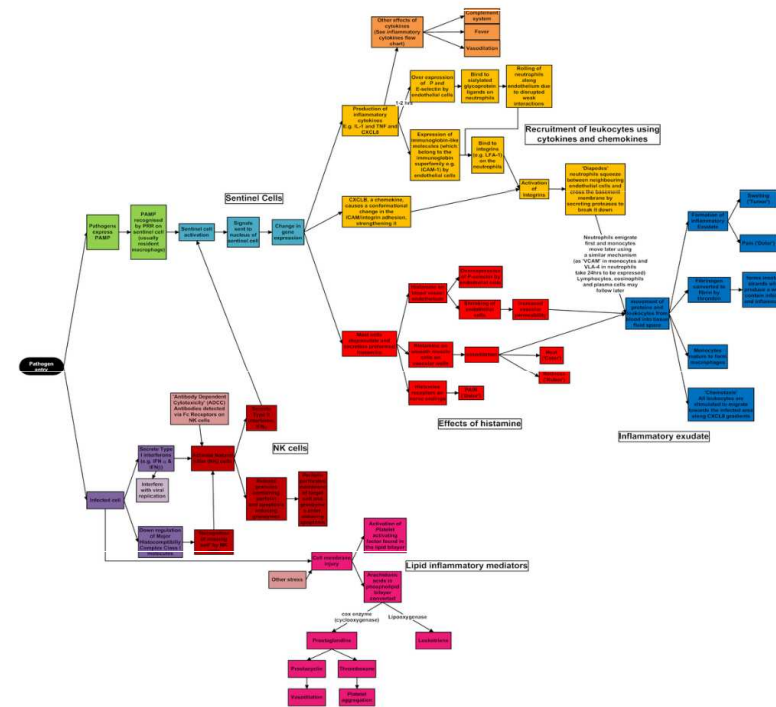


Vrozená imunita

- Na základě genetické výbavy
- Spoléhá na již existující součásti systému
- Rychlá reakce: během několika minut po infekci
- Není konkrétní
- Stejně molekuly / buňky reagují na řadu patogenů
- Nemá paměť
- Stejná odpověď po opakované expozici
- Nevede k klonální expanzi

INNATE IMMUNE SYSTEM

By Architha Srinivasan
Cambridge University



Vrozená imunita - mechanismy

- Mechanické bariéry / vylučování na povrchu kůže, kyselé pH v žaludku, řasinky
- Humorální mechanismy
- Lysozomy, bazické proteiny, komplement, interferony
- Mechanismy buněčné obrany
- přirození zabíječi (NK buňky) neutrofily, makrofágy, žírné buňky, bazofily, eosinofily

Adaptivní imunita

- Založená na rezistenci získané během života
 - Spoléhá na genetické pozadí jedince i buněčný růst
 - Reakce je pomalejší, v řádu dní
 - Je konkrétní
 - Každá buňka reaguje na jeden epitop na antigenu
 - Má anamnestickou paměť
 - Opakovaná expozice vede k rychlejší a silnější reakci
 - Vede k klonální expanzi

Adaptivní imunita - mechanismy

□ Buněčně zprostředkovaná imunitní odpověď

(CMIR)

T-lymfocyty

Eliminace intracelulárních mikrobů, které přežívají uvnitř fagocytů nebo jiných infikovaných buněk

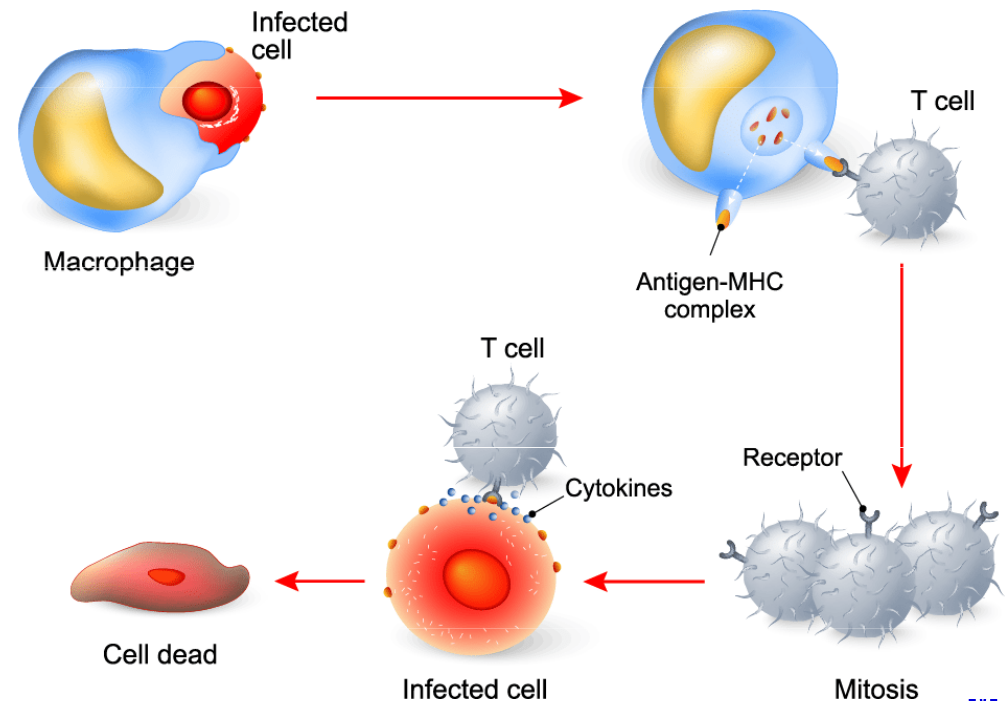
Humorální imunitní odpověď (HIR)

B-lymfocyty

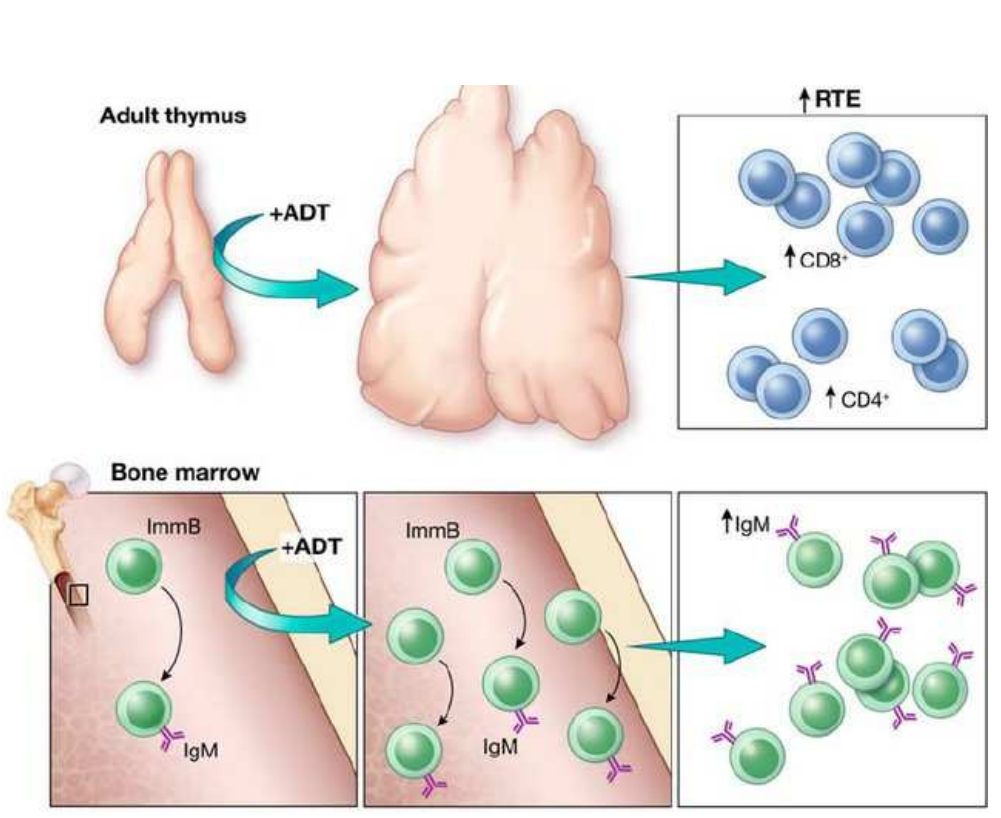
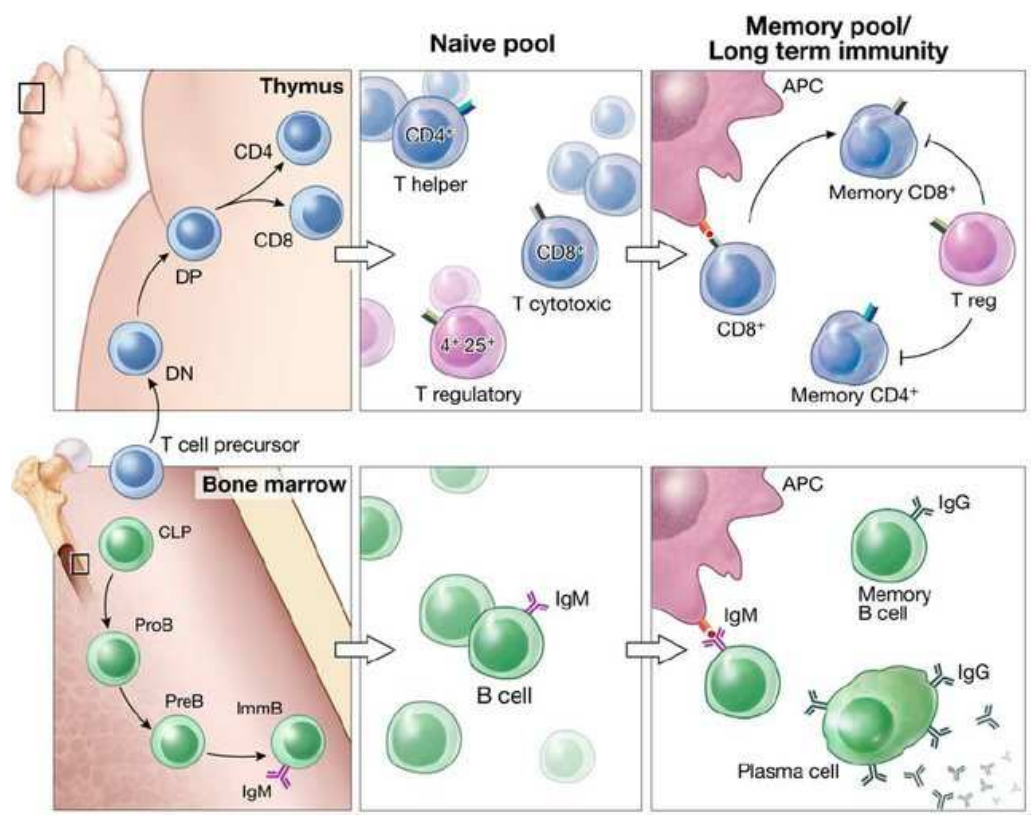
zprostředkovaná protilátkami

Eliminace intracelulárních mikrobů či jejich toxinů

IMMUNE RESPONSE



Adaptivní imunita - mechanismy



MHC

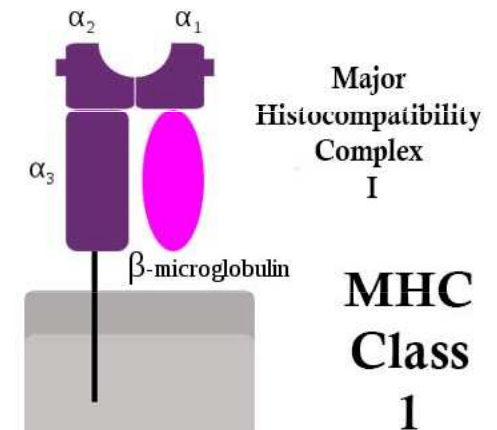
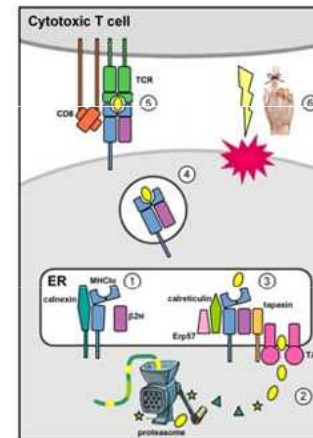
□ **Hlavní histokompatibilní komplex (MHC)** je součástí genomu všech obratlovců, které kódují molekuly důležité pro imunitní rozpoznávání.

U lidí je MHC shluk genů umístěných na chromozomu 6, které kódují proteiny MHC nazývané také **lidský leukocytární antigen (HLA)**.

MHC proteiny jsou sadou proteinů na povrchu buněk a v rámci adaptivní části imunitního systému jsou nutné pro prezentaci antigenu, což zase určuje jeho histokompatibilitu.

Hlavní funkcí molekul MHC je vázat se na peptidové antigeny a zobrazit je na buněčném povrchu k rozpoznání příslušnými T-buňkami.

Z mnoha genů v lidském MHC jsou považovány za důležité ty, které kódují MHC proteiny třídy I, třídy II a třídy III.



Mechanismus působení MHC I

Glykoproteiny MHC třídy I představují antigeny endogenního původu pro TCR CD8+ T-buněk.

Endogenní peptidy pocházejí z degradace intracelulárních proteinů, včetně virových nebo nádorových antigenů v infikovaných nebo transformovaných buňkách, prostřednictvím **proteazomu**. Produkty degradace se translokují z cytoplazmy do endoplazmatického retikula (ER), kde jsou nanесeny na molekuly MHC třídy I prostřednictvím komplexu obsahujícího peptid, který zahrnuje ER transportér spojený se zpracováním antigenu (TAP1 / 2), tapasin, oxidoreduktázu ERp57 a chaperonový protein **kalretikulin**.

Buněčné komponenty podílející se na prezentaci endogenních antigenů, od proteazomových podjednotek po peptid-zaváděcí komplex, se souhrnně označují jako (APM). CD8 + T lymfocyty exprimují kromě receptorů T-buněk (TCR) receptory CD8. Když se cytotoxický T buněčný receptor CD8 připojí k molekule MHC třídy I a TCR zapadá do epitopu v molekule MHC třídy I, CD8 + T lymfocyty spouští u buňky apoptózu. To pomáhá zprostředkovat buněčnou imunitu, což je primární prostředek k boji s některými intracelulárními patogeny, jako jsou viry a některé bakterie.

Funkce MHC I

Zpracování a prezentace antigenu

Jaderná buňka normálně obsahuje peptidy, většinou vlastní peptidy odvozené z obratu bílkovin a vadných ribozomálních produktů. Také během virové infekce, infekce intracelulárních mikroorganismů nebo rakovinové transformace jsou takové proteiny degradované uvnitř buňky proteazomy také nanесeny na molekuly MHC třídy I a zobrazeny na buněčném povrchu.

Odmítnutí transplantace

Během transplantace orgánu nebo kmenových buněk samotné molekuly MHC působí jako antigeny a mohou u příjemce vyvolat imunitní odpověď způsobující odmítnutí transplantátu. Vzhledem k tomu, že variace MHC v lidské populaci je vysoká a žádní dva jedinci kromě identických dvojčat neexprimují stejné molekuly MHC, mohou zprostředkovat odmítnutí transplantátu.

Mechanismus působení MHC II

Molekuly MHC třídy II prezentují antigen exogenního původu CD4+ T-buňkám.

Fagocyty, jako jsou makrofágy a nezralé dendritické buňky, přijímají patogeny fagocytózou do fagozomů, které fúzí s lysozomy a kyselé enzymy štěpí vycíhaný protein na mnoho různých peptidů.

Během syntézy molekul MHC třídy II jsou molekuly transportovány z endoplazmatického retikula (ER) přes Golgiho do endozomálních kompartmentů. Produkované řetězce α a β jsou spojeny se speciálním polypeptidem známým jako invariantní řetězec (Ii). Ii zabraňuje endogenním peptidům ve vazbě na molekuly MHC třídy II.

Po odstranění Ii v kyselých endozomálních kompartmentech jsou peptidy schopné se na MHC vázat.

Molekuly MHC třídy II s peptidem jsou poté transportovány na povrch membrány pro prezentaci antigenu.

Komplex peptid: MHC třídy II je pak rozpoznán příbuzným receptorem T buněk (TCR) pomocných T buněk.

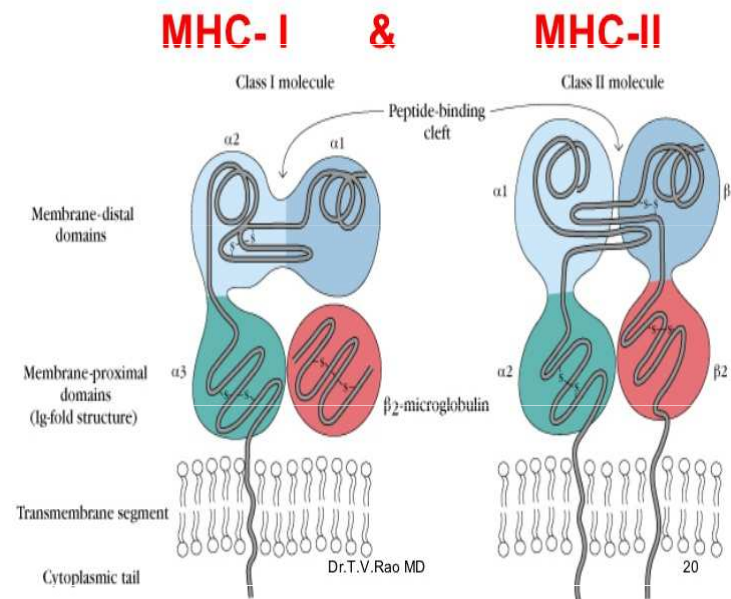
Funkce MHC II

- Proteiny MHC třídy I jsou kódovány geny HLA-A, HLA-B a HLA-C kódujícími molekuly HLA-A, HLA-B a HLA-C.

Molekuly třídy I se nacházejí prakticky na všech jaderných buňkách v těle, včetně krevních destiček. Klíčové výjimky jsou pozorovány u buněk v sítnici a mozku a bezjaderných červených krvinek.

Jsou rozpoznávány ko-receptory CD8 prostřednictvím podjednotky MHC třídy I $\beta 2$.

Tyto molekuly MHC třídy I vzorkují peptidy generované v buňce a signalizují fyziologický stav buňky efektorovým buňkám imunitního systému, zejména CD8 + T lymfocytům.



Funkce MHC II

Zapojení TCR – peptid: MHC třídy II je zásadní pro indukci a regulaci adaptivní imunity výběrem zralého repertoáru CD4 + T buněk v brzlíku a aktivací těchto lymfocytů na periferii.

Bezpečné připojení k molekule MHC prezentovaným peptidem zajišťuje stabilní vazbu peptidu, což zvyšuje rozpoznávání antigenu T buňkami, recruitment T buněk a správnou imunitní reakci.

Vzhledem k tomu, že odebírají a prezentují antigeny z exogenních zdrojů, jsou molekuly MHC třídy II kriticky významné pro zahájení imunitní odpovědi specifické pro antigen.

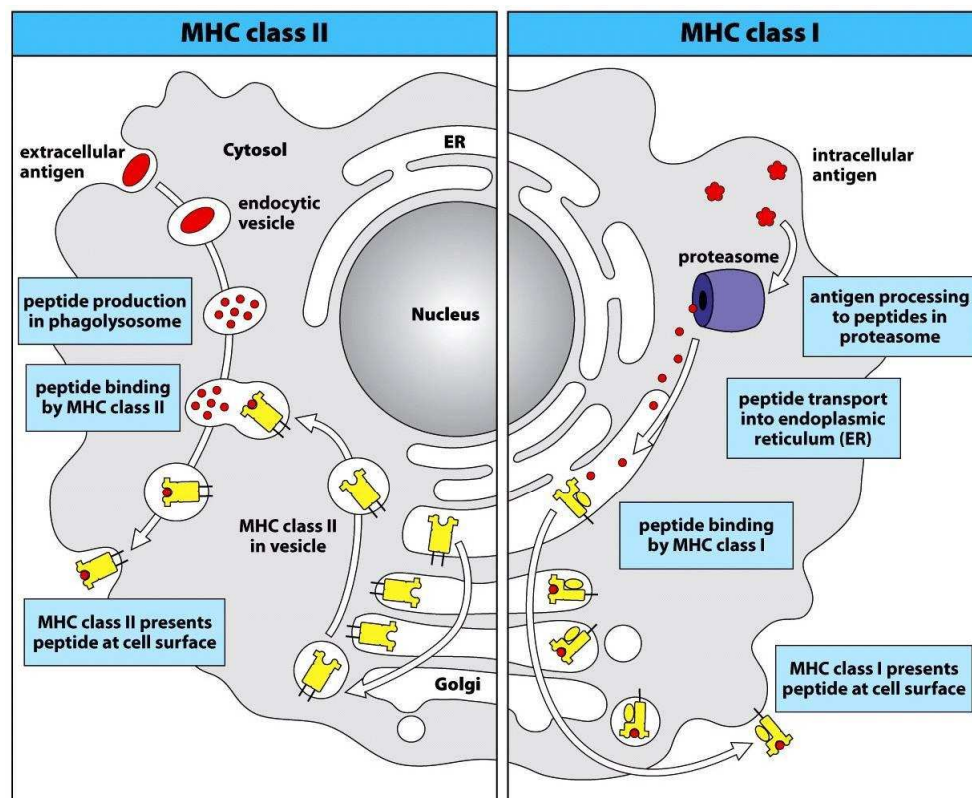


Figure 5.20 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Imunodeficiency

Ztráta nebo nedostatečná funkce různých složek imunitního systému

Může se objevit v kterékoli části nebo stavu imunitního systému fyzická bariéra, fagocyty, B lymfocyty, T lymfocyty, komplement, přirozené zabíječské buňky

Hostitel s oslabenou imunitou má narušenou funkci imunitního systému a je vystaven vysokému riziku infekce

Reakce z přecitlivělosti

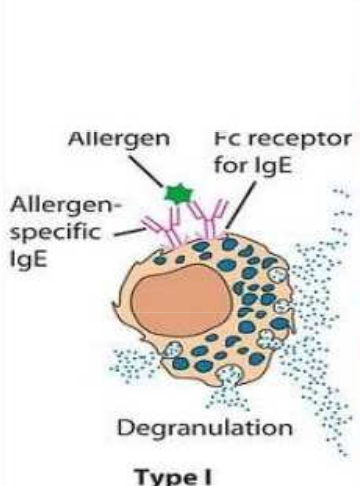
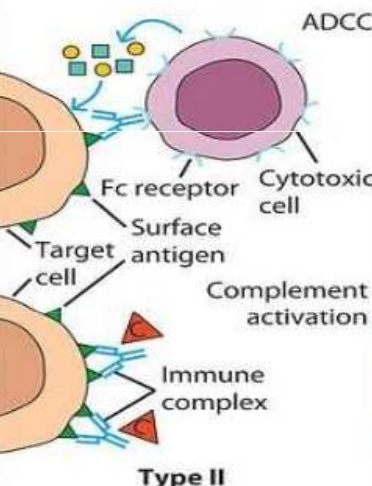
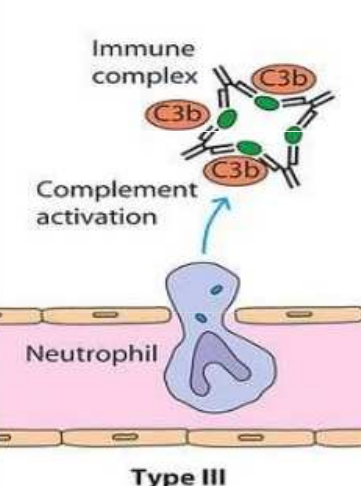
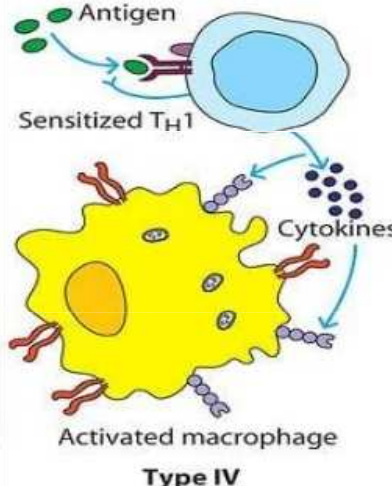
- Způsobuje je poškození buněk nadměrnou imunitní odpovědí na antigeny

Přecitlivělost = nadměrná reakce na infekční agens

Alergie = nadměrná reakce na látky v životním prostředí

Autoimunita = přehnaná reakce na vlastní antigeny

Hypersensitivity Reactions

 <p>Type I</p>	 <p>Type II</p>	 <p>Type III</p>	 <p>Type IV</p>
<p>IgE-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity</p>	<p>Immune Complex-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>Cell-Mediated Hypersensitivity</p>
<p>Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators</p>	<p>Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC</p>	<p>Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils</p>	<p>Sensitized T_H1 cells release cytokines that activate macrophages or T_C cells which mediate direct cellular damage</p>
<p>Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema</p>	<p>Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia</p>	<p>Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection</p>

Reakce přecitlivělosti si lze zapamatovat pomocí mnemotechnické pomůcky

ACID: A - **a**lergická / anafylaktická / atopická (typ I); C - **c**ytotoxický (typ II); I - depozice **i**munitního komplexu (typ III); D – opožděná - **d**elayed (typ IV)

Hypersenzitivní reakce typu I se označují jako okamžité a zahrnují anafylaktické a atopické imunitní reakce.

Patofyziologie

IgE se tvoří jako výsledek předchozí **senzibilizace** (tj. předchozího kontaktu s antigenem) a obaluje žírné buňky a bazofily.

Následné setkání s antigenem vede k IgE-zprostředkované reakci preformovaných IgE protilátek: volný antigen se váže na dvě sousední

IgE protilátky (sítování) → degranulace buněk

Uvolňování histaminu a dalších mediátorů (např. prostaglandin, faktor aktivující trombocyty, leukotrieny, heparin, tryptáza) →

zvýšená kontrakce hladkého svalstva + periferní vazodilatace + zvýšená vaskulární permeabilita → bronchospasmus, křeče v břiše a

rýma → hypovolemie, hypoxie

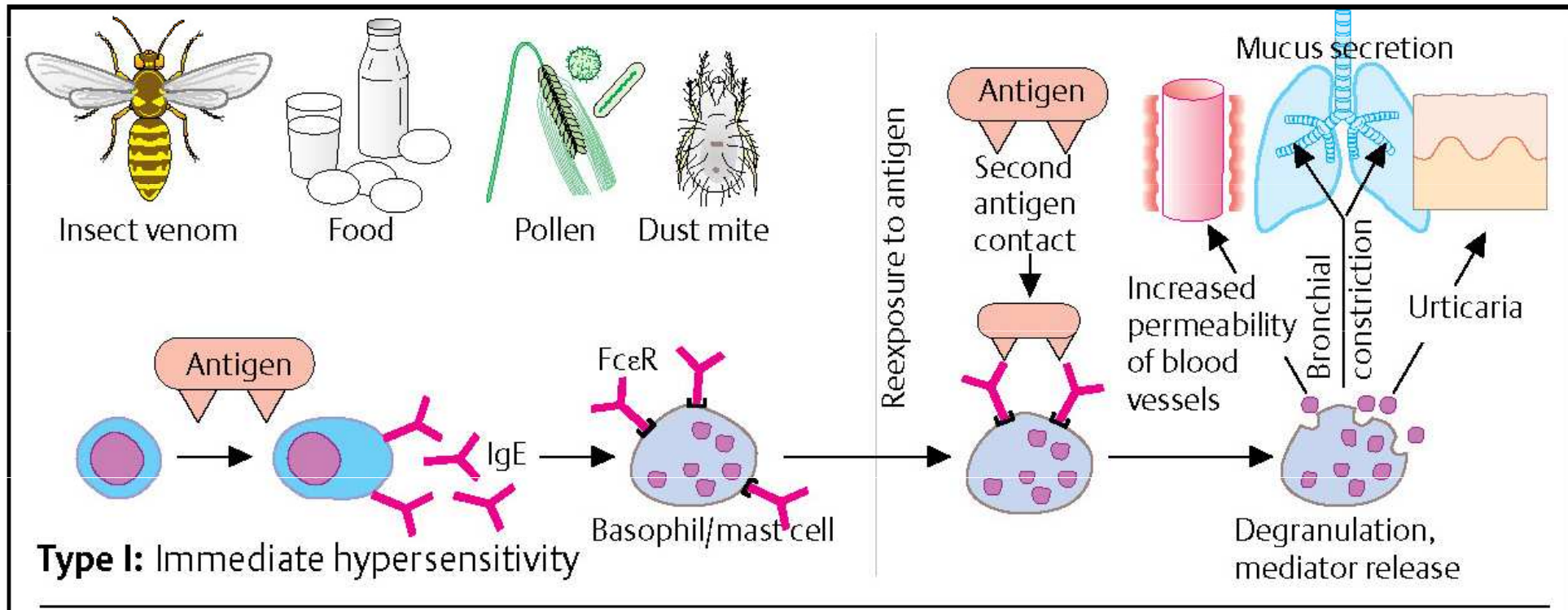
Extravazace kapilární krve → erytém

Přesun tekutin do intersticiálního prostoru → edém, plicní edém

Svědění

Chemotaxe eosinofilů a neutrofilů indukovaná mediátory bazofilů a žírných buněk → eosinofilie

Reakce z přecitlivělosti typu I



<https://microbenotes.com/hypersensitivity-introduction-causes-mechanism-and-types/>

Zkřížená reaktivita

Jedinci s alergiemi mohou také reagovat na látky, které obsahují částice podobné hlavnímu antigenu.

Příklady (primární alergen - křížově reaktivní alergen) [9] [10]

Pyl - různé potraviny (např. jablko, lískové ořechy, mrkev, kiwi, meruňky, broskve)

Roztoči - koryši

Latex - exotické ovoce (např. banán, avokádo, kiwi)

Ptačí zob - vaječný žloutek

Kočičí srst – vepřové maso

Klinický náález - projevy

Okamžitá reakce: alergická reakce během několika minut po kontaktu s antigenem

Reakce v pozdní fázi: nastává několik hodin po okamžité reakci po dobu 24–72 hodin

Hlavní příznaky: svědění, otoky, vyrážka, rýma, bronchospasmus a břišní křeče

Specifické projevy

Alergická konjunktivitida

Alergická rýma

Alergické astma

Atopie: genetická predispozice k produkci protilátek IgE proti určitým neškodným alergenům na životní prostředí (např. pyl, roztoči, plísně, určité potraviny)

Přidružené stavy: astma, atopická dermatitida, alergická rýma, alergická konjunktivitida, potravinové alergie

Kopřivka (kopřivka): dobře ohraničené, vyvýšené, svědivé a erytematózní plaky s kulatým, oválným nebo serpiginózním tvarem; do průměru několika centimetrů (šupiny); způsobené aktivací žírných buněk v povrchové dermis

Angioedém: v důsledku aktivace žírných buněk v dermis a / nebo podkožní tkáni

Atopy

Etiology

Genetic predisposition to IgE-mediated hypersensitivity reactions
Environmental factors (e.g., pollen, mites), psychosocial stress

Epidemiology

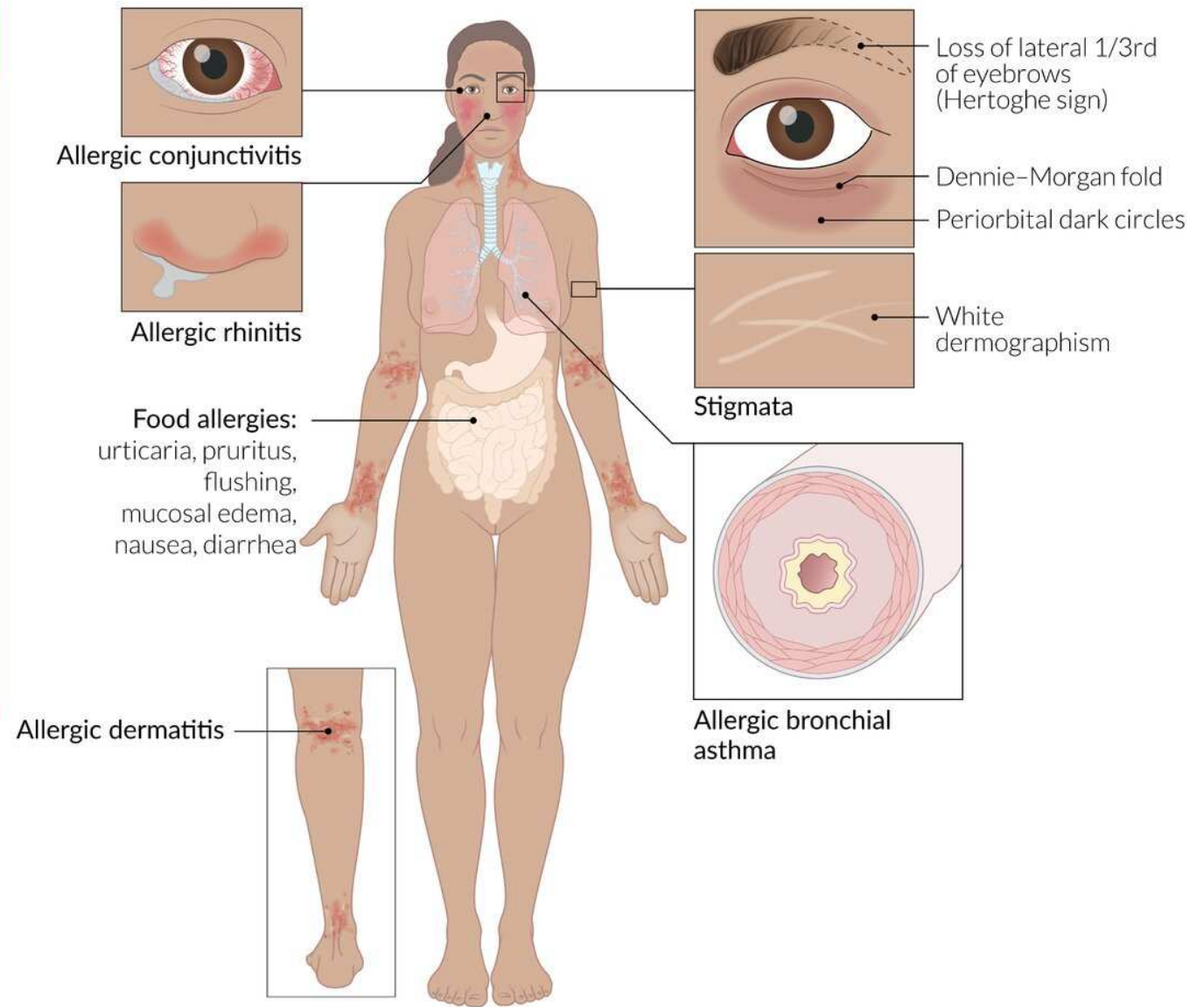
Onset: typically in infancy or early childhood.
Prevalence: 10–15%.

Complications

Allergic march, secondary infections, asthma attacks, anaphylaxis

Note

Triggers: animal and plant allergens, medications, psychological stress



Diagnostika

Kožní testování in vivo: Obecná zásada: Malé množství alergenů (např. pyl) se zavádí do kůže, aby se otestovala lokální alergická reakce.

Vyšší citlivosti lze dosáhnout při invazivnějším testování. Čím je však test invazivnější, tím vyšší je riziko anafylaktického šoku.

Výsledky testu jsou obvykle k dispozici po 20 minutách. Hodnocení: zarudnutí kůže a velikost pupenů

Kožní prick test

Na pokožku se nanáší malé množství různých alergenů; lanceta se poté použije k napíchnutí povrchu kůže, aby mohly vniknout alergenové extrakty.

Pozitivní výsledek: šupina stejná nebo větší než kontrola histaminu (nebo větší než 3 mm) [11]

Scratch test: srovnatelný s testem píchnutí; vytvoří se škrábanec (asi 1 cm) a následně se aplikuje alergen

Testování in vitro

Tryptáza v séru (relativně specifický marker aktivace žírných buněk): pokud je zvýšená → zvýšené riziko závažných reakcí

Alergen-specifické IgE

Indikováno u pacientů se známými alergickými spouštěči a klinickými příznaky

Výhodnější než kožní testování in vivo u pacientů, u nichž je při kožním testování vysoké riziko anafylaxe

Celkový IgE

Často zvýšené u pacientů s alergickými stavy

Protože normální hladiny IgE nevylučují alergii, neměly by se testy in vitro používat jako definitivní testy pro diagnostiku alergií.

Anafylaxe

- Jedná se o potenciálně život ohrožující akutní reakci, klasicky hypersenzitivitu typu I, zahrnující náhlé uvolnění mediátorů ze žírných buněk a bazofilů.

Může vést k oběhovému selhání (distribuční šok).
Příznaky podobné anafylaktické mohou být také způsobeny pseudoalergickou reakcí (viz pseudoalergie).

Příznaky: akutní nástup (během několika minut až hodin po vystavení pravděpodobnému antigenu)

Kůže nebo sliznice: zrudnutí, kopřivka, svědění, erytém, otok víček, angioedém

Respirační: ucpaný nos, kašel, kýčání, chrapot, tlak na hrudi, dušnost (v důsledku bronchospasmu nebo otoku hrtanu)

Kardiovaskulární: hypotenze, tachykardie, bolest na hrudi (ischemie myokardu způsobená hypoxií a hypotenzí)

GI: bolesti břicha, nevolnost a zvracení (zejména u potravinových alergií)

Léčba anafylaxe

Pokud je to možné, absence antigenu (např. při lékových reakcích)

Adrenalin IM

Dýchací cesty: vyšetření dýchacích cest a intubace, pokud jsou známky bezprostřední obstrukce

Allergy & Asthma NETWORK

Anaphylaxis At a Glance

Anaphylaxis is a life-threatening allergic reaction that affects more than one organ system.

Allergens that can set off anaphylaxis

FOOD

- Peanuts
- Tree nuts: almonds, pecans, cashews, walnuts
- Shellfish
- Cow's milk products
- Hen's eggs
- Fish
- Soy
- Wheat

VENOM

- Yellow jackets
- Wasps and hornets
- Honeybees
- Fire ants
- Spiders

LATEX

- Balloons
- Rubber gloves
- Condoms
- Elastic bands (i.e., physical therapy bands/rubber bands)
- Dental dams

Foods with cross-reactive proteins to natural rubber: banana, avocado, chestnut and kiwi

MEDICATION

- Penicillin
- Aspirin, ibuprofen and other NSAID pain relievers

Common symptoms

MOUTH
itching, swelling of lips and/or tongue

THROAT
itching, tightness/closure, hoarseness, difficulty swallowing

HEART
weak pulse, dizziness, passing out, cardiac arrest

CHEST
shortness of breath, cough, wheeze, chest pain, tightness

SKIN
itching, hives, redness, swelling

STOMACH
vomiting, diarrhea, cramps

OTHER
feeling of impending doom, headache, itchy/red/watery eyes, nasal congestion

Epi Everywhere! Every Day! Right Away!

RECOGNIZE THE SEVERITY

Anaphylaxis is life-threatening, unpredictable, presents in multiple ways and can progress quickly. If symptoms appear refer to your Emergency Care/Action Plan.

USE EPINEPHRINE IMMEDIATELY

Epinephrine is the **first line** of treatment to stop the progression of anaphylaxis. Use your epinephrine auto-injector at the **first sign of symptoms** – don't wait to see what happens!

CALL 911

Always call for emergency medical assistance and go to the emergency room for follow-up observation and treatment.

CARRY TWO AUTO-INJECTORS

Keep two epinephrine auto-injectors on hand, in case symptoms recur before emergency medical assistance is available. Up to 35% of people will require more than one dose.

FOLLOW UP

Consult a board-certified allergist for accurate diagnosis and prevention/treatment plan.

Sponsored by **Mylan**

©2017 Allergy & Asthma Network • AllergyAsthmaNetwork.org

Reakce z přecitlivělosti typu II

Hypersenzitivní reakce typu II se označují jako cytotoxické a hrají roli u mnoha autoimunitních onemocnění.

Klinické rysy, diagnostika a léčba závisí na základní etiologii (viz také přehled reakcí přecitlivělosti výše).

Distribuce nemoci: často omezena na určitý typ tkáně

Diagnóza může zahrnovat testování autoprotilátek (viz diagnostika protilátek autoimunitních onemocnění) a Coombsův test.

Patofyziologie

IgM a IgG se vážou na antigeny na buňkách v těle, které byly mylně detekovány jako cizí a způsobují:

Aktivace komplementu a aktivace imunitních buněk zprostředkovaná Fc

Buněčná lýza nebo fagocytóza

Opsonizace → fagocytóza a / nebo aktivace komplementu

Lýza zprostředkovaná komplementem

Buněčně zprostředkovaná cytotoxicita závislá na protilátkách (NK buňky nebo makrofágy)

Inhibice nebo aktivace následných signálních drah

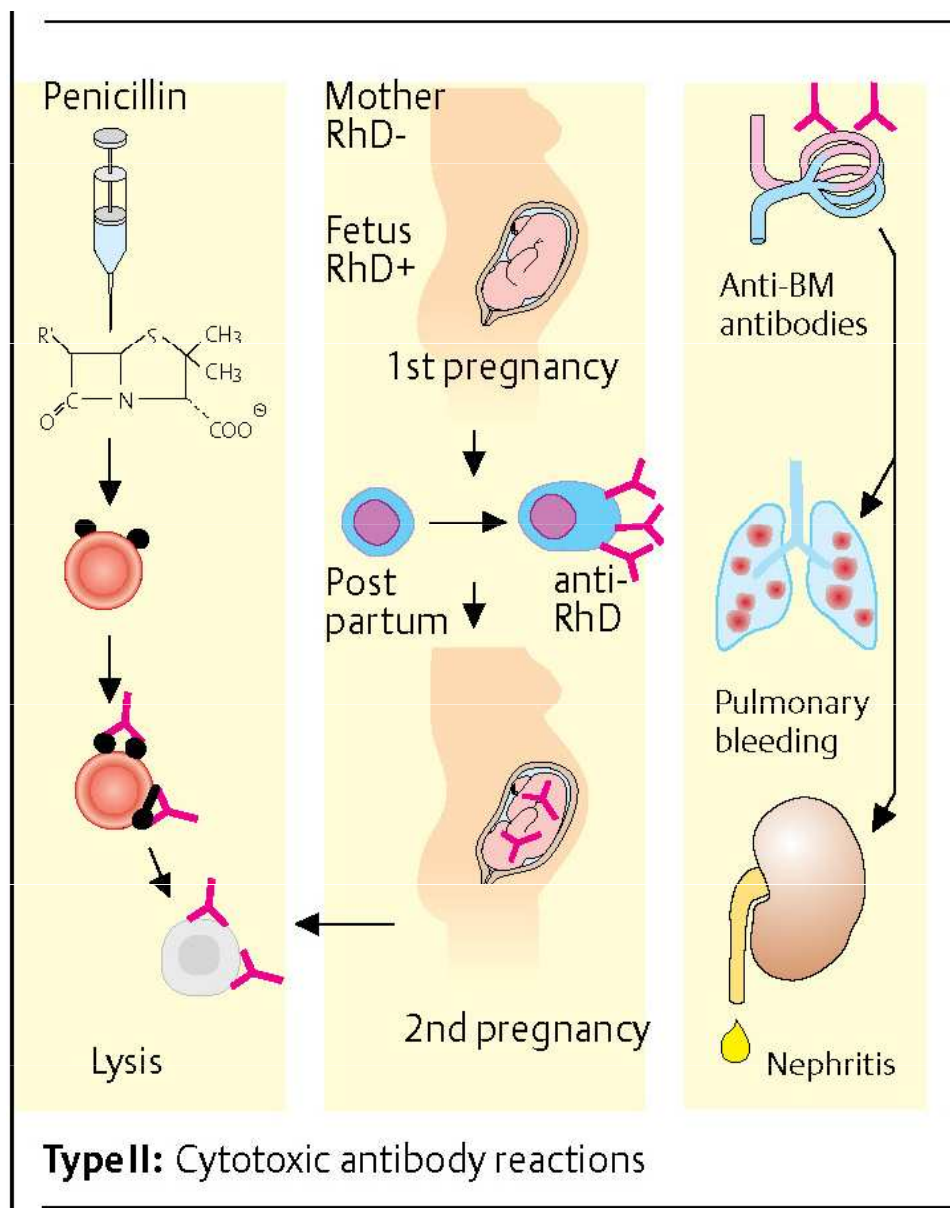
Typ II je cytotoxický.

Reakce probíhá ve dvou fázích - fáze senzibilizace a fáze efektoru.

Fáze senzibilizace vede k produkci protilátek, které rozpoznávají látky nebo metabolity, které se hromadí ve strukturách buněčných membrán. Ve fázi efektoru jsou cílové buňky pokryty protilátkami, které vedou k buněčné destrukci.

Protilátka navázaná na povrchový antigen může indukovat smrt buňky navázané na protilátku třemi odlišnými mechanismy - aktivací systému komplementu, destrukcí buněk cytotoxicitou zprostředkovanou buňkami závislou na protilátkách (ADCC) nebo procesem opsonizace. Za prvé, IgG nebo IgM protilátky pokrývající cílové buňky se mohou vázat na Fc receptory přítomné na buňkách, jako jsou makrofágy a neutrofily, a zprostředkovat fagocytózu. Protilátky IgG nebo IgM mohou také aktivovat komplement klasickou cestou. To vede k ukládání C3b, který může zprostředkovat fagocytózu. Aktivace komplementu také vede k produkci komplexu napadajícího membránu (MAC), který tvoří póry v buněčné membráně a vede k cytolýze. A konečně, IgG protilátky mohou vázat FcγRIII na NK buňky a makrofágy, čímž zprostředkovávají uvolňování granzymů a perforinu a vedou k buněčné smrti apoptózou (ADCC).

Alternativně může takto vytvořený komplex antigen-protilátka být necytolytický, ale narušovat normální fungování buňky, ve které protilátka přerušuje funkci buněčného receptoru. Takové protilátky se označují jako „antireceptorové protilátky“.



Inkompatibilita v Rhesus systému (Rh hemolytická choroba)

Během následných těhotenství, kdy Rh –ve matka počne Rh + ve plod, malý počet fetálních erytrocytů, které procházejí placentou, stimuluje paměťovou reakci, která vede k tomu, že IgG protilátky ničí fetální erytrocyty (hemolytické onemocnění novorozence).

Transfuzní reakce

Přírodní protilátky proti hlavním antigenům krevních skupin (A, B) se vážou na transfuzované erytrocyty nesoucí cílové antigeny, což vede k masivní hemolýze.

Zničení buněk v důsledku autoantigenů

Protilátky proti řadě vlastních antigenů, jako jsou bazální membrány plic a ledvin (Goodpastureův syndrom), acetylcholinový receptor (Myasthenia Gravis) a erytrocyty (autoimunitní hemolytická anémie), mohou vést k poškození tkáně.

Hemolytická anémie vyvolaná léky

Léky, jako je penicilin, cefalosporin a streptomycin, mohou nespecificky absorbovat povrchové proteiny na erytrocytech a způsobit poškození těchto červených krvinek zprostředkované IgG.

Reakce z přecitlivělosti typu III

Hypersenzitivní reakce typu III se označují jako reakce imunitních komplexů a zahrnují mnoho glomerulonefritid a vaskulitid.

Klinické rysy, diagnostika a léčba závisí na základní etiologii (viz také výše uvedený přehled reakcí z přecitlivělosti)

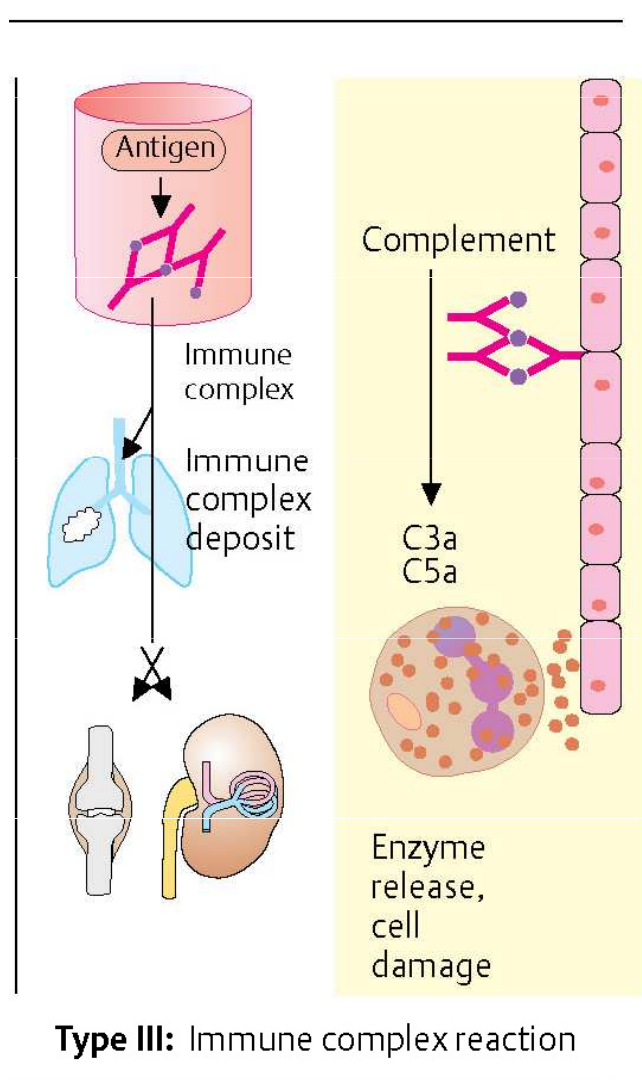
Distribuce nemoci: systémová choroba

Patofyziologie

Antigen (např. molekuly léčiva v oběhu) se váže na IgG za vzniku imunitního komplexu = komplex antigen-protilátka

Imunitní komplexy se ukládají ve tkáních, zejména v cévách → zahájení kaskády komplementu → uvolňování lysozomálních enzymů z

neutrofilů → buněčná smrt → zánět → vaskulitida



Type III: Immune complex reaction

Když se protilátka spojí se svým specifickým antigenem, vytvoří se imunokomplexy.

Za normálních okolností jsou okamžitě odstraněny, ale příležitostně přetrvávají většinou kvůli jejich malé velikosti a jsou uloženy ve tkáních, což vede k několika poruchám.

Obvykle se tyto komplexy ukládají v kloubech, ledvinách a krevních cévách a způsobují artritidu, nefritidu a vaskulitidu, zatímco méně často v jiných orgánech, což vede k orgánové dysfunkci.

Kdekoli jsou imunitní komplexy uloženy, aktivují systém komplementu a makrofágy a neutrofily jsou přitahovány k místu, kde způsobují zánět vedoucí k poškození tkáně.

Přecitlivělost typu III je primárně zprostředkována protilátkami tříd IgG a IgM, které se kombinují s rozpustným antigenem, který není vázán na povrch buněk. Antigeny mohou být vlastní nebo cizí (tj. Mikrobiální). Poškození tkáně je způsobeno hlavně aktivací komplementu a uvolňováním lytických enzymů z neutrofilů.

Reakce může trvat hodiny, dny nebo dokonce týdny, v závislosti na tom, zda existuje či není imunologická paměť na vyvolávající antigen. Odpověď může také být chronická, zejména u autoimunitních reakcí, kde antigen přetrvává.

Přecitlivělost typu III, stejně jako v jiných případech přecitlivělosti, nastává, když je porušen mechanismus vlastní tolerance a jsou aktivovány některé samovolně reagující imunitní buňky, aby vyvolaly reakce proti auto antigenům, jako je DNA z vlastní buňky.

Příklady hypersenzitivity typu III (imunokomplexy)

Systémový lupus erythematoses: Jsou vytvářeny protilátky, které se vážou na určité nukleární antigeny, které se ukládají hlavně v ledvinách, kůži a kloubech.

Poststreptokoková glomerulonefritida: Během boje se streptokokovou infekcí si pacient vytvoří protilátku, která reaguje proti patogenu, ale také zkříženě reaguje s glomerulárním antigenem, který způsobuje, že se komplexy antigen-protilátka usazují na glomerulární membráně.

Sérová nemoc vyvolaná léčivý: Protože většina léků jsou špatné imunogeny, působí jako haptén kombinací s tkáňovým proteinem v hostiteli a indukují imunitní odpovědi proti proteinovému komplexu lék-hostitel.

Farmářská plicní a ptačí chovatelská choroba: Plicní onemocnění vyplývající z inhalace bakteriálních spor a ptačího séra / fekálních proteinů.



Sérová nemoc

Sérová nemoc je klasicky hypersenzitivní reakce typu III, která se objevuje jako komplikace podávání antitoxinu nebo obecně protijedu.

Reakce podobná sérové □□nemoci je mnohem častější než skutečná sérová nemoc.

Reakce podobné sérové nemoci jsou:

Způsobené léky nebo infekcemi

Patogeneze nejasná: pravděpodobně není výsledkem hypersenzitivní reakce typu III

Je obtížné odlišit od klasické sérové nemoci, protože se oba projevují podobně (viz „Klinické rysy“ níže).

Etiologie

Protijed nebo antitoxin obsahující živočišné bílkoviny nebo sérum (→ „sérová“ nemoc)

Léky, nejčastěji antibiotika (např. Penicilin, amoxicilin, cefaclor, trimethoprim-sulfamethoxazol)

Infekce: Virus hepatitidy B.

Klinické příznaky

Horečka

Arthusova reakce - Typ III znamená tři věci zaráz: antigen + protilátka + komplement

Definice: lokální subakutní hypersenzitivní reakce typu III

Patogeneze: antigen injikovaný intradermálně (např. imunizace) → tvorba

protilátek → v kůži se tvoří komplexy antigen-protilátka → lokální zánět a možná

nekróza

Spouštěč: očkování proti tetanu, záškrtu

Lokalizovaný otok, erytém, krvácení

Někdy povrchová nekróza kůže během několika hodin po přeočkování

Reakce vrcholí o 12–36 hodin později.

Léčba:

Reakce je omezena sama.

Symptomatická úleva od otoku (např. studené obklady, elevace končetin,

NSAID)

Do Arthusově reakci na vakuínu obsahující tetanový toxoid: vždy dodržujte 10letý



Hypersenzitivní reakce typu IV

Hypersenzitivní reakce typu IV se označují jako opožděné a zprostředkované buňkami.

Klinické rysy, diagnostika a léčba závisí na základní etiologii.

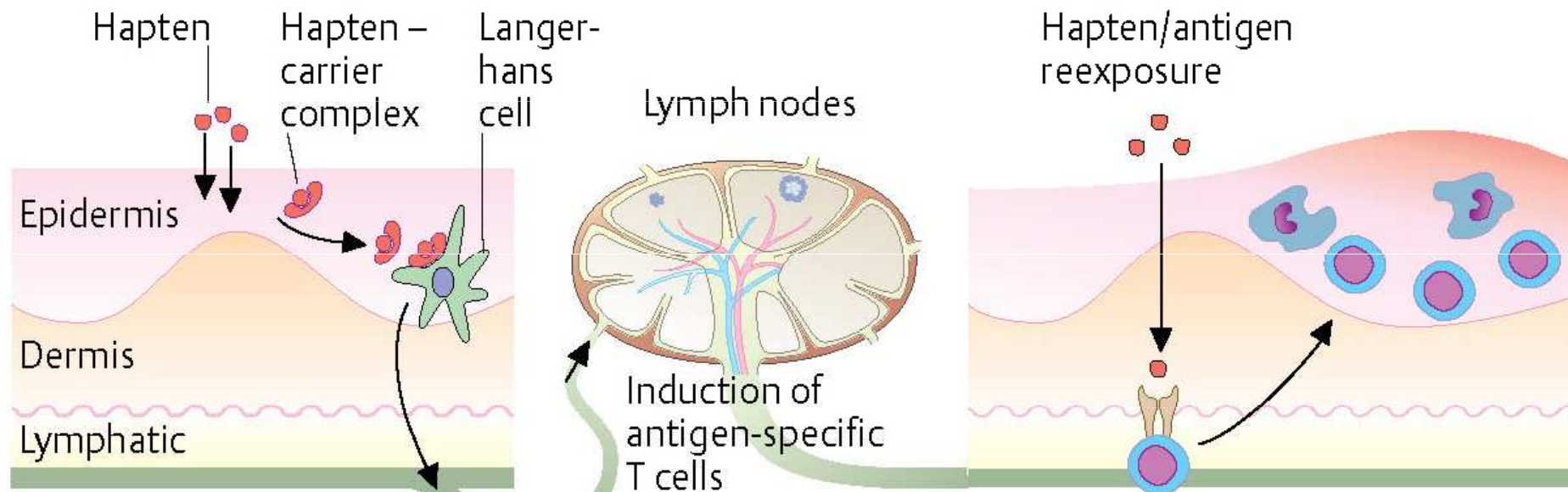
4 Ts spojené s hypersenzitivitou typu IV: T buňky, odmítnutí transplantátu, kožní testy TB, dotyk (kontaktní dermatitida).

Patofyziologie

Reakce zprostředkovaná T buňkami

Senzibilizace: antigen proniká kůží → absorpce Langerhansovými buňkami → migrace do lymfatických uzlin a tvorba senzibilizovaných T lymfocytů

Erupce: opakovaný kontakt s antigenem → sekrece lymfokinů a cytokinů (např. $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF } \alpha$) presenzibilizovanými T lymfocyty → aktivace makrofágů a zánětlivá reakce ve tkáni



Type IV: Delayed type hypersensitivity (DTH)

Při hypersenzitivní reakci typu IV, kdy subpopulace buněk CD4 Th1 narazí na určitý typ antigenu, produkují cytokiny, které indukují lokalizovanou zánětlivou reakci zprostředkovanou nespecifickými zánětlivými buňkami, zejména makrofágy.

Antigeny, kterých se to týká, mohou být buď intracelulární patogeny, jako je *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogens*, *Histoplasma capsulatum*, virus *Herpes Simplex* atd., Nebo kontaktní antigeny, jako jsou niklové soli, jedovatý břechťan atd.

Reakce se provádí ve dvou fázích: počáteční fáze senzibilizace a pozdější fáze efektoru.

Ve fázi senzibilizace je navázán primární kontakt s antigenem. Během tohoto období jsou specifické Th buňky senzibilizovány a klonálně expandují.

Ve fázi efektoru následná expozice stejnému antigenu vyvolává hypersenzitivní reakci opožděného typu.

Během indukce dalšího uvolňování dalších Th1 cytokinů se uvolňují prozánětlivé cytokiny, které zprostředkovávají imunitní odpověď aktivující makrofágy a další nespecifické zánětlivé buňky.

Aktivované CD8 + T buňky na druhé straně cílové buňky při kontaktu ničí, zatímco aktivované makrofágy produkují hydrolytické enzymy a po prezentaci určitých intracelulárních patogenů se transformují do vícejaderných obrovských buněk.

Alergická kontaktní dermatitida

Epidemiologie

Jedna z nejčastějších dermatologických diagnóz

Prevalence ~ 1–6%

Etiologie

Břečťan, jed škumy očetné (kontaktní dermatitida vyvolaná urushiolem)

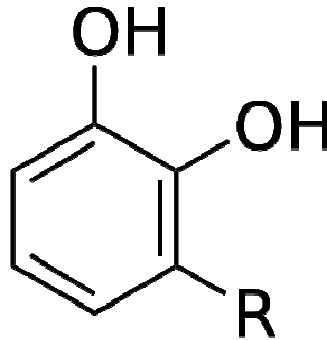
Nikl, kobalt, chrom

Parfémy, mýdla, kosmetika

Latexové nebo gumové rukavice

Topické léky: hydrokortizon, topická antibiotika (např. neomycin), benzokain

Opakovaný kontakt s alergenem → vznik vyrážky po 12–48 hodinách



Diagnostika

Patch test: testování specifických alergenů u alergické kontaktní dermatitidy

Alergen je připevněn na náplast a poté aplikován na paži či záda

Reakce se zaznamenává dvakrát: za 48 hodin a 4–5 dní po počáteční aplikaci

Pozitivní výsledek: erytém, papuly a vezikuly v oblasti kontaktu

U některých pacientů může celkové podráždění kůže způsobit falešně pozitivní výsledky jiných patch testů

Mechanismus neznámý

U těchto pacientů je nutné samostatné sekvenční testování alergenů.

Léčba

Vyhýbání se alergenu je nejlepší léčba a preventivní opatření.

Akutní fáze

Mírné až středně závažné případy: lokální kortikosteroidy, koupele z ovesných vloček, zklidňující krémy (např. kalamín), mokré obvazy (zejména při prasknutí či poškození krusty), lokální antihistaminika

Závažné případy: systémové kortikosteroidy, systémové antihistaminika

Kontaktní dermatitida způsobená břečťanem, dubem či škumpou je

nejpravděpodobnější příčinou u pacientů se svěděním, pálením a červenými

kožními lézemi uspořádanými v lineárním vzoru, které se objevují cca 24 hodin po výletu do přírody.



How to Make an Oatmeal Bath

Lékové reakce typu IV

Lokální léková reakce po lokální aplikaci léku; viz alergická kontaktní dermatitida výše

Makulopapulární nebo morbilliformní (spalničkovitá) erupce léku

Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Syndrom DRESS (vyrážka s eozinofilií a syndromem systémových příznaků; známý také jako syndrom přecitlivělosti vyvolaný léky): opožděná reakce přecitlivělosti na léčivo (do 1–8 týdnů po podání)

Etiologie

Alopurinol

Antiepileptika (např. Lamotrigin, fenytoin, karbamazepin)

Antibiotika (např. Sulfonamid)

Infekcí vyvolaná kopřivka

Etiologie:

Virové (např. rotavirové a rinovirové) nebo bakteriální infekce (zejména *Mycoplasma pneumoniae* a streptokoková faryngitida způsobená streptokoky skupiny A).

Parazitární infekce (např. infekce *Anisakis simplex* z konzumace syrových ryb a *Plasmodium falciparum*)

Patofyziologie: aktivace žírných buněk a následné uvolňování histaminu, pravděpodobně nezávislého na IgE

Klinický obraz: viz kopřivka

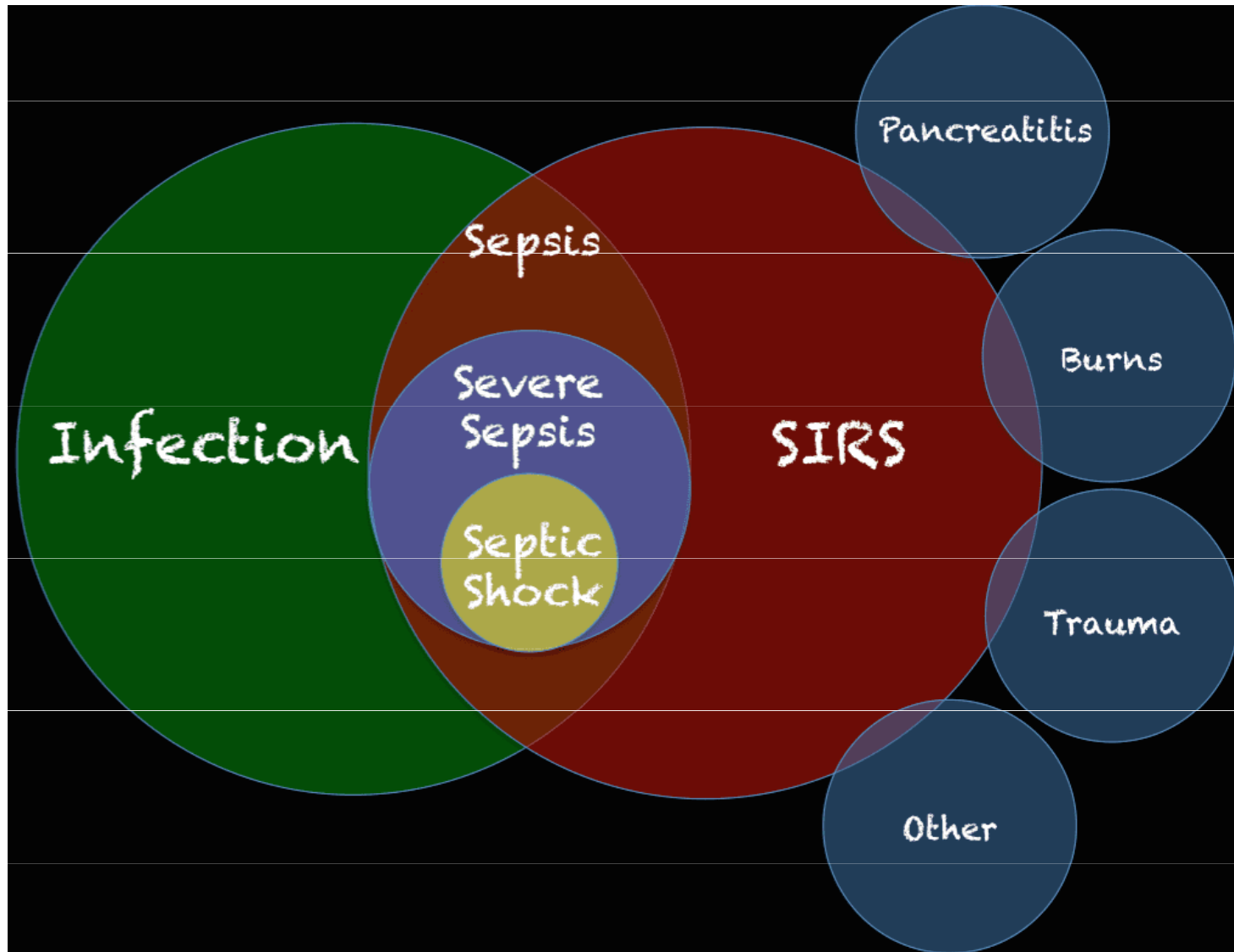
Diagnóza a léčba:

Klinická diagnóza: na základě fyzikálního vyšetření a anamnézy



SIRS – syndrom systémové zánětlivé odpovědi

- Generalizovaná akutní zánětlivá reakce, která se rozšiřuje na celý organismus
- Intenzivní zánětlivá odpověď na primární lokální, mnohočetné či jinak komplexní poškození
- Při SIRS se následný zánět neomezuje na oblast, kde zánět vznikl, ale šíří se do celého těla
- I běžný zánět se šíří do celého těla – rozdíl oproti SIRS spočívá v tom, že u SIRS přestávají fungovat mechanismy kontroly zánětu



SIRS

- Generalizovaný deregulovaný destruktivní proces
- Často spojen s devastací vzdálených orgánů
- U hypersenzitivních osob se SIRS může projevit i při působení velmi malého množství antigenu

- Klasifikace:
 - 1) septický SIRS – spojený s infekcí
 - 2) neseptický SIRS – po těžkém traumatu, hypoxémie, popáleniny, otravy, inkompatibilní transfuze

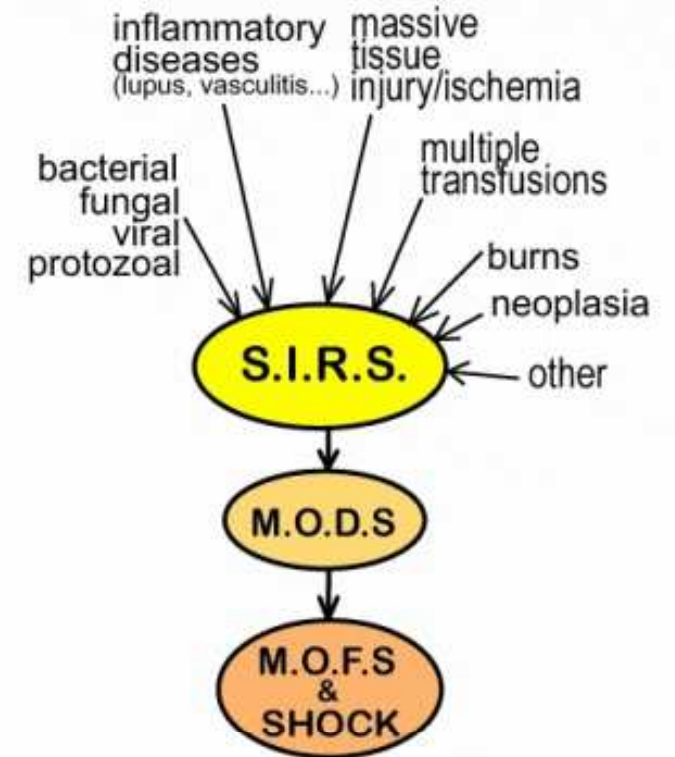
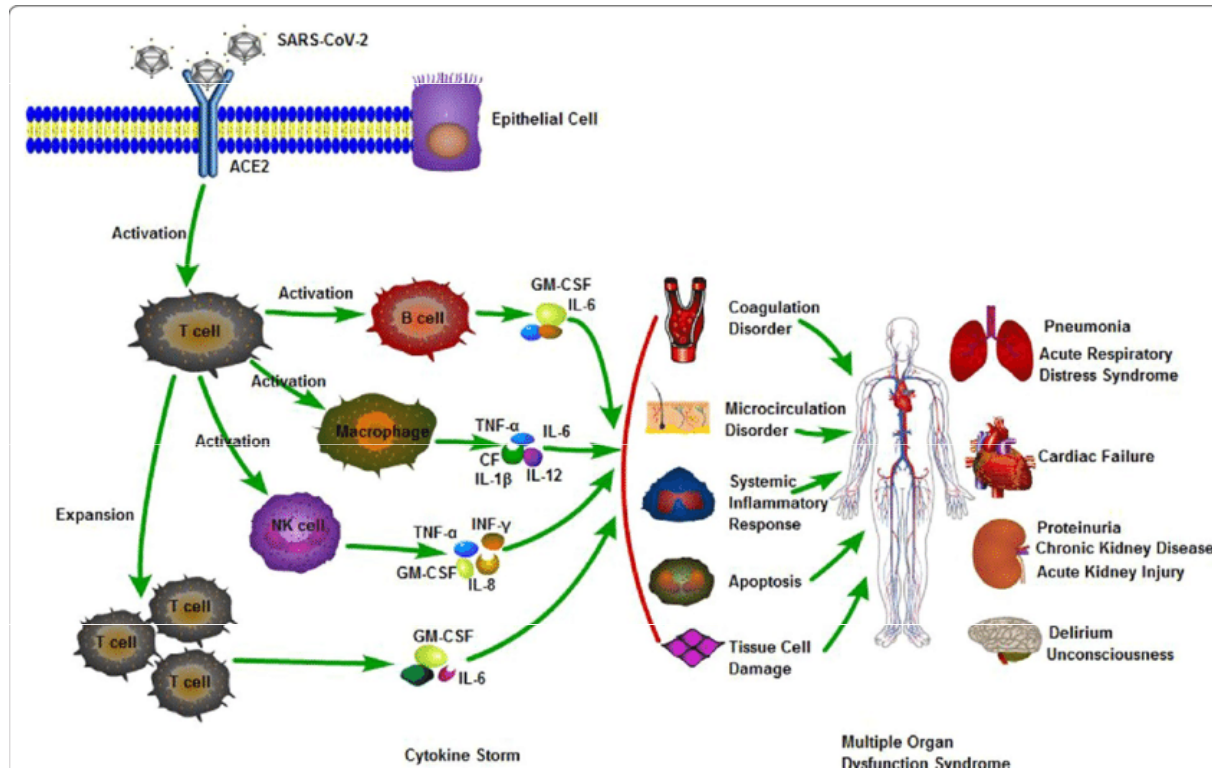
Septický SIRS

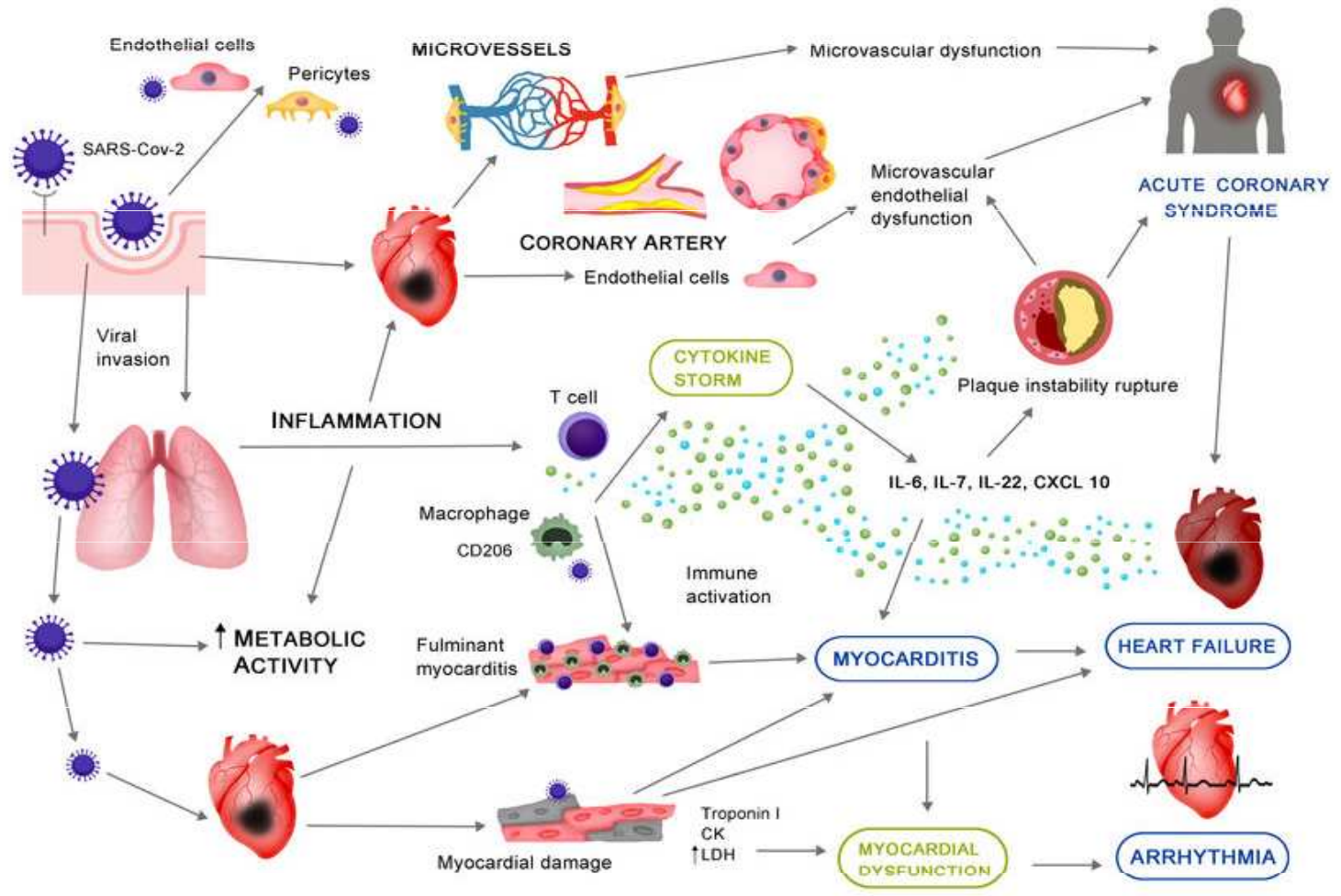
- Diseminovaná mikrobiální infekce
- 50 % - grampozitivní bakterie, 30 % - gramnegativní bakterie, 5 % - polymikrobiální infekty, 5 % kvasinky a plísně a 1 % anaeroby
- 1/3 postižených umírá

Primární SIRS

Sekundární SIRS

MODS





Díky za pozornost

