

Alergie

Alergie je patologická (nepřiměřená) reakce imunitního systému na zevní noxy – alergen, které jsou běžnou součástí našeho okolí (pyly, plísňe, zvířata, potraviny, hmyzí bodnutí aj.). Alergeny jsou většinou látky bílkovinné povahy. Jednoduché nízkomolekulární látky jsou jen částečnými antigeny (hapteny), kompletním antigenem se stanou až v organismu po navázání na bílkovinu. Doba před vyvinutím alergické reakce se nazývá *refrakterní období*. *Reakční doba* je doba, za jakou se vyvine reakce po styku s alergenem. *Šoková tkáň* je místo průběhu alergické reakce. Pokud se jedná o kontaktní alergii, šokovou tkání je epidermis. Lékové alergie probíhají v dermis.

Alergické reakce lze odlišovat podle poruchy imunitních mechanismů, které alergii způsobily.

Imunopatologická reakce I. typu

Imunopatologická reakce I. typu (typ anafylaktický, atopický) je reakcí humorální, založenou na protilátkách třídy **IgE**. **Nejběžnější** typ alergie je spojen s tvorbou IgE proti některým exoantigenům:

- penicilin způsobuje alergie – reaktivní cyklická laktamová skupina reaguje s aminokyselinami různých sérových a buněčných proteinů a kovalentně je modifikuje. Proti těmto nově vzniklým epitopům se u některých jedinců tvoří protilátky včetně IgE a vzniká atopická reakce.
- složky pylových zrněk,
- antigeny roztočů z prachu,
- potravinové antigeny,
- zvířecí srst, sliny a epitelie.



Klinický obraz atopického ekzému

Je to také jediná imunopatologická reakce, která se **nevyskytuje u autoimunitních chorob**. Jedinci s *predispozicí* reagovat na neškodné antigeny produkcí IgE jsou nazýváni **atopici**. Proto je tento druh přecitlivělosti někdy nazýván **atopie**.

Některé formy atopie korelují s určitými druhy polymorfismu MHC, IL-4, podjednotky β vysokoafinního IgE receptoru (**FcεR-1**). Důležitý je také vliv prostředí:

- míra **expozice alergenu**,
- **klimatické faktory**,
- **diety v kojeneckém věku** (mateřské mléko a jeho náhrady),
- **infekce**: opakované respirační virové infekce vedou k bronchiální hyperreaktivitě,
- absence **intestinálních parazitů** ve vyspělých zemích v dětství vede k náchylnosti k IgE reakci proti neškodným antigenům.

Podle rychlosti nástupu dělíme tento typ alergie na přecitlivělost **časnou** a **pozdní**.

Přecitlivělost časného typu

K reakci dochází velmi rychle po kontaktu s alergenem (minuty). Při prvním setkání s antigenem dochází k **senzibilizaci** pacienta. Tato reakce je obdobná těm, kterými imunitní systém fyziologicky odpovídá na mnohobuněčné parazity. Stimuluje se diferenciací specifických klonů TH2-lymfocytů, následně B-lymfocytů. Ty secernují pod vlivem cytokinů (IL-4, IL-5) protilátky typu IgE. Protilátky IgE se navážou na vysokoafinní IgE-receptory žírných buněk a bazofilů. Po **opakovaném setkání** s alergenem dochází k přemostění molekul IgE, **agregaci receptorů** na povrchu těchto buněk a okamžitému **uvolnění jejich granul** (1. fáze alergické reakce):

- histamin,
- heparin.

Následuje **syntéza signálů a uvolňování metabolitů**, jako kyselina arachidonová (2. fáze alergické reakce).

Průběh

Alergická reakce probíhá v závislosti na vstupu alergenu:

- **lokálně**: alergická rýma (senná rýma), konjunktivitida, asthma bronchiale, atopická dermatitis, exogenní alergická alveolitida,
- **systémově**: anafylaktický šok, Quinckeho edém.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Anafylaktický šok.*

Léčba

- **Profylaxe:** vyhnout se alergenu.
- Použití **farmak** blokujících receptory pro histamin (antihistaminika), inhibující syntézu histaminu, působící protizánětlivě (kortikoidy), inhibující degranulaci (kromoglykát).
- **Hyposenzibilizace:** částečně úspěšné, podávají se postupně se zvyšující dávky alergenu, při vhodné aplikaci lze dosáhnout částečného přesunu z **TH2 na TH1** lymfocytární subset, který inhibuje tvorbu alergenního IgE.

🔍 *Podrobnější informace naleznete na stránce Laboratorní stanovení specifických IgE protilátek.*

Imunopatologická reakce II. typu

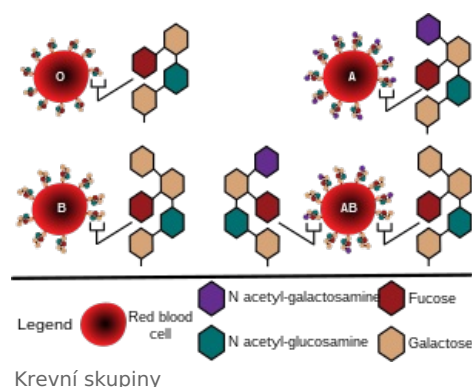
Imunopatologická reakce II. typu (cytotoxický typ) je reakcí humorální, založenou na protilátkách typu IgG a IgM a následné aktivaci **cytotoxických leukocytů** s lyzou protilátkami označených buněk. **Důležité je, že tento typ reakce je vyvolán protilátkami proti antigenům lokalizovaným na buněčných površích.** Uplatňuje se i mechanismus způsobený postupnou aktivací komplementu se vznikem membranolytického komplexu terminální části komplementu (C5b-C9). U některých imunopatologických stavů protilátky nevedou k zániku buňky, ale k funkční poruše obsazením receptoru (s následnou stimulací nebo blokací receptoru).

Cytotoxické protilátky

Protilátky třídy IgG a IgM mají schopnost aktivovat komplement a způsobovat reakci na protilátkách závislé cytotoxicity. Fagocyty a NK-buňky exprimují na svém povrchu **Fc-receptory**. Těmi mohou vázat Fc části protilátek třídy **IgG**. Dochází k aktivaci leukocytů a likvidaci cílových buněk cytotoxickými mechanismy. Jindy se uplatní přímý efekt na aktivaci komplementu s tvorbou membranolytického komplexu C5b-C9 a to bez buněčné účasti.

Transfuzní reakce

Příčinou je existence protilátek proti *alelickým formám* některých povrchových antigenů červených krvinek, destiček a leukocytů. Ty mohou vzniknout po první chybné transfúzi, po jiném typu senzibilizace atd. V krvi se vyskytují ve velkém množství přirozené **IgM** a protilátky vzniklé po setkání s různými mikrobiálními polysacharidovými antigeny (především střevní mikroflóry). Tyto IgM vážou různé sacharidové struktury včetně těch, které jsou **podobné látkám krevních skupin A a B**. V organismu normálně není dovolena tvorba protilátek, které by reagovaly s antigeny na povrchu vlastních buněk. Kromě antigenů A, B a 0 existuje množství dalších více nebo méně polymorfních erytrocytárních antigenů (například Rh systém). Při opakované transfúzi nevhodných krvinek může dojít k poškození komplementem nebo fagocyty. To platí i pro aloantigeny neutrofilů a trombocytů. Protilátky proti alelickým formám Fc-receptorů (CD16) neutrofilů se podílejí na novorozenecké neutropenii, protilátky proti destičkovým aloantigenům způsobují novorozeneckou trombocytopenii u dětí matek, které vícekrát rodily, nebo dostaly krevní transfúzi.



Příklad

Při transfuzi krvinek A do příjemce B dochází k navázání protilátek a k aktivaci klasické cesty komplementu. To vede k lýze „cizích“ krvinek.

🔍 *Podrobnější informace naleznete na stránkách AB0 systém, Rh systém.*

Hemolytická nemoc novorozenců

Je způsobena protilátkami proti antigenu RhD, pokud je matka RhD- a plod RhD+ a matka byla předtím **imunizována proti RhD**. Dochází k přechodu IgG protilátek přes placentu a hemolýze fetálních erytrocytů. Při tom se rozvíjí **novorozenecká žloutenka**, která může vést až k tzv. kernikteru.

🔍 *Podrobnější informace naleznete na stránce Rh systém.*

Autoimunitní choroby

U autoimunitních chorob se cytotoxické protilátky uplatňují v tzv. **orgánově specifických autoimunitních onemocněních**, u kterých je autoimunitní reakce namířena proti autoantigenům specifickým pro určitou buněčnou linii nebo tkáň. Poškozovány bývají nejvíce erytrocyty, granulocyty, trombocyty, membrány glomerulů, komponenty kůže.

Blokující nebo stimulující protilátky

Stav, kdy autoprottilátky přímo neničí cílovou strukturu, ale blokují nebo stimulují její funkci. Protilátky proti membránovému receptoru mohou stimulovat funkci přirozeného ligandu (tzv. **stimulační efekt**), nebo naopak soutěžit o vazbu s určitým ligandem a bránit jeho vazbě (**blokující efekt**). Inhibiční efekt se uplatní nejen u buněk, ale i v případě solubilních proteinů (enzymů). To znamená, že autoprottilátka inhibuje fyziologické funkce

příslušného proteinu. Příkladem **stimulačních protilátek** je Graves-Basedowova choroba proti receptoru TSH (hormon stimulující tyreoidu). Příklad **blokujičích protilátek** je myasthenia gravis. V důsledku vazby autoprotilátky na acetylcholinový receptor je blokován nervosvalový přenos.

Další příklady:

- protilátky proti vnitřnímu faktoru blokuji vstřebávání vitamínu B12 → perniciózní anémie,
- protilátky proti hormonům štítné žlázy → hypotyreóza,
- protilátky proti receptoru pro inzulin → formy DM,
- protilátky proti některým fosfolipidům (kardiolipin) – zasahují do procesu srážení krve → antifosfolipidový syndrom, flebotrombózy,
- protilátky proti koagulačnímu faktoru VIII → vzácná forma hemofilie,
- protilátky proti cytoplazmatickým antigenům neutrofilů (ANCA) → patogenese některých druhů vaskulitid. Ty stimulují oxidační metabolismus granulocytů a inhibují jejich mikrobicidní aktivitu,
- protilátky proti spermiím, oocytům atd. → poruchy plodnosti.

Imunopatologická reakce III. typu

Imunopatologická reakce založená na tvorbě imunokomplexů (reakce typu III, Arthusův typ) je **humorální** imunopatologickou reakcí. Částečně se podobá atopiím, ale je způsobena **IgG**. Protilátka s antigenem tvoří imunokomplexy. Závisí na množství, velikosti, struktuře, fyzikálně-chemických vlastnostech, zda budou imunokomplexy fagocytovány, nebo dojde k jejich ukládání do tkání.

Princip

Imunokomplexy se buď vážou na Fc-receptory, nebo aktivují komplement a tím spouští kaskádu poškozujících reakcí (hlavní roli hrají neutrofily, pomocnou aktivované žírné buňky). Následkem toho vzniká zánětová odpověď (může přecházet do chronicity).

Reakční doba je dlouhá. Reakce vzniká až po vytvoření dostatečného množství protilátek, tedy zhruba po 2 týdnech. Přechodná imunokomplexová reakce vede **fyzilogickým** mechanismem k odstraňování infekčního agens.

Projevy provázejí většinu akutních infekcí (bolest kloubů, svalů atd.). **Patologická** reakce vzniká tehdy, je-li nadměrná dávka antigenu. Imunokomplexy se nejčastěji usazují v ledvinách, na povrchu endotelu, v kloubních synoviích.

Příznaky jsou glomerulonefritidy, vaskulitidy, artritidy. Tzv. **sérová nemoc** se rozvíjí po podání terapeutického **xenogenního séra**.

Arthusova reakce je experimentálním modelem sérové nemoci. Jde o senzibilizaci zvířete antigenem a následné vyvolání lokální reakce intradermálním vpichem antigenu.

Příklady onemocnění

- **Sérová nemoc.**
- **Farmářská plíce:** IgG proti různým inhalačním antigenům (plísňovým, součástí sena).
- **Systémový lupus erythematosus:** autoimunitní, autoantigenem složky buněčného jádra.
- **Kryoglobulinémie:** imunokomplex je tvořen patologickým a normálním imunoglobulinem.
- **Revmatoidní artritida:** u některých příznaků, imunokomplexy jsou tvořeny revmatoidními faktory, tedy protilátkami proti Fc-fragmentům jiných protilátek.
- **Sterilní následky infekčních onemocnění:** u vnímavých jedinců po infekčním onemocnění dochází k tkáňovému poškození až autoimunitního charakteru, rozvíjí se poststreptokoková glomerulonefritida, karditida s kloubním revmatismem, postinfekční artritidy po chlamydiových, salmonellových, shigellových onemocněních u jedinců s HLA-B27.
- **Arthusův fenomén** – lokální nekróza v místě opakované injekce antigenu.

Prognóza

Většina imunokomplexových reakcí pomine se zlikvidováním zdroje antigenů. Pouze v případě autoantigenů (**SLE**) může docházet ke zhoršení a k chronickému poškození.

Imunopatologická reakce IV. typu

Imunopatologická reakce pozdního typu (tj. reakce IV. typu, typ pozdní, buněčný) se objevuje 12–48 hodin po styku s alergenem. V séru nejsou volné Ig, reakce je zprostředkována T-lymfocyty.

Buněčná imunopatologická reakce (tuberkulinový typ)

Přecitlivělost oddáleného typu se také někdy označuje jako **DTH** (delayed type hypersensitivity).

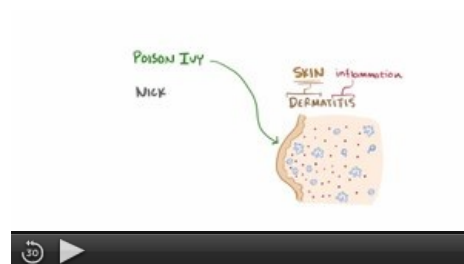
Lokální reakce je způsobena zánětlivou reakcí závislou na TH1-lymfocytech, monocitech a makrofágích.

Experimentálně je zvíře imunizováno intradermálně antigenem ve vhodném adjuvans. To podporuje nárůst TH1-lymfocytů. Po několika týdnech se antigen opět injikuje intradermálně a během 24 až 72 hodin v místě vpichu

vzniká charakteristická lokální reakce. Časová prodleva je způsobena tím, že do místa vpichu musí nejdříve migrovat TH1-lymfocyty a makrofágy, které se vzájemně stimulují. Vznikne tvrdý otok (*indurace*). Tato reakce je za fyziologických okolností namířena proti intracelulárním parazitům. Alergenem jsou bakterie, plísňe, viry a jejich produkty. Hlavní změny vznikají v kóriu, projeví se nejčastěji papulou. Při **dlouhotrvající stimulaci** se makrofágy mohou měnit na mnohojaderná syncytia, takzvané **obrovské buňky**. Dermatologickým projevem jsou „idové“ reakce – mykidy, mikrobidy, bakteridy, tuberkulidy. DTH je podstatou **tuberkulinové reakce**, kterou zjišťujeme stav imunity proti TBC. Mechanismy oddálené přecitlivělosti jsou zodpovědné za poškozování tkání během **TBC a lepry**. Často dochází ke vzniku granulomu, v krajním případě i **kaseózní nekróze** (viz nekróza). Některé autoantigeny vyvolávají tento typ reakce u sarkoidózy nebo granulomatózních vaskulitid. Infiltrace TH1-lymfocyty s tvorbou IFN- γ je charakteristická pro **demyelinizační autoimunitní onemocnění**.

Buněčná cytotoxická reakce (ekzémový, epidermální, kontaktní typ)

Reakce podobná **DTH**, ale TH1-lymfocyty při ní aktivují další efektorové složky, zejména CD8+ T-lymfocyty. Infikované nebo změněné buňky jsou lyzovány účinky cytotoxických T-lymfocytů. Dochází k ní při **virových exantémech** a tkáňových poškozeních vyvolaných některými viry, u **hepatitid** je hlavní poškození jater způsobeno imunopatologickým působením TC- a TH1-lymfocytů. Ty **napadají a ničí** infikované hepatocyty. Dále se uplatňují při **akutních rejekcích** transplantovaného orgánu, u některých forem **autoimunitních tyreoiditid**. Stejně mechanismy jsou zodpovědné za **kontaktní dermatitidy** vyvolané některými chemikáliemi (**nikl**, chrom, složky kosmetických výrobků a další). Dermatologický projev má charakter ekzému se spongiózou v dermis a lymfocytárními infiltráty.



Imunopatologická reakce IV. typu

Reakce na cizí těleso

Reakce je podobná DTH, ale vzniká na neantigenní cizorodý materiál. Lepší biokompatibilitu vykazují materiály hydrofilní:

- kontaktní čočky;
- kloubní náhrady;
- mamární implantáty;
- šicí materiál;
- dialyzační membrány;
- cévní náhrady...

Závisí na biokompatibilitě. Na nich se **adsorbují** proteiny z krevní plazmy. Adsorbované proteiny jsou rozpoznávány receptory monocytů, makrofágů, trombocytů. Adherované monocyty se aktivují, exprimují některé receptory. Makrofágy vytváří **syncytia**, produkující IL-1, TNF. Tyto působky vytváří lokální a systémové reakce.

U **silikózy, azbestózy, beryliózy** jsou vdechované částice ukládány v plicích, stimulují alveolární makrofágy. Tvoří se granulomy, stimulují se fibroblasty, což vede k plicní fibróze. V případě azbestózy se přidává **karcinogenní efekt azbestu**.

Odkazy

Související články

- Potravinová alergie • Alergie na bílkovinu kravského mléka • Epidemiologie potravinových alergií
- Léčba alergie
- Anafylaktický šok
- Alergeny • Protilátky • Žírné buňky • Specifická imunita
- Asthma bronchiale

Externí odkazy

- Alergie (česká wikipedie)
- Allergy (anglická wikipedie)

Použitá literatura

- Zentiva. *Co je to alergie?* [online]. [cit. 2010-3-23]. <<https://www.zentiva.cz/default.aspx/cz/chc/zodac1/default/menu/cojetoalergie>>.
- HOŘEJŠÍ, Václav a Jiřina BARTŮŇKOVÁ. *Základy imunologie*. 3. vydání. Praha : Triton, 2008. 280 s. ISBN 80-7254-686-4.
- BENEŠ, Jiří. *Studijní materiály* [online]. [cit. 2010]. <<http://jirben.wz.cz>>.

