

# Hypersenzitivní reakce

Experimentálně navozená  
anafylaktická reakce  
u králíka



# Historie

- 1901 Albert z Monaka se vypravil na výzkumnou plavbu
- Charles Richet a Paul Portier

- Richet experimentoval po návratu s jedem mořských sasaneč a v rámci šetření používal zvířata opakovaně
- Opakované podání jedu v neletální dávce vedlo k usmrcení zvířete
- Profylaxe → afylaxe → ANAFYLAXE
- 1913 Charles Richet Nobelova cena

# Historie

1906 C.Pirquet a B.Schick pozorovali nežádoucí reaktivitu u dětí po opakovaném podání záškrtového séra a nazvali ji sérovou nemocí a zavedli do medicíny pojem „alergie“

1911 Ch.Richet a P.Portier zkoumali vliv výtažků mořských živočichů na psy. Následovala prudká šoková reakce a nazvali ji „anafylaktickou“ tj. nežádoucí (na rozdíl od profylaktické)

1920 A.F.Coca označil názvem atopie ty alergie, kde se významněji podílí dědičnost

# Anafylaktoidní reakce

- Histaminoliberátory
- Selye 1968
- Iodové kontrastní látky, hmyzí žihadlo
- Přímý efekt na mastocyty nebo aktivace komplementu

## **anafylaktické reakce (reakce zprostředkované IgE)**

- potraviny
- léky
- hmyzí jedy
- alergenové extrakty
- latex

## **anafylaktoidní reakce**

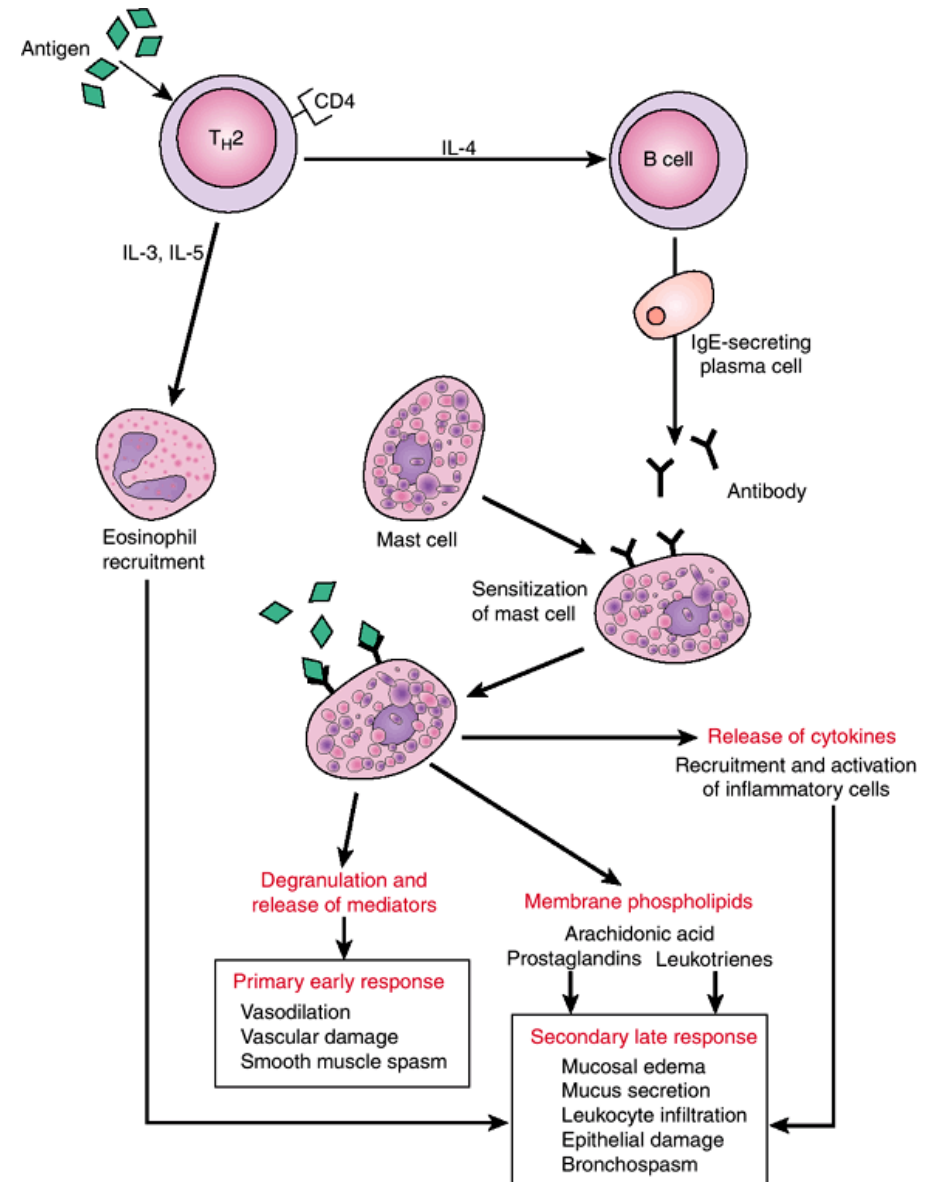
- přímé uvolnění mediátorů ze žírných buněk a bazofilů
  - léky, fyzická zátěž, fyzikální faktory (chlad, sluneční záření), neznámá příčina
- poruchy metabolismu kyseliny arachidonové
  - aspirin, nesteroidní protizánětlivé léky
- imunní agregáty
  - séra, imunoglobuliny (i.v., i.m.), transfuze krve ( IgG-antiIgA), dextran, albumin
- ostatní mechanismy
  - radiokontrastní látky, polysacharidy, opiáty,

# Klasifikace hypersenzitivních reakcí (Gell, Coombs)

Typ I	IgE-zprostředkovaná	vazba Ag na IgE na povrchu žírných buněk a bazofilů – jejich degranulace	anafylaktická a alergická reakce (astma, senná rýma, potravinové alergie)
Typ II	IgG-zprostředkovaná	Ab proti buněčným Ag – aktivace komplementu nebo fagocytů	post-transfuzní reakce, fetální erythroblastóza a autoimunitní hemolytická anemie
Typ III	imunokomplexy	komplexy Ag-Ab se ukládají v tkáních, aktivují komplement a vyvolávají zánětlivou odpověď, infiltrace neutrofilů – uvolňují látky poškozující okolní tkáň	Arthusova reakce, sérová nemoc, vaskulitidy, glomerulonefritida, revmatoidní artritida
Typ IV	buněčná cytotoxicita	přímé buněčné poškození způsobené makrofágy a $T_C$ buňkami aktivovanými cytokiny uvolněnými ze senzibilizovaných $T_{DTH}$	kontaktní dermatitida, transplantační reakce
Typ V	protilátky proti receptorům	stimulační příp. blokující Ab, které se vážou na povrchové buněčné receptory	Graves-Basedovova choroba, myasthenia gravis

# Hypersenzitivní reakce typu I

- senzibilizace
  - B buňky - IgE
- opsonizace
  - žírné buňky a bazofily
- degranulace
  - primární a sekundární mediátory





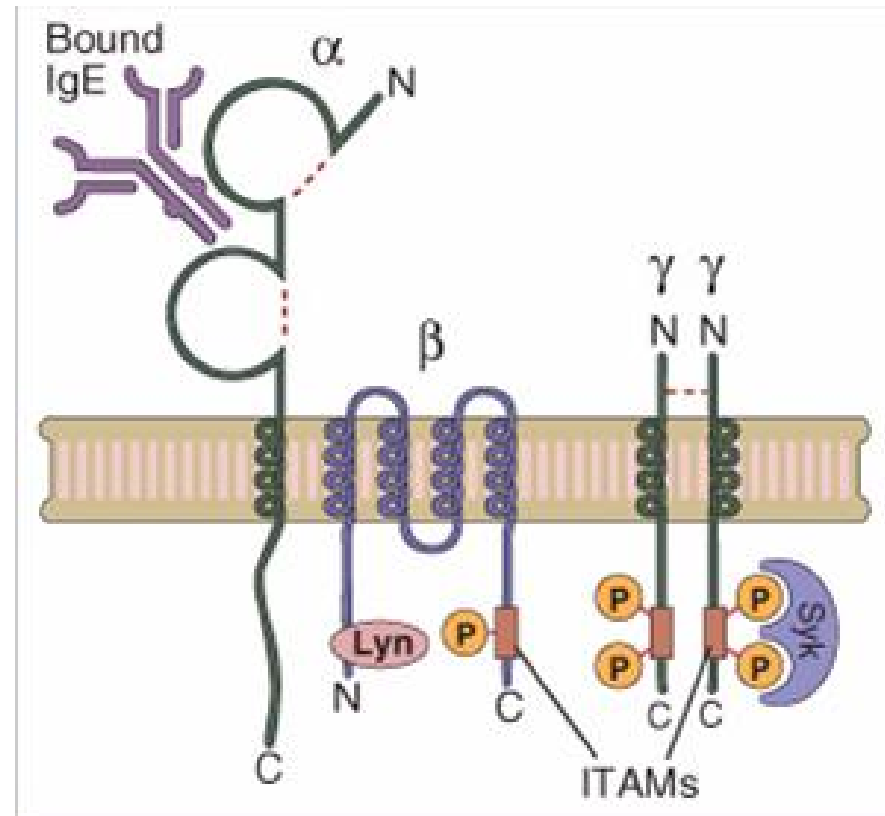
# Alergie vs. anafylaxe vs. atopie

- alergie
  - neadekvátně zvýšená reakce na určitý antigen (alergen) z prostředí
- anafylaxe
  - generalizovaná, život ohrožující alergická reakce se současným postižením více orgánových systémů
- atopie
  - vrozená dispozice k rozvoji hypersenzitivní reakce

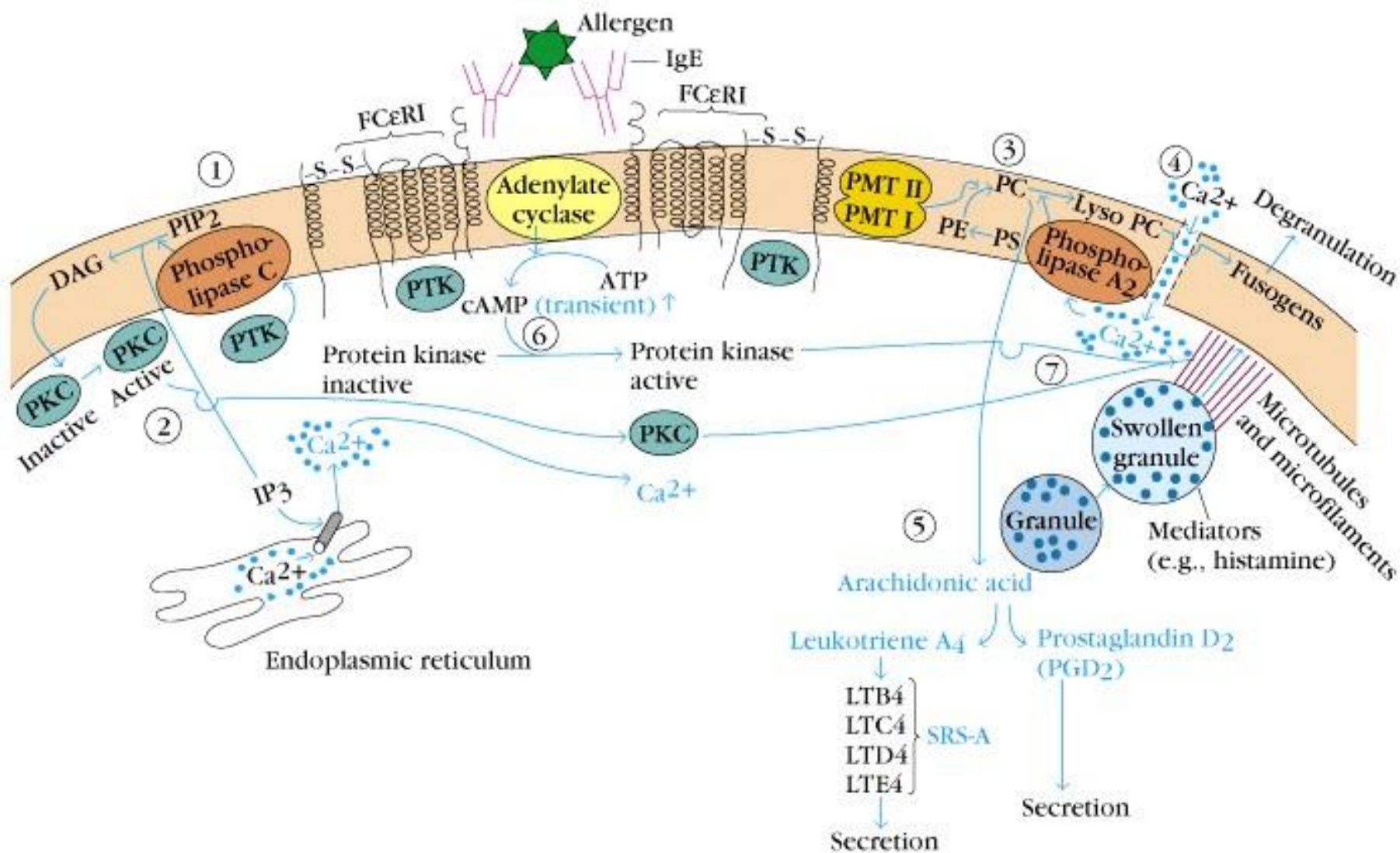


# Žírná buňka

- respirační a gastrointestinální trakt, kůže
- populace žírných buněk se liší typem a množstvím mediátorů, které obsahují a také senzitivitou na cytokiny
- produkují různé cytokiny: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$
- degranulace účinkem IgE, anafylatoxinů, léků (kodein, morfin)

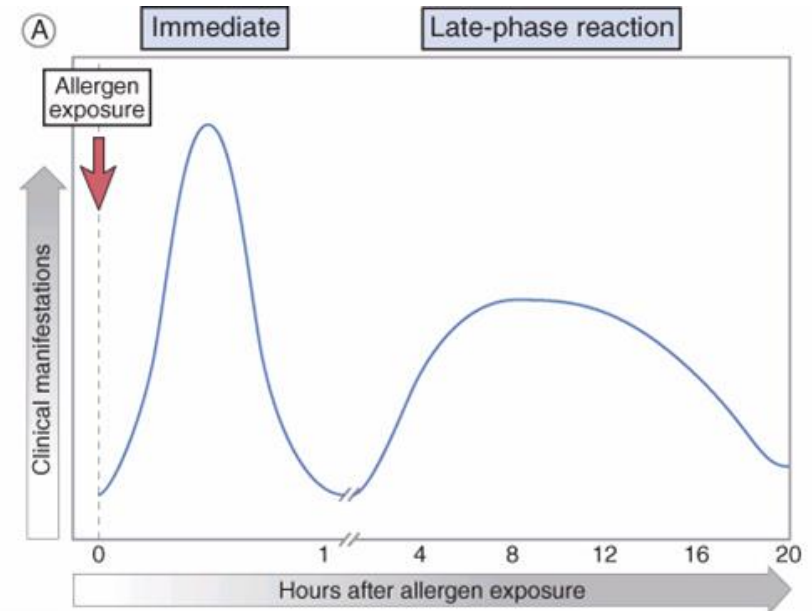


# Degranulace žírných buněk

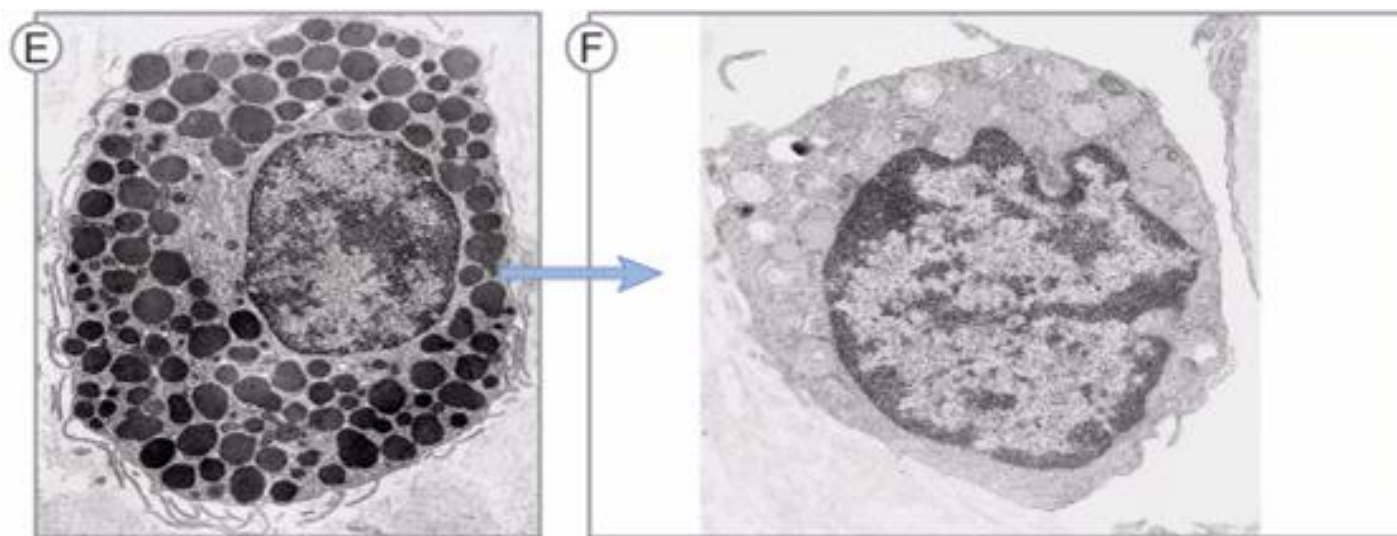
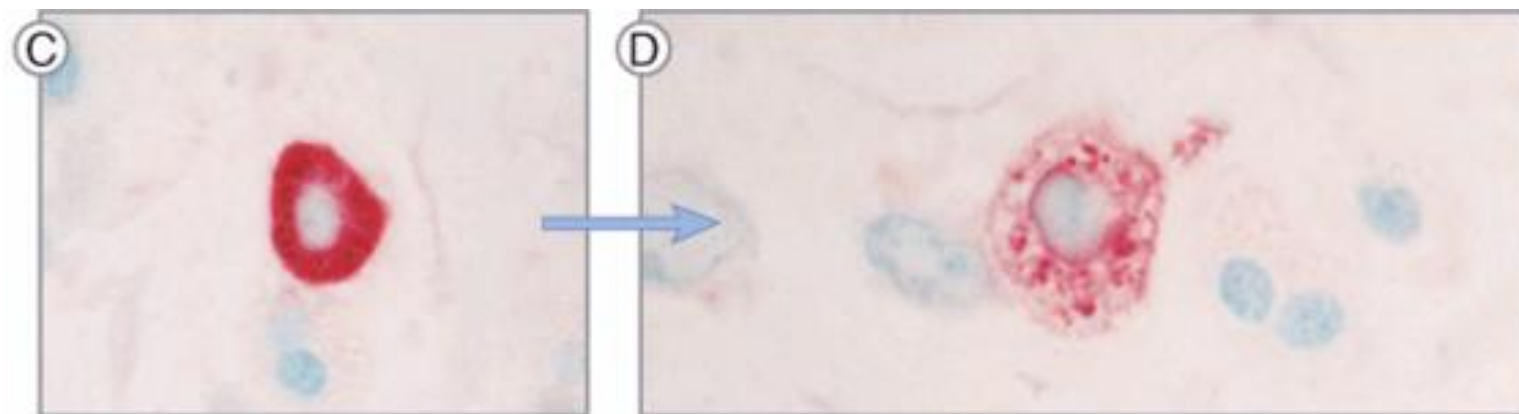


# Průběh reakce typu I

- **časná fáze**
  - degranulace žírných buněk a bazofilů
- **pozdní fáze**
  - 4-6 hodin po časně fázi, trvá 1-2 dny
  - infiltrace neutrofilů, eozinofilů, makrofágů, lymfocytů a bazofilů

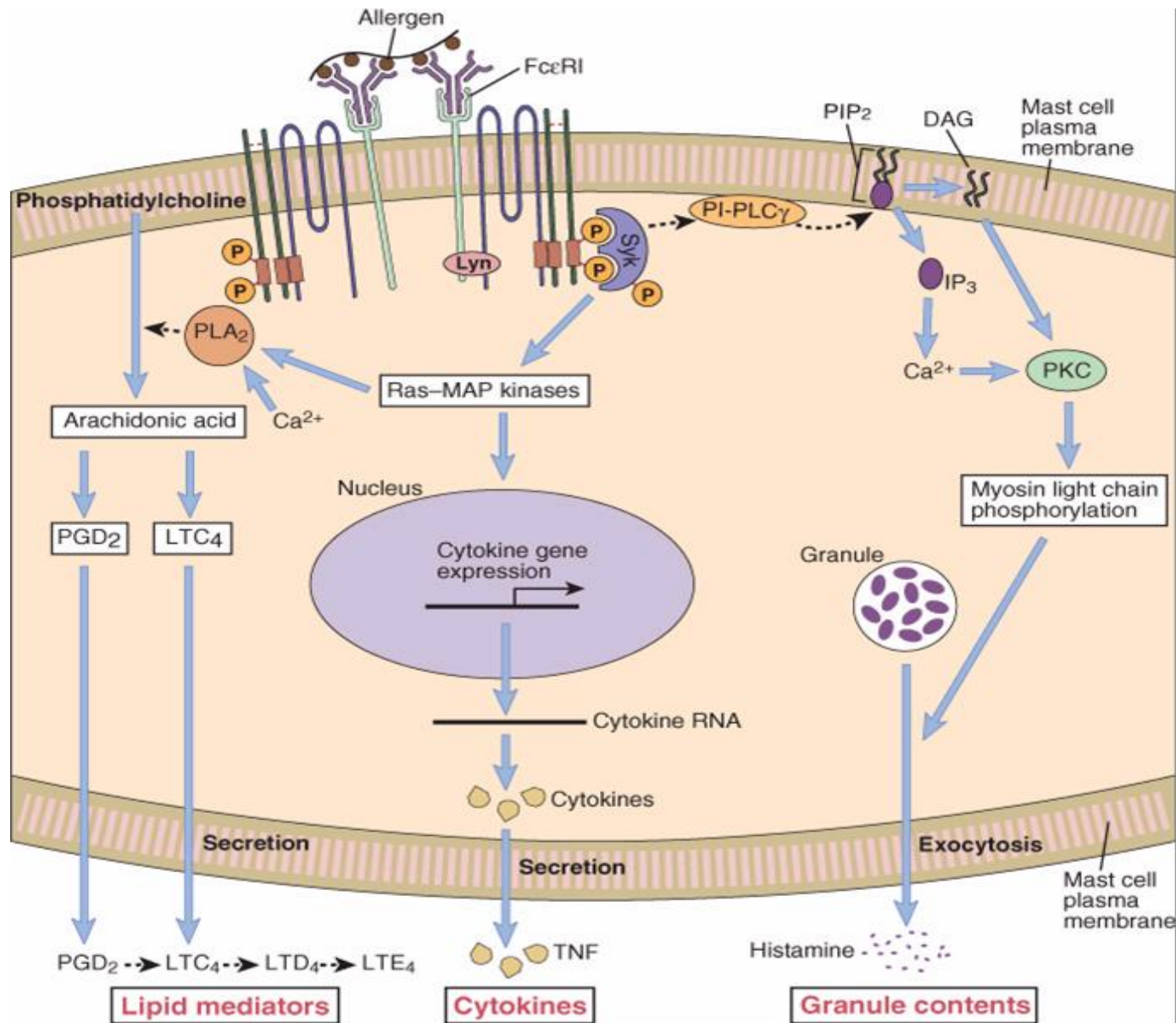


# Degranulace žírných buněk





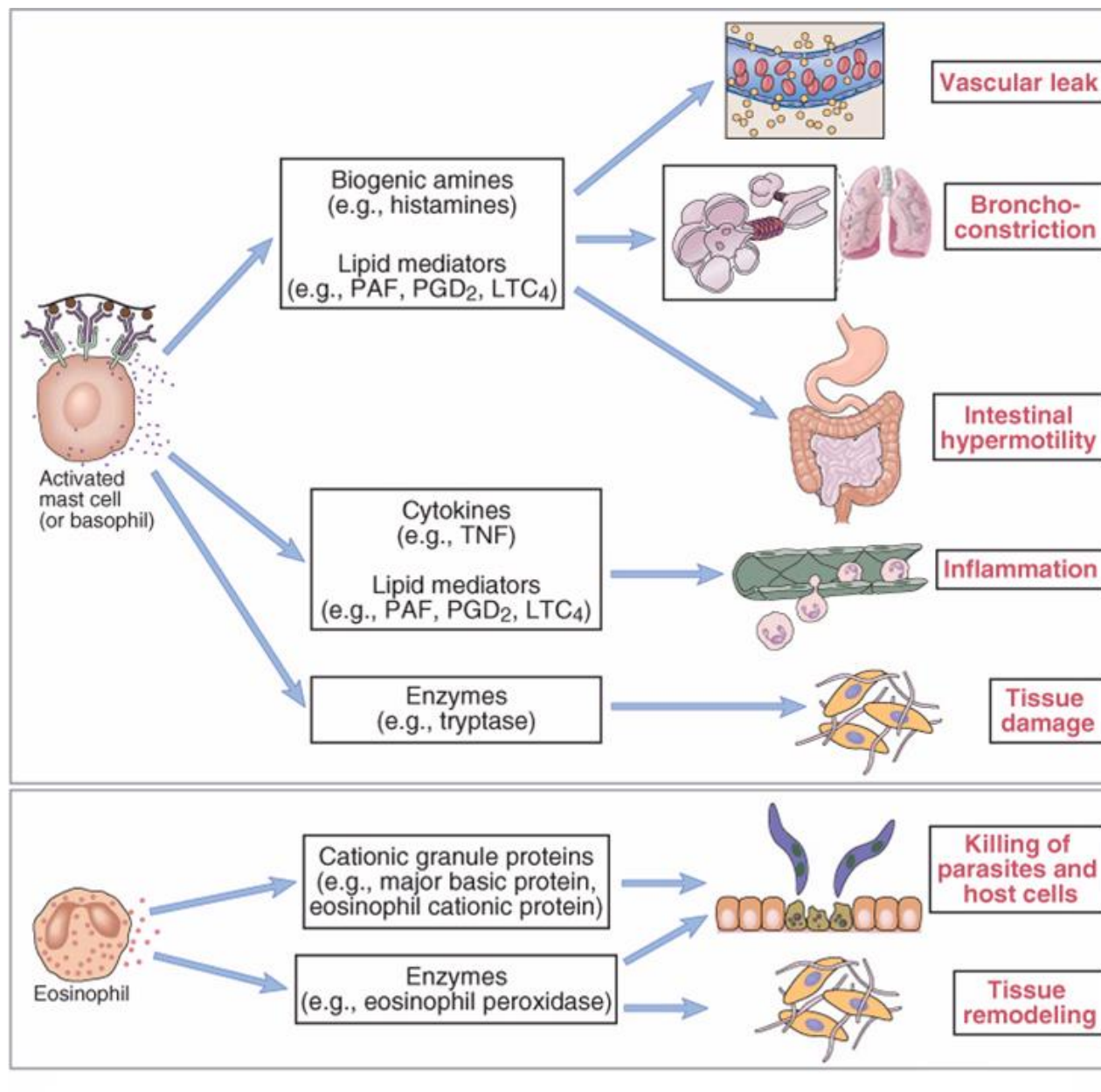
# Aktivace žírných buněk



# Mediátory reakce typu I

- při parazitické infekci spouští proces vedoucí k její eliminaci
- jejich tvorba vyvolaná alergeny má škodlivé účinky
- **primární mediátory**
  - histamin
  - proteázy
  - chemotaktické faktor pro eozinofily a neutrofile
- **sekundární mediátory**
  - faktor aktivující destičky
  - leukotrieny - bronchokonstrikce, zvyšují cévní permeabilitu a tvorbu hlenu
  - prostaglandiny – PGD<sub>2</sub> - bronchokonstrikce
  - bradykinin
  - cytokiny
    - IL-4 zvyšuje produkci IgE B buňkami
    - IL-5 aktivuje eozinofily
    - TNF- $\alpha$

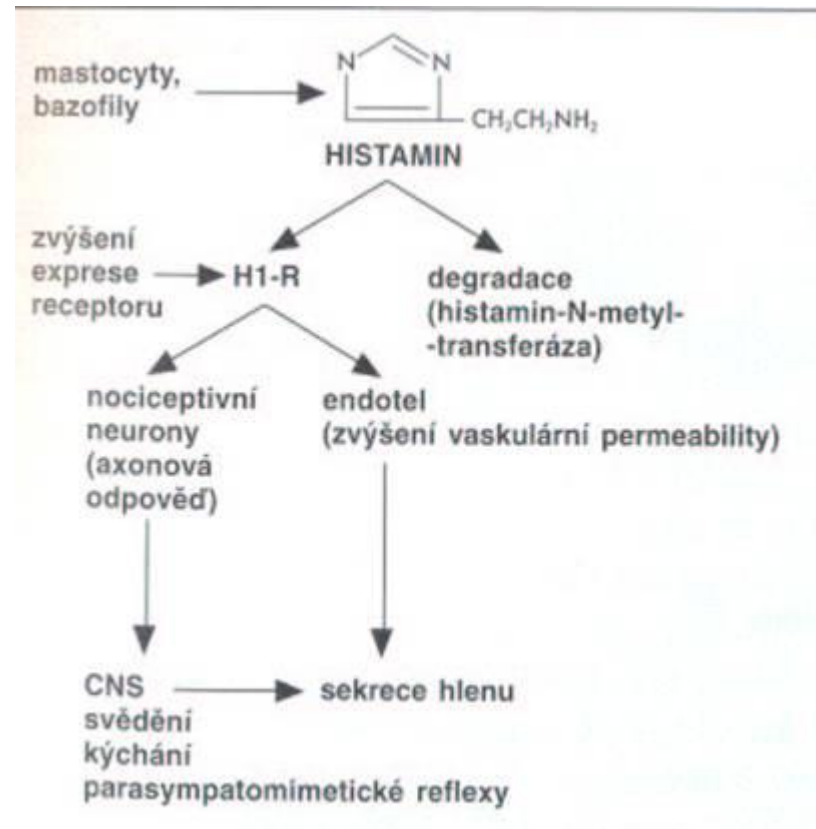
# Biologický efekt mediátorů





# Biologické efekty histaminu

- H1 receptory
  - bronchokonstrikce
  - permeabilita cév
  - vazodilatace
- H2 receptory
  - sekrece HCl
  - uvolňování histaminu
  - regulace imunitní odpovědi
- H3 receptory



# Druhy histaminových receptorů

- H<sub>1</sub>-receptory
  - Konstrikce hladké svaloviny
  - Zvýšená permeabilita kapilár
  - Dráždění sensitivních nervů
  - Hypersekrece slizničních žláz
  - V CNS- ovlivnění bdělosti a spánkové aktivity, agresivity a vnímání bolesti
    - Odpověď je rychlá a rychle odeznívá
- H<sub>2</sub>-receptory
  - Stimulace sekrece žal. kyselin
  - Pozitivně chronotropní a inotropní účinek
  - Anafylaxe
    - Odezva pomalejší a déle trvající
- H<sub>3</sub>-receptory v nervových bb.
  - Regulační funkce – po aktivaci – pokles produkce H a jiných transmiterů v CNS
- H<sub>4</sub>-receptory - eozinofily, kostní dřeň, plíce
  - Regulace činnosti imunitního systému

# Hypersenzitivní reakce typu I

- **systemová (anafylaktická reakce)**
  - generalizovaná, život ohrožující, šok
  - anafylaktoidní reakce
- **lokalizovaná**
  - § astma bronchiale
  - § alergická rýma
  - § atopická dermatitida
  - § potravní alergie

# Klinický obraz a projevy

- Sliznice, kůže
  - Erytém, exantém, pocit svědění, kopřivka, otoky
- Dýchací systém
  - Vodnatá rýma, kýčání, nosní obstrukce, dráždění ke kašli, pocit cizího tělesa v hrdle, dechové potíže
- GIT
  - Zvracení, kolika, nucení na stolicí, průjem

Projevy závisí na

- stupni senzibilizace pacienta
- místě vstupu do organismu
- typu alergenu
- alergenové potenci



# Projevy

## Kardiovaskulární systém:

Palpitace, tachykardie, hypotenze, arytmie

## Urogenitální systém:

Obraz renální koliky, inkontinence moče

## Celkové projevy:

Poruchy vědomí, křeče

## **Příčiny úmrtí:**

Respirační selhání, kardiovaskulární selhání,

# Léčba

Adrenalin i.v.

Kortikosteroidy i.v.

- blokují syntézu leukotrienů
- inhibují vcestování zánětlivých buněk do místa alergické reakce
- inhibují produkci cytokinů a aktivaci adhezních proteinů
- zmenšují down-regulaci b2 receptorů

Antihistaminika

Tekutiny

Antihistaminika	Blokace H1 a H2 receptorů na cílových buňkách
Theofylin	Prodlužuje zvýšenou hladinu cAMP v žírných buňkách inhibicí PDE
Adrenalin	Stimuluje produkci cAMP vazbou na B-receptory žírných buněk
Kortikosteroidy	Snižují koncentraci histaminu blokadou přeměny histidinu na histamin a zvyšují produkci cAMP žírnými buňkami

# Epidemiologie anafylaktické reakce

Přesná frekvence výskytu není známa

Dle některých amerických studií u 0,04% hospitalizovaných pacientů

V Evropě odhad incidence 9,8/100000 obyvatel

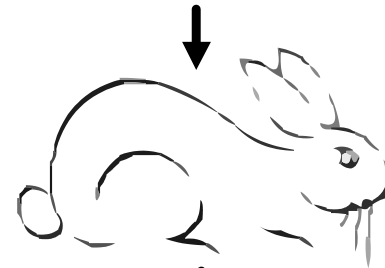
Výskyt je stejný u alergiků i nealergiků

Pacienti s atopií mají vyšší riziko potravinové anafylaktické reakce



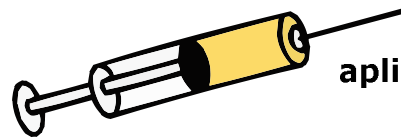
# Praktická část

opakovaná aplikace antigenu (koňské sérum) s.c. a 3 dny



za 3 týdno od začátku sensibilizace

(1) odběr krve z v. auricularis (2ml, +heparin) na hematologické vyšetření



aplikace 3ml koňského séra i.v.

(2) odběr krve z v. auricularis popř. intrakardiálně (2ml, +heparin) na hematologické vyšetření

(3) zhotovení nátěru periferní krve

(4) stanovení počtu krevních elementů (leukocyty, trombocyty, eozinofily)

## VÝSLEDKY

(1) sledování průběhu anafylaktické reakce (videozáznam)

(1) srovnání počtu krevních elementů (před a po proběhlé anafylaxi)

(2) zhodnocení nátěru periferní krve (ze vzorků před a po anafylaxi, srovnání)