

# ZÁKLADY ALERGOLOGIE

## CO JE TO ALERGICKÁ REAKCE?

- Nepřiměřená imunitní reakce na látky, které jsou pro člověka běžně zcela neškodná
- Typicky subjektivně vnímána jako nepříjemná
- Může vést k poruchám funkce orgánů a poškození tkání
- Podle rozsahu rozeznávány místní a celkové/systemové
- Alergen = antigen vyvolávající nepřiměřenou imunitní odpověď

# TYPY ALERGICKÝCH REAKCÍ

- Jinak nazývané i imunopatologické reakce

# IMUNOPATOLOGICKÁ REAKCE I. TYPU

- Reakce časného typu
- Zprostředkovaná protilátkami třídy IgE
- Vazba na receptory mastocytů -> uvolnění signálních molekul  
– histamin, tryptáza, leukotrieny, prostaglandiny
- Doba mezi kontaktem a reakcí - <30 min / 2 – 12 hod

## PŘÍKLADY

- Alergická rinitida/konjunktivitida
  - Kongesce dutiny nosní s vodnatou sekrecí, zarudlé oči, slzení

## PŘÍKLADY

- Alergická rinitida/konjunktivitida
  - Kongesce dutiny nosní s vodnatou sekrecí, zarudlé oči, slzení
- Alergické astma bronchiale
  - Zánět sliznice průdušek s bronchokonstrikcí a produkcí mucinózní sekrece

# PŘÍKLADY

- Alergická rinitida/konjunktivitida
  - Kongesce dutiny nosní s vodnatou sekrecí, zarudlé oči, slzení
- Alergické astma bronchiale
  - Zánět sliznice průdušek s bronchokonstrikcí a produkcí mucinózní sekrece
- Urtikárie
  - Svědivý, spravidla celotělový exantém

# PŘÍKLADY

- Alergická rinitida/konjunktivitida
  - Kongesce dutiny nosní s vodnatou sekrecí, zarudlé oči, slzení
- Alergické astma bronchiale
  - Zánět sliznice průdušek s bronchokonstrikcí a produkcí mucinózní sekrece
- Urtikárie
  - Svědivý, spravidla celotělový exantém
- Reakce na latex (zubní hráz, rukavice), Dentacryl (základ zubních protéz)



## IMUNOPATOLOGICKÁ REAKCE II. TYPU

- Reakce cytotoxického typu
- Zprostředkovaná protilátkami třídy IgG, IgM, IgA
- Aktivace komplementu -> lýza buněk, nebo vyplavení anafylatoxinů -> degranulace mastocytů
- Doba mezi kontaktem a reakcí – variabilní (minuty až hodiny)

# PŘÍKLADY

- Autoimunitní hemolytická anémie
  - Rozpad červených krvinek - hemolýza

# PŘÍKLADY

- Autoimunitní hemolytická anémie
  - Rozpad červených krvinek - hemolýza
- Myastenia gravis
  - Vazba autoprotiátok na postsynaptické nikotinové receptory svalu

# PŘÍKLADY

- Hemolytická anémie
  - Rozpad červených krvinek - hemolýza
- Myastenia gravis
  - Vazba autoantilátok na postsynaptické nikotinové receptory svalu
- Gravesova-Basedowova nemoc
  - Vazba autoantilátok na receptory TSH thyroideálních buněk -> aktivace

## IMUNOPATOLOGICKÁ REAKCE III. TYPU

- Reakce imunokomplexového typu
- Zprostředkovaná imunokomplexy – agregáty antigen/protilátka
- Ukládání imunokomplexů ve tkáních – cévy, játra, slezina, ledviny, plíce... -> aktivace komplementu a neutrofilů
- Doba mezi kontaktem a reakcí – 1 - 3 týdny

## PŘÍKLADY

- Sérová nemoc
  - Immunokomplexy protilátek a léku / antiséra -> vaskulitida (penicilin, cefalosporiny, tetracyklin, allopurinol, rituximab ...)

## PŘÍKLADY

- Sérová nemoc
  - Immunokomplexy protilátek a léku obsahujícího heterologní protein (antiséra, vakcína proti tetanu, infliximab, rituximab ...)
- Exogenní alergická alveolitida (farmářská plíce)
  - Plesnivé seno, peří, plesnivé sýry -> granulomatózní zánět plic

## PŘÍKLADY

- Sérová nemoc
  - Immunokomplexy protilátek a léku obsahujícího heterologní protein (antiséra, vakcína proti tetanu, infliximab, rituximab ...)
- Exogenní alergická alveolitida (farmářská plíce)
  - Plesnivé seno, peří, plesnivé sýry -> granulomatózní zánět plic
- Reakce po bodnutí hmyzem / klíštětem
- Reakce na některá antibiotika a jiné léky (penicilin, cefalosporiny, allopurinol ...)



## IMUNOPATOLOGICKÁ REAKCE IV. TYPU

- Reakce pozdního typu
- Zprostředkovaná T-lymfocyty
- Rozpoznání antigenu ve vazbě na MHC II molekuly senzitivovanými paměťovými T-lymfocyty -> tvorba cytokinů
- Doba mezi kontaktem a reakcí – 2 – 7 dnů

## PŘÍKLADY

- Kontaktní dermatitida – nikl, hliník, palladium (zubní implantáty)

## PŘÍKLADY

- Kontaktní dermatitida – nikl, hliník, palladium (zubní implantáty)
- Imunitní reakce při tuberkulinovém (Mantoux) testu

## PŘÍKLADY

- Kontaktní dermatitida – nikl, hliník, palladium (zubní implantáty)
- Imunitní reakce při tuberkulinovém (Mantoux) testu
- Odmítnutí transplantátu – reakce štěpu proti hostiteli (graft vs host disease)
  - Imunokompetentní T-lymfocyty ze štěpu útočí na tkáň příjemce

# ANAFYLAXE

- Definice (dle WAO): Těžká, život ohrožující, generalizovaná nebo systémová hypersenzitivní reakce
- NE samostatná nosologická jednotka! Ale syndrom (soubor symptomů), který má různé projevy a cesty vzniku
- Patogeneze: imunologická a neimunologická

## IMUNOLOGICKÁ CESTA

- Antigen (alergen) přeniká do organismu cestou – inhalční, orální, parenterální, kontaktní ...
- Způsobuje přemostění IgE protilátek navázaných na receptorech ve stěnách mastocytů a bazofilů – degranulace (Reakce I. Typu)
- Nebo skrze IgG - aktivace komplementu (Reakce II. Typu)

# NEIMUNOLOGICKÁ CESTA

- = Anafylaktoidní reakce
- Bez účasti protilátek
- Popsána aktivace komplementu – hemodialýza, lipozomální léčiva, radiokontrastní látky, polyethylenglykol, micelární rozpouštědla
- Přímá aktivace mastocytů/bazofilů – vankomycin, NSAID, opiáty, fluorochinolony, neuromuskulární blokátory
- Podílejí se i neurogenní faktory

## NEJČASTĚJŠÍ SPOUŠTĚČE

- U dětí potraviny (u dospělých asi 50%) – nejčastěji kravské mléko, slepičí vejce, pšeničná mouka, sója, arašídý, stromové ořechy, ryby a mořské plody



## NEJČASTĚJŠÍ SPOUŠTĚČE

- Léky - antibiotika (zejména beta-laktamy), jodové kontrastní látky, dextransy, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika, inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin
- Lokální anestetika - klinické projevy nesnášenlivosti především ve stomatologii, jen výjimečně příčinou IgE mediované reakce -> Většinou reakce vazovagální a psychosomatické, spouštěčem je strach ze stomatologické intervence

## NEJČASTĚJŠÍ SPOUŠTĚČE

- Hmyzí bodnutí – ve zdejších geografických šířkách především včely, vosy, sršně, vzácně čmeláky
- U dětí 60% mírné reakce
- U dospělých až 70% kardiovaskulární a respirační symptomy

## NEJČASTĚJŠÍ SPOUŠTĚČE

- Nepoznaný spouštěč – idiopatická anafylaxe
- V dif.dg. mastocytóza, ev. jiné postižení žírných buněk

## SYMPTOMATOLOGIE

- Akutní vznik projevů – do 2hod od kontaktu s alergenem, 30min u potravin, 15min u bodnutí hmyzem, 5min při parenterálním podání (pokud dřív, fatální průběh pravděpodobnější)
- Kožní projevy (nejčastější) – generalizovaná kopřivka se svěděním, kožní erytém, edém jazyka, rtů, uvuly

## SYMPTOMATOLOGIE

- Respirační příznaky – Stridor, tachypnoe, dyspnoe, obstrukce DCD, apnoe
- Kardiovaskulární – tachykardie, hypotenze (generalizovaná vazodilatace)

## SYMPTOMATOLOGIE

- Gastrointestinální (zejména u potravinových alergenů) – nauzea, zvracení, průjem, křeče
- Další – nucení na močení, enuréza, enkopréza, metrorrhagie

# DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

- Těžký astmatický záchvat – dominují respirační příznaky, bez kožních projevů
- Synkopa, kolaps, hypoglykemie
- Infarkt myokardu, iktus
- Epileptický záchvat
- Hoigneho syndrom – embolická toxická reakce po podání i.m. Penicilinu

# DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

- Menší kazuistika:

Dívka, 16 let, přijata pro nesvědivý otok víček, rtů a dysfagii po užití 6. dávky penicilinu nasazeného pro akutní tonzilitidu

Poslední rok ataky podobných nesvědivých otoků a obtížného dýchání

Exitus její matky ve 42 letech po obdobném otoku s edémem plic

Podobné obtíže i u praotce z matčiny strany



# DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

- HEREDITÁRNÍ ANGIOEDÉM
  - Opakující se nesvědivé, spontánně ustupující otoky kůže a sliznic – viditelné, nebo skryté v intestinálním traktu jako břišní koliky, ev. obstrukce dýchacích cest
  - Nejčastěji na podkladu deficitu C1-inhibitoru – lze prokázat laboratorně – nebo dysfunkční C1-inhibitor, ev. Mutace v dalších genech (pro faktor XII, plasminogen, angiotensin-1 ...)
  - Autozomálně dominantní dědičnost s rodinným výskytem v 80 %, ostatní mutace de novo

# LÉČBA ANAFYLAXE

- I. LINIE: i.m. podání adrenalinu! – neexistuje žádná absolutní kontraindikace
  - Adrenalinové autoinjektory (Epipen, Emarade) – 150ug (7,5-25kg), 300ug (>25kg), 500ug (při závažných stavech)
  - Při nutnosti opakovaného podání převedení na kontinuální i.v. infuzi
  - Místo aplikace – 2. třetina anterolaterální strany stehna i.m.
  - I přes oblečení

# LÉČBA

- II. LINIE: odstranit příčinu, pokud možno a volat ZZS (155)!
- Při rozvíjení příznaků šoku i přes podání adrenalinu -> protišoková poloha – horizontální se zdviženými DKK
- Podání kyslíku k inhalaci vhodno u všech
- Aplikace i.v. krystaloidů – bolusově v první hodině u dětí 30ml/kg, dospělí 20ml/kg
- Pokud hypotenze nereaguje na léčbu – dopamin, ev. Noradrenalin
- Při dušnosti – inhalační rychlí B2-agonisti (např. salbutamol = Ventolin)

# LÉČBA

- III. LINIE:
- Antihistaminika (anti-H1, ev. H2) – zejména zmirňují kožní projevy, doporučuje se bisulepin = Dithiaden i.v. / p.o.
- Kortikoidy i.v. / p.o. – metyprednisolon, hydrokortizon, prednison – pomalý nástup účinků, spíše preventivní funkce – zabraňuje protrahovanému, či bifázickému průběhu
- Při selhání vitálních funkcí -> KPR a transport na JIP

# IMUNOLOGIE

# KOMPONENTY IMUNITY

- Anatomická a mukociliární bariéra
  - Anatomické defekty v HCD – aspirační syndromy (GERD, inefektivní kašel, cizí těleso), rozštěpy, dysfunkční Eustachova trubice, adenoidní vegetace, nosní polypy ...
  - Anatomické defekty tracheobronchiálního stromu – tracheozofageální píštěl, bronchobiliární píštěl, plicní sekvestrace, cévní prstenec, tumory ...
  - Fyziologické defekty – primární ciliární dyskineze, bronchopulmonální dysplázie, alergie, chronické vystavení cigaretovému kouři ...
  - Jiné defekty – popáleniny, chronický ekzém, abusus i.v. drog ...

# KOMPONENTY IMUNITY

- Vrozená (nespecifická, neadaptivní) imunita
  - Solubilní faktory – proteiny akutní fáze, cytokiny, chemokiny, komplement, koagulační a fibrinolytické faktory, interferony
  - Buněčné faktory – neutrofily, monocyty/makrofágy, NK-buňky, eozinofily, bazofily, mastocyty
- Získaná (specifická, adaptivní) imunita
  - Buněčné faktory – B a T lymfocyty, paměťové lymfocyty
  - Solubilní faktory - protilátky

# PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE

- B-lymfocytární defekty – Klinické projevy:
  - Rekurentní pyogenní infekce (Streptokoky, stafylokoky, hemofily...)
  - Mezotitidy, sinusitidy, rekurentní pneumonie, bronchiektazie ...
  - Problémy s mykotickými a virovými nemocemi málo pravděpodobné
  - Minimální růstové opožďení
  - Kompatibilní s dožitím se dospělého věku, resp. Několik let od nástupu obtíží



# PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE

- T-lymfocytární defekty – Klinické projevy:
  - Rekurentní infekce spíše oportunistickými nebo méně virulentními organizmy – kvasinky, viry, protozoa
  - Časté růstové opoždění, malabsorpce, průjmy
  - Možná fatální reakce na očkování proti TBC (BCG vakcína)
  - Vysoká incidence malignit
  - Zřídka dožití se batolecího nebo předškolního věku

# PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE

- Defekty komplementu – Klinické projevy:
  - Rekurentní bakteriální infekce extracelulárními G<sup>+</sup> bakteriemi – Streptokoky, stafylokoky, hemofily...
  - Sklony k rekurentním infekcím meningokokem (*Neisseria meningitidis*)
  - Vyšší incidence autoimunitních onemocnění
  - Těžké a rekurentní kožní infekce a infekty dýchacích cest
  - Angioedém

# PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE

- Defekty neutrofilů – Klinické projevy:
  - Rekurentní kožní infekce – stafylokoky, pseudomonády, E. coli, aspergilózy
  - Podkožní, lymfonodulární, jaterní a plicní abscesy
  - Běžné kostní a kloubní infekty
  - Absence hnisu v místě infekce, špatné hojení ran

# SEKUNDÁRNÍ IMUNODEFICIENCE

- Virové infekce – HIV (destrukce CD4+ lymfocytů), spalničky, rubeola, chřipka ...
- Metabolické poruchy – diabetes mellitus, malnutrice, srpkovitá anémie, deficit zinku či vitaminů, popáleniny
- Zvýšené ztráty bílkovin – nefrotický syndrom, protein-losing enteropatie
- Další – prematurita, imunosupresivní léčba (kortikoidy, radioterapie...), malignity (leukémie, lymfomy), získaná asplenie, získaná neutropenie, transplantace kostní dřeně, autoimunity, sarkoidóza

# LYMFOCYTÁRNÍ DEFICITY

- B-lymfocyty –
  - Agammaglobulinémie (AR, X-vázaná - častější) – bez tvorby specifických protilátek;
  - Common variable immunodeficiency (CVID) – rozvinutí hypogammaglobulinemie po období původně normální funkce imunity – nejčastěji 2.-3. dekáda života
  - Selektivní IgA deficience – cca 1 z 500 lidí, může být asymptomatická, nebo častější sinopulmonální infekty, potravinové alergie, autoimunity, céliakie

# LYMFOCYTÁRNÍ DEFICITY

- T-lymfocyty –
  - Kombinované imunodeficiencie – poškození T-buněk často vede ke kombinovaným imunodeficitům, jelikož T-buňky poskytují důležité signály pro diferenciaci B-buněk.
  - Hyper-IgM syndrom (AR, X-vázaný) – normální nebo zvýšené IgM při nízkých IgA,E,G
  - Severe combined immunodeficiency (SCID) – kombinované těžké defekty T i B-buněk, těžké neprospívání, agresivní bakteriální infekce, chronické mykotické a virové infekty, časté kožní nemoci podobné ekzému
  - DiGeorge syndrom (CATCH 22 sy.) – **C**ardiac abnormalities, **A**bnormal facies, **T**hymic hypoplasia, **C**left palate, **H**ypocalcemia – hypoplazie tymu vede k chybné nebo minimální maturaci T-lymfocytů (thymocytů)
  - Wiskott-Aldrich sy (X-vázan) – triáda symptomů – trombocytopenie (krvácivé projevy), ekzém, rekurentní infekce, spojeno s gingivitidou a periodontitidou, krvácení v orální dutině

# DEFICIT NEUTROFILŮ

- Neutropenie
  - Těžká kongenitální neutropenie (Kostmann sy) – porucha v diferenciaci myelocytu
  - Shwachman-Diamond syndrom – insuficience pankreatu a kostní dřeně
  - Izoimunitní neutropenie - specifické protilátky proti neutrofilům matky prochází transplacentární bariérou a vážou se na antigeny neutrofilů plodu/novorozence – tranzientní porucha
  - Autoimunitní neutropenie – tvorba autoprotištětek proti neutrofilům, věk 5-24 měsíců, spontánní rezoluce do 6 měsíců až 4 let
  - Sekundární: poškození kostní dřeně léky, radiací ..., deficit kys. Listové a B12

# DEFICIT NEUTROFILŮ

- Migrace neutrofilů
  - Deficit adheze leukocytů (LAD-I, LAD-II, LAD-III) – chyba ve vazbě neutrofilů na buňky endotelu a migrace do tkání – neutrofilie v krvi, bez hnisu v místě infekce
- Dysfunkce neutrofilů – relativně vzácné dědičné nemoci
  - Chronická granulomatozní nemoc – neutrofilie nejsou schopny oxidačního vzplanutí - lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, chronické průjmy, neprospívání, anémie, abscesy



# DEFICIT KOMPLEMENTU

- Aktivace komplementu –
  - 1. klasická cesta,
  - 2. alternativní cesta,
  - 3. lektinová cesta

# DEFICIT KOMPLEMENTU

- Aktivace komplementu – 1. klasická cesta, 2. alternativní cesta, 3. lektinová cesta
- Nemoci asociované s poruchami komplementu:
  - C1q, C1r, C2, C4 – SLE, Glomerulonefritidy, G+ bakteriální infekce
  - C3 – rekurentní bakteriální infekce, vzácně SLE nebo glomerulonefritida
  - C5-9 – rekurentní meningokokové infekce
  - C1 inhibitor - ???

# DEFICIT KOMPLEMENTU

- Aktivace komplementu – 1. klasická cesta, 2. alternativní cesta, 3. lektinová cesta
- Nemoci asociované s poruchami komplementu:
  - C1q, C1r, C2, C4 – SLE, Glomerulonefritidy, G+ bakteriální infekce
  - C3 – rekurentní bakteriální infekce, vzácně SLE nebo glomerulonefritida
  - C5-9 – rekurentní meningokokové infekce
  - C1 inhibitor – Hereditární angioedém

# DEFICIT KOMPLEMENTU

- Aktivace komplementu – 1. klasická cesta, 2. alternativní cesta, 3. lektinová cesta
- Nemoci asociované s poruchami komplementu:
  - C1q, C1r, C2, C4 – SLE, Glomerulonefritidy, G+ bakteriální infekce
  - C3 – rekurentní bakteriální infekce, vzácně SLE nebo glomerulonefritida
  - C5-9 – rekurentní meningokokové infekce
  - C1 inhibitor – Hereditární angioedém
  - Properdin – rekurentní infekce, vážné meningokokové infekty
  - Faktor H, MCP – glomerulonefritidy, atypický HUS

# AUTOINFLAMATORNÍ NEMOCI

- Soubor nemocí, kde dochází ke zdanlivě nevyprovokované inflamaci, přičemž chybí autoimunitní, nebo infekční podklad.
  - Dědičné – např. TNF-superfamily associated periodic syndrome (TRAPS), familiární středozezemská horečka
  - Nedědičné – Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenopathy syndrom (PFAPA sy), chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome (CINCA sy)

# PROJEVY IMUNODEFICITU V DUTINĚ ÚSTNÍ

- Nejčastější zachycené imunodeficity – 50% humorální, z toho nejvíc selektivní IgA deficit,
- V pediatrické populaci projevy nejčastěji: rekurentní aftózní stomatitida, rekurentní herpes labialis, nemoci jazyka (povleklý, geografický, fisura), orální léze jako kousnutí, ulcerace, orofaryngeální kandidóza
- Všechny tyto projevy se mohou ve zvýšené frekvenci objevovat i u zdravé populace!
- Při periodontitidě myslet na WAS, DiGeorge sy, Ataxia teleangiectasia
- Při chronické orální kandidóze myslet na Hyper-IgE sy! + ekzém, stafylokové abscesy v podkůží i v orgánech

# STOMATOLOGICKÁ PÉČE O DĚTI S PRIMÁRNÍM IMUNODEFICITEM

- Pečlivě odebrat anamnézu, včetně farmakologické, předešlých hospitalizací a infekcí
- Před větším zákrokem nutná kontrola krevního obrazu s diferenciálem – leukocyty, trombocyty
- Konzultace výsledků a schopnosti podstoupit zákrok v anestezii s ošetřujícím imunologem
- Agresivní preventivní zubní péče – poučení správném čištění, konzultace nutričním terapeutem, pravidelná aplikace fluoridového gelu
- Pre- a postprocedurální antibiotická profylaxe – možná nutnost změny z chronické ATB léčby vzhledem k možnému vzniku rezistentních kmenů – konzultace s mikrobiologem/infektologem
- Správná diagnostika a agresivní léčba již vzniklých infekcí v dutině ústní – nutný průkaz konkrétní etiologie – kultivace, sérologie. Např. – u imunodeficientních pacientů může herpetická infekce vypadat jako rozsáhlá aftózní stomatitida.