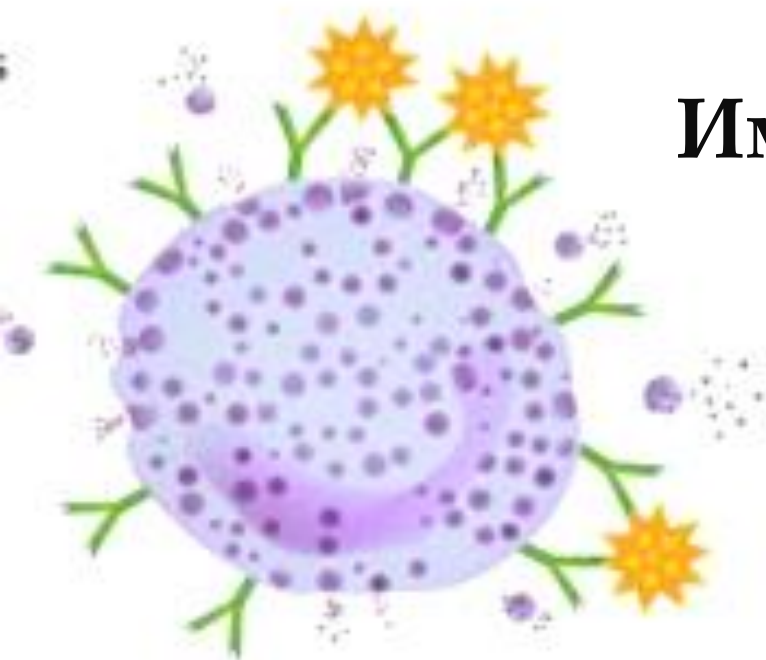


НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 2

(ДРУГА НЕДЕЉА)



Имунска основа алергијских
болести

Уртикарија и анафилакса

Алергијске болести су честе, око 20-30% људи болује од неких облика алергије ...

Фактори ризика за настанак алергијских болести

Атопија

Животно доба-чешће код деце него код одраслих

Величина породице-ређе се јавља у великим породицама

Редукција инфекција у развијеним земљама- хипотеза хигијене

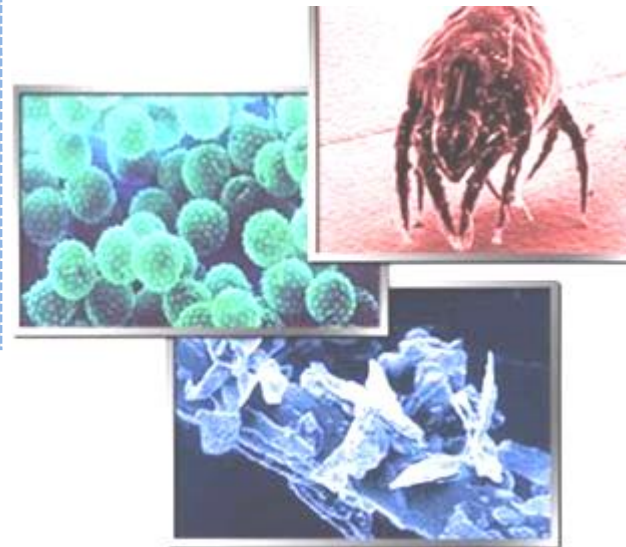
Пушење-активно и пасивно

Повећано излагање антигену

Утицај дијете- лоша интраутерина исхрана


Особине инхалираних алергена

Особине инхалираних алергена који промовишу развој Th2 лимфоцита важних у синтези IgE	
Протеин, често је везан за угљ. хидрате	Само протеини индукују Th2 имунски одговор
Ензим. активан	Алергени су често протеазе
Мале дозе	Фаворизују активацију CD4+ T Ly који секретују IL-4
Мала молек. тежина	Лако дифундује кроз слузницу
Изузетно растворљив	Лако се одваја од партикуле
Стабилан	Опстаје у сасушеним партикулама
Садржи пептиде који се везују за II класу МНС	Неопходан за активацију Th0 лимфоцита

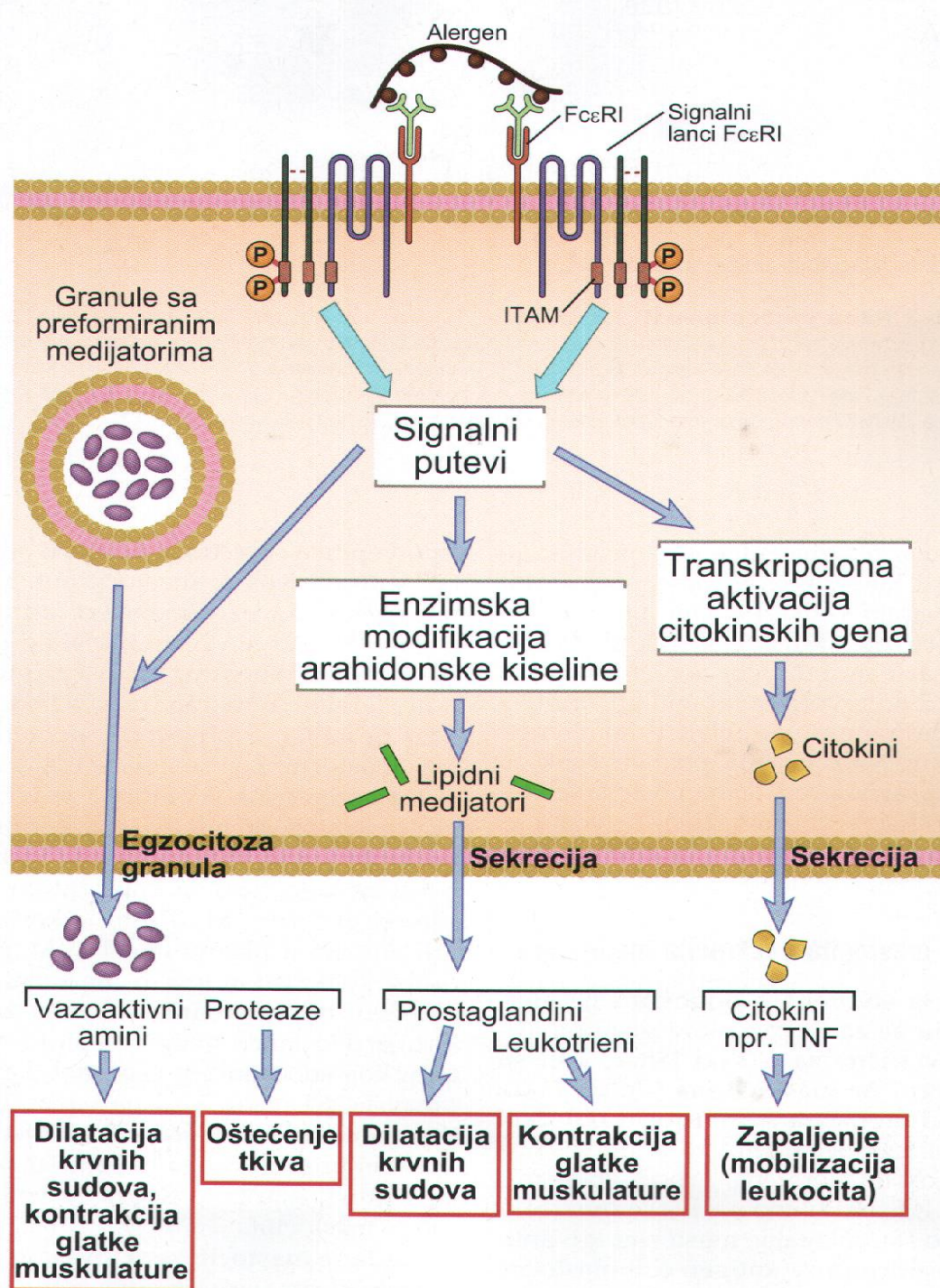


Преосетљивост I типа (Рана преосетљивост)

- рана преосетљивост = алергија

Ag + IgE + мастоцит  брза реакција крвних судова (вазодилатација) и глатке мускулатуре (констрикција), запаљење.

У високој концентрацији, IgE служи као “окидач” активације мастоцита и базофила.



Алерген унакрсно повезује више површинских IgE што за последицу има инфлукс јона калцијума у ћелију и експлозивну **дегранулацију мастоцита** при чему се ослобађају преформирани медијатори (хистамин, хепарин и протеазе)

Новосинтетисани медијатори који настају метаболизмом арахидонске киселине су: **простагландини** и **леукотријени**.

Мастоцити ослобађају **цитокине** и **хемокине** (IL-8 и RANTES).

Активација мастоцита за последицу има различите ефекте у различитим ткивима

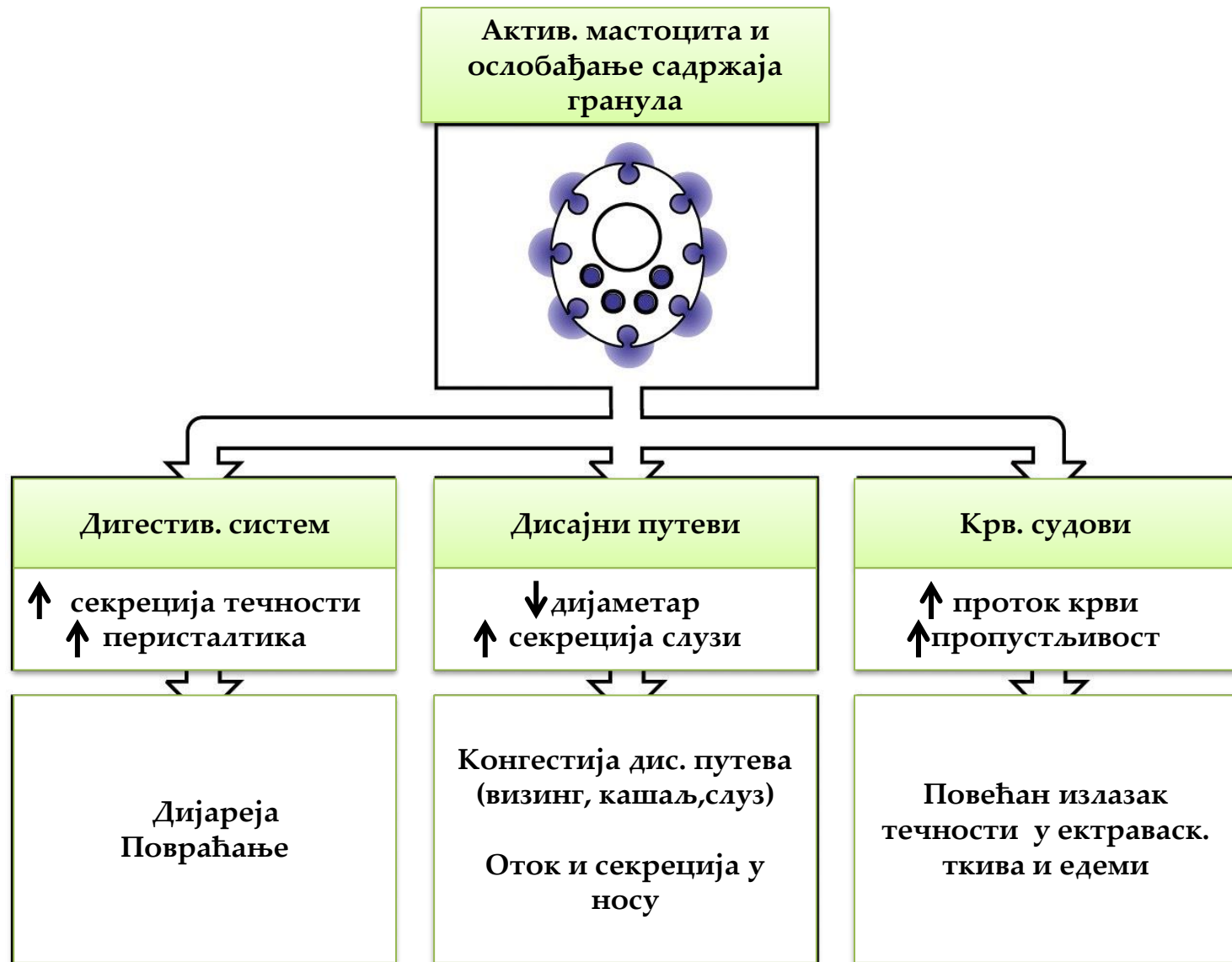


Figure 13-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Који ће мастоцити бити активирани зависи од пута уласка алергена...

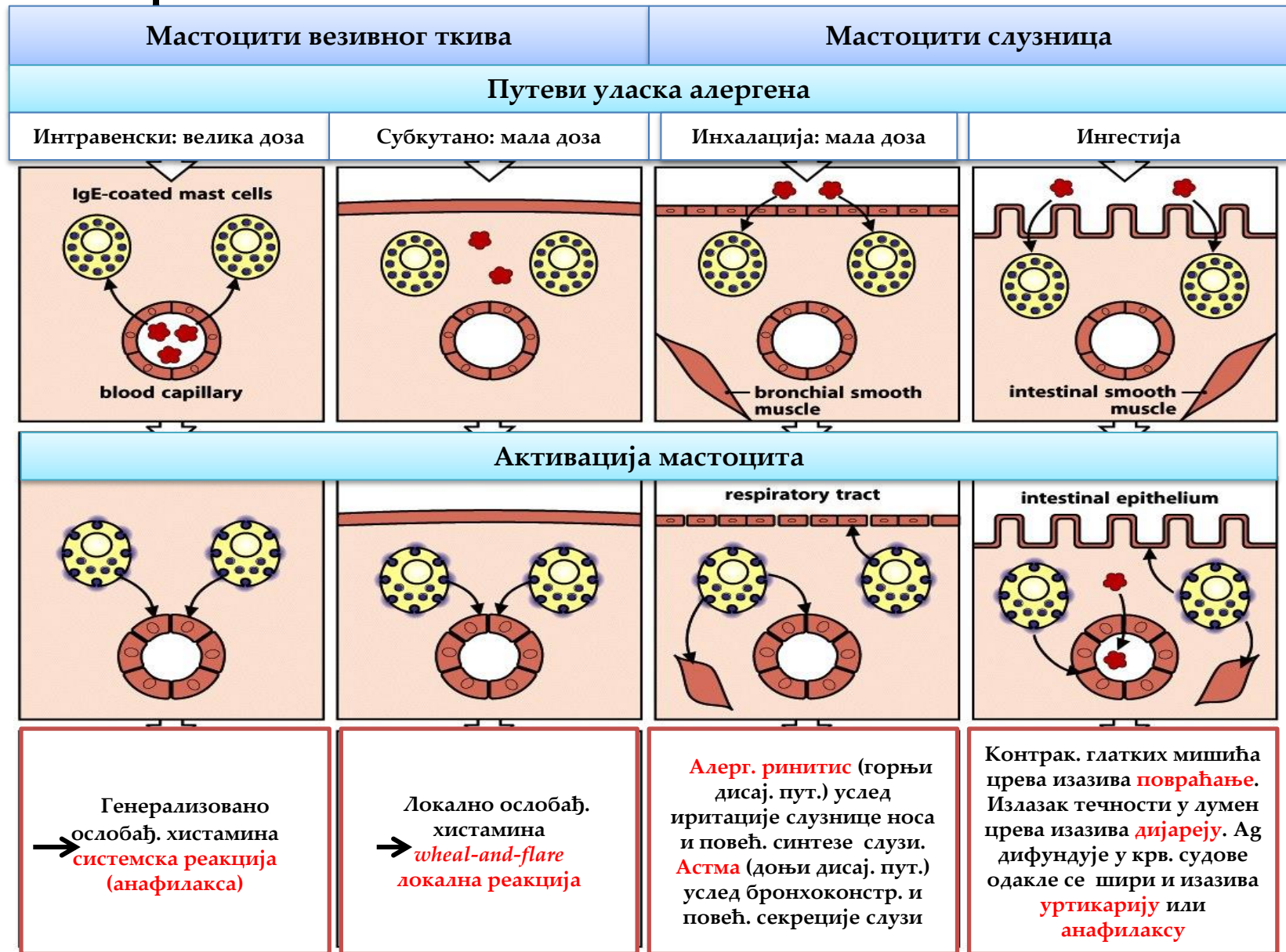
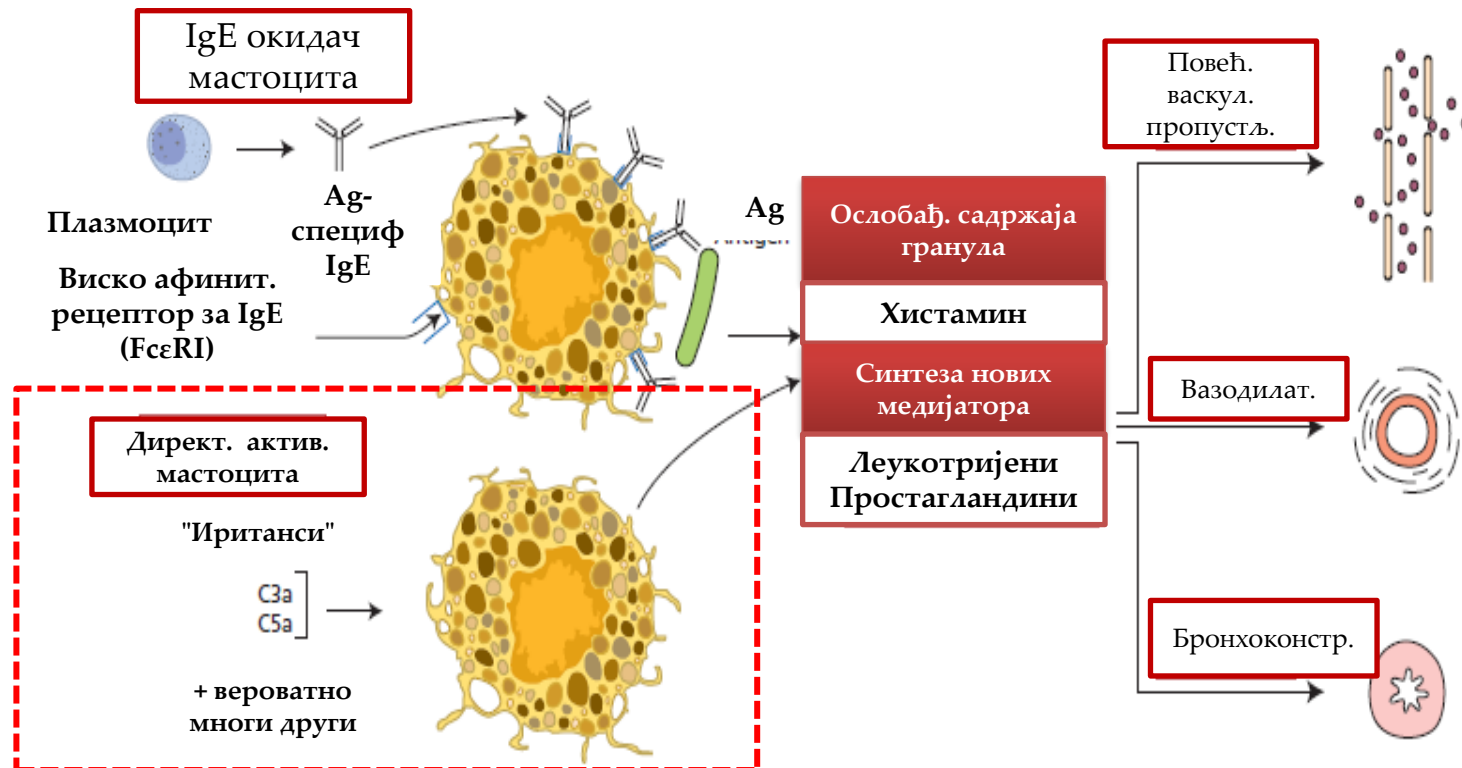


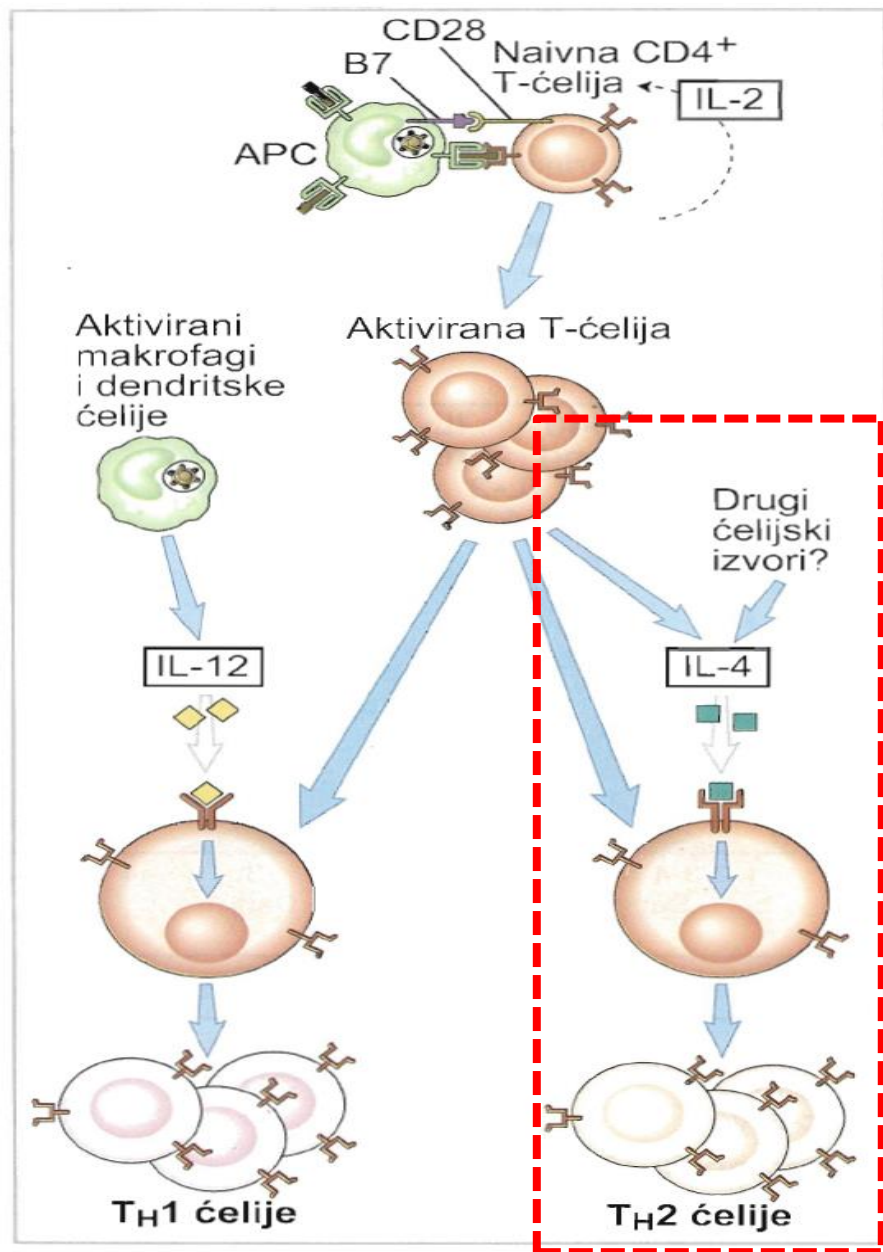
Figure 13-15 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Нису све брзе клиничке манифестације резултат дегранулације мастоцита индуковане IgE.

Тартразин и конзерванси индукују астму или уртикарију код осетљивих особа што је вероватно последица директне активације базофила или мастоцита.



Атопија

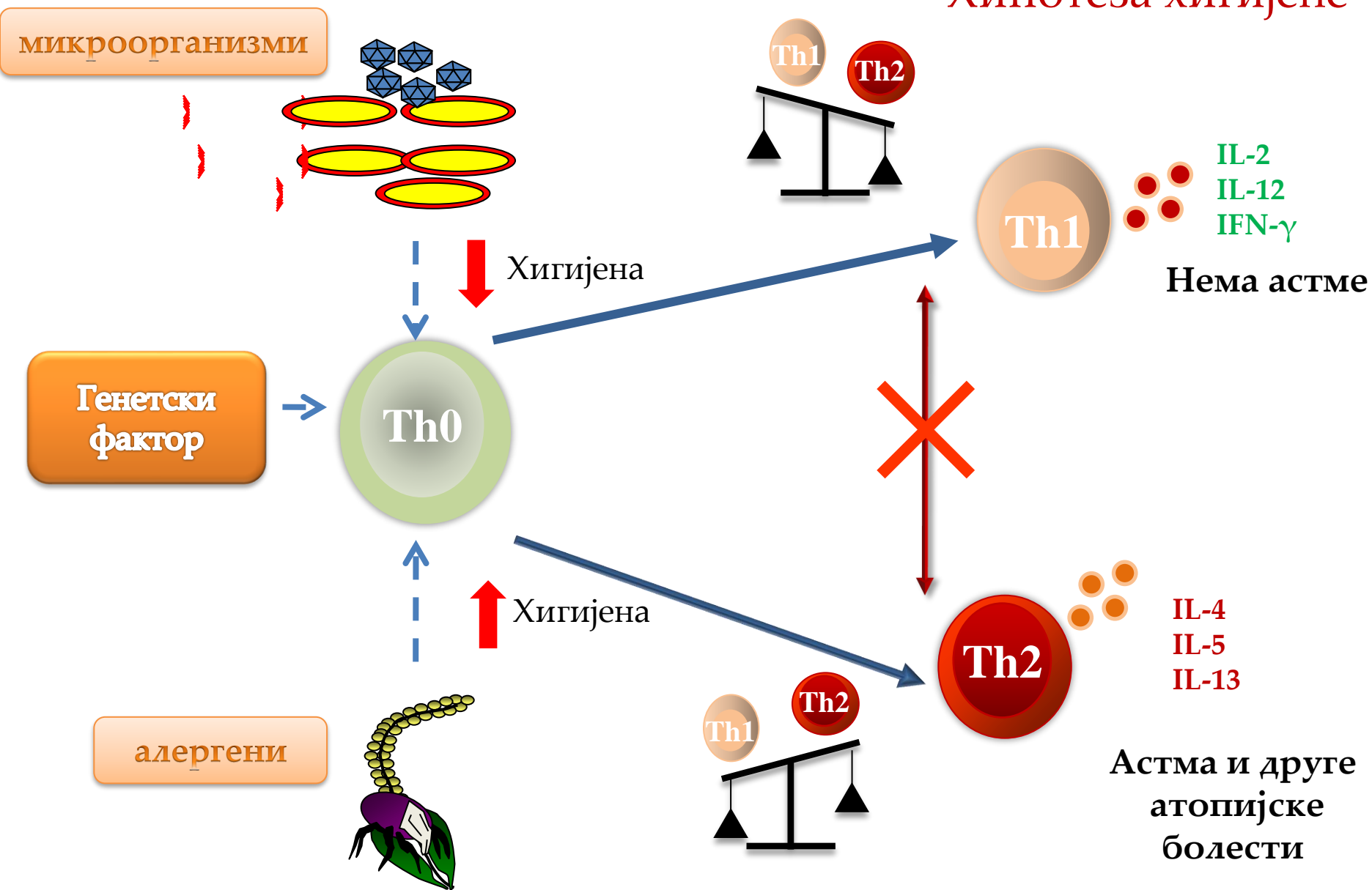


Атопијска конституција је урођена склоност имунског система да на уобичајене антигене из спољашње средине реагује активацијом Th2 лимфоцита што за последицу има прекомерну продукцију IgE.

... Склоност ка атопијским поремећајима је под **генетском контролом** и претпоставља се да је више гена одговорно за овај поремећај

....Фактори спољашње средине такође играју значајну улогу у развоју алергијских обољења...

“Хипотеза хигијене”



Анафилакса

Анафилакса је пример најдраматичније реакције ране преосетљивости, а јавља се код особа које су претходно сензибилисане на одређени алерген...

...Ради се о генерализованој дегранулацији мастоцита.

Орган	Манифестације
Кардиоваскуларни систем	Кардиоваскуларни колапс
Респираторни систем	Бронхоспазам Едем ларинкса
Кожа	Еритем Ангиедем Уртикарија
Гастроинтестинални систем	Повраћање Дијареја

Најчешћи узроци анафилаксе

Ујед пчеле и осе
Храна
Лекови
Латекс гуме

Алергија на **латекс гуме** постаје све чешћа; идентификовано је неколико ризичних група...

Високо ризичне групе

- Здравствени радници (ризик око 5-10%)
особље у операционој сали
жене
атопичари
- Радници у индустрији гуме (ризик око 5-10%)

Високо ризични латекс продукти

- Хируршке латекс рукавице
- Латекс гумене рукавице за употребу у домаћинству
- Катетери и тубе за клистирање



Анафилактоидна реакција

Анафилактоидна реакција је реакција која **личи на анафилаксу...**

...Ова реакција **није посредована IgE.**

Анафилактоидна реакција није имунски специфична, и **није потребна претходна сензибилизација на супстанцу.**

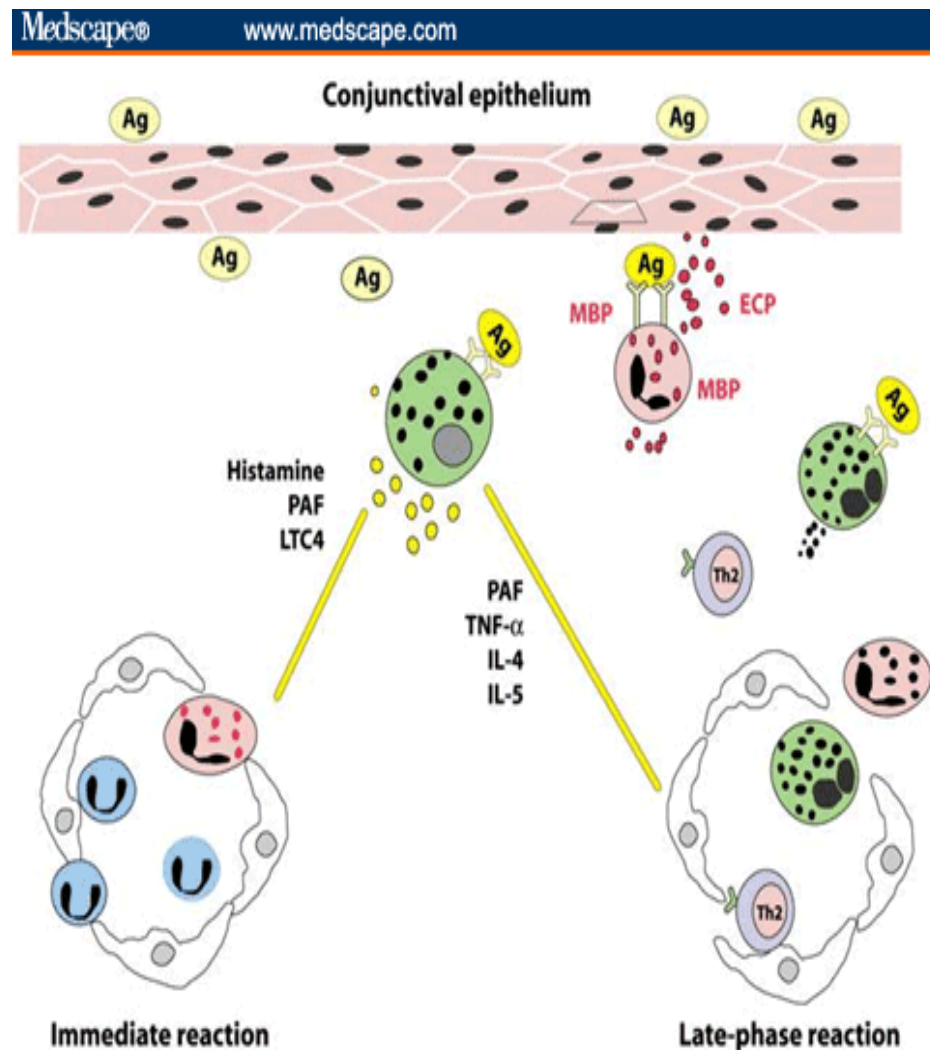
... Супстанце индукују анафилактоидну реакцију тако што или директно делују на мастоците или алтернативном активацијом система комплемента активирају мастоците.

Алергијски конјунктивитис

-Сезонски конјунктивитис-

Сезонски конјунктивитис је најчешћи и углавном се јавља код деце и младих особа.

У патогенези овог обољења су укључени IgE специфични за антиген. Овакви IgE се везује за мастоците у конјунктиви где покрећу локалну алергијску реакцију.....



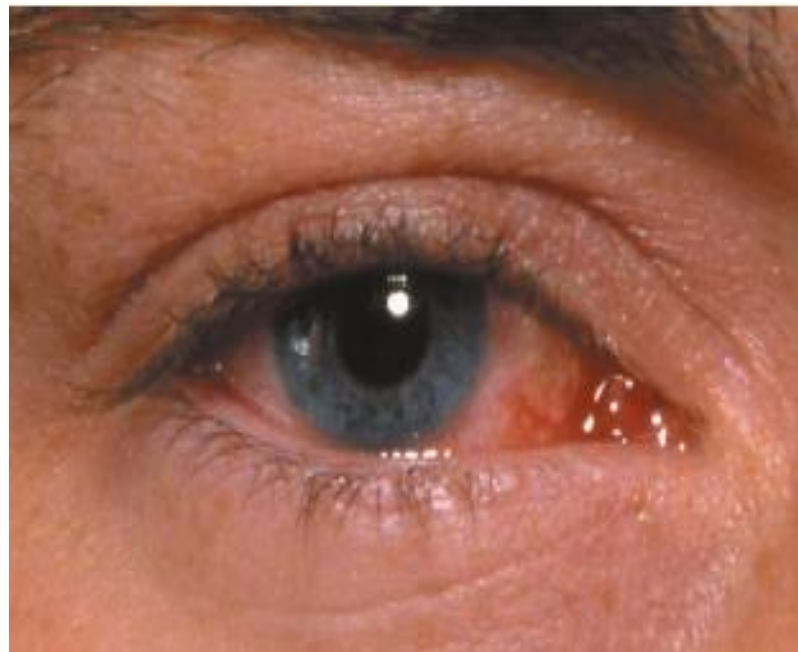


Јављају се:

свраб

црвенило

прекомерно лучење суза



-Пролећни конјунктивитис-

Пролећни конјунктивитис је тежи облик конјунктивитиса који перзистира током читаве године (са погоршањима у пролеће).

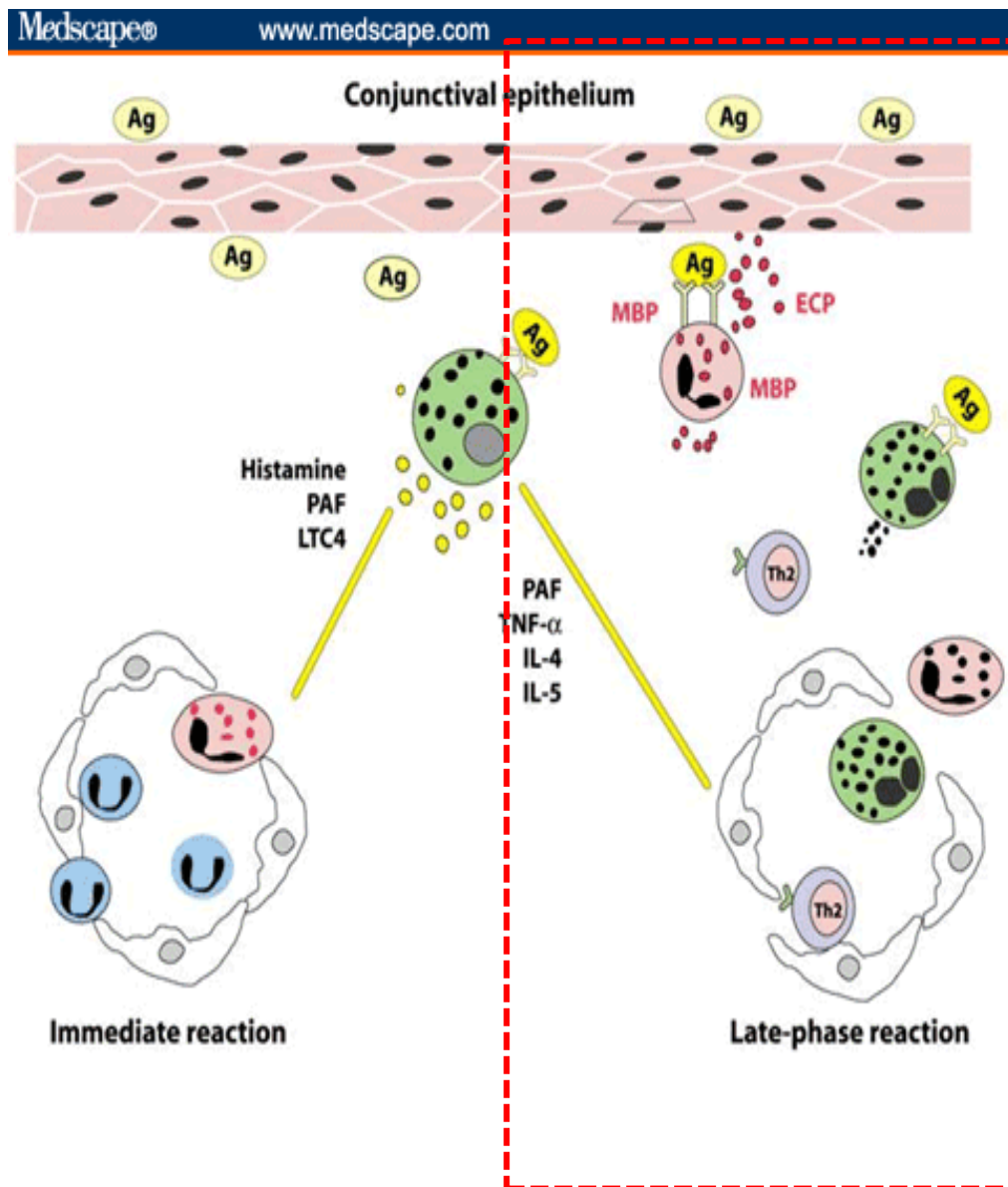
Јавља се код младих (обично траје 3-5 година) и карактеришу га **црвенило ока**, **фотофобија**, **свраб** и **секреција**.

На конјунктиви горњег капка формира се **џиновска папила**



Често је удружен са атопијским болестима (екцемом и астмом) и већина оболелих имају висок ниво IgE у серуму, а уз то IgE се детектује и у сузама.

Пролећни конјунктивитис највероватније је резултат касне фазе реакције преосетљивости I типа.



Алергије респираторног система

1. Алергијски ринитис



Сезонски алергијски ринитис се зове и поленска кијавица.

Манифестује се **ринорејом, кијањем и опструкцијом носа** након излагања алергену.

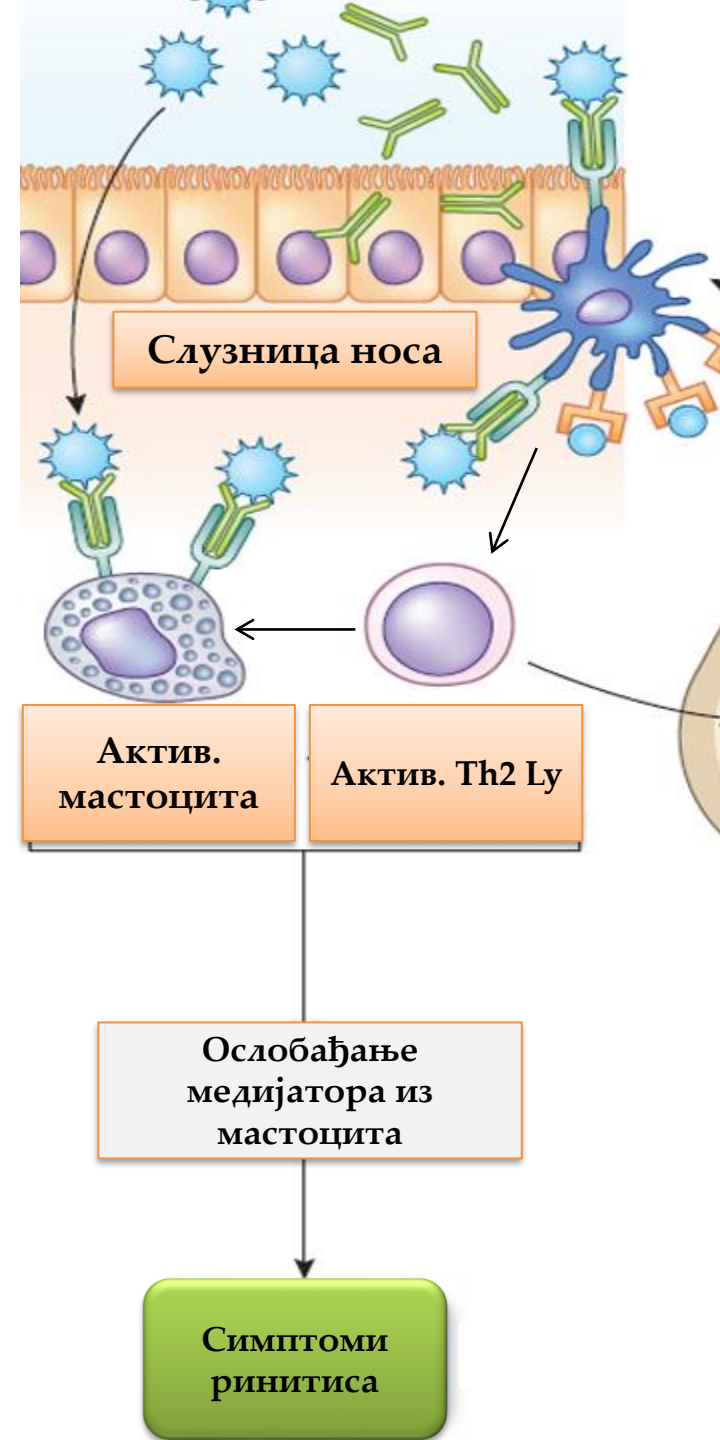
Код особа са хроничним симптомима развијају се синуситис, тешка упала средњег уха и конјунктивитис, као и губитак чула мириса.

Када је каузални антиген присутан током целе године (кућна гриња...) особе болују од **целогодишњег** алергијског ринитиса.

Алергијски ринитис је последица активације мастоцита у слузници носа алергенима, као што је полен. ..

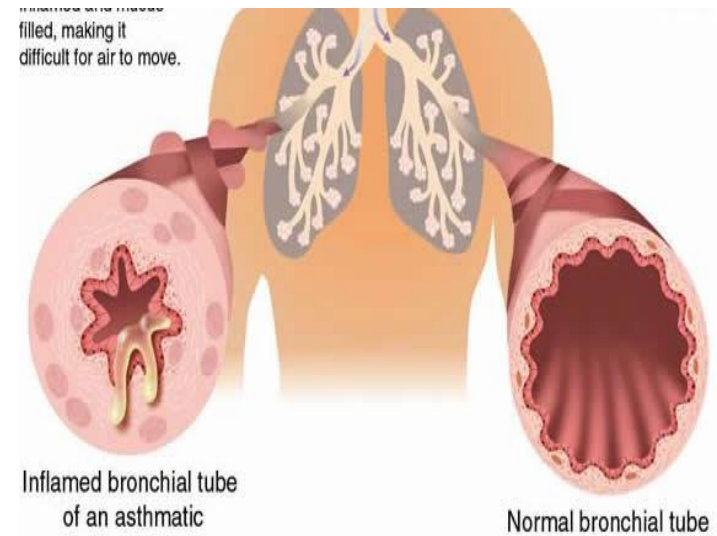
...Полен ослобађа солубилне протеине који дифундује кроз слузницу носа и покрећу алергијску реакцију.

Јављају се интензиван свраб и кијање, локални едем уз опструкцију носних путева, секреција из носа богата еозинофилима и иритација назалне слузнице, што је све **последица деловања хистамина**.



2. Астма

Астма је **запаљенска болест** дисајних путева а манифестује се понављаним нападима свирања у грудима (визингом), отежаним дисањем и кашљем.



Овај синдром карактеришу:

- ✓ **генерализована али реверзибилна опструкција дисајних путева**
- ✓ **хиперреактивност (преосетљивост) бронхија**
- ✓ **инфламација дисајних путева**

Етиологија астме

Астма је изузетно хетерогена болест, и резултат је комплексних интеракција различитих фактора, а нарочито генетских фактора и фактора средине.

ФАКТОРИ ДОМАЋИНА:

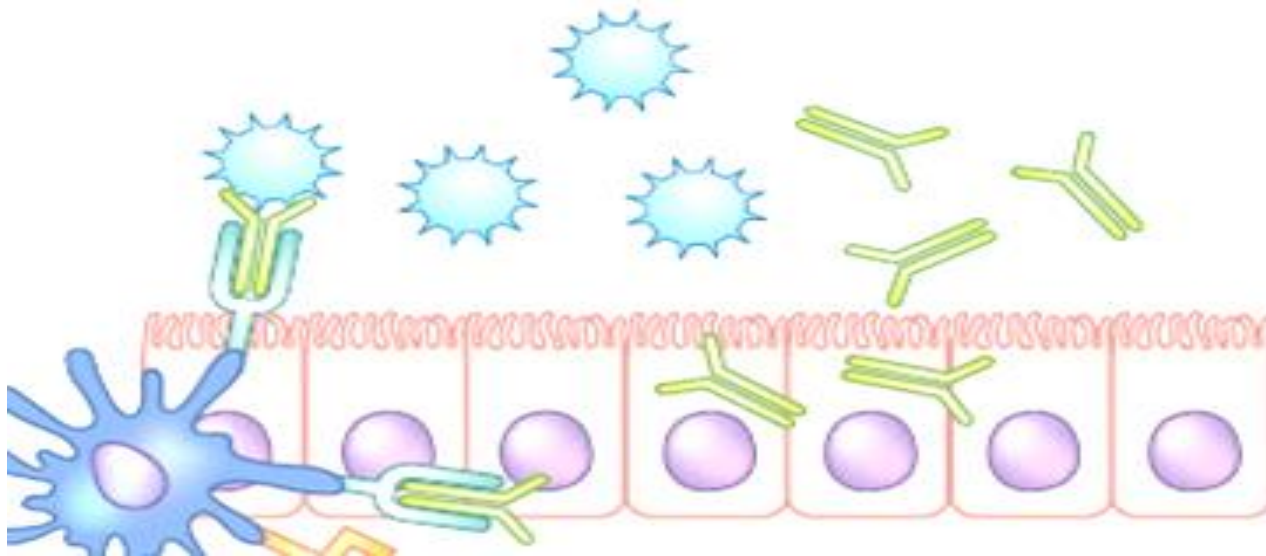
Генетски фактор
Атопија
Повећана осетљивост
бронхија

ФАКТОРИ СРЕДИНЕ:

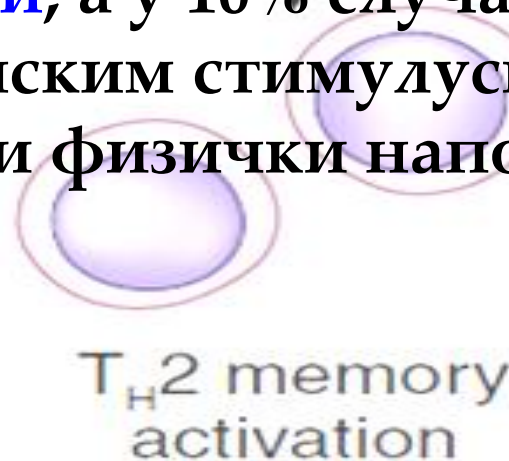
Алергени
Професионална
изложеност
Загађеност ваздуха

"ОКИДАЧИ" (СТИМУЛИСИ):

Вирусне инфекције
горњих дисајних путева
Емоционални стрес
Хладан ваздух
Физички напор и
хипервентилација
Лекови
Иританси (спрејеви и
испарења фарбе)



У око 60% случајева астма је узрокована реакцијом ране преосетљивости (**атопијска астма**), док се код 30% случајева ради о **идиопатској астми**, а у 10% случајева може бити изазвана неимунским стимулусима, као што су лекови, хладноћа и физички напор (**неатопијска астма**).

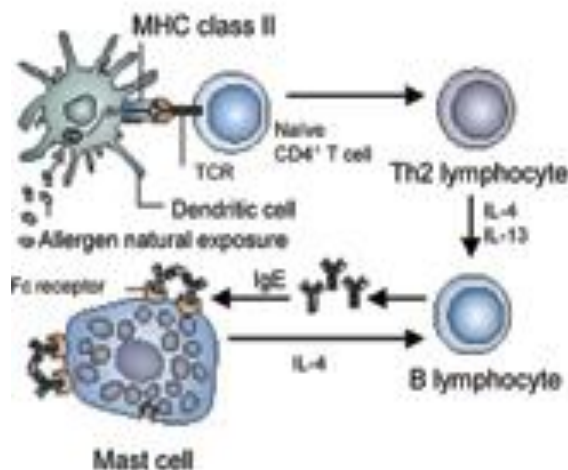


Удруженост неких гена са атопијом и астмом

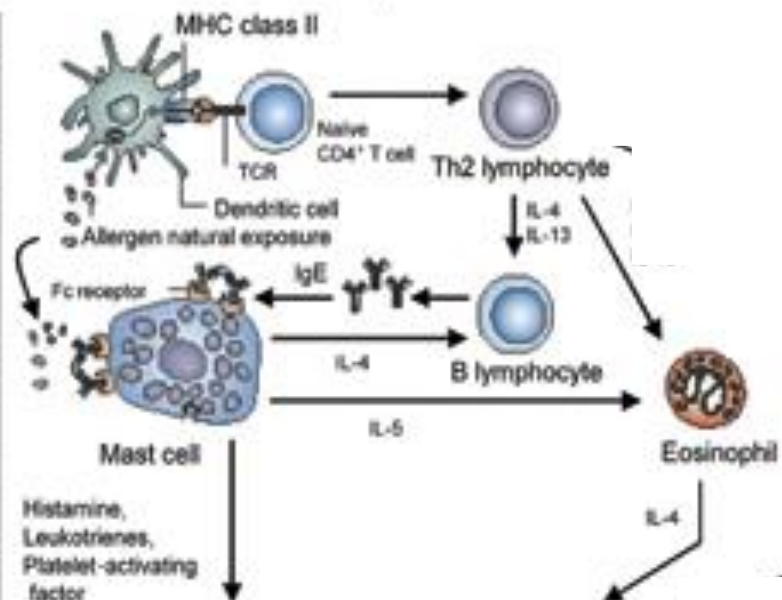
Хромозом	Гени	Потенцијална улога генских продуката у болести
5q	Гени за групу цитокина (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF), ген за CD14, ген за β 2-адренергички рецептор	IL-4 и IL-13 стимулишу синтезу IgE, а IL-5 стимулише пролиферацију и активацију еозинофила; CD14 је компонента рецептора за LPS који у интеракцији са TLR4 може да утиче на баланс између Th1 vs. Th2 одговора на антиген; β 2-адренергички рецептор регулише контракцију глатке мускулатуре бронхија
6p	Ген за II класу MHC	Неки MHC молекули II класе могу да регулишу T-ћелијски одговор на алергене
11q	Ген за β ланац Fc ϵ RI	Учествује у активацији мастоцита
12q	Ген за IFN- γ , STAT6	IFN- γ супротно делује од IL-4; STAT6 је транскрипциони фактор укључен у сигнални пут који је под утицајем IL-4
16	Ген за α ланац рецептора за IL-4	Субјединица рецептора и за IL-4 и за IL-13
20p	ADAM33	Металопротеиназа укључена у ремоделовању дисајних путева
2q	DPP10	Пептидазе које могу да регулишу дејство хемокина и цитокина

Патогенеза астме...

Сензибилизација



Поновно излагање алергену



Алергијске манифестације

Када се први пут особа изложи одређеном алергену, овај алерген препознаје наивни Т лимфоцит који затим пролиферише и диферентује у Th2 лимфоците.

Th2 лимфоцити продукују IL-4 и IL-13 којима стимулишу синтезу и IgE. IgE се везују за мастоците и сензибилишу их.

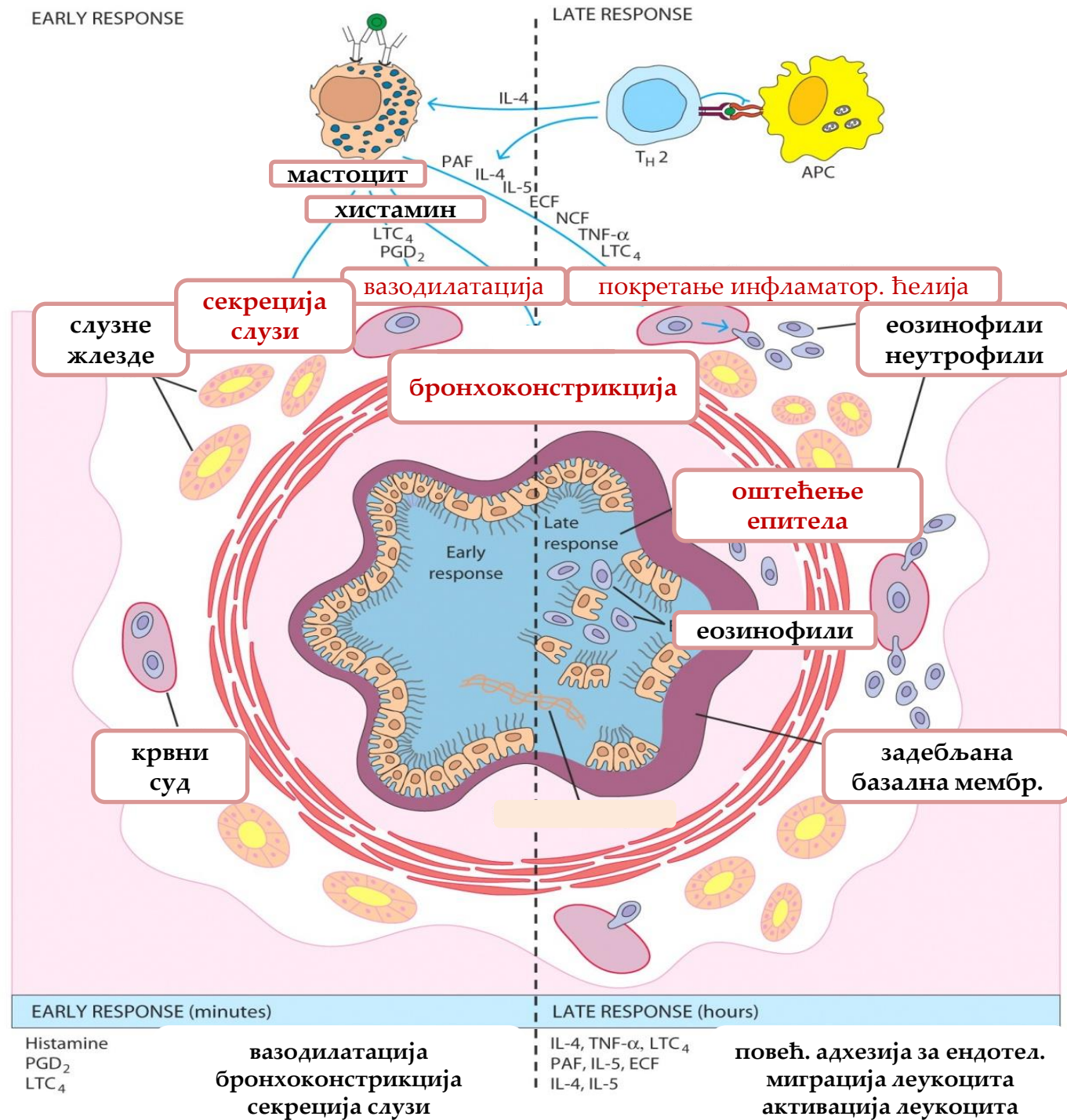
Атопијска астма започиње када претходно **сензибилисани мастоцити** у субмукози доњих дисајних путева поново дођу у контакт са истим инхалираним алергеном и при томе се активирају.

EARLY RESPONSE

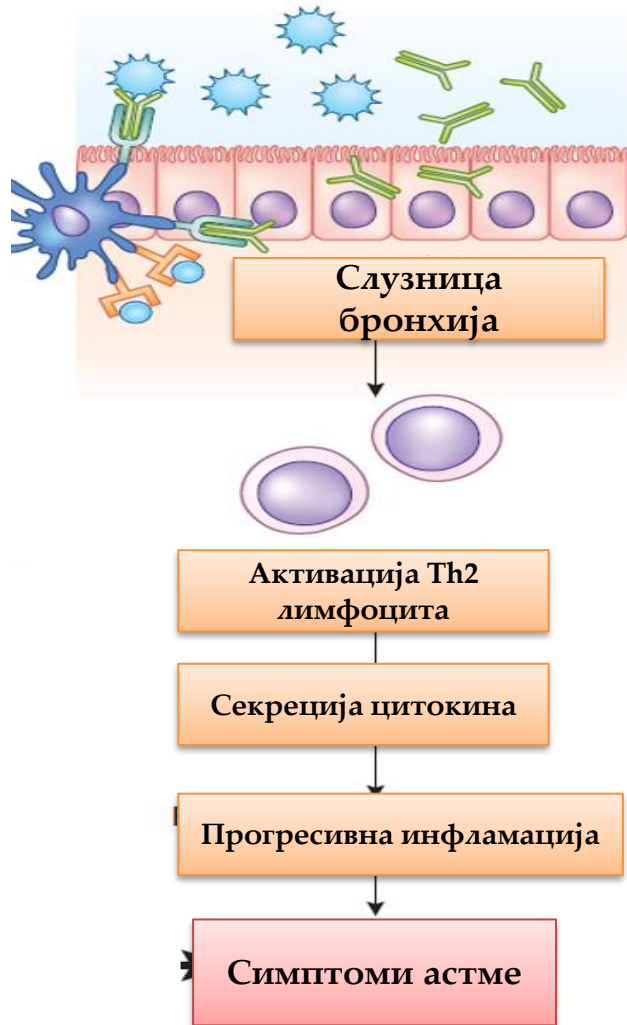
LATE RESPONSE

Рана фаза реакције I
типа преосетљивости
настаје као последица
деловања хистамина,
простагландина и
леукотријена.

Касну фазу реакције I
типа преосетљивости
одликује продукција
хемокина, цитокина и
леукотријена који
стимулишу
инфилтрацију
еозинофила, Th2
лимфоцита и
неутофила што за
последицу има ткивна
оштећења



Две важне карактеристике у патогенези астме су **инфламација** и последично **ремоделовање** дисајних путева.



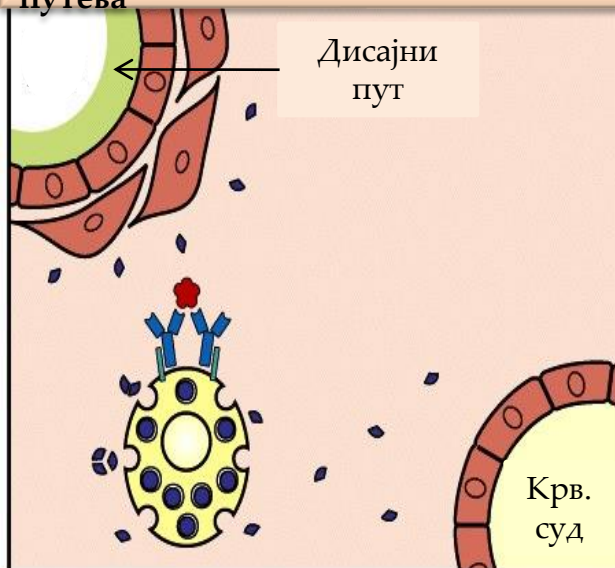
Th2 лимфоцити секретују IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α и GM-CSF.

IL-3, IL-5 и GM-CSF утичу на развој, сазревање, активацију и преживљавање еозинофила, док **IL-4, IL-5, IL-13** и **TNF- α** повећавају експресију адхезивног молекула **VCAM-1** који омогућује адхезију неутрофила, моноцита и еозинофила за васкуларни ендотел и промовише миграцију ових ћелија у ткиво

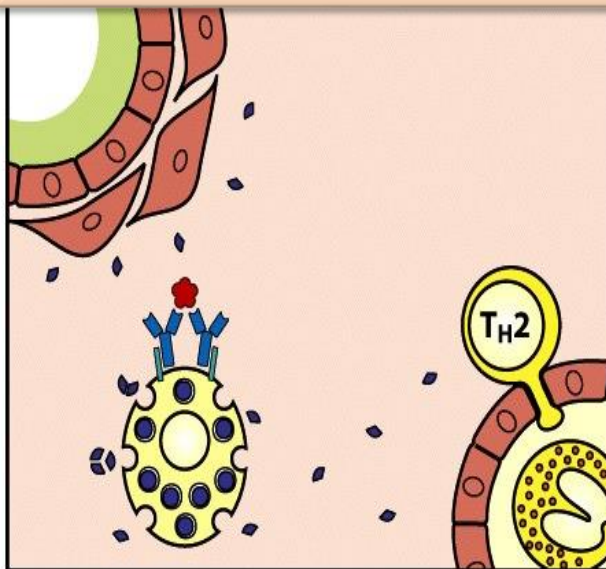
...Учесталост излагања алергенима одређује да ли ће се јавити акутна реверзибилна опструкција или ће се развити хронична алергијска реакција праћена хиперреактивношћу бронхија.

Акутна реакција

Рана фаза: Медијатори мастоцита узрокују повећану секрецију слузи и бронхоконстрикцију и на тај начин узрокују опструк. дисајних путева

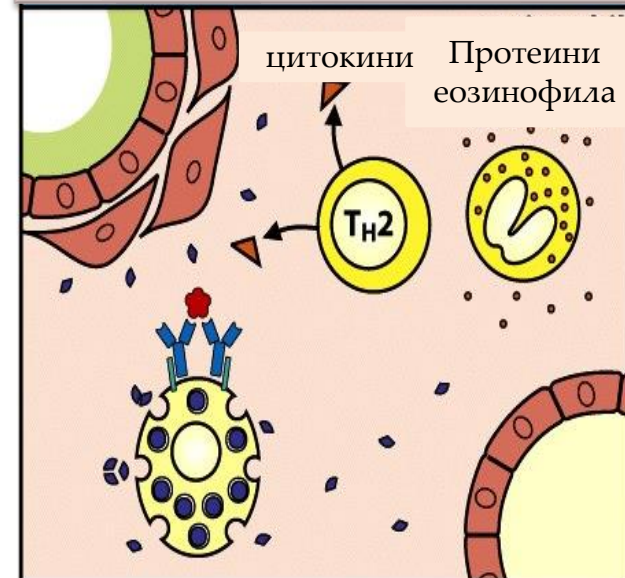


Касна фаза: Мобилизација ћелија из циркулације



Хронична реакција

Хронична инфламација у којој значајно место заузимају цитокини Th2 лимфоцита и продукти еозинофила



Касна фаза алергијске реакције је нарочито важна за настанак хроничне астме јер стимулише мобилизацију различитих леукоцита, а нарочито еозинофила и Th2 лимфоцита. Уколико алерген перзистира, ова касна фаза реакције може лако да пређе у хроничну инфламацију која се наставља без активације мастоцита.

Отуда се сматра да је у основи хроничне астме IV тип преосетљивости са истовременим присуством цитокина и Th1 и Th2 типа. **Централно место заузимају Th2 лимфоцити и еозинофили**, одговорни за иреверзибилна ткивна оштећења (ремоделовање дисајних путева).

Настала хронична инфламација траје и онда кад престане излагање алергену. Дисајни путеви асматицара су карактеристично хиперреактивни тако да и други фактори осим алергена могу да изазову асматични напад.

дакле...

...Учесталост излагања алергенима одређује да ли ће се јавити реверзибилна опструкција са акутном инфламацијом или ће се развити хронична инфламација праћена хиперреактивношћу бронхија.

При једнократном излагању алергену, симптоми астме су последица ослобађања преформираних и новосинтетисаних медијатора из мастоцита што резултује инфламацијом.

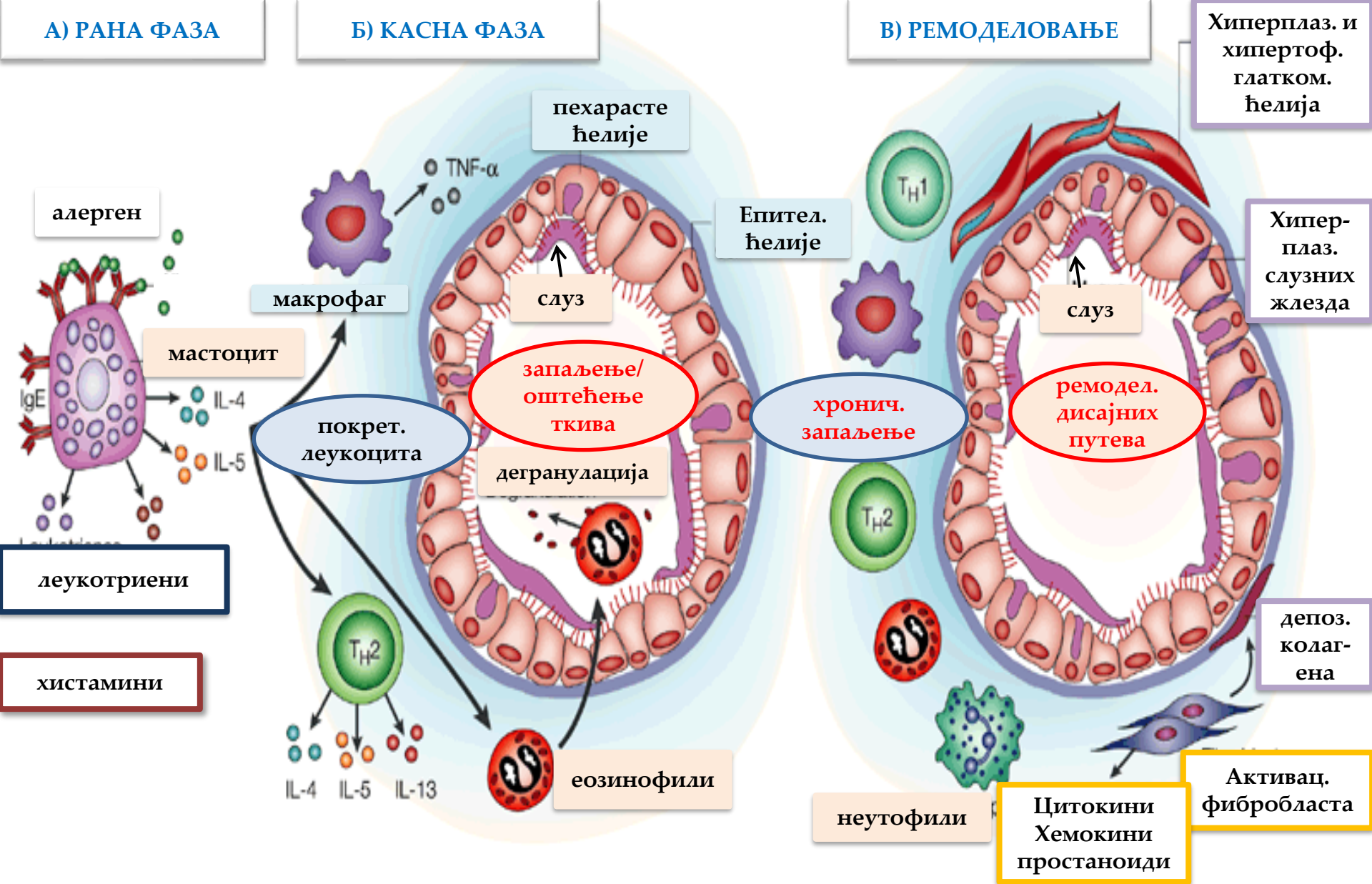
Ова инфламација се обично завршава репарационим процесима који успостављају нормалну структуру и функцију дисајних путева...

...Међутим, код хроничне астме, инфламација перзистира и узрокује хиперреактивност бронхија, као и последично ремоделовање дисајних путева одговорно за иреверзибилне патолошке промене...

А) РАНА ФАЗА

Б) КАСНА ФАЗА

В) РЕМОДЕЛОВАЊЕ



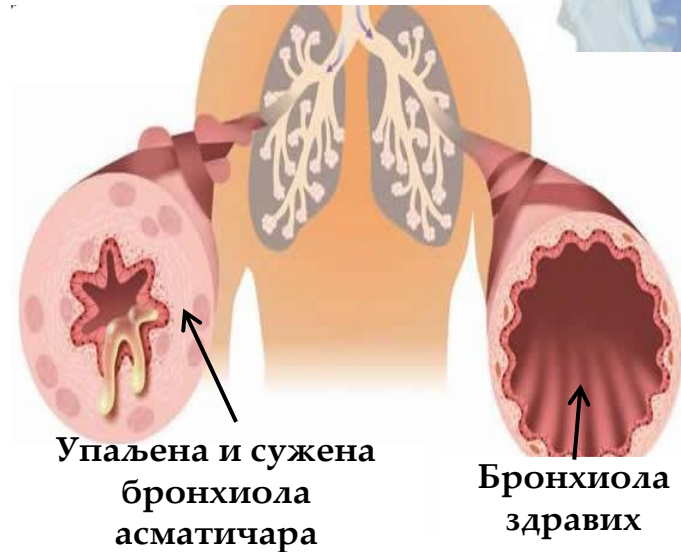
Клиничка слика...

Астма је епизодна болест са акутним егзацербацијама које су испрекидане периодима без икаквих симптома.

Карактерише је **тријас симптома**:

- недостатак ваздуха
- звиждање у грудима (визинг)
- кашаљ

Ова три симптома су обично удружена.



*Астматични напад је последица **грча глатких мишића бронхиола, отока слузнице и нагомилавања лепљиве слузи** што све заједно отежава пролаз ваздуха нарочито при експиријуму (избацивању ваздуха из плућа). Ово **задржавање ваздуха при експиријуму** резултира хипервентилацијом плућа и поремећајем плућних функција.*

Стезање у грудима и налаз радиографије код пацијената са астмом

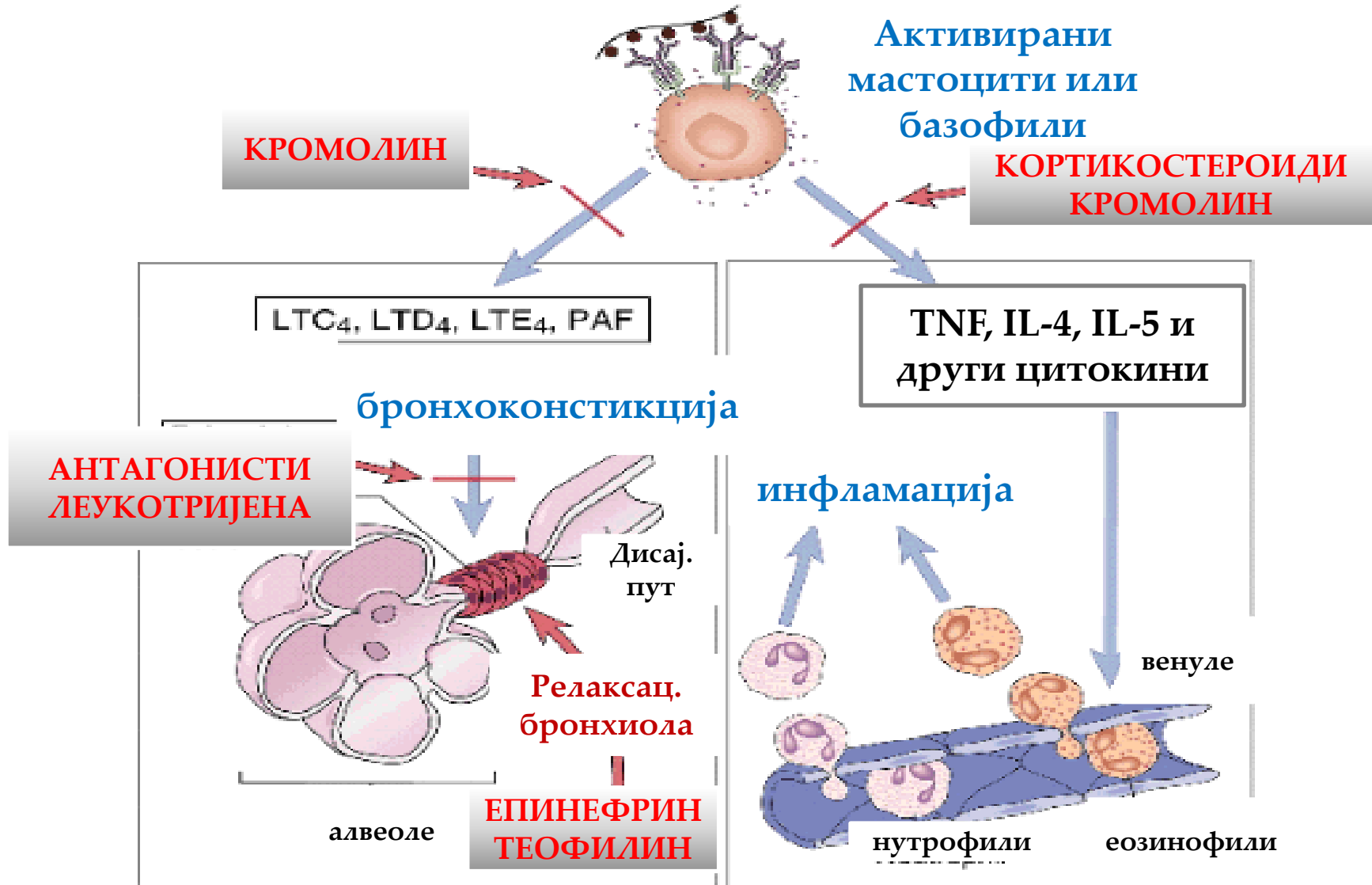


Код асматицара, дисајни путеви су запаљени а глатки мишићи бронхија су контраховани што резултује заробљавањем ваздуха и при крају издисаја повећањем резидуалног волумена плућа. Дисање при великом резидуалном волумену плућа значи више рада за мишиће и повећану потрошњу енергије; ово доводи до осећаја стезања у грудима.



Висок резидуални волумен плућа је такође узрок хипевентилације грудног коша уоченог на радиографији грудног коша. Због перибронхијалне упале на радиографском снимску уочавају се и бронхијалне сенке око дисајних путева.

Терапија...

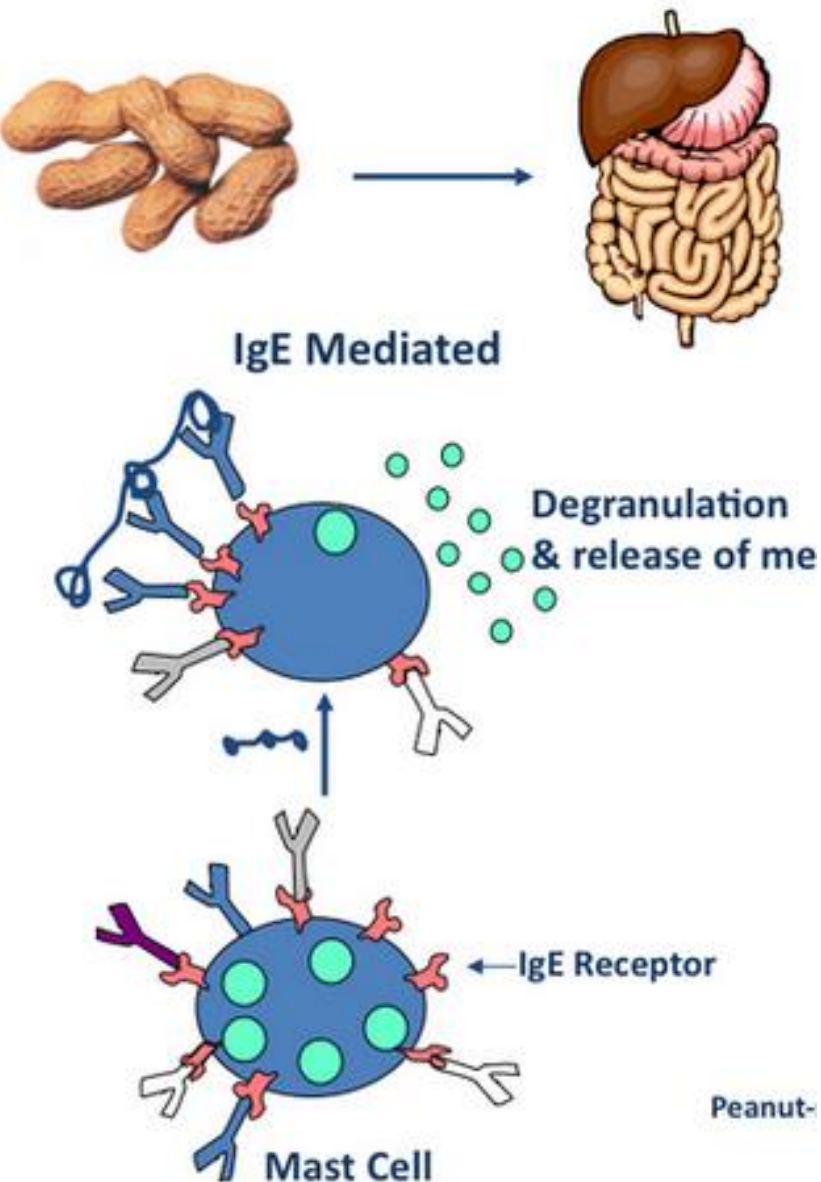


Omalizumab (Rhu-Mab-E25)

Иако је астма реверзибилна болест, тежак облик хроничне неконтролисане астме узрокује опсежно ремоделовање дисајних путева, док тежак асматични напад код неких особа може бити фаталан.

Смртност од астме алармантно расте последњих година. Фактори ризика за фаталну астму су честа терапијска употреба β 2-агониста, лоша перцепција тежине астме, припадност мањинској групи, низак социоекономски статус, адолесценција и мушки пол.

Алергија и интолеранција на храну



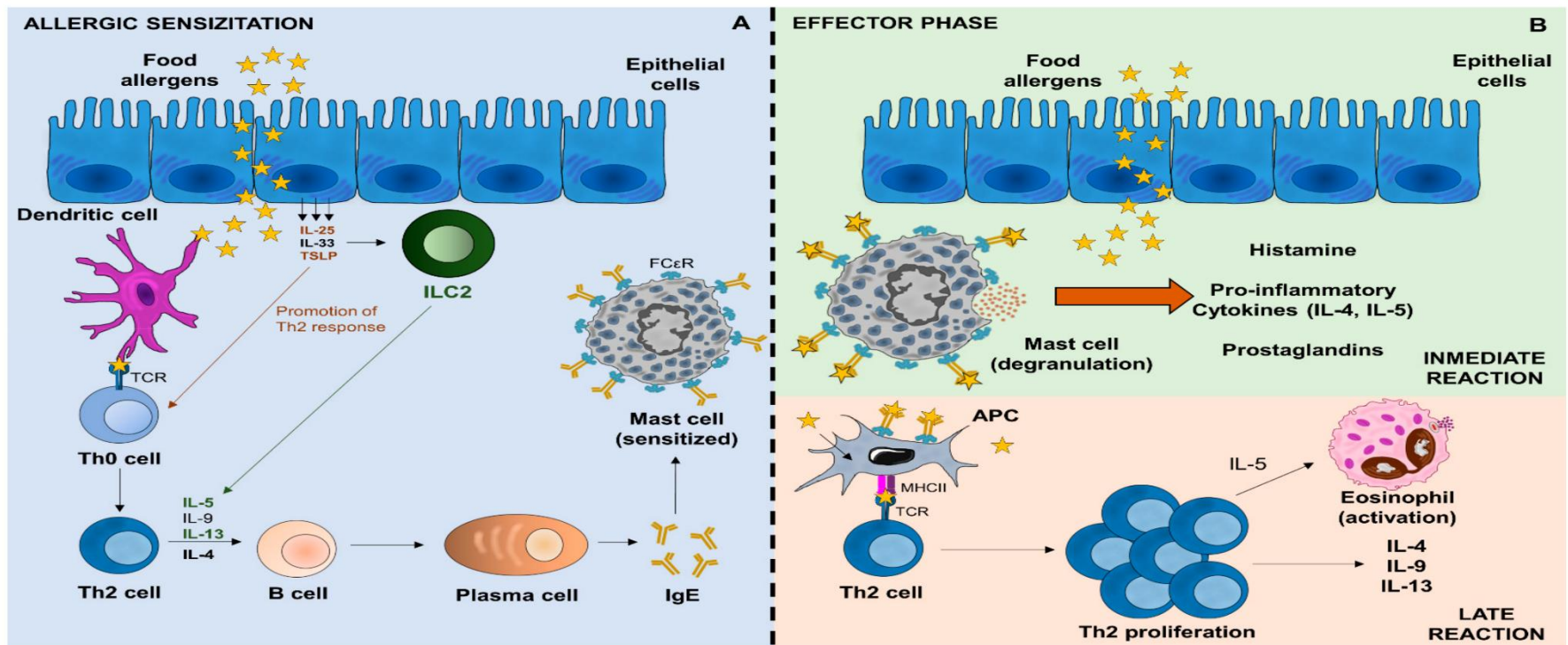
Неколико категорија штетних реакција на храну: имунске, биохемијске (услед дефицијенције ензима) и физиолошке које могу да утичу на појаву гастроинтестиналних, респираторних, кожных па чак и неуролошких симптома.

Алергија на храну - када је потврђено да је абнормална реакција на храну посредована имунским механизмима.

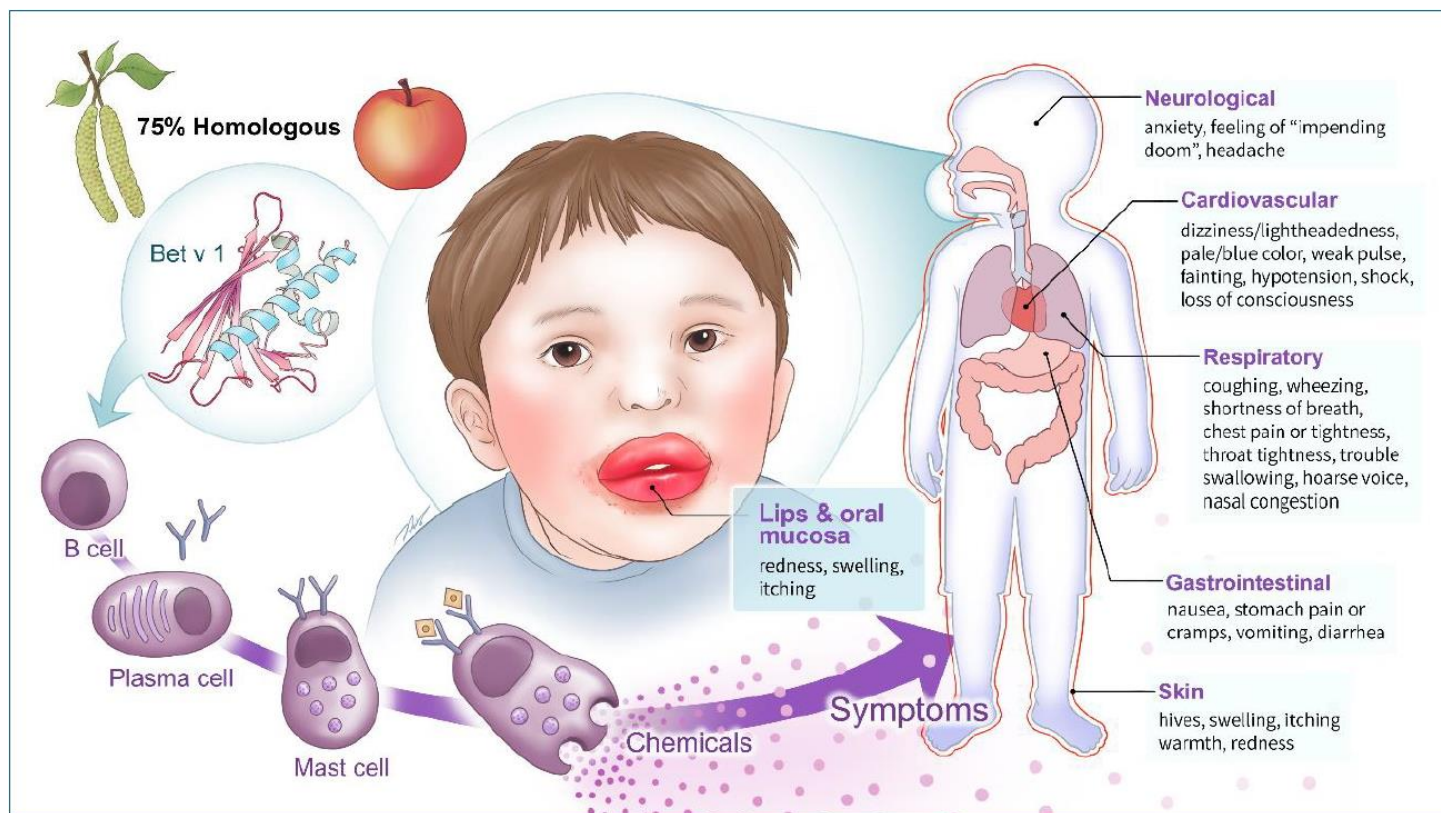
Интолеранција на храну - абнормалне реакције на храну које су изазване неимунским механизмима.

Ако су каузални механизми непознати, најбоље је да се штетна реакција зове **идиосинкразија на храну**.

Алергија на храну је резултат претеране и углавном локалне реакције имунског система на алергене хране



Орални алергијски синдром је посебан ентитет...



Нека деца и одрасле особе који су атопичари, жале се на свраб и оток уста, језика и меког непца након конзумирања свежег воћа.

Услед унакрсне реакције између полена и одређеног свежег воћа јавља се код особа са сезонским алергијским ринитисом, због чега се зове још и **алергијски синдром на полен и храну**.

Орални алергијски синдром не прогредира и не изазива системску анафилаксу

Кожна обољења и алергије

1. Уртикарија и ангиоедем

- **Уртикарија** је физички знак а не болест. Термин уртикарија (копривњача) се односи на пролазне епизоде ограничених, издигнутих, едематозних и еритематозних лезија које сврбе. Уртикарија је резултат изненадне, локалне акумулације течности у кожу.
- **Ангиоедем** је сличан процес и представља оток дубљих структура дермиса, поткожног ткива или слузница. Уртикарија и ангиоедем обично коегзистирају.



Разликују се:

- **Акутна уртикарија** - епизоде су изазване реакцијом посредованом IgE на спољашње антигене као што је храна.
- **Хронична уртикарија** -распрострањене уртикаријалне лезије које у већини случајева трају најмање 6 недеља.
- **Физичка уртикарија** - свраб и кожне промене су провоциране физичким стимулусима као што су гребанье коже (дермографизам), брзо хлађење (хладна уртикарија), сунчање (соларна уртикарија), вода, физичке вежбе, загревање или емоционални стрес (холинергичка уртикарија).
- **Уртикаријални васкулитис** - обољење посредовано имунским комплексима
- **Хронична идиопатска уртикарија** – присутна циркулишућа аутоантитела (IgG) која се високим афинитетом везују за FcεRI рецептор на мастоцитима и базофилима што индукују ослобађање медијатора.

2. Атопијски дерматитис

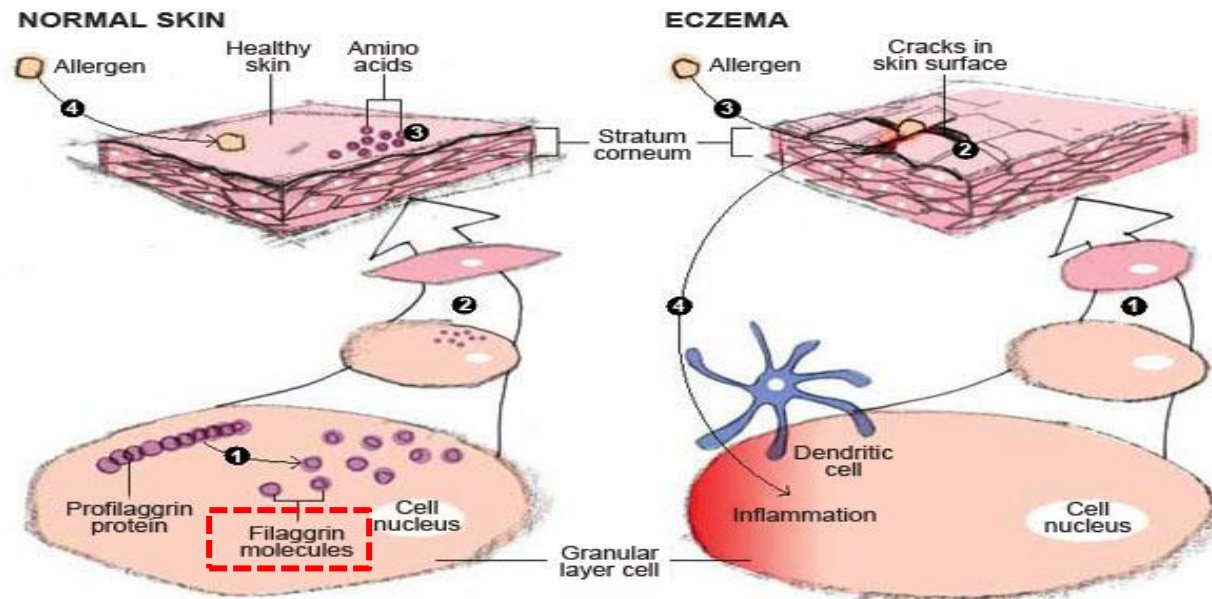
Атопијски дерматитис (екцем) је хронично кожно обољење. Резултат је **хроничног инфламацијског одговора** са знацима ткивног ремоделовања и фиброзе који се срећу и код оболелих од астме. Учесталост овог обољења је удружена са високом концентрацијом **IgE** у серуму

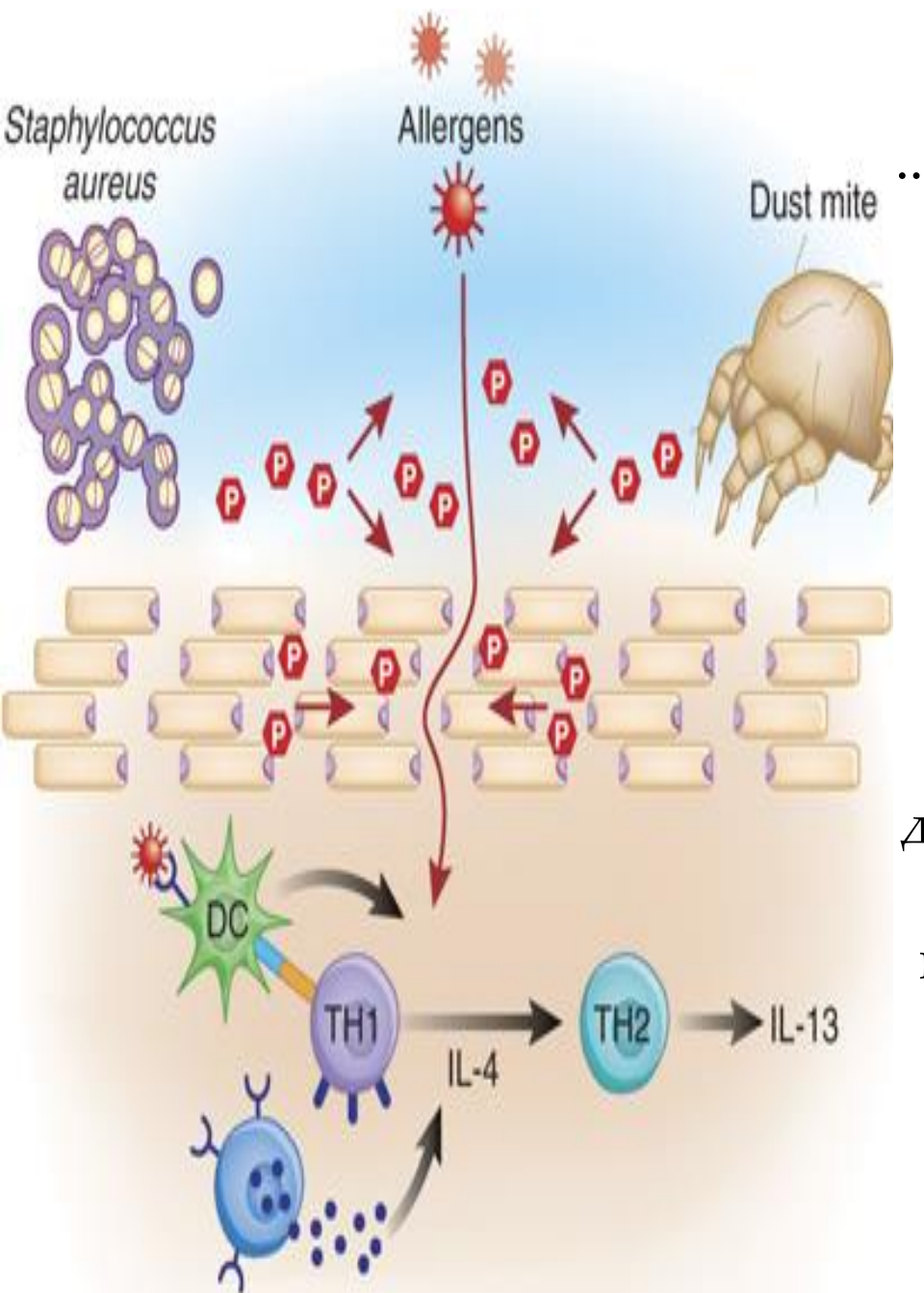


Етиологија...

Постоји снажна генетска предиспозиција за развој екцема.

Мутација гена за протеин епидерма, **филагрин**, резултира настанак нефункционалног протеина и повећава пропустљивост коже за воду. Дефицит филагрина код atopичара олакшава пенетрацију алергена и омогућује сензибилизацију на ове алергене.





Кућна гриња је један од провакативних фактора спољашње средине...

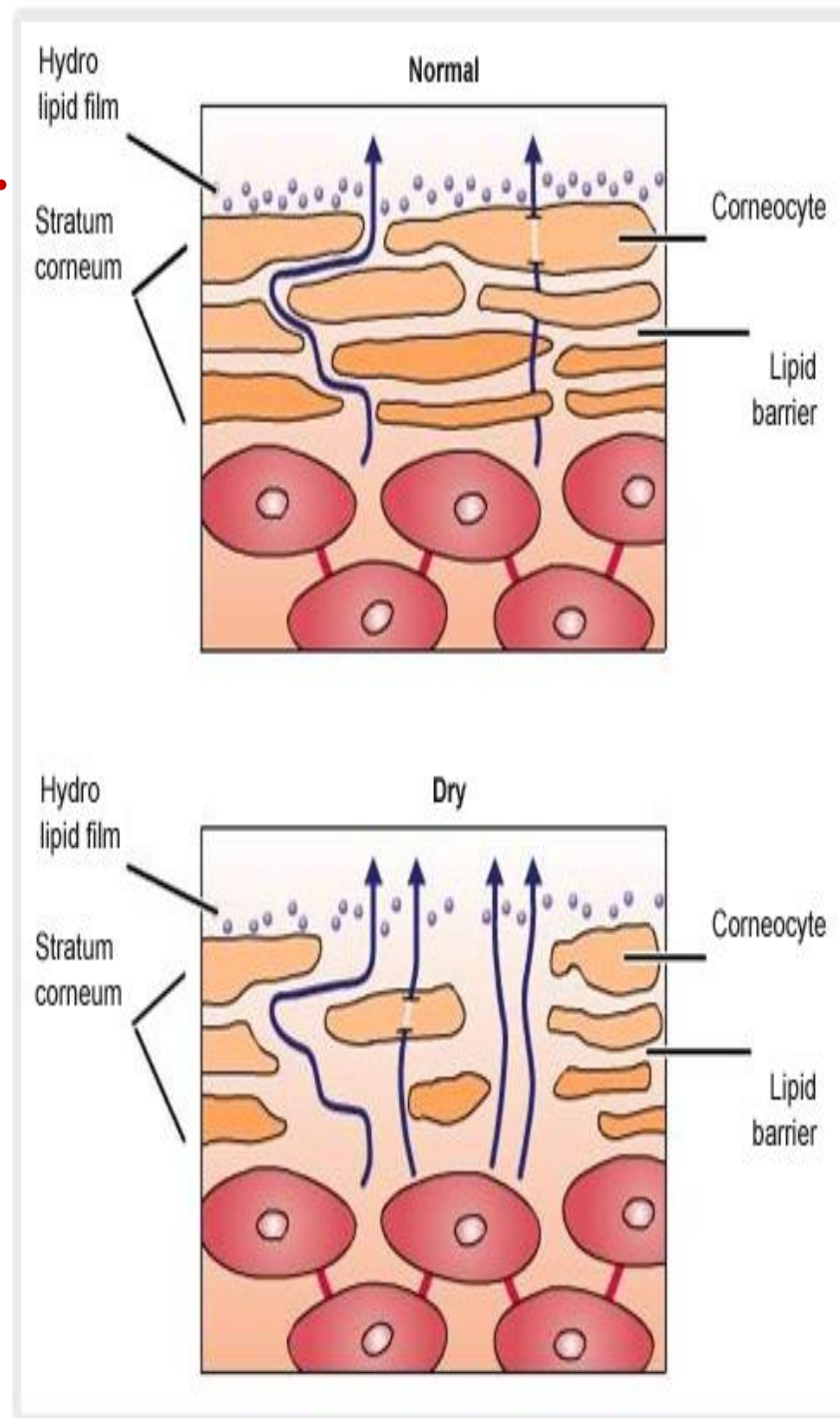
... Колонизација и инфекција *Staphylococcus aureus*-ом је уочена код 90% оболелих од атопијског дерматитиса. *Staphylococcus aureus* може да погорша инфламацију коже тако што ослобађа токсине који делују као суперантигени..

Поремећена функција физичке баријере епидерма...

Атопијски дерматитис карактерише
сува кожа.

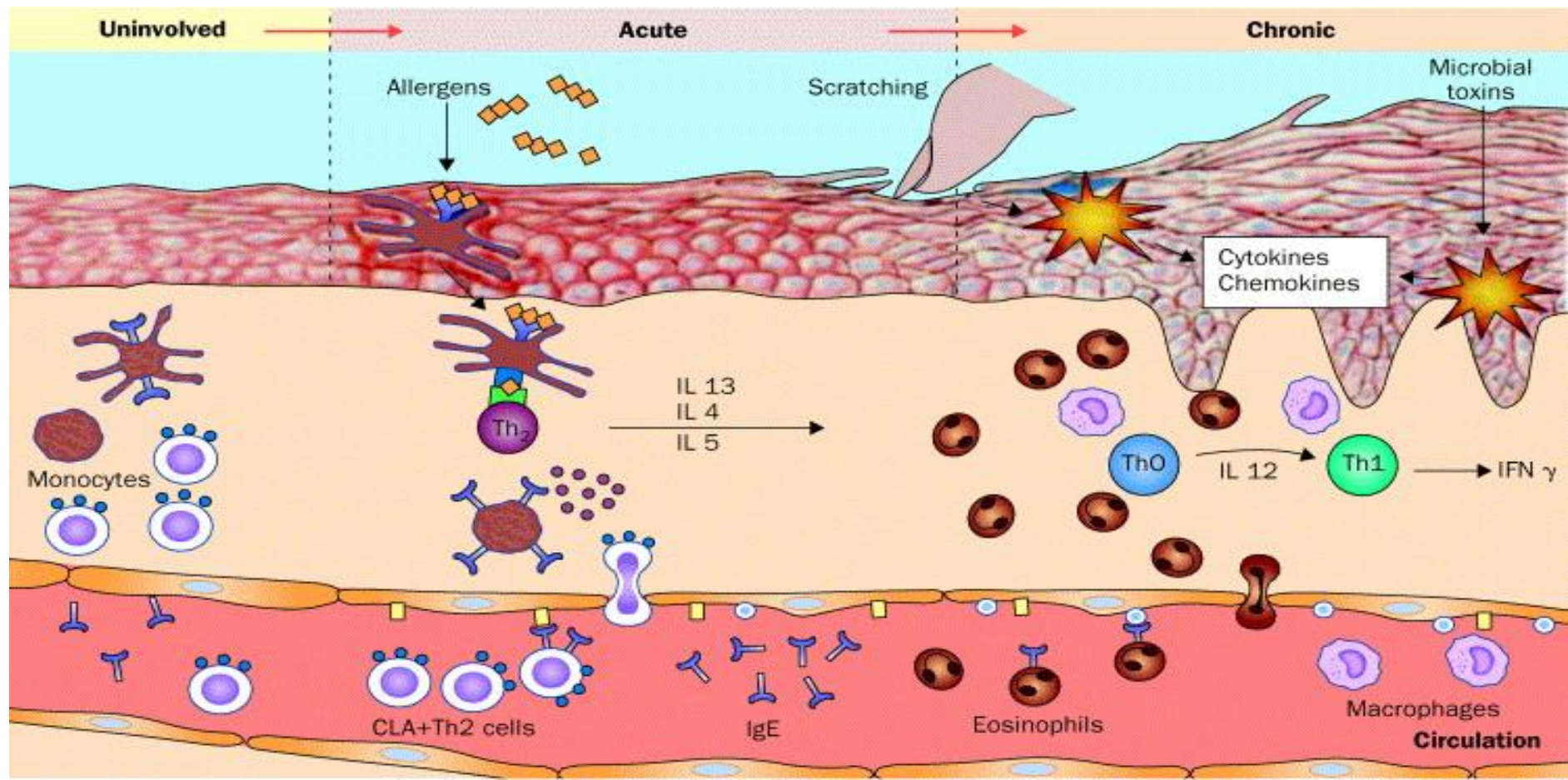
Дефицит филагрина узрокује
измењену функцију кожно баријере и
повећава трансепидермални губитак
воде што заједно са другим
факторима олакшава пенетрацију
алергена, вируса и бактерија.

Губитак церамида у кожи



Патогенеза....

У основи овог кожног обољења је бифазна инфламација са иницијалном Th2- фазом, док у хроничним лезијама доминирају Th1 лимфоцити...



Принципи хипосензибилизације

Примењују се два типа имунотерапије са циљем да се супримира Т-ћелијски одговор на алерген.

Први приступ се ослања на активној имунотерапији и назива се десензибилизација или хипосензибилизација, а други се заснива на пасивној имунотерапији као што је на пример блокада IgE применом неутралишућег анти- IgE.

Циљ десензибилизације је успостављање толеранције на алерген, смањивањем продукције IgE...

...Пацијенти се десензибилишу инјекцијама растућих доза алергена, таквим редоследом којим се постепено смањује одговор посредован IgE. Кључ успеха представља индукција регулаторних Т лимфоцита који луче IL-10 и/или TGF- β , а утиче и на промену у секрецији цитокина тј. индукује свич Th2- у Th1- тип цитокина

Потенцијални механизми деловања Omalizumab-a

