

### *IM-H12 – Type I allergi (kapitel 19, Abbas et al.)*

*Type I allergi kendetegnet ved Ig-E-medieret allergi og ofte benævnt akut allergi (immediate hypersensitivity) gennemgås med vægt på forskellige typer af allergier som f.eks. høfeber, astmatisk bronkitis og fødevarerallergi. De molekulære mekanismer, der ligger til grund for symptomer, gennemgås i relation til typer af allergener, Ig-E-effektor funktioner og involveringen af mastceller. Mulige udredningsalgoritmer og behandlingsmuligheder gennemgås. Mulige årsager til udvikling af allergi diskuteres.*

---

## **Kap 19 Immediate Hypersensitivity**

En forudsætning for den allergiske straksreaktion er en forudgående immunisering (sensibilisering), hvor personen har dannet IgE antistoffer mod det pågældende antigen. Til forskel fra andre immunglobulin-isotyper findes IgE hovedsageligt i vævene, hvor det sidder bundet til mastcellers overflade ved hjælp af højaffine Fc-receptorer. Komplekset af IgE og Fc $\epsilon$ RI fungerer som antigenspecifik receptor.

En kort beskrivelse af hvad der sker mikroplan:

- Allergener trænger gennem slimhinden f.eks. bronkier eller huden og binder sig til specifikke IgE-molekyler på mastcellers overflade.
- Hvis mindst 2 tætsiddende Fc $\epsilon$ RI krydsbindes, aktiveres mastcellen, som herefter i en aktiv proces frigiver præformede granula som indeholder inflammatoriske mediatorer.
- Den vigtigste af disse er histamin, hvis virkninger bl.a. er øgning af den vaskulære permeabilitet, kontraktion af glat muskulatur og arterioledilatation. Andre mediatorer er heparin, cathepsin G, interleukiner, platelet activating factor, leukotriener og MIP-1 $\alpha$ . Resultat er nedbrydning af ekstracellulærmatrix, aktivering af endothelceller, tiltrækning (kemotaxi) af andre leukocytter (specielt eosinofile granulocytter), men også T-lymfocytter, basofile og neutrofile granulocytter og makrofager.

Forskellige antigener kan fremkalde aktivering af CD4 Th2, hvilket medfører differentiering Th2 celler og produktion af IgE. De individer der er meget sensitive, vil udvikle en stærk udvikling af Th2, mens almindelige individer ikke vil påvirkes. B-celler vil også blive aktiveret der er specifikke for antigenet og producere IgE antistoffer. IgE binder sig til Fc $\epsilon$ RI receptorer af mastceller (sensibilisering). Mastceller frigør lipid mediatorer, granula og cytokiner og dermed opstår patologiske reaktioner af øjeblikkelige hypersensitivitet eller akut allergi.

Man er genetisk disponeret til øjeblikkelige hypersensitivitet. Antigener eller allergener kan være proteiner eller kemikalier bundet til proteiner. Det kan være pollen, husdyr, mad, antibiotika som penicillin. Fra forskel fra mikroorganismer er der følgende ting ved allergi:

- 1) individer er altid udsat for allergener
- 2) allergener stimulerer ikke det medfødte immunsystem der ellers vil fremkalde aktivering af makrofager og sekretion af Th1-inducerende cytokiner IL-12 og IL-18
- 3) hvis der hele tiden er en kronisk aktivering af T-celler i fravær af det medfødte immunsystem, vil det drive CD4 T-celler mod Th2-celler, da de laver Th2-inducerende cytokine, IL-4 og IL-13.

IgE syntese er afhængig af aktivering af CD4 T-celler til Th2 og deres sekretion af IL-4 og IL-13. Det er også sandsynligt at neutrofile fanger allergener på vej ind i epithelia, transporterer dem til lymfoid organer og

præsenterer dem for naive T-celler der differentierer sig til Th2 af effektor celler. Differentierede Th2 celler gennem sekretion af IL-4 og IL-13 fremkalder switching til IgE.

Mængden af IL-4 secerneret af TH2 er øget hos allergikere. Th2 secernerer også IL-5 der aktiverer eosinofile ved allergiske reaktioner. IL-13 stimulerer epithelial celler til at producere store mængder af mucus. Der hvor der opstår en inflammation, vil der være øget mængder af Th2 celler. Det er hovedsageligt pga. respons til kemokiner, da Th2 udtrykker receptorer for CCR4 og CCR3 for disse kemokiner. Kemokiner er produceret af mange celletyper under hypersensitive reaktioner inkl. epithelial celler.

B-celler der er specifik for allergener er aktiveret af Th2 celler. Under indflydelse af ligand CD40 IL-4 undergår B-celler tungekæde isotype switching og producerer IgE. Normalt er IgE i plasma med en koncentration på under end 1 ug/mL. IgE træder ud i blodbanen og binder sig til Fc receptorer specifik for  $\epsilon$  tungkæde, Fc $\epsilon$ RI, på mastceller så disse celler bliver følsomme og klar til at møde allergenet. Sagt med andre ord, så fungerer IgE som et antigen til receptorer på mastceller. Cirkulerende basofile er også i stand til at binde sig til IgE.

Disponerede individer producerer høje mængder af IgE, der er bundet til mastceller og er specifikke for allergener, mens de raske producerer generelt de andre isotyper IgM og IgG og kun små mængder af IgE.

Hver Fc $\epsilon$ RI molekyle består af en  $\alpha$ -kæde (inkluderer 2 Ig-like domain) der medierer ligand binding og en  $\beta$ -kæde (indeholder en enkel immunoreceptor tyrosin-baseret aktiverende motif (ITAM) i cytoplasmatiske carboxyl terminus) og 2 $\gamma$ -kæder (lænket sammen via disulfidbinding og homolog til  $\zeta$ -kæden af T-celle antigen-receptor), der er ansvarlige for signaleringen. Den cytoplasmatiske del af hver  $\gamma$ -kæde indeholder en ITAM. Fosforylering af ITAM på  $\beta$ - og  $\gamma$ -kæden initierer signal fra receptor, der er krævet for at aktivere mastceller.

En anden receptor for IgE, kaldes for Fc $\epsilon$ R2, er et protein relaterede til C-type lectin, men har en meget lav affinitet til IgE i modsætning til Fc $\epsilon$ RI. Fc $\epsilon$ R2's biologiske rolle er ikke kendt.

Mastcellernes aktivitet er desuden reguleret af diverse inhibitoriske receptorer, der indeholder en immunoreceptor tyrosin-baseret inhibitor motif (ITIM) i deres cytoplasmatiske hale. Sådanne inhibitoriske receptorer Fc $\epsilon$ R2b som coaggregerer med Fc $\epsilon$ RI under mastcelle aktivering. Det leder til rekruttering af fosfatase kaldes SH2 domain-indeholdende inositol 5-fosfatase (SHIP) og inhibition af Fc $\epsilon$ RI signalering.

Mastceller, basofile og eosinofile er effektor celler af akut allergiske respons og allergiske sygdomme. De alle sammen indeholder granula, der er mediatorer for allergiske reaktioner, og de alle producerer lipid mediatorer og cytokiner der inducerer inflammation. Th2 er også effektor celler.

Mastceller er dannet i knoglemarven. Normalt findes mastceller ikke i cirkulationen. Immature mastceller migrerer til perifere væv og undergår differentiering. De er fundet overalt i kroppen, ved kar, nerver, lymfoid væv og under epithelia. De varierer meget i udseende, har rund kerne med cytoplasma indeholdende granula og lipidlegemer. Granula indeholder acid proteoglycan.

Mucosal mastceller i mucosa i mavearmkanalen hos gravere har rigelige med chondroitin sulfat og lidt histamin i deres granula. En anden slags gruppe af bindevævs mastceller er fundet i lunger og i serosa af

kroppens hulrum hos gnavere. Deres granula proteoglycan er heparin, og de producerer også store mængder af histamin.

Hos mennesket er mucosal mastcellen identificeret ved tilstedeværelse af tryptase og fravær af de andre neutral proteaser i granula. Mucosal mastceller findes i intestinal mucosa og i alveolerne. Bindevævs mastceller er fundet i huden og i intestinal submucosa og indeholder flere neutral proteaser i granula, f.eks. tryptase, chymase, cathepsin G og carboxypeptidase.

Basofile er blodets granulocytter med lignende funktion som mastceller. De er dannet og modnes i knoglemarven og cirkulerer i blodbanen. Deres mængde i blodet svarede til 1 % af leukocytter. Ved inflammatoriske reaktioner kan de rekrutteres i vævet. De syntetiserer mange af de samme mediatorer som mastceller. De udtrykker også FcεRI receptorer, binder IgE og kan trigges af binding af antigen til IgE.

Mastcellen kan blive aktiveret ved allergenet binder sig til antistoffet, som har binding til mastcellens receptorer, FcεRI. Dette resulterer i 3 biologiske respons: 1) sekretion af præformede granula, især histamin, 2) syntese og sekretion af lipid mediatorer, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub> og PAF og 3) syntese og sekretion af cytokiner, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 og IL-13.

Mange af de biologiske effekter er medieret af biologiske aminer, der frigives fra cytoplasmatiske granula. De kaldes nogle gange for vasoaktive aminer, og en af de kendte er histamin. Histamin kan binde sig til sine receptorer (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>) på forskellige celler. Ved bindingen initierer histamin intracellulære begivenheder såsom dannelse af IP<sub>3</sub> og DAG, og deres effekter forårsager forandringer i de forskellige celler. Bindingen til endothelium forårsager cellekontraktion førende til øget interendotheliale rum og øget vaskulær permeabilitet og lækage af plasma i vævet. Histamin får også endotheliale celler til at syntetisere prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) og NO der forårsager vasodilatation. Histamin kan også forårsage konstriktion af intestinal og bronkial muskelceller. Det betyder at histamin bidrager til øget peristaltik og bronkospasme associerede med fordøjelse eller inhalation af allergener.

Antihistaminer er histamin antagonist og kan hæmme wheal og flare respons til intradermal allergien.

Neutral serine proteaser inkl. tryptase (findes kun i mastceller) og chymase (karakteriserer type af mastceller) er de mest almindelige proteiner i sekretoriske granula og bidrager med vævsskade i øjeblikkelige hypersensitivitet. Tryptase kløver fibrinogen og aktiverer kollagenase, dermed forårsager vævsskade, hvor chymase kan omdanne angiotensin I til angiotensin II og stimulerer mucus sekretion.

Lipid mediatorer har effekter på blodkar, bronkomuskelceller og leukocytter. Den vigtigste er prostaglandin D<sub>2</sub> fra arakidonsyre via cyclooxygenase. Den binder sig til receptorer på glatte muskelceller og forårsager vasodilatation og bronkokonstriktion. PGD<sub>2</sub> rekrutterer også neutrofile til inflammationsstedet. PGD<sub>2</sub>'s syntese kan hæmmes af hæmmer af cyclooxygenase f.eks. panodil og andre NSAID. Disse stoffer kan dog forværre astma bronchitis, da de leder arakidonsyre i retning mod produktion af leukotriener (LTC<sub>4</sub>) via lipoxygenase vej. De er lavet af mucosal mastceller og ikke bindevævs mastceller. De binder til specifikke receptorer på glatte muskelceller og forårsager en lang bronkokonstriktion. De kan også forårsage en langvarig wheal og flare reaktion.

En tredje type lipid mediator er platelet-aktiverende faktor (PAF), hvis funktion er at inducere aggregationen. Den kan også give bronkokonstriktion og afslapning af vaskulære glatte celler. Nogle studier viser at PAF er årsagen til udvikling af astma pga. defekt af enzymet PAF hydrolase, der nedbryder PAF og dermed begrænser dens effekter. Den er også vigtig i sen-fase reaktioner, hvor de kan aktivere inflammatoriske leukocytter.

Mastceller producerer forskellige cytokiner der bidrager med allergisk inflammation (sen-fase reaktion). Disse cytokiner inkluderer TNF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  og forskellige koloni-stimulerende faktorer som IL-3 og granulocyt koloni-stimulerende faktor (GM-CSF). De deltager i sen-fase reaktioner. TNF aktiverer endothelial ekspresion af adhæsin molekyler og sammen med kemokiner rekrutteres leukocytter og monocytter til inflammationsstedet.

Eosinofile er også dannet i knoglemarven og deltager i inflammatoriske reaktioner. GM-CSF, IL-3 og IL-5 fremmer deres modning, og bagefter træder de ind i blodbanen. De er normalt præsenterede i perifere væv, specielt i luftvejene, gastrointestinkanalen og genital- og urinvejene og deres antal øges ved inflammationen.

Cytokiner produceret af Th2 celler fremmer aktivering af eosinofile og deres rekruttering til sen-fase reaktion. IL-5 er en potent aktiverende cytokine for eosinofile. Den øger eosinofile's evne til at frigive indhold af granula. IL-5 øger også modningen af eosinofile. Eosinofile binder sig til endothelial celler ved E-selektin og ligand for VLA-4 integrin. IL-4 produceret af Th2 celler må også øge ekspresion af disse adhæsin molekyler for eosinofile. Eosinofile rekruttering er medieret af kemokin eotaxin (CCL11), der er produceret af epithelial celler ved allergisk reaktion og binder sig til kemokine receptor CCR3 udtrykt på eosinofile.

Eosinofile's granula indeholder lysosomal hydrolase, eosinofile specifikke proteiner, eosinofil peroxidase og eosinofil cationisk protein, der er toksiske for parasitter og indvoldsorme. Sagt med andre ord: IL-4, IL-5 og IL-13 i IgE produktion og eosinofile aktivering bidrager til forsvar mod indvoldsorme.

Ved aktivering af eosinofile frigiver de også lipid mediatorer, inkl. PAF, protaglandiner og leukotrienes.

Hudtest er en af de mest nyttige måder at identificere specifikke allergener. Hvis personen er allergisk over for en eller flere af allergener, har personen en wheal og flare reaktion:

- En bleg, lidt forhøjede hævelse – wheal – kan ses inden for 15 til 20 minutter.
- Wheal er omgivet af et veldefineret rødt område - flare.
- Det resulterende område er omkring 1,2 tommer i diameter.

Wheal og flare reaktion er et resultat af IgE binding til Fc $\epsilon$ RI, IgE's bindingen til allergenet, og dermed aktivering af mastcellen, der frigør mediatorer, isæt histamin. Histamin binder sig til histamin receptorer på endothelial celler. endothelial celler syntetiserer og frigør PGI<sub>2</sub>, NO og PAF. Disse mediatorer forårsager vasodilatation og vaskulære lækage.

Efter 2-4 timer efter wheal and flare reaktion kommer der en sen-fase reaktion bestående af akkumulation af inflammatoriske leukocytter, inkl. neutrofile, eosinofile, basofile og Th2. Mastceller producerer cytokiner, inkl. TNF der kan up-regulere endothelial ekspresion af leukocyt adhæsin molekyler såsom E-selektin og intercellulære adhæsin molekyler 1 (ICAM-1) og kemokiner (eotaxin) der rekrutterer leukocytter. De

leukocytter der er typiske for sen-fase reaktioner er eosinofile og Th2, da de har de samme receptorer for kemokiner. Neutrofile kan også være til stede i disse reaktioner.

### *Allergiske reaktioner*

Allergiske reaktioner kan manifestere på forskellige måde. De hyppigste former er høfeber, astma, eksem, fødevarerallergi. Hvor inflammation opstår i kroppen, er afhængig af hvilket organ allergenet kommer i kontakt med. Inhalerede allergener kan give astma eller besværet vejrtrækning, fordøjede allergener i maden kan give opkast eller diarre eller injektioner kan give wheal and flare reaktion. Mastceller findes mest i huden, respiratorisk vej og gastrointestinalkanalen, derfor er de mest udsat for allergiske reaktioner.

### *Astma*

Astma er en sygdom hvor der optræder hyppige inflammationer og sen-fase reaktioner med akkumulering af eosinofile og Th2 uden vaskulære forandringer der er karakteristisk for akut allergi. Patienten lider af bronkiel konstriktion og øget produktion af mucus, der fører til bronkiel obstruktion og besværet vejrtrækning.

Astma tilfælde er stigende i de industrilande, mens de er lavere i de udviklingslande. Man mener at det muligvis er pga. lavere infektionstendens i industrilande. Som vi ved at det medfødte immunsystems respons er associeret med fleste infektioner og aktiverer Th1 respons og hæmmer Th2, der ellers er aktive i allergisk reaktioner.

70 % af astma tilfælde er IgE-medieret. Resten 30 % kan skyldes stoffer, kolde eller træning. I de sidste tilfælde er astma også triggeret af mastcelle aktivering i respons til allergenets binding til IgE og Th2 cellers reaktion til allergenet. Cytokiner producerede af mastceller og T-celler fører til rekruttering af eosinofile, basofile og flere th2 celler. Glat muskulatur hypertroferer, muskulatur omkring luftveje kontraherer sig. Den mest vigtig bronkokonstriktiv mediator er LTC<sub>4</sub>, dets nedbrydningsprodukter LTD<sub>4</sub> og LTD<sub>5</sub>.

Behandlingen er anti-inflammatorisk. Corticosteroider blokerer produktion af inflammatoriske cytokiner. Inhibitor for Leukotriener blokerer binding af leukotriener til luftveje og dermed hæmmer langvarig bronkokonstriktion. Antihistaminer har meget lidt effekt. Da mange antihistaminer er antikolinerge, kan de forværre astma ved øget produktion af mucus. Man skal i stedet for søge at øge cAMP niveauet i muskulaturen der hæmmer konstriktion. Her kan man gøre ved at bruge stoffer adrenalin og  $\beta_2$ -adrenerge stoffer. Theophylline er et almindeligt astma-stof, der hæmmer fosfodiesterase enzymer der nedbryder cAMP.

### *Høfeber eller rhinitis*

Høfeber kan forårsages af plantepollen eller husdyr. De kliniske manifestationer inkluderer mucosal ødem, leukocytfiltration med øget eosinofile, mucus sekretion, hoste, nyse og besværet vejrtrækning. Allergisk konjunctivitis er også meget normalt og er associeret med rhinitis.

Antihistaminer er her mest almindelige til at behandlingen af rhinitis.

### *Fødevarerallergier*

Allergener gennem gastrointestinalkanalen medfører frigørelse af mediatorer fra intestinal mucosa og submucosa. Symptomer er opkast eller diarre. Der vil være øget peristaltik og øget sekretion af væske fra intestinal celler. Urtikaria kan også opstå i forbindelse med maden og anafylaksi kan forekomme.

### *Anafylaksi*

Anafylaksi er en systemisk akut hypersensitivitet karakteriseret af ødemdannelse i vævet og fald i blodtrykket som sekundær til vasodilatation. Allergenet kan komme ind i kroppen via injektion, insektbid eller absorption gennem epithelial overflade på huden eller gastrointestinal. Mastcelle-aktivering af allergenet medfører frigørelse af mediatorer, der opnår adgang til cirkulationen gennem hele kroppen. Lækage af plasma til vævet forårsager fald i blodtrykket og giver chok, *anafylaktisk chok*. Kardiovaskulære effekter er ledsaget af konstriktion af de øvre og nedre luftveje, laryngeal ødem, hypermotalitet i gastrointestinalkanalen og urticaria i huden.

Af behandlingen kan man give antihistaminer og adrenalin, der forbedrer cardiac output.