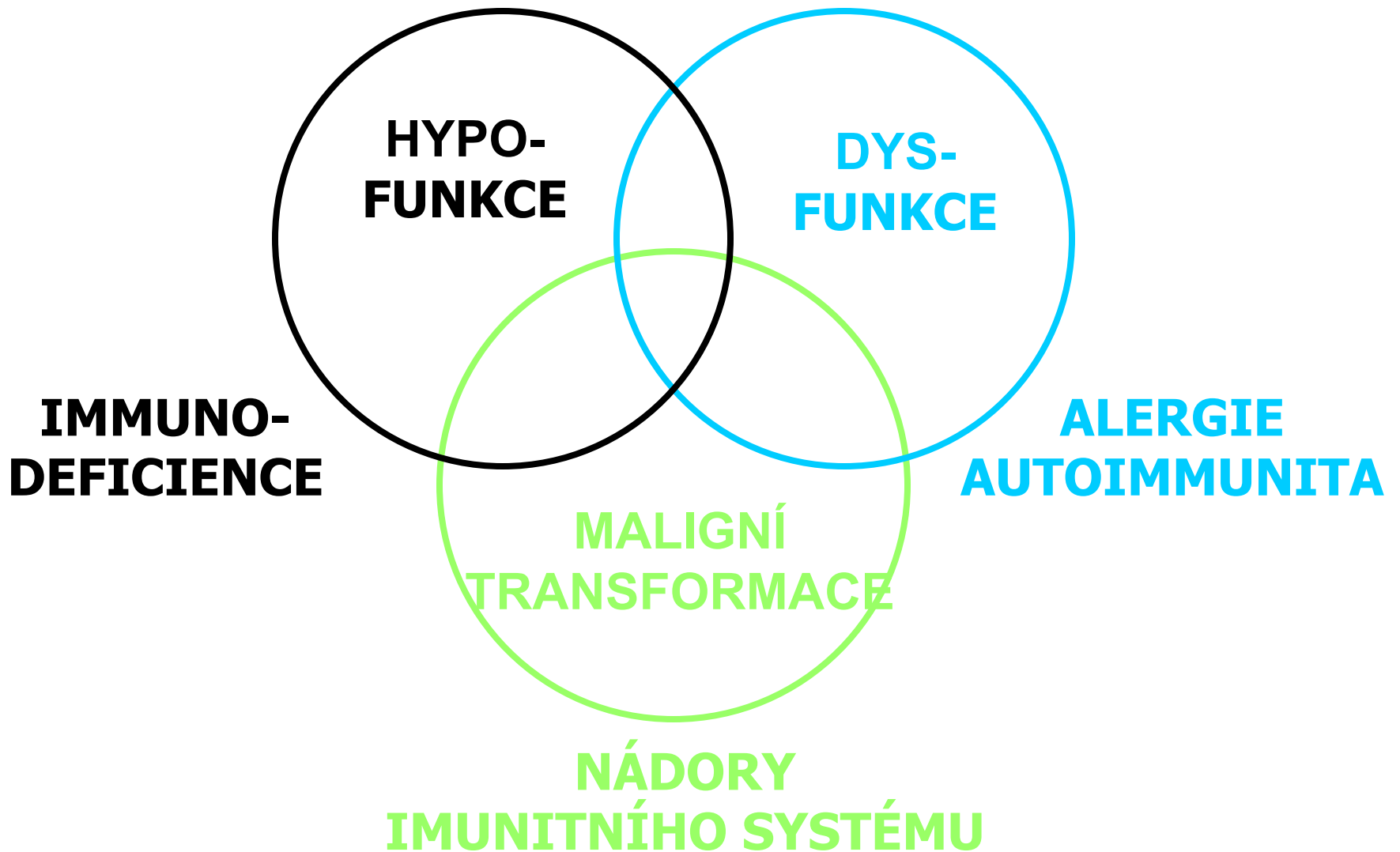


Imunopatologické stavy

J.Litzman

Poruchy imunitního systému



Imunologická přecitlivělost

Imunopatologické reakce jsou klasicky děleny do 4 základních typů podle Gella a Coombse:

- **Reakce I. typu** = časná přecitlivělost „anafylaktického typu“ (zprostředkovaná IgE protilátkami)
- **Reakce II. typu** = cytotoxická (zprostředkovaná protilátkami jiného typu než IgE, tvorba IgG a IgM schopnost aktivovat komplement, hemolytická choroba novorozenců, orgánově specifické autoimunity)
- **Reakce III. typu** = imunokomplexová (zprostředkovaná nejčastěji IgG a komplementem, GF, vaskulitidy, artritidy)
- **Reakce IV. typu** = pozdní, buněčná, také oddálený typ přecitlivělosti (zprostředkovaná T lymfocyty a makrofágy)

Epidemiologie

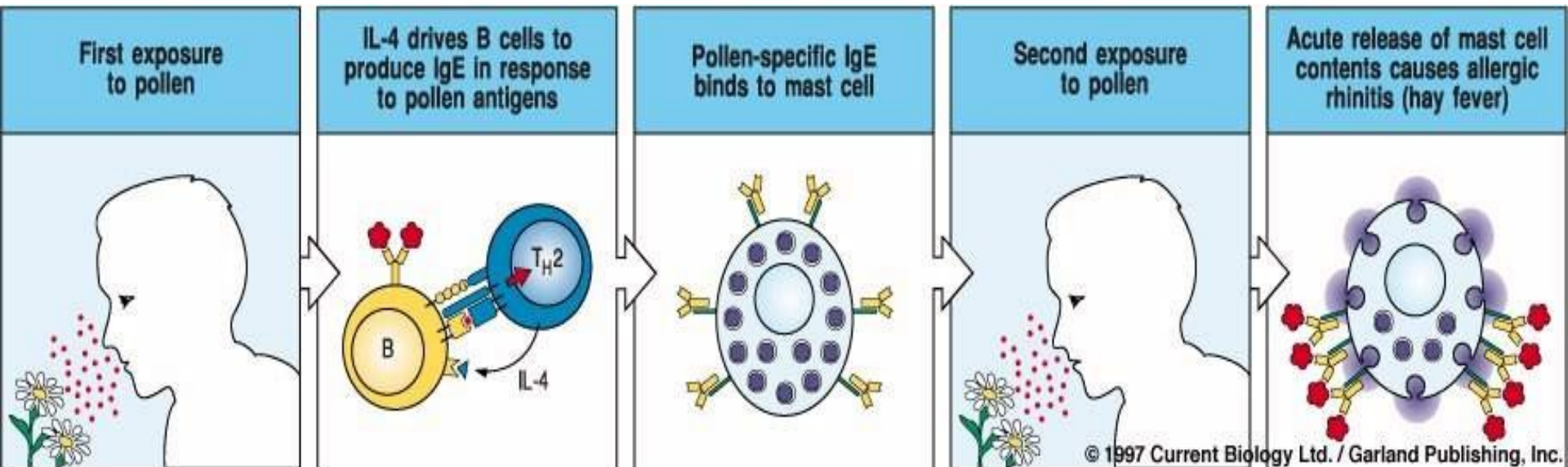
Situace České republiky

- 35% atopiků (3,5 milionu)
- 25% alergiků (2,5 milionu)
- 8% astmatiků (800 tisíc)
- 12% lidí s alerg. rýmou (1,2 milionu)
- 10% ekzematiků (1 milion)

**PREVALENCE ALERGICKÝCH
ONEMOCNĚNÍ NEUSTÁLE STOUPÁ !**

Patofyziologie

Alergická reakce I. typu



Mediátory žírných buněk

- Preformované: Histamin, heparin, chondroitinsulfát, chymáza, tryptáza, faktor chemotaktický pro eozinofily
- Nově syntetizované: leukotrieny, prostaglandiny, PAF
- Cytokiny: TNF- α (aktivace fagocytů), TGF- β (fibrotizace stěny bronchů), IL-5 (stimulace tvorby eozinofilů), IL-6 (mj stimulace tvorby imunoglobulinů, včetně IgE).

Eozinofilní granulocyty

- Jejich produkce je stimulována IL-5 a IL-3.
- Pozitivně chemotakticky na ně působí zejména, PAF, RANTES, C5a, LTB₄, eotaxin.
- Toxické produkty: major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDNT), eosinophil peroxidase (EPO) - jedná se o proteiny toxické pro řadu buněk, včetně epitelii dýchacích cest.
- Produkce cytokinů: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TGF-β, RANTES

Alergeny

- Inhalační:
 - Pyly – traviny, stromy, plevele
 - Roztoči domácího prachu
 - Zvířecí alergen
 - Plísně
- Potravinové
 - Mléko
 - vejce
 - Ořechy
 - Mořské plody
- Léky
 - Penicilinová antibiotika, lokální anestetika
- Injekční
 - Jed blanokřídlého hmyzu

Klinické projevy atopické přecitlivělosti

- Alergická konjunktivitida
- Alergická rýma
- Astma bronchiale
- Alergie GIT traktu
- Kopřivka a angioedém
- Atopický ekzém
- Anafylaktický šok

Alergická konjunktivitida



<http://www.healthcentral.com/allergy/h/toddler-and-conjunctivitis.html>

Alergická rýma

- Alergická rýma (AR) je zánětlivé onemocnění nosní sliznice
- Příznaky jsou: převážně svědivá iritace nosní sliznice, kýchání, vodnatá hypersekrece a obturace nosu
- Chronická rýma je definována přítomností alespoň dvou uvedených příznaků minimálně 1 hodinu denně po většinu dní
- Prevalence alergické rýmy podle různých zdrojů kolísá od 10 do 20%

Astma bronchiale

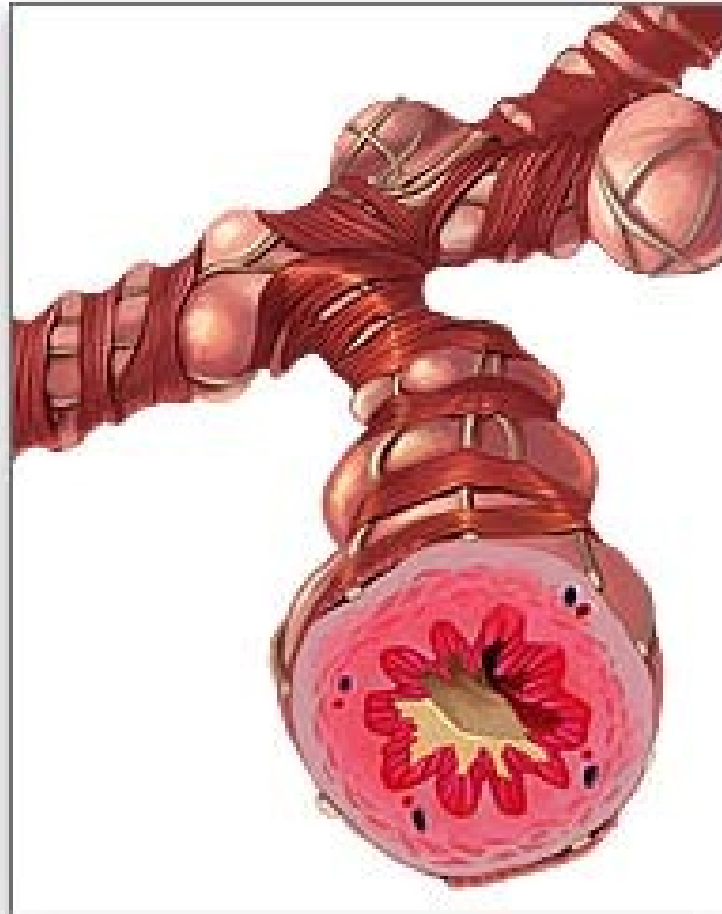
- Definice: Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, ve kterém se účastní mnoho buněčných populací a buněčných produktů.
- Chronický zánět je spojen s průduškovou hyperreaktivitou a vede k opakujícím se epizodám pískotů, dušnosti, tíže na hrudi a kašle, zvláště v noci nebo časně ráno.
- Tyto epizody jsou obvykle spojeny s variabilní obstrukcí, která je reverzibilní buď spontánně nebo po léčbě /GINA 2008/
- Astma je respirační manifestace systémového zánětu

Bronchial asthma

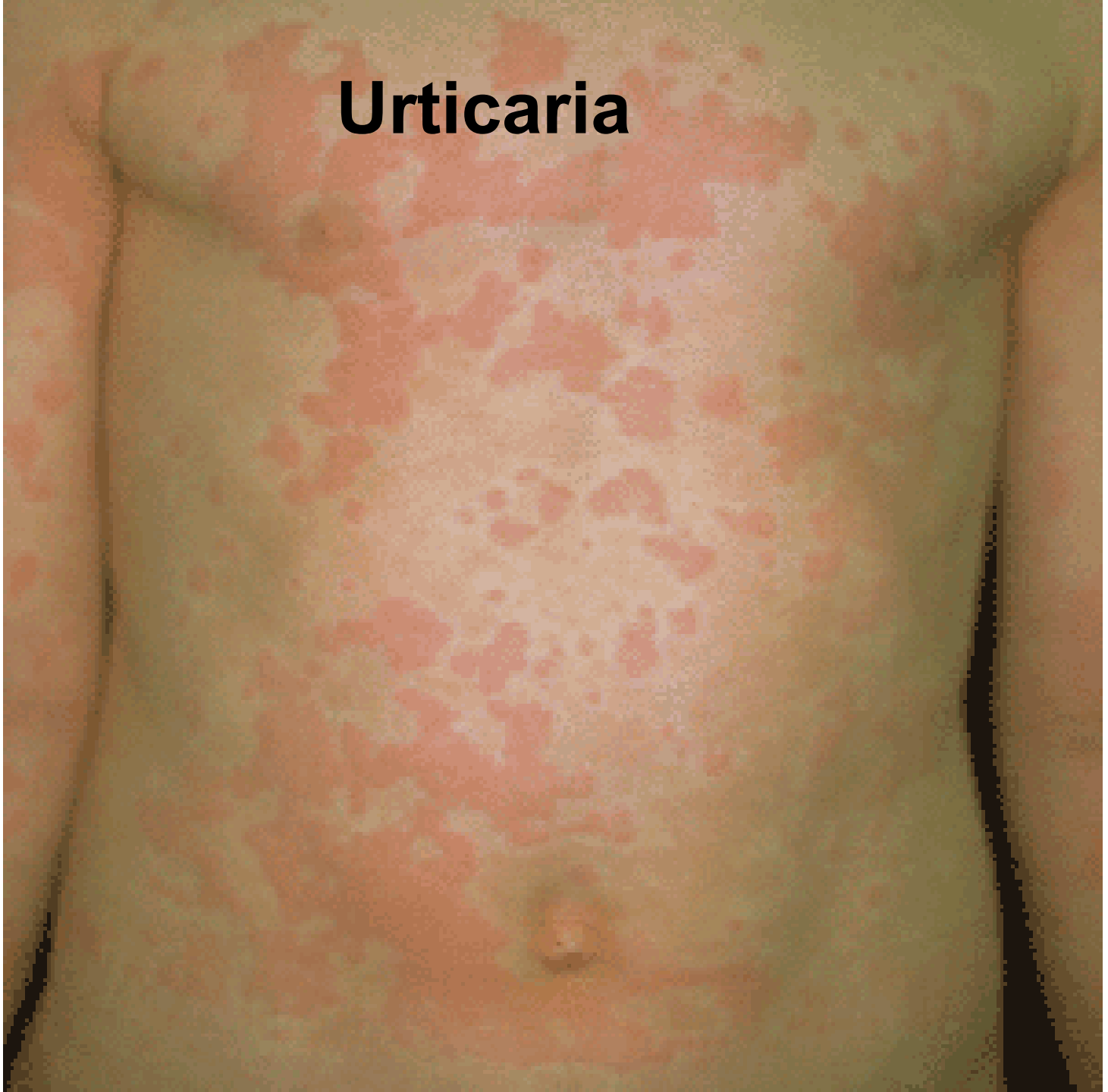
Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



Urticaria



Atopický ekzém



Anafylaxe definice

- Anafylaktická reakce (anafylaxe) je akutní alergická reakce, vznikající na podkladě imunopatologické reakce I.typu mediované protilátkami IgE.
- Nejtěžší, život ohrožující formou anafylaktické reakce je anafylaktický šok.
- Potraviny, léky , hmyzí jedy , diagnostické a léčebné alergenové extrakty (vakcíny), latex...

Projevy anafylaxe

- **oběhový systém: bledost, studený pot, nitkovitý puls, tachykardie, hypotenze, arytmie**
- kůže: pruritus, erytém, exantém, urtikárie, edém
- dýchací trakt: rýma, chrapot, kašel, dušnost, astmatický záchvat
- zažívací trakt: nauzea, bolest břicha, zvracení, průjem
- urogenitální systém: spazmy dělohy, močového měchýře, renální kolika
- nervový systém: nervozita, strach, neklid, bolesti hlavy, porucha vědomí

Imunopatologické reakce II-IV typu

Imunopatologické reakce II. typu (cytotoxický typ přecitlivělosti)

- IgG nebo IgM protilátky
- Cytotoxicita je způsobena aktivací komplementového systému, mechanismem ADCC nebo opsonizací.
- Uplatňuje se u autoimunitních chorob (cytotoxický efekt autoproti látek), u hemolytických reakcí způsobených protilátkami proti krevním skupinám

Imunokomplexová onemocnění (III. typ imunopatologické reakce)

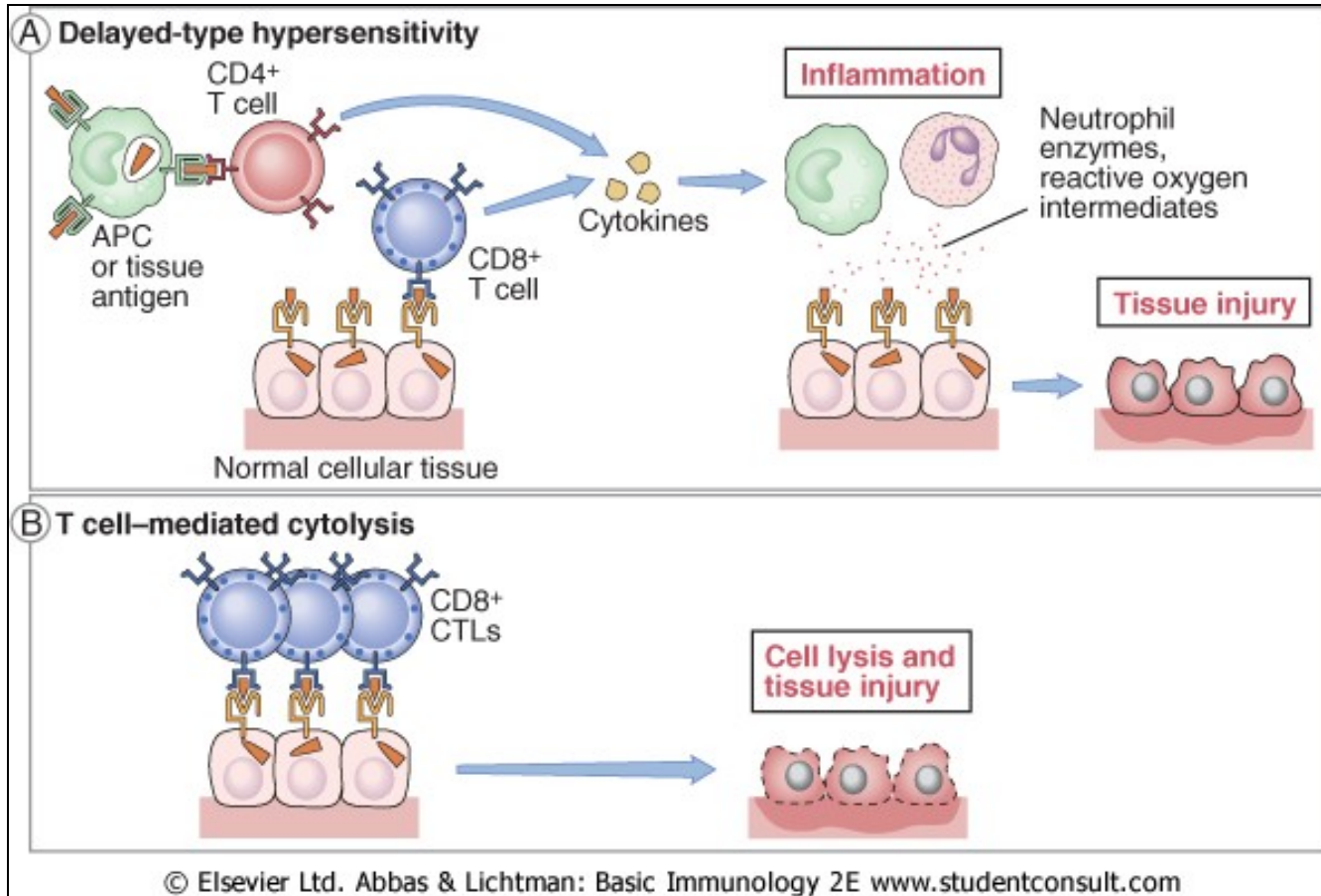
- Jsou způsobena ukládáním imunokomplexů mimo místa jejich normálního metabolismu.
- V případě, že imunitní komplexy cirkulují v krvi (malé, rozpustné imunokomplexy někdy při nadbytku antigenu), dochází k jejich ukládání hlavně do stěny cév nebo glomerulů.
- Méně často se setkáváme s onemocněními způsobenými imunokomplexy deponovanými v místě svého vzniku (obrovské imunokomplexy při nadbytku precipitujících protilátek).
- Aktivací komplementového systému a fagocytujících buněk vyvolávají imunokomplexy lokální zánětlivou reakci.

Příklady chorob způsobených imunokomplexy

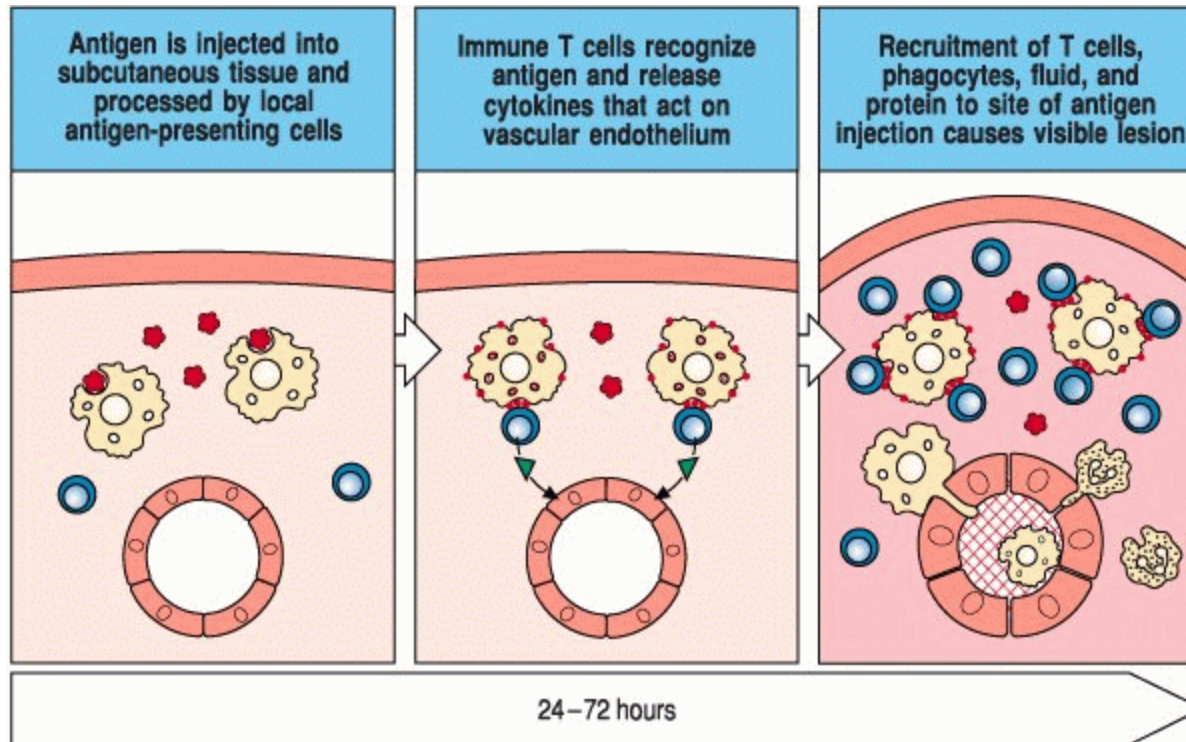
| Disease | Antibody specificity | Mechanisms of disease | Clinicopathologic manifestations |
|---------------------------------------|------------------------------------|---|----------------------------------|
| Systemic lupus erythematosus | DNA, nucleoproteins, others | Complement- and Fc receptor-mediated inflammation | Nephritis, arthritis, vasculitis |
| Polyarteritis nodosa | Hepatitis B virus surface antigen | Complement- and Fc receptor-mediated inflammation | Vasculitis |
| Post-streptococcal glomerulonephritis | Streptococcal cell wall antigen(s) | Complement- and Fc receptor-mediated inflammation | Nephritis |

© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

Reakce IV. typu přecitlivělosti



Reakce pozdní přecitlivělosti



Příklady chorob, v jejichž patogenezi se uplatňuje buněčný typ přecitlivělosti

- Kontaktní ekzém (např. IV. typ přecitlivělosti na nikl)
- Kavítace při tuberkulóze
- Sarkoidóza
- Některé typy vaskulitid
- Autoimunitní choroby v jejichž patogenezi hrají důležitou roli T-lymfocyty (RS)

Přecitlivělost IV. typu na nikel



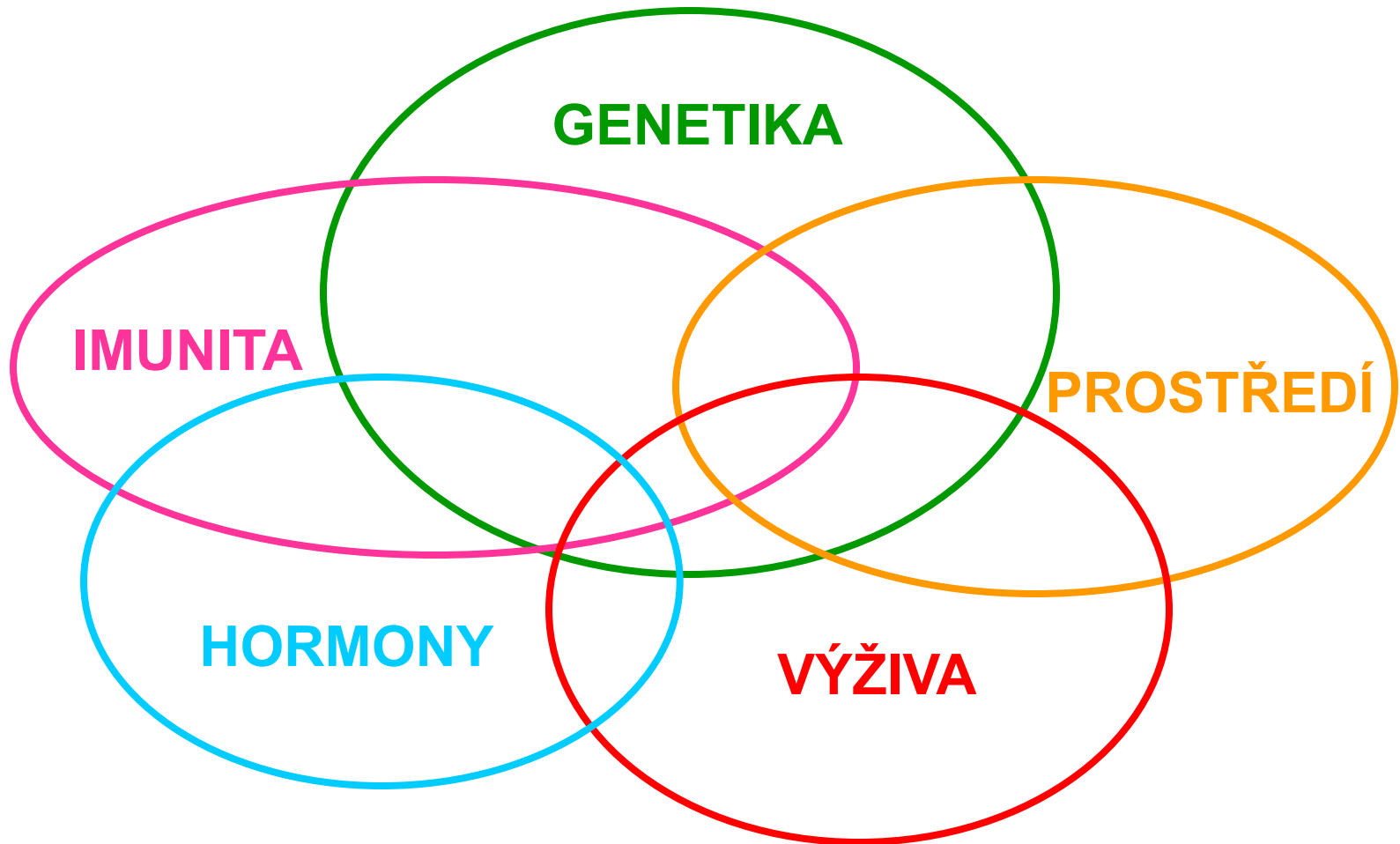
Imunitní tolerance autoimunitní choroby

Výskyt autoimunitních chorob

(Mackay IR, BMJ 2000; 321: 93-96)

- Odhaduje se, že asi 5% populace trpí některou autoimunitní chorobou.
- Autoimunitní postižení štítné žlázy: asi 3% žen.
- Revmatoidní artritida: 1% populace.
- Primární Sjögrenův syndrom: 0.6-3% žen.
- SLE: 0,12% populace.
- Roztroušená mozkomíšní skleróza: 0,1% populace.

Kombinace faktorů podmiňujících vznik autoimunitních chorob



Imunitní tolerance

- Centrální
- Periferní

Centrální imunitní tolerance = klonální delece

- negativní selekce během thymové výchovy
- delece autoreaktivních B-lymfocytů v kostní dřeni

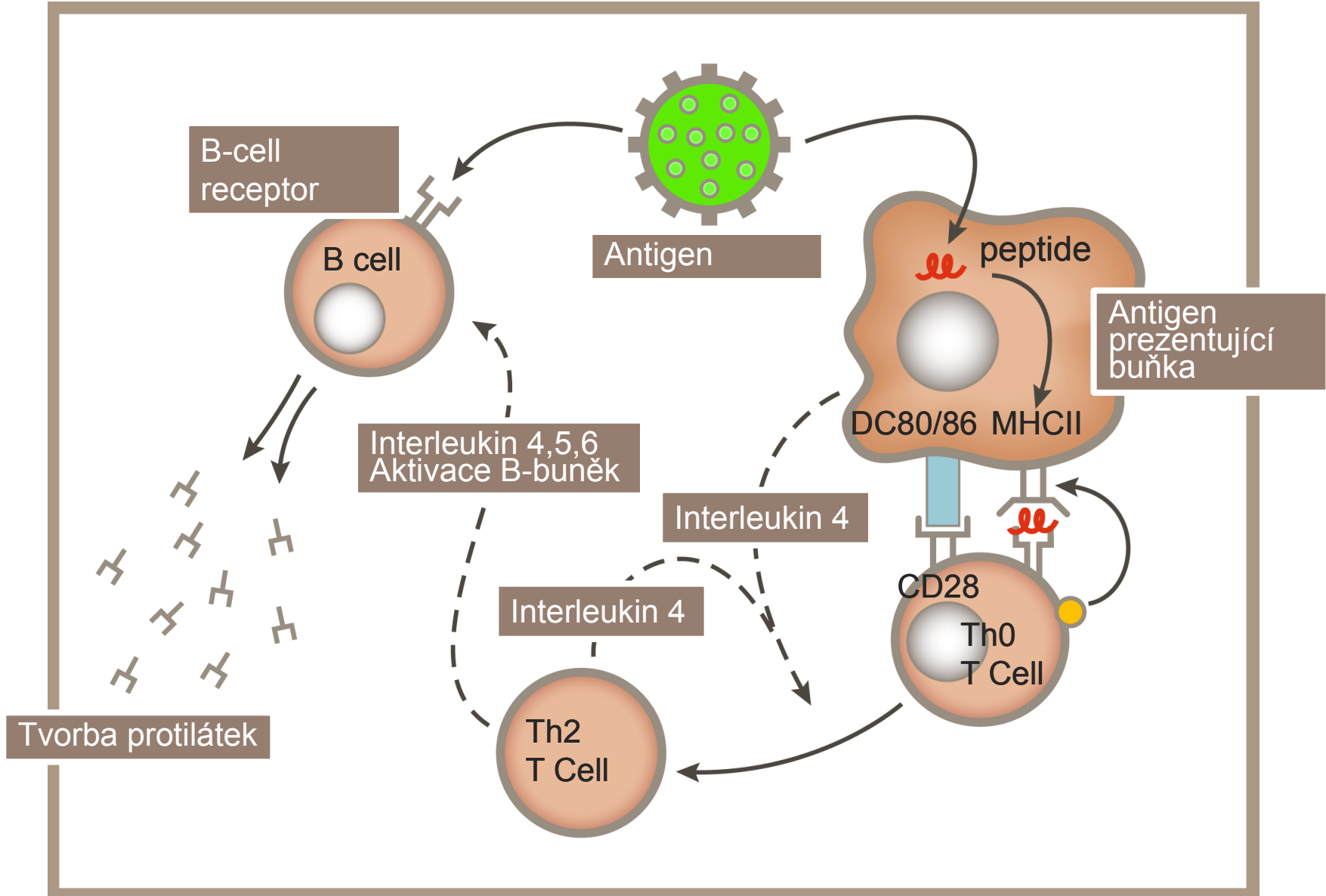
Thymová výchova T-lymfocytů

- Pozitivní selekce buněk reagujících s nízkou afinitou s HLA antigeny na povrchu antigen-prezentujících buněk. Probíhá v kortikální oblasti. Zajišťuje přežití jen těch T-lymfocytů, které později rozpoznají komplex antigen-HLA.
- Negativní selekce – apoptózou hynou thymocyty reagující s vysokou afinitou s komplexem HLA-autoantigeny. Probíhá zejména v subkortikální oblasti thymu. Zajišťuje odstranění autorektivních klonů.
- V průběhu obou procesů hyne více než 90% thymocytů.

Periferní imunitní tolerance

- Klonální anergie - chybí kostimulační signály
- Klonální delece
- Klonální ignorance - koncentrace autoantigenu je podprahová, autoantigeny jsou skryty.
- Suprese - autoreaktivita potlačena regulačními buňkami.

Aktivace imunitního systému antigenem



Imunoregulační působení T-lymfocytů

- Regulační T-lymfocyty (Treg) - jsou CD4+CD25+ zajišťují vrozenou neodpovídavost na autoantigeny.
- Tr1, indukované Treg lymfocyty- zajišťují antigenem-indukovanou toleranci.
- Vzájemná negativní regulace subpopulací Th1 a Th2.

Autoimunitní onemocnění

- Autoimunitní onemocnění: autoimunitní reakce vede k poškození tkání
- Celkově postihují autoimunitní choroby asi 3% populace (častěji ženy)
- Autoimunitní reakce: humorální i buněčné
- Humorální autoimunitní reakce: tvorba autopl. (většinou IgG)
- Buněčné autoimunitní reakce: Tc a Th1-lymfocyty

Příčiny vzniku autoimunity

faktory vnitřní (genetické)

+

faktory vnější (zevní prostředí)

infekce, stres, léky, chemikálie, UV záření

Mechanismy vedoucí ke vzniku autoimunitních chorob

- Vizualizace skrytých antigenů
- Zkřížená reaktivita exo- a endoantigenů (molekulární mimikry)
- Abnormální exprese HLA-II antigenů
- Polyklonální stimulace
- Porucha funkce regulačních T-lymfocytů
- Vznik neoantigenů (např. vliv léků, infekcí)

Typy autoimunitních onemocnění

- Systemové – postihují řadu orgánů a tkání
- Orgánově specifické – postižen pouze jeden orgán
- Řada onemocnění má intermediární charakter s postižením několika orgánů.

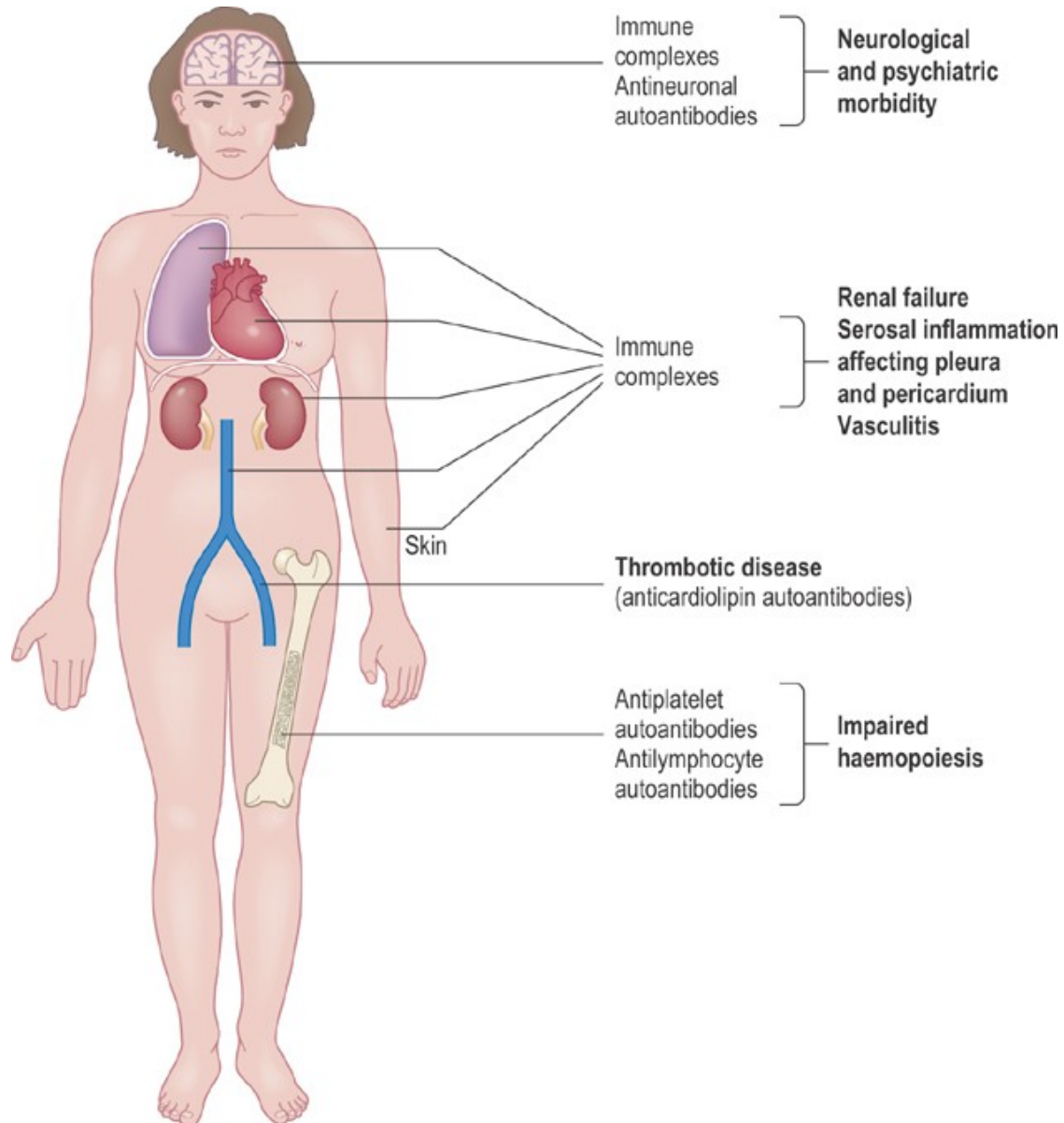
Systemový lupus erythematoses

- Prevalence 1: 4000, poměr ženy: muži je 10:1, typický začátek mezi 20-40 let
- Postižení: kloubů, kůže, ledvin, srdečního a cévního aparátu, plic, CNS....
- Vysoký výskyt u osob s deficitem prvních složek klasické cesty komplementu
- Onemocnění probíhá v atakách a remisích
- Onemocnění může být vyvoláno řadou léků: fenytoin, karbamazepin, sulfasalazin, chlorpromazin...

Systemový lupus erythematoses

- Celkové příznaky: horečky, hubnutí, malátnost
- Artritidy: postiženy především drobné klouby ruky, je malá tendence k deformitám
- Kožní příznaky: motýlovitý exantém, kopřivky
- Glomerulonefritida
- Polyserositidy
- Postižení nervové soustavy: příznaky ischemie, psychiatrická postižení, záchvatovitá onemocnění.
- Kardiovaskulární příznaky

Systemic lupus erythematoses – clinical manifestation



Systemic lupus erythematoses
- Butterfly rash



Revmatoidní artritida

kloubní příznaky

- Symetrická artritida zprvu nejčastěji bazálních a středních kloubů prstů. Asi u 1/3 nemocných však může onemocnění začínat jako atypická mono-oligoartritida.
- Bolesti, ztráta síly, ranní ztuhlost kloubů.
- Klouby nabývají vřetenovitý tvar, postupně dochází k deformitám.
- RTG: Osteoporóza v okolí kloubu, eroze chrupavek

Revmatoidní artritida mimokloubní příznaky

- Celkové: únavnost, úbytek na váze, subfebrilie
- Revmatické podkožní uzly
- Tendinitidy, tendosynovitidy
- Může se objevit objevit vaskulitida, postižení periferních nervů, plicní fibróza, uveitida.
- Často se vyvíjí sekundární Sjögrenův syndrom.



deformita knoflíkové dírky u pacientky s revmatoidní artritidou

Orgánově specifické autoimunitní choroby

Endocrine diseaseases

Immune (Hasimoto's) thyroiditis

Hyperthyroidism (Graves' disease; thyrotoxicosis)

Type I diabetes mellitus (insulin-dependent or juvenile diabetes)

Autoimmune adrenal insufficiency (Addison's disease)

Autoimmune oophritis

Hermatopoietic system

Autoimmune hemolytic anemia

autoimmune thrombocytopenia

Autoimmune neutropenia

Neuromuscular system

Myasthenia gravis

Autoimmune polyneuritis

Multiple sclerosis

Skin

Pemphigus and other bullous diseases

Cardiopulmonary System

Rheumatic carditis

Postcardiotomy syndrome (Dressler's syndrome)

Gastrointestina tract

Atrophic gastritis

Crohn's disease

Ulcerous colitis

Autoimmune hepatitis

Protilátky proti buněčným receptorům

- Stimulace receptoru - např. stimulace TSH receptoru u Graves-Basedowovy choroby
- Blokáda přenosu- například u myastenie gravis (protilátky proti acetylcholinovému receptoru neuromuskulární ploténky)

Léčba autoimunitních chorob

- Substituce funkce postiženého orgánu (podávání inzulínu u DM-I)
- Zmírnění příznaků choroby – protizánětlivá léčba (lehčí formy revmatických chorob)
- Imunosupresivní léčba
- Odstranění autoprotilátek - plazmaferéza

Imunodeficitní stavy

Imunodeficitní stavy

- Primární
 - Následek genetické poruchy
 - Obvykle závažné, poměrně řídké
- Sekundární
 - Důsledek jiného onemocnění, léčby, malnutrice, infekce, stresu...
 - Velmi časté, s výjimkou AIDS a granulocytopenií obvykle mírně probíhající

Klinická manifestace imunodeficiencí

- Výskyt závažných infekčních komplikací: pneumonie, sinusitidy, meningitidy, abscesy.
- Infekce mohou být způsobeny atypickými agens (oportunními patogeny).
- Infekce špatně odpovídají na konvenční léčbu.
- Zvýšená frekvence banálních infekcí.
- Častěji než v běžné populaci se objevují některá nádorová onemocnění.

Varovné příznaky pro primární imunodeficience

- Výskyt imunologických chorob v rodině
- Osm nebo více hnisavých zánětů středního ucha za rok
- Dvě nebo více těžké sinusitidy za rok
- Dvě nebo více pneumonií za rok
- Dvou nebo několikaměsíční terapie antibiotiky bez efektu
- Komplikace očkování (perorální polio, BCG)

Varovné příznaky pro primární imunodeficience

- Poruchy prospívání v kojeneckém věku, event. s chronickými průjmy
- Hnisavé procesy hluboko v tkáních nebo ve vnitřních orgánech
- Dvě nebo více infekcí vnitřních orgánů v roce (např. meningitidy, osteomyelitida, sepse)
- U malých kojenců nejasný chronický erytém na celém těle, zejména na dlaních a na chodidlech (GvHR)
- Opakující se rozsáhlé infekce atypickými mykobakteriemi

SCID

nejčastější klinické příznaky

- Velmi časný nástup obtíží - první měsíce života
- Závažné a obtížně léčitelné infekce zejména bronchopulmonální, pokašlávání neodpovídající na běžnou antibiotickou léčbu
- Chronické průjmy, ne vždy lze prokázat etiologické agens.
- Kožní infekce, exantémy
- Neprospívání i při nepřítomnosti průjmů

SCID, t-GVHR, generalizovaný BCG-itis



Poruchy tvorby protilátek

- Projevují se především komplikovanými a častými infekcemi dýchacích cest.
- Mohou se objevit i meningitidy nebo průjmy.
- Kauzálním agens většiny infekcí jsou opouzdřené bakterie (Haemophilus, Pneumokok..).

Poruchy fagocytózy

- Manifestací je především sklon ke tvorbě abscesů (případně flegmón).
- Z mikrobů se uplatňují především bakterie a plísně.

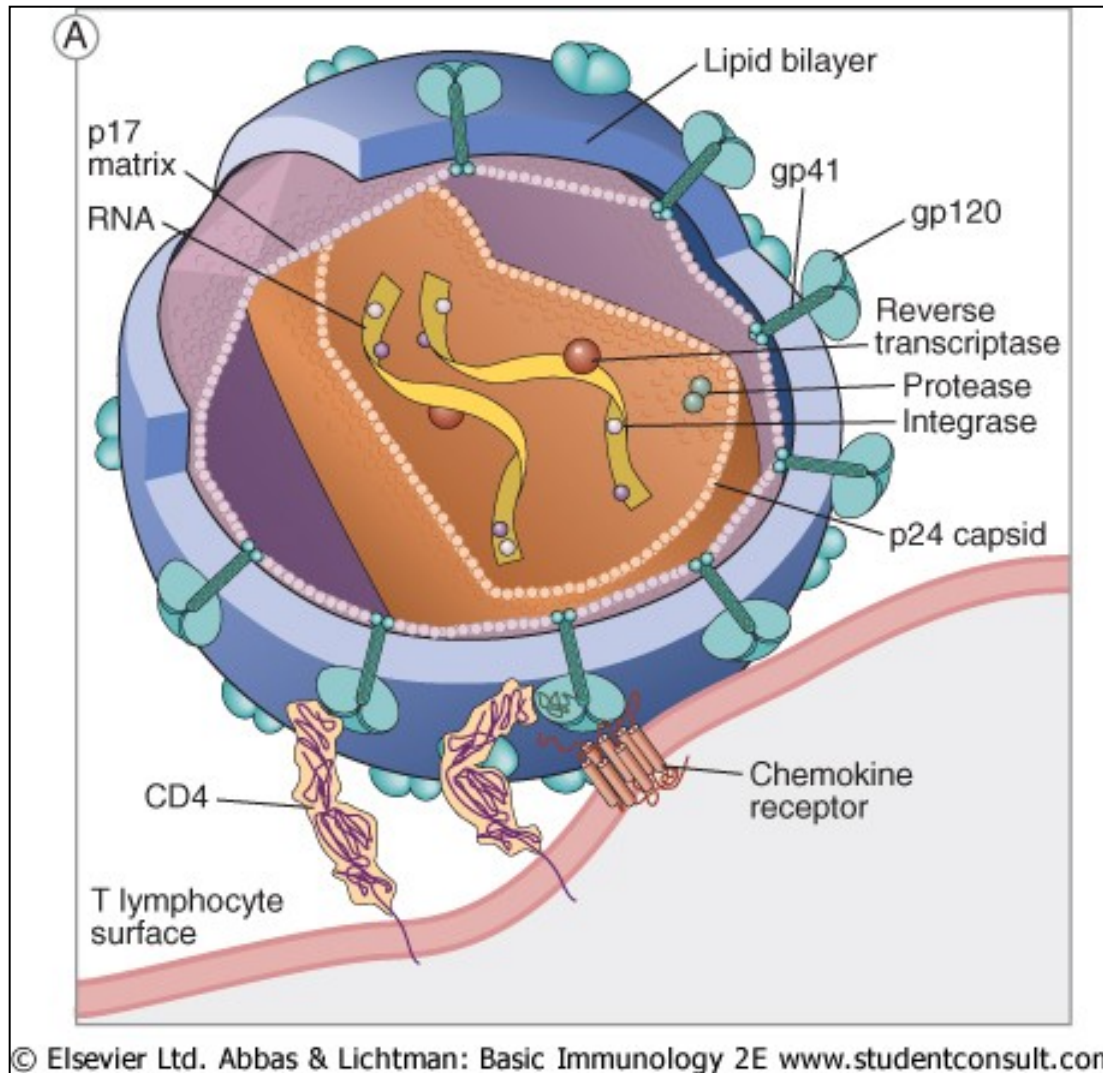
Sekundární imunodeficity

- Poruchy metabolismu - urémie, diabetes, malnutrice
- Iatrogenní vlivy - cytostatika, imunosuprese
- Nádorová onemocnění
- Virová onemocnění - AIDS, spalničky, CMV infekce, infekční mononukleóza
- Splenektomie
- Stres
- Úrazy, operace, celková anestézie

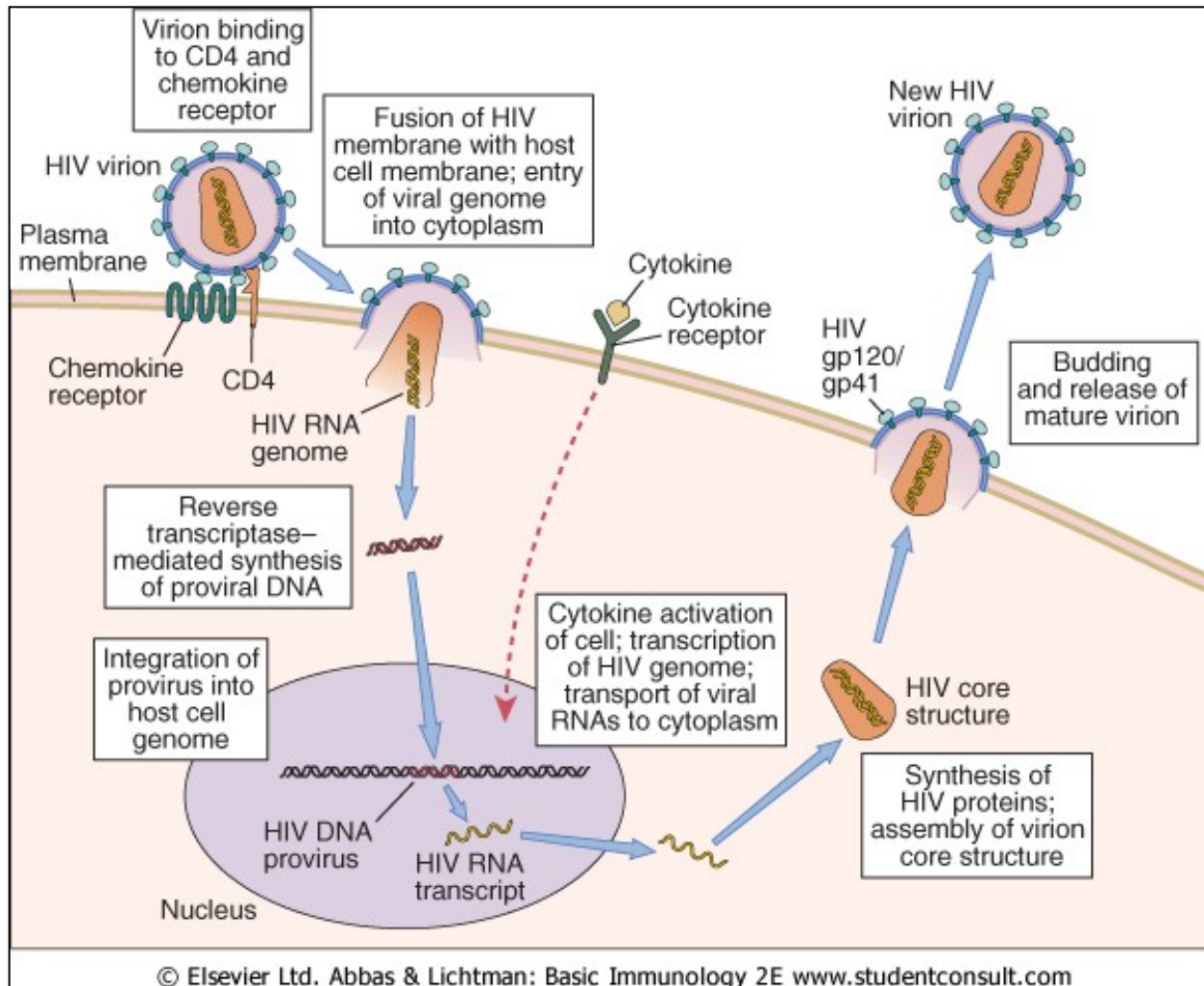
Způsob přenosu HIV

- 1. Sexuálně** - nechráněným stykem s HIV+
- 2. Parenterálně** - nitrožilní narkomané, příjemci krve a krevních derivátů
- 3. Vertikálně** - z HIV+ matky na dítě

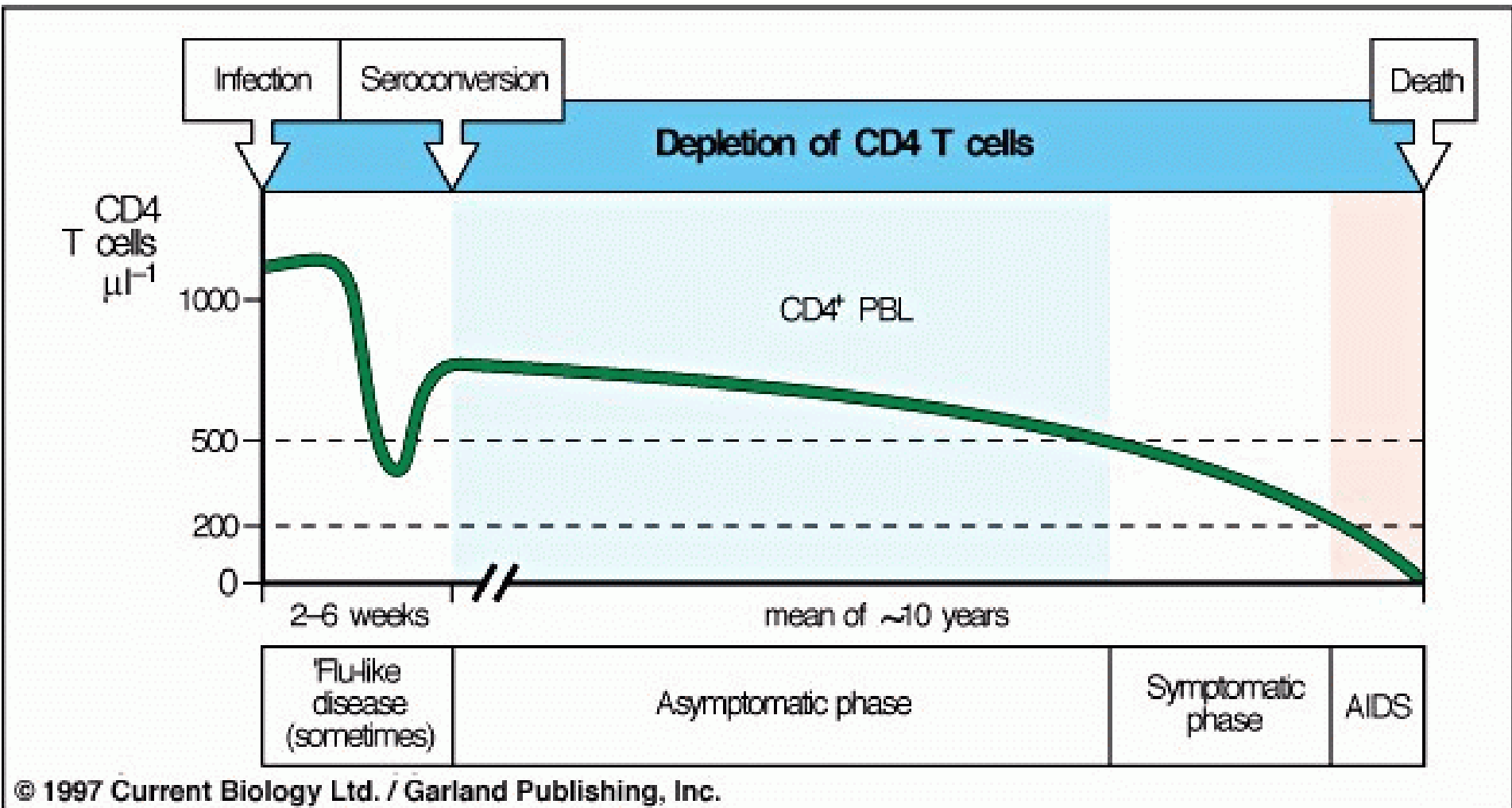
Struktura HIV



Cyklus HIV v napadené buňce



Vliv počtu CD4+ lymfocytů na symptolalogií HIV infekce



Klasifikace HIV infekce podle CDC

3 klinické kategorie

A **asymptomatický průběh**

B **„malé“ oportunní infekce**

C **„velké“ oportunní infekce
a jiné stavy definující AIDS**

Klinická kategorie C - AIDS

- **Infekční komplikace**
- pneumocystová pneumonie
- toxoplazmová encefalitida
- ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní kandidóza
- CMV retinitida, generalizovaná CMV infekce
- mykobakteriální infekce
- **Nádory**
- Kaposiho sarkom
- maligní lymfomy (Burkittův, imunoblastický a primární cerebrální lymfom)