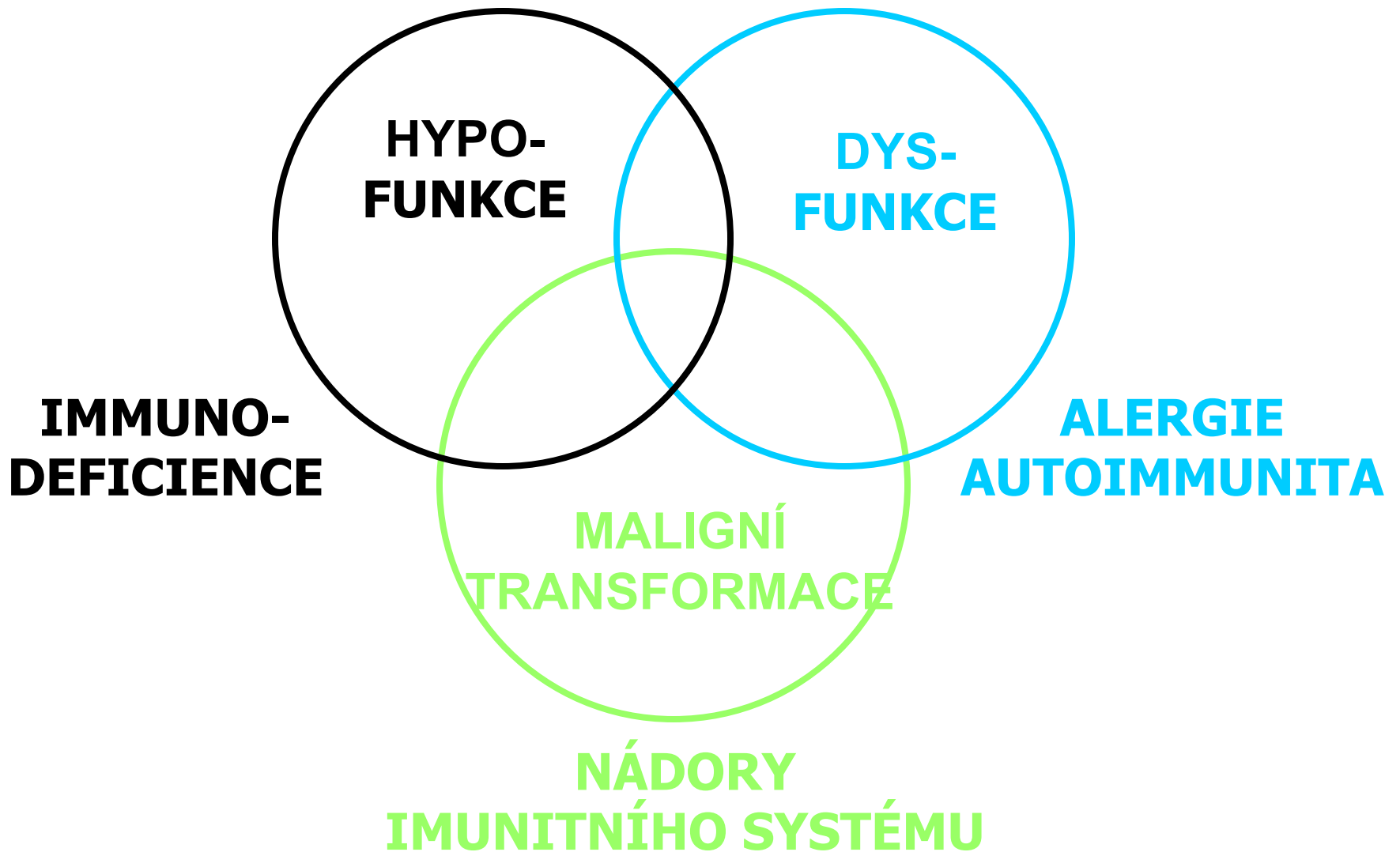


# Imunopatologické stavy

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)

- **Reakce I. typu** = časná přecitlivělost „anafylaktického typu“ (zprostředkovaná IgE protilátkami)

# Epidemiologie

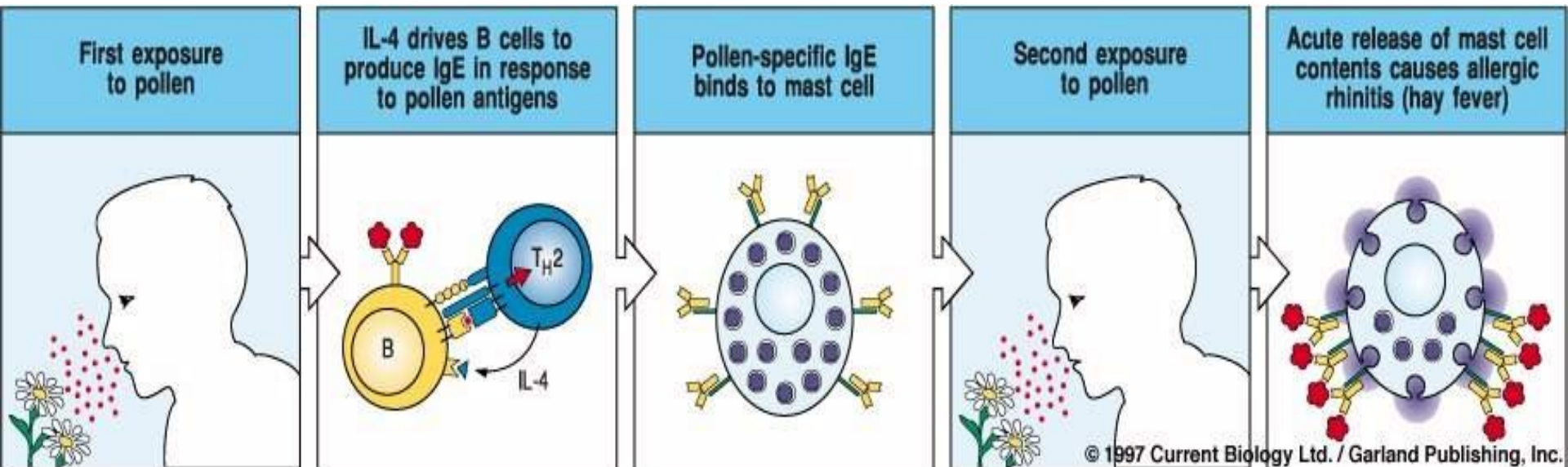
## Situace České republiky

- 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, tryptáza.,
- Nově syntetizované: leukotrieny, prostaglandiny, PAF



# Eozinofilní granulocyty

- Jejich produkce je stimulována IL-5 a IL-3.
- 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 epitelíí dýchacích cest.

# 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

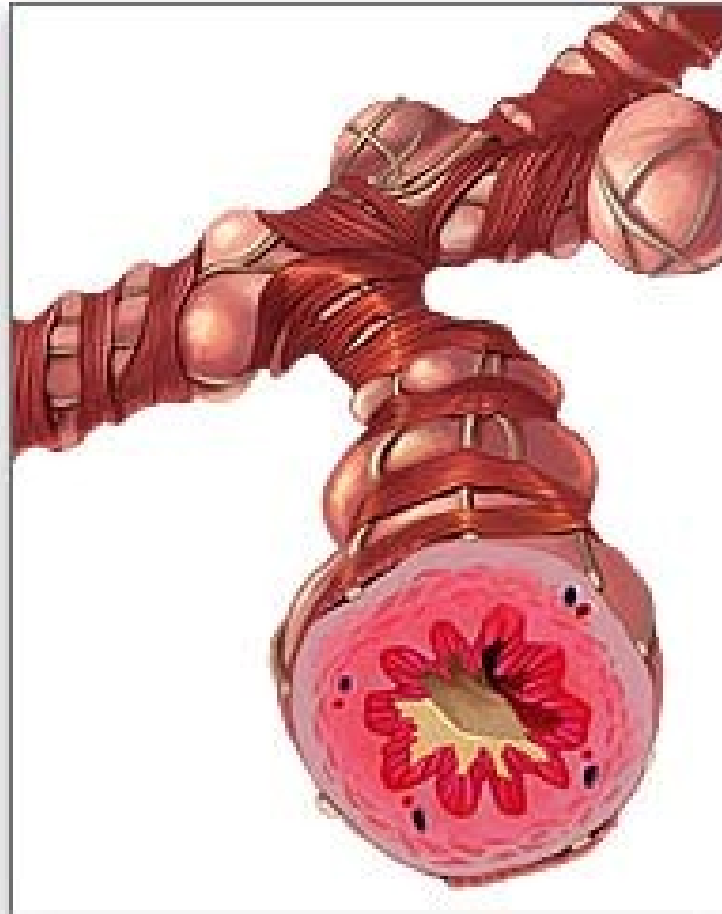
- Definice: Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, ve kterém se účastní mnoho buněčných populací a buněčných produktů.
- Chronický zánět je spojen s průduškovou hyperreaktivitou a vede k opakujícím se epizodám pískotů, dušnosti, tíže na hrudi a kašle, zvláště v noci nebo časně ráno.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

# Bronchial asthma

Normal bronchiole

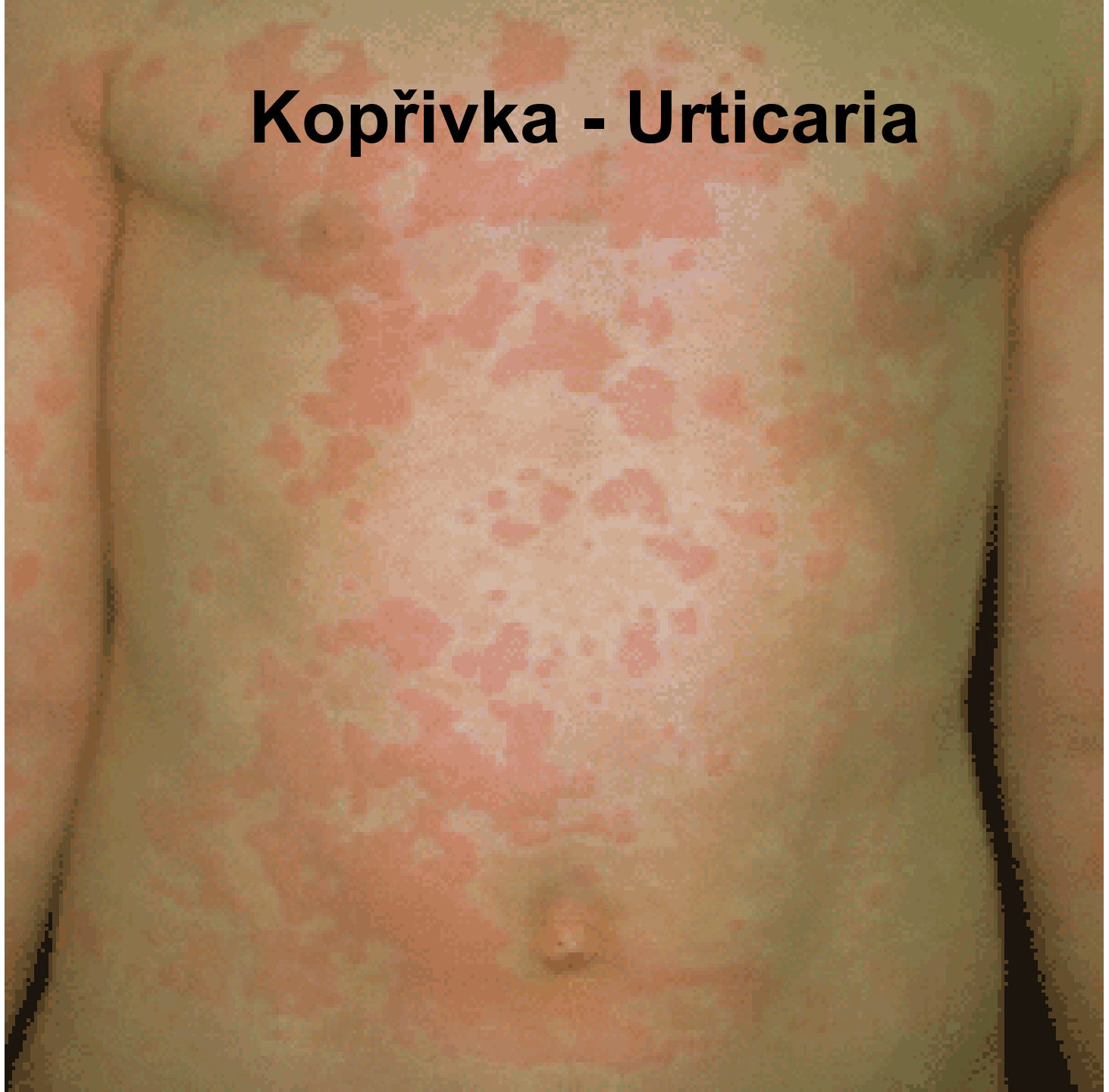


Asthmatic bronchiole





# Kopřivka - 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
- nervový systém: nervozita, strach, porucha vědomí

# Imunopatologické reakce II-IV typu

# Imunopatologické reakce II. typu (cytotoxický typ přecitlivělosti)

- IgG nebo IgM protilátky
- Cytotoxicita je způsobena aktivací komplementového systému nebo opsonizací.
- Uplatňuje se u autoimunitních chorob (cytotoxický efekt autoprotilátek),  
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, 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



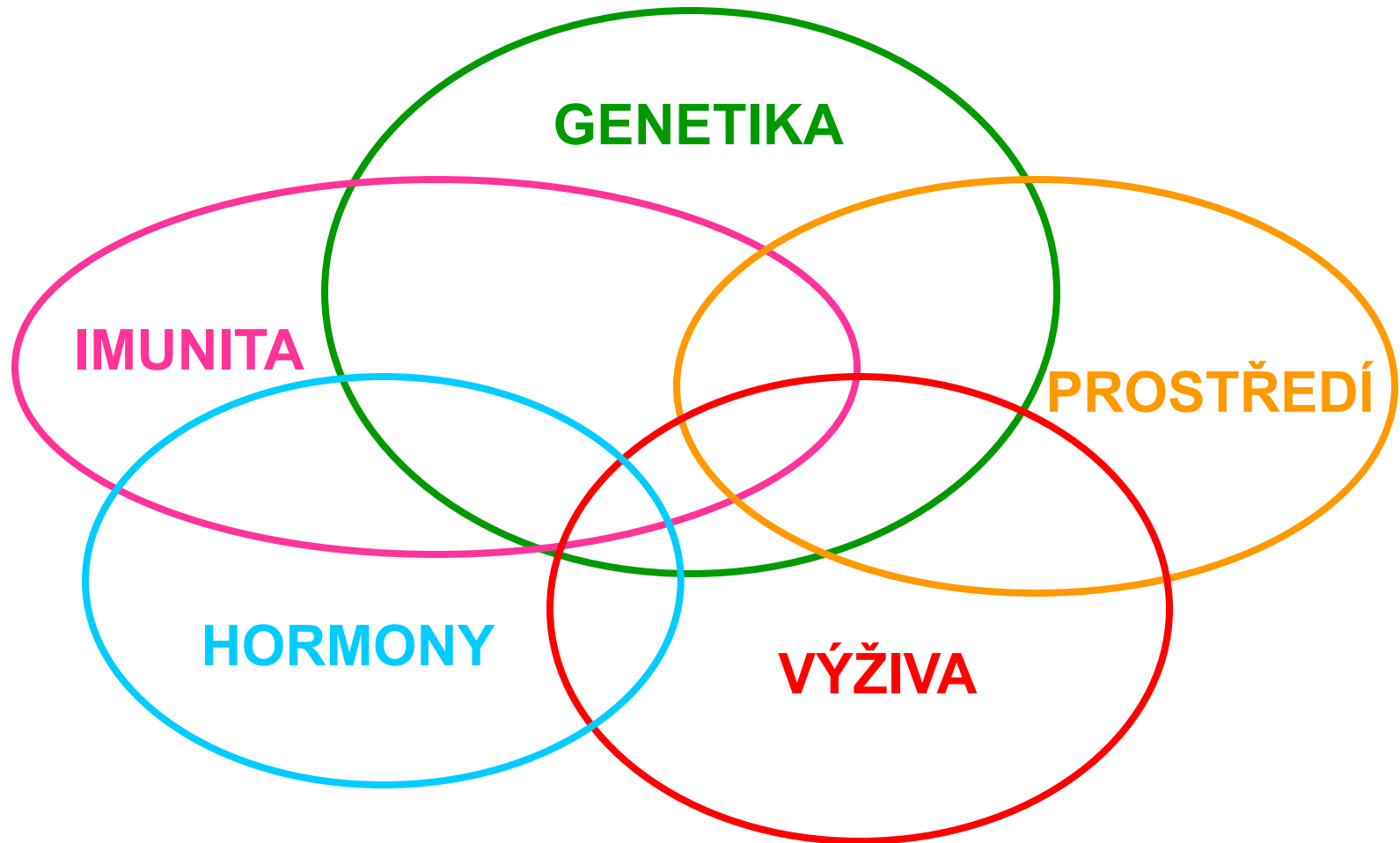
# Imunitní tolerance autoimunitní choroby

# 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

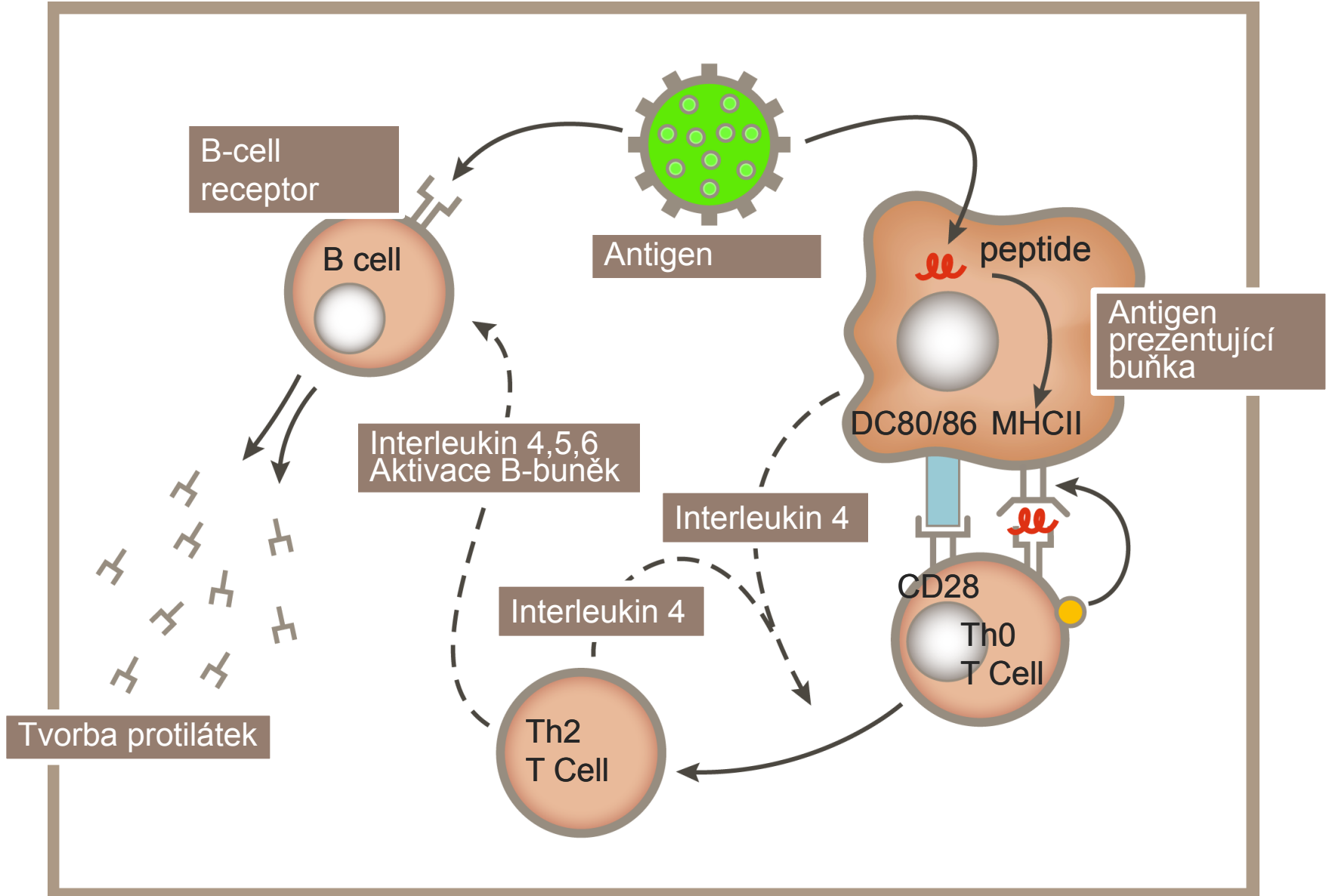
- Pozitivní selekce buněk reagujících s nízkou afinitou s HLA antigeny na povrchu antigen-prezentujících buněk. Zajišťuje přežití jen těch T-lymfocytů, které později rozpoznají komplex antigen-HLA.
- Negativní selekce – apoptózou hynou thymocyty reagující s vysokou afinitou s komplexem HLA-autoantigeny. Zajišťuje odstranění autoreaktivních 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.

# 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

# 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)

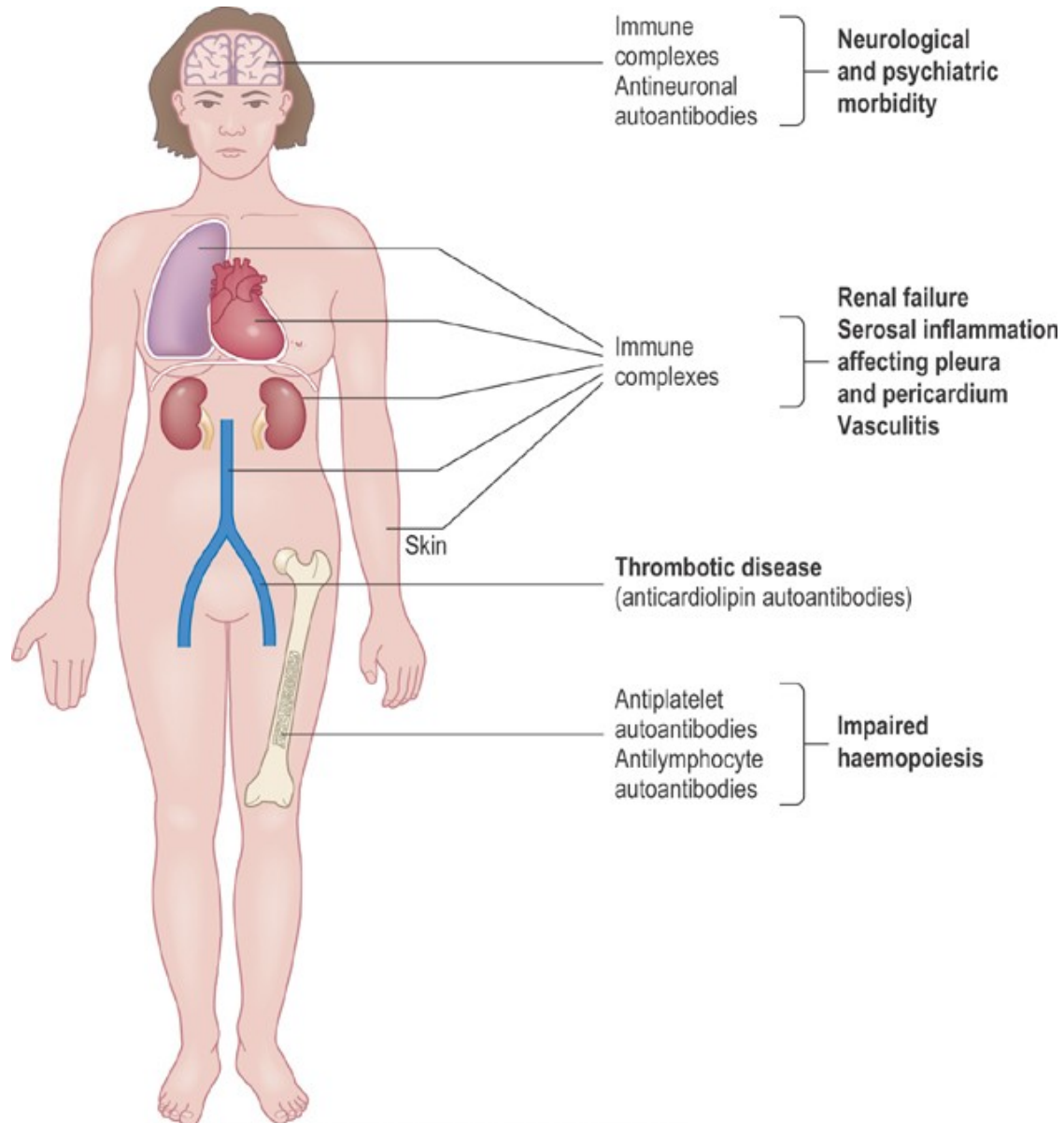
# Typy autoimunitních onemocnění

- 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....
- Onemocnění může být vyvoláno řadou léků: fenytoin, karbamazepin, sulfasalazin, chlorpromazin...

# Systemic lupus erythematoses – clinical manifestation



# 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





*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, generalizovaní 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.

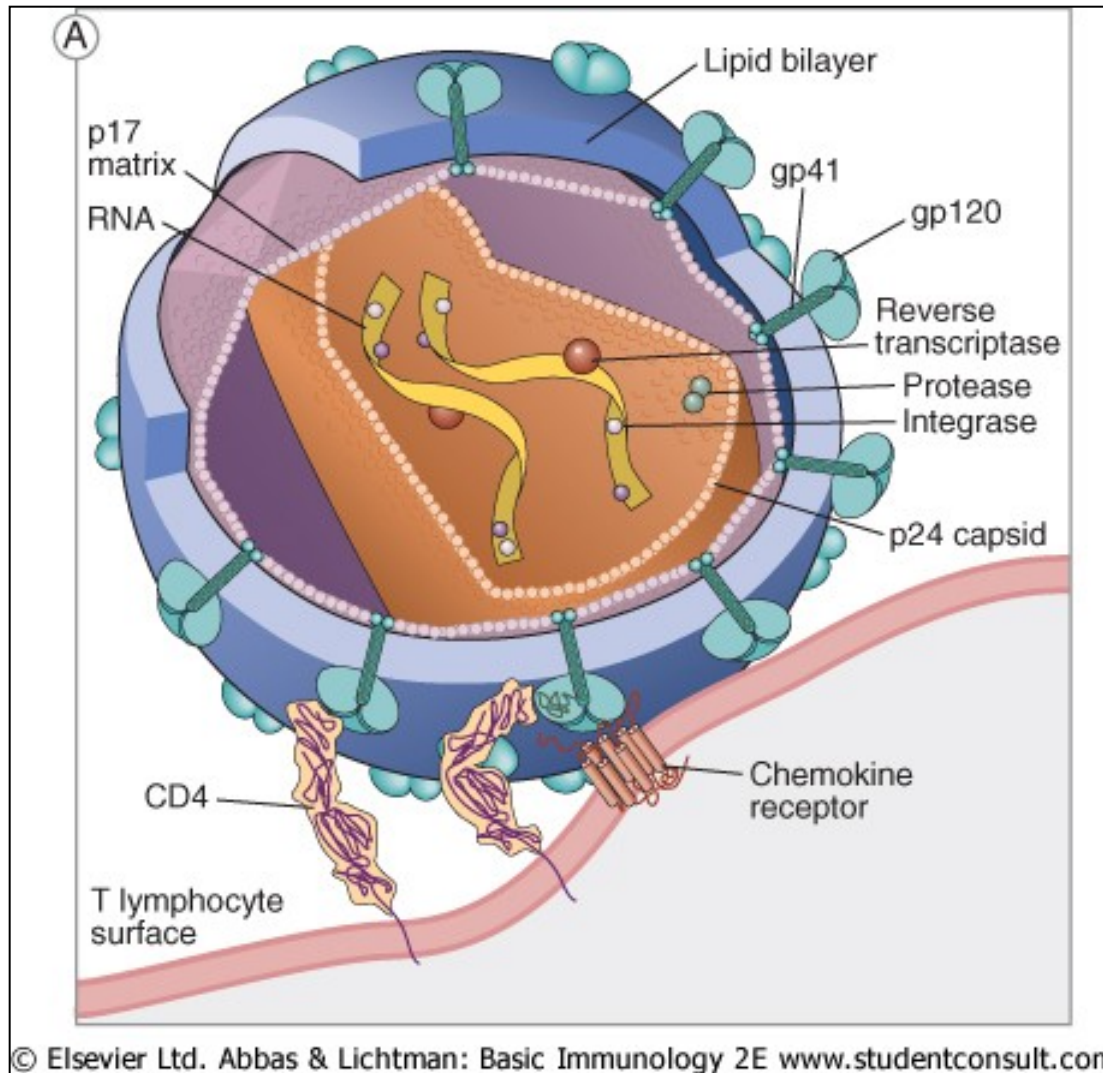
# Sekundární imunodeficity

- 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

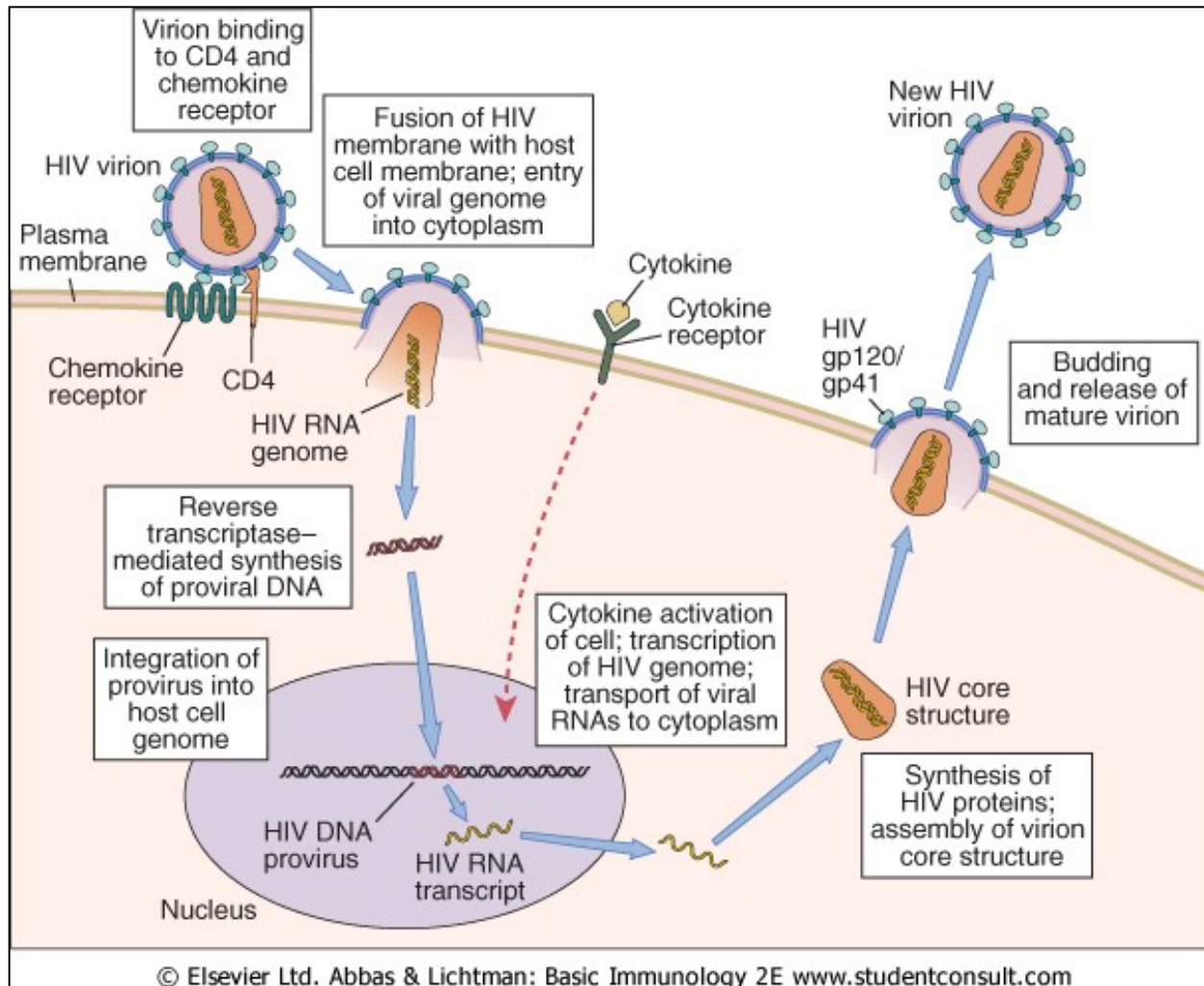
- 1. Sexuálně** - nechráněným stykem s HIV+
- 2. Parenterálně** - nitrožilní narkomané, příjemci krve a krevních derivátů
- 3. Vertikálně** - z HIV+ matky na dítě

# Struktura HIV

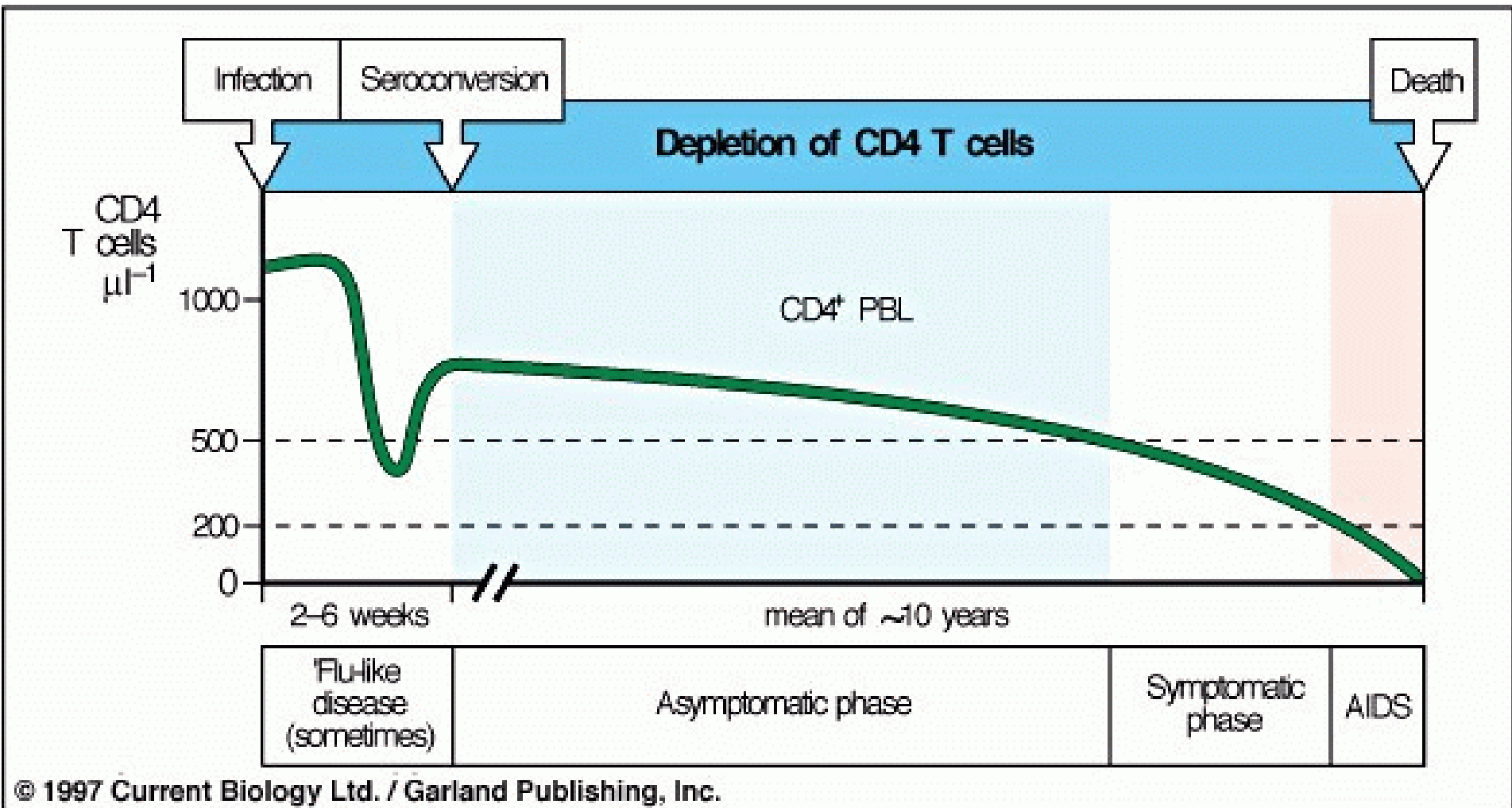




# Cyklus HIV v napadené buňce



# 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)