

CHRONICKÉ ZÁNĚTY

Granulomatózní záněty, TBC

osnova

chronický zánět:

- zánětlivá celulizace a mediátory
- obecné makroskopické a mikroskopické znaky
- chronický zánět a kancerogeneze
- histologická klasifikace
 - proliferativní záněty
 - granulomatózní procesy

CHRONICKÝ ZÁNĚT

- protrahovaný zánět, během kterého současně probíhá aktivní zánět + poškození tkáně + reparativní procesy
- příčiny:
 - pokračující akutní zánět (chronická osteomyelitida...)
 - perzistující infekce
 - *Treponema pallidum*
 - při opožděné hypersenzitivní reakci (tbc, lepra..)
 - dlouhodobá expozice toxickým látkám (např. silikóza)
 - reakce na endogenní materiál (tuková nekróza, krystaly cholesterolu/urátů, keratohyalinní hmoty...)
 - reakce kolem cizích těles (stehový materiál, kloubní implantáty, silikon...)
 - autoimunitní choroby a specifické choroby nejasné etiologie (IBD...)

buňky chronického zánětu

- = **kulatobuněčný infiltrát**
 - *makrofágy*
 - cirkulující histiocyty → přilákány do ložiska zánětu
 - tkáňové makrofágy: Kupfferovy bb. (játra), mikroglie (CNS), alveolární m. (plíce), sinusové histiocyty (LU, slezina)
 - *lymfocyty*
 - *plazmatické bb.*
 - *mastocyty*
 - *eozinofily*

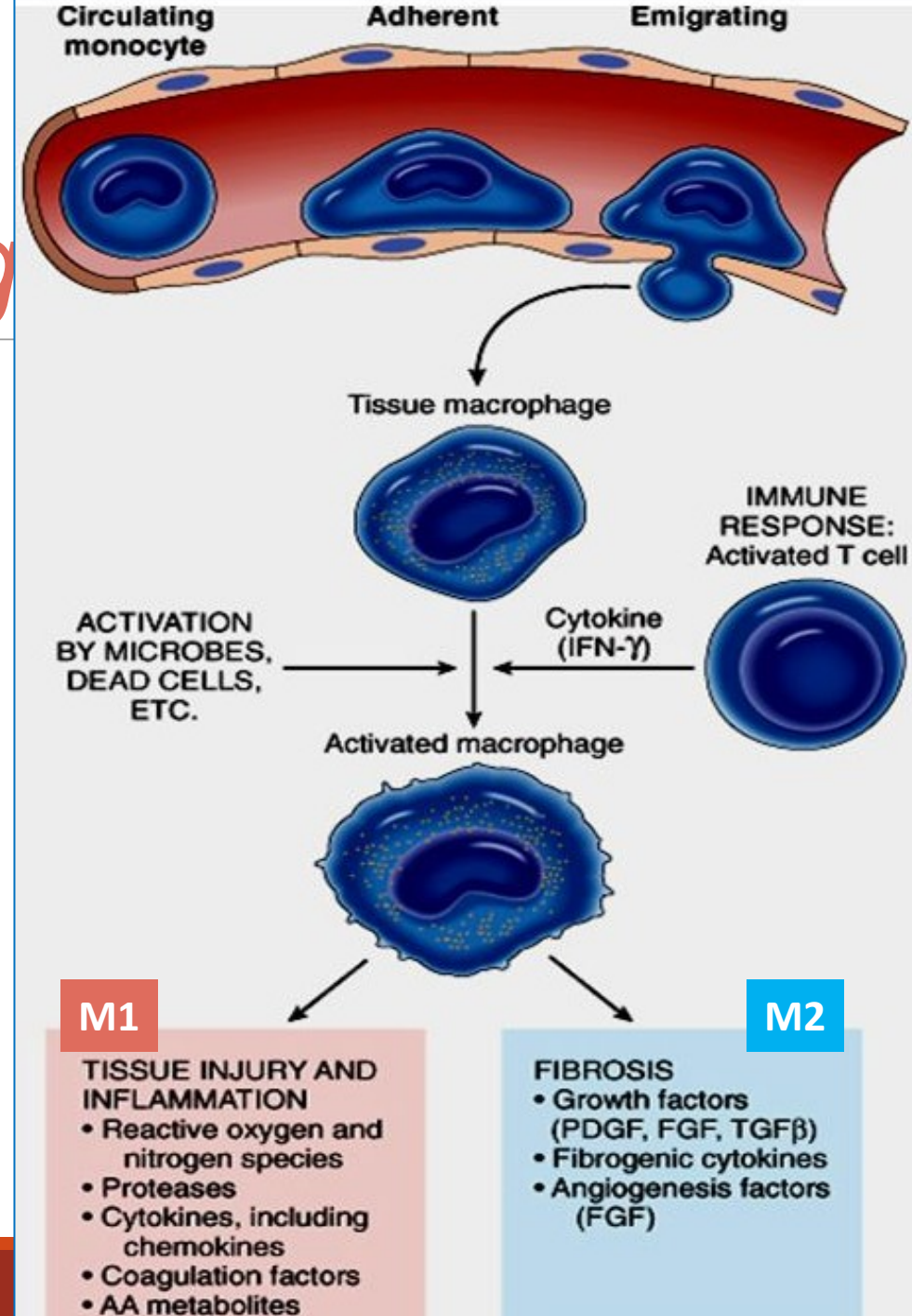
buňky zánětu: makrofág

■ funkce makrofágů:

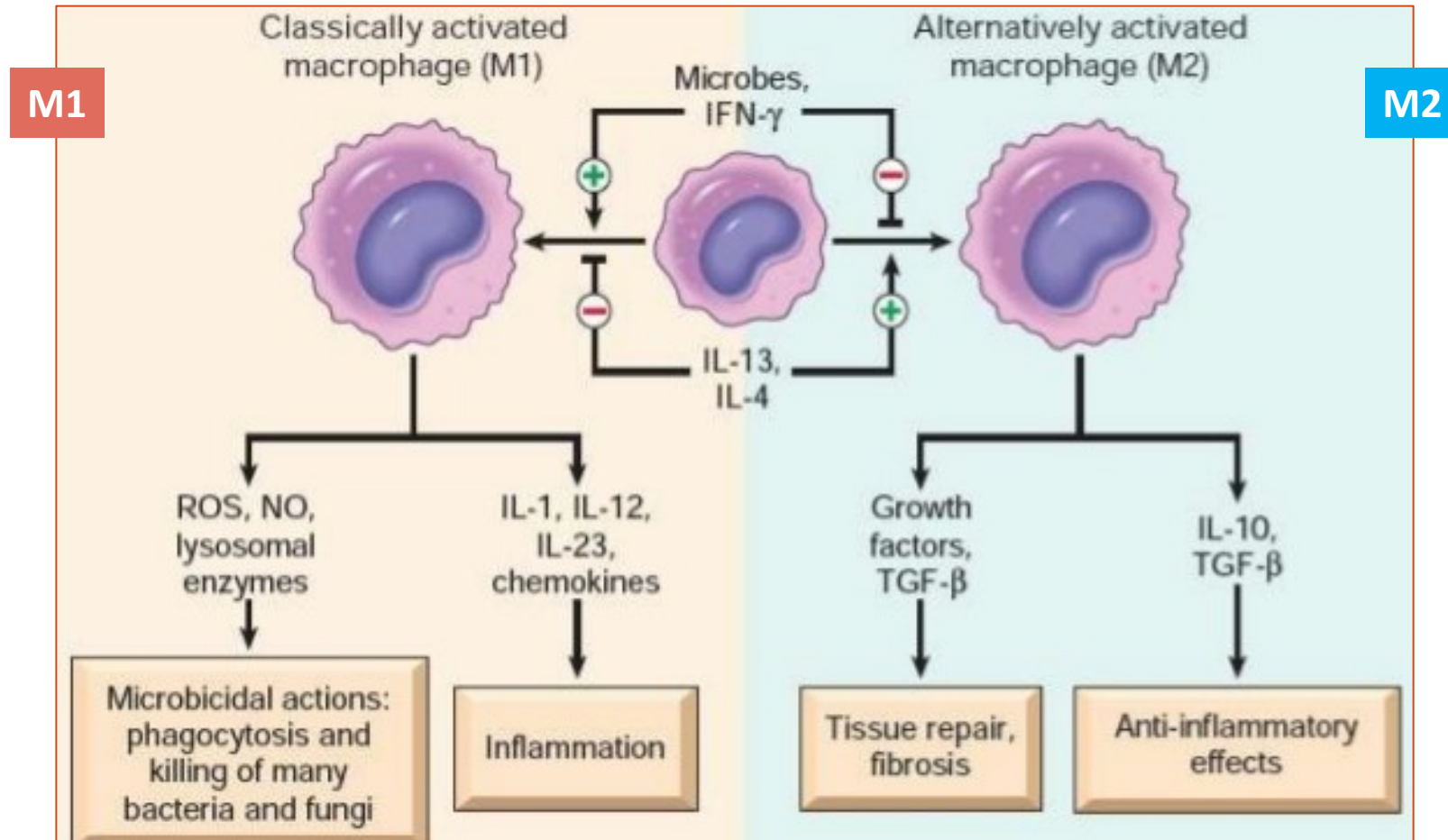
- fagocytóza a destrukce mikrobů
- spuštění tkáňové reparaace
- sekrece mediátorů zánětu (TNF, IL-1, IL-12, chemokinů...)
- prezentace antigenu pro lymfocyty (APC)
- odpovídají na signály od T-ly

■ aktivace makrofágů 2 hlavními cestami:

- klasicky aktivované makrofágy **M1**
- alternativní cestou aktivované m. **M2**



buňky zánětu: makrofágy M1 a M2



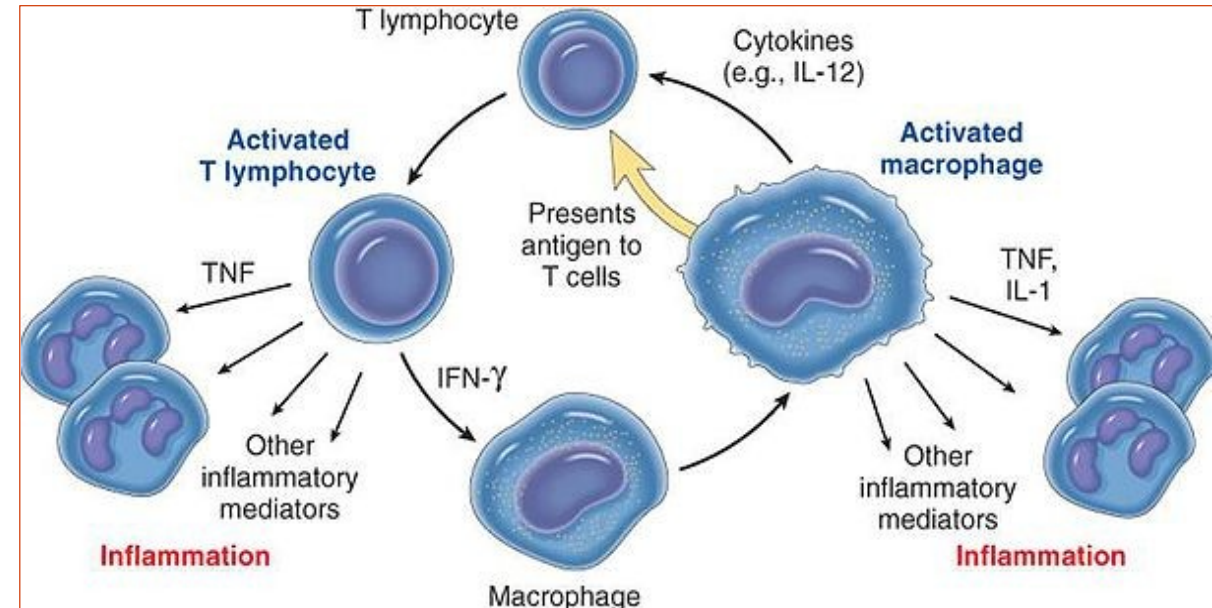
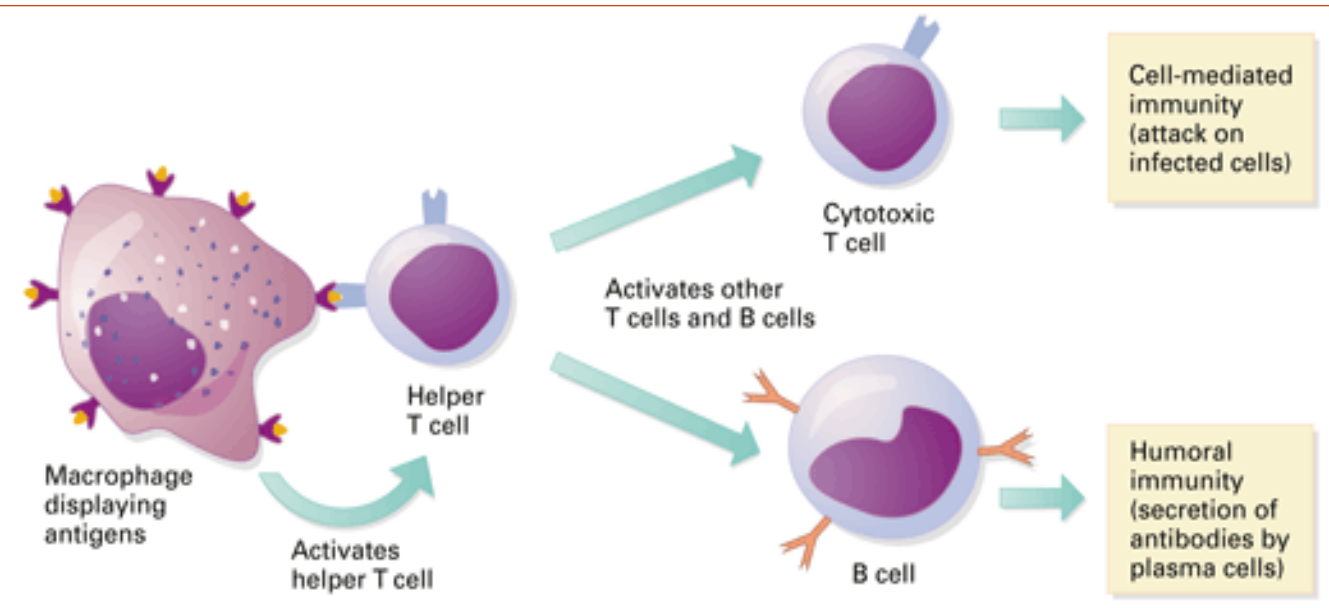
růstové faktory (RF) uvolňované při reparaci

| | regenerace epitelií | proliferace fibroblastů | angiogeneze |
|--|------------------------|----------------------------|-------------|
| EGF epidermální RF | ✓ | | |
| TGF $\alpha\beta$ transformující RF | ✓ | | |
| PDGF z destiček derivovaný RF | | ✓ | |
| FGF RF fibroblastů | ✓ | ✓ | ✓ |
| VEGF vaskulární endoteliální RF | | | ✓ |
| TNF tumor nekrotizující RF | | | ✓ |

buňky zánětu: T- a B- lymfocyty

- interakce makrofágů s pomocnými T-ly
 - aktivace T-ly (cytotoxických) → buněčná imunita
 - aktivace B-ly → humorální imunita (protilátky)

- vzájemná stimulace makrofágů a T-ly
 - makrofágy: IL-12
 - aktivované T-ly: IFN γ



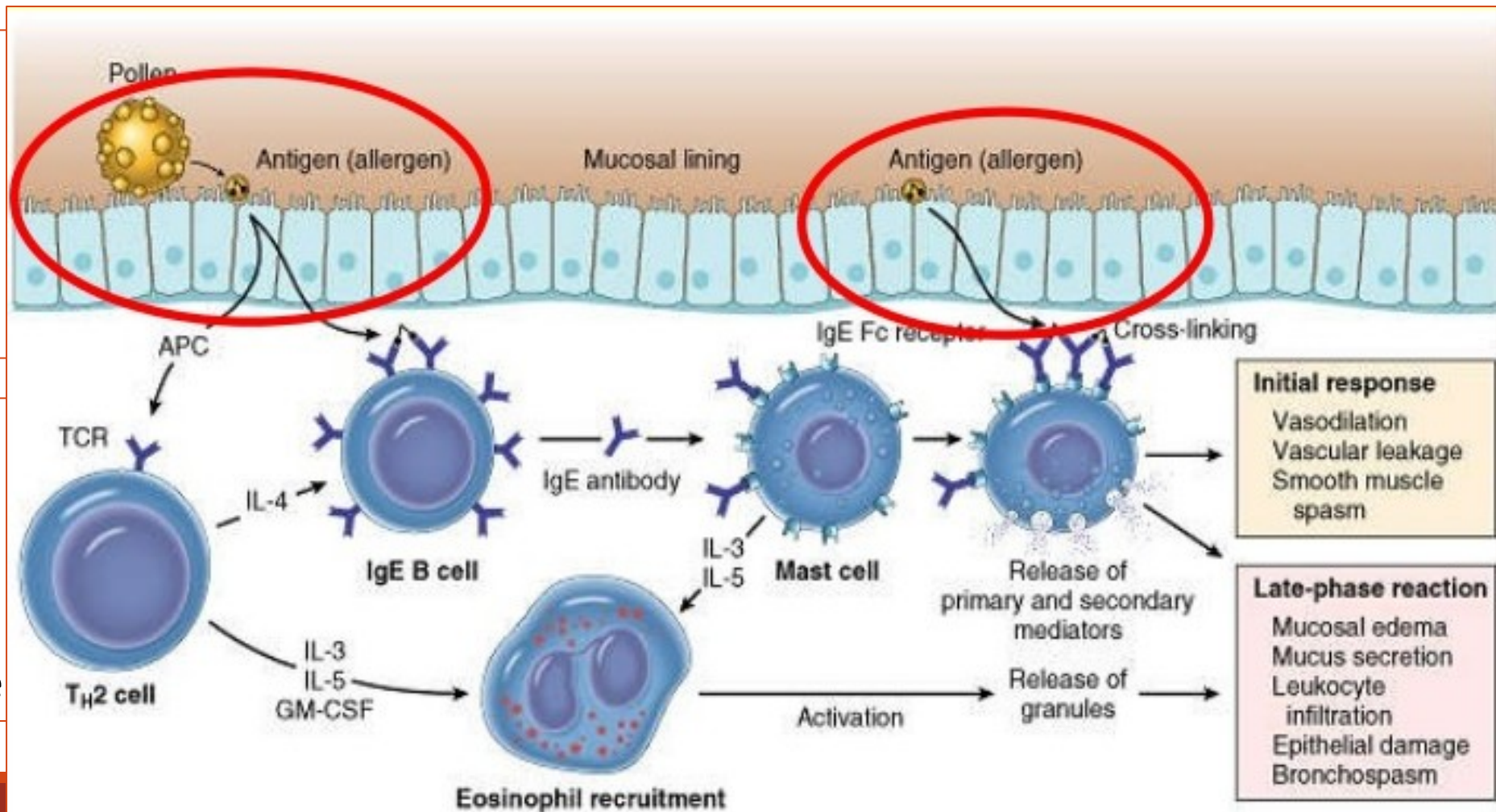
buňky zánětu: eozinofily, mastocyty

EOZINOFILY

- imunitní reakce zprostředkovaná IgE
- reakce na parazity, alergické reakce

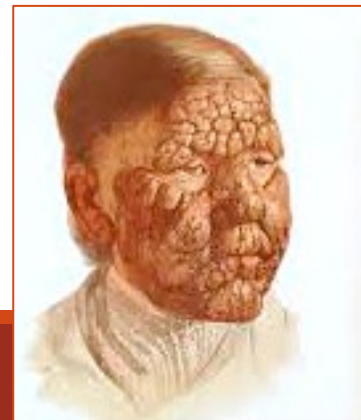
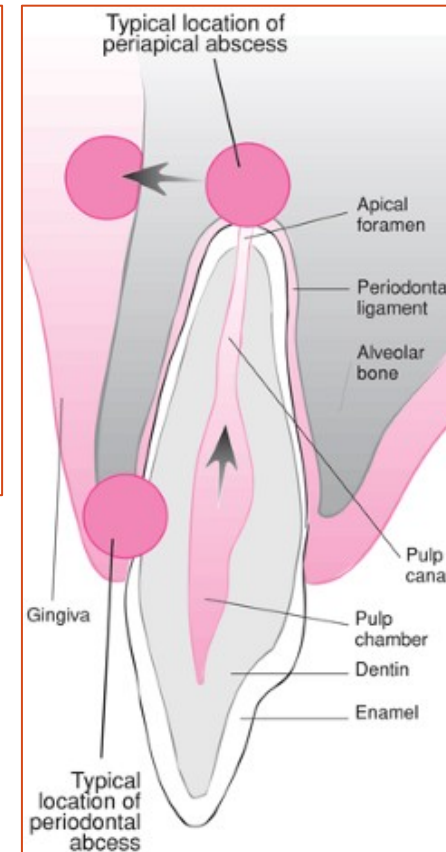
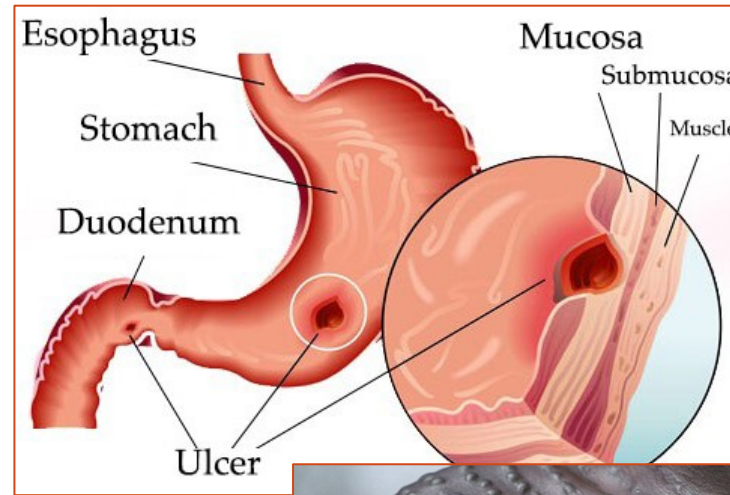
MASTOCYTY (žírné bb.)

- imunitní reakce zprostředkovaná IgE
- degranulace → histamin, deriváty kys. arachidonové



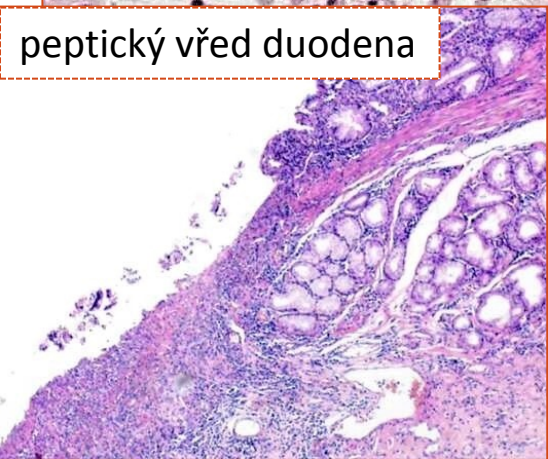
makroskopický vzhled chronického zánětu

- chronický vřed
- chronický absces
- ztlustění dutého orgánu
- granulomatózní zánět
- fibróza, jizvení

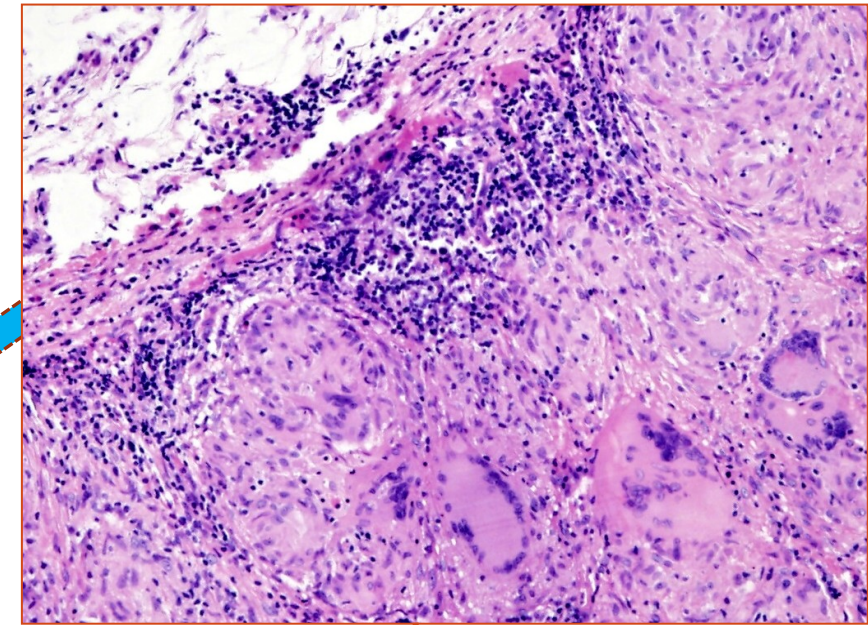


histologické znaky chronického zánětu

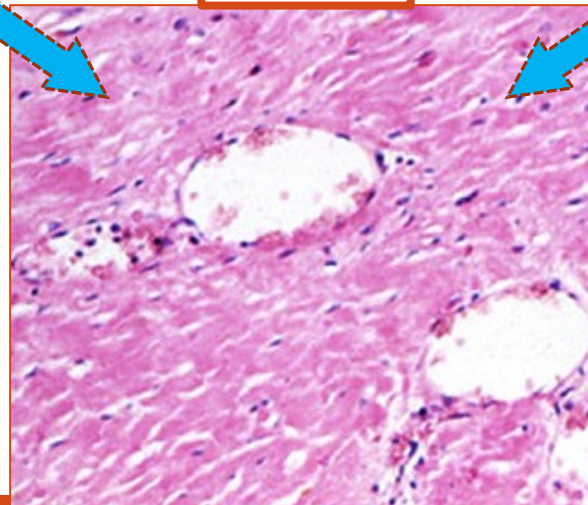
A) nespecifická granulační tkáň



B) granulomatózní zánět



jizvení



komplikace

vztah chronického zánětu a kancerogeneze

- **nadprodukce reaktivních forem kyslíku a dusíku** (RONS – *Reactive Oxygen and Nitrogen Species*), **cytokinů, chemokinů, metabolitů kys. arachidonové** → **překročena schopnost tyto látky neutralizovat a eliminovat**
- **mediátory zánětu:**
 - indukce genetického poškození (oxidace DNA, poškozená DNA reparace)
 - indukce buněčné proliferace
 - inhibice apoptózy
 - regulace nádorové angiogeneze

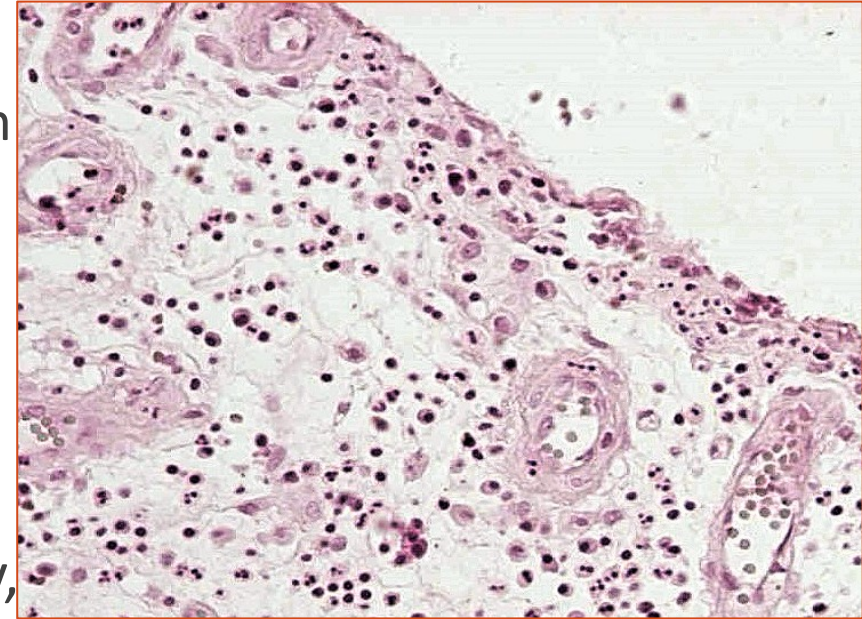
vztah chronického zánětu a kancerogeneze, příklady

- Barrettův jícn → adenokarcinom jícnu
- ulcerózní kolitida → kolorektální karcinom
- chronická pankreatitida → ductální adenokarcinom pankreatu
- virová hepatitida B a C → hepatocelulární karcinom
- atrofická gastritis → adenokarcinom žaludku
- chronická neatrofická gastritis (*Helicobacter pylori*) → MALT lymfom a adenokarcinom žaludku
- chronická lymfocytární thyreoiditida – karcinomy a lymfomy štítné žlázy
- chronické záněty dlaždicového epitelu (kůže, sliznice) → primární dlaždicobuněčný karcinom

Histologická klasifikace (typy) chronického zánětu

zánět PROLIFERATIVNÍ - fibroproduktivní

- v zánětu dominuje fibroprodukce
 - granulační tkáň (novotvořené kapiláry + fibroblasty + edém + bb. zánětu) → jizvení
- reparativní fáze všech zánětů
- reparace numerické atrofie (sklerotizace, fibrotizace)
- primární proliferativní zánět (s IgG4 asociované choroby, povrchové fibromatózy?, některé fasciitidy)



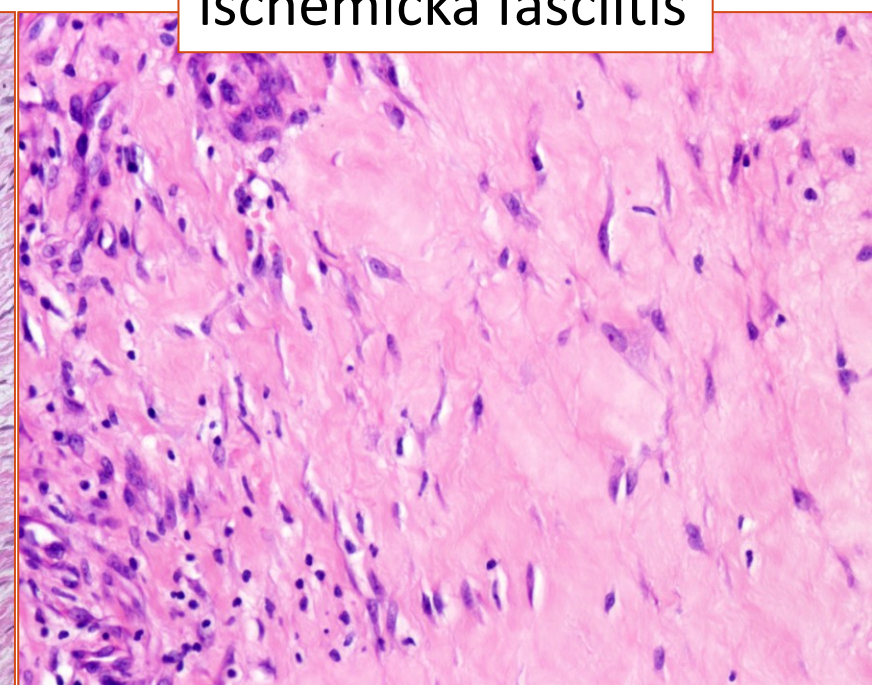
s IgG4 asociovaná choroba



povrchová fibromatóza

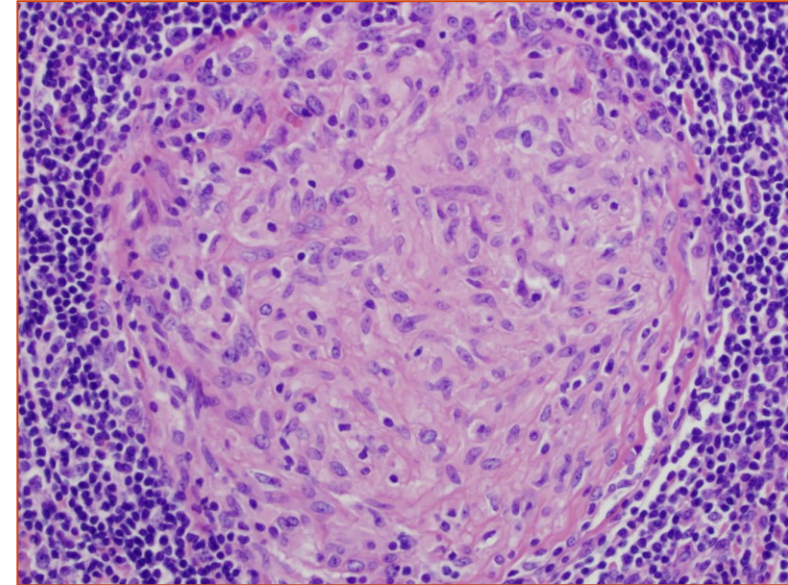


ischemická fasciitís



GRANULOMATÓZNÍ (specifický) ZÁNĚT

- chronický zánět charakterizovaný **akumulací tvarově modifikovaných histiocyťů** (= epiteloidních bb., případně obrovských mnohojaderných bb.) → vznikají **granulomy**
- dělení granulomů:
 - **neimunitní**
 - kolem cizorodého materiálu (stehy, paraziti, implantáty...)
 - → obrovskobuněčné granulomy kolem cizích těles
 - **imunitní**
 - např. sarkoidóza, TBC, lepra, syfilis, Crohnova choroba, revmatoidní artritida...
 - → specifická granulární tkáň s epiteloidními bb. a Langansovými bb.
 - A) **nenekrotizující**
 - B) **nekrotizující**



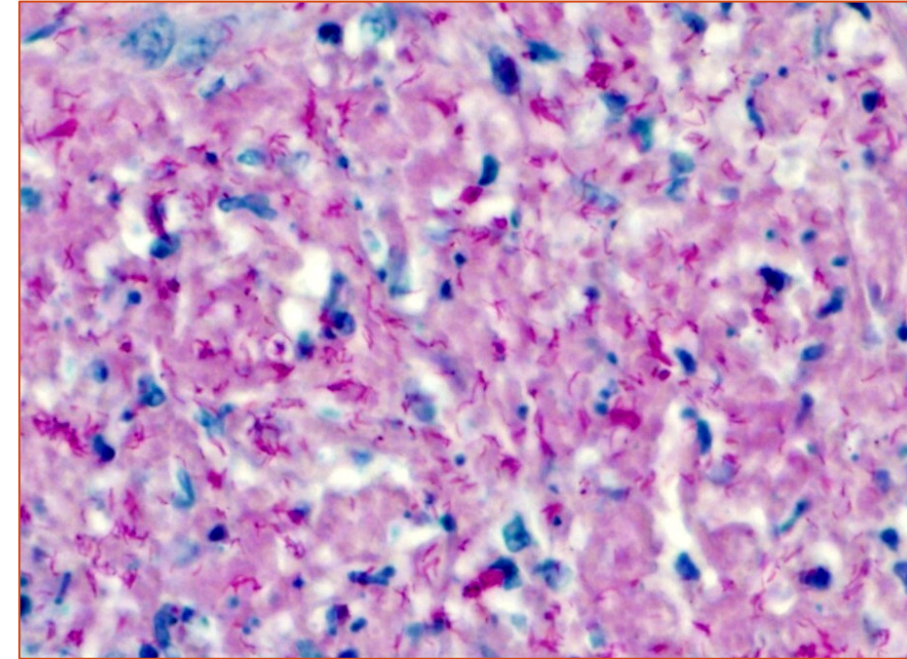
Příklady granulomatózních zánětů

| onemocnění | příčina | tkáňová reakce |
|---------------------------------|--|--|
| tuberkulóza | <i>Mycobacterium tbc</i> | nekrotizující-kazeifikující granulom |
| lepra | <i>Mycobacterium leprae</i> | nekazeifikující granulom, acidorezistentní bacily v makrofázích |
| syfilis | <i>Treponema pallidum</i> | gumma : ohraničeno lemem makrofágů a plazmatických buněk kolem centrálně nekrotických buněk |
| nemoc z kočičího škrábnutí | G- bacillus | granulom centrálně nekrotický, s leukocyty |
| sarkoidóza | neznámá etiologie | nekazeifikující granulom s abundantními aktivovanými makrofágy |
| granulom kolem cizího tělesa | Reakce na cizí tělesa a chemikálie (př. beryllium) | obrovskobuněčný granulom typu kolem cizích těles |
| Crohnova nemoc (IBD) | Imunitní reakce proti intestinálním bakteriálním antigenům a autoantigenům | nekazeifikující granulomy v submukóze a subseróze (ne vždy) + chronický zánětlivý infiltrát |

tuberkulóza

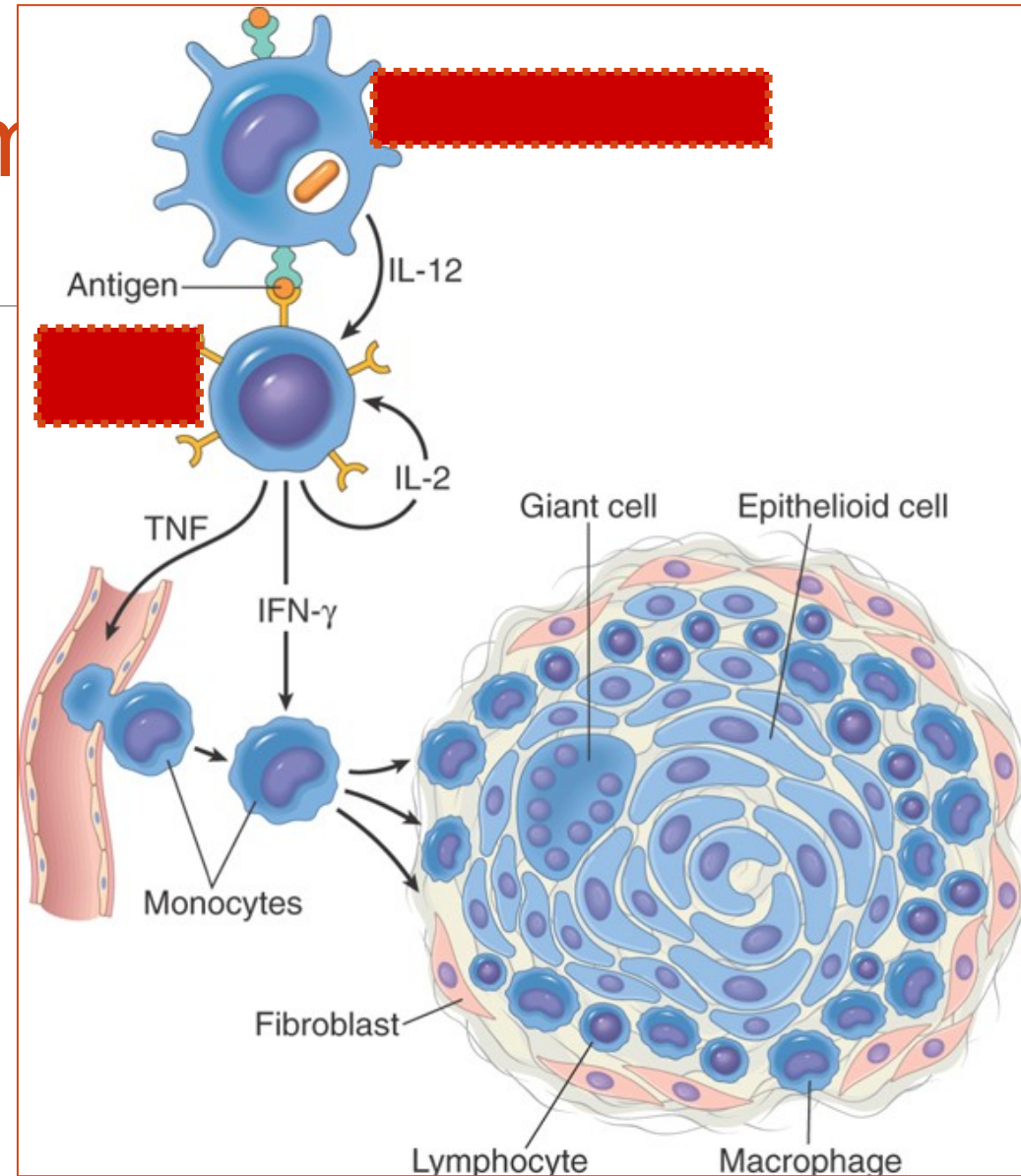


- původce:
 - *Mycobacterium tuberculosis* (*humanus*, *bovis*) – acidorezistentní tyčky
 - v histologických řezech lze prokázat barvením dle Ziehl-Neelsena, pomocí IF nebo PCR (nejsenzitivnější)
- brány vstupu infekce:
 - dýchací cesty (kapénková infekce)
 - GIT (mléko infikovaných krav)
 - přes poraněnou kůži (dojičky, veterináři...)
 - transplacentárně



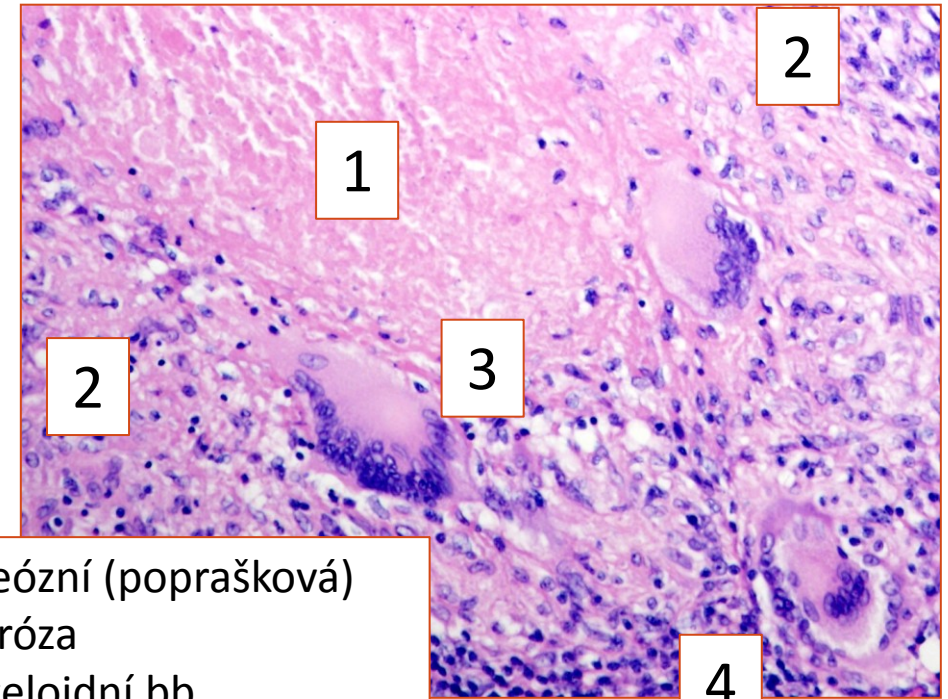
vznik epitelooidních granulom = opožděný typ přecitlivělosti

- makrofágy fagocytují BK
- intracelulární pomnožení BK (nedojde k lýze)
- ve spádové LU jsou aktivovány CD4+ T-lymfocyty (TH1) → IFN γ → aktivace makrofágů → produkce TNF → příliv monocytů → epitelooidní bb.
- tvorba NO → oxidativní destrukce stěny bakterií
- CD4+ T-lymfocyty → aktivace průniku cytotoxických CD8+ T-lymfocytů → destrukce makrofágů s intracelulárními mykobakteriemi
- vznik granulomů a kaseifikace → destrukce tkáně v místě zánětu
- imunita → aktivace makrofágů, zvýšení baktericidní aktivity, zástava replikace bacilů



tuberkulóza – morfologické projevy

- **tbc uzlík** – *forma proliferativní*
 - projev rezistence
 - specifická granulační tkáň: epiteloidní makrofágy + Langhansovy bb.
- **tbc exsudát** – *forma exsudativní*
 - projev alergie
 - serofibrinózní exsudát + Orthovy bb. (makrofágy)
- + **zesýrovatění**
 - kaseifikace, kaseózní poprašková nekróza
- + **kolikvace**
 - po uvolnění proteolytických enzymů polynukleáry
- + **kalcifikace**



- 1 kaseózní (poprašková) nekróza
- 2 epiteloidní bb.
- 3 Langhansovy bb.
- 4 lymfocyty

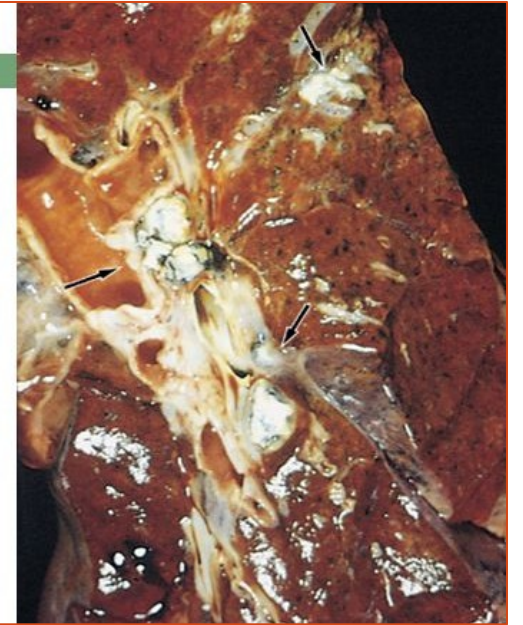
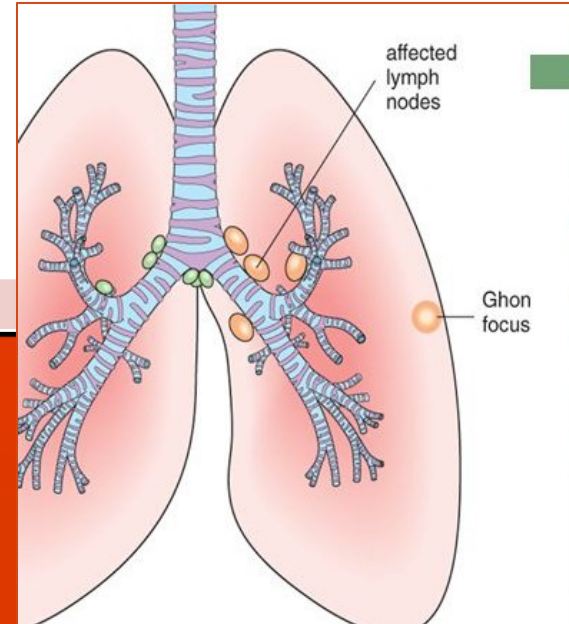
formy tbc

- **primární (preimunní, dětský typ)**
 - 1. kontakt organismu s infekcí
 - vznik a rozvoj primárního komplexu
 - šíření lymfogenně a hematogenně
- **sekundární (postprimární, dospělý typ)**
 - u osob, které prodělaly primoinfekci (při exogenní superinfekci či reaktivaci primární tbc)
 - šíření porogenně

primární tbc

- v místě vstupu infekce (dolní segmenty horního laloku/horní segmenty dolního laloku)
- primární infekt (Ghonovo ložisko) + tbc lymfangiitida + tbc lymfadenitida spádové LU

primární komplex



- zhojení jizvou
- může dystroficky kalcifikovat
- CAVE! Možná perzistence BK!!

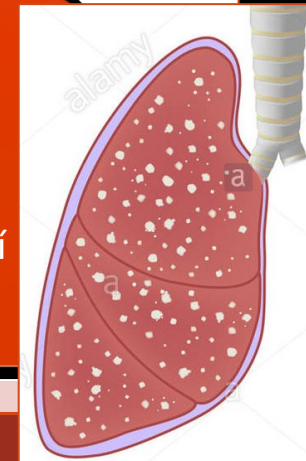
zhojení

(90%)



progrese

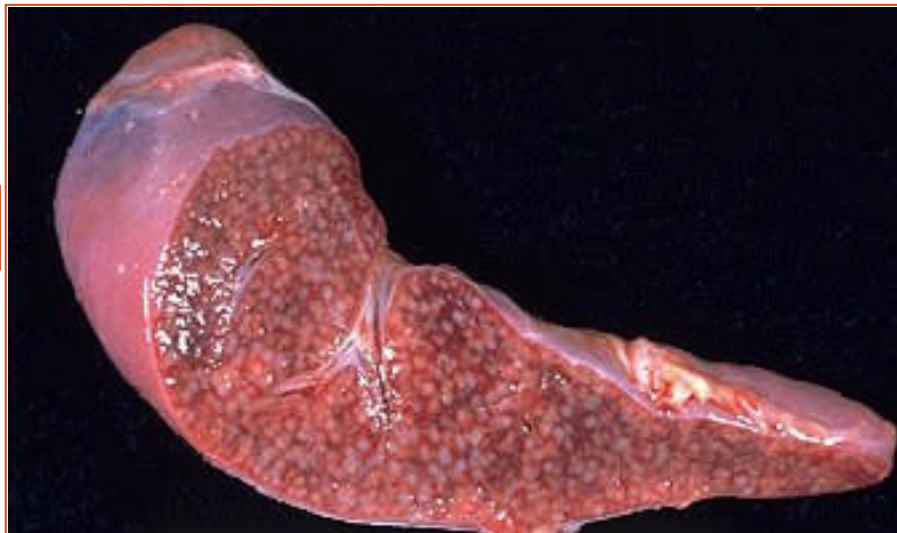
imunokompromitovaní



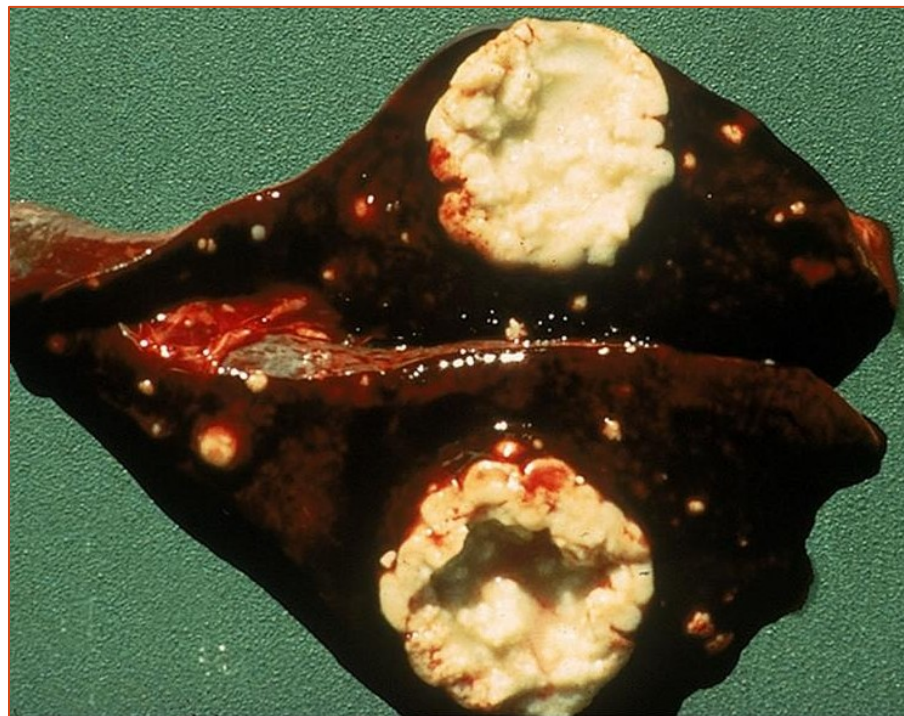
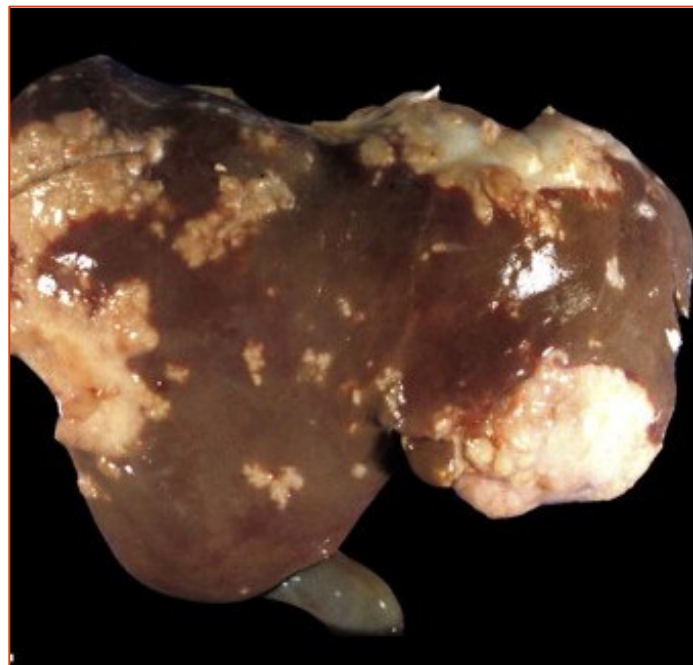
progrese primární tbc

- u imunokompromitovaných
- **přímé šíření z primárního komplexu**
 - *per continuitatem* či provalení kaseózních hmot do bronchů a dále porogenně
- **lymfogenně**
 - do LU hilových → paratracheálních → krčních (*skrofulóza*)
- **hematogenně**
 - navazuje na lymfogenní propagaci nebo provalení kaseózních hmot do cév
 - **generalizovaná miliární tbc** (orgány celého těla a/nebo plíce)
 - **generalizovaná velkouzlová forma tbc** (slezina...)
 - **izolovaná metastáza** (leptomeningy – bazilární tbc, apex plíce – Simonovo ložisko, nadledvin, kosti, ledviny, genitál...)

- miliární tbc (slezina, plíce)



- generalizovaná velkouzlová tbc (játra)
- „izolovaná metastáza“ (játra)

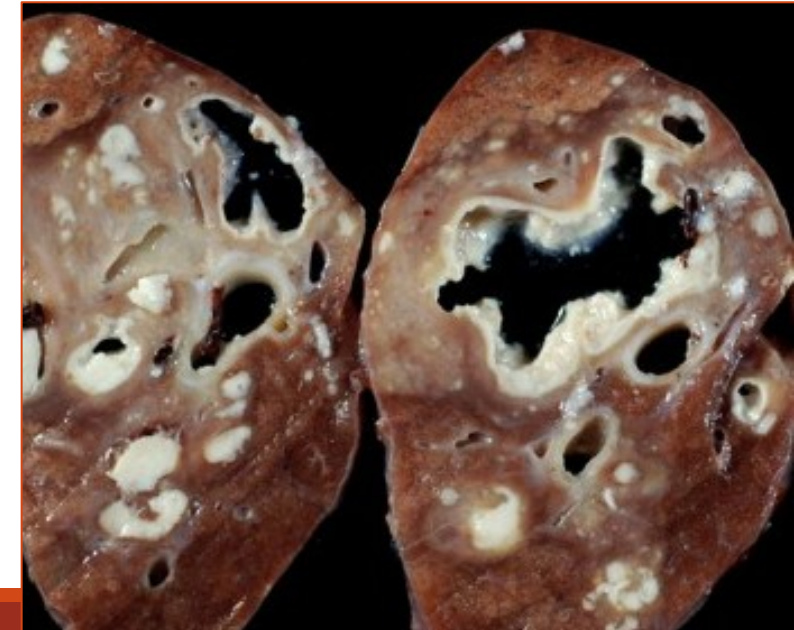
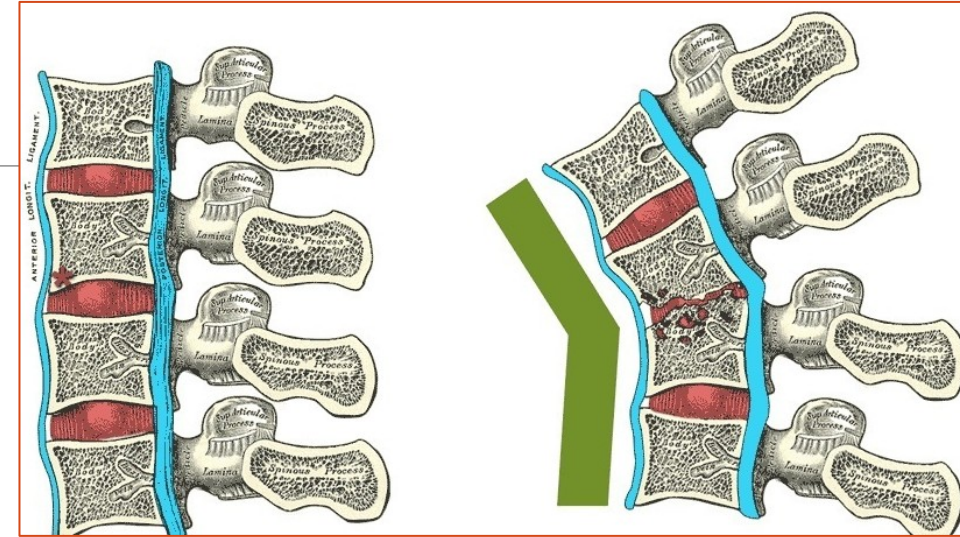


sekundární tbc

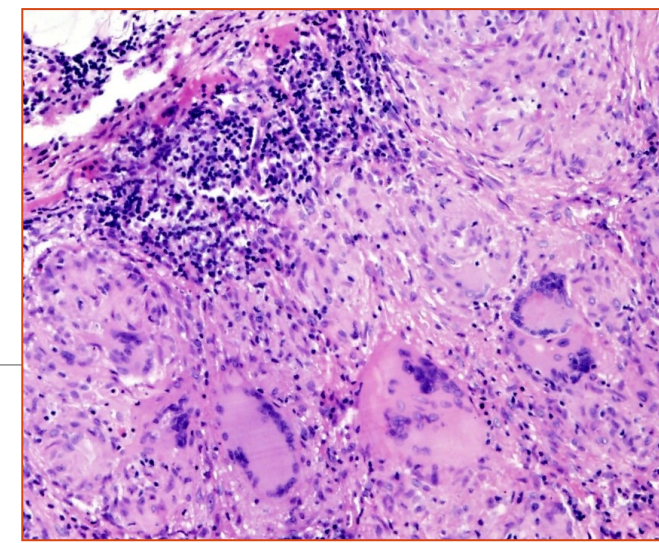
- **u osob, které prodělaly primární tbc** = u osob senzibilizovaných, s určitou rezistencí, ale ne s imunitou
 - stáří, tělesné a duševní útrapy, podvýživa, malhygiena, DM...
- ← opakovaná exogenní infekce
- ← reaktivace primárního komplexu nebo jiných ložisek z něj vzniklých
- prakticky vždy progrese ← v popředí **porogenní šíření**

sekundární tbc

- **závažná orgánová postižení**
 - nahodání velkých cév s masivním krvácením (Rasmussenovo aneurysma)
 - deformity páteře - gibbus (následky pro dýchací systém a srdce)
 - sekundární amyloidóza
 - neplodnost...
- tbc ložisko → kaseifikace → kolikvace → vyprázdnění kolikvovaných hmot → kaverna (otevřená, uzavřená)



sarkoidóza

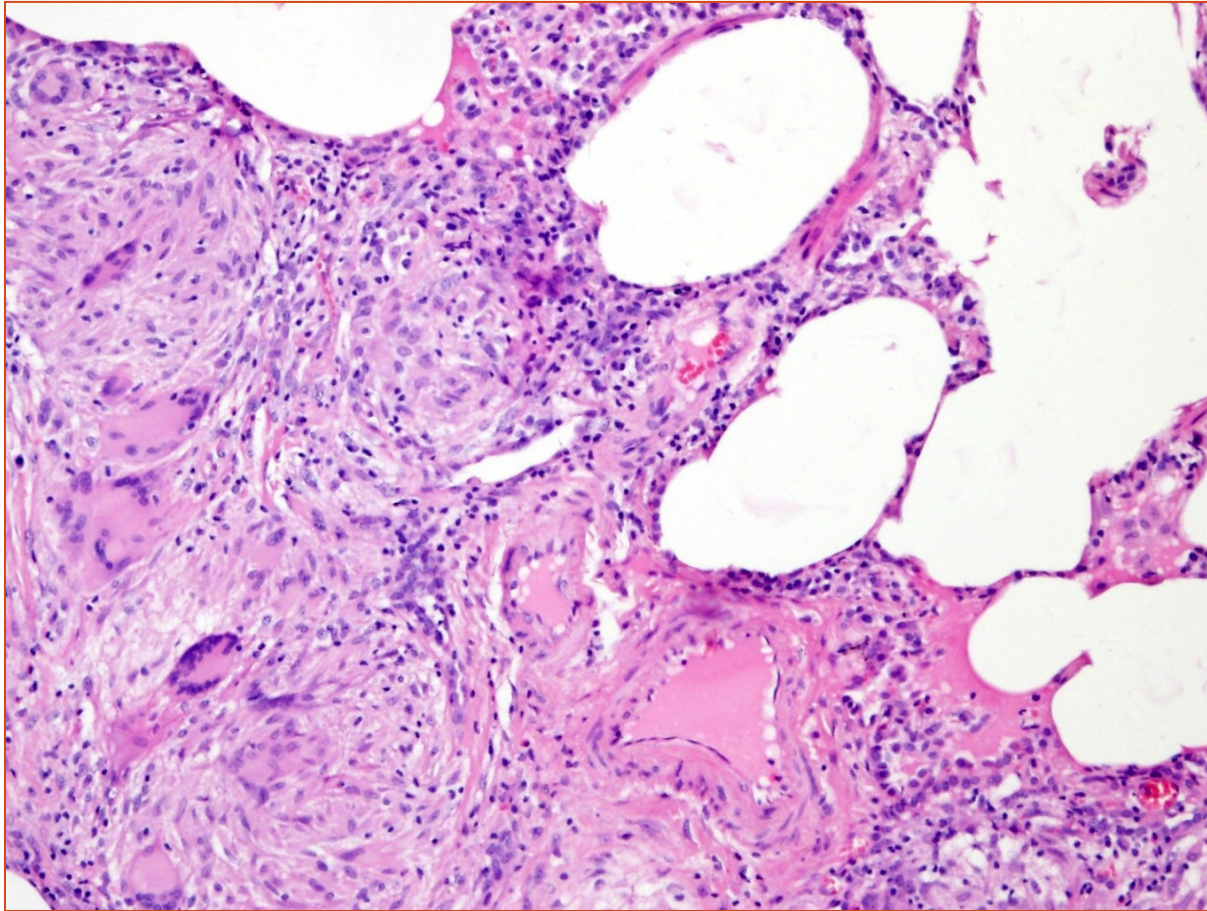


- chronické **granulomatózní** zánětlivé onemocnění **neznámé etiologie**
- postihuje zejména
 - mediastinální LU, plíce, kůži, oko; granulomy sarkoidózy se mohou objevit kdekoli
- **nenekrotizující epiteloidní granulomy** s obrovskými mnohojadernými buňkami
 - v cytoplasmě Langhansových bb. asteroidní inkluze, Schaumannova tělíska
- dg. *per exclusionem* (po vyloučení tbc, plísňové infekce aj.) – biopsie nutná!
- klinicky
 - asymptomatický průběh
 - na rtg bilaterální hilová lymfadenopatie
 - zvýšené sérové hladiny IgG a Ca^{2+}

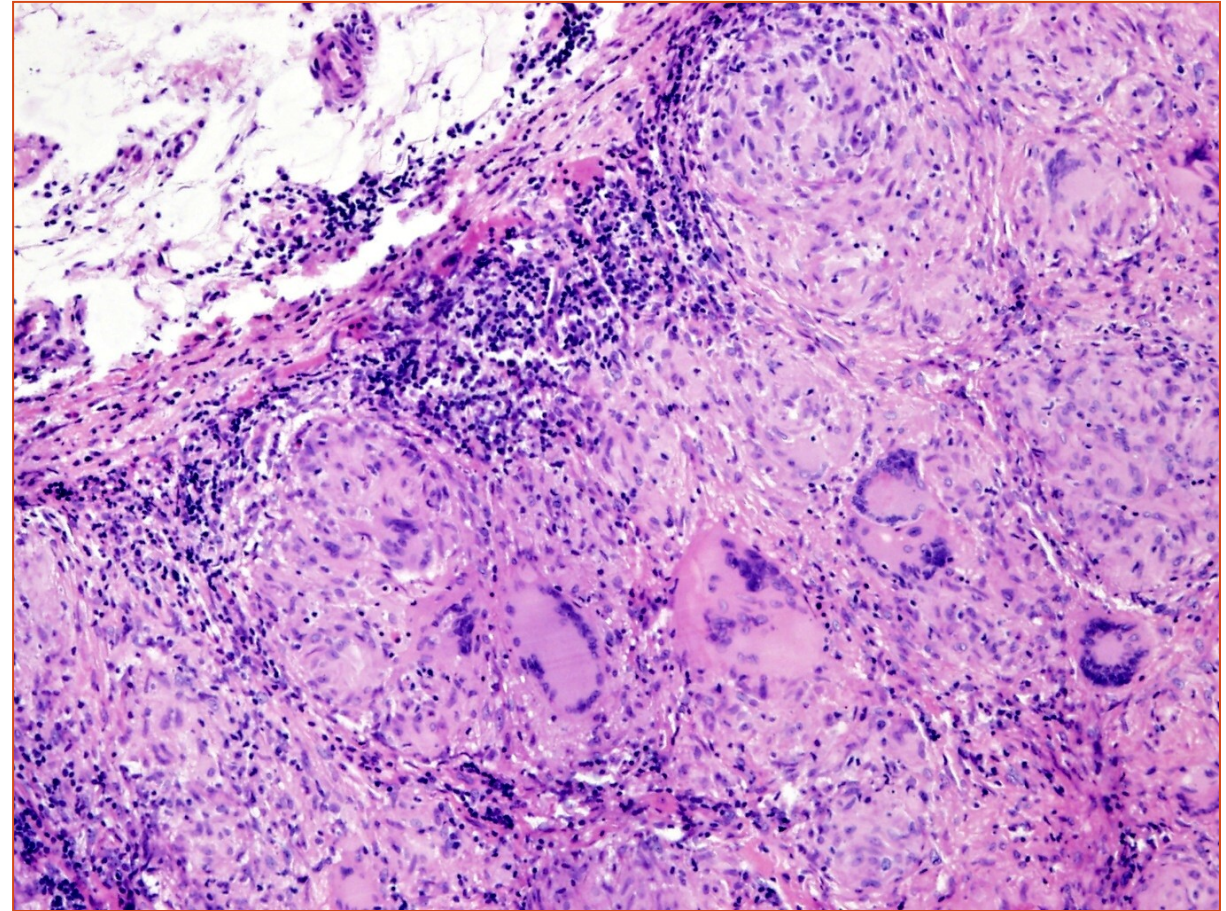
sarkoidóza

- průběh:
 - pomalu progresivní
 - s remisemi a vyhojením
 - se spontánním vyhojením
- 70% pacientů „zdrávo“, 20% s trvalou plicní nebo okulární dysfunkcí
10% umírá (hl. v důsledku progresivní plicní fibrózy a cor pulmonale)
- léčí se kortikosteroidy

sarkoidóza (plíce)

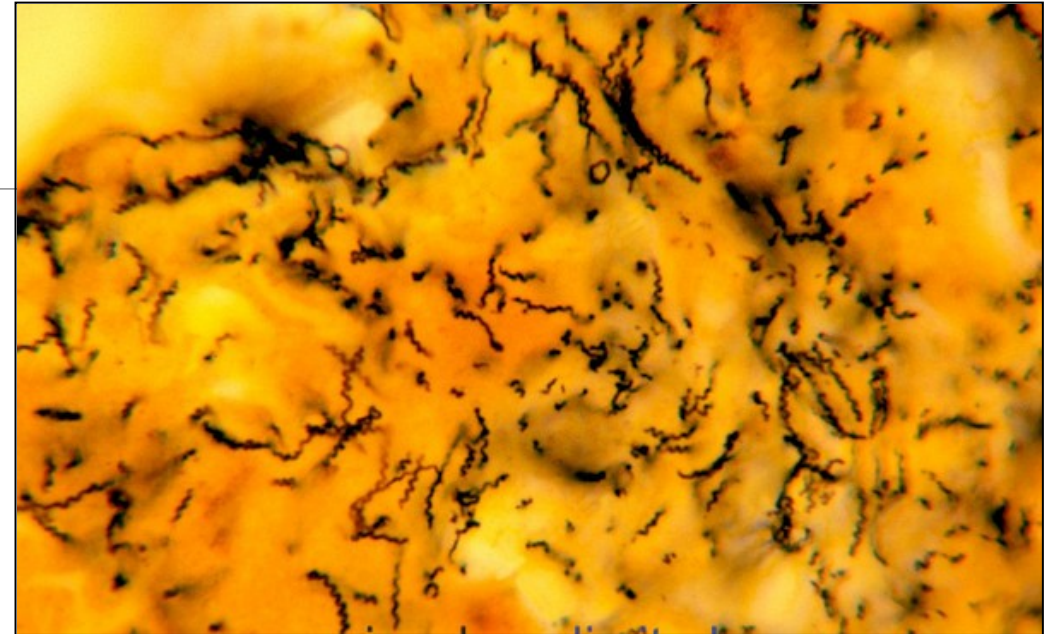


sarkoidóza (LU)



syfilis (příjice, lues)

- původce:
 - *Treponema pallidum*
 - lze prokázat stříbřením
- formy:
 - získaná (= STD, 3 stádia)
 - vrozená (transplacentární přenos)
 - letální intrauterinně
 - těžké fibrotické a zánětlivé nemoci vnitřních orgánů a kostí
 - méně závažná postižení (anomálie zubů, dlouhých kostí, záněty spojivek)



syfilis získaná – 3 stádia

▪ **ulcus durum**

- v místě brány infekce (za 3 týdny) → zduření regionálních LU (**indolentní bubo**) → zhojení

▪ **sekundární**

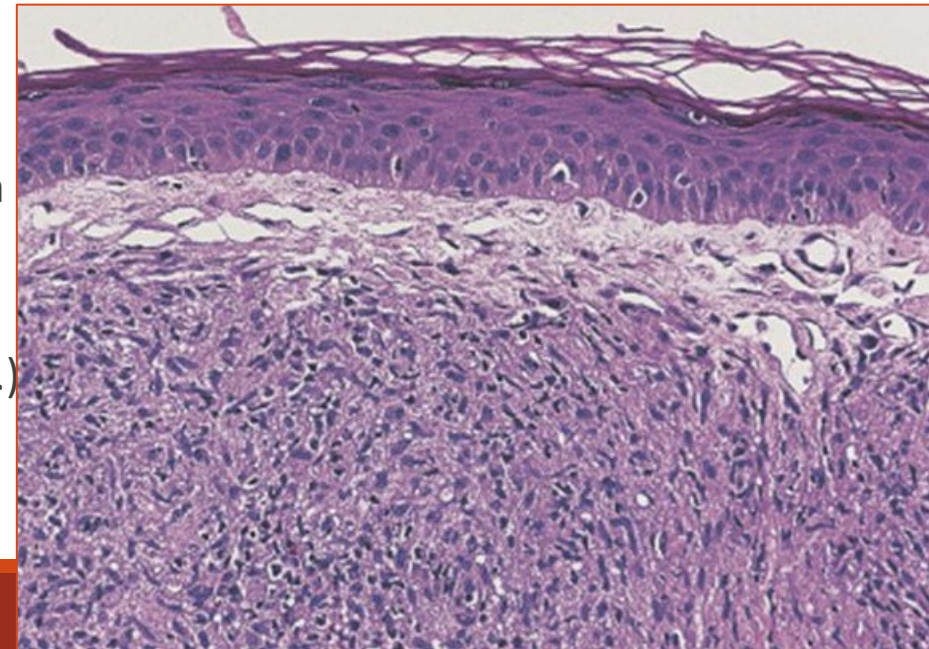
- za cca měsíc od zhojení tvrdého vředu
- **krevní diseminace** Treponemy (na kůži makulopapulární exantém, perigenitálně condylomata lata, na sliznicích mokvavé pláty – **infekční**, v LU hyperplastická lymfadenopatie - dif. dg. maligní lymfom)

▪ **terciární**

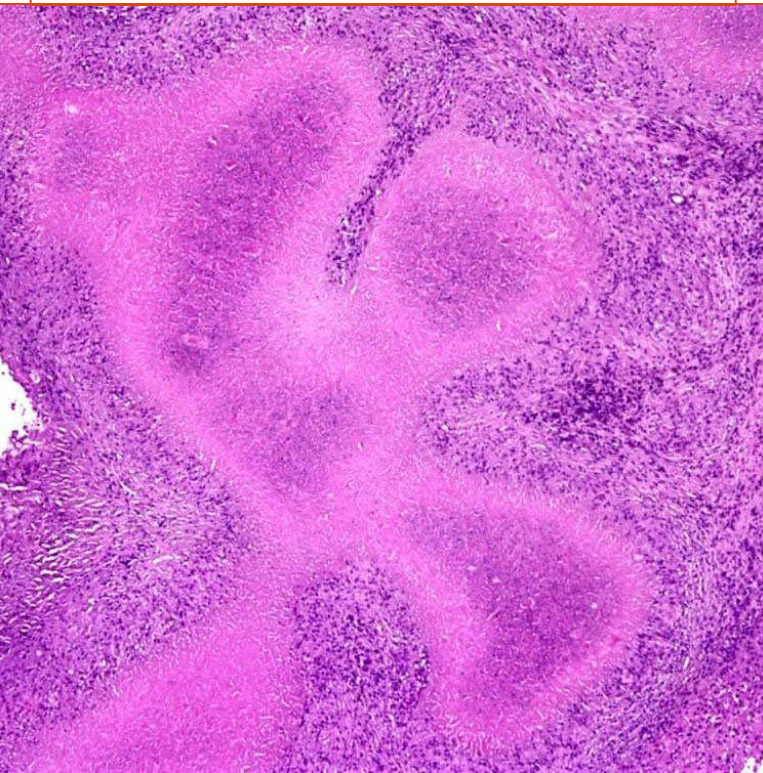
- za několik měsíců/mnoho let od zhojení sekundárního stádia
- **gumma** (pružné konzistence) = specifické granulomy s centrální kaseózní nekrózou (imituje tbc uzlík - na periférii však výrazné jizvení)
- **endarteritis obliterans, aortitis luetica** (ascendentní aorta)
- v CNS **tabes dorsalis a luetická encefalitida** – klinicky progresivní paralýza

lepra

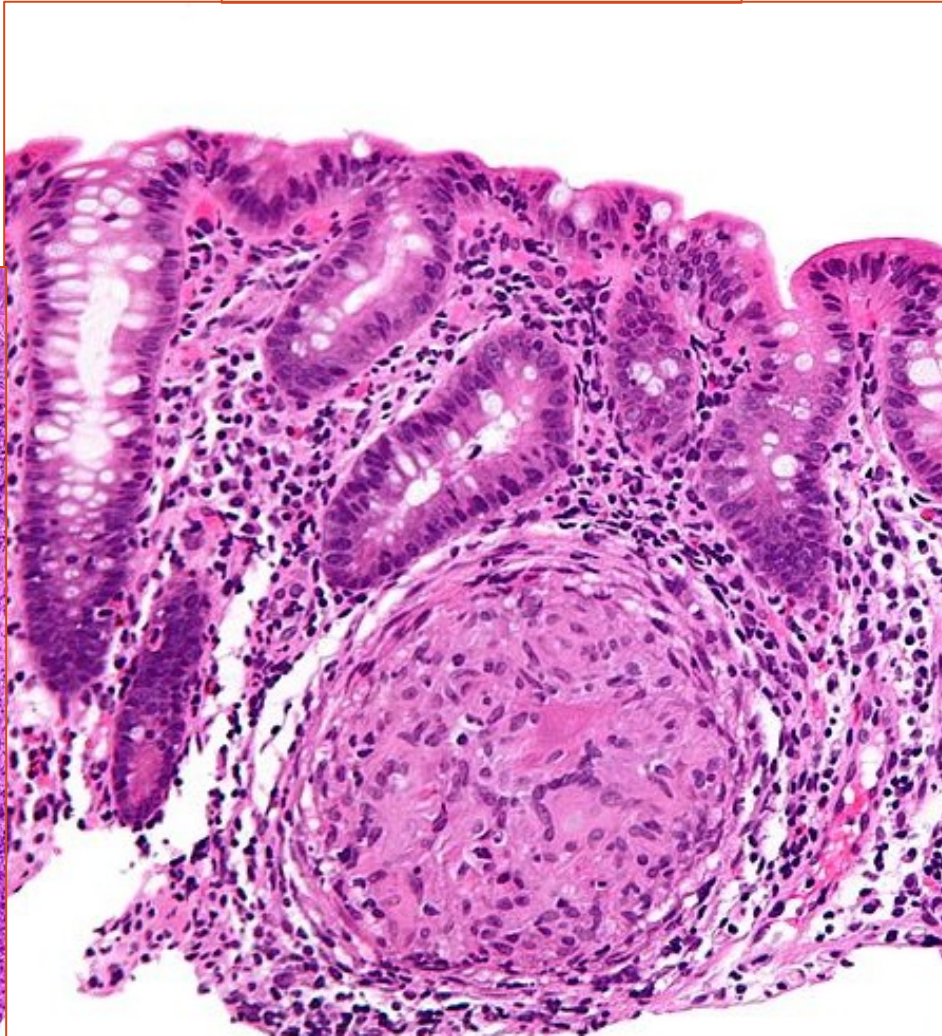
- původce:
 - *Mycobacterium leprae*
- formy:
 - **tuberkuloidní** (paucibacilární – málo infekční)
 - nekaseifikující granulomy v kůži
 - **Lepromatózní** (multibacilární)
 - mnohočetné uzly a difúzní infiltráty v kůži (facies leontina), očích (slepota), LU a slezině
 - netvoří se granulomy
 - difúzní infiltráty makrofágů s IC mykobakteriemi (Virchowovy bb.)



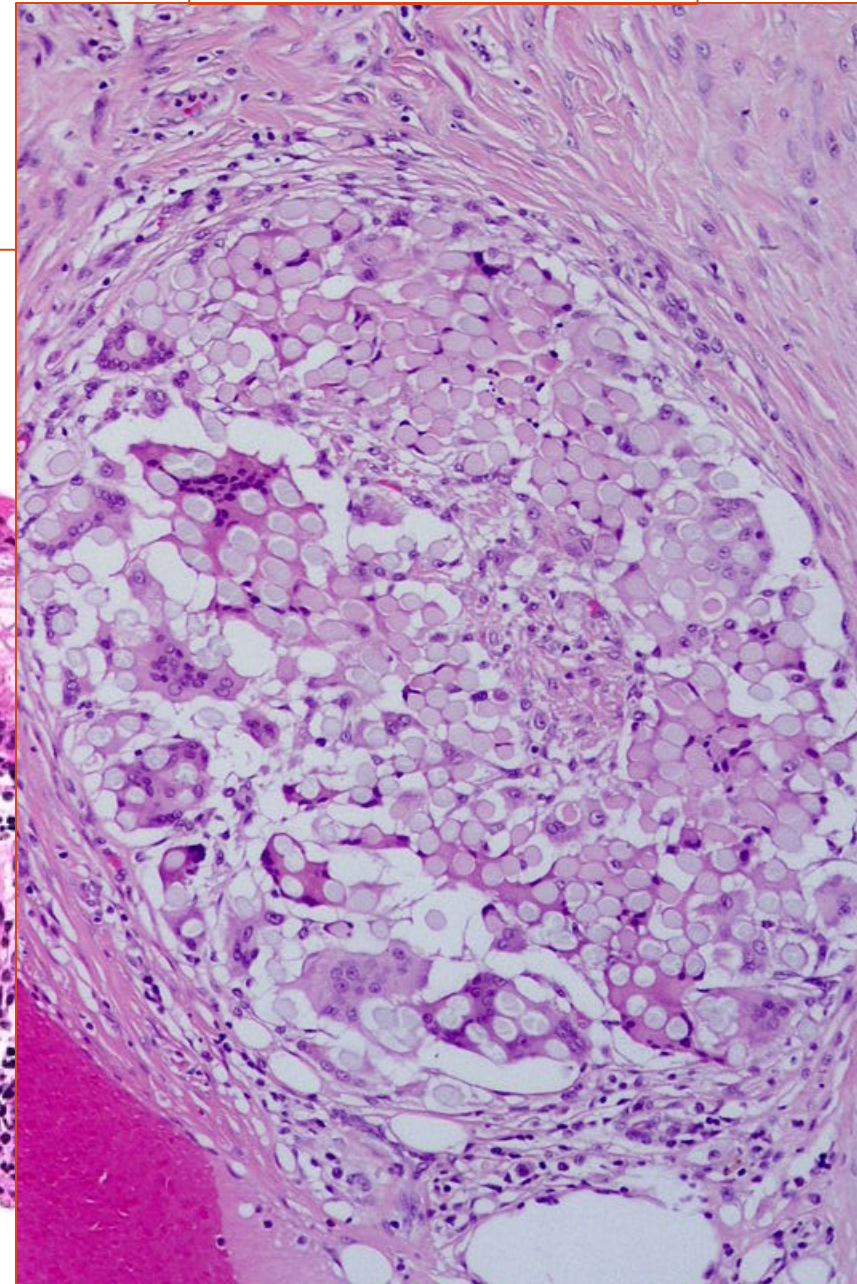
nemoc kočičího škrábnutí



Crohnova choroba



stehový granulom



Děkuji za pozornost!