

Imunitní systém, poruchy imunitních reakcí, autoimunitní choroby

Jakub Vlažný, Ústav patologie FN Brno

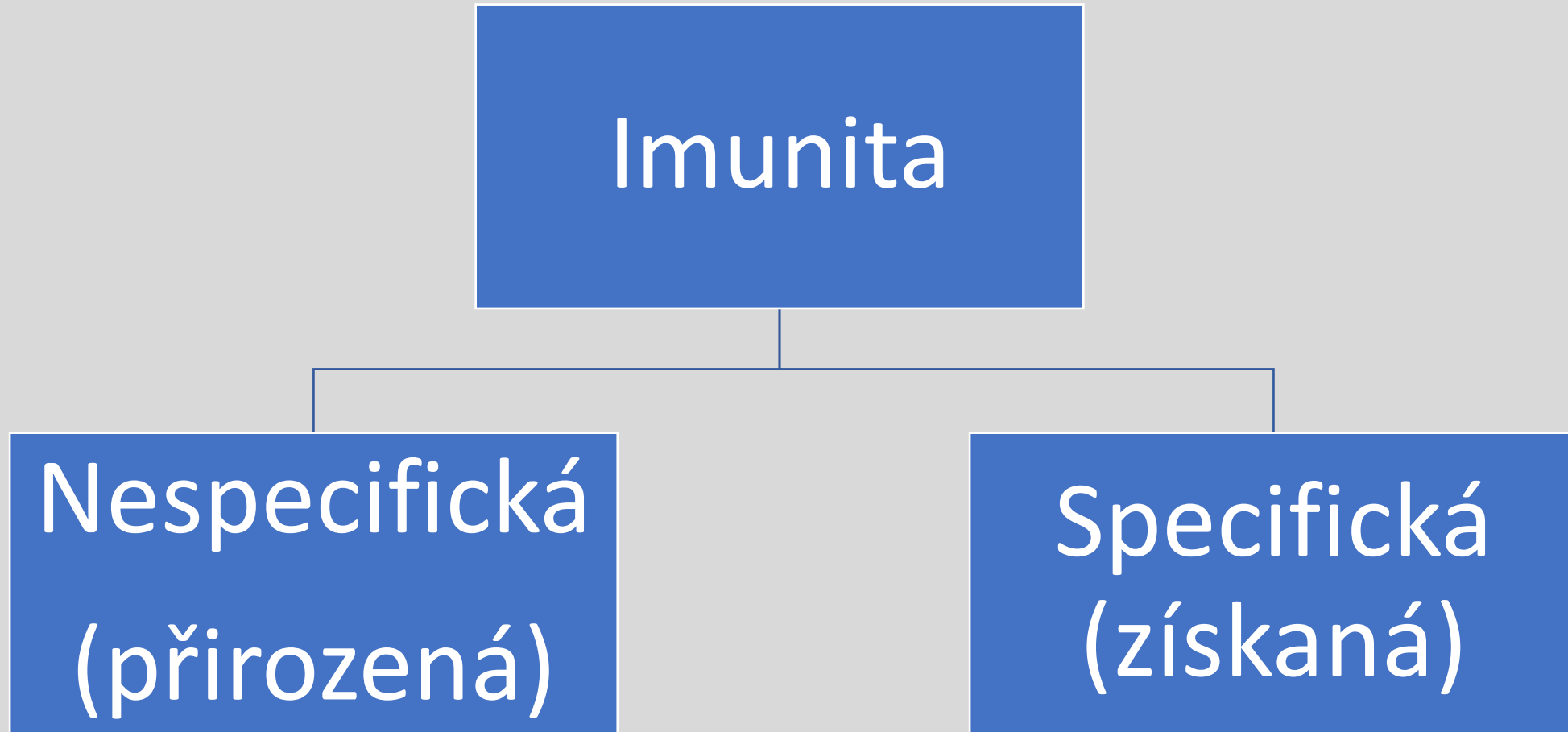
Imunitní systém

- Obranný adaptační mechanismus, kterým se živý organismus brání proti cizorodým nebo neadekvátním vlastním agens
- Orgány imunitního systému: kostní dřeň, thymus, lymfatické uzliny, tonzily, lymfatický aparát střeva a sliznic
- Základní pojmy:
 - Obranyschopnost – chrání proti patogenním mikroorganismům
 - Autotolerance – rozpoznává vlastní tkáň
 - Imunitní dohled – rozpoznává staré, poškozené a mutované buňky
 - Antigeny – látky, které imunitní systém rozpoznává a reaguje na ně

Obečné vlastnosti imunitního systému

- Komunikace – mezi jednotlivými buňkami imunitního systému
 - Zajištěna signálními molekulami:
 - Cytokiny, deriváty kyseliny arachidonové, oxid dusnatý (NO) a jiné
- Každá zánětlivá reakce je spojena s poškozením vlastních struktur
- Imunitně privilegované oblasti:
 - Orgány, ve kterých nedochází k rozvoji zánětlivé imunitní reakce
 - Ochrana důležitých struktur před poškozením zánětem
 - Patří sem CNS, oči, varlata, placenta a plod
 - Využití v medicíně – např. transplantace rohovky (nejsou potřeba imunosupresiva)

Struktura imunitního systému



Nespecifická imunita

- Vrozená, informace jsou zapsány v DNA
- Není zaměřená na specifický antigen, ale aktivace je velmi rychlá (minuty až hodiny)
- Nemá paměť
- Rozeznává nebezpečné antigeny pomocí PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern) – fylogeneticky konzervované molekuly, které jsou pro patogeny typické

Nespecifická imunita

- Buněčná složka:

- Fagocyty
 - Neutrofily
 - Monocyty (tkáňová forma jsou makrofágy)
- Mastocyty (žírné buňky), bazofily
- NK – buňky (přírozený zabíječ)
- Trombocyty

- Humorální složka:

- Lysozym – baktericidní účinek
- Komplement – asi 30 proteinů, které se kaskádovitě aktivují a spouštějí imunitní reakci
- Interferony – protivirový účinek

Specifická imunita

- Fylogeneticky novější část imunitního systému
- Rozvíjí se až po narození
- Obrana proti patogenním agens, se kterými se organismus již dříve setkal
- Pomalejší nástup než u nespecifické imunity
- Schopnost pamatovat si

Specifická imunita

- Buněčná složka:

- T-lymfocyty (CD3+)

- Vyvíjejí se z prekurzorů v thymu (zde se selektují T-lymfocyty, které jsou agresivní vůči vlastnímu tělu)
 - T_H-lymfocyty (pomocné, helperské, CD4+): produkují cytokiny a zahajují specifickou imunitní odpověď
 - T_{Cyt}-lymfocyty (cytotoxické, CD8+): schopny ničit buňky
 - T_{Sup}-lymfocyty (supresorové): tlumí průběh imunitní reakce

- B-lymfocyty (CD20+)

- Vznikají v kostní dřeni, poté osidlují sekundární lymfatické orgány (lymfatické uzliny) a zde probíhá maturace po setkání s antigenem
 - Plazmatické buňky – většina B lymfocytů, produkují protilátky
 - Paměťové buňky – menší část B lymfocytů, součástí imunitní paměti, urychlují imunitní reakci

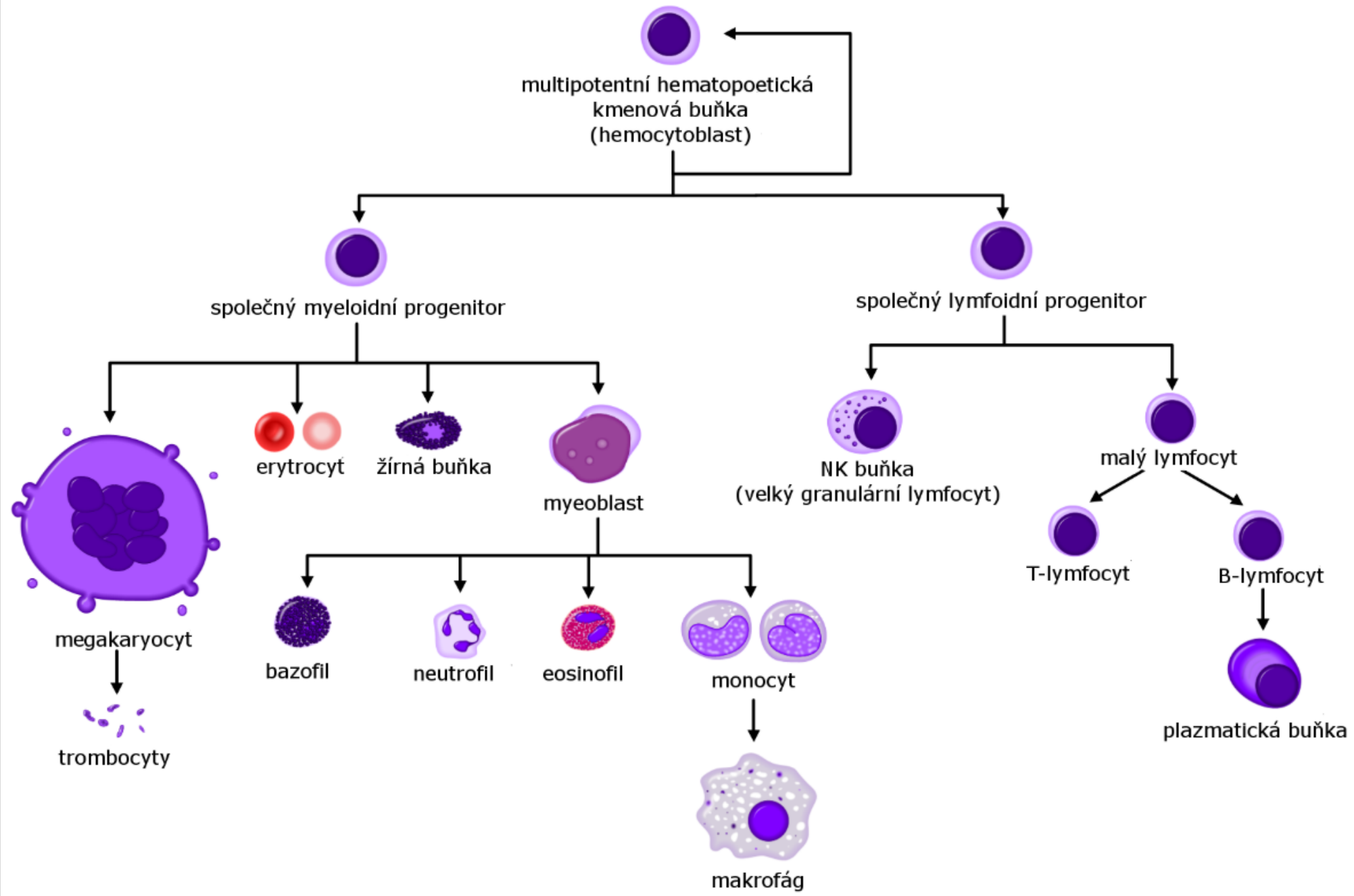
Specifická imunita

Humorální složka:

- Protilátky
 - Tvořeny plazmatickými buňkami (B lymfocyty)
 - Jedná se o imunoglobuliny (Ig)
 - Vážou se na antigeny a tím zajišťují jejich likvidaci imunitním systémem
 - Třídy:
 - IgG – monomer, největší zastoupení v séru, jako jediný prochází přes placentu (chrání plod před vytvořením vlastního imunitního systému)
 - IgA – dimer, zejména ve sliznicích
 - IgM – pentamer, krátký poločas rozpadu (pozitivní IgM při akutní infekci, diagnostický význam)
 - IgD – monomer, málo zastoupen, vyvolává uvolnění histaminu
 - IgE – monomer, nejkratší poločas rozpadu, uvolňuje mediátory zánětu, zvýšené množství při alergických reakcích

Buňky imunitního systému

- Krevní buňky se diferencují z pluripotentních hemopoetických kmenových buněk
- Pluripotentní buňky se dělí na dva typy multipotentních buněk (myeloidní a lymfoidní progenitorové buňky)
- Buňky se dále diferencují až v jednotlivé zralé elementy
- Linie:
 - **Myeloidní**
 - Monocyty (v tkáni makrofágy), granulocyty (neutrofilní, eosinofilní, bazofilní)
 - Dále erytrocyt a trombocyty
 - **Lymfoidní**
 - B-lymfocyty
 - T-lymfocyty
 - NK-buňky (přirození zabijedci)



Onemocnění imunitního systému

- **Hypersenzitivní reakce** – poškození tkání nadměrnou imunitní reakcí
- **Autoimunitní onemocnění** – imunitní reakce pro vlastním antigenům
- **Imunodeficience** – snížení imunity, zvýšená náchylnost k infekcím a nádorovým onemocněním

Hypersenzitivní (imunopatologické) reakce

- I. typu (anafylaktická)
 - Zprostředkována protilátkami IgE
 - Nastává po kontaktu s alergenem (většinou přes kůži či sliznici)
 - IgE protilátky se navážou na žírné buňky a uvolní se primární mediátory zánětu (histamin, heparin)
 - Následuje syntéza sekundárních mediátorů (kyselina arachidonová)
- Výsledek:
 - Lokální reakce – alergická rýma, kopřivka, bronchiální astma, konjunktivitida
 - Systémová reakce – anafylaktický šok

Hypersenzitivní (imunopatologické) reakce

- II. typu (cytotoxická)

- Humorální reakce, založená na protilátkách typu IgM a IgG a následné aktivaci cytotoxických leukocytů
- tento typ reakce je vyvolán protilátkami proti antigenům lokalizovaným na buněčných površích
- U některých imunopatologických stavů protilátky nevedou k zániku buňky, ale k funkční poruše obsazením receptoru (s následnou stimulací nebo blokací receptoru)
- Příklad:
 - Transfuzní reakce: Při transfuzi krvinek A do příjemce B dochází k navázání protilátek a k aktivaci komplementu. To vede k lýze cizích krvinek.
 - Hemolytická nemoc novorozence: Je způsobena protilátkami proti antigenu RhD, pokud je matka RhD- a plod RhD+ a matka byla předtím imunizována proti RhD. Dochází k přechodu IgG protilátek přes placentu a hemolýze fetálních erytrocytů (rozvíjí se ikterus).
 - Autoimunitní choroby: cytotoxické protilátky (ničí danou tkáň), blokující nebo stimulující protilátky (blokují nebo stimulují funkci daného orgánu)

Hypersenzitivní (imunopatologické) reakce

- III. typu (imunokomplexová)
 - Způsobena protilátkami IgG
 - Spojením protilátky a antigenu vzniká imunokomplex
 - Při nadbytečném množství imunokomplexů se nestíhají odstraňovat pomocí makrofágů, mohou se hromadit a poškozovat tkáně
 - Typicky jsou poškozeny ledviny (glomerulonefritidy), cévy (vaskulitidy) a klouby (artritidy)
 - Další příklady: lupus erythematoses, revmatoidní artritida, Arthusův fenomén (lokální nekróza kůže v místě opakované injekce antigenu)

Hypersenzitivní (imunopatologické) reakce

- IV. typu (opožděná)
 - Zprostředkována T-lymfocyty
 - Nadměrná dlouhotrvající stimulace makrofágů pomocí T-lymfocytů
 - Makrofágy se spojují v obrovské buňky
 - Dochází k destrukci tkáně a vzniku nekrózy
 - Příklady: TBC, lepra, plísně, paraziti

Autoimunitní choroby

- imunitní odpověď organismu na své vlastní složky – *autoantigeny*
- Imunitní reakce na takový antigen je humorální i buněčně zprostředkovaná
- lze prokázat přítomnost autoprotilátek a autoreaktivních T-lymfocytů, které poškozují tkáň organismu, tak se vyvíjí autoimunitní onemocnění
- Typicky postihují mladé ženy
- Obecné projevy: destrukce určitých typů buněk, atrofie a fibróza orgánů, lymfocytární zánětlivé infiltráty
- Může být postižen konkrétní orgán či více systémů

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

- **Goodpastureův syndrom:**

- Protilátky IgG proti bazální membráně ledvinných glomerulů a plicních alveolů
- Rozvoj nefritidy a plicní postižení s krvácením

- **Perniciozní anémie:**

- Protilátky proti vnitřnímu faktoru, který je nezbytný pro vstřebávání vit. B12
- B12 je potřebný pro syntézu DNA
- Projevy: atrofie žaludeční sliznice, megaloblastická anémie

- **Autoimunitní hemolytická anémie:**

- Protilátky proti antigenům vlastních erytrocytů s jejich následným zničením
- Může se jednat o protilátky závislé na teplotě (tepelné protilátky reagující při teplotě 37°C, nebo chladové protilátky reagující na periférii končetin)

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

- **Pemphigus vulgaris:**

- Protilátky proti buněčným spojům (desmozomům) v kůži
- Tvorba rozsáhlých puchýřů



Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

- **Myasthenia gravis:**

- Protilátky proti acetylcholinovým receptorům neuromuskulárních plotének
- Svalová slabost

- **Gravesova nemoc:**

- Stimulační účinek protilátek navázaných na receptor TSH (thyreoideu stimulující hormon)
- Nadprodukce hormonů štítné žlázy – thyreotoxikóza
- projevy: Zvýšený metabolismus (zvýšená teplota, třes, tachykardie, palpitace, pocení, hubnutí, exoftalmus)



- Exoftalmus u thyreotoxikózy

Zdroj: www.sciencedirect.com



- Pokles víčka u myasthenie gravis

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

- **Hashimotova thyreoiditida:**

- Protilátky proti thyreoglobulinu
- Atrofie sekreční složky štítné žlázy – hypothyreoidismus (snížená funkce)

- **Reiterův syndrom:**

- Artritida a konjunktivitida
- Vzniká po předchozím zánětu močové trubice nebo průjmovém onemocnění
- Typická triáda (uretritida, konjunktivitida, artritida)
- Autoimunitní reakce proti pojivu

Generalizovaná autoimunitní onemocnění

- **Systemový lupus erythematoses**

- 10x častěji ženy
- Generalizované onemocnění
 - Klouby, cévy, kůže, ledviny
- Protilátky proti DNA a proti jaderným komponentám (antinukleární protilátky)
- Ve tkáních se ukládají depozita imunokomplexů
- Typický motýlovitý exantém v obličeji

- **Sjögrenův syndrom**

- Protilátky proti vývodům slinných a slzných žláz
- Sicca syndrom – suchost v ústech a spojivkách
- Hrozí ulcerace rohovky
- Vyšší riziko vzniku lymfomu



Generalizovaná autoimunitní onemocnění

- **Sklerodermie**

- Skleróza (fibróza) kůže (lokalizovaná forma)
- Dále může být postižen jícn, střevo, ledviny, srdce, plíce, svaly (difuzní forma)
- Omezení hybnosti prstů a obličeje (syndrom kamenné masky)
- Poruchy pohyblivosti jícnu, vaskulární změny plic (plicní hypertenze)

- **Polyarteriitis nodosa**

- Zánětlivé onemocnění malých a středních cév kůže, ledvin, kardiovaskulárního a gastrointestinálního traktu
- Autoimunitní reakce proti pojivovým komponentám
- Projevy: fibrinoidní nekrózy cévní stěny s tvorbou aneurysmat
- Dále vznik trombóz

Generalizovaná autoimunitní onemocnění

- **Dermatomyozitida**

- Kombinace postižení svaloviny a kůže
- Fialové skvrny na kůži, progredující svalová slabost, při postižení dýchacích svalů dyspnoe

- **Revmatoidní artritida**

- Nehnisavý chronický zánět synovie menších kloubů končetin s tvorbou revmatoidních uzlů a destrukcí kloubní chrupavky
- Pro revmatoidní artritidu je charakteristická tvorba protilátek (RF – revmatoidní faktor, ANF – antinukleární faktory) a proteinů akutní fáze



Zdroj: www.psychiatryadvisor.com

- Revmatoidní artritida -deformity drobných kloubů ruky s ulnární deviací

Imunitní nedostatečnost

- Immunopatologické stavy, u nichž je snížena celková reaktivita organismu na antigenní a jiné podněty, vyvolávající specifickou nebo nespecifickou imunitní reakci
- Hlavním klinickým projevem je zvýšená náchylnost k infekcím

Imunitní nedostatečnost

- **Vrozená** (primární) – vzácnější, většinou závažnější
- **Získaná** (sekundární) – častá, většinou méně závažná (s výjimkou AIDS a agranulocytózy)
- Dělení dle postižení
 - **Defekty specifické imunity** – poruchy T a B lymfocytů (poruchy tvorby protilátek)
 - **Defekty nespecifické imunity** – poruchy fagocytózy, komplementu, NK buněk
 - **Imunodeficiency sdružené s jinými vrozenými syndromy.**

Vrozené imunodeficity

Poruchy B-lymfocytů a tvorby protilátek

- zvýšená náchylnost k infekcím extracelulárními bakteriemi, k jejich zničení totiž výrazně napomáhá odpověď imunitních buněk na protilátky
- **Agamaglobulinémie** – celková koncentrace Ig je pod 2g/l.
- **Hypogamaglobulinémie** - celková koncentrace Ig je nad 2 g/l, ale méně než v běžné populaci (9–17 g/l)
- **Dysgamaglobulenémie** – snížení koncentrace jedné třídy protilátek

Vrozené imunodeficity

Poruchy B-lymfocytů a tvorby protilátek

- **Selektivní deficit IgA**

- Nejčastější
- Porucha obranných funkcí sliznic, respirační infekty
- Nemusí se klinicky projevit

- **Brutonova agamaglobuliémie**

- Gonozomálně recesivní onemocnění, vázané na X chromozom (postihuje chlapce)
- V periferní krvi takřka úplně chybí imunoglobuliny a B-lymfocyty
- Opakované bronchitidy, bronchopneumonie, otitidy, sinusitidy
- Sklon k autoimunitním onemocněním

Vrozené imunodeficity

Poruchy B-lymfocytů a tvorby protilátek

- **CVID** (Common variable immunodeficiency)
 - = **Běžná variabilní imunodeficiencie**
 - Hypogamaglobulinemie, porucha vyzrání plazmocytů
 - Opakované infekce, průjmy
 - Sklon k autoimunitním a lymfoproliferativním onemocněním

Vrozené imunodeficity

Poruchy T-lymfocytů

- Náchylnost k infekcím plísněmi, viry a intracelulárními bakteriemi
- **SCID** (Severe Combined Immunodeficiency)
= **Těžká kombinovaná imunodeficiencie**
 - Narušen vývoj B i T-lymfocytů
 - Těžké virové, bakteriální, mykotické a protozoální infekce
 - Smrtelné onemocnění, časný projev

Vrozené imunodeficiency

Poruchy buněk nespecifické imunity

- Náchylnost k infekcím plísněmi a bakteriemi
- Imunitní systém není schopen rychle a efektivně zareagovat na tzv. **obecným patogením vzorům** PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern).

Vrozené imunodeficity

Poruchy buněk nespecifické imunity

- **Chronická granulomatóza**
 - Porucha fagocytózy u neutrofilních granulocytů a makrofágů
- **Chédiakův-Higashiho syndrom**
 - Porucha uvolňování intracelulárních granul. V granulocytech nedochází ke splynutí fagozomů s lysozomem.
 - Asociováno s albinismem

Primární imunodeficity spojené s vrozenými vývojovými poruchami

- **Di-Georgeův syndrom**

- Hypoplázie až ageneze thymu – snížení množství T-lymfocytů
- Nízká odolnost vůči virovým a plísňovým infekcím
- Porucha 3. a 4. žaberní výchlípky
- Přidružený defekt srdce a anomálie obličeje

- **Ataxia teleangiectasia**

- Mutace v reparátorových genech, které opravují zlomy v DNA
- Extrémní citlivost na radiaci
- Zvýšené množství nádorů
- Další příznaky: Ataxie (poruchy rovnováhy a koordinace pohybů), teleangiektázie (rozšíření cév na kůži), svalová atrofie

Primární imunodeficity spojené s vrozenými vývojovými poruchami

- **Wiskott-Aldrichův syndrom**

- Gonozomálně recesivní onemocnění vázané na X chromozom
- Porucha membránového proteinu na povrchu T-lymfocytů a trombocytů
- Opakované infekce
- Krvácivé projevy (petechie, krvavé průjmy)

Získané imunodeficity

- **Sekundární protilátkové imunodeficity**
 - Při ztrátách imunoglobulinů z plazmy
 - Ztráty ledvinami při nefrotickém syndromu
 - Ztráty v GIT při exsudativní gastroenteropatii
- **Získané granulocytopenie až agranulocytózy**
 - Idiopatické nebo při dřevěném útlumu (aplastická anemie, poškození léky, jedy)
- **Imunodeficit po splenektomii**
 - Zvýšené riziko pneumokokových infekcí
- **Imunosupresivní působení**
 - Cílená imunosuprese (kortikoidy, imunosupresiva), cytostatika, radioterapie

Získané imunodeficity

Syndrom získaného imunodeficitu

- **AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)**
- Způsobený retrovirem HIV
- Přenosný krví, mateřským mlékem, pohlavním stykem
- HIV napadá zejména CD4+ T-lymfocyty a makrofágy
- Pokles počtu T-lymfocytů vede k selhávání imunity

Získané imunodeficity

Syndrom získaného imunodeficitu (AIDS)

- Počáteční fáze může být asymptomatická nebo se projevuje jako chřipkové onemocnění
- Poté nastává stav relativní antivirové imunity, který může trvat několik let
- Symptomatická fáze se projeví sekundární imunodeficiencí
 - Klesá počet T-lymfocytů a stoupá virová nálož
 - Infekce oportunními organismy (pneumocysty, EBV, CMV, herpes, mykózy, mykobakteria)
 - Kaposiho sarkom, různé typy lymfomů

Získané imunodeficity

Syndrom získaného imunodeficitu (AIDS)

Kaposiho sarkom

- Zdroj: cs.wikipedia.org



Otázky

- Co není složkou buněčné nespecifické imunity?
- Co neplatí pro specifickou imunitu?
- Jaká třída protilátek je typická pro alergické reakce?
- Jaká buňka není součástí myeloidní řady?
- Jaká hypersenzitivní reakce je typická pro TBC?
- Jaký orgán kromě ledvin je typicky poškozen při Goodpastureově syndromu?
- Jaké protilátky se vyskytují u myasthenie gravis?
- Jak se nazývá gonozomálně recesivní onemocnění, vázané na X chromozom, kdy v periferní krvi takřka úplně chybí imunoglobuliny a B-lymfocyty?
- Který orgán kromě thymu typicky postihuje Di-Georgeův syndrom?
- Jaké krevní buňky napadá HIV?

Zdroje

- Obrázky: uvedeny u fotografií
- Literatura: Obecná patologie (Ctibor Povýšil, Ivo Šteinet et al.)