

Mechanismy obrany proti infekcím

Jiří Litzman

Faktory ovlivňující tíži klinických příznaků infekce

- **Faktory mikroorganismu**
 - Dávka
 - Virulence
 - Cesta vstupu
- **Faktory pacienta**
 - Integrita nespecifických bariér
 - Kompetence specifického imunitního systému
 - Genetické vlivy
 - Primární nebo sekundární reakce
 - Současná jiná infekce

Imunitní mechanismy obrany proti virovým infekcím

– Nespecifická imunita

» Interferony (α a β)

» Přirození zabíječi (NK buňky)

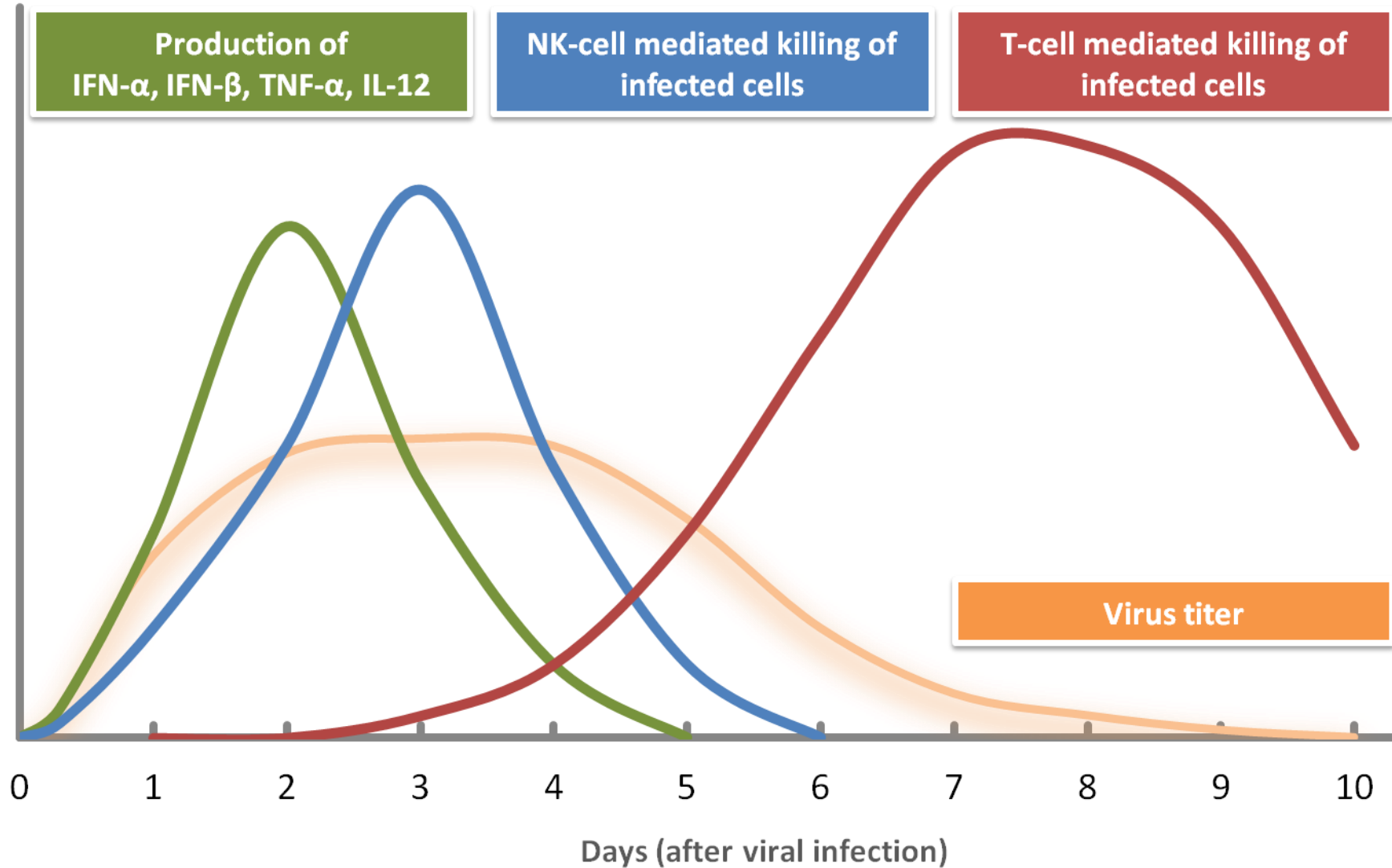
» Receptorům podobné struktury v sekretech

– Specifická imunita

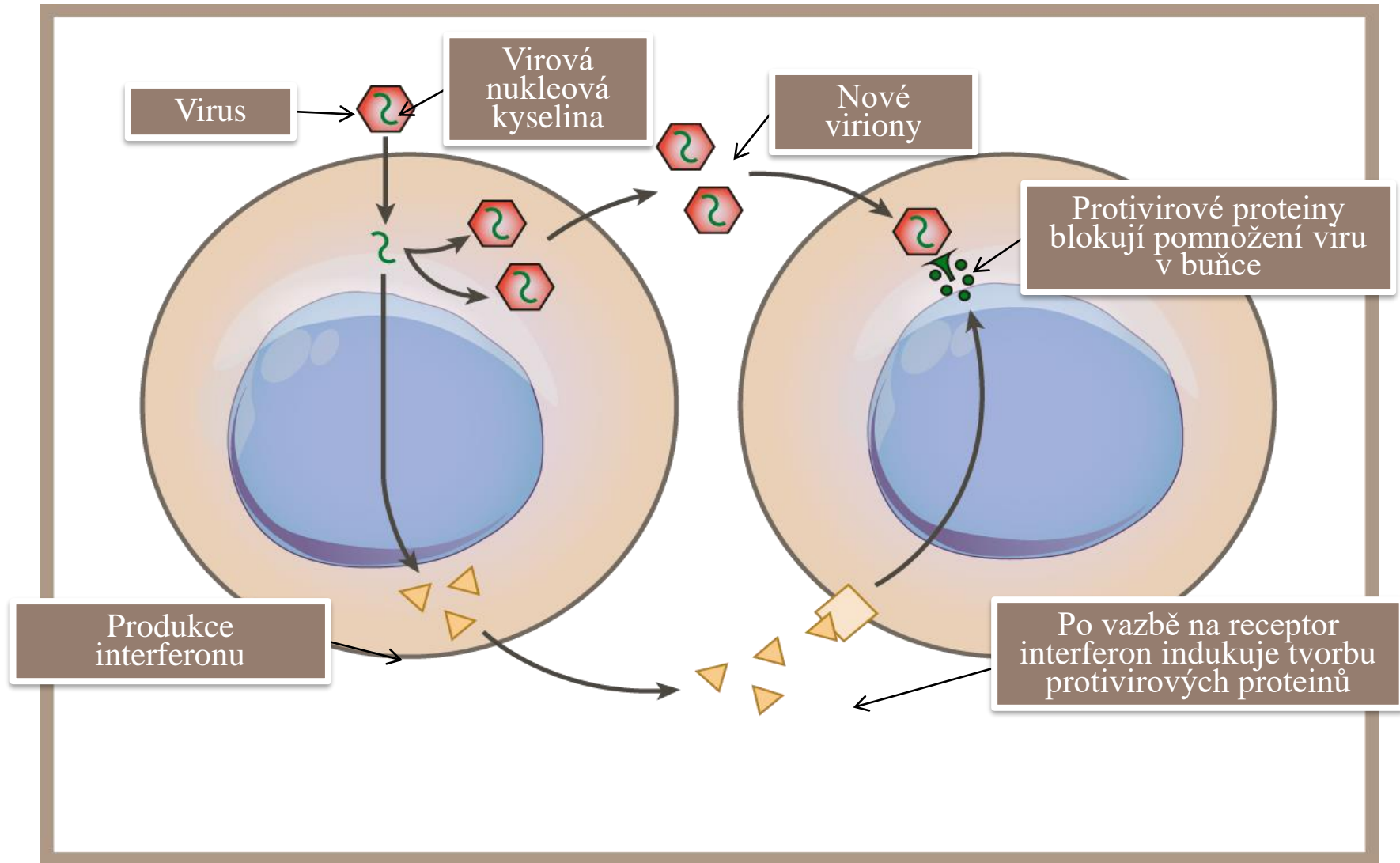
» Protilátky - neutralizace extracelulárních virů

» Tc lymfocyty - eliminace virem infikovaných buněk

Mechanismy protivirové imunity



Mechanismus účinku interferonu



Mechanismy obrany virů proti imunitnímu systému

- **Antigenní varianty**
 - » antigenní drift - malé změny
 - » antigenní shift - výrazná změna antigenního složení
- **Dlouhodobé přežívání v hostiteli**
 - » Persistence viru (např. virus hepatitidy B)
 - » Virová latence - virový genom přežívá uvnitř buňky, nedochází však k expresi virových částic (např. virus herpes simplex)
 - » Transformace buňky
- **Imunosupresivní působení viru**

Imunosupresivní působení virů

- Postižení funkce T-lymfocytů: HIV, spalničky, CMV, HHV-6
- Porucha prezentace antigenů: CMV (váže se na β -2 mikroglobulin), RSV - snížení exprese HLA-I antigenů
- Zásah do cytokinové sítě: EBV (IL-10 - like faktor), Poxviry (IL-1R, IFN γ R- like proteiny, CMV (IL-8R - like proteiny)
- Modulace apoptózy:- Adenoviry (inhibice TNF α -indukované apoptózy), CMV- (aktivuje inhibitory apoptózy), EBV (exprese bcl-2 - prevence apoptózy)

Postižení organismu způsobené imunitní reakcí na viry

- Autoimunitní fenomény: hemolytická anémie indukovaná EBV, autoimunitní hepatitis po infekci HBV.
- Imunokomplexové postižení: HBV, některé vaskulitidy.
- Tc - mediované postižení: spalničky (exantém), coxackie viry (myokarditida).

Mechanismy obrany proti bakteriálním infekcím

– Nespecifická imunita

- » mechanické bariéry**

- » fagocytující buňky**

- » komplementový systém, klasická i alternativní cesta**

– Specifická imunita

- » protilátky - opsonizují, aktivují komplementový systém, neutralizují toxiny**

- » T-lymfocyty - zejména proti nitrobuněčným bakteriím**

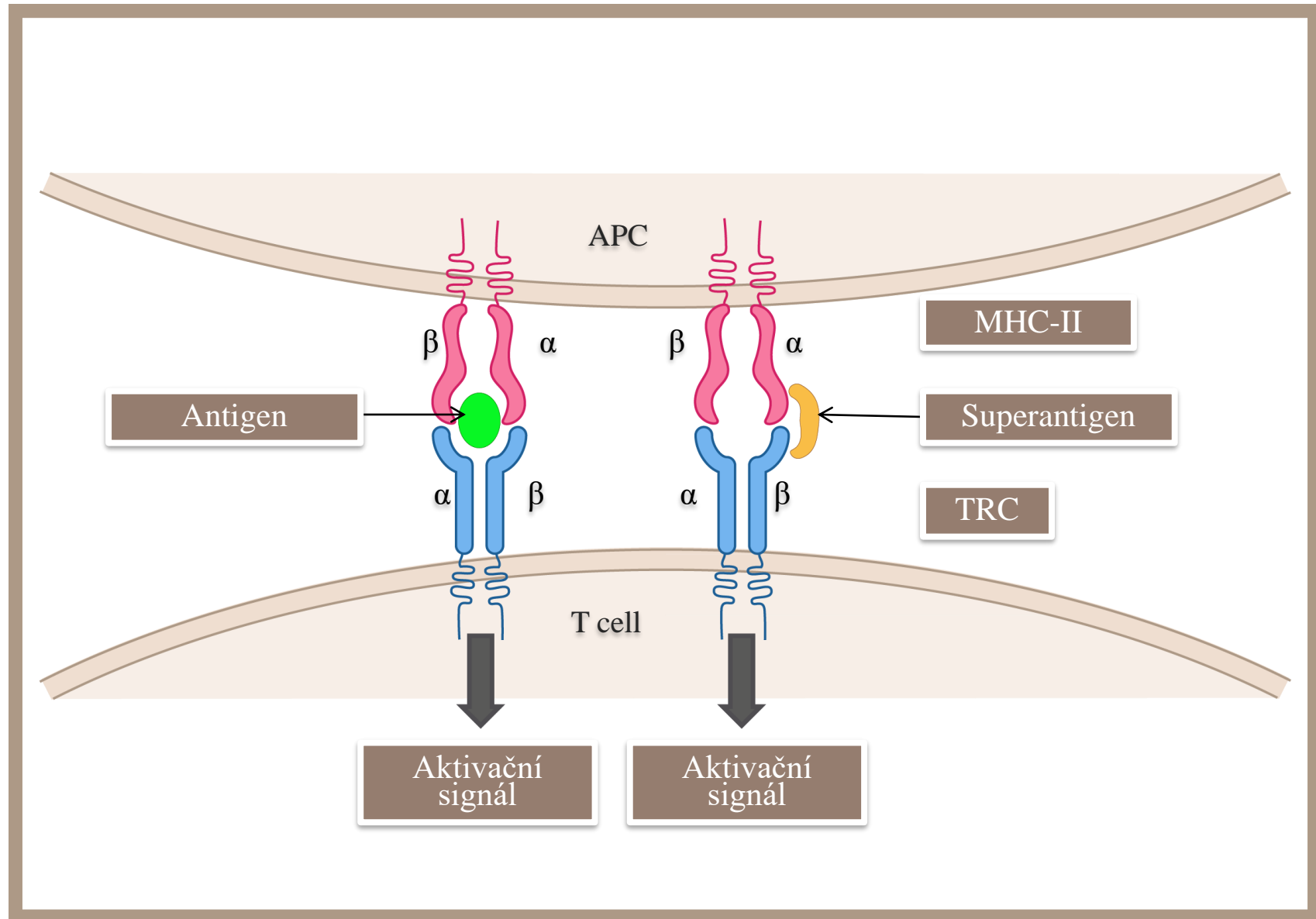
Mechanismy ochrany bakterií proti imunitnímu systému

- Antifagocytární mechanismy: produkce toxinů, antifagocytární pouzdra
- Inhibice komplementového systému: M-protein *Str. pyogenes*, *E. coli*, *N. meningitidis*
- Antigenní varianty - *Borrelia recurrentis*
- Proteázy hydrolyzující IgA - *Neisserie*, *Haemophilus spp.*
- Sekvestrace v avaskulárních prostorech- *Salmonella typhi* ve žlučníku
- Intracelulární parazitismus
- L-formy bakterií

Poškození organismu způsobené imunitní reakcí proti bakteriím

- Indukce autoimunity
 - Zkřížená reaktivita bakteriálních a tělových antigenů - revmatická horečka
 - II. typ přecitlivělosti - autoimunitní hemolytická anémie při mykoplasmové infekci
 - HSP - indukce RA mykobaktériemi?
 - Superantigeny (Streptokoky, Stafylokoky)
- Imunokomplexové postižení (poststreptoková glomerulonefritida)
- IV. typ přecitlivělosti - kavítace při TBC

Aktivace TCR antigenem a superantigenem



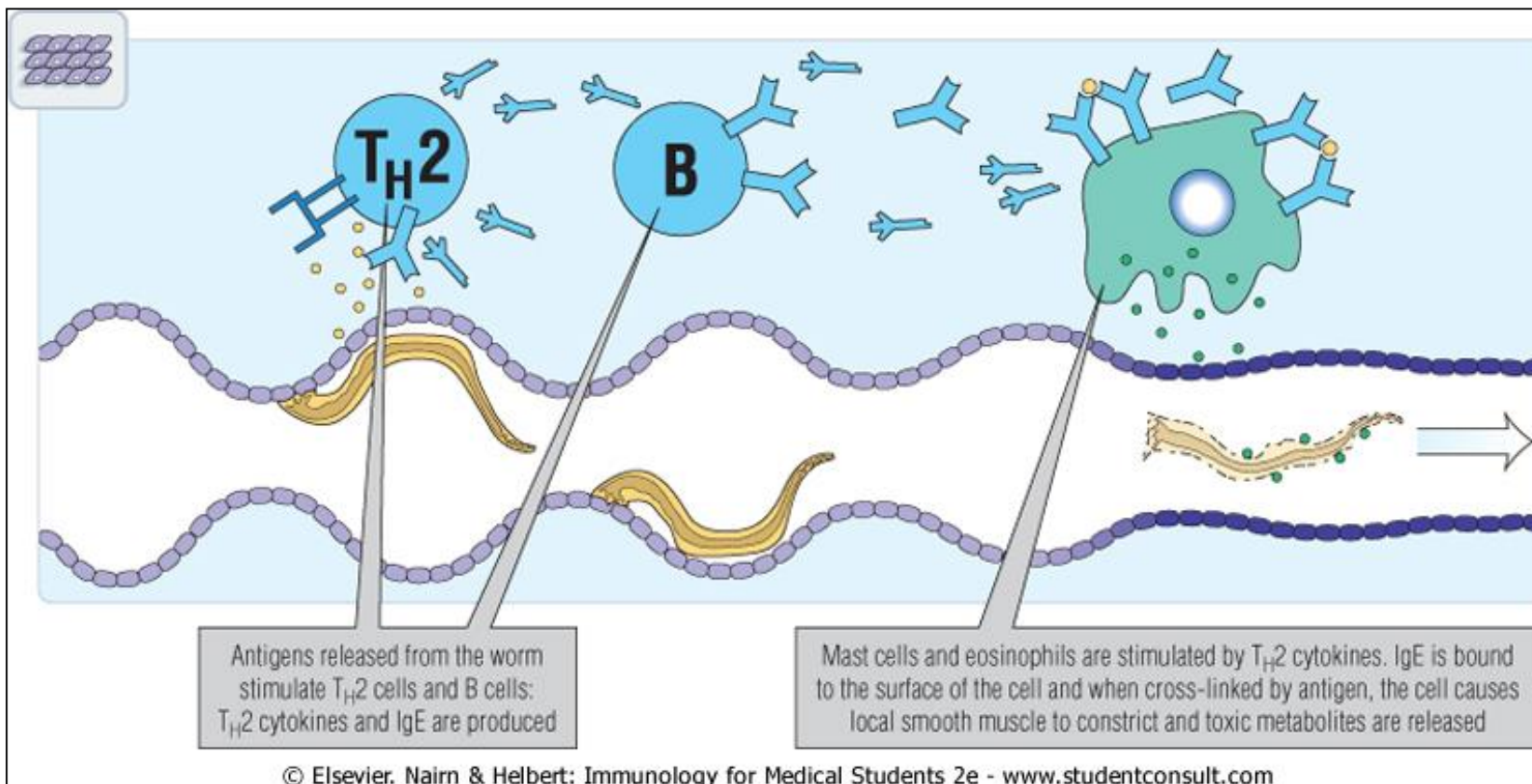
Imunita proti mykotickým infekcím

- Většinou se jedná pouze o oportunní patogeny, hluboké mykózy se objevují pouze u výrazně imunodeficitních pacientů. U imunokompetenčních osob nacházíme pouze povrchové mykózy.
- Uplatňuje se zejména správná funkce fagocytujících buněk a T-lymfocytů.
- Protilátky jsou tvořeny, jejich průkaz může mít diagnostický význam. Nemají ale větší protektivní význam.

Imunita proti parazitárním infekcím

- Mechanismy se obvykle výrazně liší podle typu parazita.
- Často nevedou k úplné eliminaci parazita ale ke vzniku premunity – stavu, kdy parazit perzistuje, ale je zabráněno progresi a nové infekci.
- Důležitou roli hraje IgE a eozinofilní granulocyty.

Role IgE a mastocytů v obraně proti mnohobuněčným parazitům



Definice sepse

(2016 Third International Concensus for Sepsis and Septic Shock)

SEPSE:

- život ohrožující dysfunkce orgánů, která je způsobena dysregulací reakce hostitele na infekci

SEPTICKÝ ŠOK:

- sepse, kdy základní cirkulační a buněčné nebo metabolické abnormality výrazně zvyšují mortalitu
- klinicky definován jako sepse s přetrvávající hypotenzí, která vyžaduje vasopresory udržující arteriální tlak na 65 a více mmHg, a koncentrací laktátu v séru nad 2mmol/L.

Sepse

- Ústředním patofyziologickým mechanismem je silná aktivace systému vrozené imunity a nadměrná zánětlivá reakce, uvolnění cytokinů, chemokinů, aktivace fagocytů, komplementového systému, koagulačního systému a současně výrazná imunosuprese na úrovni fagocytů, buněk předkládajících antigenů i lymfocytů CD4+ a CD8+.
- Celosvětově velmi závažný zdravotnický problém (odhaduje se, že je ve světě ročně 31,5 milionů pacientů se sepsí, 19,4 milionů s těžkou sepsí a že v důsledku sepse zemře 5,3 milionů osob (*Fleischmann C. et al. 2016*)).
- Výzkumné projekty k terapii sepse jsou zaměřeny jak na protizánětlivé tak na imunostimulační preparáty.

Imunodeficitní stavy

Jiří Litzman

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 známky primárních imunodeficiencí

- **Otitis media osmkrát a častěji za rok**
- **Pneumonie alespoň dvakrát do roka**
- **Opakující se infekce hluboko v tkáních
nebo
na neobvyklých místech (svaly, játra)**
- **Infekce vyvolané oportunními mikroby**
- **Abnormální reakce na živé vakcíny**
- **Neúspěch cílené antibiotikoterapie**
- **Rodinná anamnéza**

Těžký kombinovaný imunodeficit (SCID)

Deficit T- i B-lymfocytů

SCID, t-GVHR, generalizovaná BCG-itis



SCID

nejčastější klinické příznaky

- Porucha funkce T- i B- lymfocytů
- 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

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..).

Běžná variabilní imunodeficiencie (CVID)

- Hypogamaglobulinémie manifestující se v jakémkoliv věku, obvykle až v dospělosti.
- Dominují příznaky infekcí dýchacích cest - opakované sinusitidy, pneumonie, bronchitidy. Může dojít k vývinu bronchiektázií a/nebo plicní fibrózy.
- Někteří pacienti udávají i častější průjmy, případně jiné lokalizace infekcí.
- Častý je výskyt autoimunitních chorob - hlavně perniciózní anémie.
- Laboratorně nacházíme pokles hladin imunoglobulinů, B- lymfocyty bývají přítomny.

Selektivní deficit IgA

- Prevalence v naší populaci 1:400 osob.
- Většina IgA deficitních osob je zcela bez klinických obtíží.
- Klinickou manifestací je nejčastěji zvýšená náchylnost k banálním respiračním infekcím, hlavně v předškolním věku.
- Je prokázán i zvýšený výskyt autoimunitních chorob, snad i alergií.
- Pozor na výskyt anti-IgA protilátek!

T-lymfocytární primární imunodeficiency

- Většinou v kombinaci s dalšími neimunodeficitními příznaky.
- Náchylnost k virovým, mykotickým a mykobakteriálním infekcím.

DiGeorgeův syndrom

- Frekvence se udává až 1:4000 porodů
- Porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlipky.
- Poruchy vývoje srdce a velkých cév- Fallotova tetralogie, truncus arteriosus, interrupce aortálního oblouku, aberantní pravá a. subclavia.
- Porucha vývoje příštitných tělísek → hypokalcemické křeče.
- Porucha vývoje thymu → T-lymfocytární imunodeficit.
- Typická facies: dozadu rotované a nízko posazené uši, mikrognacie, hypertelorismus, široké a krátké philtrum.
- Diagnóza: mikródelece 22q11.2 .

DiGeorgeův syndrom



DiGeorgeův syndrom



DiGeorgeův syndrom

- Porucha metabolismu vápníku vede k výrazné kazivosti zubů, zejména mléčných
- U dětí se často setkáváme s nutností extrací mléčných zubů



Deficience komplementového systému

- C1-C4 : častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like), náchylnost k pyogenním infekcím.
- C3-C9: zejména náchylnost k pyogenním infekcím. U deficitu C9 jsou typické opakované meningokové meningitidy.
- C1 INH: hereditární angioedém.

Hereditární angioedém

- Způsoben deficitem C1 INH
- Dominantně dědičný
- Dochází k nekontrolované aktivaci komplementového systému při traumatech, stomatologických výkonech, infekcích, menstruaci...
- Vazoaktivní peptidy (C3a, C5a, ale zejména bradykinin) způsobují zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edému.
- Klinické příznaky- nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše
- Obvyklá léčba otoků – antihistaminika, steroidy.. jsou neúčinné.



HEREDITÁRNÍ ANGIOEDÉM (HAE)

- vrožený deficit C1-INH
- C1-INH reguluje
 - komplement
 - kinin/kallikrein
 - koagulační systém
- edém postihuje (ataky):
 - respirační trakt
 - gastrointestinální trakt
 - podkoží

Problematika hereditárního angioedému ve stomatologii

- Při stomatologických výkonech, zejména více traumatizujících je nebezpečí rozvoje otoku jazyka a dalších tkání s nebezpečím udušení pacienta.
- Před většími výkony bývá pacient premedikován (obvykle C1 INH)
- Je nutná dostupnost ARO.
- Jedná se sice o vrozené onemocnění (existují i formy získané), manifestace ale začíná obvykle až kolem puberty, tj. i na stomatologickém křesle se můžeme (výjimečně) setkat s první manifestací HAE.

Poruchy fagocytózy

- Manifestací je především sklon ke tvorbě abscesů (případně flegmón).
- Ze stomatologický problémů jsou na prvním místě závažné gingivitidy, stomatitidy
- Z mikrobů se uplatňují především bakterie a plísně.

Chronická granulomatózní choroba

- Opakované abscesy nejčastěji postihující játra, periproktální oblast, plíce, objevují se hnisavé lymfadenitidy, osteomyelitidy.
- Granulomy mohou působit útlak, například žlučovýchodů.
- Většinou poměrně časný nástup obtíží, první příznaky se však vzácně mohou objevit i v dospělosti.
- Příčinou je porucha tvorby reaktivních metabolitů kyseliny.

Juvenilní parodontitida

- Začátek kolem 4 let věku
- Forma lokalizovaná a generalizovaná
- U části nemocných lze prokázána poruchu funkce granulocytů, zejména poruchu chemotaxe

Další dobře definované imunodeficiency

- Většinou komplexní vrozené imunodeficiency doprovázené dalšími neimunodeficientními příznaky.

Hyper IgE syndrom

(syndrom Jobův)

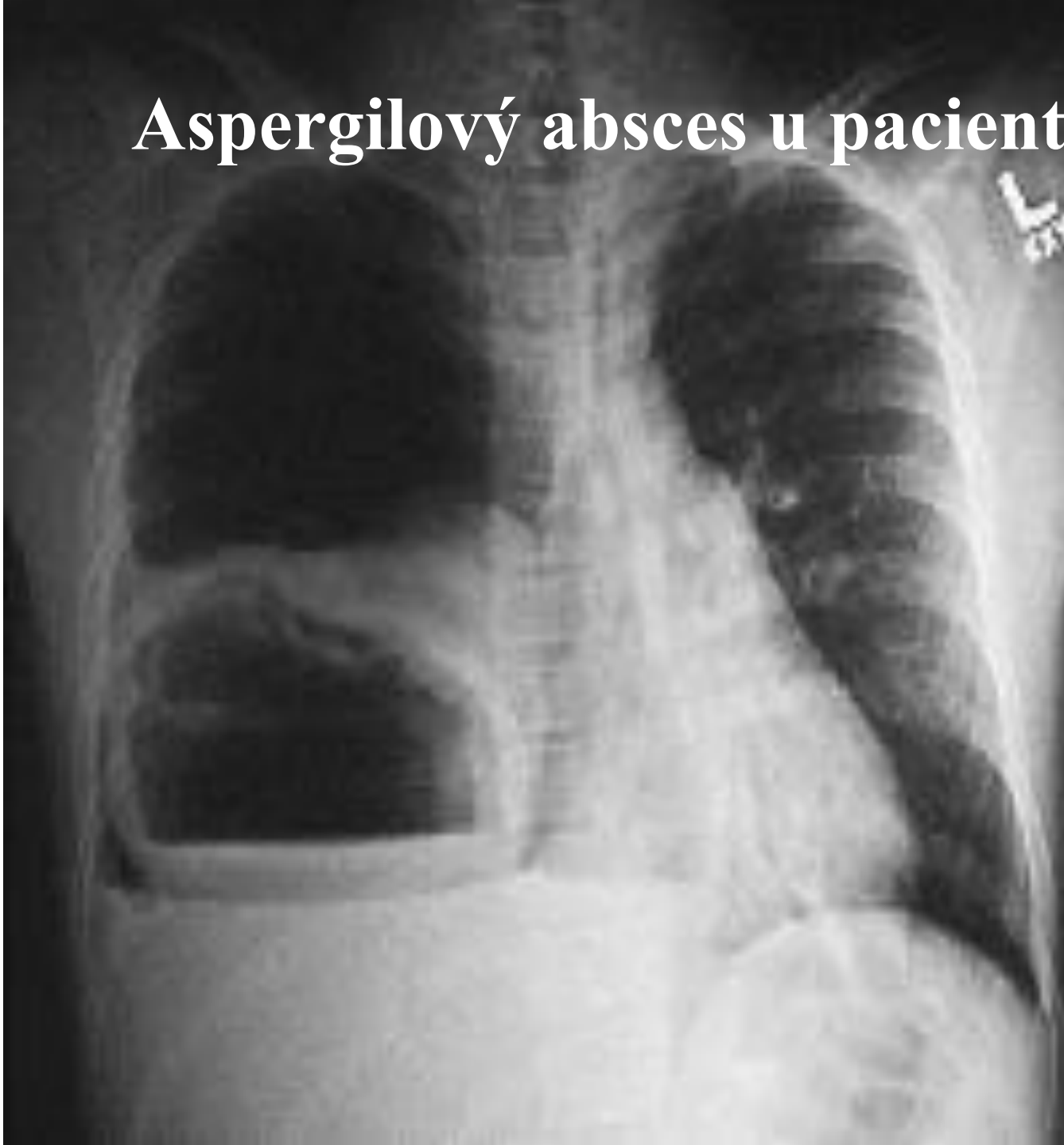
- Multisystémové onemocnění.
- V klinické manifestaci dominuje postižení imunitního systému.

Hyper-IgE syndrom

imunologické příznaky

- Infekce postihující převážně kůži a plíce
- Příčinou jsou bakterie (St aureus) a plísně
- „Studené“ abscesy
- Ekzém

Aspergilový absces u pacienta



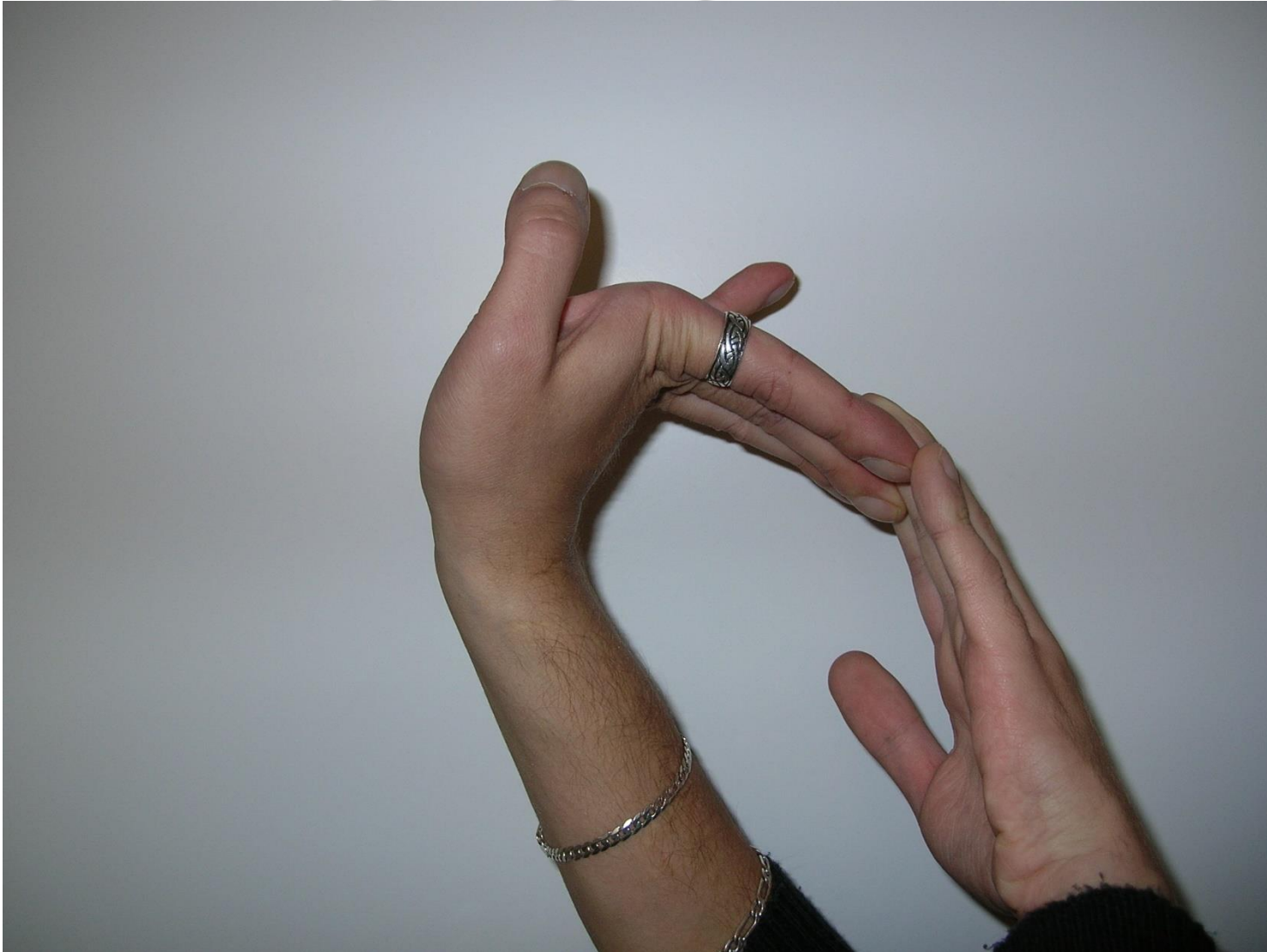
Hyper-IgE syndrom neimunologické abnormality

- Zvýšená lomivost kostí
- Častý výskyt skoliózy
- Hrubé rysy obličeje
- Hyperextenzibilita kloubů
- Retence primární dentice

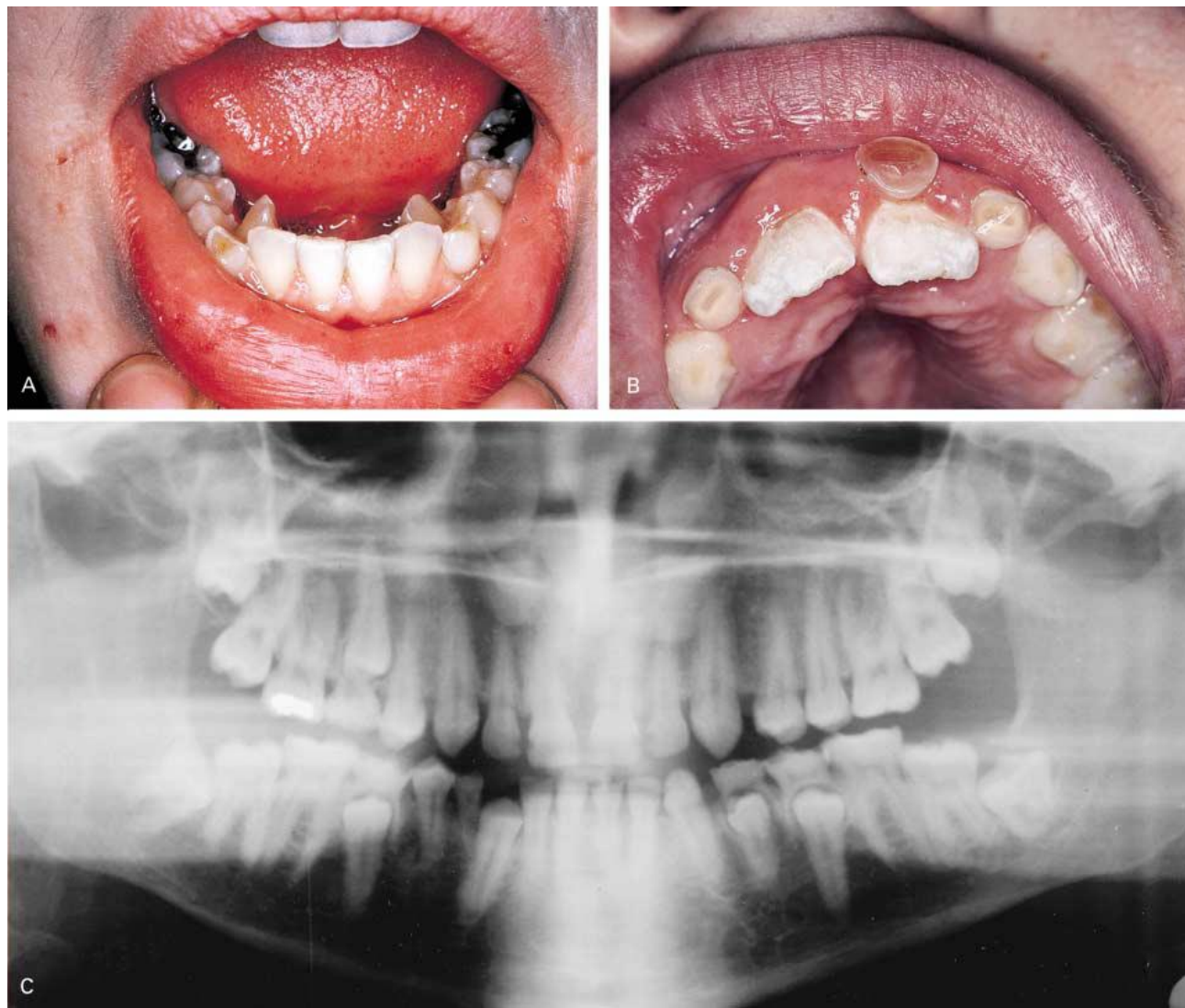
“Hrubé rysy“ obličeje u nemocných s hyper IgE syndromem



Hyperextenzibilita kloubů u pacienta s hyper-IgE syndromem



Retence primární dentice u nemocných s hyper IgE syndromem



Retinované dolní špičáky u pacienta
s hyper-IgE syndromem



Skupina onemocnění mukokutánní kandidiázy

- Vrozené poruchy imunity vedoucí k chronickým a obtížně léčitelným kandidovým infekcím:
 - Sliznic – hlavně ústa, genitál
 - Kůže a zejména kožní deriváty – nehty
- Nejčastější formy bývají doprovázeny různými endokrinopatiemi

Kandidiáza v ústech



Onychomykóza



Mosby items and derived items © 2006 by Mosby, Inc.

Léčba primárních imunodeficiencí

- SCID a další těžké kombinované imunodeficity: transplantace hematopoetických buněk, pokusy o genovou terapii.
- Protilátkové imunodeficity: imunoglobulinová substituce
- Někdy antibiotická profylaxe

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

Imunodeficiencie po splenektomii

- Způsobena poruchou fagocytózy ve slezině i na periférii (deficit tuftsinu), snížená tvorba antipolysacharidových protilátek.
- Nejzávažnější komplikací je rozvoj hyperakutní pneumokové sepse.
- Prevence: očkování proti pneumokokovi, Haemophilu influenzae B a meningokokovi, profylaktické podávání PNC.

Sekundární imunopdefciance ve stomatologii

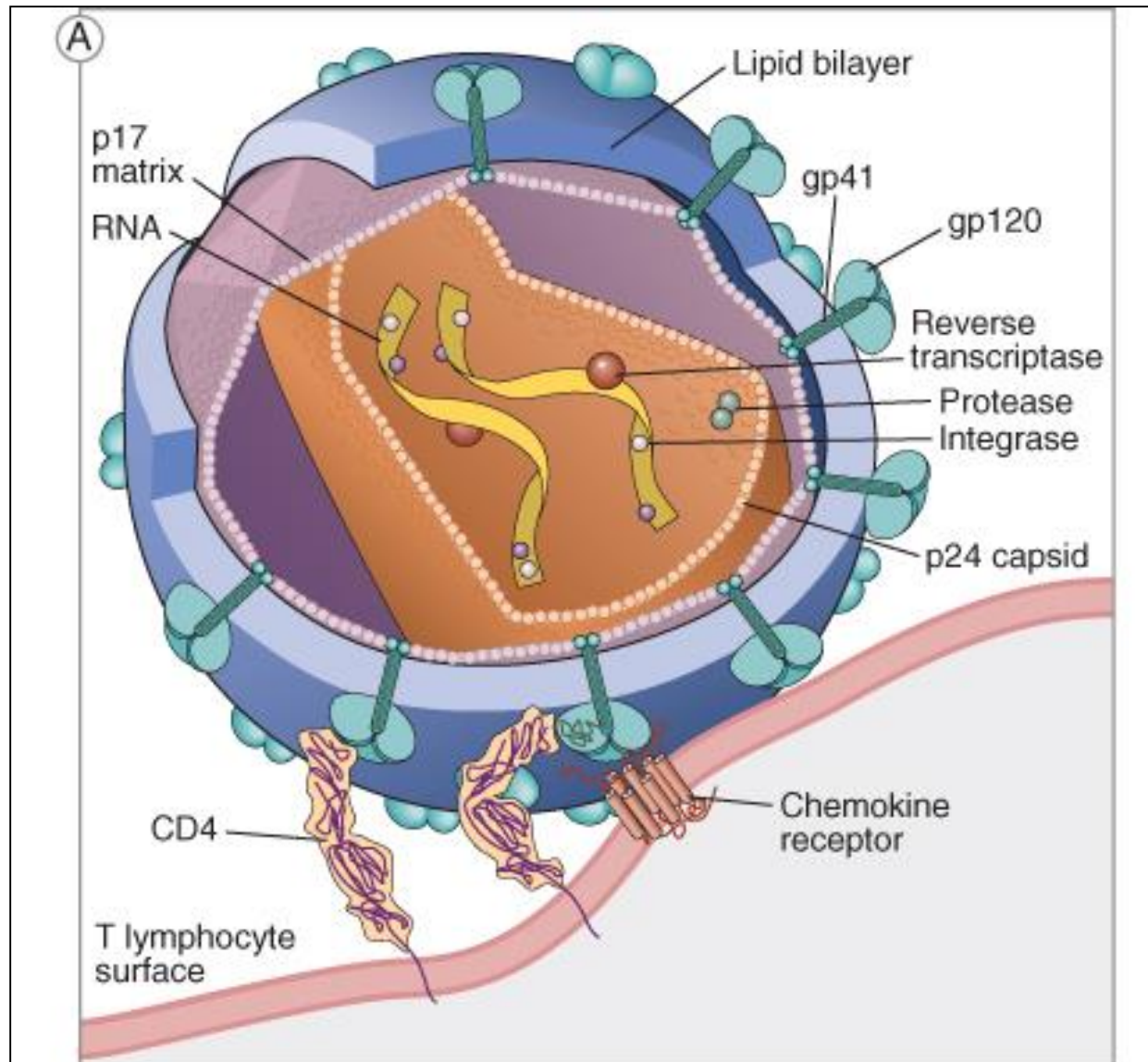
- Je nutné zvažovat zejména u nemocných s malignitami, zejména lymfatického systému (leukemie, lymfomy).
- Nemocných léčených cytostatiky nebo imunosupresivy.
- Nemocných s diabetem a dalšími závažnými poruchami metabolismu.
- Manifestací mohou být závažné gingivitidy, ústní ulcerace, orální kandidiáza...

Onemocnění způsobené HIV

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



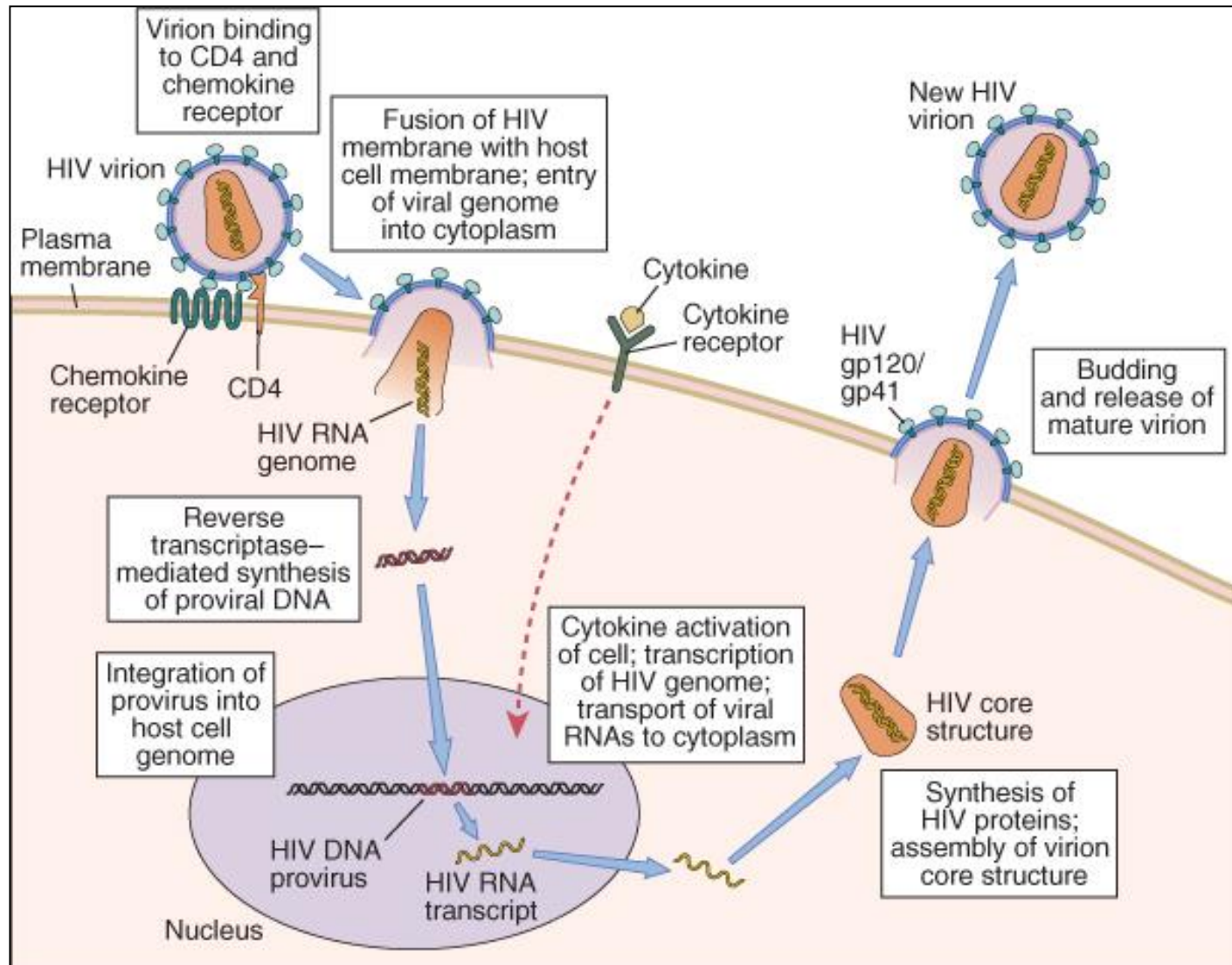
HIV infikuje:

- Lymfocyty T s transmembránovým glykoproteinem CD4 =subpopulace Th
- Makrofágy
- Některé typy dendritických buněk

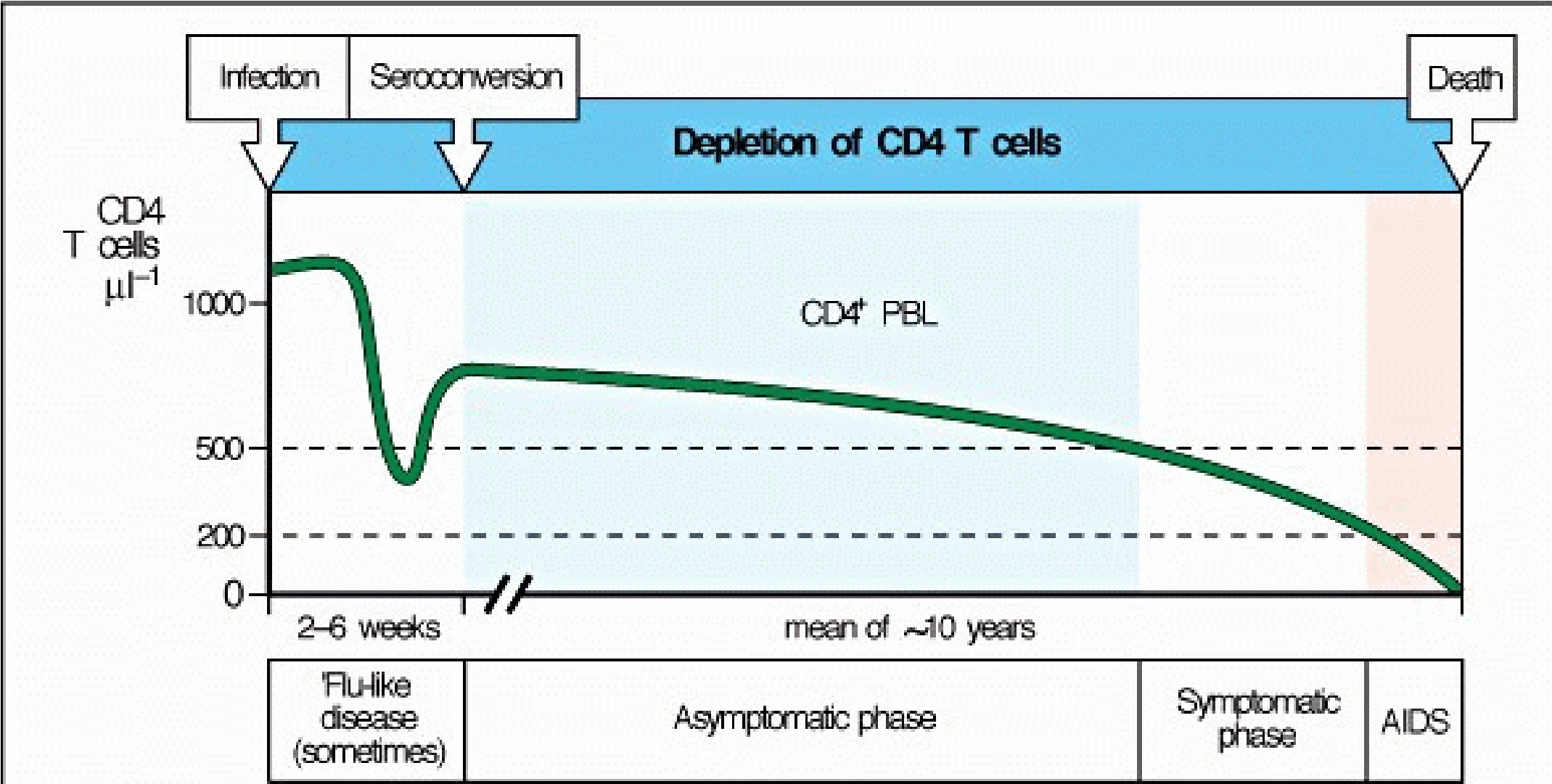
Buněčné receptory pro HIV

- CD4 – vazba na gp120
- CCR5 a CXCR4 – chemokinové receptory (nosiči alely CCR5 Δ 32 jsou výrazně rezistentnější proti infekci pohlavní cestou a mají při infekci lepší prognózu)

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**

Klasifikace HIV infekce podle CDC

3 laboratorní kategorie

laboratorní kategorie	abs.počet CD4+	podílCD4+ na celk.poč. lymfo v %
1	> 500	> 29 %
2	200-500	14 – 29 %
3	< 200	< 14 %

Klinická kategorie A

- asymptomatická HIV infekce
- perzistující generalizovaná lymfadenopatie
- akutní (primární) HIV infekce

HIV PRIMOINFEKCE

- akutní retrovirový syndrom, primární HIV infekce, syndrom infekční mononukleózy, („mononucleosis-like syndrom“)
- 50-70% infikovaných
- 2-6 týdnů po expozici

Klinická kategorie B

- horečka $>38,5$ st.C déle než měsíc
- průjem déle než měsíc
- orofaryngeální kandidová infekce
- vulvovaginální kandidová infekce
(chronická nebo obtížně léčitelná)
- herpes zoster recidivující nebo postihující více dermatomů
- orální „vlasatá“ leukoplakie

Vlasatá leukoplakie na jazyku



Vlasatá leukoplakie na jazyku



(Courtesy of Bruce Carter, DDS, Texas Children's Hospital, Houston, TX; Edina Moylett, MD, Baylor College of Medicine, Houston, TX; and the *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.)

Klinická kategorie C

(AIDS)

- pneumocystová pneumonie
- toxoplazmová encefalitida
- ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní kandidóza
- chronický anální herpes simplex nebo herpetická bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida
- CMV retinitida, generalizovaná CMV infekce
- progresivní multifokální leukoencefalopatie
- mykobakteriální infekce

Klinická kategorie C (AIDS)

- Kaposiho sarkom
- maligní lymfomy (Burkittův, imunoblastický a primární cerebrální lymfom)

AIDS - syndrom získaného imunodeficitu

Je definován jako soubor klinických forem onemocnění, především oportunních infekcí a malignit, které se rozvinou v důsledku destrukce funkcí imunitního systému virem HIV.

Virus přetrvává v organismu od jeho získání nepřetržitě, infekce probíhá s neúprosnou progresí a končí smrtí.

Klinické známky onemocnění se vyvíjejí tak, že lze postupně rozlišovat různá vývojová stádia, která jsou v současnosti formulována v mezinárodně uznávané klasifikaci.

Kaposiho sarkom



Kaposiho sarkom



Kaposiho sarkom v ústech



Kaposiho sarkom v ústech



Klinická kategorie C (AIDS)

- HIV encefalopatie
- „wasting syndrom“

Wasting syndrome



Terapie AIDS

- Antiretrovirová
 - Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy
 - Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy
 - Inhibitory HIV proteinázy
 - Inhibitory fúze
 - Inhibice integrázy
- Profylaxe pneumocystové pneumonie (co-trimoxazol), antivirotika, antimykotická antibiotika

STRATEGIE LÉČBY

- **HAART - Highly
Active
Anti
Retroviral
Therapy**
- **Mega-HAART**

Diagnostika HIV infekce

- Půkaz protilátek
 - ELISA
 - Western blott
- Průkaz antigenu p 24