

# 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*

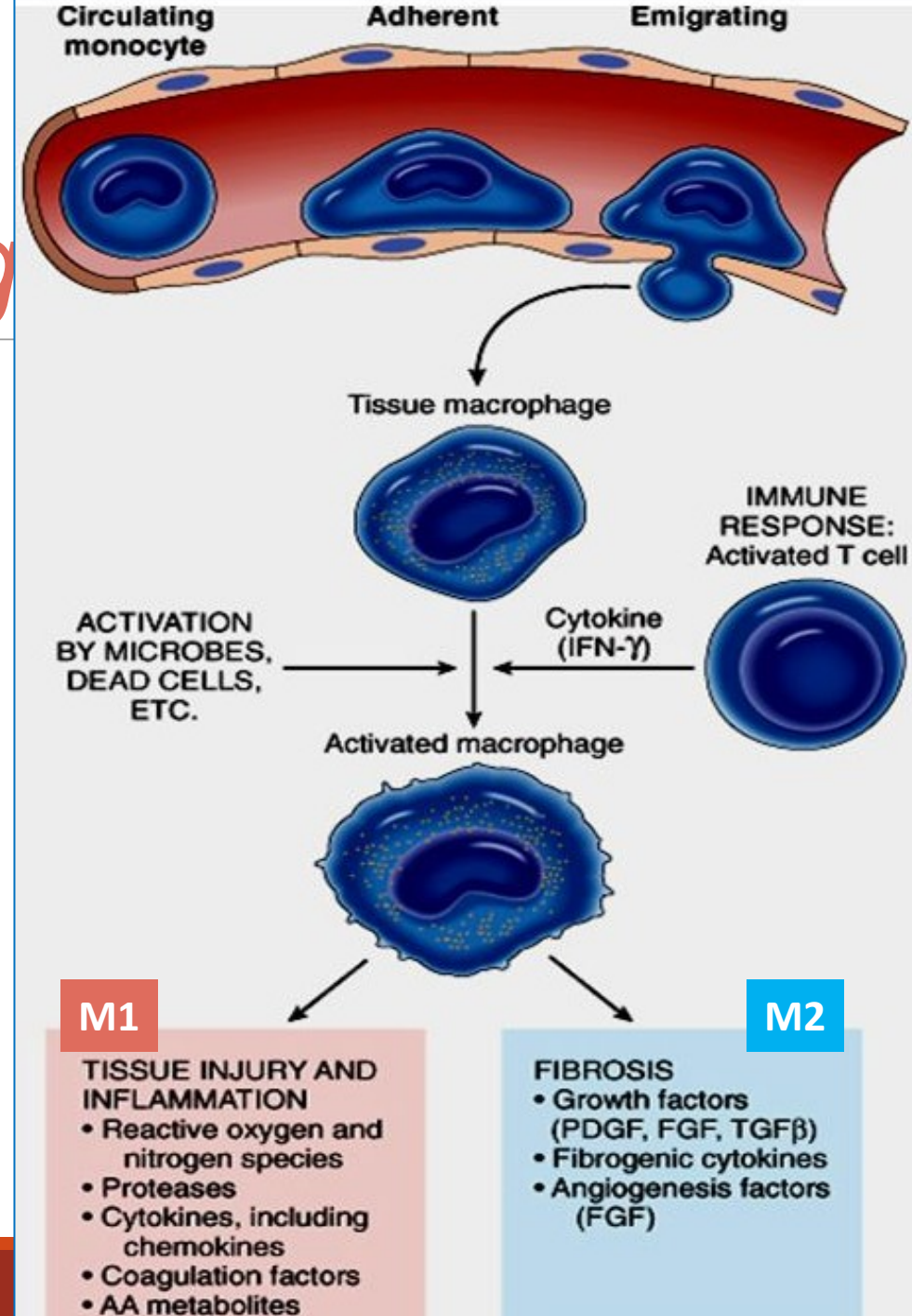
# buňky zánětu: makrofág

## ■ funkce makrofágů:

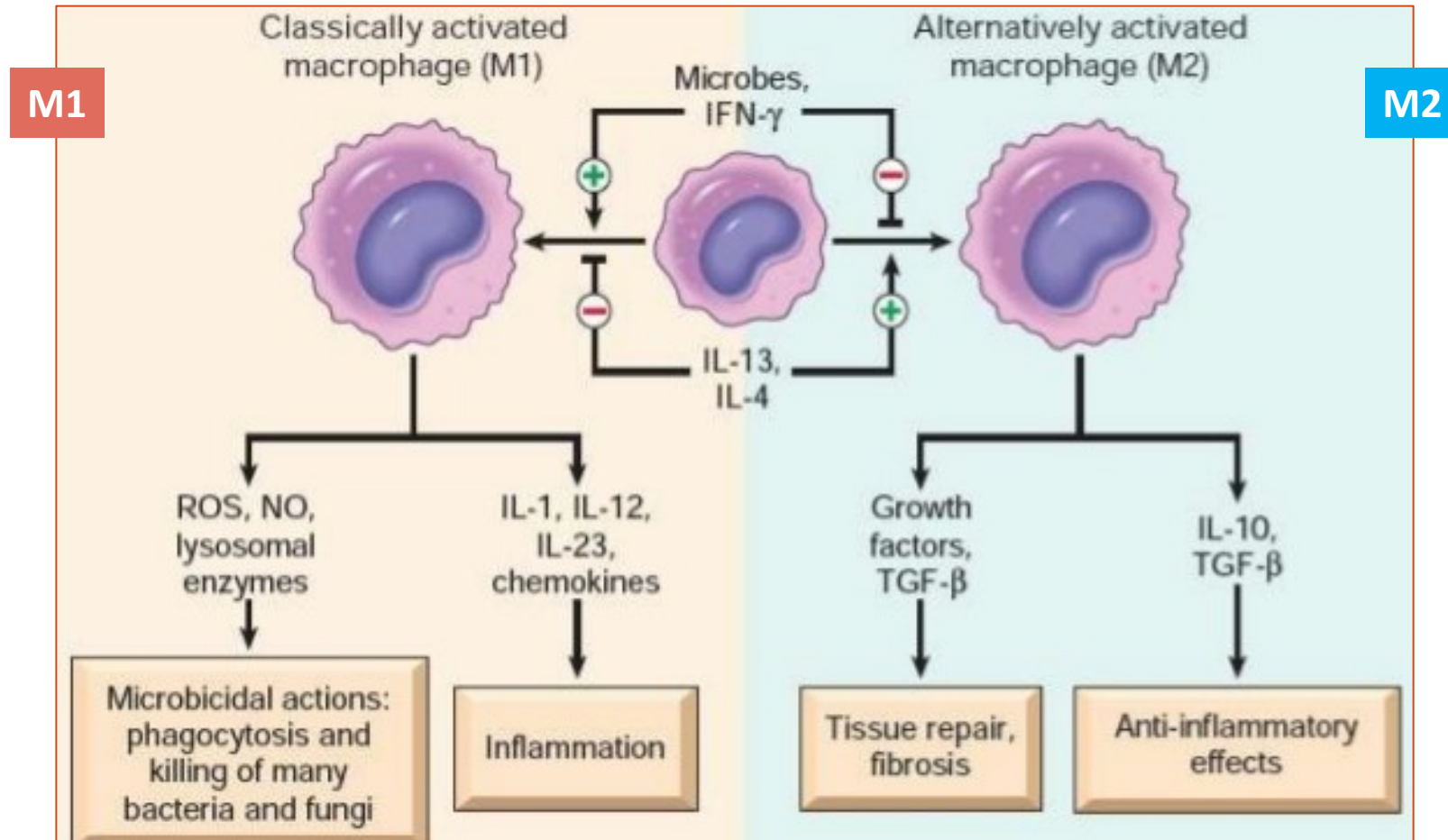
- fagocytóza a destrukce mikrobů
- spuštění tkáňové reparaace
- sekrece mediátorů zánětu (TNF, IL-1, IL-12, chemokinů...)
- prezentace antigenu pro lymfocyty (APC)
- odpovídají na signály od T-ly

## ■ aktivace makrofágů 2 hlavními cestami:

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



# buňky zánětu: makrofágy M1 a M2



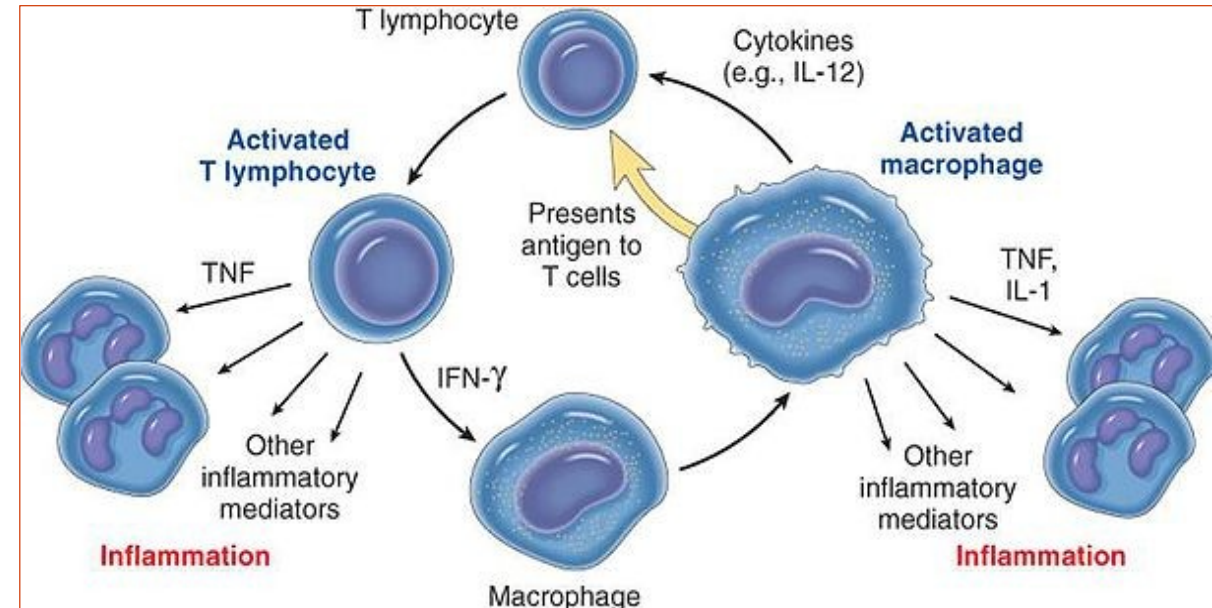
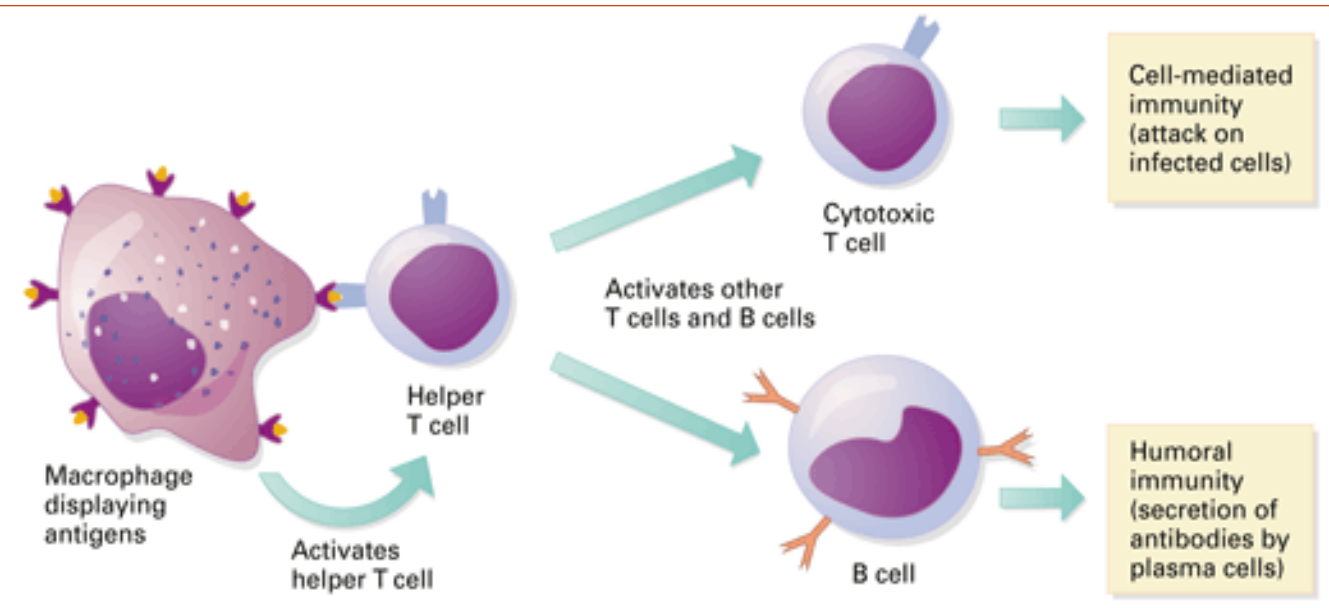
# *růstové faktory (RF) uvolňované při reparaci*

	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 $\gamma$





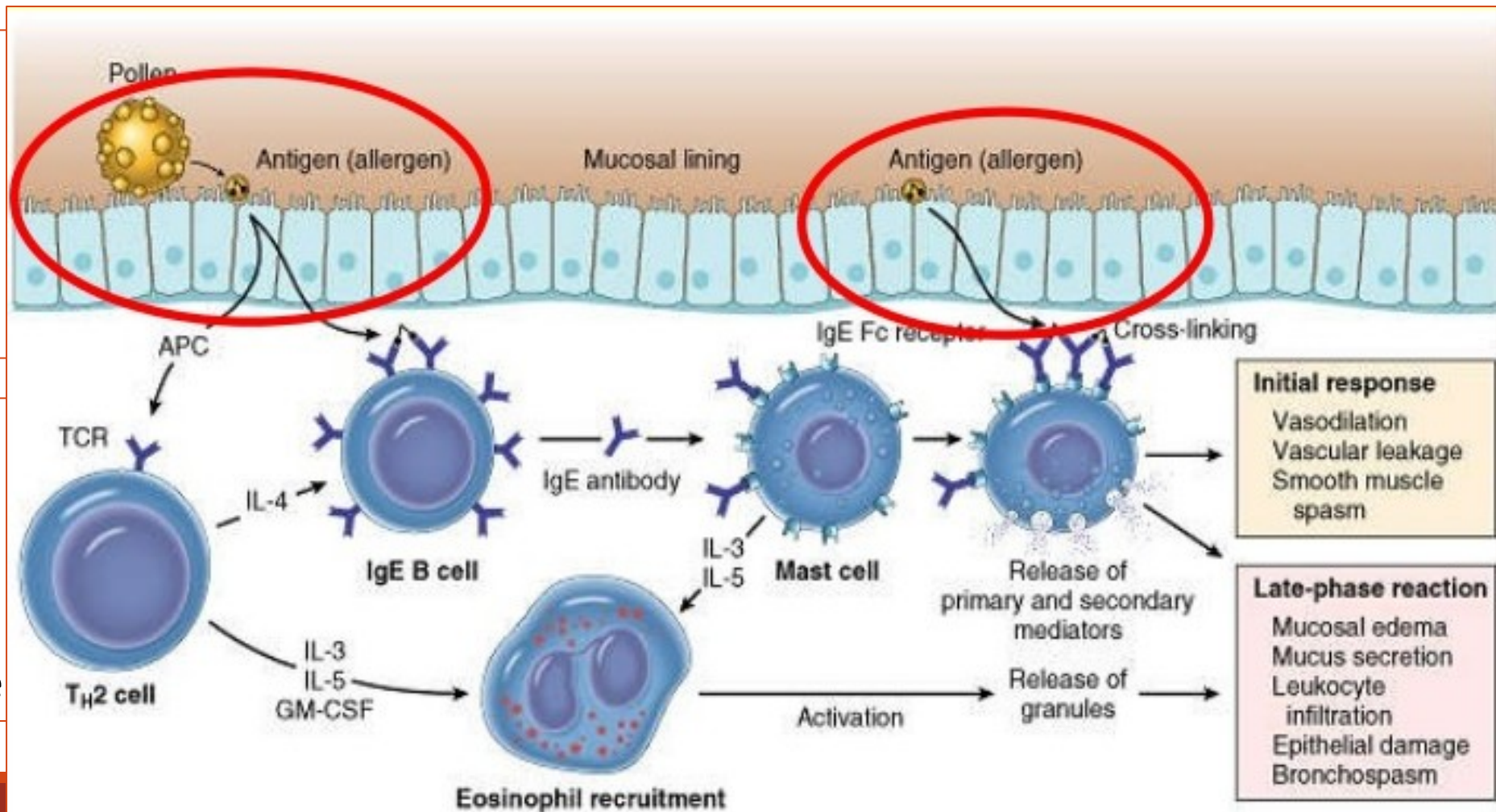
# buňky zánětu: eozinofily, mastocyty

## EOZINOFILY

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

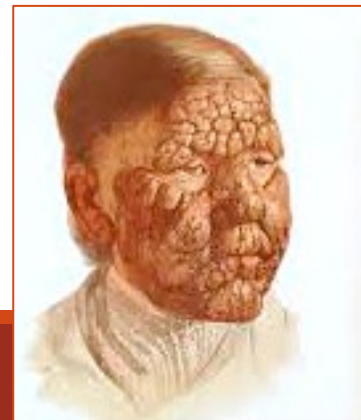
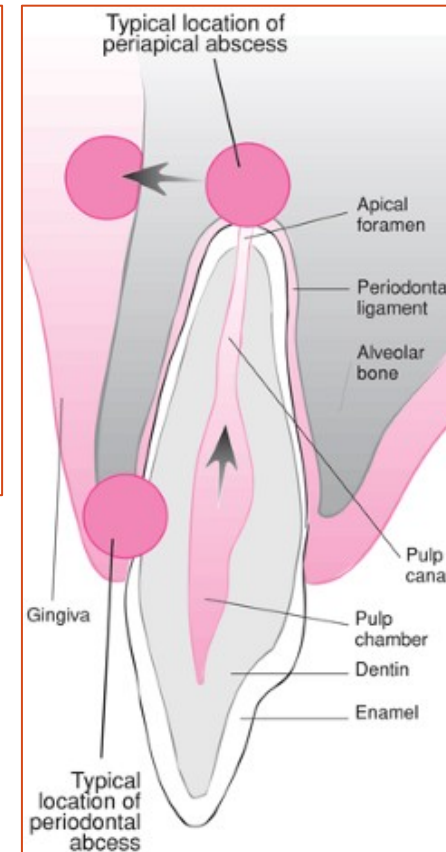
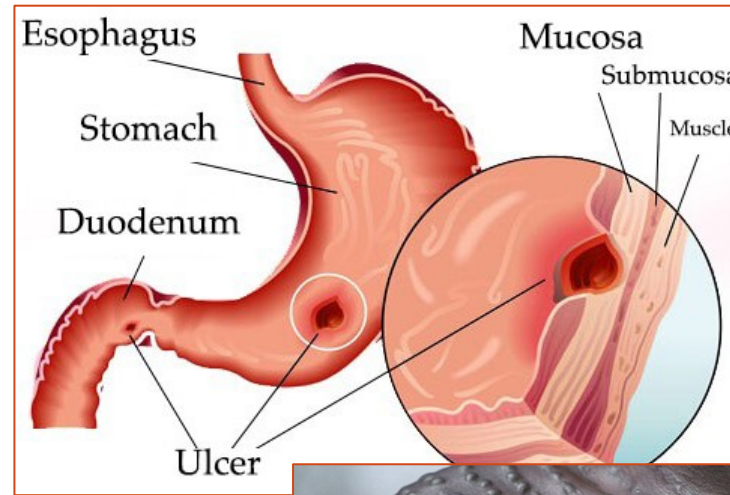
## MASTOCYTY (žírné bb.)

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



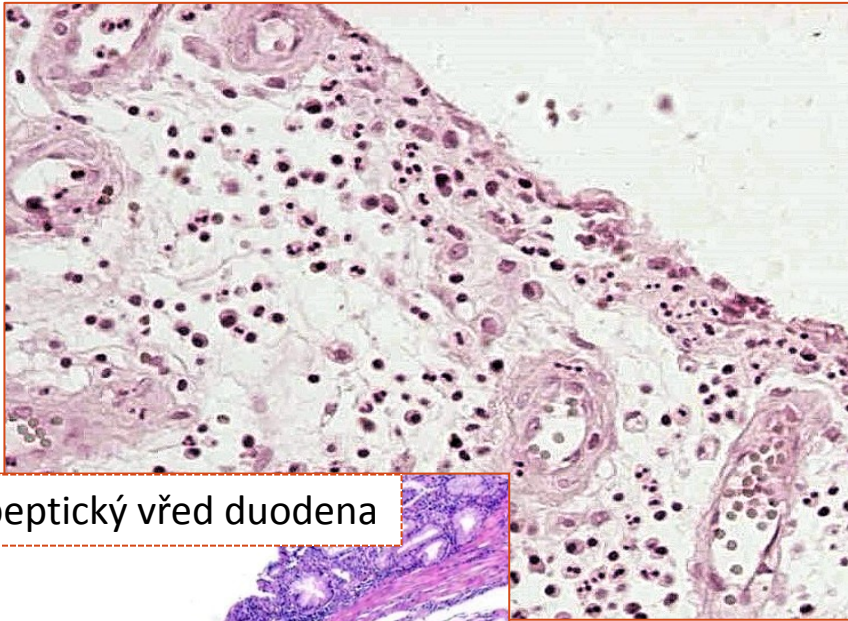
# *makroskopický vzhled chronického zánětu*

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

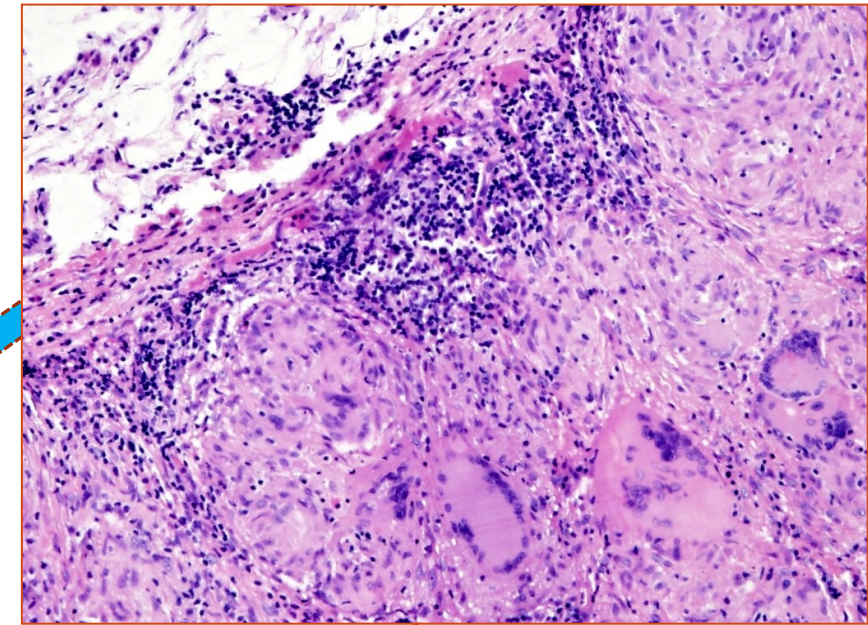


# histologické znaky chronického zánětu

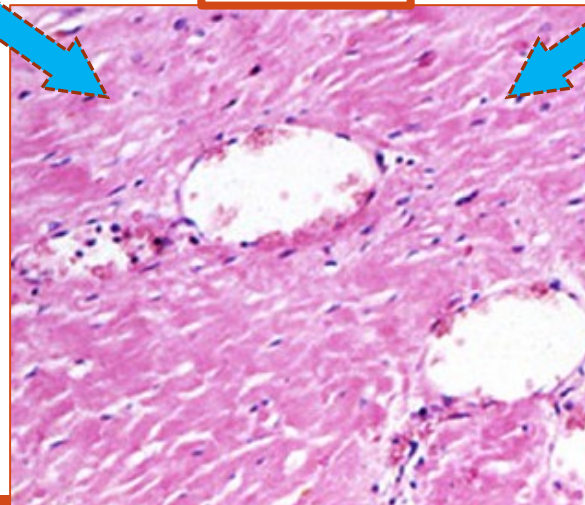
A) nespecifická granulační tkáň



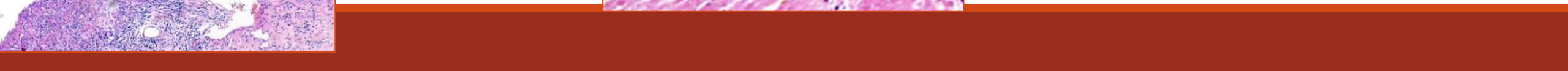
B) granulomatózní zánět



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

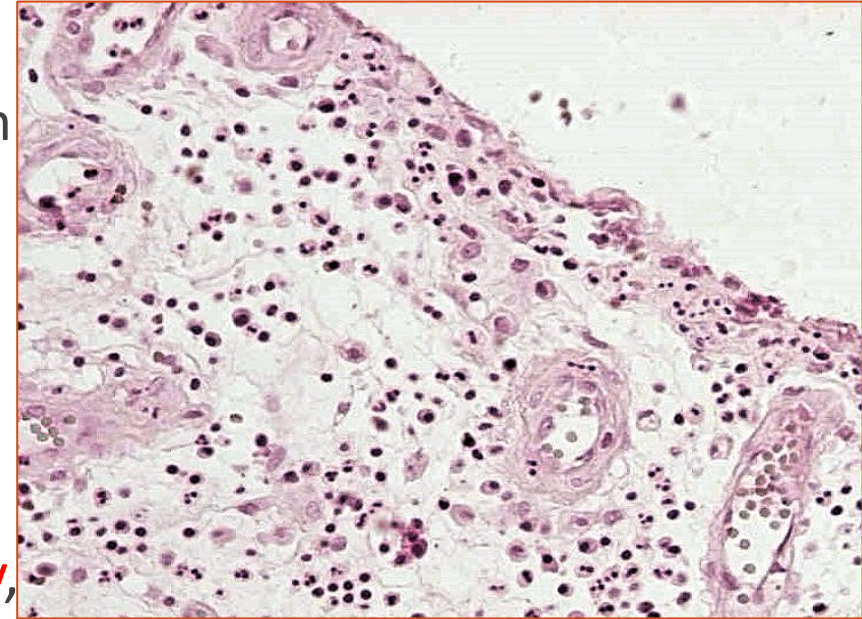
---

# **Histologická klasifikace (typy) chronického zánětu**

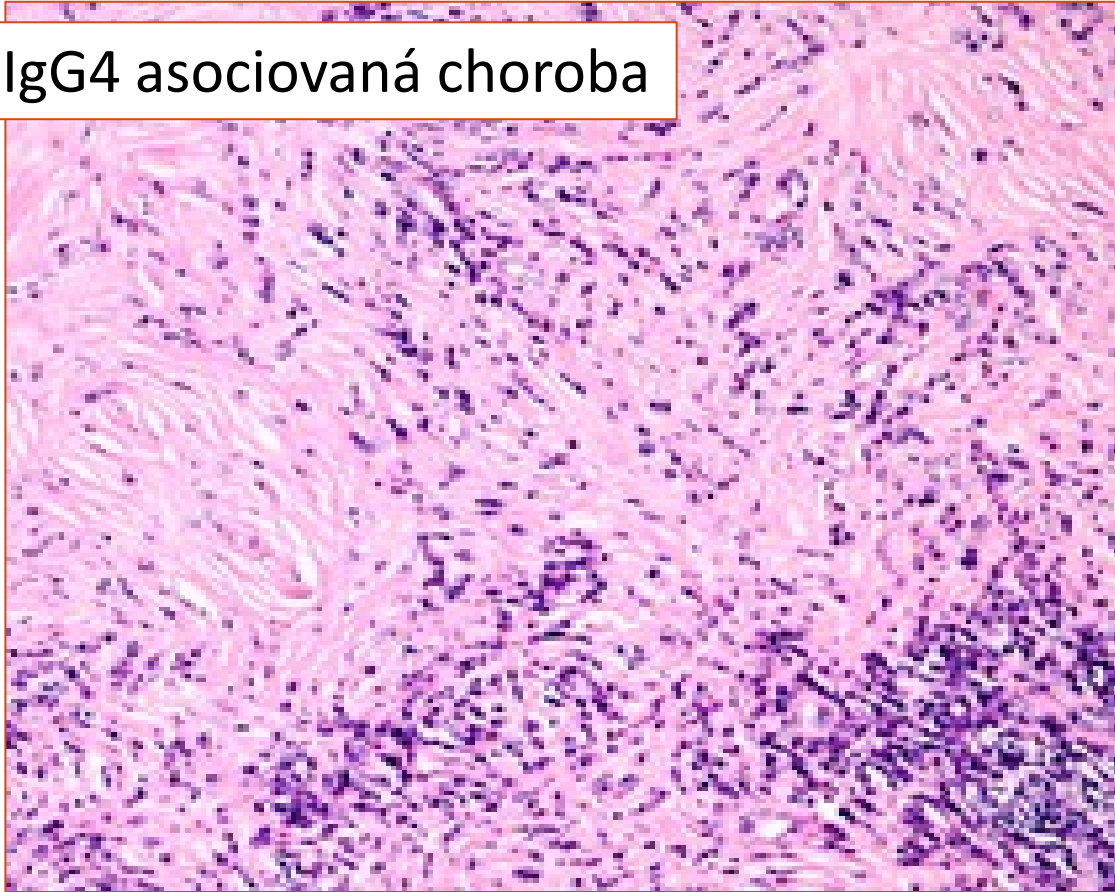
# *zánět PROLIFERATIVNÍ - fibroproduktivní*

---

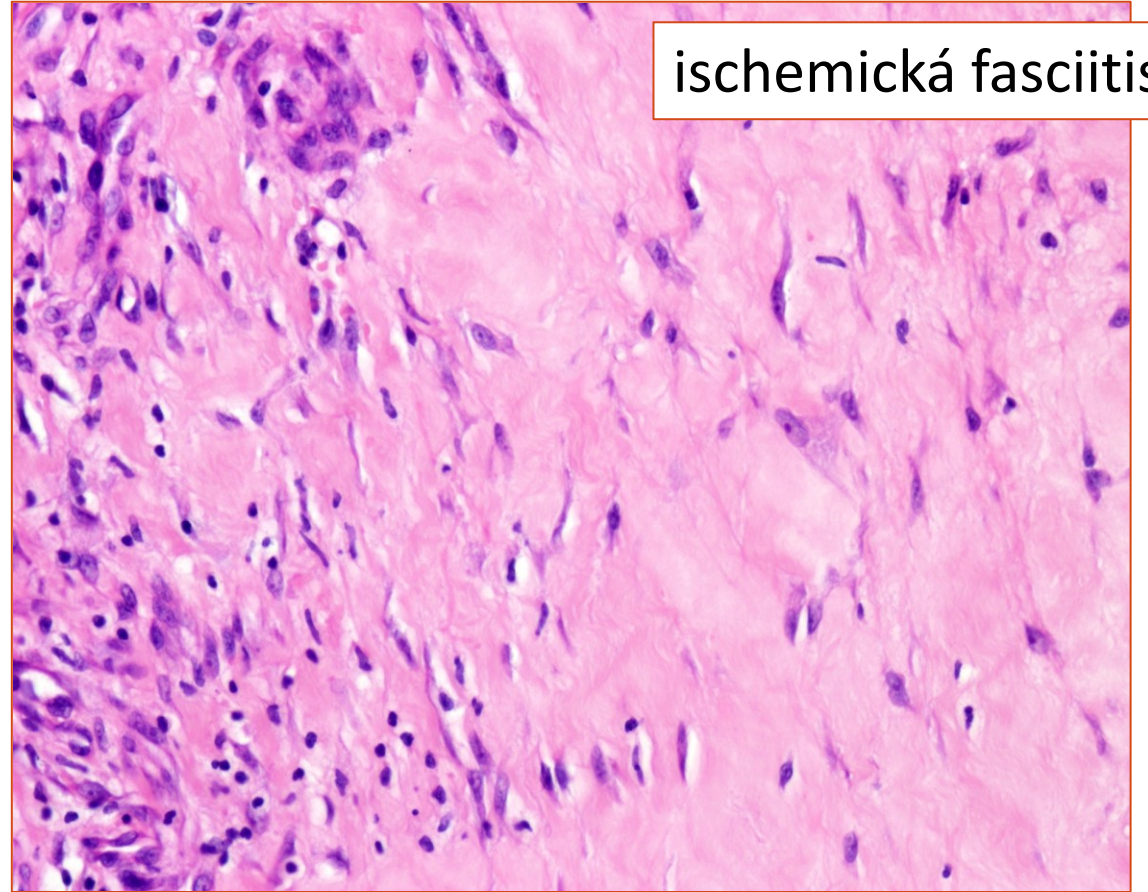
- v zánětu dominuje fibroprodukce
  - granulační tkáň (novotvořené kapiláry + fibroblasty + edém + bb. zánětu) → jizvení
- reparativní fáze všech zánětů
- reparace numerické atrofie (sklerotizace, fibrotizace)
- primární proliferativní zánět (s IgG4 asociované choroby, některé fasciitidy)



s IgG4 asociovaná choroba



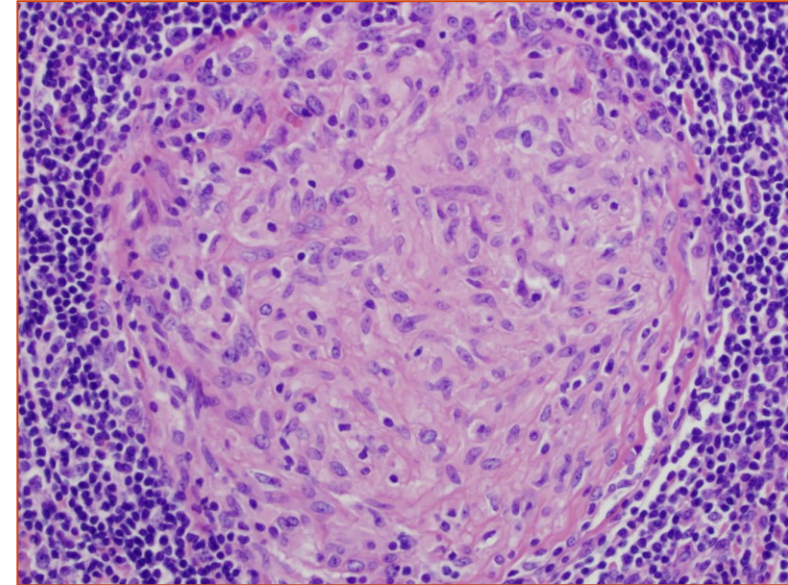
ischemická fasciitis





# 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 granulacní tkáň s epiteloidními bb. a Langansovými bb.
    - A) **nenekrotizující**
    - B) **nekrotizující**



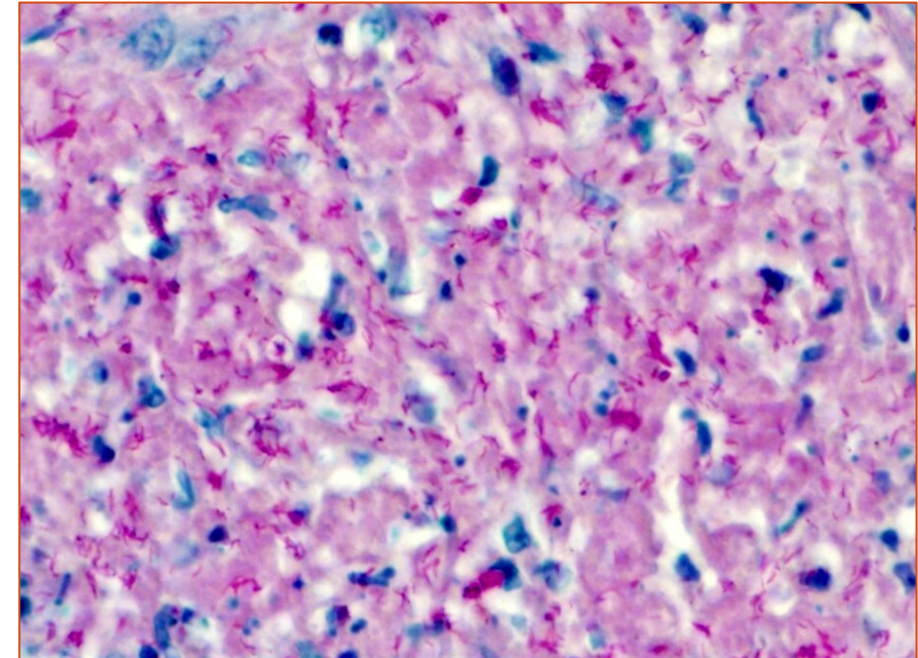
## Příklady granulomatózních zánětů

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

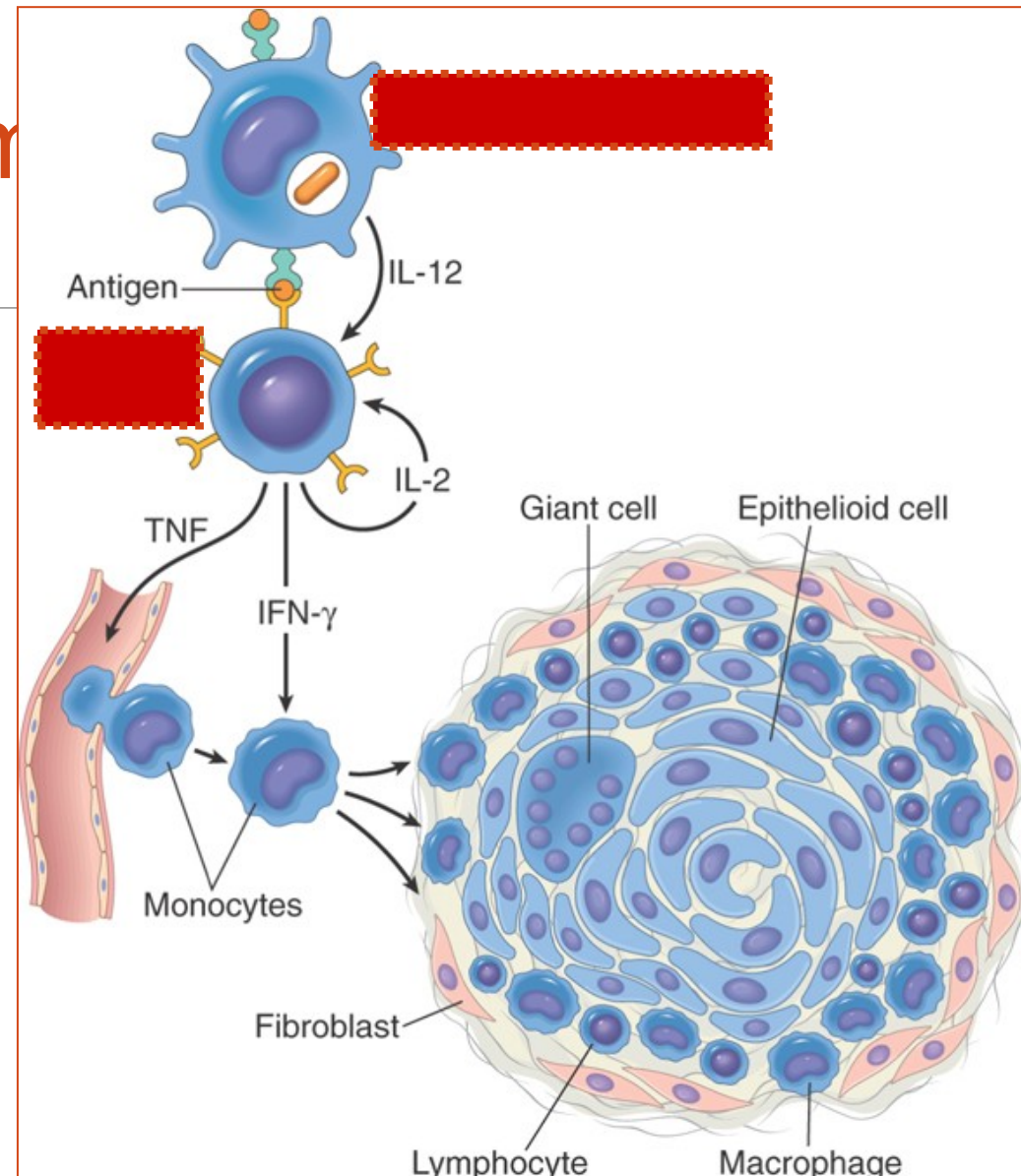


- původce:
  - *Mycobacterium tuberculosis* (*humanus*, *bovis*) – acidorezistentní tyčky
  - v histologických řezech lze prokázat barvením dle Ziehl-Neelsena, pomocí IF nebo PCR (nejsenzitivnější)
- brány vstupu infekce:
  - dýchací cesty (kapénková infekce)
  - GIT (mléko infikovaných krav)
  - přes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



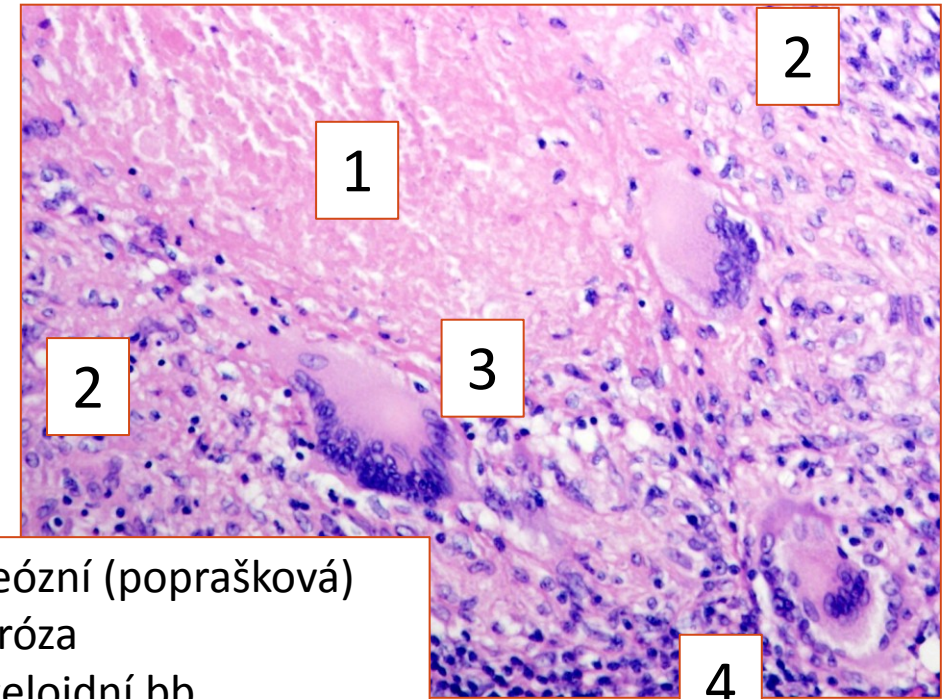
# vznik epitelooidních granulom = opožděný typ přecitlivělosti

- makrofágy fagocytují BK
- intracelulární pomnožení BK (nedojde k lýze)
- ve spádové LU jsou aktivovány CD4+ T-lymfocyty (TH1) → IFN  $\gamma$  → 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

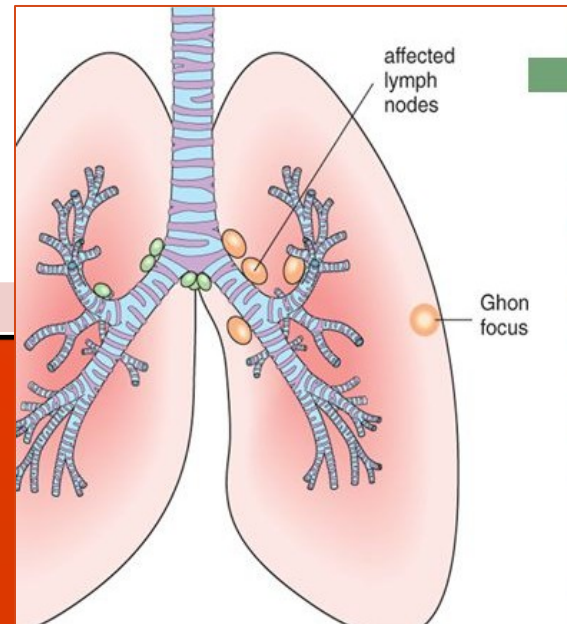
---

- **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

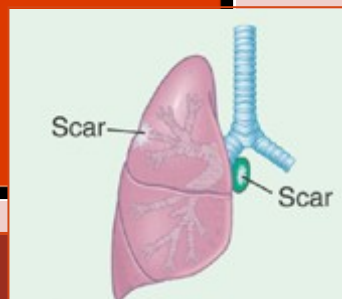
## primární komplex



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

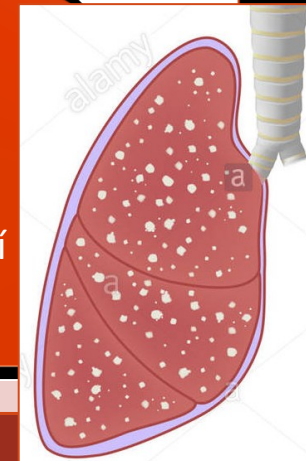
## zhojení

(90%)



## progrese

imunokompromitovaní



# progrese primární tbc

---

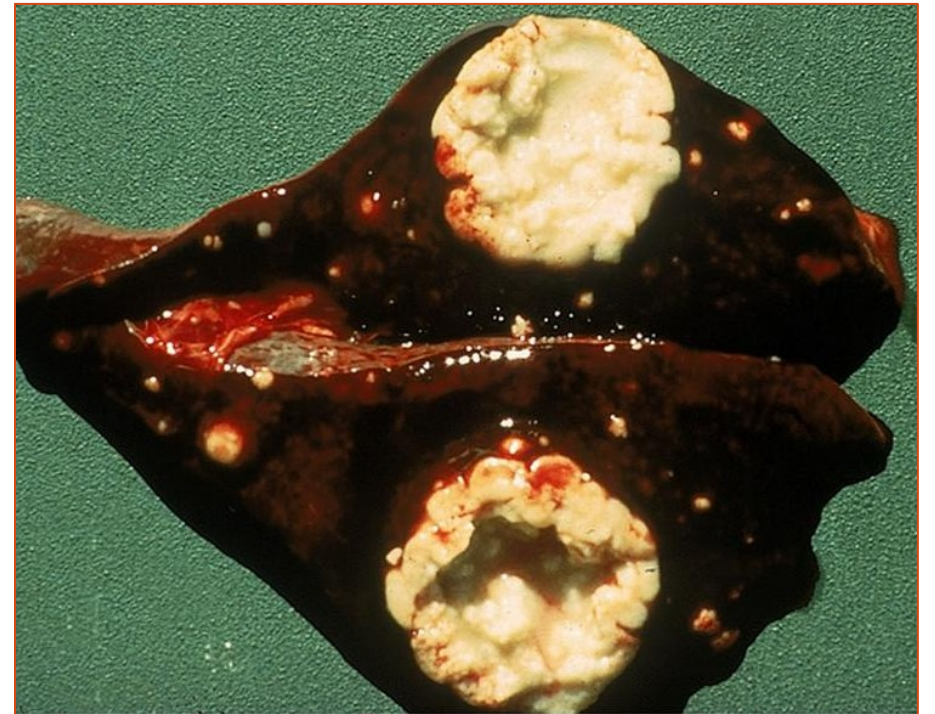
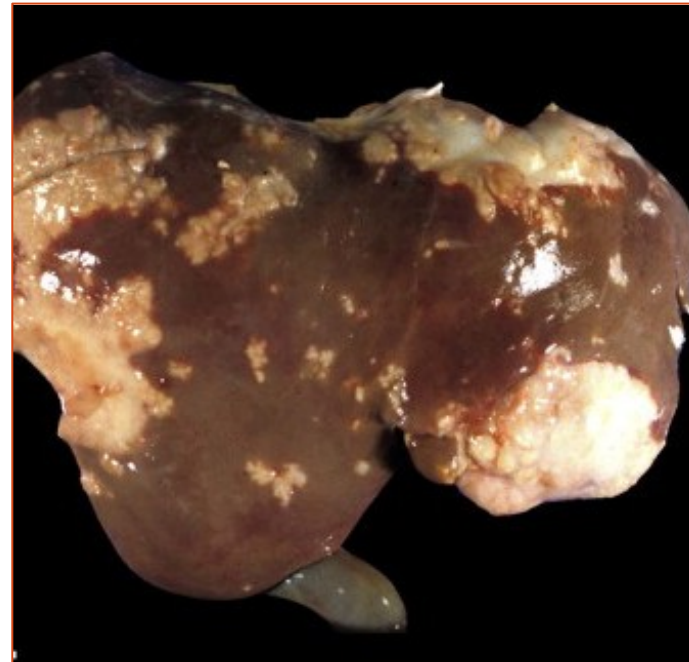
- u imunokompromitovaných
- **přímé šíření z primárního komplexu**
  - *per continuitatem* či provalení kaseózních hmot do bronchů a dále porogenně
- **lymfogenně**
  - do LU hilových → paratracheálních → krčních (*skrofulóza*)
- **hematogenně**
  - navazuje na lymfogenní propagaci nebo provalení kaseózních 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)



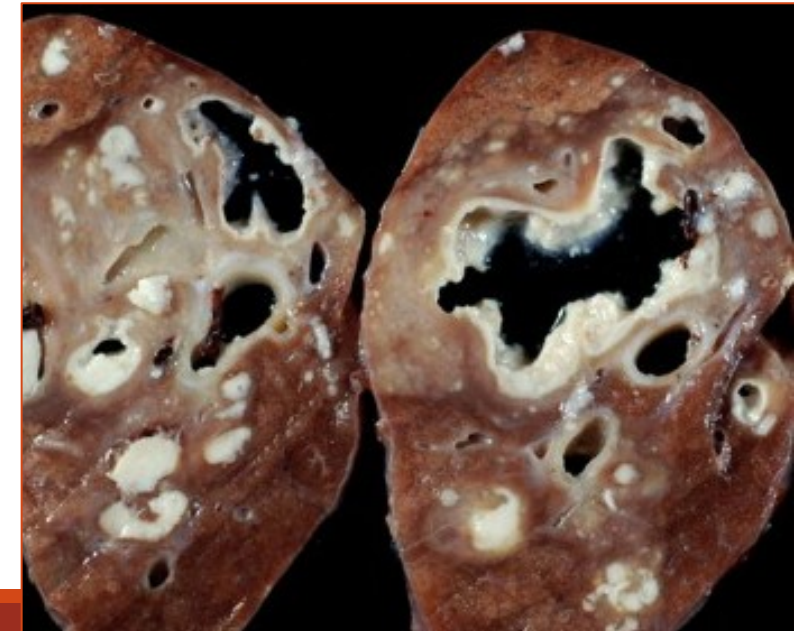
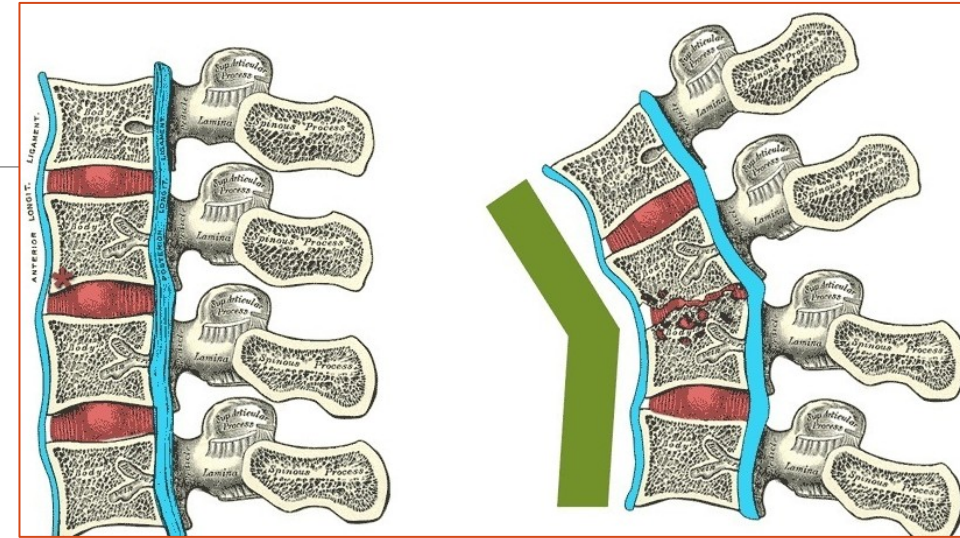
# sekundární tbc

---

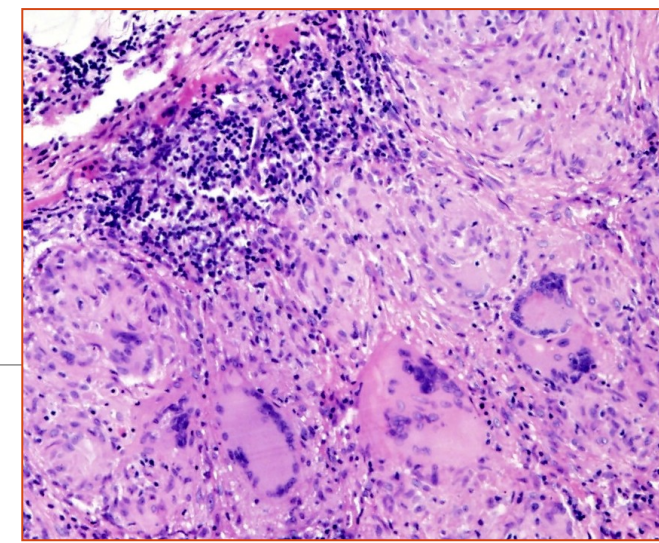
- **u osob, které prodělaly primární tbc** = u osob senzibilizovaných, s určitou rezistencí, ale ne s imunitou
  - stáří, tělesné a duševní útrapy, podvýživa, malhygiena, DM...
- ← opakovaná exogenní infekce
- ← reaktivace primárního komplexu nebo jiných ložisek z něj vzniklých
- prakticky vždy progrese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



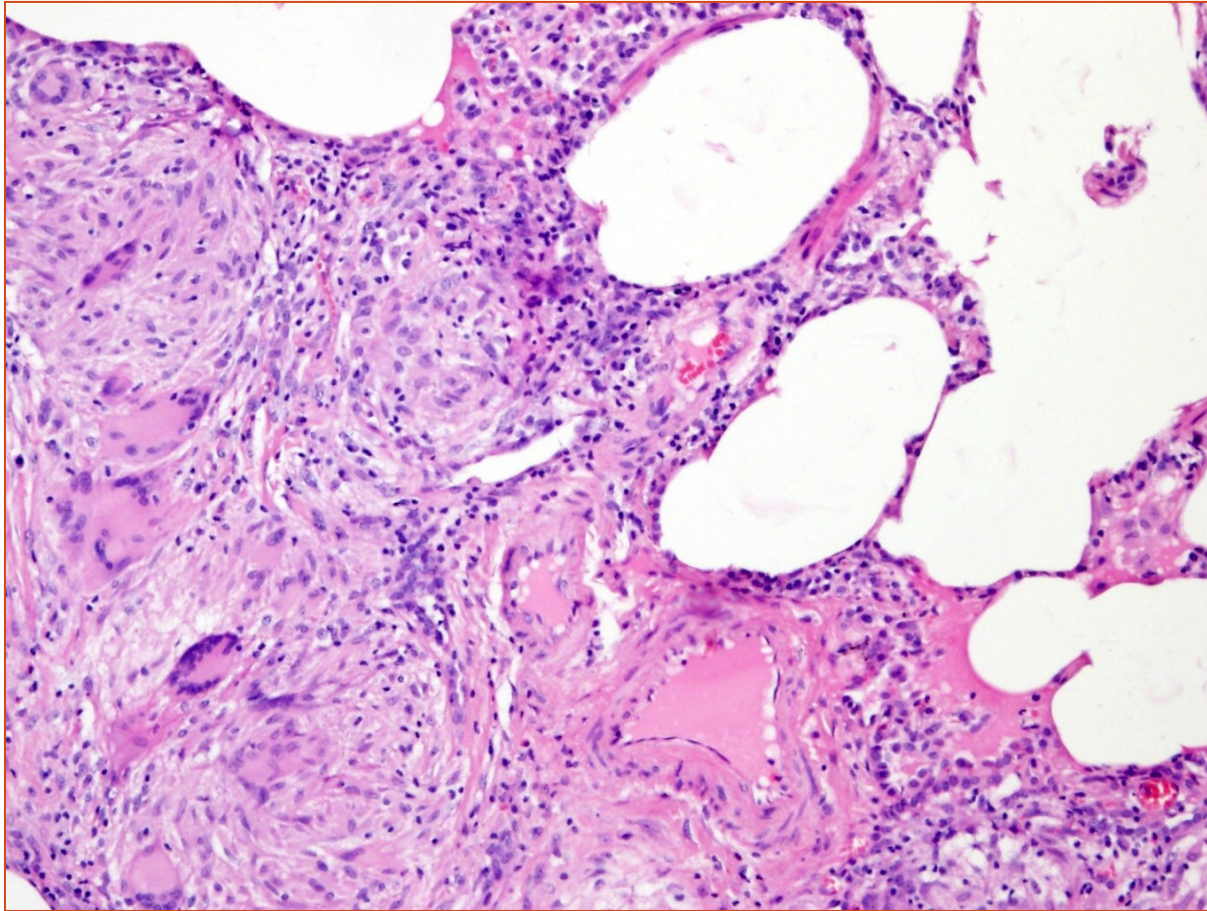
- chronické **granulomatózní** zánětlivé onemocnění **neznámé etiologie**
- postihuje zejména
  - mediastinální LU, plíce, kůži, oko; granulomy sarkoidózy se mohou objevit kdekoli
- **nenekrotizující epiteloidní granulomy** s obrovskými mnohojadernými buňkami
  - v cytoplazmě Langhansových bb. asteroidní 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<sup>2+</sup>

# sarkoidóza

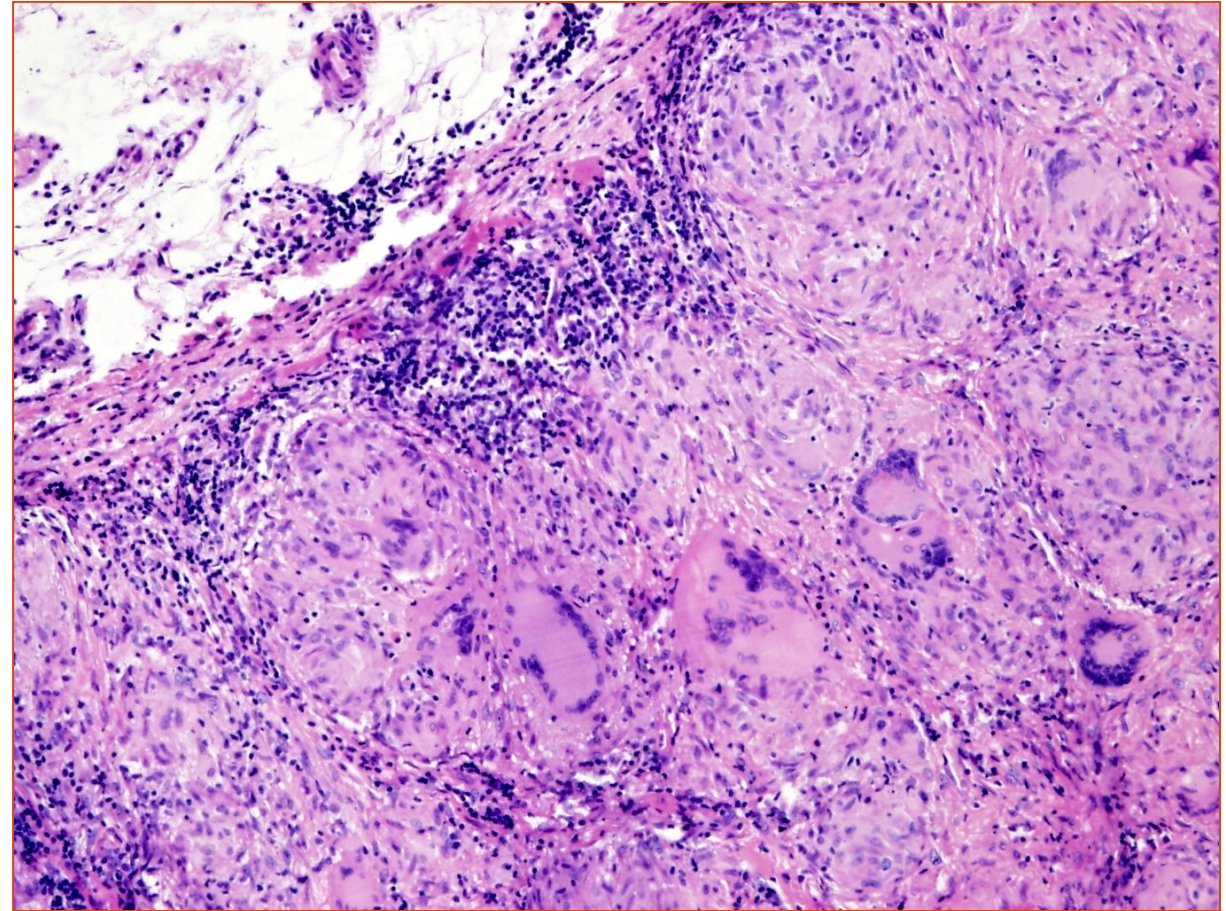
---

- 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)



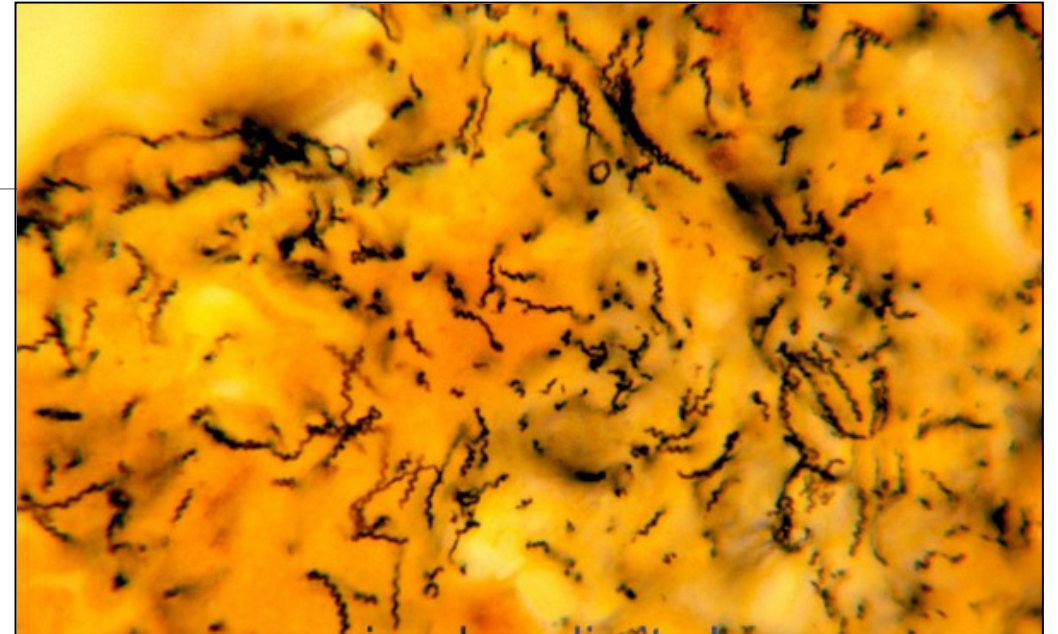
sarkoidóza (LU)



# 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)

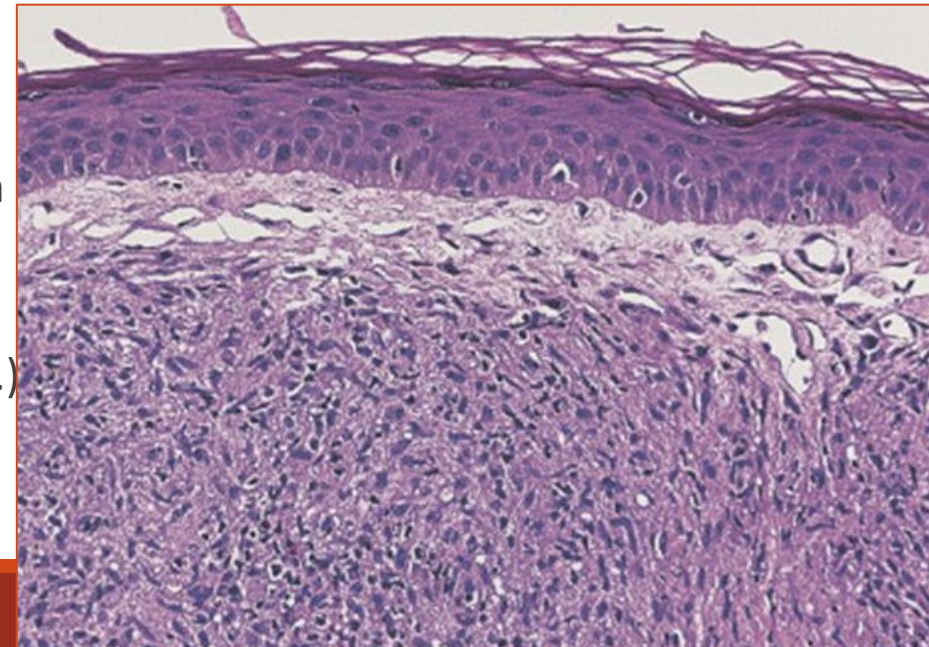
## ■ **terciární**

- **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

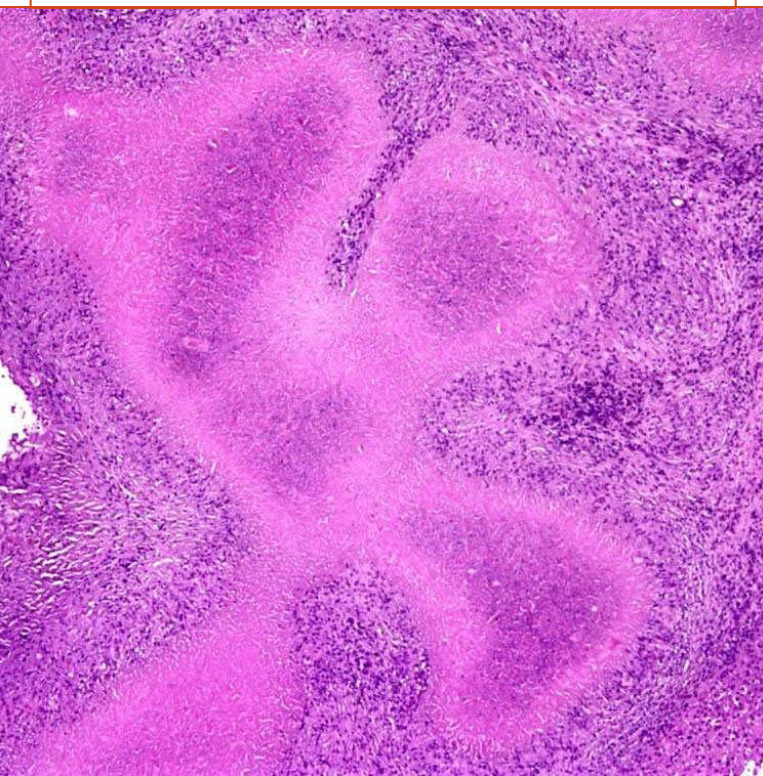


# lepra

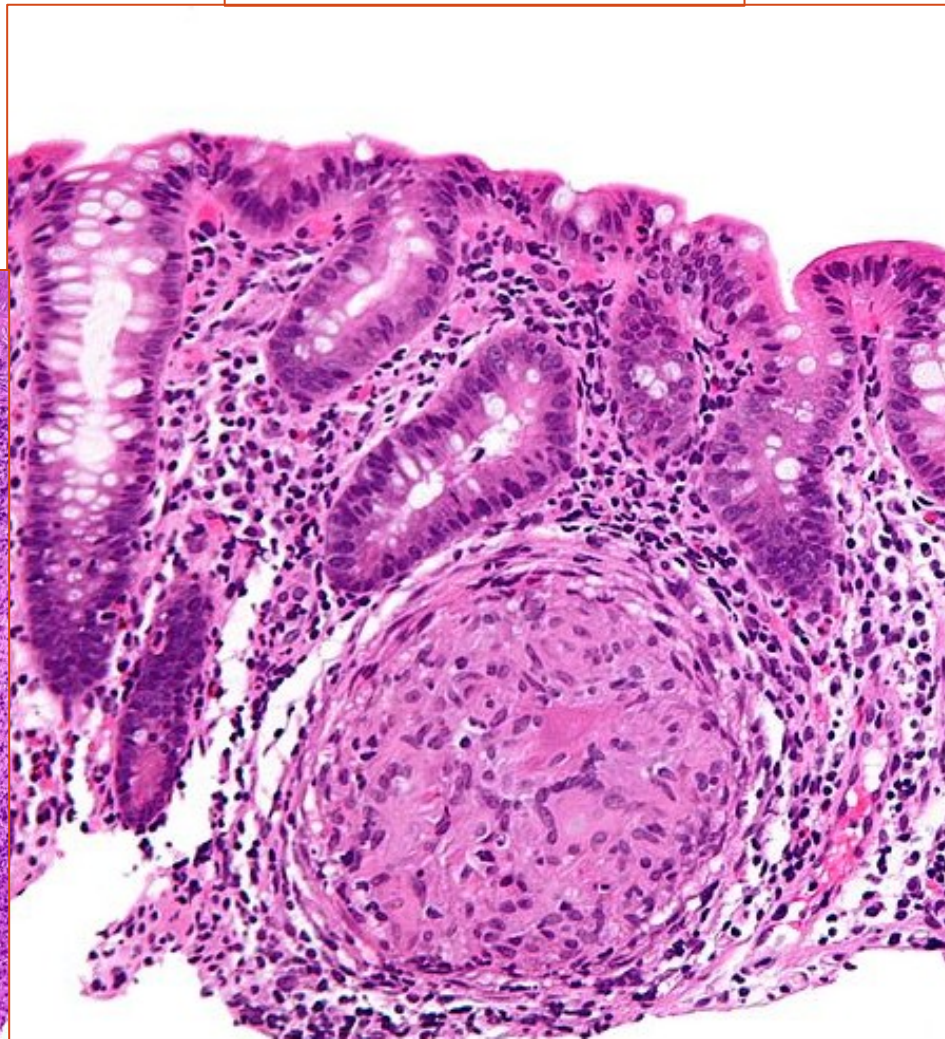
- původce:
  - *Mycobacterium leprae*
- formy:
  - **tuberkuloidní** (paucibacilární – málo infekční)
    - nekaseifikující granulomy v kůži
  - **lepromatózní** (multibacilární)
    - mnohočetné uzly a difúzní infiltráty v kůži (facies leontina), očích (slepota), LU a slezině
    - netvoří se granulomy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



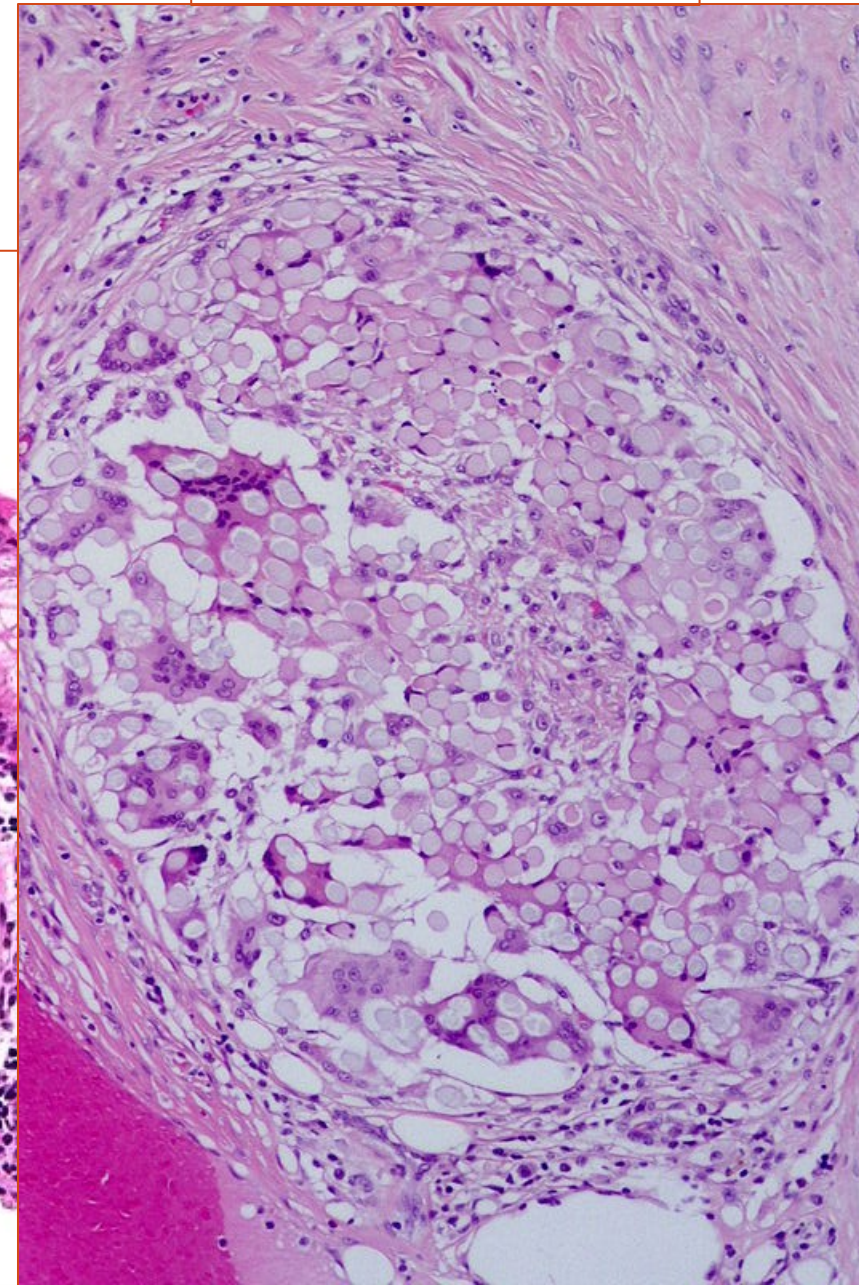
nemoc kočičího škrábnutí



Crohnova choroba



stehový granulom



---

*Děkuji za pozornost!*