

Sekundární imunodeficity: zbytek, co nebylo odpřednášeno

V důsledku malnutrice a hypovitaminózy: zde bylo odpřednášeno vše kromě vitamínu D, tedy:

Vitamín D

Zdroje:

- potrava – nejvíc ho obsahuje losos, mléko, žloutek. Některé potraviny se obohacují o vitamín D, nejčastěji mléko a mléčné výrobky.
- doplňky stravy
- sluneční záření – při slunění se tvoří před zčervenáním kůže, krémy s ochranným faktorem vyšším než 15 mohou redukovat tvorbu vitamínu D až o 99 %. Černoši potřebují až 10 x delší expozici slunečnímu záření než běloši, aby tvorba vitamínu D byla efektivní. V kůži se vyskytuje 7- dehydrocholesterol, jeho ozářením vzniká previtamín D. Jeho izomerací vzniká vit D3-cholecalciferol. Toto je forma, kterou lze přímo získat z potravy nebo z doplňků stravy. Dále následuje hydroxylace v játrech na 25-hydroxyvitamín D3 - kalcidiol. Toto je forma, která cirkuluje v krvi vázána na vitamin D binding protein a která se stanovuje. V ledvinách pak nastává další hydroxylace na 1,25-dihydroxyvitamín D (kalcitriol)

Doporučované hodnoty: v roce 2007 byly 40 – 65 ng/ml v plasmě, nyní se zvýšila tato doporučená hladina na 80 – 100 ng/ml. Hodnoty pod 40 ng jsou považovány za nedostatečnou hladinu a pod 20 ng už deficitní. Z řady studií se ukazuje, že člověk v našich zeměpisných šířkách má v létě cca 130 ng/ml a v zimě může klesnout až na 40 ng/ml. Denní příjem 1 000 IU může zvýšit hladinu o 10ng/ml. Pro představu, např. maso z lososa obsahuje 624 IU ve 100 g.

Příčiny nedostatku vitamínu D:

- deficit příjmu – např. málo potravin, které ho obsahují, zejména rybího masa, nízká expozice slunečnímu záření – zde hraje roli obava před vznikem melanomu kůže, intenzivní používání opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem, kompletní zahalování těla v některých kulturách, ale deficit hrozí i třeba imobilním pacientům pobývajícím výlučně v interiéru.
- deficit absorpce – např. při nespecifických střevních zánětech, poruchách slinivky aj.
- deficit hydroxylace v játrech (např. při cirhózách) nebo v ledvinách (při renálním selhání)

Účinky na IS: silná imunomodulace - inhibuje některé prozánětlivé cytokiny a zvyšuje tvorbu antimikrobiálních peptidů, tlumí autoimunitní projevy. Obecně tlumí Th1 reaktivitu, tedy snižuje syntézu IL-2, INF γ , IL-12, IL-6. Zvedá Th2 a T regulační lymfocyty, podporuje diferenciaci monocytů na makrofágy, zvyšuje tvorbu IL-5 a IL-4 a IL- 10. Snižuje také míru prezentace antigenů, tím, že snižuje expresi MHC molekul – tímto mechanismem tlumí zejména autoimunitní reaktivitu.

Vitamín D se váže v buňkách na jaderný receptor pro vitamín D a ovlivňuje transkripci genů v buňce. Receptor se vyskytuje až v 60 typech buněk v lidském těle a ovlivněno vitamínem D může být až 5% genů! Receptor byl zkoumán v souvislosti s řadou chorob, např. astmatem, sklerózou multiplex, diabetem, Crohnovou chorobou, systémovým lupusem, revmatoidní artritidou, kolorektálním karcinomem a dalšími. U těchto chorob může mít imunitní dysregulace způsobená nedostatkem vitamínu D důležité místo v patogenezi.

Další poznámky k vitamínu D:

Zvyšuje resorpci Ca a P ve střevě

S věkem klesá množství 7 dehydrocholesterolu v kůži, proto u starších osob se vitamínu D tvoří méně, i když na slunci pobývají dostatečně.

Deficit vitamínu D byl opakovaně prokázán i HIV pozitivních osob, u kterých už propuklo AIDS, dále např. u žen opakovaně trpících bakteriálními vaginózami.

V severských státech USA je vyšší výskyt úmrtí na rakovinu dáván do souvislosti s nižší intenzitou slunečního záření, podobné studie jsou i v severských státech Evropy. U rakovinného bujení vitamín D inhibuje buněčnou proliferaci, snižuje invazivitu rakovinných buněk, snižuje angiogenezi v nádorech (novotvorbu cév) a snižuje metastatický potenciál.

U pacientů po transplantacích bylo zjištěno, že při deficitu vitamínu D mají vyšší výskyt oportunních infekcí

Studie v Etiopii prokázala u pacientů s rachitidou (vit D ovlivňuje vstřebávání CA a P) byl až 13 x vyšší výskyt pneumonií, což mohlo obojí být způsobeno nedostatkem vit D.

Závěr: vit D je velice důležitý pro fyziologické fungování imunitního systému, v otázce jeho suplementace (léčivo VIGANTOL) při poruchách imunity však není jednoznačná shoda, nadbytek vit D totiž může vést k hyperkalcémii a poruchám kostního metabolismu.

V důsledku úrazů a operací:

Narušení integrity těla v důsledku operace nebo úrazu vede:

- nejdříve **k iniciaci lokální zánětlivé reakce, která má imunostimulační charakter** a má chránit organismus před pronikajícími patogenem. Její vznik je pozitivní z hlediska přežití jedince. V případě operace, která probíhá za sterilních podmínek je antigenní tlak pochopitelně menší než v případě úrazů.
- tato lokální imunostimulační reakce iniciuje **poté vznik systémové reakce imunitního systému, která je však charakteru imunosupresivního**. To, že je imunosupresivní je v danou chvíli také pozitivní, protože chrání organismus před systémovou zánětlivou reakcí na lokální poranění.

Oba tyto děje jsou ve své podstatě pozitivní, ovšem pokud není zachována rovnováha mezi nimi nebo není optimální časová souslednost, nebo je iniciační proces příliš intenzivní (masivní poranění, např. např. popálenina s velkou plochou poškozeného tělního povrchu) nastává **dysregulace těchto dějů. Výsledný stav se popisuje jako SIRS** (systemic inflammatory response syndrom) a jeho patogeneze i průběh je podobný septickému šoku. Může však na

rozdíl od septického šoku probíhat i bez účasti mikrobu. Výsledkem obou těchto stavů může být MOF (multiorgan failure) multiorgánové selhání.

Patogeneze celého procesu začíná na endotelu poškozených kapilár a jako první nastává vasokonstrikce, která je brzy vystřídána vasodilatací a zvýšením permeability cévní stěny. Současně se aktivuje koagulační kaskáda a endotelové buňky produkují chemokiny, které do místa reakce přitahují neutrofilů. Ty se mohou produkcí kyslíkových radikálů podílet na rozvoji tkáňového poškození. Zároveň díky zvýšené permeabilitě větší počet imunitních buněk opouští kapiláry a vstupuje do tkání. Stejně tak prostupuje i více tekutin z cév do intersticia a vznikají otoky v místě reakce, ty mohou způsobovat tlak a následně poruchy prokrvení a dočasnou ischemii určitých oblastí.

Významným fenoménem, který přispívá k patogenezi je **translokace střevních bakterií**. Při operacích a úrazech často dochází ke zvýšení permeability střevní stěny a bakterie z lumen střeva se mohou dostat do krevního oběhu. Nastává bakterémie (přítomnost bakterií v krevním oběhu) a ta může způsobit septický šok i po sterilně provedené operaci. Zvýšení střevní permeability může nastat v důsledku celé řady dějů, např. po velkém krvácení, při popáleninách, po operacích v břišní dutině nebo přímo na GITu ale i při pouhém snížení střevní motility v důsledku operací, malnutrice po operacích nebo při dlouhé parenterální výživě pacientů. Touto cestou může i původně sterilní chirurgický výkon díky translokaci střevních bakterií přejít do podoby septického šoku. Translokované bakterie (hlavně *E. coli*) obsahují ve své stěně endotoxin – lipopolysacharid, který je silným aktivátorem imunitního systému. Monocyty a makrofágy reagují na tento podnět produkcí prozánětlivých cytokinů hlavně IL-1, TNF a IL-6. Cytokiny jsou ale produkovány i v těch případech, kdy žádné bakterie nejsou přítomny (např. při sterilní operaci) jako odpověď na poškození endotelu. Pozdější případná translokace bakterií ze střeva může jejich hladiny ještě zvýšit. Dále k patogenezi mohou přispívat žírné buňky v sliznicích a to produkcí histaminu, který zvyšuje permeabilitu cév (pak více přestupují buňky a tekutina do tkání a vznikají otoky). Dále se aktivuje komplement a vznikají anafylatoxiny, které rovněž zvyšují permeabilitu cév.

Jako odpověď na stres z poranění se dále produkuje také více **kortizolu, který má immunosupresivní účinky**. Immunosupresivně působí i neřízená dlouhodobá aktivace monocytů a makrofágů, kdy se u nich snižují imunitní funkce, hlavně schopnost prezentace antigenů. Cytokinem s immunosupresivním působením je IL-10, jehož produkce se v druhé – immunosupresivní etapě celého děje zvyšuje.

Klíčovým cytokinem v patogenezi SIRS a septického šoku je TNF. Různé typy buněk mají receptory pro TNF, mezi nimi i endotel, kde se jeho působením opět zvyšuje permeabilita, plasmatická tekutina přechází z cirkulace do tkání, vzniká hypotenze a v jejím důsledku špatné prokrvení tkání a orgánů. V důsledku zvýšené koagulace vznikají v cévách mikrotromby, které opět narušují prokrvení. Zároveň se nežádoucí tvorbou mikrotrombů vyčerpává koagulační kaskáda a dochází paradoxně k mikrokrváceninám uvnitř orgánů. Hypoxie tkání v důsledku popsanych jevů je základem multiorgánového selhávání.

Léčba SIRS a septického šoku je komplikovaná hlavně díky rychlým změnám IS (aktivace střídána supresí). Nelze přesně zjistit, ve které fázi se proces aktálně nachází a kudy dál bude směřovat. Cenné informace může poskytnout měření CRP, který vzniká při reakci IS na bakterie a také IL-6 a IL-8 mají diagnostický význam. Zároveň je třeba podávat ATB terapii, někdy pomáhají intravenózní imunoglobuliny.

Mezi imunosuprese tento pooperační/pouřazový stav s těžkým průběhem řadí proto, že je přítomna imunosupresivní fáze, která tady nastává v časovém odstupu v podstatě jako obranná reakce organismu na počáteční lokální imunitní aktivaci.

Vyvolaná infekčnímu činiteli:

Interakci mikroorganismu s hostitelem musíme chápat jako vzájemné působení. Na straně patogena hrají roli mechanismy jeho infekčnosti, invazivity, obecně patogenity, kterými působí na buňky a tkáně hostitele ale i přímo na jeho imunitní systém. Např. virus HIV se přímo váže na receptory T lymfocytů. Na straně hostitele je zase důležitá např. jeho předchozí antigenní zkušenost, genetické faktory, aktuální fyzický stav aj. Některé patogeny mají schopnost přímo působit imunopresi (HIV) a pacient, z různých příčin imunosuprimovaný, je zase náchylnější k infekci.

Infekční činitele nejčastěji dělíme z hlediska jejich působení na IS do tří skupin:

Extracelulární bakterie: škodlivě působí hlavně jejich toxiny, proti kterým IS tvoří protilátky. Toxiny mohou být jednak produkty bakterií nebo součástí jejich stěn, či jiných částí bakteriální buňky. Toxiny některých bakterií, např. stafylokoků tvoří tzv. superantigeny, které se mohou vázat na TCR receptor mimo specifické vazebné místo pro antigen a způsobovat tak polyklonální aktivaci velkého množství lymfocytů. To může vyvolat nadměrnou produkci cytokinů nebo protilátek (v případě aktivace B lymfocytů), což paradoxně působí v konečném důsledku imunopresivně.

Intracelulární bakterie: mohou přežívat v buňkách monocyto-makrofágové řady a svou přítomností tlumit jejich funkce.

Viry: ovlivňují IS produkcí tzv. diverzních virových proteinů, které mohou:

- vazbou na receptory imunitních buněk měnit jejich funkční vlastnosti
- v buňkách inhibovat syntézu cytokinů
- interagovat se signálními dráhami spouštěnými interferony a tím blokovat účinek interferonů
- blokovat transport antigenních štěpů na povrch APC buňky
- přežívat a množit se v imunitních buňkách a způsobovat jejich úbytek nebo útlum

Interakce vybraných virů s imunitním systémem:

Herpetické viry: Epstein-Barrové EBV je lymfocytotropní virus, většina populace se s ním setká, vstupuje přes sliznici dutiny ústní, proto se laicky nazývá „nemoc z líbání“, průběh je většinou asymptomatický, u dospívajících může způsobovat infekční mononukleózu. Virus napadá B lymfocyty do kterých vstupuje přes receptor CD 21. Tyto infikované B lymfocyty jsou likvidovány Tc lymfocyty, které jsou detekovatelné ve značném množství v periferní krvi jako velké mononukleární buňky – odtud název nemoci. Může docházet k infiltraci jater lymfocyty, játra se mohou zvětšovat a hrozí poškození jaterního parenchymu. V průběhu imunitní reakce na virovou infekci se tvoří protilátky proti EBV viru, ale samotný virus působí jako polyklonální aktivátor B lymfocytů. To znamená, že se vytváří vysoké titry různých protilátek s nejasnou specifitou, ale touto cestou se mohou tvořit i autoprottilátky. Po uzdravení

může virus v latentní formě přetrvávat v B lymfocytech a asi i v epitelu nosohltanu. V této latentní podobě přetrvává po celý život a v případech imunoprese pacienta se může aktivovat a vyvolat např. lymfoproliferativní onemocnění, nasofaryngeální karcinom, některé formy Hodgkinovy choroby aj.

Virus má několik nástrojů, kterými může interagovat s IS ve smyslu suprese, např.:

- tvoří protein, který je virovým analogem molekuly CD 40 na B lymfocytech, tento receptor interaguje normálně s CD40L, tedy ligandem na T lymfocytech při protilátkové imunitní odpovědi. Při interakci viru s B lymfocitem dochází k ovlivnění signální dráhy CD40 molekuly a v důsledku toho stoupá exprese adhezivních molekul, stoupá syntéza IgM a IL-6 (vztah k únavovému syndromu) a stoupá proliferace B lymfocytů. Tyto procesy jsou však příliš intenzivní a ve svém důsledku patologické.
- tvoří proteiny, které interagují s procesem apoptózy, tak, že brání infikované buňce vstoupit do apoptózy.
- snižují expresi HLA I molekul
- produkují proteiny, které mají podobný účinek jako IL-10, tedy imunopresivní

Virus spalniček: způsobuje přechodnou imunopresi, kdy pacienti jsou ohroženi oportunními infekcemi, do buněk vstupuje přes komplementový regulační receptor CD 46, infikuje lymfocyty a způsobuje dočasnou lymfopenii. Apoptózu může virus navodit i u neinfikovaných lymfocytů a tím prohlubovat lymfopenii.

Chřipkové viry: navozují apoptózu lymfocytů, na takto oslabený terén potom snadno nasedá bakteriální infekce.

HIV: vyvolává nejzávažnější poruchu imunity. Jeho šíření začalo v 80. letech minulého století a infikovány byly desítky miliónů lidí. Je to retrovirus, rozlišuje se HIV I a HIV II, genom obsahuje 9 genů. Infikuje především Th lymfocyty, kde se váže na CD4 receptor a jako koreceptory používá receptory pro chemokiny CCR5 a CXCR4. Bylo prokázáno, že pokud chybí receptor CCR5, je nižší riziko infekce u těchto osob.

Kromě Th lymfocytů může ale virus napadat i makrofágy, buňky CNS i B lymfocyty, do posledně jmenovaných vstupuje přes Fc receptory.

Projevy nemoci lze rozdělit do tří fází: akutní, asymptomatické a konečné.

- akutní: je vysoká koncentrace viru v krvi pacienta a probíhá buněčná i humorální reakce. Poté poklesne počet CD 4 lymfocytů, po několika týdnech se však obvykle vrací k normálu. Počet virových částic v krvi klesá, objevují se ani HIV protilátky a jsou přítomny i specifické klony lymfocytů. Probíhá tedy vcelku normální imunitní odpověď. Důležité pro tuto fázi jsou Tc specifické lymfocyty, které jsou schopny likvidovat virové epitopy navázané na HLA I. Ukázalo se např. že tyto specifické lymfocyty se vyskytly u osob, které byly ve vysokém riziku infekce HIV, ale infikovány nebyly. Jako kdyby tyto lymfocyty byly zodpovědné za protektivní imunitu proti HIV.
- asymptomatická fáze: trvá různě dlouho, průměr je 7 let a doba závisí na udržení rovnováhy mezi obnovou a imunitních buněk a mírou virové replikace v Th lymfocytech, která vede k jejich likvidaci. Dále průběh této fáze závisí na vlastnostech viru i hostitele, např. na variantě viru, na koreceptoru, který používá pro vstup do buněk a na míře exprese tohoto

koreceptoru, na HLA výbavě hostitele – např. alela B 35 je asociována s vyšším rizikem progresu nemoci. Ukazuje se, že je dobré pro pacienta, když má hodně Tc lymfocytů a málo anti HIV protilátek, tedy, že rozhodující je zde buněčná imunita více než protilátková. Faktory, např. genetické, které posilují protilátkovou odpověď, nejsou v tomto kontextu příznivé.

Ale i když je Tc buněk hodně, postupně ubývá Th lymfocytů a vážne tak jejich pomoc, kterou Tc pro svůj vývoj potřebují. Navíc aktivované Tc mohou trochu exprimovat i CD4 znak (tzv. dvojité pozitivní CD4 i CD8) a mohou tak být také napadány virem. Tedy postupně Tc klesají. Důležité je také to, že virus se replikuje zejména v aktivovaných lymfocytech, tedy každá prodělaná infekce či antigenní stimulace zvyšuje progres nemoci.

- symptomatická fáze: po vyčerpání kompenzační kapacity stoupá počet virových částic, klesají Tc i Th a začne selhávat většina imunitních funkcí. Snižuje se odolnost k infekcím, stoupá riziko nádorových onemocnění (typicky např, Kaposiho sarkom) stoupá výskyt autoimunit a alergií. V konečné fázi procesu klesají CD4 lymfocyty na nulu, pacient je napadán oportunními infekcemi, zejména plísněmi, viry atypickými mykobakteriemi, ale i běžnou patogenní bakteriální florou.