

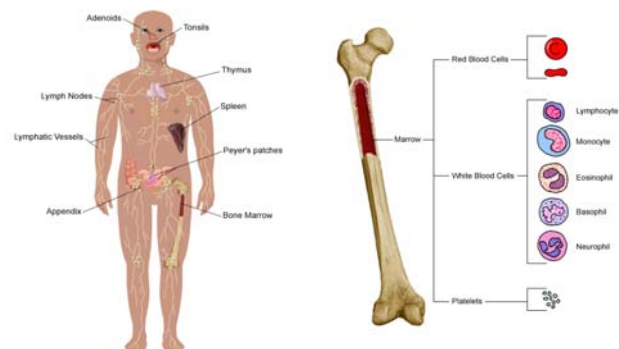
Poruchy funkce imunitního systému

- Imunodeficity
- Hypersensitivita
- Alergie
- Autoimunita



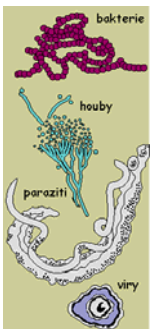
1

Imunitní systém



2

Mechanismy imunity



	NESPECIFICKÁ - vrozená	SPECIFICKÁ - získaná, adaptivní
fylogeneticky	staří	mladší
rychlost reakce	minuty	hodiny - dny
imunologická paměť	není	ano
angažované buňky	fagocyty (PMN, makrofágy) NK buňky	APC (makrofágy, dendritické bb.) lymfocyty T a B
humorální faktory	komplement	protilátky

3

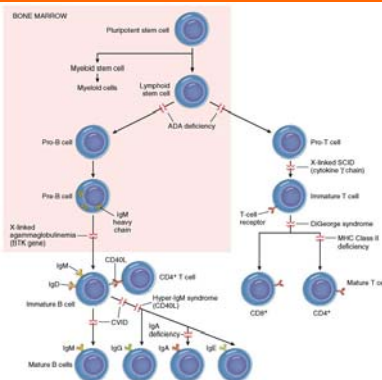
Poruchy imunitního systému

- Imunodeficity
 - neschopnost fyziologické imunitní reakce (časté, těžké a vleklé infekce)
 - snížená obranná schopnost i proti málo patogenním mikroorganizmům
 - infekce někdy až život ohrožující
 - abscesy, hnisající rány, průjmy
 - komplikace po očkování
 - častější nádory, autoimunity
 - primární (vrozené)
 - sekundární (získané)
- Reakce přecitlivělosti (I. - V. typ)
 - reakce poškozuje organismus, nemá charakter obranný, ale autodestruktivní
 - alergie
 - chronické záněty
 - autoimunitní nemoci

4

Primární imunodeficity

- SCID (Severe Combined Immunodeficiency Disease)
- deficit T-lymfocytů
 - di Georgův syndrom (porucha vývoje thymu, srdce a plicních tělísek)
- deficit B-lymfocytů
 - X-chromozom vázaná agamaglobulinémie (Brutonova)
 - CVID (Common Variable Immunodeficiency Disease)
 - selektivní deficit IGA
- poruchy komplementového systému
 - hereditární angioedém
- poruchy fagocytózy
 - chronická granulomatózní choroba
- Leukocyte Adhesion Deficiency
 - porucha integrinů
- Chediak-Higashi syndrom
 - porucha splynutí fagosomů s lysosomy
- Wiskot-Aldrichův syndrom
- Ataxia telangiectasia



5

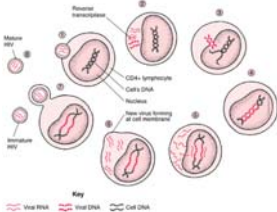
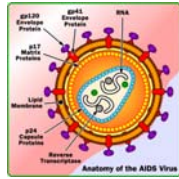
Sekundární imunodeficity

- infekce HIV
- chronické infekce
- malnutrice
 - primární malnutrice
 - zvýšený katabolismus (nádorová a jiná těžká onemocnění)
 - nedostatečná syntéza
 - jaterní onem. (cirhóza)
- zvýšené ztráty proteinů
 - z urogenitálního traktu - nefrotický syndrom
 - z GIT
 - exudativní enteropatie (Menetrierova choroba)
 - celiakální sprue
 - ulcerózní kolitida a Crohnova choroba, Whippleova choroba
- ve stáří
- ozáření (akutní nemoc z ozáření)
- chemoterapie
- imunosuprese (léčba po transplantaci)
- aplastická anémie
- nádory (zejm. leukemie, lymfomy, mnohočetný myelom)

6

HIV (Human Immunodeficiency Virus)

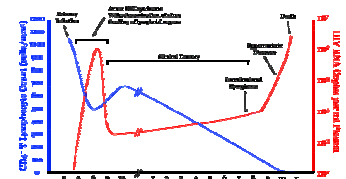
- retrovirus (HIV1 a HIV2)
- napadá CD4+ buňky - Th lymfocyty a APC (makrofágy a dendritické bb.)
 - CD4+ ničeny přímo virem, apoptózou a cytotoxickými T lymfocyty
 - vede postupně ke kritické poruše zejm. cytotoxické imunity kvůli neschopnosti aktivace T-helperů
 - makrofágy a dendritické bb. jsou "rezervoáry" viru
- 4 cesty přenosu
 - krví a kr. deriváty, pohl. stykem, transplacentárně a mateřským mlékem
- vysoká genetická variabilita viru!
 - mutuje v organizmu velmi rychle



7

HIV / AIDS

- choroba probíhá ve 4 stádiích
 - akutní HIV infekce
 - množení viru, snížení CD4+ lymfocytů, produkce anti-HIV protilátek
 - nespecifické přechodné příznaky virové infekce (únava, teplota, bolest hlavy, krku, zvětšení uzlin)
 - stadium latence (2 týdny - 20 let)
 - silná cytotoxická reakce CD8+ lymfocyty kontroluje počet virových částic, přežívají zejm. v APC
 - stadium generalizované lymfadenopatie
 - pokles CD4+ kritický, znovu se objevuje virus v krvi
 - únava, pokles váhy, noční pocení, zvětšení uzlin
 - AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
 - manifestní onemocnění
 - progressivní kachektizace
 - infekce (zejm. tuberkulóza, bronchopneumonie (*Pneumocystis carinii*), plísňe, parazitární průjemy, virové (*Cytomegalovirus*, *Herpes*, *E-B virus*))
 - nádory (lymfomy, Kaposiho sarkom)



8

Reakce přecitlivělosti (hypersenzitivita)

- Specifická (adaptivní) imunita = účelná!!
 - antigen-specifický obranný mechanismus namířený proti specifickým antigenům
 - humorální imunita = komplement a produkce protilátek B-lymfocyty
 - buňková imunita = produkce cytotoxických T-lymfocytů, aktivovaných makrofágů a NK bb., + cytokinů (T-lymfocyty)
- Hypersenzitivita = patologická!!
 - imunitní systém poškozuje organismus, nicméně mechanismy kvalitativně shodnými s adaptivní imunitou:
 - humorální
 - buňková (cytotoxická)
 - příčina
 - charakter antigenu
 - příliš agresivní
 - působí dlouhodobě
 - autoantigen
 - imunitní systém
 - vrozená dispozice
 - získaná dispozice

9

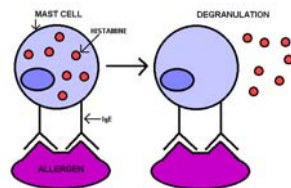
Klasifikace hypersenzitivních reakcí (podle Gella & Coombse)

Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	Typ V
okamžitá, IgE-zprostředkovaná	Cytotoxické IgG(M)-protilátky	imunokomplexy Ag-Ig ve tkáních	oddálená cytotoxicita	antireceptorové protilátky (IgG)
alergen působí vazbou na IgE-Fc ϵ R mastocytů a bazofilů → uvolnění vasoaktivních mediátorů	protilátky proti povrchovým antigenům způsobují destrukci buněk komplementem, fagocyty nebo ADCC (NK-buňky)	imunokomplexy ve tkáních aktivují komplement → zánět	senzibilizované T _H uvolňují cytokiny aktivující destrukci makrofágy nebo T _C lymfocyty	stimulující nebo naopak blokující protilátky se váží na povrchové buněčné receptory (antagonisté)
(1) alergie resp. anafylaxe (rýma, astma, ekzém, potravinové)	(1) post-transfúzní reakce (2) fetální erythroblastóza (3) hemolytické anemie (4) jiné autoimunity	(1) autoimunitní onem. (vaskulitidy, revmatoidní artritida, SLE, Goodpasturov syndrom) (2) chron. záněty (post-streptokoková glomerulonefritida)	(1) kontaktní dermatitida (2) granulomatózní léze (TBC, lepra, syfilis) (3) sarkoidóza (4) transplantační reakce (5) autoimunity (DM 1. typu, sclerosis multiplex)	(1) Graves-Basedovova thyreoiditida (aktivace TSH-R) (2) myasthenia gravis (blokáda Ach-R) (3) vzácné formy diabetu typu 2 (blokáda Inz-R)

10

Hypersenzitivita typu I

- hypersenzitivita v důsledku patologicky ↑ produkce IgE protilátek
- reakce mezi alergenem a IgE vázanými na mastocyty způsobuje uvolnění granulek s histaminem a zánětlivou odpověď



11

Alergie vs. anafylaxe vs. atopie

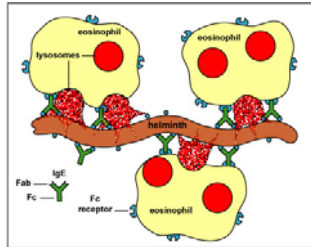
- Alergie
 - neadekvátně zvýšená reakce na určitý antigen (alergen) z prostředí, na který většina populace nereaguje
 - zpravidla lokalizovaná (dýchací trakt, kůže, GIT)
- Anafylaxe
 - generalizovaná, život ohrožující alergická reakce se současným postižením více orgánových systémů (změna tlaku a průsvitu průdušek)
- Atopie
 - vrozená dispozice k rozvoji hypersenzitivní reakce I. typu

12

Atopie

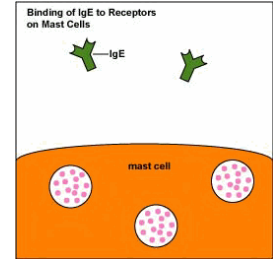
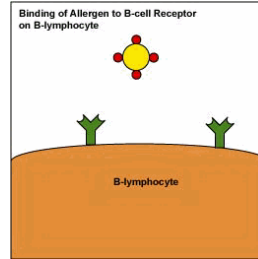
- fyziologicky se IgE protilátky tvoří v odpovědi na parazitární infekce
- patologicky \nearrow u atopie
 - geneticky podmíněná dispozice k tvorbě \uparrow IgE v reakci na běžné patogeny nebo antigeny prostředí (tj. alergeny)
 - \uparrow cirkulujících eosinofilů
 - pravděpodobně geneticky převaha Th2 (IL-4) stimulace (k tvorbě protilátek) nad Th1 (IL-2, IF γ , TNF, stimulace cytotoxicity)

- IgE
 - normální poločas 2-3 dny
 - pokud vázány na žírné buňky a bazofily pak několik týdnů



13

Patogeneze IgE-zprostředkované hypersenzitivní (I. typ)



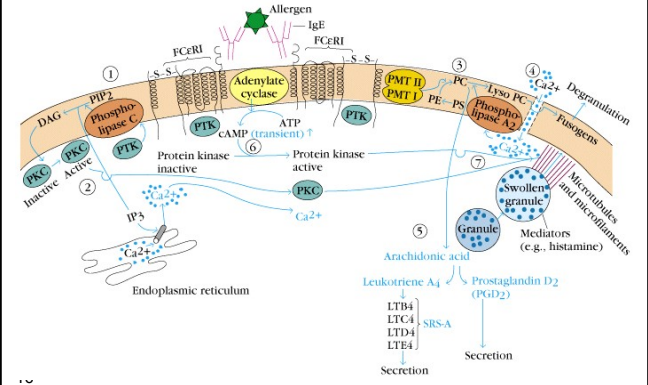
14

Mechanismus hs-reakce I. typu

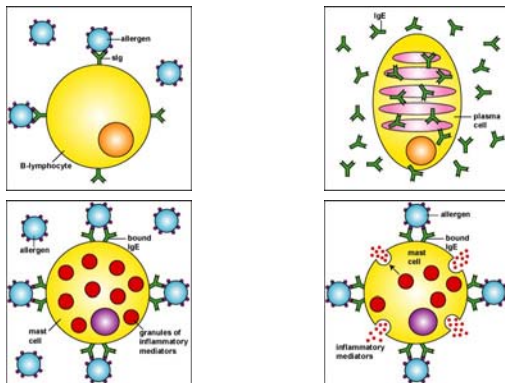
- sensibilizace** B lymfocytů a produkce IgE
- opsonizace** mastocytů
 - vazba IgE na jejich receptory (Fc ϵ R I a II)
- IgE-zprostředkovaná **degranulace** žírných buněk po opakovaném kontaktu s alergenem
 - uvolnění mediátorů
 - primární (uskladněné) – HISTAMIN (H $_1$ receptory)
 - sekundární (tvořené) – PG, LTA, PAF, bradykinin, cytokiny, ...
 - efekty
 - vazodilatace, kontrakce hladkých sval. bb. (vč. bronchokonstrikce), \uparrow permeability kapilár, chemotaxe, \uparrow sekrece hlenu, agregace destiček

15

Degranulace žírných buněk



Shrnutí patogeneze hs-reakce I.



17

Projevy hs-reakce I. typu

- Anafylaxe (opak profylaxe)**
 - závažná, systémová, potenciálně život ohrožující (tj. šok) reakce zpravidla po parenterálním přístupu alergenu
 - léky, potraviny, hmyz, alergenové extrakty, latex
 - projevy
 - sliznice, kůže: zarudnutí, vyrážka, svědění, kopřivka, otoky
 - resp. trakt: bronchokonstrikce, rýma, kýčání, nosní obstrukce, dráždění ke kašli, pocit cizího tělesa v hrdle
 - GIT: zvracení, kolika, nucení na stoliči, průjem
 - KV systém: bušení srdce, tachykardie, hypotenze, arytmie
 - urogenitální systém: inkontinence moče
 - CNS: poruchy vědomí, křeče
- Alergie**
 - lokalizovaná reakce zpravidla po slizničním kontaktu s alergenem (dýchací cesty, GIT), popř. kůží
 - atopická rýma
 - astma bronchiale
 - potravinové alergie
 - atopická dermatitida

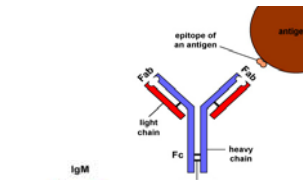
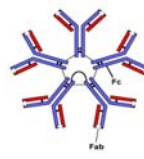
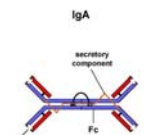


18



Hypersensitivita typu II

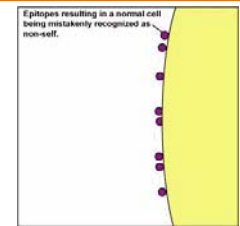
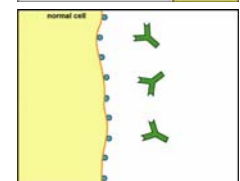
- v důsledku produkce protilátek (typu IgG nebo IgM) patologicky reagujících s vlastními buněčnými antigeny
 - při poruše imunitní tolerance
 - zkřížená reaktivita protilátek proti cizorodému antigenu s autoantigeny

20

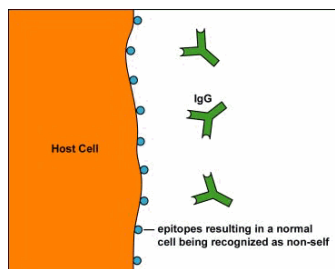
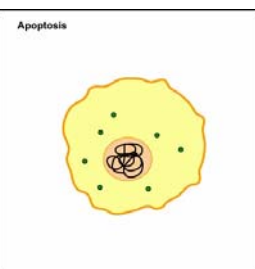
Mechanismus hs-reakce II. typu

- lýza komplementem
 - aktivace klasickou dráhou → membrane attack complex (MAC) → buněčná lýza
- opsonizace a aktivace Fc- nebo C3b-receptorů na fagocytujících buňkách
 - lysozymy → lýza buněk
- antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
 - vazba NK buněk na Fc → perforiny & granzymy → kaspázy → apoptóza

21

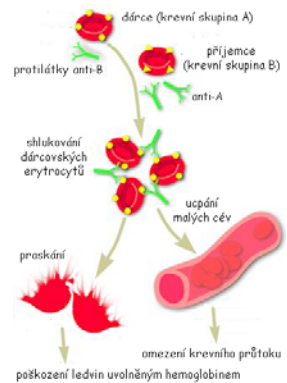
Buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách (ADCC)

22

Transfuzní reakce

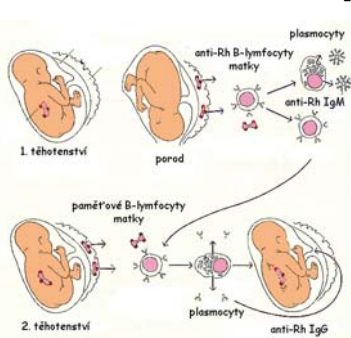
- ABO inkompatibilita
 - anti-A, -B IgM
 - rychlá, dramatická reakce
- další krevní antigeny (Rh, Kidd, Kell, Duffy)
 - IgG
 - opožděná (IgG jsou méně aktivní při aktivaci komplementu)
 - po mnohočetných ABO- kompatibilních kr. transfuzích



23

Hemolytická nemoc novorozenců

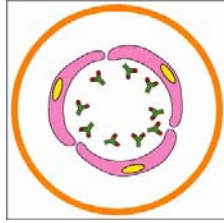
- má podobný průběh jako transfuzní reakce
 - anti-Rh IgM produkované matkou během 1. těhotenství neprochází placentou a nepoškodí dítě
 - po porodu prvního dítěte odstraní tyto protilátky Rh⁺ antigen dítěte z oběhu Rh⁻ matky
 - paměťové anti-Rh B-lymfocyty v matčině oběhu produkují anti-Rh⁺ IgG během následující gravidity
 - IgG prochází placentou a poškodí plod (hemolýza plodu)
 - nutná prevence podáním anti-Rh protilátek do 48 hodin po prvním porodu
 - předejde se senzibilizaci matky



24

Hypersensitivita typu III

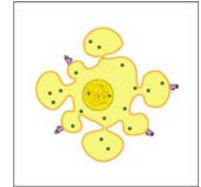
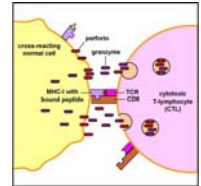
- velká množství solubilních komplexů Ag-Ig prostupují endotelovou vrstvou, jsou zadrženy na bazálních membránách cév (malé komplexy mohou i pronikat) a způsobují zánět
 - aktivace komplementu → lýza
 - chemotaxe neutrofilů → proteolýza, produkce ROS a vazoaktivních derivátů (Pg, TXA, LTA, ...)
- lokalizace
 - cévy, glomerulus, výstelka kloubů (synovie), choroidální plexus
 - hlouběji ve tkáních



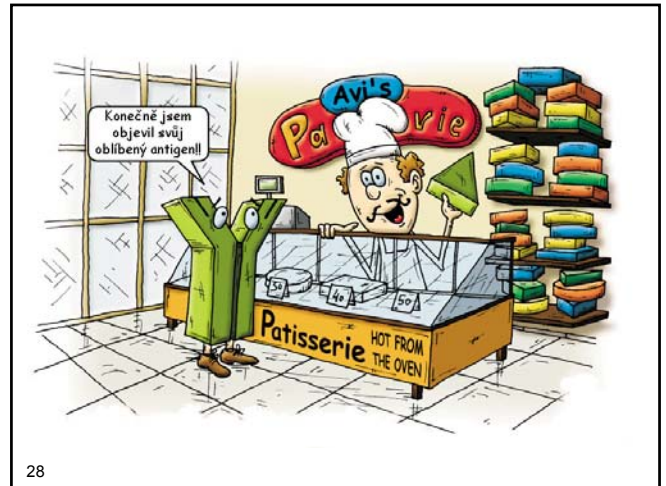
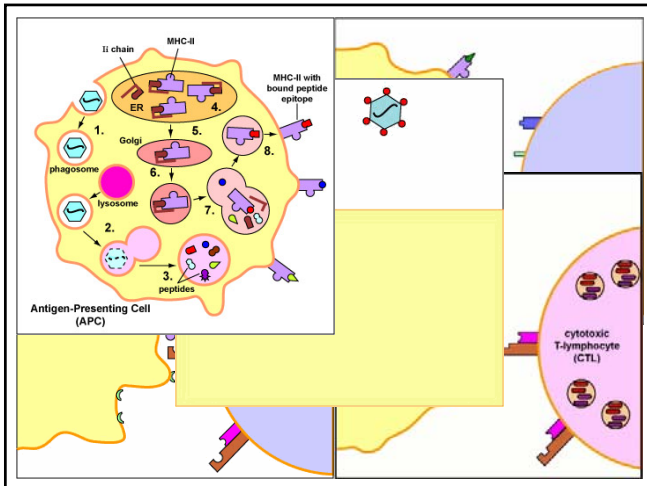
25

Hypersensitivita typu IV

- v důsledku buněčné imunity poškozuje organismus
 - antigen prostřednictvím APC (MHC-II) aktivuje Th1-typ (T_{DTH}) T_4 lymfocytů → produkce cytokinů (IL-2, IF- γ , TNF, ...)
 - aktivace makrofágů a monocytů
 - fagocytující bb. prostřednictvím MHC-I aktivují T_8 lymfocyty → T_c -lymphocytes



26



28