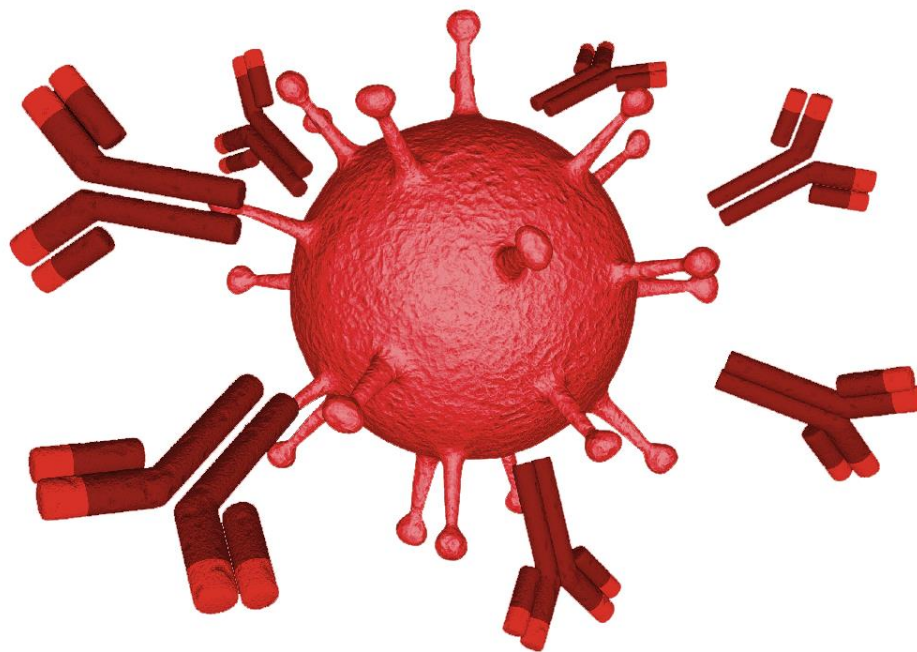


Imunitní onemocnění

MUDr. Jan Balko, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny FNM a 2.lf UK



FN MOTOL



2. LF UK

Imunitní onemocnění



1) patologie transplantace

2) autoimunitní onemocnění

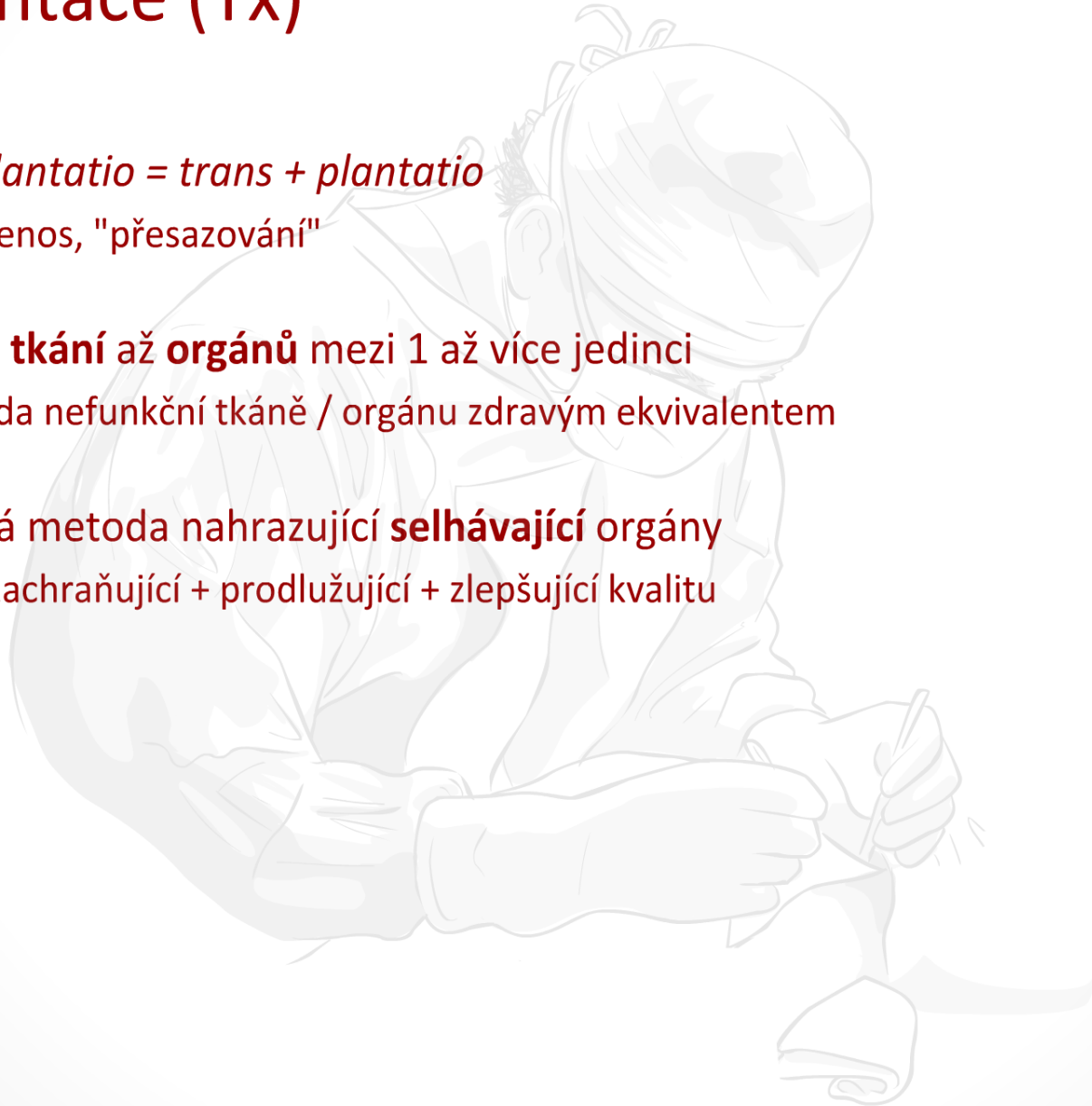
3) imunodeficience

- imunitní mechanismy viz imunologie / učebnice

Patologie transplantace

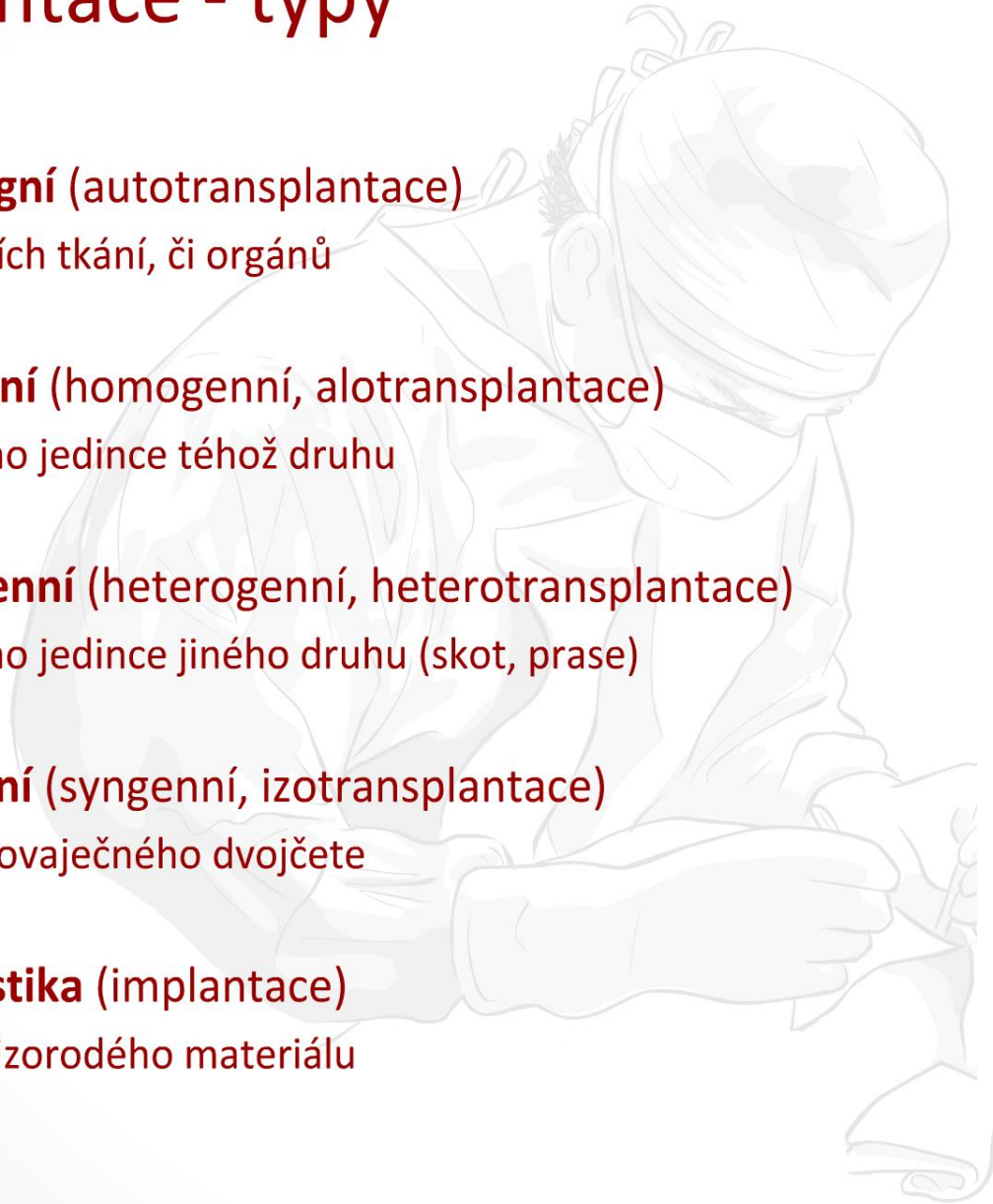
Transplantace (Tx)

- *transplantatio = trans + plantatio*
 - lat. přenos, "přesazování"
- přenos **tkání** až **orgánů** mezi 1 až více jedinci
 - náhrada nefunkční tkáně / orgánu zdravým ekvivalentem
- léčebná metoda nahrazující **selhávající** orgány
 - život zachraňující + prodlužující + zlepšující kvalitu



Transplantace - typy

- **autogenní** (autotransplantace)
 - vlastních tkání, či orgánů
- **alogenní** (homogenní, alotransplantace)
 - z jiného jedince téhož druhu
- **xenogenní** (heterogenní, heterotransplantace)
 - z jiného jedince jiného druhu (skot, prase)
- **izogenní** (syngenní, izotransplantace)
 - z jednovaječného dvojčete
- **aloplastika** (implantace)
 - užití cizorodého materiálu



Transplantace - základní pojmy

- **transplantát** (graft, štěp)
 - transplantovaná tkáň, či orgán (část, či celý)
- **dárce** (donor)
 - jedinec, kterému je odebrán transplantát
 - živý či mrtvý (kadaverózní)
- **příjemce** (recipient)
 - pacient, kterému bude podán transplantát
- v případě autologní transplantace je příjemce zároveň svým dárce



Transplantace - transplantát

- orgánový

- ledviny
- srdce
- plíce
- játra
- kůže (a vlasy)
- rohovka
- pankreas (Langerhansovy ostrůvky)
- ostatní (děloha, brzlík, příštítná tělíska, experimentálně střevo, žaludek, varlata)

- tkáňový

- kostní dřeň
- krev (transfuze)
- měkké tkáně (chlopně, šlachy, nervy, cévy = bypass)
- chrupavka a kosti

+ experimentální případy (končetin, obličeje...), Tx stolice...



Transplantace ledviny - postup

- renální selhání

- terminální stav choroby ledvin (výsledek původního patologického procesu)



- dialýza

- peritoneální dialýza, či hemodialýza
- léčebné metody dočasně nahrazující funkci ledvin (filtrace krve)



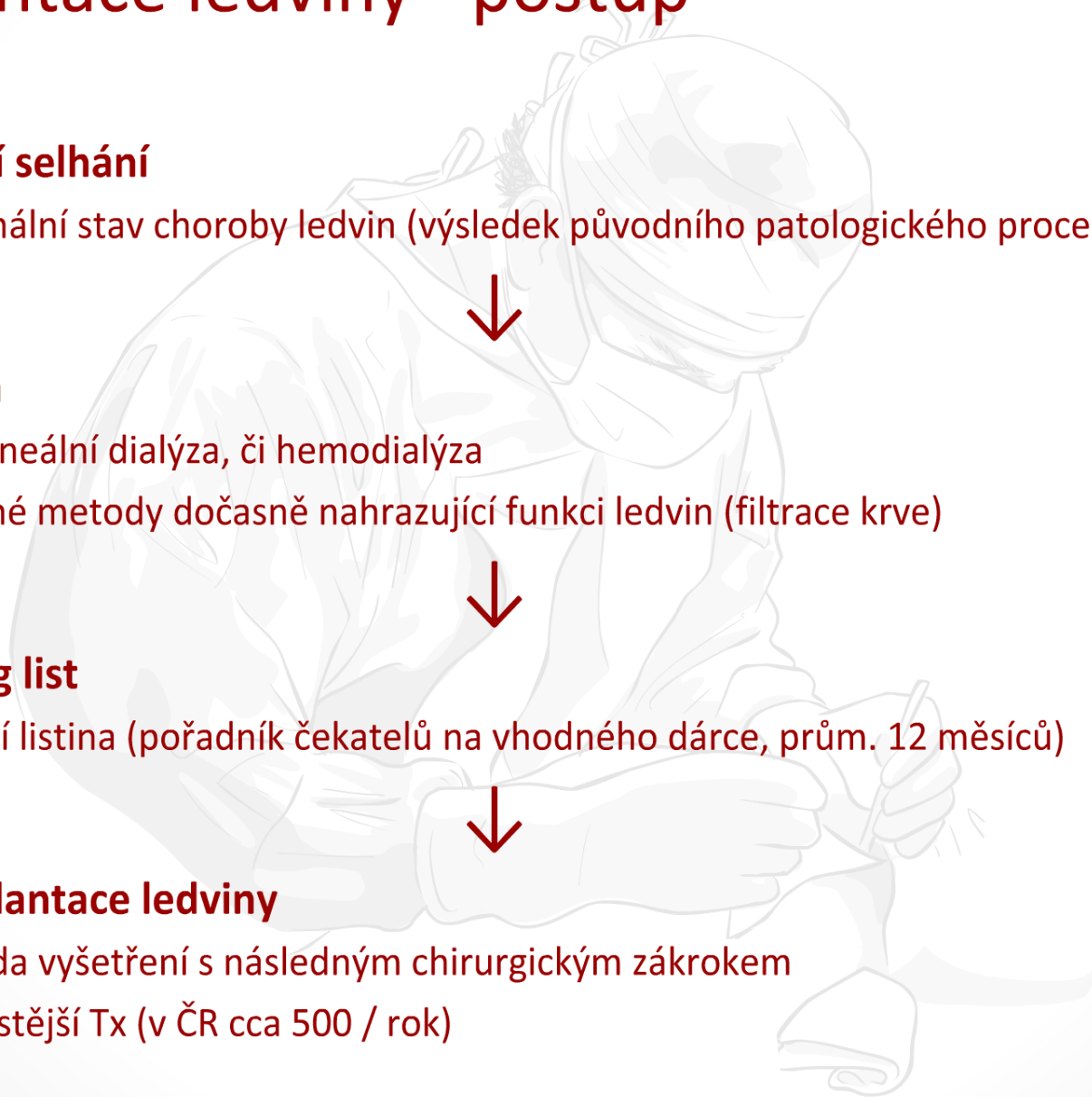
- waiting list

- čekací listina (pořadník čekatelů na vhodného dárce, prům. 12 měsíců)



- transplantace ledviny

- plejáda vyšetření s následným chirurgickým zákrokem
- nejčastější Tx (v ČR cca 500 / rok)



Transplantace ledviny - indikace

- Tx použitá k náhradě "**end-stage kidney**" (neunkční ledvina)
 - renální **selhání** následuje po období renálního **selhávání** (insuficience) a je definováno kvantitativně (podle GF)
- **příčiny** renálního selhání (ARI i CHRI) jsou rozmanité:

glomerulopatie

- IgA nefropatie, FSGS...

vaskulopatie

- "benigní" a maligní nefroskleróza

tubulopatie

- nezápětlivé i zápětlivé =
(pyelo)nefritidy

difuzní poruchy

- diabetická nefropatie
- polycystózy

Transplantace ledviny - kontraindikace

- **kontraindikace** = důvod pro zamítnutí daného postupu
 - případy, kdy se od Tx upouští kvůli stavu příjemce



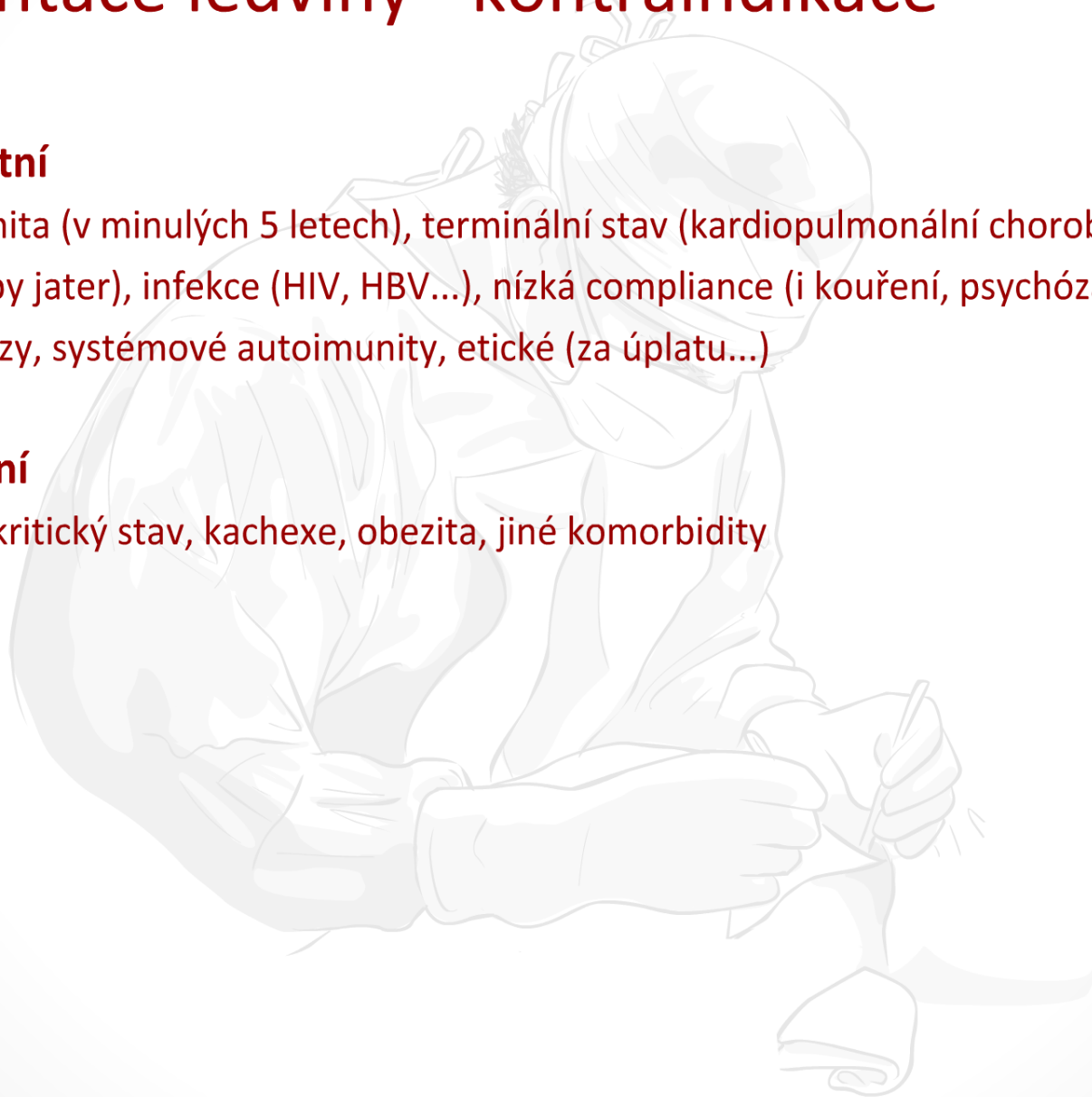
Transplantace ledviny - kontraindikace

- absolutní

- malignita (v minulých 5 letech), terminální stav (kardiopulmonální choroby a choroby jater), infekce (HIV, HBV...), nízká compliance (i kouření, psychóza...), prionózy, systémové autoimunity, etické (za úplatu...)

- relativní

- stáří, kritický stav, kachexe, obezita, jiné komorbidity



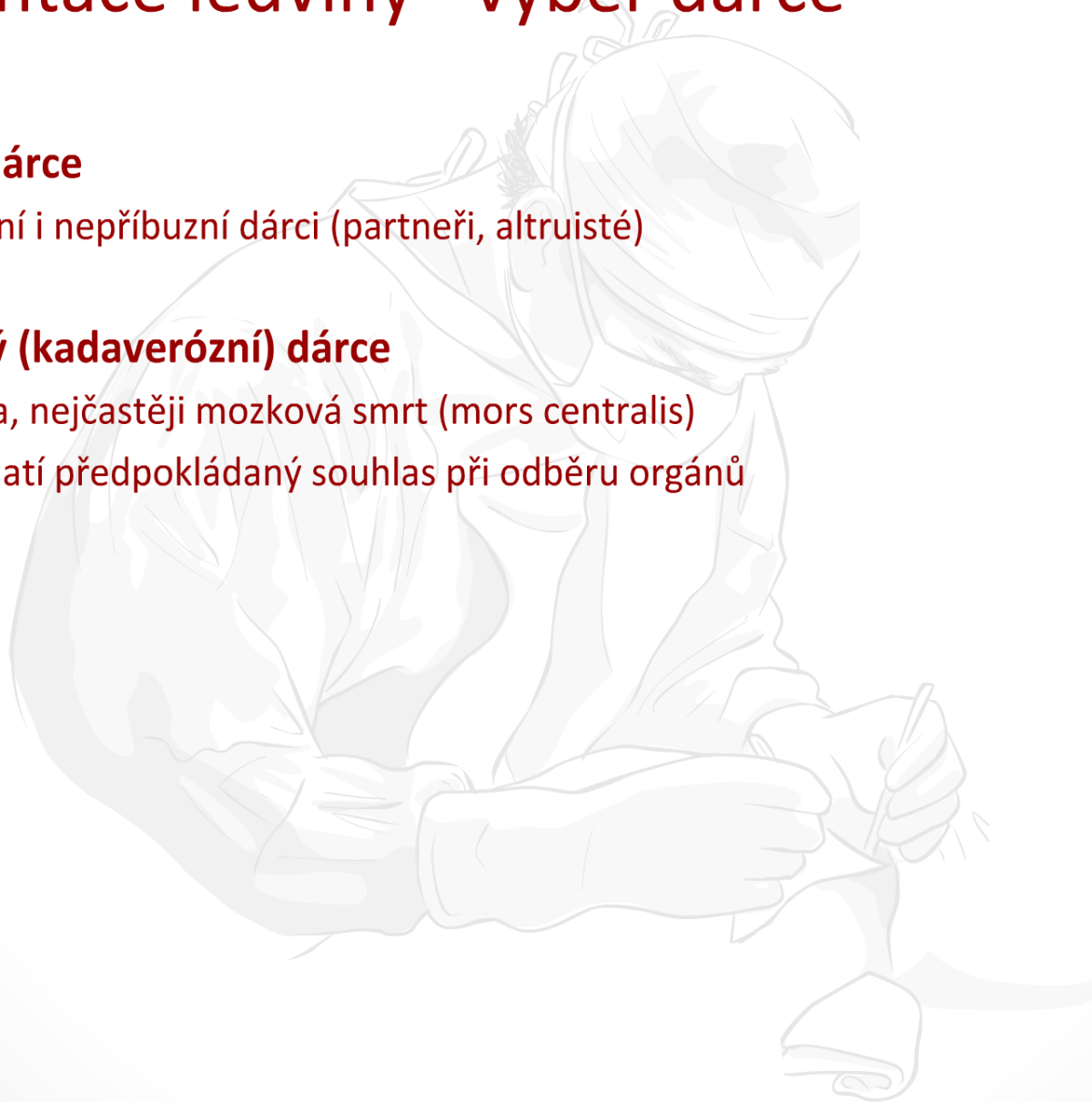
Transplantace ledviny - výběr dárce

1) živý dárce

- příbuzní i nepříbuzní dárce (partneři, altruisté)

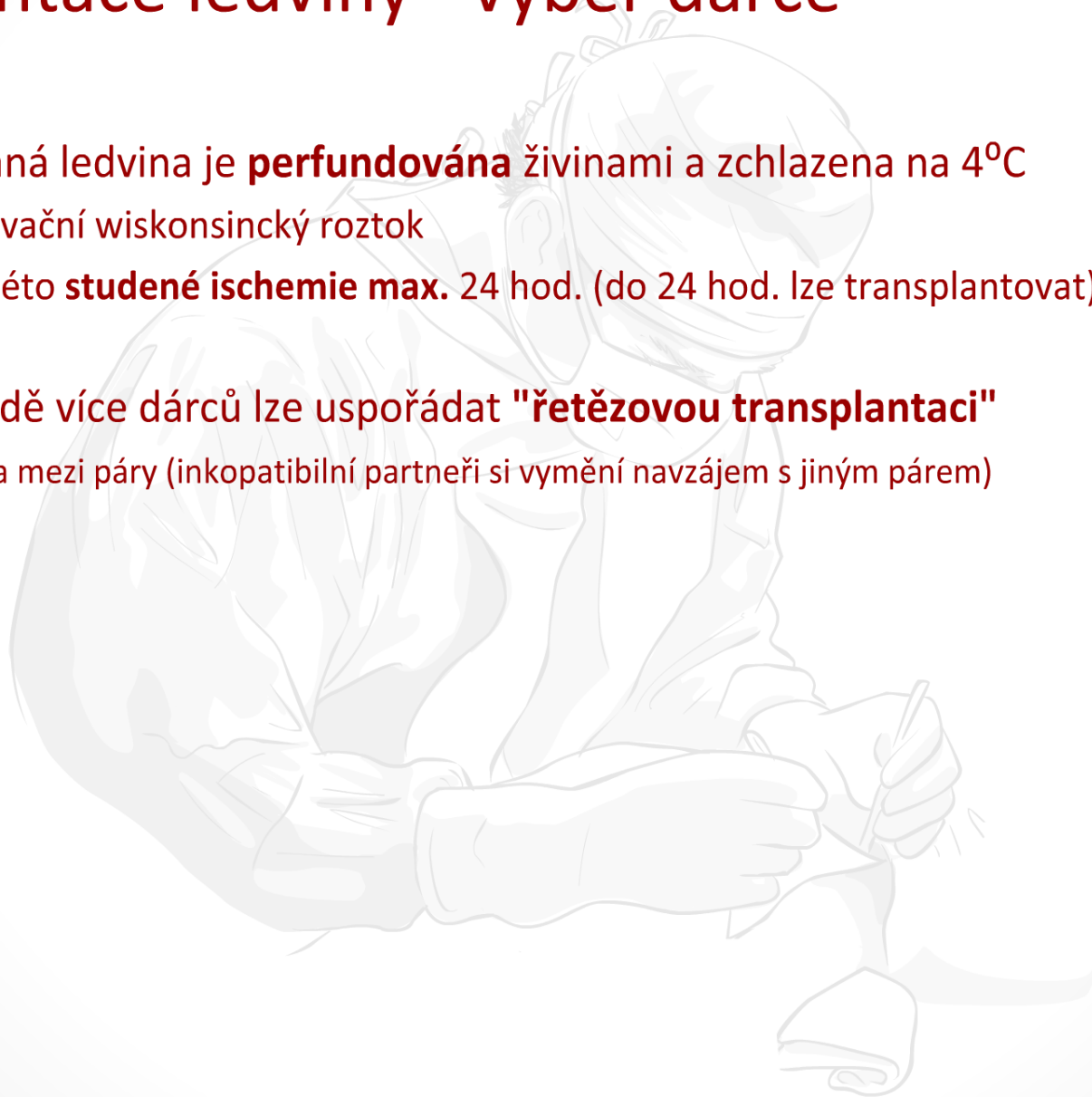
2) mrtvý (kadaverózní) dárce

- většina, nejčastěji mozková smrt (mors centralis)
- v ČR platí předpokládaný souhlas při odběru orgánů



Transplantace ledviny - výběr dárce

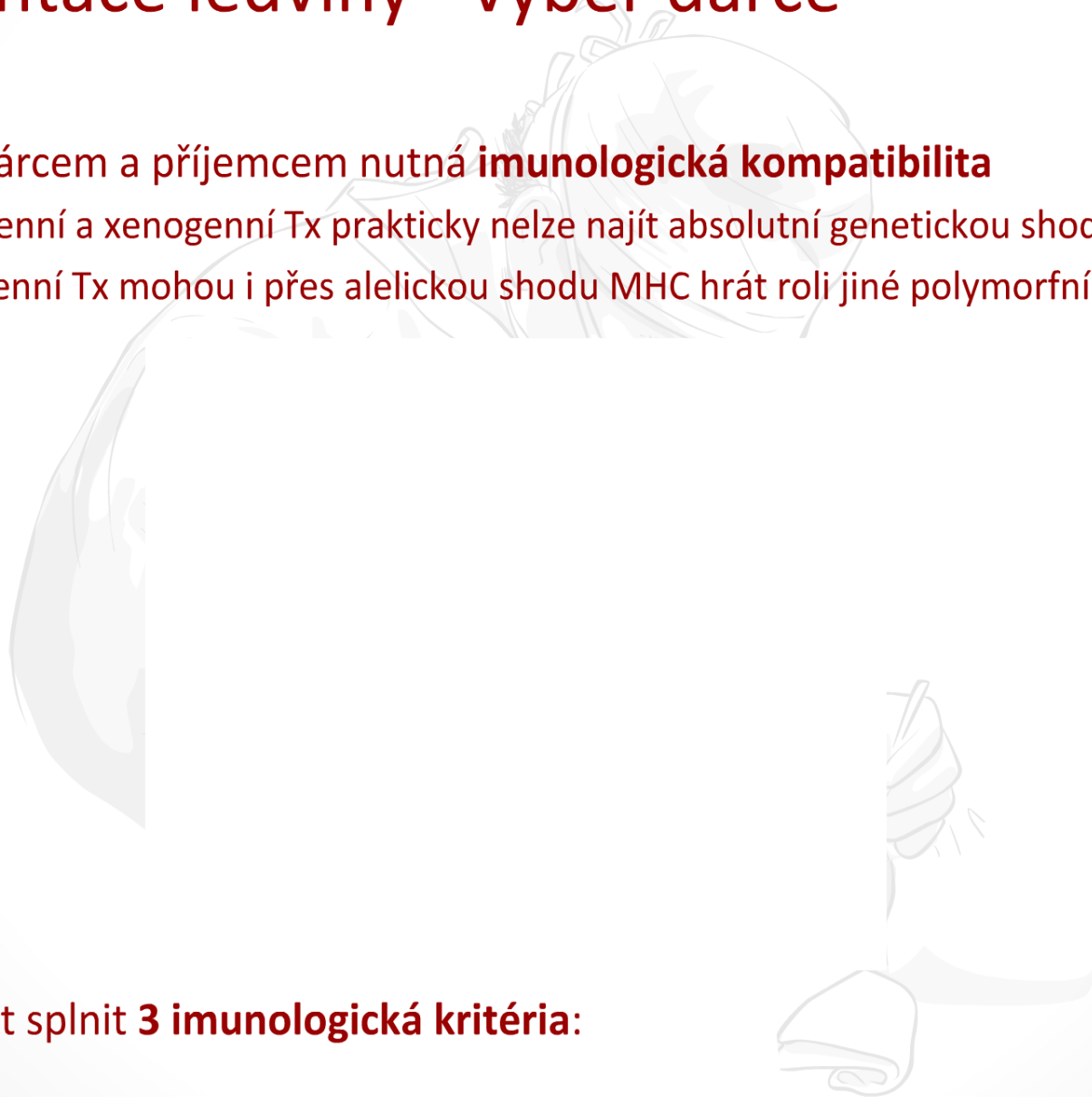
- odebraná ledvina je **perfundována** živinami a zchlazena na 4°C
 - preservační wiskonsincký roztok
 - doba této **studené ischemie max. 24 hod.** (do 24 hod. lze transplantovat)
- v případě více dárců lze uspořádat "**řetězovou transplantaci**"
 - výměna mezi páry (inkompatibilní partneři si vymění navzájem s jiným párem)



Transplantace ledviny - výběr dárce

- mezi dárce a příjemcem nutná **imunologická kompatibilita**
 - u alogenní a xenogenní Tx prakticky nelze najít absolutní genetickou shodu
 - u izogenní Tx mohou i přes alelickou shodu MHC hrát roli jiné polymorfní Ag

- nutnost splnit **3 imunologická kritéria:**



Transplantace ledviny - výběr dárce

1) shoda v systému ABO

- podmínkou kompatibilní **krevní skupiny** příjemce a dárce
- za užití plazmaferézy a imunosuprese je nyní možná i ABO inkompatibilní Tx

2) alespoň částečná shoda v systému HLA

- HLA (human leukocyte antigen) = MHC (major histocompatibility complex)
- **MHC I. třídy** (HLA A-C) vystavují nitrobuněčné epitopy (značí příslušnost k celku)
- **MHC II. třídy** (HLA D) APC vystavují také epitopy lysozomů (cizorodé Ag)
- testováno procesem **HLA typizace**

3) negativní cross-match test

- negativní křížová zkouška na **přírozené Ig** (již přítomné IgM proti MHC dárce) a Ig vytvořené **předchozí imunizací** (např. posttransfuzní)
- kolují-li příjemci v krvi Ig proti Ag dárce, pak hrozí hyperakutní rejekce
- analogie protilátek ABO systému, ale proti buňkám daného orgánu

Transplantace ledviny - výběr dárce

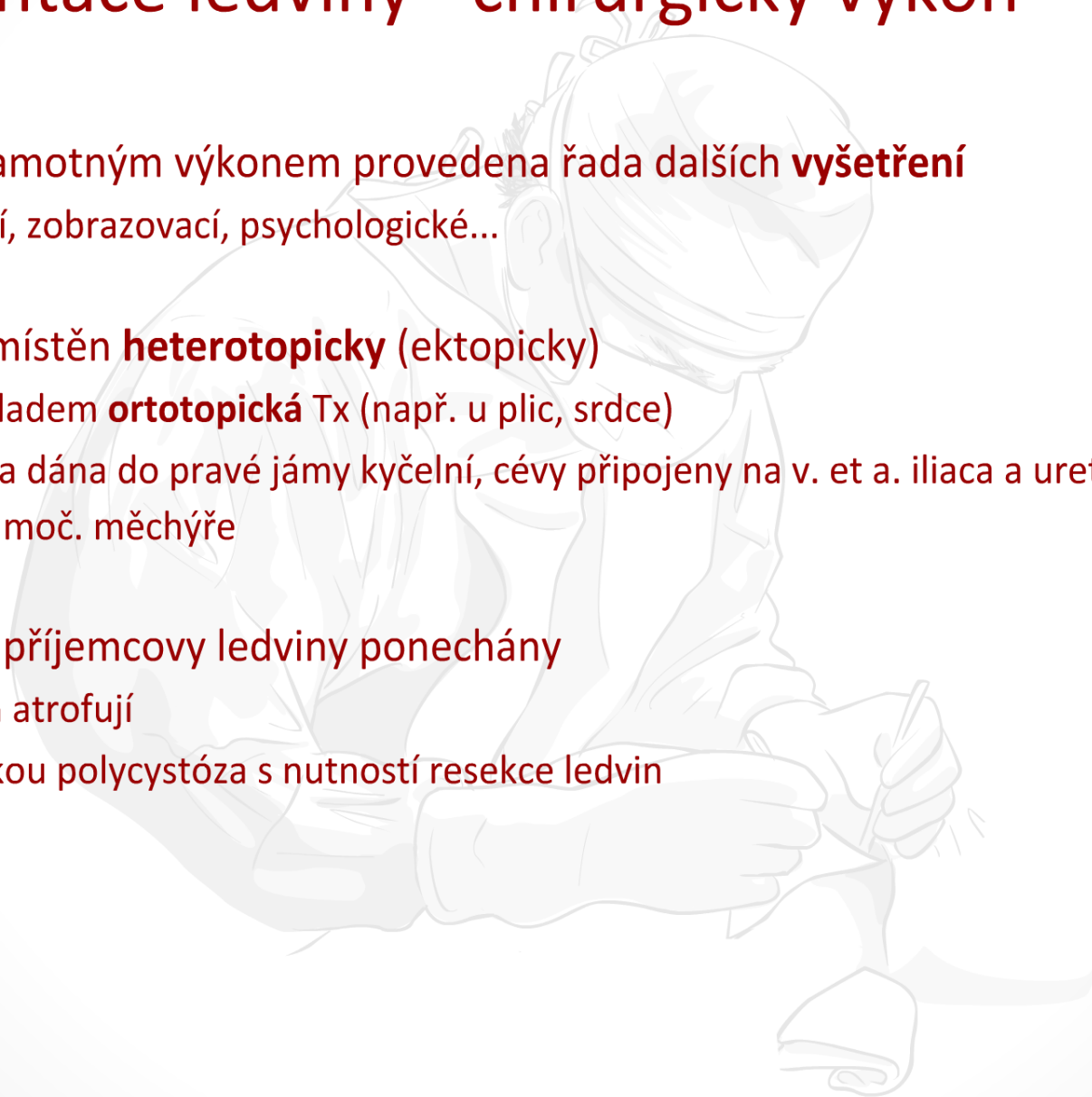
Zero-hour graft biopsy

- biopsie nulté hodiny
- bioptické vyšetření **dárcovské** ledviny
 - vyloučení DIC + zjištění případných renálních chorob



Transplantace ledviny - chirurgický výkon

- před samotným výkonem provedena řada dalších **vyšetření**
 - interní, zobrazovací, psychologické...
- štěp umístěn **heterotopicky** (ektopicky)
 - protikladem **ortotopická** Tx (např. u plic, srdce)
 - ledvina dána do pravé jámy kyčelní, cévy připojeny na v. et a. iliaca a ureter všit do moč. měchýře
- vlastní příjemcovy ledviny ponechány
 - časem atrofují
 - výjimkou polycystóza s nutností resekce ledvin



Transplantace ledviny - pooperační vývoj

- po operaci nutno zabránit **patologickým změnám** transplantátu
 - převážně minimalizovat rizika **infekce** i jejího protipólu = **rejekce**



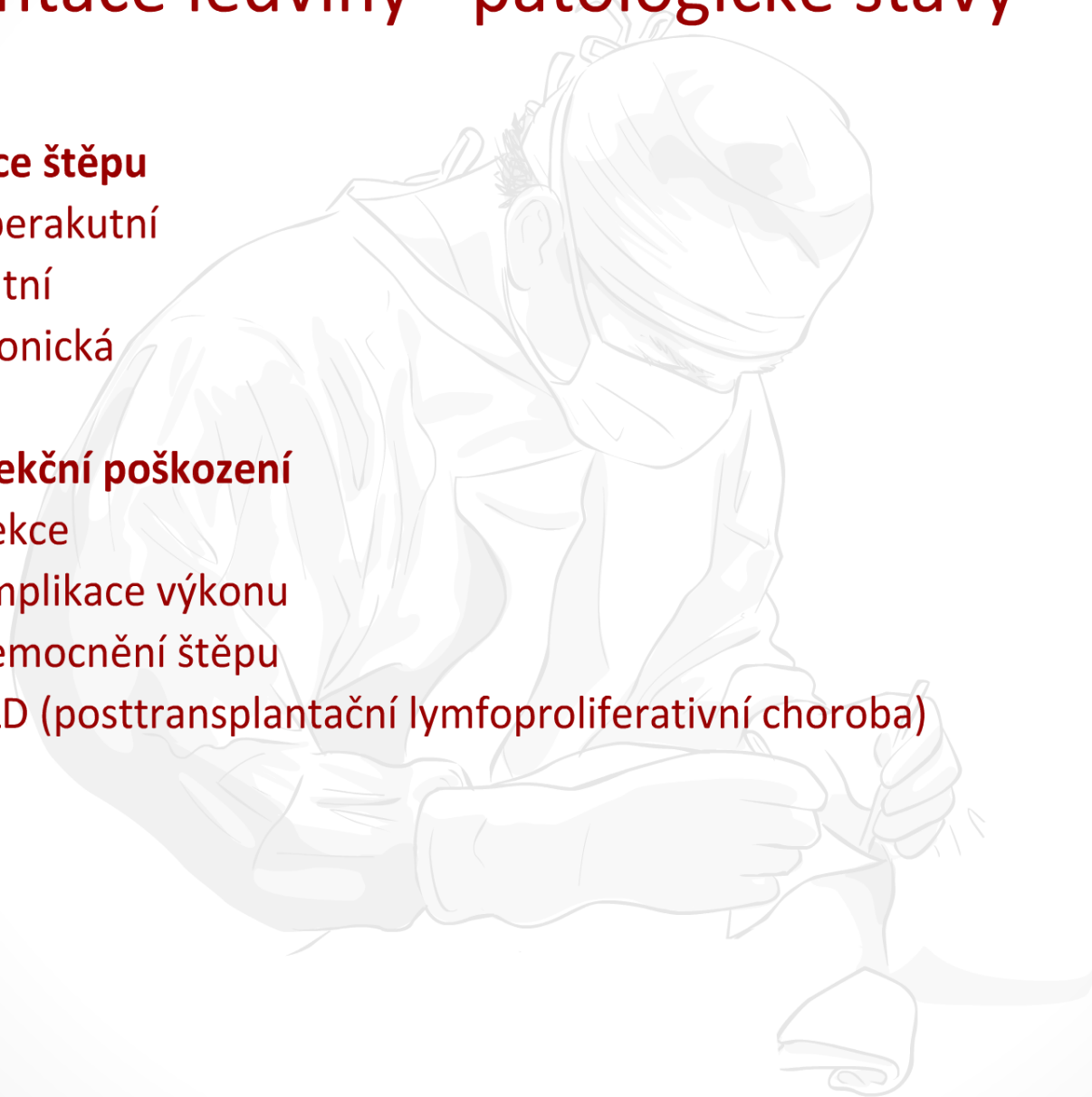
Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce štěpu

- 1) hyperakutní
- 2) akutní
- 3) chronická

2) nerejekční poškození

- 1) infekce
- 2) komplikace výkonu
- 3) onemocnění štěpu
- 4) PTLD (posttransplantační lymfoproliferativní choroba)



Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

- **odhojení** transplantátu (hlavně u alogenních transplantací)
 - patofyziologicky jde o nehnisavý (lymfocytární) zánět
- podkladem je **aloimunitní reakce**
 - "žádné 2 organizmy nejsou shodné"
 - genetický polymorfismus jedinců zapříčiní, že imunita příjemce rozpozná **Ag dárcovské tkáně jako cizorodé**
 - následně **imunita příjemce** útočí na transplantát (tkáň dárce, vůči které si během thymického vývoje nenavodil toleranci)
- **MHC** jsou hlavními Ag zodpovědnými za rejekci
 - v případech MHC shody dárce a příjemce mohou hrát roli **non-MHC Ag** (vedlejší polymorfní mHC = minor histocompatibility complex, cca 80 typů)

Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

- existuje několik **typů rejekce**

- liší se etiologií, morfologií i klinickým průběhem

1) hyperakutní

- humorální (mediovaná protilátkami)

2) akutní

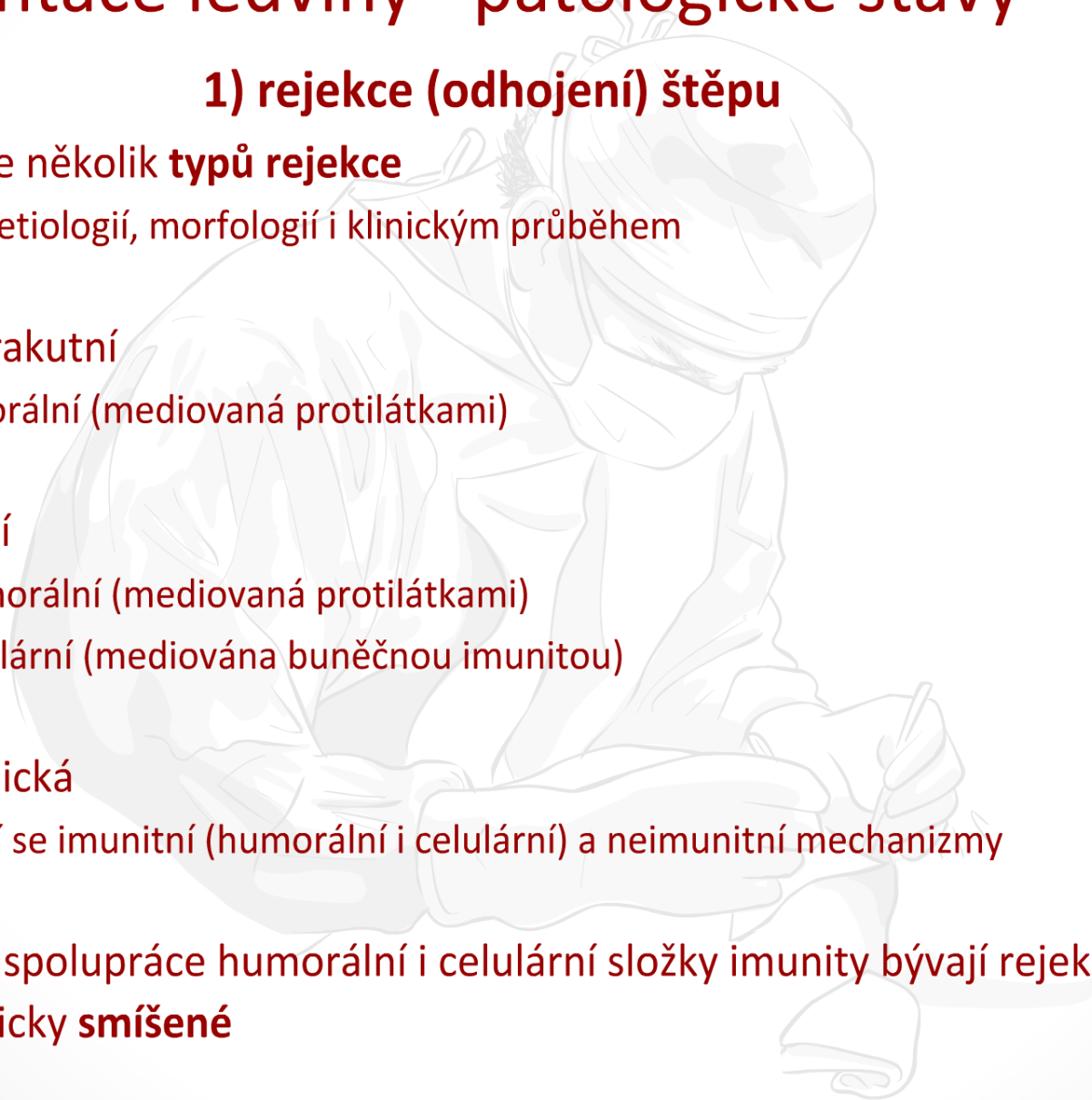
1) humorální (mediovaná protilátkami)

2) celulární (mediována buněčnou imunitou)

3) chronická

- podílí se imunitní (humorální i celulární) a neimunitní mechanismy

- vlivem spolupráce humorální i celulární složky imunity bývají rejekce etiologicky **smíšené**



Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

1) hyperakutní (humorální) rejekce



Etiologie

- **humorální** = mediovaná protilátkami (Alo-Ig s aktivací komplementu)
- **preformované Alo-Ig** (přítomné v těle již před Tx) ničí štěp okamžitě
 - přirozené IgM, či získané po graviditě, transfuzi...
 - analogie inkompatibilních krevních skupin
 - testování preformovaných Alo-Ig **cross-match** testem před Tx (poz. = KI Tx)
- existuje i **akcelerovaná rejekce** (pomalejší forma)
 - rozvíjí se 3-5 dní
 - přítomné Ig zde totiž neaktivují komplement, ale fagocyty a NK-buňky

Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

1) hyperakutní (humorální) rejekce

Morfologie

- Alo-Ig aktivují **C4d** složku komplementu a poškozují **endotel** za tvorby **trombů** v arteriích (jejich endotel 1. vystaven) → **ischemie** štěpu

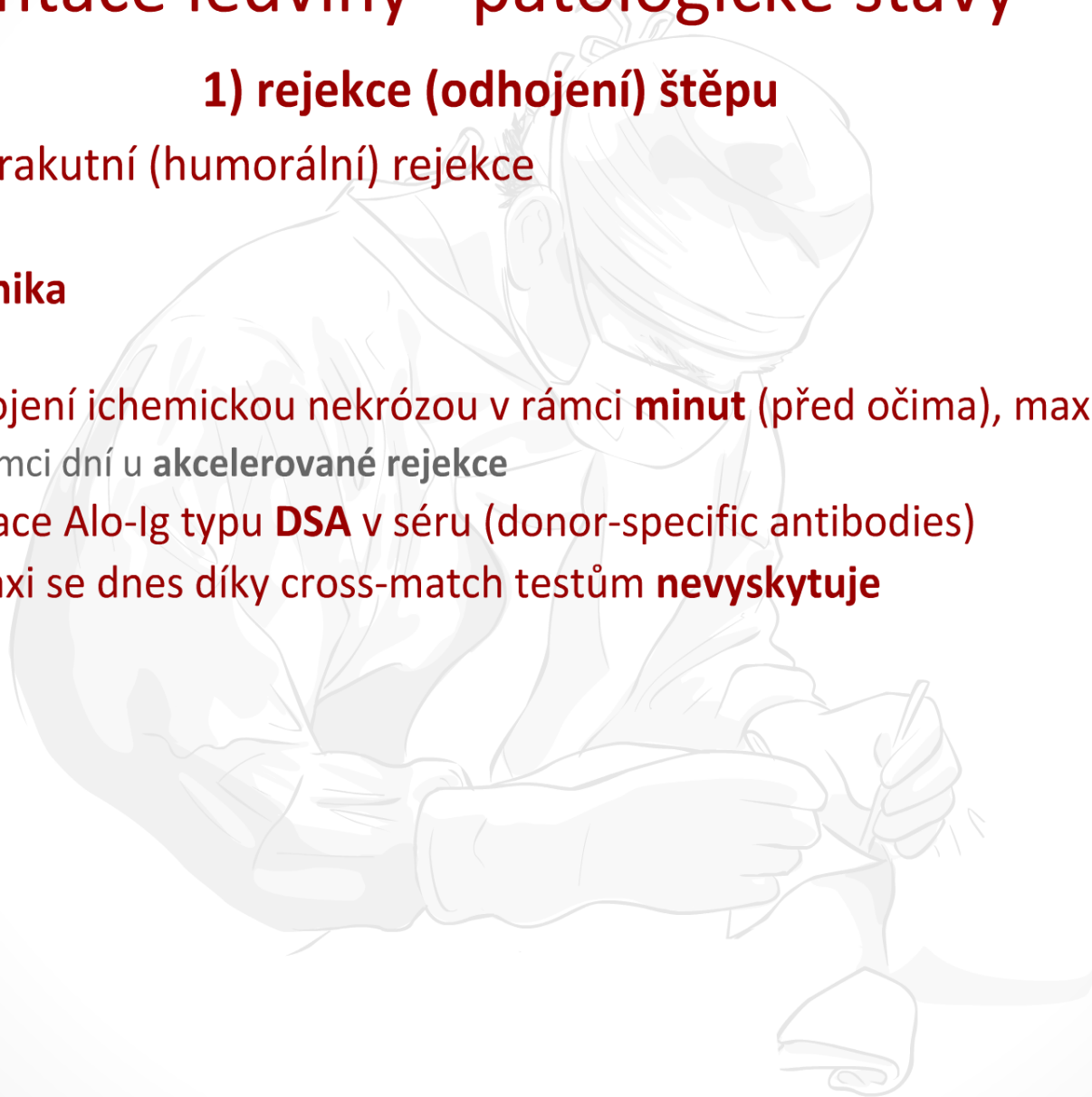
Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

1) hyperakutní (humorální) rejekce

Klinika

- odhojení ischemickou nekrózou v rámci **minut** (před očima), max. hodin
 - v rámci dní u **akcelerované rejekce**
- elevace A1o-Ig typu **DSA** v séru (donor-specific antibodies)
- v praxi se dnes díky cross-match testům **nevyskytuje**



Transplantace ledviny - patologické stavy

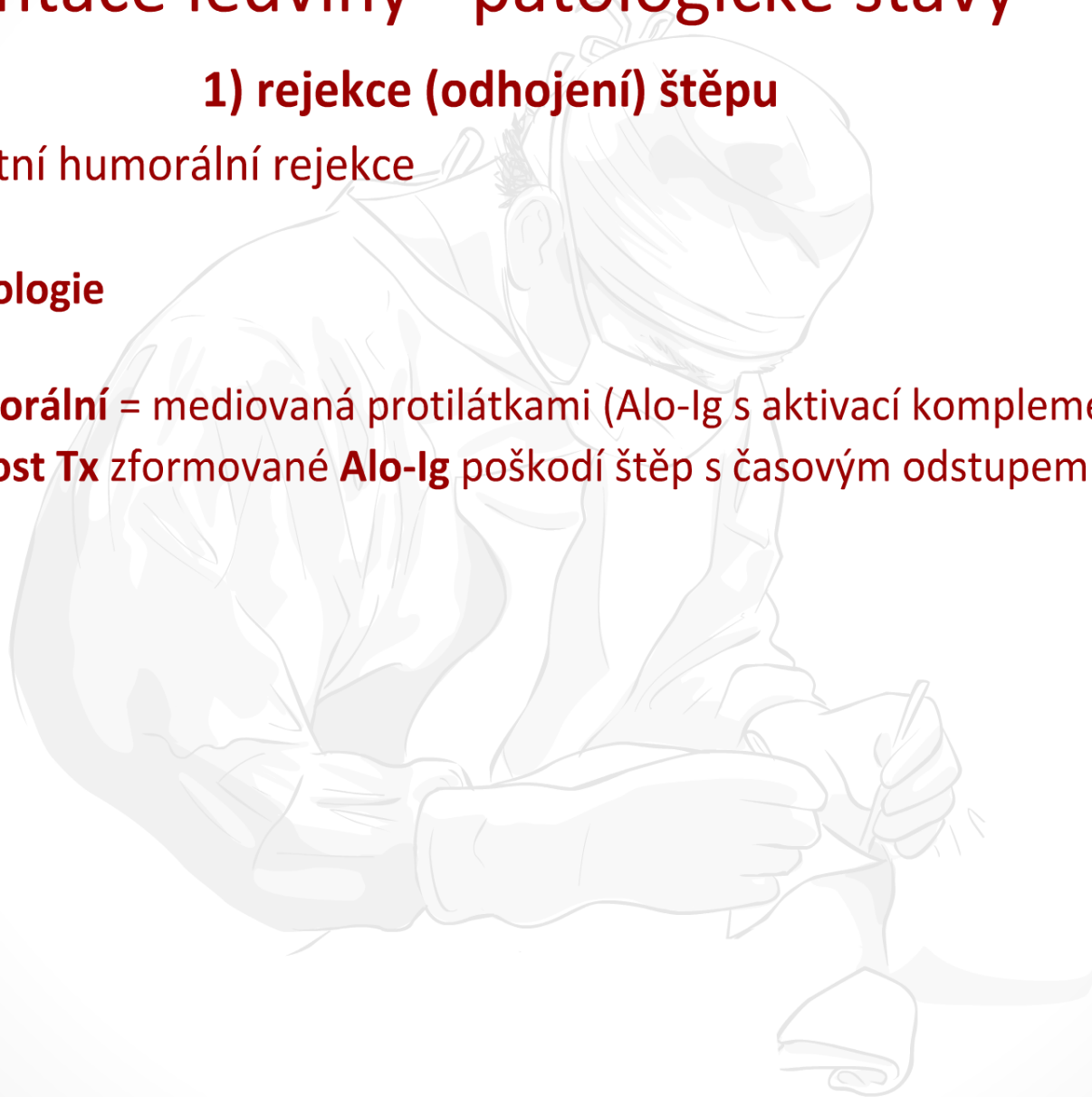
1) rejekce (odhojení) štěpu

2a) akutní humorální rejekce



Etiologie

- **humorální** = mediovaná protilátkami (Alo-Ig s aktivací komplementu)
- až **post Tx** zformované **Alo-Ig** poškodí štěp s časovým odstupem



Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

2a) akutní humorální rejekce



Morfologie

- Alo-Ig aktivují **C4d** složku komplementu a poškozují **endotel** za tvorby **trombů** v peritubulárních kapilárách → možná **ATN**
- **makroskopicky** nepatrná až ATN štěpu s tromby
- **mikroskopicky** nekróza štěpu s tromby variabilní tíže (**grading**)
+ průkaz **C4d** složky komplementu v kapilárách (IHC či IF)

Grading

- **Grade I** ("ATN-like", obraz ATN s Cd4+)
 - **Grade II** (Cd4+ postižení kapilár, tj. kapilaritida, glomerulitida, či trombóza)
 - **Grade III** (Cd4+ arteritida s fibrinoidní nekrotizací)
- k **diagnóze** nutné DSA + mikro změny + C4d v min. 50 % kapilár

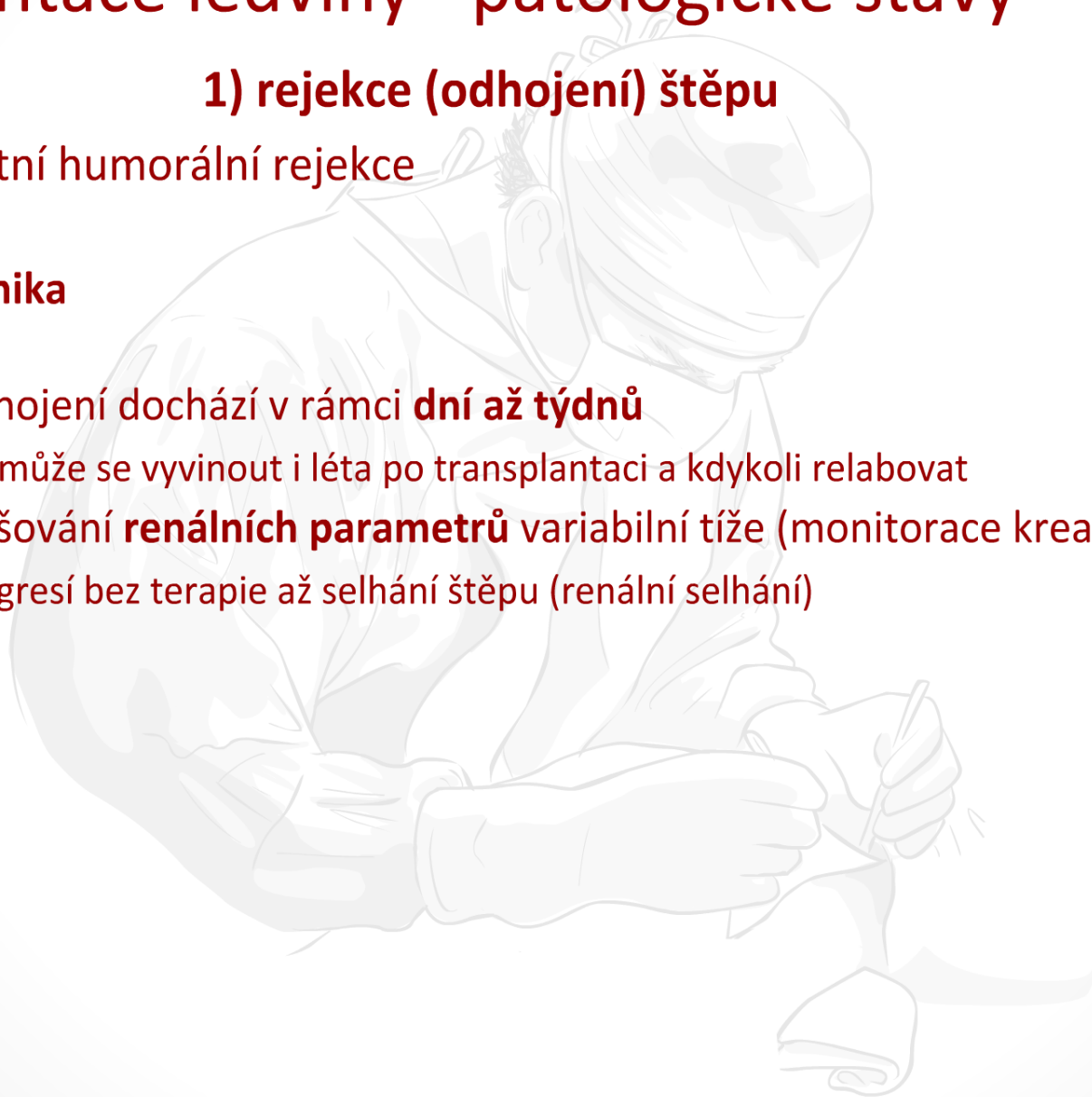
Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

2a) akutní humorální rejekce

Klinika

- k odhojení dochází v rámci **dní až týdnů**
 - ale může se vyvinout i léta po transplantaci a kdykoli relabovat
- zhoršování **renálních parametrů** variabilní tíže (monitorace kreatininu)
 - progresí bez terapie až selhání štěpu (renální selhání)



Transplantace ledviny - patologické stavy

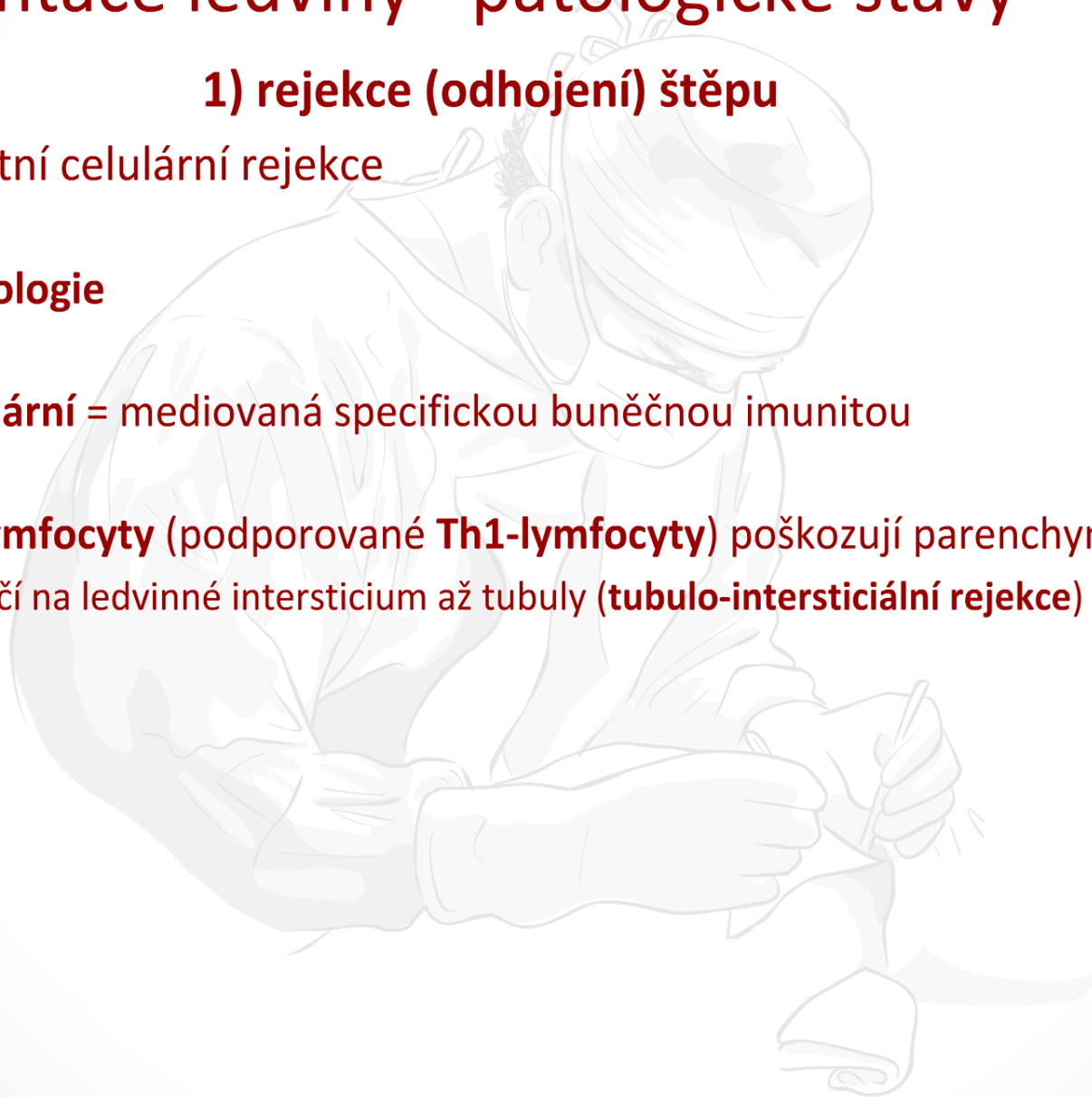
1) rejekce (odhojení) štěpu

2b) akutní celulární rejekce



Etiologie

- **celulární** = mediovaná specifickou buněčnou imunitou
- **Tc-lymfocyty** (podporované **Th1-lymfocyty**) poškozují parenchym
 - útočí na ledvinné intersticiium až tubuly (**tubulo-intersticiální rejekce**)



Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

2b) akutní celulární rejekce



Morfologie

- **makroskopicky** nebývá patrná (max. překrvení až drobné nekrózy)
- **mikroskopicky** prokazatelný rejekční infiltrát
 - lymfocyty (CD8+, CD4+ a příměs makrofágů, plazmocytů a eozinofilů)
- 1) časný infiltrát**
 - v intersticiu celulizace perivaskulárně kolem malých cév
- 2) pozdní infiltrát**
 - v intersticiu celulizace až endotelitida (kapilaritida = glomerulitida, arteritida a flebitida)
 - v parenchymu tubulitida
 - vaskulární postižení může být přítomné i u akutní humorální rejekce

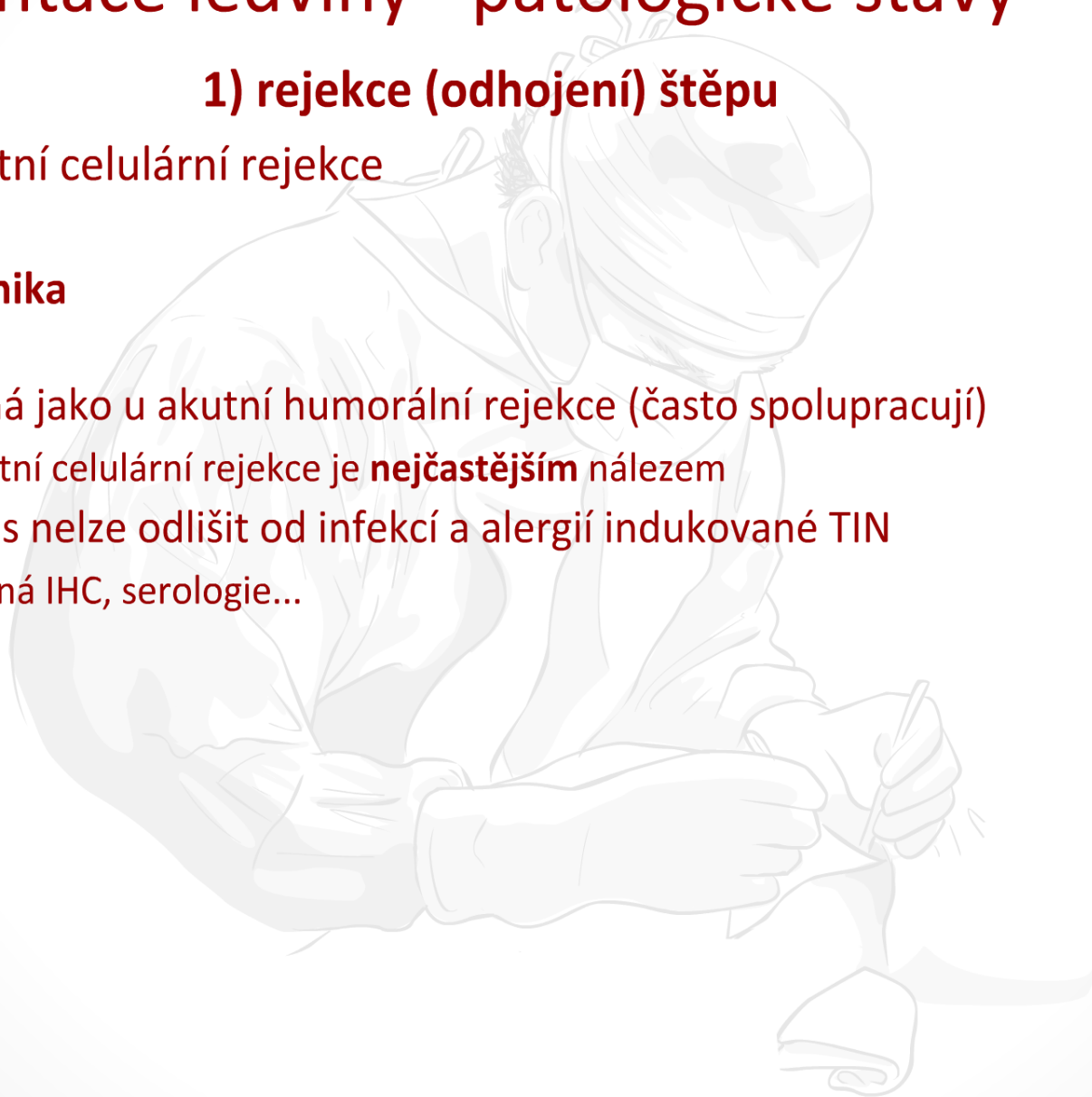
Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

2b) akutní celulární rejekce

Klinika

- stejná jako u akutní humorální rejekce (často spolupracují)
 - akutní celulární rejekce je **nejčastějším** nálezem
- občas nelze odlišit od infekcí a alergií indukované TIN
 - nutná IHC, serologie...



Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

3) chronická rejekce



Etiologie

- podílí se **imunitní** i **neimunitní** mechanismy

1) imunitní

- opakované ataky akutní rejekce + produkce fibrogenních faktorů

2) neimunitní

- opotřebení neplnohodnotného orgánu (denervovaný, dysfunkce lymfatik, preTx ischemie štěpu, imunosuprese)

- dochází k **fibrotizaci / sklerotizaci** a **atrofii** transplantátu

- postižení se týká intersticia i parenchymu
- fibrotizují i arterie (tunica intima) s akcentací ischemie

Transplantace ledviny - patologické stavy

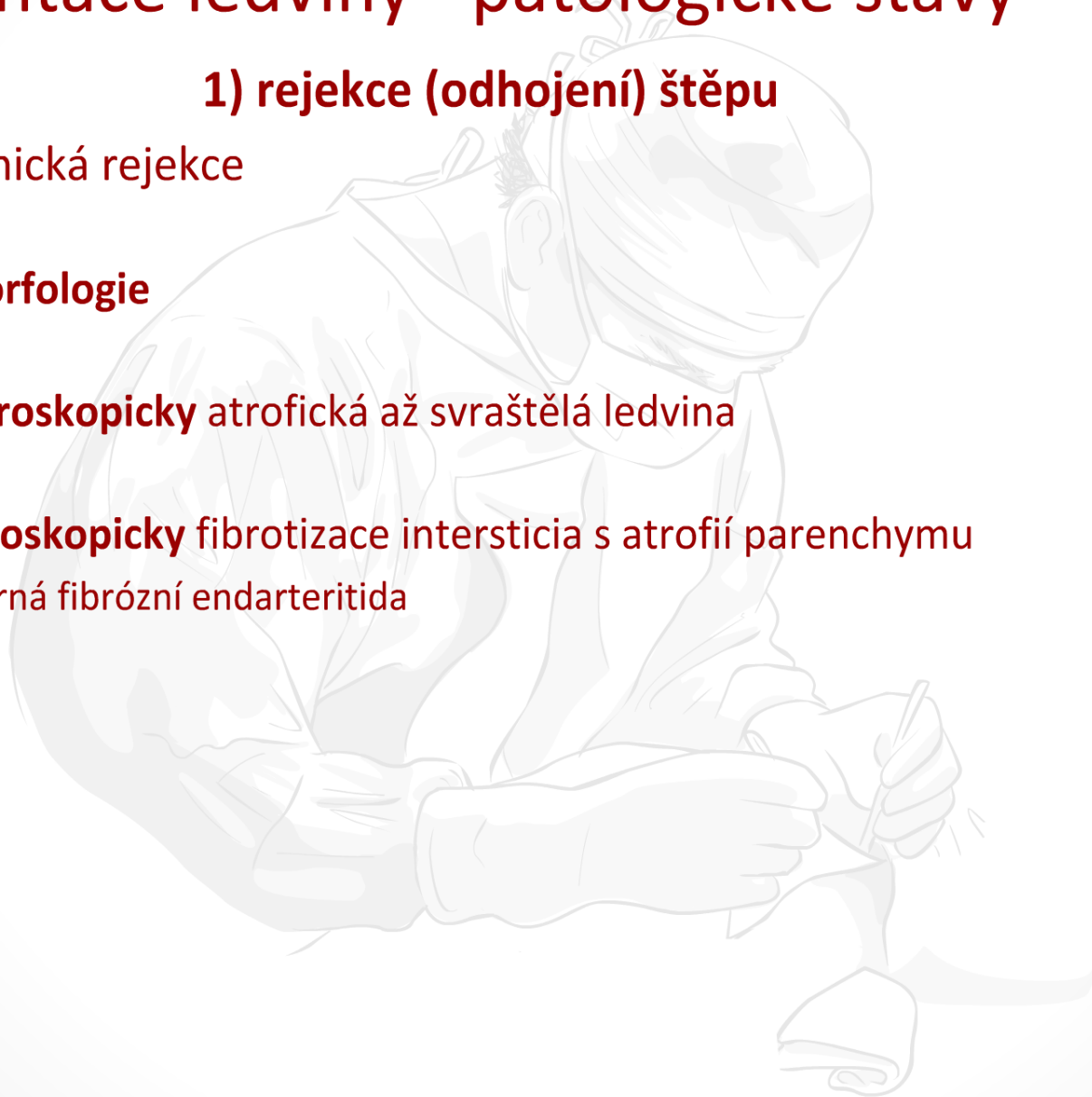
1) rejekce (odhojení) štěpu

3) chronická rejekce



Morfologie

- **makroskopicky** atrofická až svráštělá ledvina
- **mikroskopicky** fibrotizace intersticia s atrofií parenchymu
 - patrná fibrózní endarteritida



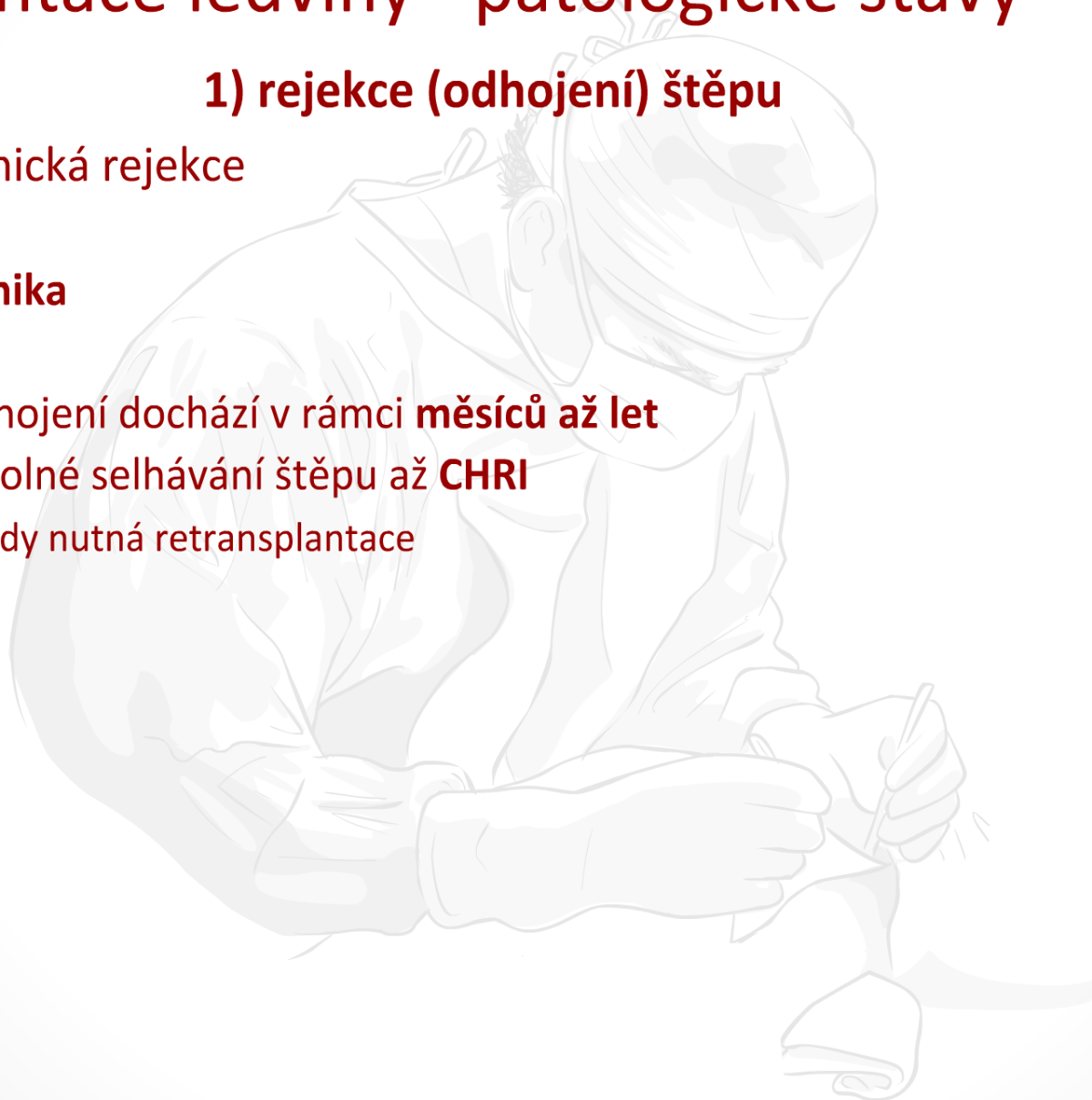
Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

3) chronická rejekce

Klinika

- k odhojení dochází v rámci **měsíců až let**
- pozvolné selhávání štěpu až **CHRI**
 - někdy nutná retransplantace



Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce (odhojení) štěpu

- **terapií** rejekce je **imunosuprese**
 - užívány kortikoidy (Solumedrol), cyklosporin, sirolimus, azathioprim...
 - výsledkem **potlačení (alo)imunitní odpovědi** (nahrává infekcím)
- nutno vyvážit rizika **rejekce a infekce**
 - + zvážit VÚ (toxicita)

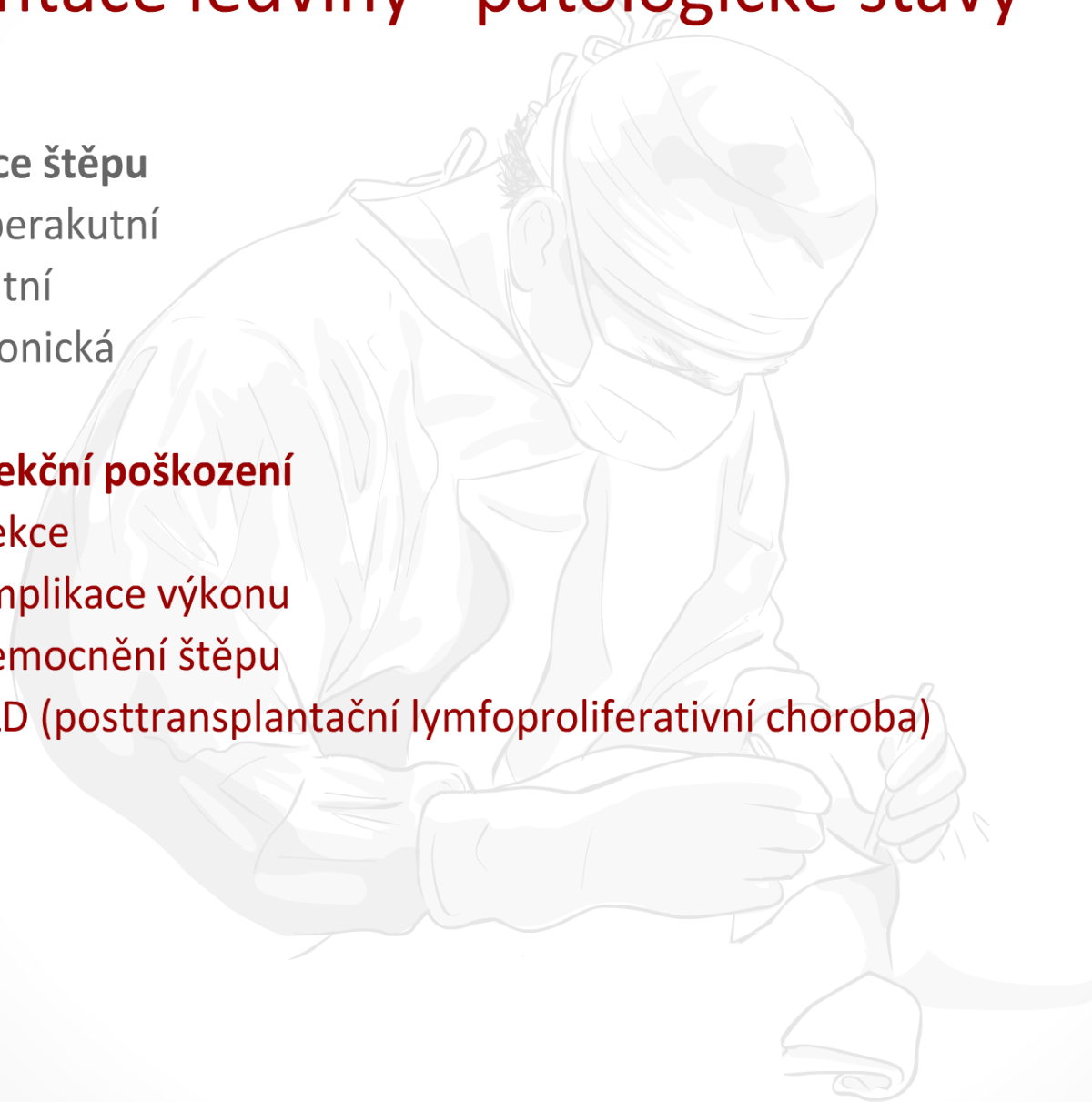
Transplantace ledviny - patologické stavy

1) rejekce štěpu

- 1) hyperakutní
- 2) akutní
- 3) chronická

2) nerejekční poškození

- 1) infekce
- 2) komplikace výkonu
- 3) onemocnění štěpu
- 4) PTLD (posttransplantační lymfoproliferativní choroba)



Transplantace ledviny - patologické stavy

2) nerejekční poškození

1) infekce

- v terénu **imunoprese** náchylnost k infekcím (včetně oportunních)
- možné bakteriální, virové, mykotické i parazitární infekty (hlavní **viry**)

1) bakteriální

- hlavní ascendentní pyelonefritida (hnisavá)

2) virové

- hlavní **CMV**, EBV, HPV a **BKV** infekce

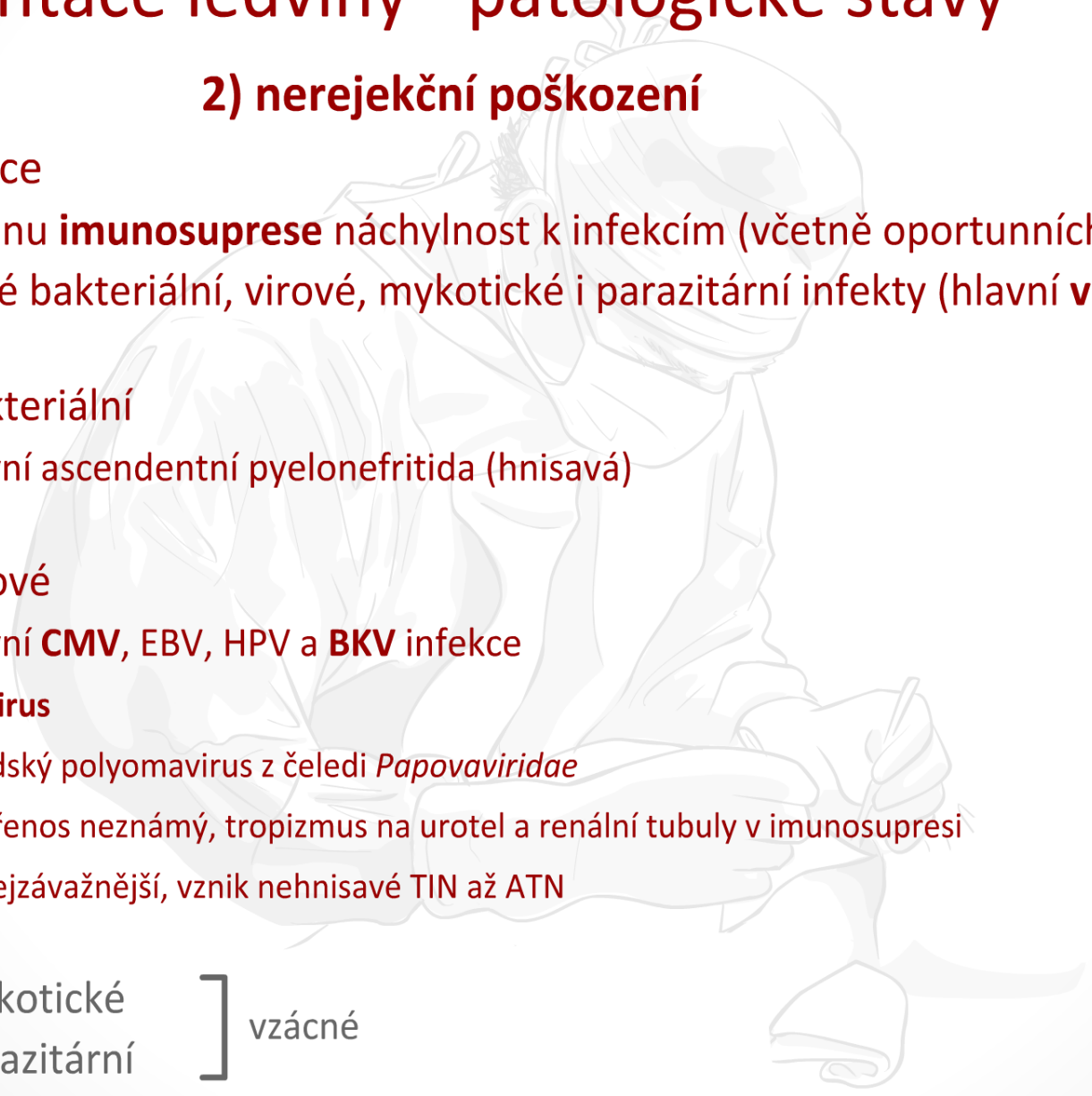
BK virus

- lidský polyomavirus z čeledi *Papovaviridae*
- přenos neznámý, tropismus na urotel a renální tubuly v imunopresi
- nejzávažnější, vznik nehnisavé TIN až ATN

3) mykotické

4) parazitární

} vzácné



Transplantace ledviny - patologické stavy

2) nerejekční poškození

2) komplikace výkonu

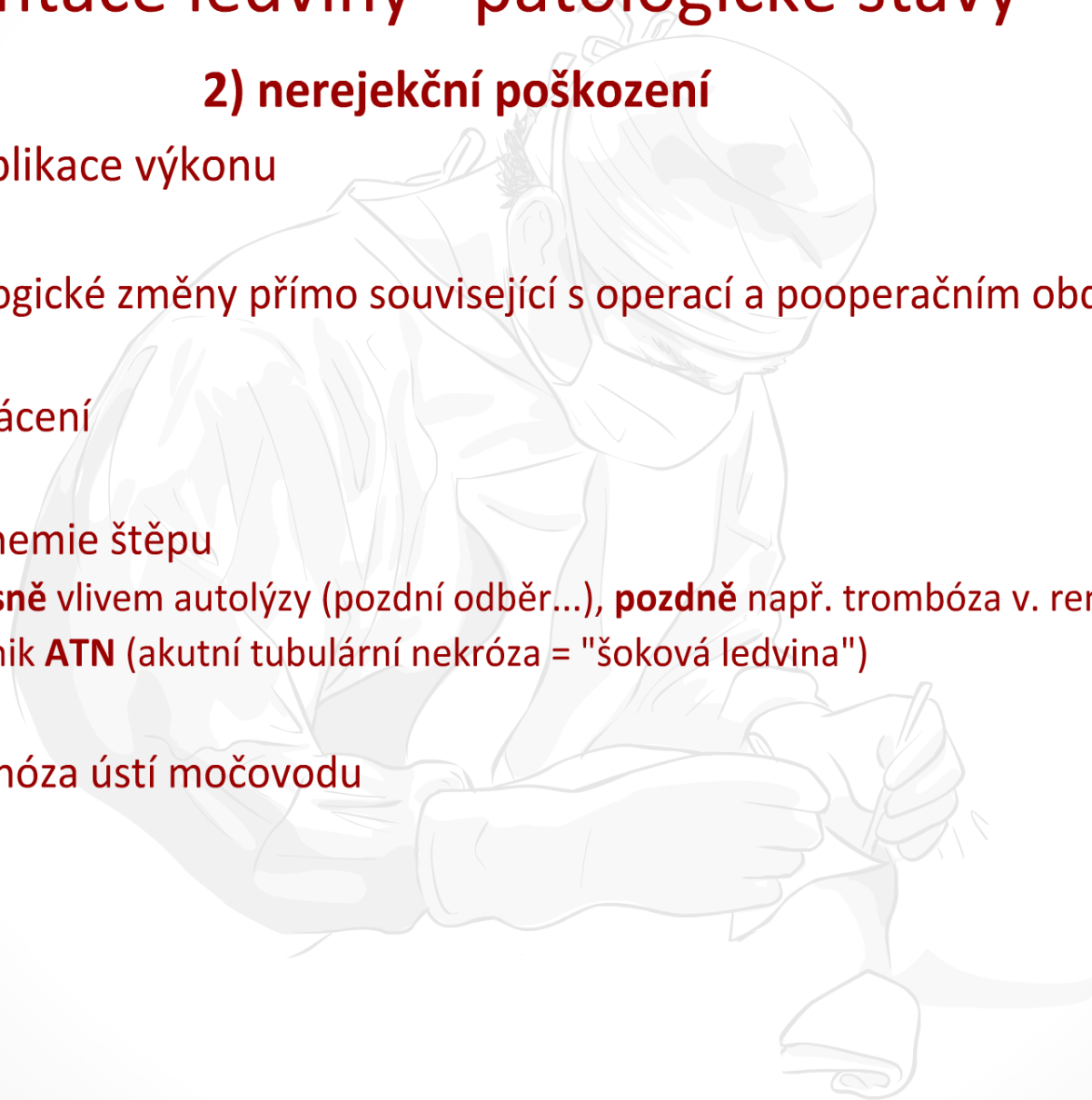
- patologické změny přímo související s operací a pooperačním obdobím

1) krvácení

2) ischemie štěpu

- **časně** vlivem autolýzy (pozdní odběr...), **pozdně** např. trombóza v. renalis
- vznik **ATN** (akutní tubulární nekróza = "šoková ledvina")

3) stenóza ústí močovodu



Transplantace ledviny - patologické stavy

2) nerejekční poškození

3) onemocnění štěpu

- variabilní renální postižení transplantované ledviny

1) rekurence původní choroby

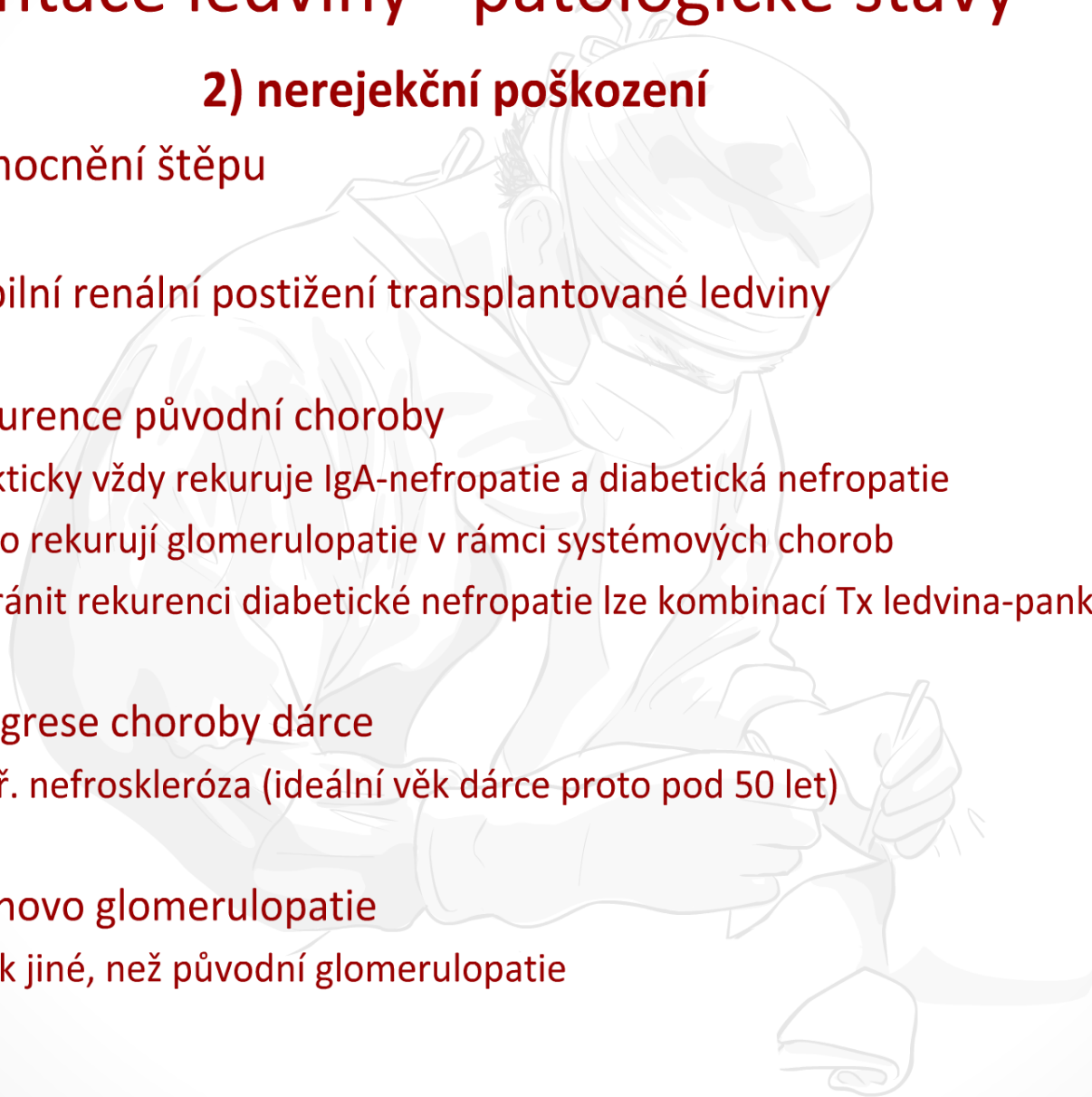
- prakticky vždy rekuruje IgA-nefropatie a diabetická nefropatie
- často rekurují glomerulopatie v rámci systémových chorob
- zabránit rekurenci diabetické nefropatie lze kombinací Tx ledvina-pankreas

2) progresse choroby dárce

- např. nefroskleróza (ideální věk dárce proto pod 50 let)

3) de novo glomerulopatie

- vznik jiné, než původní glomerulopatie

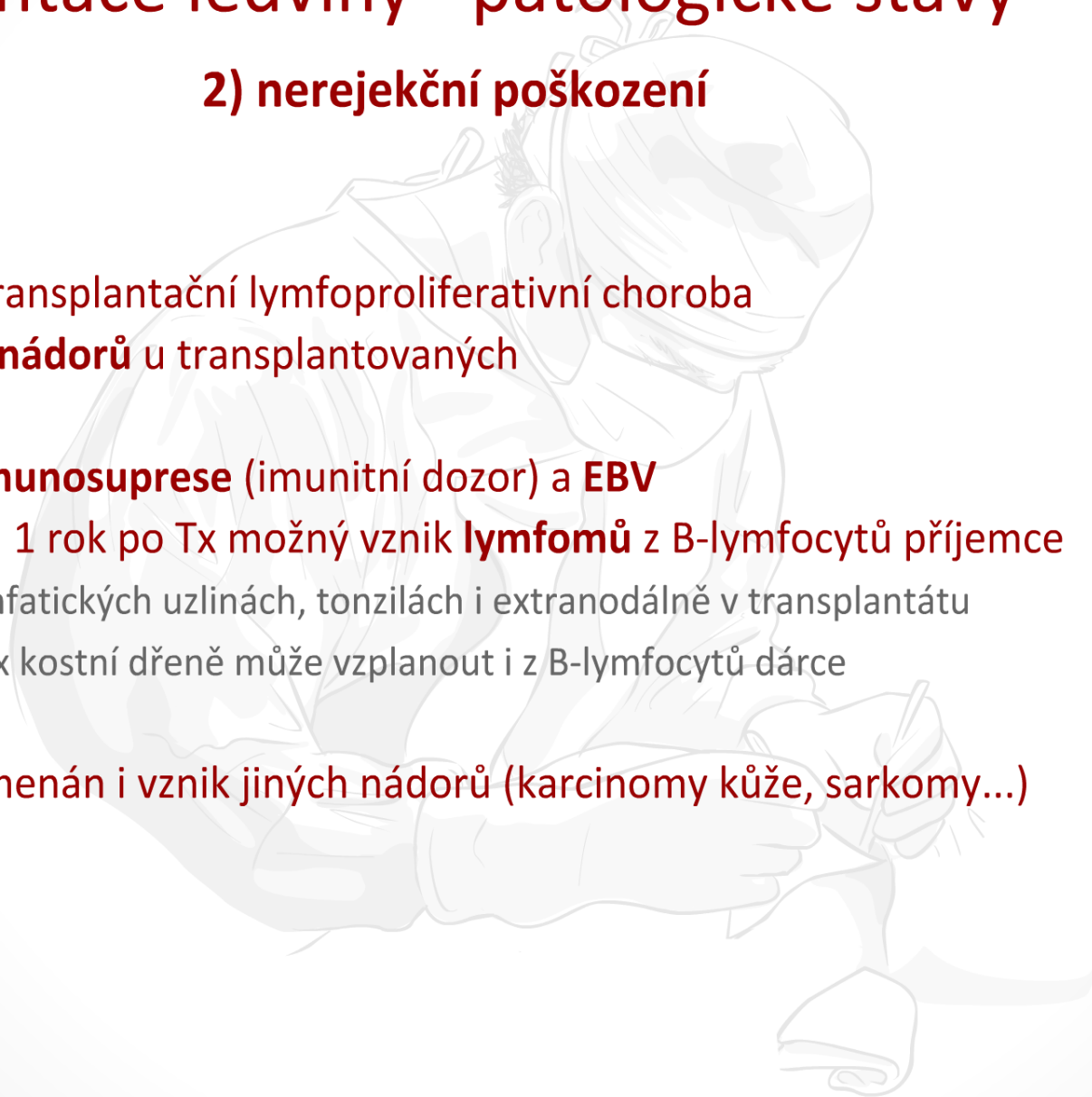


Transplantace ledviny - patologické stavy

2) nerejekční poškození

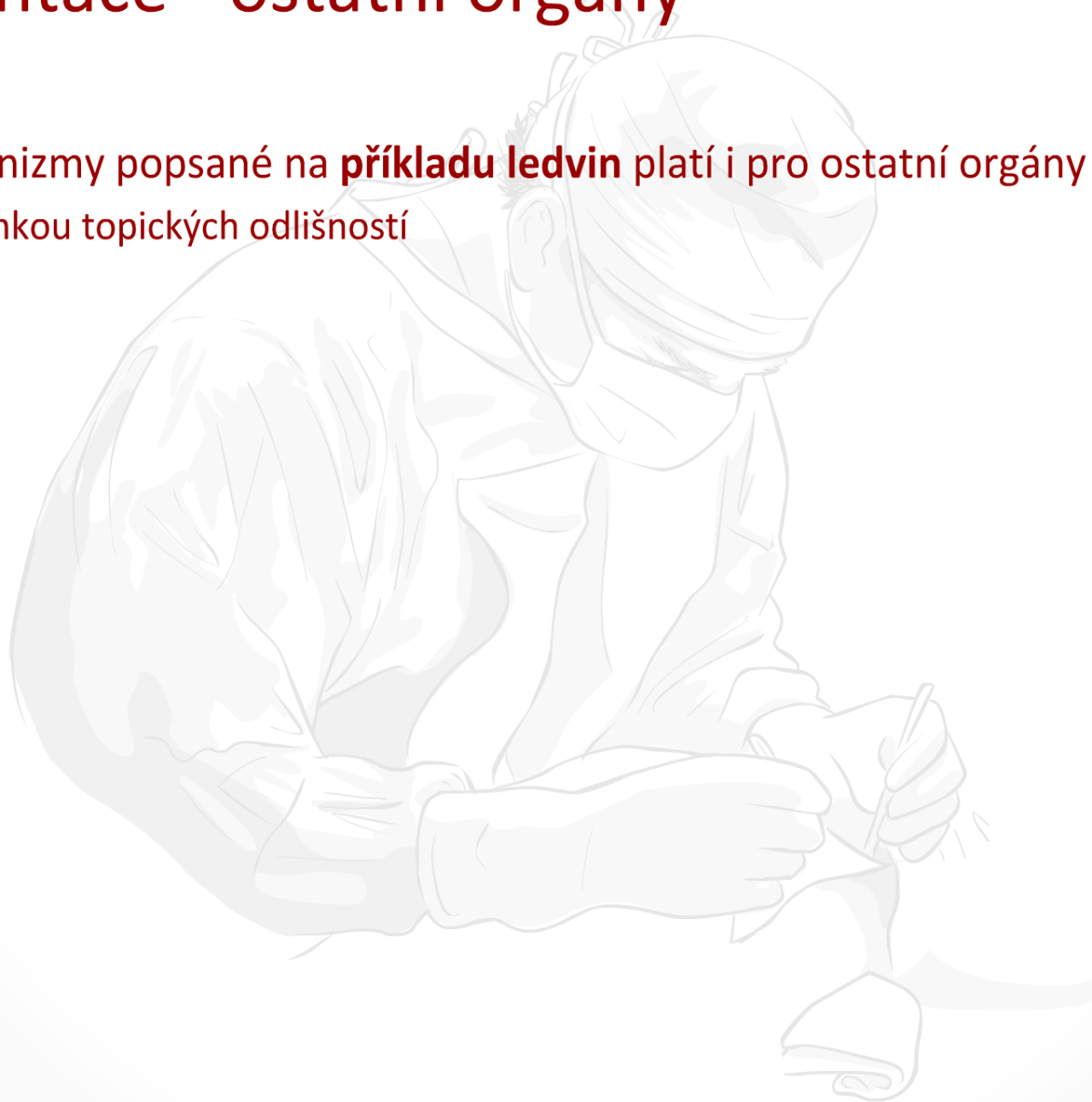
4) PTLD

- posttransplantační lymfoproliferativní choroba
- vznik **nádorů** u transplantovaných
- vliv **imunosuprese** (imunitní dozor) a **EBV**
- cca za 1 rok po Tx možný vznik **lymfomů** z B-lymfocytů příjemce
 - v lymfatických uzlinách, tonzilách i extranodálně v transplantátu
 - při Tx kostní dřeně může vzplanout i z B-lymfocytů dárce
- zanamován i vznik jiných nádorů (karcinomy kůže, sarkomy...)



Transplantace - ostatní orgány

- mechanismy popsané na **příkladu ledvin** platí i pro ostatní orgány
 - s výjimkou topických odlišností



Transplantace - ostatní orgány

- Tx srdce

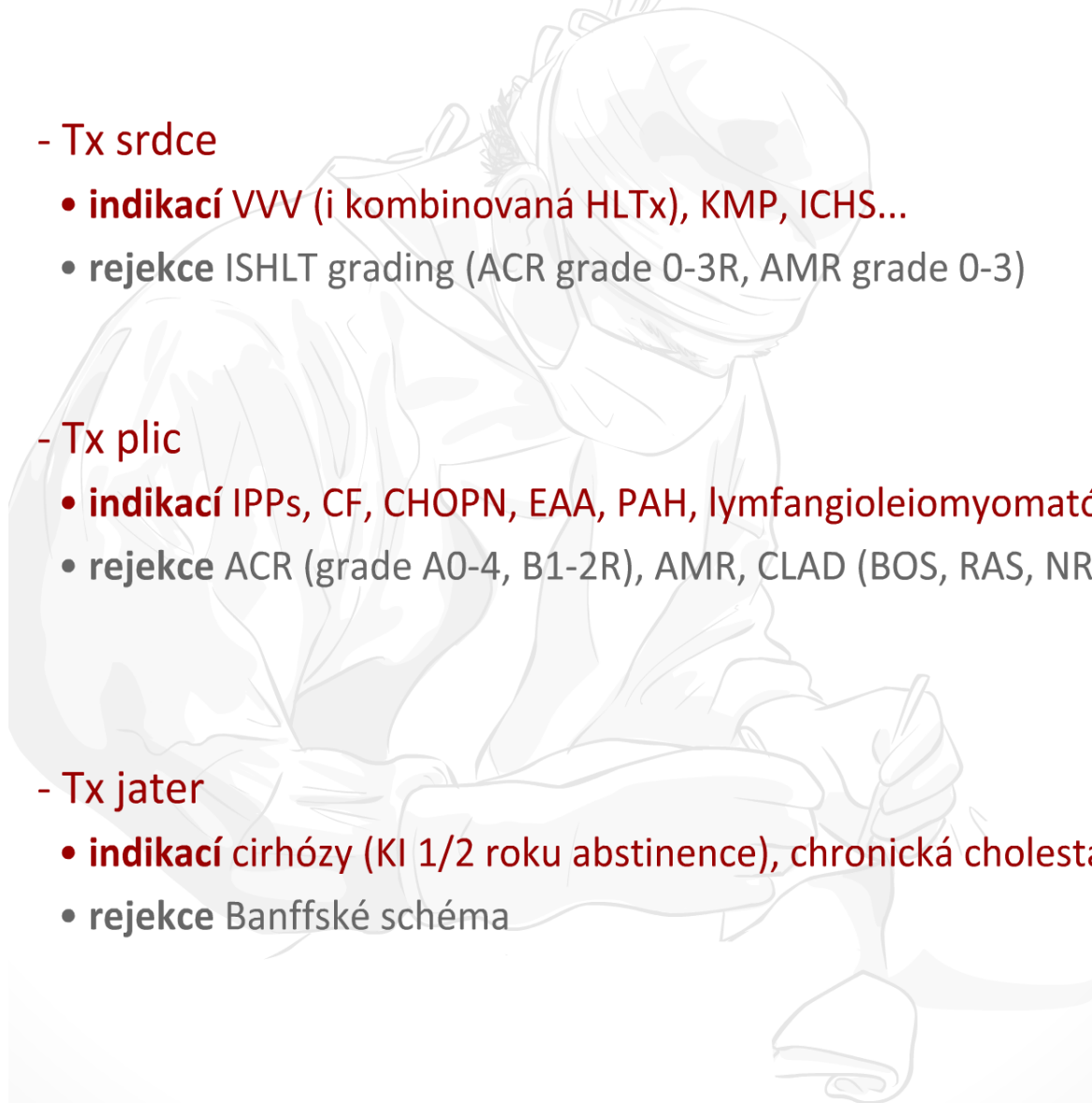
- **indikací** VVV (i kombinovaná HLTx), KMP, ICHS...
- **rejekce** ISHLT grading (ACR grade 0-3R, AMR grade 0-3)

- Tx plic

- **indikací** IPPs, CF, CHOPN, EAA, PAH, lymfangioleiomyomatóza...
- **rejekce** ACR (grade A0-4, B1-2R), AMR, CLAD (BOS, RAS, NRAD, D)

- Tx jater

- **indikací** cirhózy (KI 1/2 roku abstinence), chronická cholestáza, otravy...
- **rejekce** Banffské schéma



Transplantace "kostní dřeně"

- transplantace **HSCs** (hematopoetických kmenových buněk)
 - Tx KD zastaralý termín (HSCs lze získat i z periferní a pupečnickové krve)
- **myeloablací** odstraněna krvetvorba (záření, léky, nutná sterilita) → i. v. injekce HSCs → osídlí KD (**engraftment**) a zrají

Indikace

- vrozené poruchy krvetvorby (imunodeficience), metabolické vady, leukemie

GvH

- graft vs. host disease = reakce štěpu proti hostiteli
- vedle rejekce i v podstatě **opačný** mechanismus
 - buňky dárce napadají tkáně příjemce
- **klinicky** akutní (porucha kůže, střev, jater) → chronická (obraz s. autoimunit)
- žádoucí formou je **GvL** (reakce štěpu proti leukemickým buňkám)

Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní onemocnění



Etiologie

- široké spektrum chorob vzniklých na podkladě **autoagrese**
 - cca 80 klinických jednotek (postihují 2-5 % populace)
- chronické poškozování tkání a orgánů imunitou namířenou **proti vlastním Ag**
 - auto-Ig, či autoreaktivní T-lymfocyty
- **idiopatické** mechanismy vzniku s vlivem vnitřních i zevních faktorů
 - **genetická predispozice** = vliv RA, častěji ♀, spojitost s HLA a polymorfizmy cytokinů
 - **vliv prostředí** = mikroorganismy (streptokoky, viry), poškození tkání, stres, léky, UV
 - vedou k **narušení autotolerance** (odstraňování a- a autoreaktivních klonů)

Autoimunitní onemocnění



Patogeneze

1) centrální autotolerance

- primární orgány imunitního systému (thymus, KD)
- **negativní selekce** = indukce apoptózy T-lymfocytů afinních k MHC I (klonální delece)
- **pozitivní selekce** = ponechání klonů lymfocytů s nízkou afinitou k MHC I + receptor editing B-lymfocytů a tvorba Treg-lymfocytů

2) periferní autotolerance

- sekundární orgány imunitního systému (LU, tonzily, slezina MALT)
- **klonální delece** = eliminace atoreaktivních klonů apoptózou (též negativní selekce)
- **anergie** = inaktivace lymfocytů, kterým APC nedodá kostimulační signál k MHC II. Ag
- **ignorance** = AutoAg exprimovány v podprahovém množství, jež neaktivuje receptory
- **suprese** = potlačení autoagrese tlumivými cytokiny, Ig, Treg/NK-T-lymfocyty, APC...

3) imunologická privilegia

- bariérové orgány (mozek, varlata, thymus, rohovka...)

Autoimunitní onemocnění



Patogeneze

- možnosti **narušení autotolerance**:

1) změna (modifikace) Ag

- remodelací změněn charakter Ag

2) zkřížená reaktivita (mikrobiální mimikry)

- mezi AutoAg (MHC I), který je podobný cizorodému Ag (MHC II)

3) polyklonální aktivace B-lymfocytů

- defektní nacílení na různé epitopy Ag

4) odhalení kryptických Ag / epitopů

- při poškození tkání odkryty AutoAg, které nemají navozenou autotoleranci

5) monogenetické defekty

- vzácné čistě dědičné autoimunity
- defekt vývoje Treg-lymfocytů (FoxP3 protein u IPEX syndromu), apoptózy lymfocytů (ALPS)

Autoimunitní onemocnění



Klinika

- **monoorgánová** postižení (orgánově specifické jednotky viz **speciální patologie**)

1) štítná žláza

- Hashimotova thyreoidita, Graves-Basedowova choroba

2) hematopoetický systém

- ITP, autoimunitní hemolytická anemie, agranulocytóza...

3) kosterní svaly

- myasthenia gravis, IMNM...

4) GIT

- atrofická gastritida (perniciózní a.), autoimunitní hepatitida, PBC, PSC, DM I, IBD?

5) močový systém

- membranózní glomerulopatie, IgA glomerulopatie, Goodpastureův syndrom...

6) kožní systém

- psoriáza, pefigus vulgaris, bulózní pemfigoid, dermatitis herpetiformis...

7) kardiovaskulární systém

- autoimunitní myokarditida...

8) CNS

- RS, Guillain-Barré syndrom, ADEN...

Autoimunitní onemocnění



Klinika

- **systemová** postižení (postihují víc orgánů = předmětem **obecné patologie**)

1) kolagenózy (smíšená onemocnění pojiva)

1) SLE (+ antifosfolipidový syndrom, Sjögrenův syndrom)

2) sklerodermie

3) dermatomyozitida / polymyozitida (**viz prof. Zámečník**)

2) autoimunitní "arthritidy" (**viz prof. Kodet**)

1) RA

2) Seronegativní arthritidy

- Bechtěrevova nemoc, Reiterův syndrom

3) chronická Lymeská borrelióza

3) revmatická horečka (**viz prof. Kodet**)

4) IgG4 choroba (**viz Dr. Chmelová**)

5) systémové ANCA+ vaskulitidy (**viz Dr. Soukup**)

SLE



Etiologie

- **multisystémová** autoimunitní choroba
 - dřív fatální do 2 let, nyní 95 % přežití 5-ti let
- vznik široce zasahujících **Auto-Ig**
 - anti- nukleární (ANA), DNA (dsDNA), histonové, cytoplazmatické, endotelové, erytrocytární, lymfocytární, destičkové...
- vliv vnitřní i zevní faktory
 - **genetická predispozice** = ♀ pohlaví, černá a asijská rasa
 - **vliv prostředí** = léky (Isoniazid, Hydralazin, Penicilamin), UV

SLE



Patogeneze

- rozvoj **II.** (cytotoxické) a **III.** (imunokomplexové) imunopatologické reakce
 - hyperreaktivita B-lymfocytů s ADCC a ukládáním imunokomplexů (aktivují PMN)
 - vzniká **intersticiální fibrinózní zánět**

SLE



Klinika

- multiorgánové postižení s obrovskou **pestrostí** příznaků
 - **akutní** (i fulminantní), či **chronická** manifestace s atakami a remisemi

1) celkové

- horečky, únava, hubnutí, slabost
 - serologie+ Ig

SLE



Klinika

2) lokální (orgánové)

- **kožní** = malar ("motýlovitý erytém"), fotosenzitivita, eflorescence (hlavně chronické)
- **muskuloskeletální** = arthritida, aseptické nekrózy, myozitidy
- **renální** = 80 % postižení (6 tříd poškození)
- **serózy** = nehnisavá (poly)serozitida
- **srdce** = Libman-Sacks endokarditida (verukózní), vaskulitida, myo- a perikarditida
- **GIT** = autoimunitní "lupus hepatitida", pankreatitida, enteritida
- **hematopoetické** = **cytopenie**, koagulopatie, lymfadenopatie
 - + **antifosfolipidový syndrom** = trombofilie = žilní i tepenné trombózy (klinika lokální)
- **respirační** = **plicní fibróza**, pneumonitida
- **CNS** = variabilní, neurologická postižení, **CMP**

SLE



Klinika

2) lokální (orgánové)

Sjögrenův syndrom

- autoimunitní zánět **slzných** a **slinných** žláz
 - **primární** = samostatně
 - **sekundární** = asociace se SLE, RA (častěji)
 - Autolg proti ribonukleoproteinovým Ag SS-A(Ro) a SS-B(La)
- vzniká **sicca syndrom** → orgánové postižení (ledviny, SŽ, pankreas) → lymfom
 - keratoconjunctivitis sicca a vysychání očí (**xeroftalmie**) až léze rohovky
 - vysychání ústní sliznice (**xerostomie**) až eroze, fisury, ulcerace

SLE



Morfologie

1) kožní

- v **epidermis** degenerace (atrofie, hyperkeratóza, setření junkce, vakuoly, vezikuly...)
- v **dermis** lymfocytární zánětlivý infiltrát, fibrinoidní dystrofie až nekróza, jizvení
 - v **IF** IgG depozita v degenerované BM (imunokomplexy)

2) orgánová

- v **intersticiu** lymfoplazmocytární zánět + fibrinoidní dystrofie až nekróza (a jizvení)
 - přítomná vaskulitida (arteriolo- až arteritida)
 - **LE buňky** (mikro- i makrofágy s nehomogenním chromatinem poškozeným ANA)
 - **LE tělíška** (zbytky karyorektických jader)
- v **ledvinách** velká depozita IgG v BL glomerulů ("drátěné kličky")
 - v **IF** depozita Ig, C3, **c1q** (imunokomplexy)

Sklerodermie



Etiologie

- **multisystémová** autoimunitní choroba
 - prognózu udává postižení vnitřních orgánů
- **idiopatický** vznik dysregulace imunity
 - ústí v **jizevnaté změny** kůže +/- vnitřních orgánů
- vliv vnitřní i zevní faktory
 - **genetická predispozice** = ♀ pohlaví, černá rasa
 - **vliv prostředí** = expozice chemikáliím

Sklerodermie



Patogeneze

- vývin **3 základních postižení:**

- **vaskulopatie** = alterace endotelu s fibrotickou remodelací cévní stěny a ischemií
- **aktivace imunity** = Ig proti DNA-topoizomeráze, anticentromerické Ig...
- **extenzivní fibróza** = aktivace fibroblastů a fibróza / sklerotizace

Sklerodermie



Klinika

- název podle postižení kůže s typickým průběhem
 - **zánět** (erytém s "pomerančovou kůží") → **skleróza** (fibrotizací zmnožení kolagenu)
 - **atrofie** epidermis (vzniká obraz charakteristické "*pergamenovité kůže*")

Sklerodermie



Klinika

1) lokalizovaná forma (*scleroderma circumscripta, morphea*)

- fibróza **kůže** distálně (končetin a obličeje)
 - "pergamenovitá kůže", zobákovitý nos, hypomimie, "en coup de sabre" (seknutí šavlí), ulcerace až akroosteolýza ("drápovité prsty"), Raynaudův fenomén, depigmentace...
- i zde možný vznik plicní hypertenze

Sklerodermie



Klinika

2) difuzní forma (*sclerodermia diffusa*)

- fibróza **kůže** proximálně (pletence, trup) + **viscerální** postižení
 - **kožní** postižení rozsáhlá až "krunýřovitý hrudník"
 - **viscerální** postižení variabilní (hlavní ledviny, myokard, jícen a **plíce**)
- dřív vyčleněna klinická manifestace **CREST syndromu**
 - **C** = kalcinóza (ukládání Ca solí do kůže a orgánů)
 - **R** = Raynaudův fenomén (vazoneuróza: zbělení → zčervenání → zmodrání prstů)
 - **E** = ezofageální reflux
 - **S** = sklerodaktylie (flekční kontraktura)
 - **T** = teleangiektázie

Sklerodermie



Morfologie

1) kožní

- **epidermis** atrofická
- **dermis** edematózní s nehnisavým zánětem až hyalinizace + atrofie až ztráta adnex

2) orgánová

- **fibrotizace** + **lymfocytární** zánět v intersticiu
 - cibulovité rozšíření **cévní stěny** (fibróza tunica intima)
 - obraz udává **topika** = plicní fibróza, fibróza submukózy jícnu, "nefroskleotické" změny ledvin (i maligní), myokarditida

Imunodeficiencia

Imunodeficiency



Etiologie

- **snížená** reaktivita imunity na antigenní podněty
- příčiny jsou **primární**, či **sekundární**
 - primární = **vrozené** defekty složek nespecifické / specifické imunity
 - sekundární = **získané** defekty (CHT, stárnutí, malnutrice, HIV, choroby KD...)

Imunodeficiencie



Patogeneze

- u **primárných** závisí na konkrétnom vrozenom defekte
- rozpoznáno cca **100 jednotek** (výčet nejdůležitějších viz učebnice):
 - izolovaný IgA deficit, CVID, X-vázaná Brutonova agamaglobulinémie, hyper IgM syndrom, DiGeorgeův syndrom, deficiencie komplementu, SCID

Imunodeficiency



Klinika

- manifestace zpravidla v **dětství** (novorozenci až kojenci)
 - v dospělosti odhaleny jen lehké formy
- dochází k **náchylnosti k infekcím**
 - časté rekurující infekty včetně oportunních patogenů a neprospívání
 - také rizika autoimunit a alergií
- variabilní **závažnost**
 - **lehké** časté (1 / 500 narozených)
 - **těžké** vzácné (naštěstí)

Použitá literatura

- ZÁMEČNÍK, Josef. Patologie 1-3. 1. vydání, LD, s.r.o. - PRAGER PUBLISHING, 2019.
- BUJA, Maximilian; NETTER, Frank. Netter's Illustrated Human Pathology. 2. vydání, Elsevier Inc, 2014.
- <https://ucebnice-patologie.cz/>
- materiály a fotografie as. MUDr. Márii Chadimové (ÚPMM FNM a 2. If UK)
- ZÁMEČNÍK, Josef. Časopis československá patologie a soudní lékařství
- HOŘEJŠÍ, Václav; BARTŮŇKOVÁ, Jiřina. Základy imunologie. 4. vydání, Nakladatelství Triton, 2009.
- STEJSKAL, Josef. Obecná patologie v poznámkách. 2. vydání. Nakladatelství Karolinum, 2005.
- POVÝŠIL, Ctibor; ŠTEINER, Ivo. Obecná patologie. 1. vydání. Nakladatelství Galén, 2011.
- BALKO, Jan; TONAR, Zbyněk; VARGA, Ivan. Memorix histologie. 1. vydání. Nakladatelství Triton, 2016.