

OBSAH

12. Patologie imunitního systému

12.1. Imunopatologické reakce (hypersensitivita)

- 12.1.1. *Klasifikační kritéria imunopatologických reakcí*
 - 12.1.1.1. *Imunopatologie z hlediska původu antigenu*
 - 12.1.1.2. *Hypersensitivita z hlediska zapojení lymfocytů*
 - 12.1.1.3. *Hypersensitivita z hlediska celkového mechanismu*
- 12.1.2. *Příklady onemocnění způsobených hypersensitivitou I. typu*
 - 12.1.2.1. *Astma (lat. asthma bronchiale)*
 - 12.1.2.2. *Kopřivka (lat. urticaria)*
 - 12.1.2.3. *Atopický ekzém*
 - 12.1.2.4. *Anafylaktický šok*
- 12.1.3. *Příklady onemocnění způsobených hypersensitivitou II. typu*
 - 12.1.3.1. *Grave-Basedova nemoc (hyperthyreóza)*
 - 12.1.3.2. *Myasthenia Gravis*
 - 12.1.3.3. *Celiakie (celiakální sprue)*
 - 12.1.3.4. *Pemfigus vulgaris*
- 12.1.4. *Příklady onemocnění způsobených hypersensitivitou III. typu*
 - 12.1.4.1. *Systemický lupus erythematoses (SLE)*
 - 12.1.4.2. *Vaskulitidy*
- 12.1.5. *Příklady onemocnění způsobených hypersensitivitou IV. typu*
 - 12.1.5.1. *Roztroušená skleróza (sclerosis multiplex)*
 - 12.1.5.2. *Diabetes mellitus I. typu (cukrovka, úplavice cukrová)*
 - 12.1.5.3. *Revmatoidní artritida*
 - 12.1.5.4. *Idiopatické střevní záněty*
 - 12.1.5.5. *Kontaktní dermatitida*
 - 12.1.5.6. *Psoriáza (lupénka)*
 - 12.1.5.7. *Thyroidida Hashimotova typu*

12.2. Imunodeficience

- 12.2.1. *Vrozené (primární) imunodeficience*
 - 12.2.1.1. *Defekty nespecifické imunity*
 - 12.2.1.2. *Protilátková imunodeficience*
 - 12.2.1.3. *Kombinovaná imunodeficience B a T lymfocytů*
 - 12.2.1.4. *Defekty aktivace a funkce T lymfocytů*
- 12.2.2. *Získané (sekundární) imunodeficience*
 - 12.2.2.1. *Imunodeficience jako biologický důsledek jiného onemocnění*
 - 12.2.2.2. *Imunodeficience jako následek terapie jiného onemocnění*

12. Patologie imunitního systému

Selhání funkce imunitního systému můžeme rozdělit do dvou kategorií: V případě **hypersensitivity** (imunopatologické reakce) různé složky imunitního systému reagují neadekvátně, tj. s přehnanou intenzitou a často proti neškodným nebo vlastním antigenům. V případě **imunodeficiency**, je naopak některá ze složek systému oslabená nebo úplně chybí.

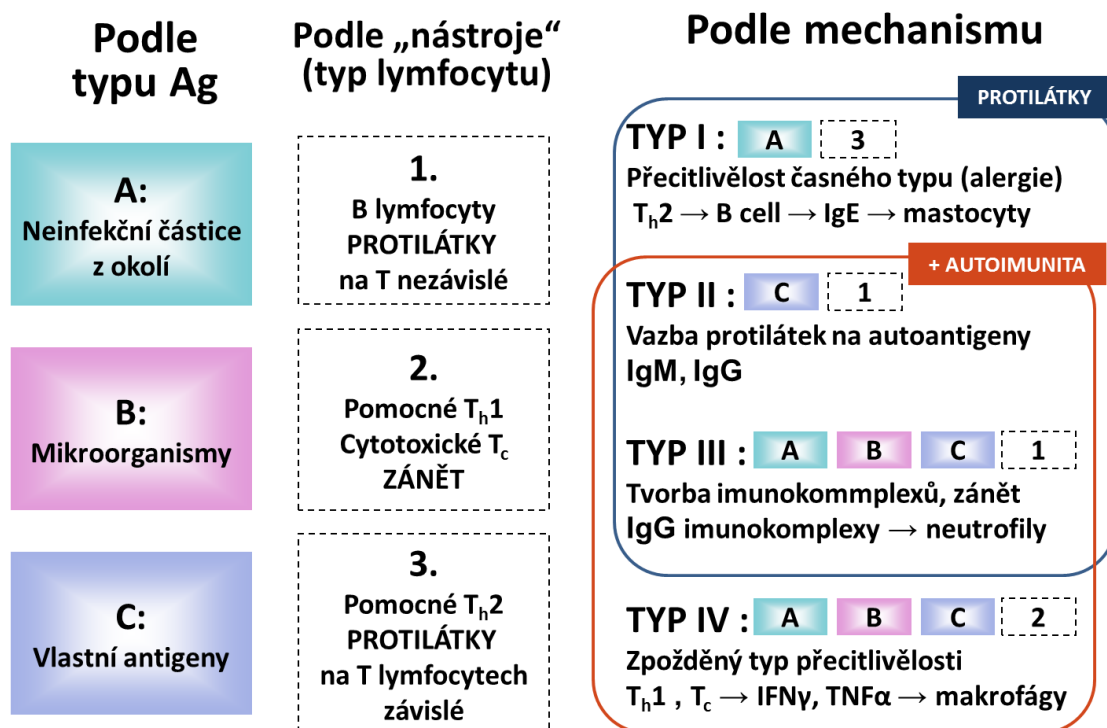
12.1. Imunopatologické reakce (hypersensitivita)

Mechanismy, kterými imunitní systém disponuje při obraně organismu, mohou být dvousečnou zbraní. Stále častěji se setkáváme s tím, že místo aby imunitní systém organismus chránil, vymyká se zcela kontrole a iniciuje naopak sebepoškozující reakce. K takové situaci dochází, pokud složky imunitního systému reagují příliš silně, proti neškodným environmentálním antigenům nebo dokonce proti vlastním buňkám.

12.1.1. Klasifikační kritéria imunopatologických reakcí

Imunopatologické (hypersensitivní) reakce můžeme posuzovat podle různých klasifikačních kritérií:

- Podle typu antigenu, který hypersensitivní reakci iniciuje
- Podle primárního „nástroje“ (typu lymfocytů), kterým je hypersensitivní reakce započata
- Podle celkového mechanismu účinku hypersensitivní reakce – tradiční, nejčastěji používané členění



Obr. 12.1. Různé klasifikační pohledy na imunopatologické reakce:

S ohledem na typ antigenu, který patologii iniciuje, rozlišujeme hypersensitivitu proti vnějším neinfekčním částicím (alergie, „A“) a infekčním antigenům („B“), a reakce proti vlastním antigenům (autoimunita, „C“). Z hlediska typu primárně zapojených lymfocytů můžeme rozlišit patologie aktivovanou B lymfocyty produkujícími protilátky na T lymfocytech nezávislé („1“), patologie iniciované zánětlivými T_{h1} a cytotoxickými lymfocyty („2“), a reakce iniciované T_{h2} a následně protilátkami na T lymfocytech závislé („3“). Tradičně jsou pak hypersensitivity klasifikovány podle celkového mechanismu do čtyř základních kategorií (I. – IV.), přičemž typy I.-III. jsou spojeny s protilátkami a typy II.-IV. mají často autoimunitní charakter.

12.1.1.1 Imunopatologie z hlediska původu antigenu

Atopie, alergie

Pokud je patologie vyvolána **neinfekčním neškodným antigenem vnějšího původu**, mluvíme o **atopii** resp. **alergii** (obr. 12.4). Takový antigen, který nežádoucí reakci vyvolá, označujeme jako **alergen**. Jedná se o selhání imunitní tolerance, které má multifaktoriální příčiny (dědičnost, neuroendokrinní regulaci, složení stravy, mikrobiální podněty, léky aj.). Termíny alergie a atopie bývají někdy používány jako synonyma, jindy jako dvě formy přecitlivělosti a někde je atopie uváděna jako druh alergie. The UCB Institute of Allergy¹ vymezuje pojmy atopie a alergie následovně:

- **Atopie** vyjadřuje **genetickou dispozici** produkovat nadměrné množství IgE protilátek proti neinfekčním environmentálním antigenům (např. pyl, složky potravin, prach, roztoči, chlupy aj.). Člověk s touto genetickou dispozicí (získanou od jednoho popř. obou rodičů) je označován jako „atopik“. Atopik má geneticky podmíněnou dispozici ke zvýšené citlivosti k některým alergenům; tato přecitlivělost se však nemusí vždy klinicky projevit.
- **Alergie je lékařský termín**, vyjadřující klinické projevy přecitlivělosti, které se vyvíjí při kontaktu s určitým alergenem.

Alergik je tedy vždy atopikem (alergie vzniká na podkladu atopie), avšak u atopika se ne vždy musí vyvinout alergické reakce. Atopii, která se neprojevuje klinickými příznaky, lze prokázat pouze alergickým kožním testem (obr. 12.2).



Obr. 12.2. Alergické testy:

a) kožní alergický subkutánní test na předloktí (Wikimedia Commons, autor Wolfgang Ihloff); b) kožní alergický subkutánní test na zádech; (Wikimedia Commons); c) alergické epikutánní test (Wikimedia Commons).

K nejběžnějším alergenům patří **potravinové alergeny** (ryby a mořští korýši, ořechy, soja, vajíčka- hl. proteiny bílku, ovoce -více čerstvé); **léky** (penicylin, aspirin, ibuprofen aj.), **pyl**, **latex**, **prach**, **zvířecí srst**, **roztoči** aj (obr. 12.3).

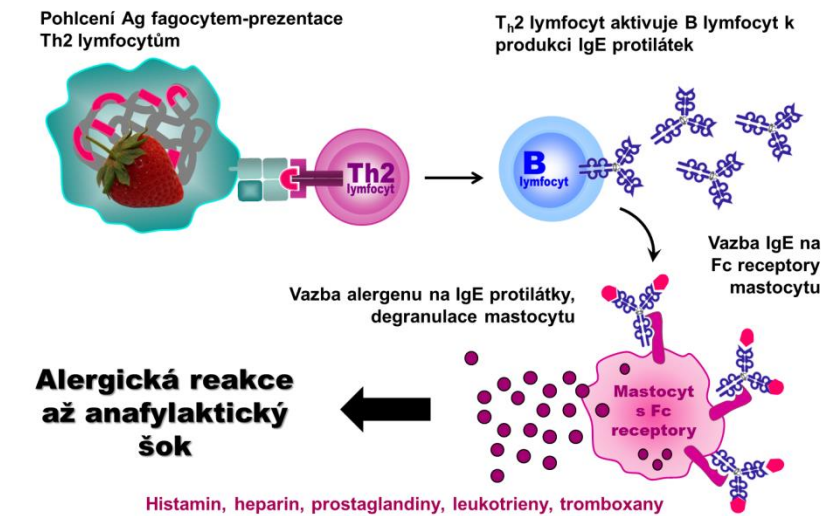


Obr. 12.3. Roztoči (lat. Acari, řád pavoukoců):

Druhově velmi rozmanitá skupina drobných, pouhým okem většinou neviditelných členovců. Mnozí žijí synantropně v domácích textilích a prachu. Někteří (r. *Dermatophagoides*), mohou způsobovat silné alergie.

¹ The UCB Institute of Allergy (www.theucbinstituteofallergy.com). UCB (Union Chimique Belge) je nadnárodní biofarmaceutická společnost zal. 1928 v Bruselu a zabývající se výzkumem léčiv v oblasti imunitních a nervových onemocnění.

Alergické projevy mohou být buď lokální nebo mohou zasáhnout celý organismus (tzv. anafylaktický šok, ∞ Kap. 3.4 – Zánět). Typickými lokálními projevy jsou kožní vyrážky, svědění, pálení, otoky a zvýšená sekrece sliznic (nos, oči).

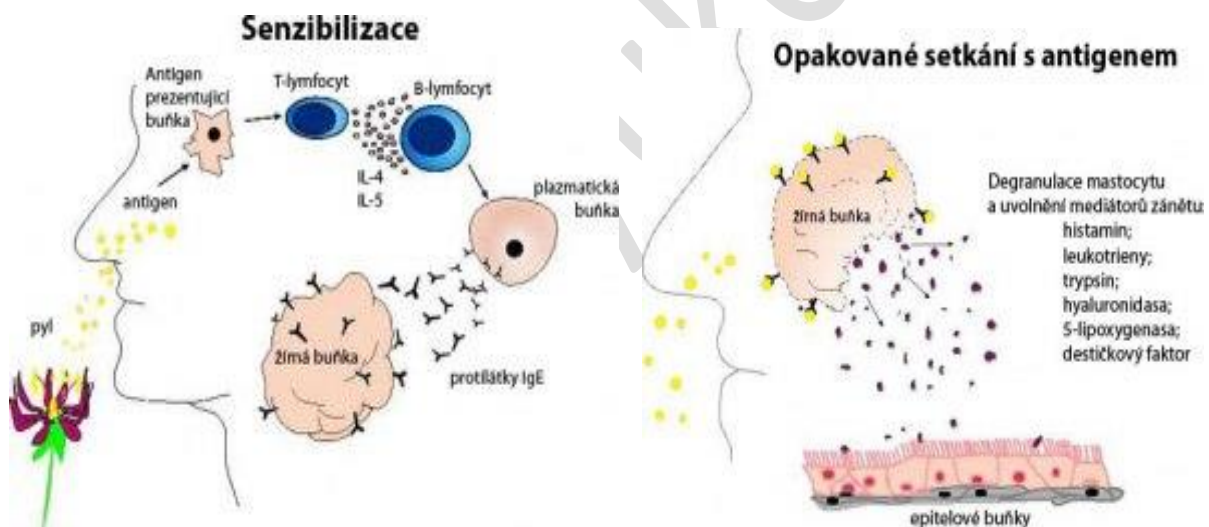


Obr. 12.4. Alergie:

a) Obecné princip vzniku alergické hypersensitivity na buněčné úrovni: neinfekční environmentální Ag je po pohlčení fagocytem prezentován Th2 lymfocytům, které aktivují B lymfocyty k produkci IgE protilátek na Th závislých. IgE protilátky po navázání na mastocyty a Ag vyvolávají degranulaci mastocytu a uvolnění látek vyvolávající zánět.

b) první fáze vzniku pylové alergie (tzv. senzibilizace). c) alergická reakce (degranulace mastocytů) při opakovaném setkání s alergenem.

a)



b)

c)

Autoimunita

Pokud je imunitní reakce namířena **proti vlastním tkáním**, mluvíme o tzv. autoimunitním onemocnění, kdy iniciačním antigenem je molekula vlastních tkání.

Jedná se o onemocnění imunitního systému, při kterém dochází k **selhání schopnosti rozlišit látky cizorodé od látek vlastního těla**. Dochází ke vzniku lymfocytů s autoreaktivními receptory a tvorbě protilátek proti vlastním tkáním. Autoimunita zahrnuje hypersensitivitu II.-IV. typu. Podobně jako u alergií má autoimunita řadu příčin:

- **Genetická predispozice.** Např.

- *Chybné geny resp. exprese MHC proteinů.* Chybná exprese MHC proteinů II. Třídy na štítné žlázy² je příčinou Graves- Basedowovy choroby. Na thyrocytech se MHC-II. Exprimují patologicky; tyto buňky pak mohou prezentovat antigen, a navodí tvorbu protilátek proti receptoru pro tyreotropní hormon. Tyto autoprotilátky pak falešně stimulují štítnou žlázu k nadprodukcii tyroxinu-hypertyreóza.
- *Molekulární mimikry-zkřížená reaktivita.* Sekvence AMK cizího a vlastního epitopu jsou velmi podobné. Ig proti cizímu epitopu pak zkříženě reagují i s vlastními epitopy (poststreptokokové infekce-protilátky proti hemolytickým streptokokům reagují i s myozinem srdečního svalu)
- **Zevní vlivy.**
 - *Infekční agens.* Tomuto faktoru je přisuzován největší podíl na vzniku autoimun. chorob, přesto, že zatím není žádné agens přímo asociováno se vznikem určité autoim. choroby. K propuknutí nemoci může dojít dlouho od prodělání infekce. Virus Epstein-Barr (EBV) je polyklonálním aktivátorem B-lymfocytů, které pak produkují autoprotilátky.
 - *Léky.* Některé léky mohou za určitých okolností modifikovat vlastní antigeny tím, že se na ně vážou a vytvářejí tak nové determinanty. Např. postižení červených krvinek nebo acetylcholinového receptoru na nervosvalovém spojení (myasthenia gravis, způsobená D-penicilaminem)
 - *Poranění/poškození tkání.* – mohou odhalit imunitě dosud „skryté“ tkáně, proti kterým se proto při ontogenezi nevytvořila tolerance. Tzv. sekvestrované antigeny jsou za normálních okolností od imunitního systému izolovány fyziologickou překážkou (např. čočka, rohovka, myelinový obal nervových vláken). Při poškození integrity tkáně může pak dojít ke kontaktu dosud izolovaných částí: např. při roztoušené skleróze vznikají Ig proti zásaditému proteinu myelinu při poškození obalu.
- **Stresové, hormonální a další faktory.** Vliv těchto faktorů podporuje fakt, že choroby jsou častější u žen³, k rozvoji dochází k pubertě a zlepšení nebo zhoršení průběhu během těhotenství (vliv pohlavních hormonů); po porodu při vyšší hladině estrogenu dochází ke zhoršení stavu, protože imunitní systém se stává citlivější; progesteron naopak stav některých chorob zlepšuje (revmatoidní artritida, tyreoiditida, naopak systémový lupus se zhoršuje)

Autoimunitních choroby můžeme rozdělit na:

Orgánově specifické, kdy jsou autoprotilátky nebo autoreaktivní T lymfocyty namířeny proti specifickým antigenům konkrétních tkání. Např. poškození Langerhansových ostrůvků pankreatu vyvolává *Diabetes I. typu*, poškození štítné žlázy vyvolává *Graves-Basedowovu chorobu*, některé *glomerulonefritidy* nebo *hepatitidy*.

Orgánově nespecifické (často **systémové**), kdy jsou autoprotilátky namířeny proti obecným buněčným nebo subcelulárním strukturám (např. DNA, mitochondriím). Postiženo bývá více orgánů, často cévy (tzv. vaskulitidy), klouby, kůže, ledviny. Např. *systémový lupus erythematoses* (SLE) vzniká autoreaktivitou s DNA.

12.1.1.2. Hypersensitivita z hlediska zapojení lymfocytů

Podle toho, který typ lymfocytů popř. protilátek je primárně za „nastartování“ patologie zodpovědný, lze hypersensitivitu dělit na:

² Fyziologicky jsou MHC-II exprimovány jen na profesionálně fagocytujících buňkách

³ např. hyperthyreóza se vyskytuje v poměru ženy:muži-7:1

- Patologie založené na **přírozených protilátkách IgM a IgG** (protilátky na T lymfocytech nezávislé). Jedná se o reakce vycházející primárně z *patologie B lymfocytů* resp. jejich produktů. Patří sem hypersensitivita II a III typu.
- Patologie založené na **IgE protilátkách** (na T lymfocytech závislých). Jedná se *primárně o patologii T_H2 lymfocytů*, které následně aktivují B lymfocyty k produkci IgE protilátek. Patří sem hypersensitivita I. typu
- Poškození **vyvolané zánětem popř. cytotoxicitou**, kdy se primární patologie týká především *zánětlivých T_H1 nebo cytotoxických T_c lymfocytů*. Patří sem hypersensitivita IV. typu.

12.1.1.3. Hypersensitivita z hlediska celkového mechanismu

Hypersensitivita I. typu:

Patologie je vyvolaná **aktivací IgE protilátek a mediátory žírných buněk (mastocytů)**. Jedná se o nejběžnější typ imunopatologické reakce na neškodné (neinfekční) antigeny vnějšího prostředí, nazývané **alergeny**. Patologii nazýváme také jako **přecitlivělost časného typu**. Patří sem:

- Atopie (alergická rýma, astma, ekzém, potravinové alergie, alergická kopřivka a alergický angioedém)
- Anafylaktický šok (systémová, život ohrožující alergická reakce)

Hypersensitivita II. Typu:

Patologie je vyvolána **vazbou autoprotilátek IgG a IgM na membránové Ag zpravidla vlastních buněk**:

Oponizace *mobilních buněk* (aktivace buněk s Fc receptorem → fagocytóza, cytotoxicita):

- Hemolytická autoimunitní anémie (vazba protilátek na Ag erytrocytů)
- Trombocytopenie (vazba protilátek na Ag trombocytů)
- Hemolýza inkompatibilní transfúze

Vazba *buňky fixované v tkáních*, např. na buněčné receptory hormonů nebo neurotransmiterů a jejich stimulace/inhibice

- Myasthenia gravis (inhibice rec. Ach nervosvalové ploténky – slabost, paralýza)
- Graves-Basedova nemoc (stimulace TSH rec. epitelových buněk štítné žlázy)

Hypersensitivita III. typu:

Patologie je vyvolána vazbou IgG na volné (solubilní) antigeny a následnou **tvorbou imunokomplexů, které se usazují v tkáních**. Imunokomplexy se mohou tvořit s širokým spektrem antigenů různého původu:

- Exoantigeny: např. při vakcinaci protilátkami (vznik tzv. sérové nemoci)
- Endoantigeny: DNA, RNA, histony např. z apoptických buněk (*Systemic lupus erythematosus*)

Imunokomplexy se ukládají do tkání, nejčastěji do stěn drobných cév, kde aktivují komplement⁴. Ten se podílí na chemotaxi leukocytů a rozvoji lokálního zánětu, který tkáň poškozuje. Vznikají tak např. zánět ledvin (glomerulonefritida), kloubů (artritida), kůže (vyrážka), zánět cév (vaskulitida).

Hypersensitivita IV. typu:

Patologie způsobená **aktivací autoreaktivních klonů $CD^{4+} T_H1$ lymfocytů**, a následnou stimulací zánětlivých reakcí a makrofágů prostřednictvím IFN- γ (delayed type hypersensitivity). Hypersensitivita IV. typu je také spojena s **aktivací autoreaktivních klonů $CD^{8+} T_c$ lymfocytů**, které pak mohou přímo poškozovat buňky. Příkladem jsou následující patologie:

- Diabetes I. typu (insulin dependent diabetes) → zánět a destrukce buněk Langerhansových ostrůvků
- Roztroušená skleróza (multiple sclerosis) → T lymfocyty jsou aktivovány Ag myelinem a stimulují makrofágy k jeho destrukci

⁴ Skupina sérových proteinů aktivující lokální zánětlivou reakci

- Revmatoidní artritida → částečně popř. zcela způsobená aktivací T lymfocytů neznámým Ag synoviální tekutiny kloubů
- Crohnova nemoc → jednou z předpokládaných příčin je aktivace T lymfocytů autoantigeny střeva a mikrobiálními střevními antigeny
- Hashimotova thyreoiditida – zánětlivé onemocnění štítné žlázy
- Kontaktní dermatida

12.1.2. Příklady onemocnění způsobených hypersensitivitou I. typu

12.1.2.1. Astma (*lat. asthma bronchiale*)

Klíč: Typ hypersensitivity: I

Atopie

Primární patologie Th2 lymfocytů a stimulace IgE protilátek

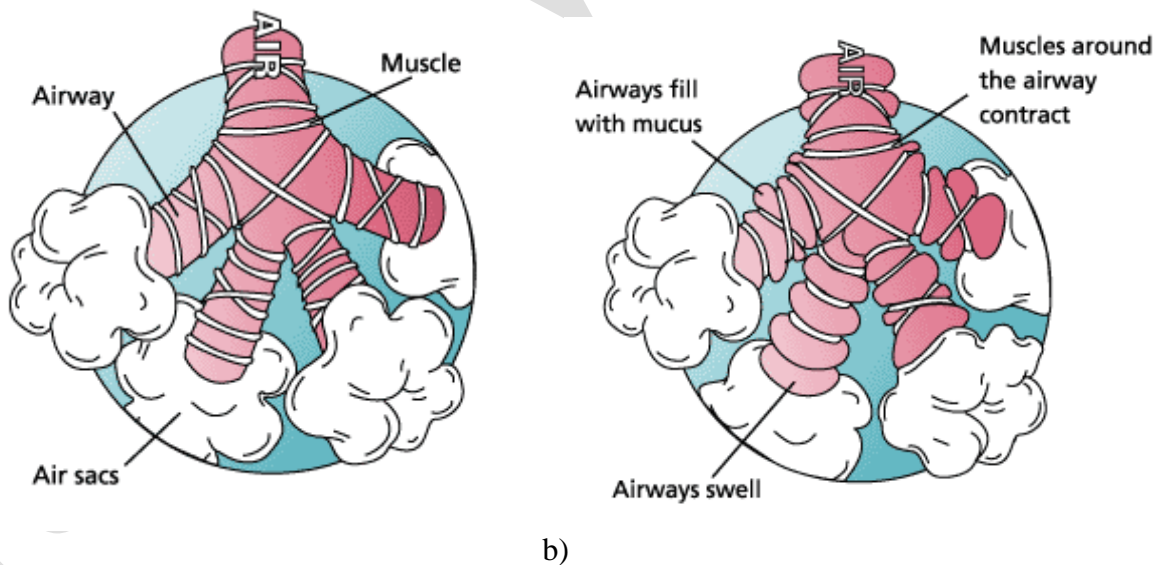
Rozsah: lokální (respirační soustava) až systémový

Astma⁵ je dlouhodobý zánět sliznice dýchacích cest, při kterém dochází ke zúžení průchodnosti průdušek (tzv. bronchospasmus, bronchokonstrikce) – obr. 12.5. Průchodnost průdušek je omezena:

- Vazokonstrikcí hladkého svalstva kolem průdušek
- Zvýšenou sekrecí hlenů na respirační sliznici
- Otokem dýchací sliznice

Alergeny vyvolající akutní vazokonstrikci dýchacích cest a záchvat dušnosti:

- Vnější alergen (pyl, prach, zvířecí srst, roztoči aj.)
- Nervové a psychické vlivy (bronchokonstrikce zprostředkovaná volnými nervovými zakončeními v průduškách)



Obr. 12.5 Astma

a) Terminální průdušky před astmatickým záchvatem (normální průchodnost); b) vazokonstrikce průduškových svalů, otok a tvorba sekretu při aktivaci alergenem.

⁵ Asthma = dušnost

12.1.2.2. Kopřivka (*lat. urticaria*)

Klíč: Typ hypersensitivity: I
Atopie
Primární patologie Th2 lymfocytů a stimulace IgE protilátek
Rozsah: lokální – kožní

Nejběžnější typ hypersensitivity I. typu. Kožní onemocnění (jeden z typů dermatitidy⁶), projevující se červenými pupínky až puchýři, proměnlivého vzhledu v čase (obr. 12.6), svěděním popř. pálení. Podle příčiny existuje řada morfologických forem. Může být akutní nebo chronická.

Nejčastější příčinou jsou alergické reakce na:

- Léky – aspirin, penicilin, ibuprofen aj.
- Potravinové alergeny – ořechy, ryby, ovoce (např. jahody), mléko,

Kopřivka může vzniknout i z jiných příčin než imunologických (např. fyzikální, chemické).



Obr. 12.6 Kopřivka

Kožní projevy kopřivky na různých částech těla

12.1.2.3. Atopický ekzém

Klíč: Typ hypersensitivity: I
Atopie
Primární patologie Th2 lymfocytů a stimulace IgE protilátek
Rozsah: lokální, kožní

Dermatitida typická u dětí. Načervenalé svědivé kožní léze, suchá kůže (obr. 12.7). Často spojená s potravinovými alergeny (např. mléko, ovoce aj.). Příčina však může být i neimunologická



Obr. 12.7 Atopický ekzém

12.1.2.4. Anafylaktický šok

Klíč: Typ hypersensitivity: I
Atopie
Primární patologie Th2 lymfocytů a stimulace IgE protilátek
Rozsah: systémový, život bezprostředně ohrožující stav

⁶ Z lat. *dermatitis*, tj. obecně zánět kůže

Anafylaktický šok je systémová alergická reakce na neinfekční alergen⁷. Jedná se o stav bezprostředně ohrožující život pacienta. Vzniká při aleregenem aktivovaném masivním uvolnění mediátorů (histamin, prostaglandiny aj.) do krve a celého těla. Tím dochází k následným systémovým reakcím:

- **Poklesu krevního tlaku:** vyvolán vazodilatací hladkého svalstva cév a únikem tekutiny z krve do tkání zvýšenou průchodností kapilár. Při poklesu tlaku se zhoršuje prokrvení orgánů a hrozí jejich kolaps
- **Tachykardie** – zvýšením tepové frekvence je kompenzován pokles tlaku a srdečního výdeje
- **Otoky sliznic** (především dýchacího traktu), popř kůže a dalších orgánů
- **Omezení průchodnosti dýchacích cest** – bronchospasmus a laryngospasmus vyvolán kontrakcí hladké svaloviny
- **Dermatitida** - kopřivka

12.1.3. Příklady onemocnění způsobených hypersensitivitou I. typu

12.1.3.1. Grave-Basedowa nemoc (hyperthyreóza)

Klíč: Typ hypersensitivity: II

Autimunita

Primární patologie: vazba protilátek IgG a IgM na antigeny štítné žlázy

Rozsah: primárně štítná žláza, následně systémové projevy

Autoimunitní onemocnění charakteristické **tvorbou autoprotilátek k receptoru TSH⁸** hormonu na povrchu buněk štítné žlázy. Za fyziologických podmínek TSH hormon stimuluje štítnou žlázu k sekreci metabolických hormonů thyroxinu (T4) a trijodotyrosinu (T3). Koncentrace TSH je pak zpětnovazebně regulována. V případě Grave-Basedowy nemoci autoprotilátky imitují funkci TSH hormonu a stimuluje sekreci hormonů štítné žlázy. Koncentrace protilátek však není nijak regulována, takže dochází ke stálé **stimulaci štítné žlázy a tím k nadprodukcí hormonů T4 a T3 (hyperthyreóza)**. Typické projevy hyperthyreózy:

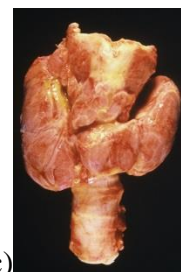
- Vystupňování bazálního metabolismu (neklid, nespavost, pocení, hyperaktivita, hubnutí, svalová slabost)
- Tachykardie spojená s periferní vazodilatací (maximální prokrvení kůže)
- Zbytnění pojivové tkáně (↑ kolagenu) v okohybných svalech a vzniku projevu tzv. „vypoulených očí“ (12.8. a)
- Zvytnění tkáně štítné žlázy a vznik tzv. strumy (obr. 12.8. b,c)



a)



b)



c)

Obr. 12.8 Projevy hyperthyreózy

a) vypoulené oči v důsledku zbytnění okohybných svalů; b) vnější projev zbytnění štítné žlázy; c) patologický pitevní nález zvětšené štítné žlázy.

⁷ Septický šok je analogická systémová reakce na infekční částici

⁸ TSH-thyreotropní hormon (thyreotropin) tvořený 201 AMK a uvolňovaný adenohipofýzou. Stimuluje štítnou žlázu k produkci metabolických hormonů thyroxinu (T4) a trijodotyrosinu (T3)

12.1.3.2. Myasthenia Gravis

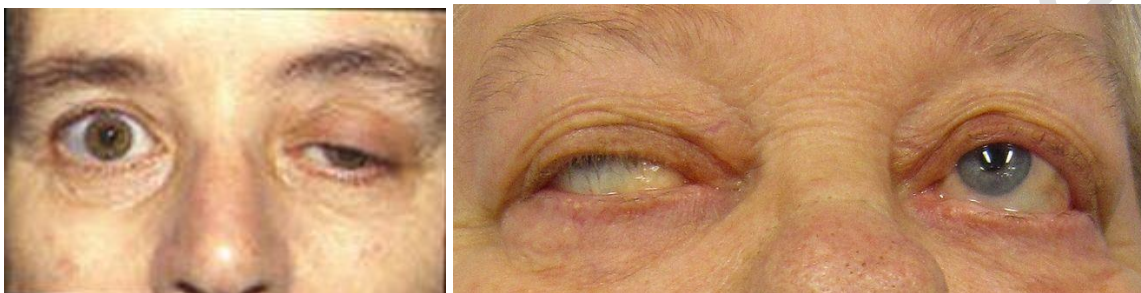
Klíč: Typ hypersensitivity: II
Autoimunita

Primární patologie: vazba protilátek IgG a IgM na antigeny vlastních buněk

Rozsah: primárně nervosvalová ploténka, následně systémové projevy

Autoimunitní onemocnění vyznačující se produkcí autoproti látek proti acetylcholinovému receptoru na nervosvalové ploténce. Protilátky cirkulující v krvi se váží na Ach receptory a znemožňují tak u části receptorů vazbu přirozeného neurotransmiteru acetylcholinu.

Onemocnění omezuje volní pohyb a projevuje se svalovou slabostí, únavou (dolní končetiny, mezižeberní svaly). Mohou se objevit problémy s artikulací a s udržením jeno ho nebou obou očních víček otevřené.



Obr.12.9: Pokles víčka u pacienta s Myasthenia gravis (Wikimedia Commons, autor James Heilman)

12.1.3.3. Celiakie (celiakální sprue)

Klíč: Typ hypersensitivity: II

Autoimunita a hypersensitivita ke glutenu - neškodné složce potravy

Primární patologie: autoproti látky proti enterocytům; vazba IgG a IgA na gluten

Lokalizace: sliznice tenkého střeva

Celiakie je autoimunitní chronické zánětlivé onemocnění vedoucí k atrofii střevních klků, k malabsorpci a k deficitu důležitých živin. Sensitivní pacienti s genetickými predispozicemi vytváří při kontaktu s **glutenem**⁹ (zásobní protein obilovin – obr. 12.10) **křížové autoproti látky které se vážou na enterocyty** mikrokloků tenkého střeva a vyvolávají jejich destrukci a lokální zánět. (enzym transglutamináza A2 modifikuje proteiny gliadinu, hl. prolaminu, a tím aktivuje křížovou reaktivitu IS s vlastními buňkami). Pacienti také produkují **IgA a IgG protilátky proti glutenu**.

Onemocnění je asociované s výskytem HLA alel DQ2 a DQ8, které s velkou afinitou váží gliadin. Hlavními projevy celiakie jsou bolesti břicha, křeče, problémy se vstřebáváním živin a s tím následně související potíže. Kromě zažívacích obtíží však může být celiakie doprovázena řadou dalších různorodých obtíží jako je únava, stomatologické, kožní a reprodukční potíže, ale také psychické poruchy (úzkost a deprese). Nejúčinnější léčbou je celoživotní bezlepková dieta.

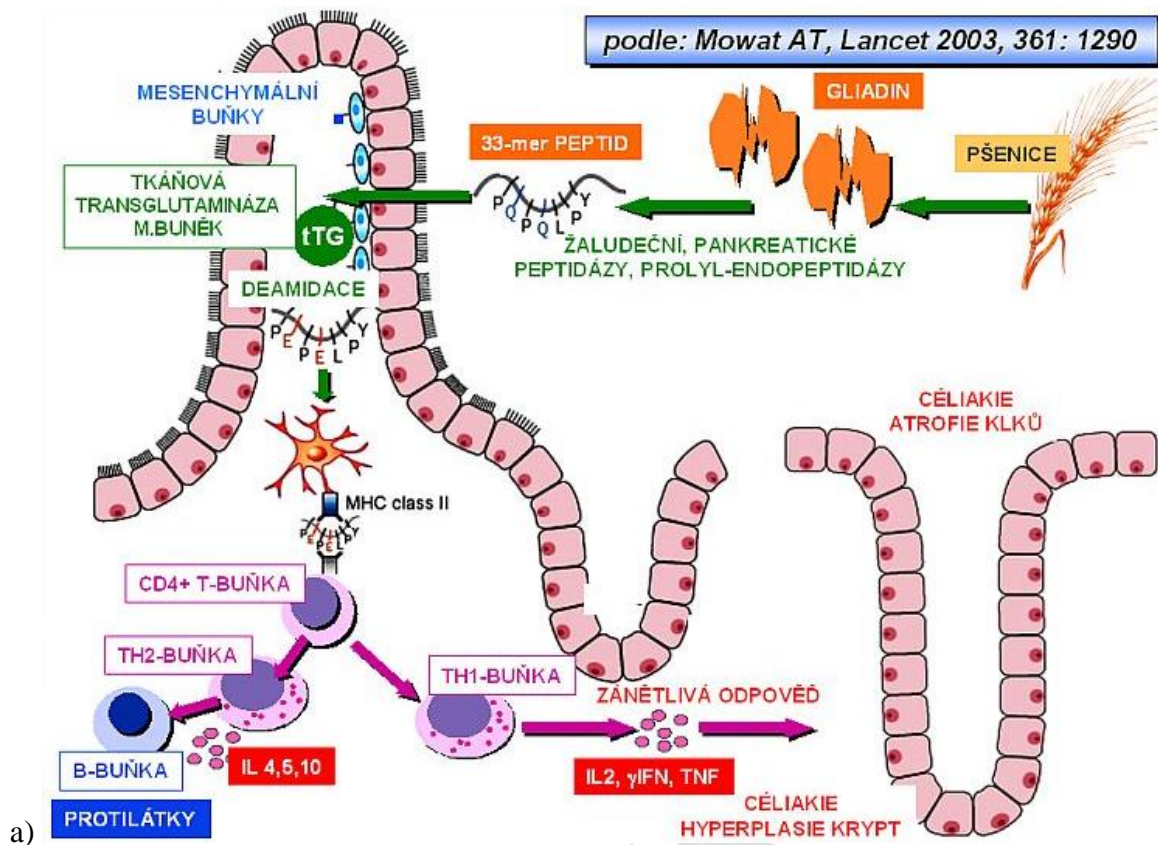


Obr.12.10: Gluten (lepek)

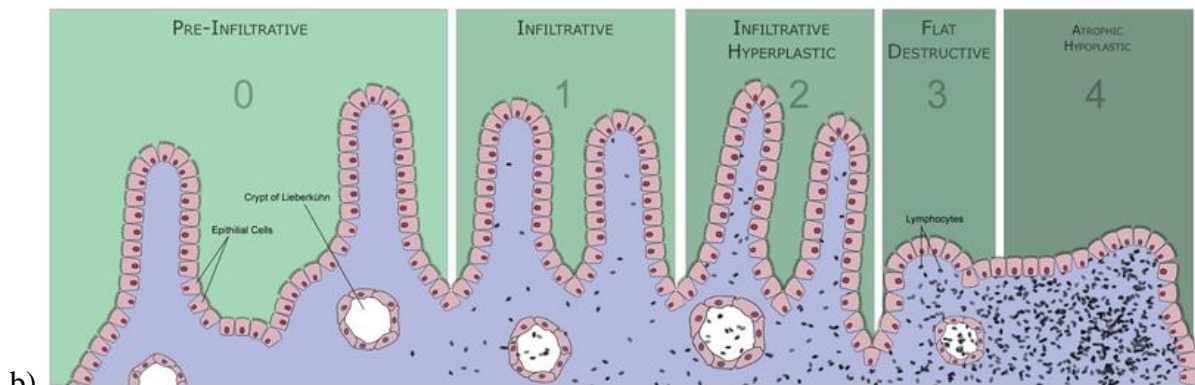
Jedná se o zásobní protein především pšeničných obilovin, obsahující vysoký podíl AMK prolaminu a glutaminu. Gluten obsahuje frakci gluteninu a gliadinů (pšeničný typ prolaminu; ječmenný typ prolaminu je hordein, u rýže je sekalin, u kukuřice zein, u ovsa avenin). Gluten způsobuje pružnost a elasticitu těsta.

V případě celiakie se vyskytují protilátky proti dílčím složkám glutenu, popř. protilátky proti enzymům, které gluten štěpí.

⁹ označovaný také jako lepek (angl. „glue“ = lepit)



UPPER JEJUNAL MUCOSAL IMMUNOPATHOLOGY



Obr. 12.11. Destrukce enterocytů tenkého střeva při celiakii:

a) Princip vzniku patologie na buněčné úrovni. b) časový průběh poškození střevní sliznice při celiakii: 0) normální sliznice, 1) zvýšená infiltrace intraepiteliálních lymfocytů. 2) proliferace Lieberkühnových krypt (tubulózní žlázy). 3) atrofie mikrovilků a hypertrofie krypt. 4) celková destrukce struktury sliznice

12.1.3.4. Pemfigus vulgaris

Klíč: Typ hypersensitivity: II

Autoimunita a hypersensitivita

Primární patologie: autoprotiátky proti k proteinu desmogleinu

Lokalizace: sliznice

Jedná se o autoimunitní onemocnění způsobené **protilátkami proti vlastnímu antigenu desmoglein**, tj. transmembránovým glykoproteinům, které spojují epitelové buňky¹⁰ a keratinocyty s bazální membránou. Protilátky proti těmto glykoproteinům narušují spojení mezi keratinocyty a bazální membránou epidermis kůže. Vzniká bolestivé chronické onemocnění kůže puchýřovitého charakteru. Léčba je založena na imunosupresivech - např. kortikosteroidy.

12.1.4. Příklady onemocnění způsobených hypersensitivitou III. typu

12.1.4.1. Systemický lupus erythematoses (SLE)

Klíč: Typ hypersensitivity: III (částečně i II)

Autimunita

Primární patologie: tvorba imunokomplexů IgG+ Ag, a jejich usazování v tkáních

Rozsah: systémový

SLE je chronické multifaktoriální onemocnění, které má tendenci vymizet a opět se vracet. Jde o typické onemocnění způsobené výskytem autoreaktivních protilátek proti:

- jaderným složkám (DNA, HMGB1¹¹, histony, ribonukleoproteiny) – nejčastěji pozorovaná autoreaktivita
- cytoplazmatickým komponentám (HSP)
- buněčným membránám (erythrocyty, trombocyty, fosfolipidy, endotelie); protilátky proti erythrocytům jsou příčinou hemolytické anémie, protilátky proti trombocytům vyvolávají trombocytopenii
- sérovým proteinům

Nukleární antigeny vznikají v důsledku špatného fungování komplementové kaskády. U geneticky náchylnějších jedinců dochází více či méně ke vzniku autoreaktivních B a T lymfocytů a k tvorbě autoreaktivních protilátek proti těmto nukleárním antigenům. Protilátky tvoří s těmito antigeny imunokomplexy, ty se váží na Fc receptor dendritických buněk, kterými jsou pohlceny. V DC jsou aktivovány receptory TLR9 a následně produkce IFN- α , což amplifikuje reakci, dochází k další apoptóze buněk, k uvolnění dalších antigenů a ke vzniku vysoce afinitních autoprottilátek. Tím se celý proces amplifikuje. Potenciálně úspěšné léky spočívají v aplikaci anti-IFN- α protilátek, k zablokování signalizace přes TLR nebo k odstranění či zablokování aktivace B-lymfocytů.

Vzniklé imunokomplexy se usazují v různých tkáních: v glomerulech ledvin (glomerulonefritida-nejzávažnější poškození), v kloubním synoviální tekutině (revmatoidní artritida), v kůži (psoriáza). Výskyt nukleárních protilátek je základním diagnostickým markrem pro SLE. Onemocnění se vyskytuje podstatně častěji u žen (ženy:muži - 10:1)

SLE je komplexní onemocnění jehož manifestace opět záleží na mnoha faktorech jak genetických tak environmentálních.

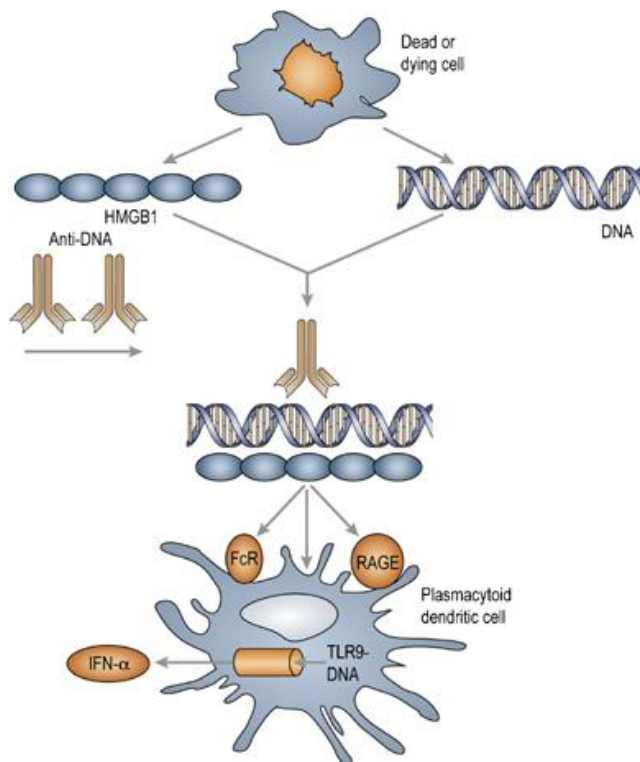
- Byla zde zjištěna i významná asociace s HLA¹² haplotypem HLA-DR3, HLA-DR2.
- U menší části pacientů se vyskytuje deficit složek klasické cesty komplementu, což může mít za následek špatnou eliminaci imunokomplexů a apoptických buněk a tedy narušení B-lymfocytární tolerance.

¹⁰ Narušení soudržnosti epitelových buněk označujeme termínem „akantylóza“

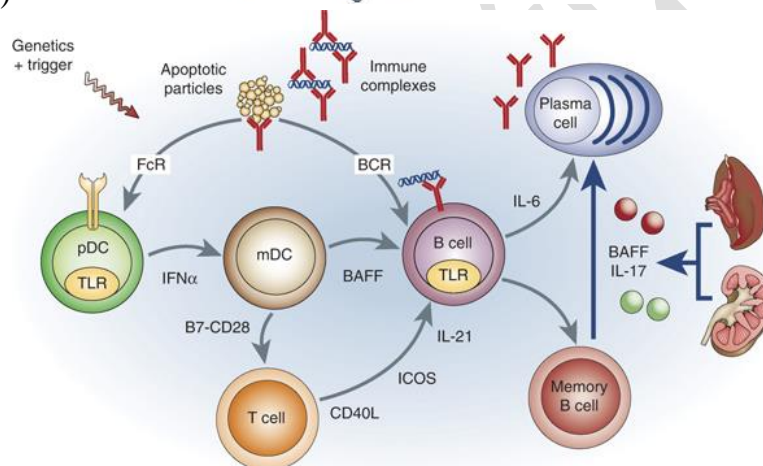
¹¹ HMGB1 (High-Mobility Group Box 1) – podobně jako histony, důležitý chromatinový protein

¹² HLA = Human Leukocyte Antigen; membránové glykoproteiny, jejichž funkcí je prezentovat antigen T lymfocytům

- Byla objevena řada genů jejichž polymorfismus potenciálně hraje roli při vzniku tohoto onemocnění.
- Významné jsou také environmentální faktory například UV záření.



a)



b)

c)



Obr.12.12: Systemic lupus erythematoses

a) Schéma vzniku autoantilátok proti jaderným antigenům (DNA, histony aj..).

b) komplexní schéma iniciace a průběhu hypercensitivitivy typu SLE na buněčné úrovni.

c) typický kožní projev SLe ve tváři nemocného – zarudnutí ve tvaru motýla.

12.1.4.2. Vaskulitidy

Klíč: Typ hypersensitivity: III

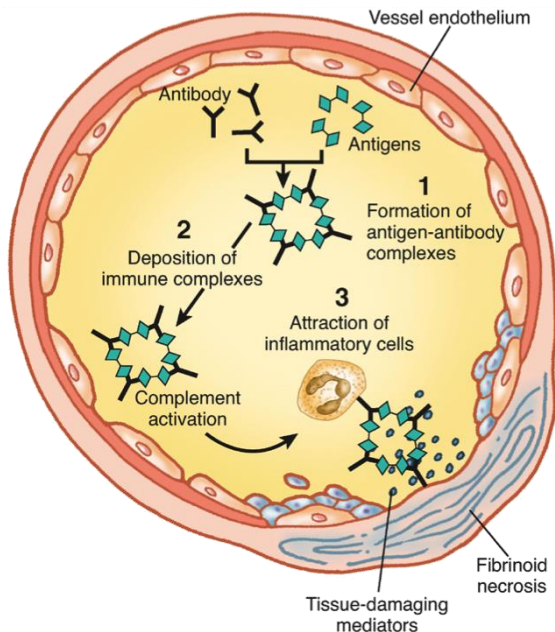
Autimunita

Primární patologie: tvorba imunokomplexů IgG+ Ag, a jejich usazování v tkáních

Rozsah: lokální až systémový

Zánětlivé onemocnění cév (hl. tepen) způsobené především ukládáním imunokomplexů (obr. 12.13). Těmi jsou chemotakticky přitahovány neutrofilů (akutní záněť) popř. lymfocyty

(chronický zánět) a dochází k zánětem poškození cévy až aneurismatu¹³. Poškozením cév může dojít k místnímu krvácení nebo ischemii. Vaskulitidy jsou pak základem orgánových poškození (glomerulonefritida, arthritida) nebo systémových onemocnění jako např. SLE.



Obr.12.13:

Vaskulitida – obecné schéma:

Vazbou protilátek na antigeny vznikají imunokomplexy (1). Pokud nejsou včas fyziologicky rozloženy, mohou aktivovat komplementový systém sérových proteinů a navíc se mohou usazovat do stěn cév (2). Deposit imunokomplexů dále aktivuje buňky nespecifické imunity, které aktivují v místě depositu imunokomplexu zánětlivou reakci. Zánětlivými cytokiny dochází k poškození cévní stěny a dalším patologickým projevům v závislosti na typu tkáně, kde se poškozené cévy nacházejí.

12.1.5. Příklady onemocnění způsobených hypersensitivitou IV. typu

12.1.5.1. Roztroušená skleróza (sclerosis multiplex)

Klíč: Typ hypersensitivity: IV
Autimunita

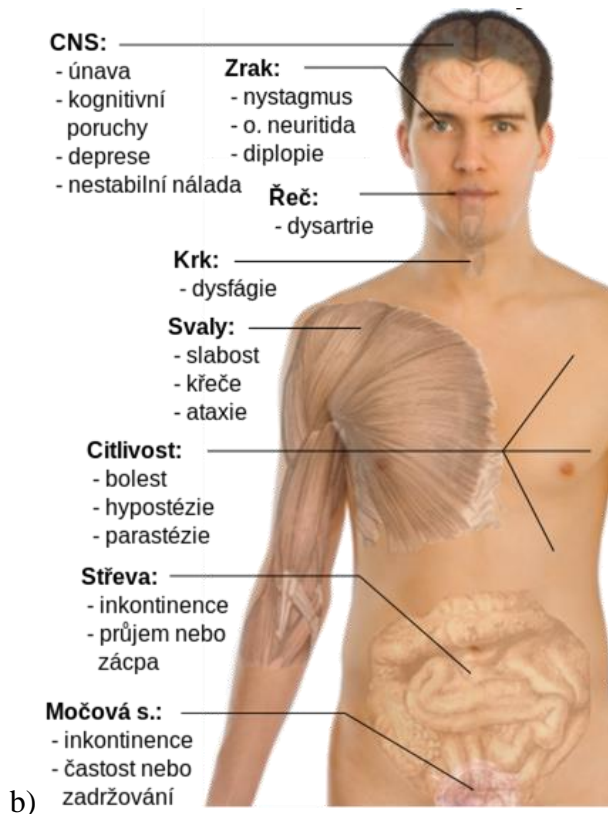
Primární patologie: aktivace zánětlivých CD4 Th1 a Th17 lymfocytů a makrofágů
Lokalizace: destrukce myelinu CNS, následky systémové

Zánětlivé autoimunitní onemocnění postihující CNS (mozek, mícha). Aktivací zánětlivých lymfocytů T_H1 a T_H17 jsou produkovány cytokiny (IL-2, IFN- γ , IL-17), jež stimulují makrofágy. Ty následně rozkládají protein myelin nervových axonů v bílé hmotě CNS (obr. 12.14a). Vznikají zánětlivá ložiska (plaky). Termín „roztroušená“ vyjadřuje existenci více ložisek. Rozklad myelinu omezuje vedení nervových vzruchů, čímž vzniká široká škála neurologických symptomů, které končí fyzickou a kognitivní invaliditou (obr. 12.14b).



a)

¹³ Rozšíření (výdutí) cévy, která může časem prasknout

**Obr.12.14: Roztroušená skleróza:**

a) schéma narušení myelinu v axonech mozkových neuronů.

b) Přehled hlavních projevů onemocnění:

- Pohybové obtíže, křeče,
- svalová slabost, celková únava
- Obtíže s polykáním a artikulací
- Zrakové problémy (nystagmus- „těkavé“ pohyby očí, dvojité vidění)
- Deprese, náladovost
- Poruchy soustředění,
- Poruchy paměti
- Střevní obtíže (průjmy, zácpa, problémy s udržení stolice)
- Problémy s močením (zvýšená nebo naopak snížená frekvence, problém s únikem moči)

Roztroušená skleróza je multifaktoriální onemocnění, na jehož rozvoji se podílejí jak vnitřní genetické, tak vnější environmentální vlivy:

- Dědičné faktory
 - Změny v genech kódujících HLA proteiny
 - Mutace v genech pro IL-2 a IL-7
- Infekční příčiny - viry
 - Herpeviry (Varicela zooster)
 - Endogenní retroviry
- Stres
- Kouření
- Toxiny, rozpoštědla

12.1.5.2. Diabetes mellitus I. typu (cukrovka, úplavice cukrová)

Klíč: Typ hypersensitivity: IV

Autimunita

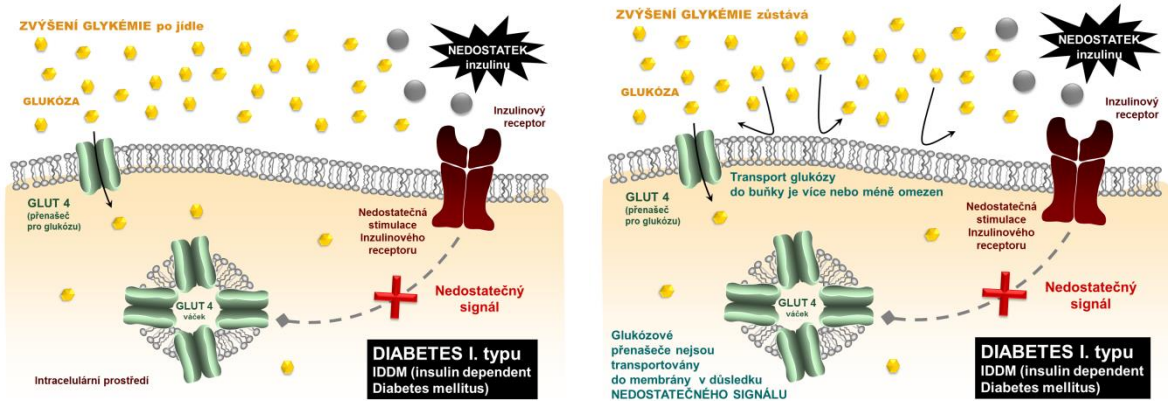
Primární patologie: aktivace cytotoxických Tc lymfocytů a makrofágů

Lokalizace: destrukce β -buněk pankreatu

Diabetes mellitus I. typu je onemocnění slinivky břišní, kdy jsou **poškozeny β -buňky** pankreatu. Tím dochází k nedostatku/absenci produkce inzulínu a následnému omezení transportu glukózy z krve do buněk (obr. 12.15). Výsledkem je potom **zvýšená hladina glykémie**. Příčiny poškození β -buněk pankreatu jsou většinou autoimunitní (diabetes 1A) a méně často jako projev jiných onemocnění nebo neznámých příčin (diabetes 1B).

Diabetes 1A je progresivní autoimunitní onemocnění na jehož vzniku se podílí jak genetické tak environmentální faktory. Rozvíjí se v dětství, proto bývá někdy označována jako juvenilní diabetes. Genetické dispozice jsou spojeny především s geny HLA II. Třídy, především HLA-DR. K vnějším faktorům patří viry drogy a složení potravy. Genetické

dispozice a vnější faktory aktivují expresi autoantigenů na povrchu β -buněk pankreatu. Ty jsou rozpoznávány cytotoxickými Tc lymfocyty a makrofágy, kterými jsou ničeny. Hyperglykémie narušuje metabolismus sacharidů, proteinů i lipidů a poškozuje řadu membránových funkčních proteinů. V důsledku hyperglykémie je glukóza filtrována také do moči, kde zvyšuje osmotický tlak a tím zvýšený únik vody močí. Tato diuréza vyvolává zvýšenou žízeň.



Obr.12.15: Diabetes mellitus I. typu

a) Při diabetu I. typu dochází díky autoimunitní reakci proti β buňkám pankreatu k deficitu inzulínu. Následně je omezena vnitrobuněčná signalizace prostřednictvím inzulínového receptoru. b) důsledkem potom je absence GLUT 4 v membráně buněk a tím omezení transportu glukózy do buněk při setrvávající vysoké koncentraci glukózy v krvi.

Léčba diabetu I. typu:

Dodávání inzulínu v přesném dávkování a návaznosti na úpravu životosprávy. Inzulis se dodává injekčně popř. inzulínovou pumpou.

Diabetes II typu je onemocnění projevující se, podobně jako diabetes I, hyperglykémii. V případě diabetu II typu se však **nejedná o autoimunitní onemocnění** (destrukce β -buněk pankreatu), ale o vznik tzv. **inzulinové rezistence**. Ta se vyvíjí dlouhodobě při nevhodném životním stylu (nárazové výkyvy glykémie nevyváženým a nadměrným příjmem potravin s vysokým glykemickým indexem; nedostatek pohybu, nadměrným stresem). V důsledku těchto vlivů je postupně oslabována buněčná inzulínová signalizace, takže i když je inzulínu odstatek, buňky na něj odpovídajícím způsobem nereagují. Glukóza zůstává v krvi, kde je příčinou hyperglykémie a s tím spojených dalších obtíží, podobně jako u diabetu I typu.



a)



b)

Obr.12.16: Přístroje při léčbě diabetu

a) Souprava pro rychlé monitorování glykémie: glukometr zn. „GlucoLab“ vč. odběrového pera, jednorázových jehel a krabičky s testovacími proužky. b) inzulínová pumpa, pro automatické subkutánní dávkování inzulínu

12.1.5.3. Revmatoidní artritida

Klíč: Typ hypersensitivity: IV

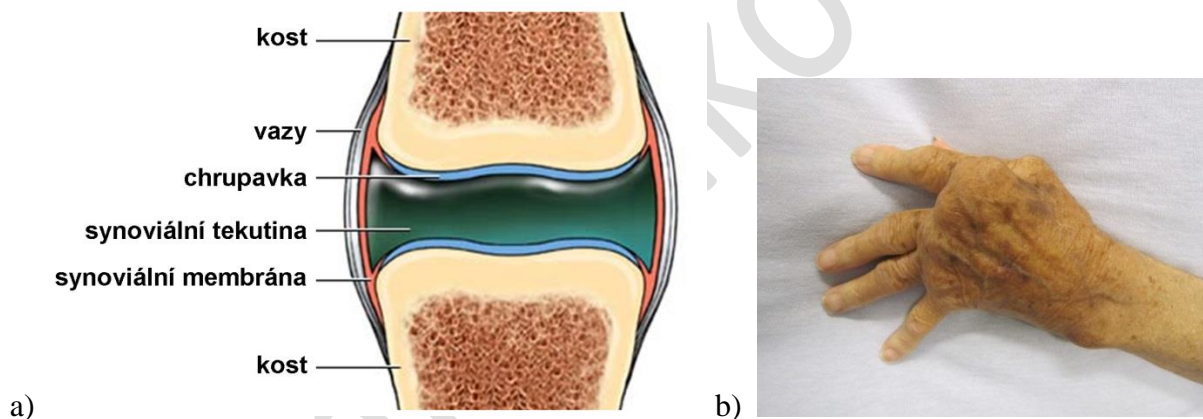
Autimunita

Primární patologie: aktivace zánětlivých CD4 Th17 a Th1 lymfocytů

Lokalizace: destrukce synoviální membrány (proteinu kolagenu)

Revmatoidní artritida (RA) je systémové **zánětlivé onemocnění, které postihuje malé i velké klouby** končetin - prsty na ruce, ramena, kolena, lokty, kotníky. Dochází k **zánětu synoviální membrány** (vrstva buněk mezi kloubní hlavicí a kloubní jamkou). Synoviální buňky produkují synoviální tekutinu.

Na vzniku zánětu se podílí především autoreaktivní **zánětlivé Th lymfocyty (Th17 a Th1)** ale zapojena je také humorální složka. Zánětlivý infiltrát kloubu je tvořen Th1, Th17 lymfocyty, B - lymfocyty, plazmatickými buňkami i makrofágy. V synoviální membráně se při zánětu vyskytují cytokiny - IL-1, IL-8, TNF, IL-6, IL-17 i IFN- γ . Zánětlivé cytokiny přitahují do místa zánětu další imunokompetentní buňky, jejichž produkty poškozují tkáň a také indukují produkci **proteolytických enzymů synoviálními buňkami (např. kolagenázy)**, které ničí kloub. Centrální roli při revmatoidní artritidě postihující klouby má cytokin TNF α , který indukce resorpci chrupavky, zvyšuje expresi IL-1 a aktivuje osteoklasty, což jsou kostní buňky jejichž hlavní funkcí je odbourávání kostní tkáně.



Obr.12.17: Revmatoidní artritida

a) Schéma kloubního spojení vč. synoviální tekutiny, proti jejímž antigenům vznikají při arthritidě protilátky. b) klinický projev poškození kloubů ruky revmatoidní arthritidou

Přesný princip patogeneze autoreaktivních T- lymfocytů a B-lymfocytů není doposud přesně známý. RA je komplexní onemocnění a je patrné, že je do značné míry **asociována s HLA-DR4 haplotypem**.

Kromě autoreaktivních T-lymfocytů hrají při patogenezi RA významnou roli také IgM a IgG autoprotiátky, které zánět synovia často doprovázejí. Nazývají se **tzv. revmatoidními faktory** a mají významnou diagnostickou hodnotu. Tyto protilátky = revmatoidní faktory mohou tvořit nebezpečné imunokomplexy.

U 70 % pacientů se kromě revmatoidních faktorů vyskytují ještě další protilátky proti cyklickým citrulinovaným proteinům - anti-CCP protilátky. Takové proteiny vznikají v zánětlivém prostředí modifikací vlastních proteinů. Současná představa vzniku RA je založena právě na citrulinovaných proteinech. Předpokládá se, že působením vnějších faktorů (kouření, stres, infekce) dojde k citrulinaci vlastních proteinů a tím k odhalení nových epitopů, proti kterým nebyla navozena tolerancie při vývoji T-lymfocytů v thymu. U geneticky náchylnějších jedinců začne vznikat větší množství autoreaktivních T-lymfocytů a protilátek proti těmto proteinům. Pokud jsou tyto proteiny přítomny i v končetinách a kloubech, dojde k napadení kloubů, proliferaci

synoviálních buněk, k otokům a k jejich destrukci náhradou fibrózní tkáně. Revmatoidní artritida však postihuje i jiné orgány a čísti těla - např. plíce, oční sliznici, kůže

Léčba

Významné jsou zejména antagonistické molekuly proti TNF, dále antagonisté IL-1, protilátky proti IL-6 receptoru, nebo fúzní protein CTLA-4, který se váže na B7 molekuly a blokuje tak koreceptorovou interakci B7-CD28, nezbytnou pro aktivaci T-lymfocytů.

12.1.5.4. Idiopatické střevní záněty

Klíč: Typ hypersensitivity: IV

Autimunita

Primární patologie: aktivace zánětlivých CD4 Th17 a Th1 lymfocytů, ↓ regulačních T

Lokalizace: trávicí trubice, hl. tenké a tlusté střevo

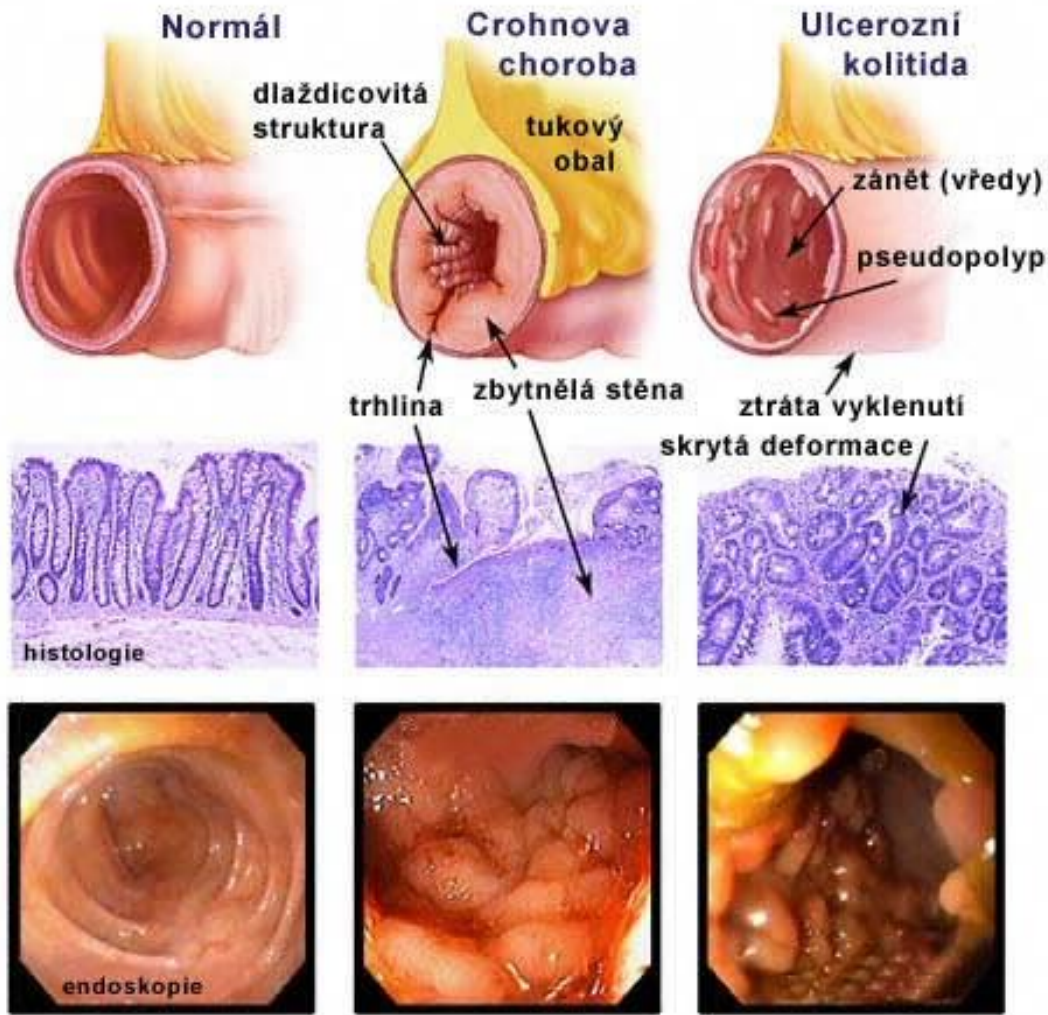
Jde o heterogenní skupinu chronických nespecifických zánětlivých onemocnění tenkého a tlustého střeva. Patogenetický mechanismus má u těchto chorob řadu neznámých ale je zřejmé, že se na jejich vzniku podílí více faktorů:

- Defekty nespecifické imunity vůči komenzální střevní mikroflóře. Pozorovány byly poruchy defenzinů nebo zvýšená negativní regulace komenzálních bakterií, které pak masivně pronikaly střevní sliznicí. V patogenezi idiopatických střevních zánětů hrají důležitou roli mutace v genech určujících imunologickou reaktivitu organismu vůči mikroorganismům, složení střevní mikroflóry (potenciálními infekčními původci mohou být specifické patogenní mikroorganismy - listerie, mycobacterium avium, adherentní invazivní kmeny E.coli, kvasinky), dysbióza a narušení homeostáze, defekty přirozené imunity a zvýšená adaptivní odpověď vůči vlastním komenzálním mikroorganismům.
- Zvýšená aktivace Th17 a Th1 zánětlivých lymfocytů.
- Defektní funkce regulačních Treg lymfocytů, které za normálních okolností poskytují vyváženou supresi zánětlivých lymfocytů Th1 a Th17.

Rozlišujeme dva hlavní typy idiopatických střevních zánětů:

- **Crohnova choroba** - postihuje všechny vrstvy střeva. Patologicky působí aktivované Th1 lymfocyty
- **Ulcerózní kolitida** - jedná se o nespecifický hemoragickokatarální nebo ulcerózní zánět konečníku nebo celého tračníku. V epitelu vznikají eroze a dochází ke zvředovatění sliznice. Vyskytují se autoprotiilátky proti epitelovému antigenu.

Tyto choroby se projevují bolestmi břicha, zvracením, průjmem, nechutenstvím a ztrátou hmotnosti. Léčba je většinou založena na aplikaci protizánětlivých léků (kortikosteroidy, antagonisté TNF, antimetabolika



Obr.12.18: Idiopatické střevní záněty

Schéma poškození střevní sliznice při Chronově nemoci a při ulcerózní kolitidě

12.1.5.5. Kontaktní dermatitida

Klíč: Typ hypersensitivity: IV

Autimunita

Primární patologie: aktivace zánětlivých CD4 Th1 lymfocytů

Lokalizace: různé kožní projevy

Projevy podobné jako u ostatních dermatitid, ale není způsobená nadprodukcí IgG protilátek. Alergická reakce v místě dotyku na latex, nikl, rostliny (břečťan) aj.

Alergenem je haptén (často kov například z bižuterie - nikl) který působením potu a jiných látek na povrchu kůže asociuje s proteiny v kůži modifikuje je. Proteiny jsou vnímány jako antigeny a imunitní systém na ně reaguje (intraepiteliální T lymfocyty). Vyrážka je často ohraničená, svědí a může přetrvávat i týdny po odstranění alergenu.

Obr.12.19: Kontaktní dermatitida

Puchýře na kůži po kontaktu s brečťanem



12.1.5.6. Psoriáza (lupénka)

Klíč: Typ hypersensitivity: IV

Autimunita

Primární patologie: dysregulace T lymfocytární imunity a nespecifické im. odpovědi

Lokalizace: kožní projevy

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění charakteristické červenými šupinatými strupy na kůži. Projevy se však mohou objevit i na nehtech. Je způsobena kombinací různých vlivů:

- Dysregulací vrozených imunitních mechanismů i T-buněčné odpovědi. Keranocyty produkují katecidiny, které tvoří komplexy s DNA a jsou tak rozeznávány TLR dendritických buněk a ty produkují velké množství IFN- γ (pro psoriatickou kůži charakteristické). IFN- γ aktivuje další DC a ty migrují do lymfatických uzlin, kde aktivují T-lymfocyty. Aktivované T-lymfocyty následně putují do dermis, kde produkují cytokiny, stimulují zánět.
- Různé environmentální faktory, např. UV, stres, infekce, některé léky
- Genetické predispozice.



Obr.12.20: Lupénka

Různé projevy lupénky na kůži a nehtech.

12.1.5.7. Thyroidita Hashimotova typu

Klíč: Typ hypersensitivity: IV

Autimunita

Primární patologie: dysregulace T lymfocytární imunity a nespecifické im. odpovědi

Lokalizace: štítná žláza a systémové projevy

Hashimotova choroba¹⁴ je autoimunitní zánětlivé onemocnění štítné žlázy. Dochází při něm k aktivaci cytotoxických (CD^{8+} T_c) a zánětlivých CD^{4+} T_h1 lymfocytů, následné aktivaci makrofágů a eozinofilů a k destrukci buněk štítné žlázy (thymocytů). Onemocnění je také často doprovázeno přítomností IgG a IgM protilátek proti různým thyroïdním antigenům (thyroïdní peroxidáza, thyreoglobulin nebo TSH receptor).

K hlavním projevům onemocnění patří únava, zvýšení hmotnosti, zimomřivost, bolesti kloubů a svalů, suchá pokožka a lámavost vlasů.

Onemocnění je přibližně 7x častější u žen než u mužů.

¹⁴ Poprvé popsal japonský lékař Hakaru Hashimoto

12.2. Imunodeficiencie

Imunodeficiencie je stav, kdy je funkce imunitního systému organismu oslabena nebo zcela potlačena. Základními znaky imunodeficiencie jsou:

- Zvýšená citlivost k infekcím (snížená obranyschopnost)
- Zvýšené riziko růstu některých nádorů (zvláště u nádorů aktivovaných onkogenními viry)
- Některé imunodeficiencie paradoxně zvyšují výskyt autoimunitních projevů

Imunodeficitní onemocnění mohou být buď **vrozené** (tzv. primární), nebo **získané** (tzv. sekundární). Mohou postihnout dílčí složky, popř. vývojové kroky jak nespecifické (vrozené), tak specifické (adaptivní) imunity (tab. 12.1).

Tab. 12.1. Přehled složek nespecifické i specifické imunity, které mohou být zasaženy imunodeficií.

Defekty nespecifické (vrozené imunity)	Defekty fagocytů
	Defekty adhezivních a migračních molekul leukocytů
	Poruchy TLR signalizace
	Poruchy komplementu
Defekty specifické (adaptivní) imunity	Deficity B lymfocytů a protilátek
	Defekty T lymfocytů
	Kombinované defekty B i T lymfocytů

12.2.1 Vrozené (primární) imunodeficiencie

Primární imunodeficiencie jsou vrozené, způsobené mutacemi v genech, kódujících regulační, efektorové proteiny nebo strukturní proteiny potřebné pro správné fungování nespecifické i specifické imunity. Mezinárodní unie imunologických společností definuje osm kategorií primárních imunodeficiencí¹⁵. Ve zjednodušené klasifikaci můžeme imunodeficiencie rozdělit do následujících skupin:

12.2.1.1. Defekty nespecifické imunity

Patří sem geneticky podmíněné onemocnění spojené s defekty fagocytů, NK buněk, dále narušením procesu adheze leukocytů, nebo TLR signalizace. Příkladem těchto onemocnění jsou:

- **Chronické granulomatózní onemocnění:** Je způsobeno vznikem defektní komponenty fagocytárního oxidačního komplexu. Výsledkem je neschopnost generovat reaktivní kyslíkové radikály a následná neschopnost rozkládat patogeny
- **„LAD syndrom“ (leukocyte adhesion deficiency):** skupina defektů postihujících schopnost adheze leukocytů. Např. typ LAD-1 je defektem v β podjednotce leukocytárních integrinů, ztráta adhezivity neutrofilů k endoteliím, vysoký počet leukocytů v krvi, odkud se nemohou dostat do tkání.
- **Kostmannův syndrom:** defekt ve vývoji myeloidní řady lymfocytů, doprovázený nízkým počtem především neutrofilů (neutropenie).

¹⁵ Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, et al. (2006). "Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005". J. Allergy Clin. Immunol. 117 (4): 883–96.

- **Defekty komplementu:** abnormality postihující jak proteiny klasické, tak alternativní cesty aktivace komplementu

12.2.1.2. Defekty protilátek a vývoje B lymfocytů

Onemocnění způsobené mutací genů, kódujících proteiny důležité pro tvorbu protilátek. Deficience se vyznačují absencí nebo defektní funkcí jednoho nebo více izotypů protilátek.

- **X-linked agammaglobulinemie (Brutonova agammaglobulinemie):** dědičně podmíněná porucha enzymu nezbytného pro dozrání B lymfocytů v kostní dřeni. Mutace vázaná na X chromozom – postihuje častěji chlapce. Projevuje se absencí všech izotypů gamaglobulinů v krvi.
- **Hyper-IgM syndrom:** onemocnění způsobené mutací CD40 ligandu a poškození signální dráhy spojené s izotypovým přesmykem IgA a IgG protilátek. U postižených se proto nachází snížený počet IgA a IgG protilátek, zatímco dominantní protilátkou v krvi je IgM.
- **Selektivní imunglobulinové defekty:** zahrnují defekty v jednom nebo jen některých izotypech protilátek. Nejčastější je nedostatek IgA.
- **Přechodná hypogammaglobulinemie v dětství:** vyskytuje se u kojenců, kdy dochází k opožděnému nástupu tvorby Ig, počet B lymfocytů je normální a spontánně se upravuje k normě.
- **Syndrom hyperglobulinemie IgE (Jobův syndrom):** vysoká hladina IgE, eozinofilie; projevuje se chronickými ekzémy a hlubokými kožními abscesy.

12.2.1.3. Kombinovaná imunodeficience B a T lymfocytů

Onemocnění označované jako SCID (z angl. Severe combine imunodeficience). Postihuje jak buněčnou, tak látkovou složku adaptivní imunity. Vyznačuje se deficiencí B i T lymfocytů, popř. jen absencí funkčních T lymfocytů, kdy však nakonec stejně dochází k defektu protilátek z důvodu absence T_h lymfocytů. Různé varianty SCID vznikají defektem v některém nebo více krocích při vývoji a zrání T popř. B lymfocytů z lymfoidního kmenového progenitoru. Může tak dojít k defektům vývoje MHC glykoproteinů, cytokinů, koreceptorových a signalizačních molekul aj. Příkladem SCID onemocnění jsou:

- **DiGeorge syndrom** způsobený defektním vývojem tkáně brzlíku v průběhu fetálního období - defekt ve vývoji 3.-4. žaberního oblouku, což vede k výrazné redukci nebo absenci thymu a absenci příštinných tělísek (doprovázeno srdečními vadami a malformacemi obličeje). Projevy hned po narození mohou postupně slábnout; T lymfocyty se vyvíjí i mimo thymus a jejich počet se časem normalizuje.
- **Omenn syndrom** – způsobený defektem v přeskupování genových segmentů při vývoji receptorů B a T lymfocytů

12.2.1.4. Defekty aktivace a funkce T lymfocytů

Heterogenní skupina onemocnění, projevující se funkčními poruchami T lymfocytů při jejich normálním nebo sníženém počet. Klinické projevy nastupují později než u SCID.

- **Defekty v expresi MHC glykoproteinů:** Poruchy v prezentaci antigenů, způsobené defektní expresí molekul HLA I. a II. třídy. Patologie je způsobena mutacemi transkripčních faktorů, které regulují expresi genu pro MHC molekuly. Výsledkem je defektní buněčná imunita a produkce Ig na T_h závislých.
- **Defekty ve vývoji CTL a NK buněk:**
 - Aktivační poruchy - poruchy molekul, které jsou zodpovědné za aktivaci T lymfocytů
 - Defekt řetězců cytokinových receptorů - IL-2
 - Defekt genu pro ligand CD40

12.2.2 Získané (sekundární) imunodeficience

Získané imunodeficiencie nemají genetický podklad a nejsou tedy dědičné. Mechanismus jejich vzniku je dvojitý: (1) Imunodeficiencie jako biologická komplikace některého onemocnění – např. HIV. (2) Imunodeficiencie jako doprovodný negativní důsledek terapie jiného onemocnění.

12.2.2.1. Imunodeficiencie jako biologický důsledek jiného onemocnění

Jedná se o stav, kdy určité onemocnění způsobí oslabení funkce některé nebo všech složek imunitního systému.

- **AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome):** Onemocnění imunitního systému AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) je vyvoláno **retrovirem HIV (Human Immunodeficiency Virus)**, který **napadá lidské T_h lymfocyty** a způsobuje tak sníženou obranyschopnost vůči jinak běžným infekcím. Virus se v těle nachází také volně, v tělních tekutinách (krev, mateřské mléko, sperma, vaginální sekrety) a je přenášen krví a pohlavním stykem (∞ **Kap. Xx Imunita proti virům**)
- **Podvýživa:** nedostatek proteinů ve výživě snižuje především buněčnou a látkovou imunitu. Tyto případy lze pozorovat v rozvojových zemích, kde má řada hladovějících obyvatel sníženou imunitu
- **Nádorová onemocnění:** pacienti s rozsáhlejším nádorovým onemocněním vykazují oslabenou buněčnou i látkovou imunitu.

12.2.2.2. Imunodeficiencie jako následek terapie jiného onemocnění

V tomto případě dochází k potlačení imunity jako vedlejší negativní důsledek terapeutického zásahu proti jinému onemocnění.

- **Léky vyvolaná imunosuprese:** nastává při aplikaci imunosupresivních léků k potlačení reakce proti štěpu po transplantaci nebo při podávání chemoterapeutik pro potlačení nádoru. Chemoterapeutika usmrcují rychle se dělící buňky nádoru, negativním doprovodným efektem je potlačení hemopoézy v kostní dřeni.
- **Odstranění sleziny:** chirurgické odstranění sleziny v důsledku poranění nebo jako terapie při některých hematologických onemocněních