

Vypracované otázky z

PATOLOGIE 2020

1. Obecná patologie

1. Regresivní změny (atrofie, nekrózy, gangrény, programovaná buněčná smrt, smrt organismu, příčiny, lokalizace, jejich reparace).

Regresivne zmeny: jsou definovány zhoršením fyziologických funkcí a příslušnou změnou strukturálních poměrů

Nekróza

nekróza = intravitální odumření tkáně různého rozsahu od jednotlivých buněk (viditelné pouze mikroskopicky) až po velké úseky tkáně (viditelné i makroskopicky - pouhým okem).

nekróza je vždy patologický děj na rozdíl od apoptózy.

Příčiny nekrózy

příčiny jsou prakticky totožné s obecnými příčinami nemocí, zpravidla se nekroticky uplatní jen při velké intenzitě

- hypoxie
 - z vaskulárních příčin – ateroskleróza, trombóza
 - anémie, otravy CO
- fyzikální
 - mechanické– trauma
 - termické– popálení, omrznutí
 - záření – RTG, radioaktivní
 - elektrický proud – využívá se v chirurgii při zástavě krvácení
- chemické
 - poleptání – kyseliny (koagulační nekróza), louhy (kolikvační nekróza)
 - selektivní vzdálená nekróza – např. otrava sublimátem (sloučenina rtuti rozpustná ve vodě) působí nekrózu epitelu proximálních tubulů ledviny
- biologické
 - viry – přímý cytotoxický efekt, nepřímo se zapojením imunitního systému
 - bakterie – toxiny
- enzymy – nekróza pankreatu při předčasné aktivaci pankreatických enzymů
- patologická imunitní reakce – intenzivní zánětlivá reakce (např. rozvoj kolikvační nekrózy při infekci pyogenními bakteriemi = vznik abscesu)

morfologické změny nastupují již během buněčného poškození v živé tkáni a pokračují po zániku buňky následné změny jsou způsobeny  denaturací proteinů

- ztráta jejich terciární struktury, mění se jejich reaktivita (většinou se zvyšuje)
- je navozena snížením pH zanikající buňky
- proteolýzou
 - začíná už intravitálně.

- proteolytické enzymy pocházejí buď z lyzosomů samotné buňky (autolýza), nebo z lyzosomů vniknuvších leukocytů a histiocytů (heterolýza).

denaturace proteinů však má i ochranný účinek na buněčné struktury.

- pozastavuje autolýzu inaktivací enzymů a odstraňováním jejich substrátů.
- kromě toho proteiny uvolňované ze zanikajících buněk mohou unikat do krevního proudu a stát se antigenními, protože mohou být imunitním systémem identifikovány jako nevlastní.
- omezení proteolýzy také oddálí tvorbu peptidů vyvolávajících akutní zánětlivou reakci.

nekróza je tedy stavem následujícím po zániku buňky.

vývoj nekrotických změn trvá několik hodin, takže nekróza není bezprostředně postižitelná. Pokud infarkt myokardu způsobí okamžitou smrt, nejsou v buňkách (v kardiomyocytech ani v buňkách intersticia) zjištělé změny.

Projevy nekrózy

všechny změny vyúsťující v nekrózu se vyvíjejí nejprve na molekulární úrovni s poruchou biochemické regulace buněk a teprve následně se projeví také změnami patrnými morfologicky (mikroskopicky, později makroskopicky)

🕒 minuty až hodiny: první změny patrné biochemicky

- 4-12 hodin: mikroskopicky patrné změny
- od 24 hodin: makroskopické změny

biochemické změny: obsah buněk, včetně jejich enzymatické výbavy se uvolňuje do extracelulárního prostoru a do krve

- hepatocyty: ALT, AST (aminotransferázy); laktátdehydrogenáza (LD5)
- myokard: laktátdehydrogenáza (LD1, LD2); kreatinkináza (CK-MB)
- kosterní svaly: kreatinkináza (CK-MM); laktátdehydrogenáza (LD) 🕒 pankreas: α -amyláza, lipáza

mikroskopický obraz:

- jádro – ztráta barvitelnosti
 - pyknóza – jádra se svrašťují a tmavnou (kondenzace chromatinu se zmenšováním jádra)
 - karyorexe – rozpad jádra na fragmenty
 - karyolýza – obsah jádra se rozpouští a vyplavuje se přes jaderný obal – úplné rozplynutí jádra
- cytoplazma – zvýšená eozinofilie (vazba eozinu na denaturované proteiny)
- homogenizace cytoplazmy – např. ztráta granul glykogenu
- okolní tkáň – dochází k reaktivním změnám (rozdíl od posmrtné autolýzy!)
 - pronikání tkáňového moku do poškozeného místa, někdy i průnik plazmy a krvinek z cirkulace a nakonec pochody vedoucí k eliminaci postižené tkáně, resp. k reparačním pochodům.

makroskopický obraz: podle makroskopického vzhledu se rozeznávají následující typy nekróz

Typy nekrózy

Prostá nekróza

- makroskopický vzhled tkáně se zpravidla výrazněji nemění, až na snížení konzistence
- mikroskopicky převládá ztráta barvitelnosti jader a eozinofilie cytoplazmy
- často se vyskytuje v kůži nebo ve svaích, které jsou světle hnědočervené a snadno se trhají

Koagulační nekróza

- postihuje typicky parenchymové orgány bohaté na bílkoviny (myokard, ledvina)
- makroskopicky patrná nejdříve za 3 dny, když se plně uplatní denaturace bílkovin = tuhnutí tkáně a změna barvy do žluta
- mikroskopicky se jeví jako acidofilní okresek se ztrátou barvitelnosti jader, na začátku mohou být patrné obrysy buněk, později převládá amorfni masa, v níž již buňky nelze identifikovat
- v okolí jsou patrné známky zánětu, které se rozvíjejí v čase a vrcholí do 1 týdne po vzniku nekrózy
- hojení – prorůstání granulační tkáně do ložiska nekrózy s následným jizvením
- typickým příkladem je infarkt – nekróza při uzávěru přírodní tepny

Kaseózní nekróza

- tzv. zesýrovatění, typická pro tuberkulózu, mykózy a syfilis
- MA vzhled smetanového sýra – žlutobílá, mazlavá
- MI naprostý rozpad cytoplazmy, zachována barvitelnost zbytků chromatinu, což se projevuje bazofilním popraškem
- perzistence fragmentů chromatinu je způsobena bloádou DNázy mykobakteriemi
- nekrotická tkáň má dvojí osud
 - likvidace infekce – ložisko kalcifikuje
 - aktivace infekce – nastává totální rozpad tkáně zkapalněním, způsobeným heterolýzou makrofágy, které vnikly do ložiska

Zenkerova vosková nekróza

- varianta koagulační nekrózy, vzniká v kosterní svalovině
- svalovina má vzhled, jako by byla uvařená, může být i prokrvácená
- MI se rozpadají kontraktilní komplexy a v cytoplazmě svalových vláken se objevují objemné eozinofilní hrudky
- příčina – zejména tetanus, chřipka, tyfus

Kolikvační nekróza

- natrávení a zkapalnění tkáně a rozpad všech struktur.
- hlavně tkáň chudé na bílkoviny, např. bílá hmota mozková
- podmínkou je masivní autolytická a zejména heterolytická enzymová aktivita  absces:
 - vzniká často u hnisavých zánětlivých procesů (bakteriální záněty, mykózy) ▪ k rozpadu tkáně přispívá přítomnost granulocytů s vysokým obsahem proteáz.
 - dochází k silné heterolýze této tkáně, která tak nekrotizuje a rozpouští se v hnisavém exsudátu ▪ výsledkem je dutina obsahující hnis -- absces.
- encefalomalacie:
 - v mozkové tkáni je relativně málo proteinů v poměru k lipidům, takže při ischemii nevzniká výraznější koagulace, nýbrž tkáň změkne
 - lipidy myelinu se hrudkovitě rozpadají
 - nekrotické ložisko je rozměklé, rozbředlé, později úplně zkapalní.

- nekrotický materiál je fagocytován mikroglíí, která nabývá vlastnosti makrofágů. V cytoplazmě tyto buňky obsahují fagocytovaný myelin – jeví se jako drobné hrudky eozinofilního materiálu, proto se tyto buňky nazývají zrněčkové buňky
- výsledkem je dutina vyplněna tekutinou. Okolí ložiska se hojí proliferací astrocytů (glióza) – analogie tvorby jizvy. Vzniká postmalatická pseudocysta

Hemoragická nekróza

- je druhotnou odchylkou vzhledu nekrózy při jejím prostoupení erytrocyty, bývá spojená s masivním prokrvácením nekrotické tkáně.  tkáň je tmavě červené barvy
- příčina:
 - masivní žilní trombóza s následným kapilárním přetlakem, který vede k poškození kapilár (hemoragická infarpace). Typicky u tenkého střeva při trombóze portální žíly
 - podtlak ve tkáňovém okrsku, jehož přívodná konečná arterie byla uzavřena a nastává reflux z kapilárně-venózního řečiště okolní tkáně.
- příklady mohou být červená encefalomalacie nebo plicní infarkt.

Nekróza tukové tkáně (Balserova nekróza)

- není zvláštním typem nekrózy, ale okrskovitým rozpadem tukové tkáně v důsledku uvolnění pankreatických enzymů do postižené oblasti pankreatu nebo do peritoneální dutiny.
- aktivované pankreatické enzymy unikají z pankreatických acinů a ductů, destruuji buněčné membrány a aktivované lipázy štěpí triglyceridové estery.
- na uvolněné mastné kyseliny se váže kalcium a tak vznikají křídovitě bílé okrsky, dobře viditelné i pouhým okem.

Fibrinoidní nekróza

- speciální typ nekrózy, patrná jen na mikroskopické úrovni
- postihuje vazivo a mění jeho vláknitou strukturu v bezstrukturní homogenní hmotu podobnou fibrinu, tmavě růžové barvy.
- nacházíme ji ve spodině peptického vředu a u autoimunních chorob: např. revmatoidní polyartritida, nodosní polyarteriitida.
- vzniká na podkladě imunitních reakcí, které poškozují cévní stěny
- ve stěně cév se deponují imunokomplexy (antigeny s navázanými protilátkami). Aktivace komplementu a vnik leukocytů s jejich následným rozpadem uvolní řadu proteolytických i dalších hydrolytických enzymů, které odbourávají kolagen.
- ložisko je prostoupeno amorfni hmotou – zánětlivým exsudátem bohatým na sérové bílkoviny včetně fibrinogenu. Barví se výrazně eosinofilně podobně jako fibrin.

Další vývoj nekrózy

pokud postižený jedinec epizodu rozvoje nekrózy přežije, vitální tkáň v okolí na nekrotickou tkáň reagují a také nekróza samotná se vyvíjí.

- prohlubuje se vlastní rozpad nekrotické tkáně
- na periférii nekrózy vznikají zánětlivě reparativní procesy, které ve svém důsledku tkáň stabilizují a vedou k hojení, byť per defectum.

Koagulační nekróza

- v okolí vzniká reparativní zánět s podílem granulační tkáně. Výsledkem je úplná resorpce nekrózy neutrofily a makrofágy a její náhrada granulační tkání, ve které nakonec převládne fibroblastická reakce s produkcí intersticiální hmoty a kolagenních vláken. Tím se proces mění v jizevnatou tkáň.
- v některých případech se rozsáhlá nekróza neprohojí zcela nebo proces trvá dlouhou dobu a pak se nekrotická tkáň zahušťuje - inspizuje, a opouzdřuje se.
- funkce tkáně je ovšem ztracena, ať jde o zajizvení, nebo opouzdření nekrózy.

Kolikvační nekróza

- nejčastěji ohraničení zkapalněného ložiska granulační tkání (v případě abscesu) nebo gliovou tkání se zrnčkovými buňkami (v případě mozkové malacie) - vznikají pseudocysty.
- Absces má pro osmoticky aktivní obsah makromolekul schopnost osmoticky nasávat tekutinu ze svého okolí, tím expandovat za zvyšování tlaku v abscesové dutině, až může spontánně prasknout

Sekvestrace

- nekróza se pomocí zánětlivé reakce demarkuje a může se dokonce z orgánu odloučit - sekvestrovat.
- Sekvestrací ložiskově nekrotické sliznice a hlubších vrstev stěny dvanáctníku či žaludku vzniká kráterovitý defekt - vřed. Sekvestrovat se mohou nekrotizující papily ledviny při závažných cévních změnách ledvin u diabetiků, nebo nekrotická část kosti při osteomyelitidě.

Nekróza se může také druhotně infikovat. Například suchá gangréna může přejít v gangrénu vlhkou, pokud se nekróza z těla neodstraní včas (například amputací končetiny) a dojde k infekci.

Gangréna

gangréna je nekróza pozměněná druhotnými změnami.

Suchá gangréna (mumifikace)

- je modifikovaná vyschnutím.
- nejčastější typ gangrény, bývá na dolních končetinách při uzávěru arterie (diabetici, kuřáci s Bürgerovou chorobou)
- končetina pod uzávěrem je chladná, bez tepenné pulzace, a je nejprve bledá
- později má tmavě hnědou až černou barvu, která je způsobena hematinem (vzniká oxidací železa hemoglobinu z dvojmocného na trojmocné).
- při vzniku gangrény není možná konzervativní terapie, nutná amputace postižené části končetiny.
- pozorujeme ji na pupečníku u novorozence, pokud se neodstřihne u pupku hned po narození

Vlhká gangréna (gangraena humida)

- je charakteristická sekundární infekcí navazující na koagulační nekrózu.
- infekce hnilobnými bakteriemi působí prosáknutí až zkapalnění postižené tkáně.
- tkáň je rozbředlá, špinavě hnědozelená, páchne (bakterie produkují sirovodík)
- pronikání rozpadových látek a bakteriálních toxinů do okolí může vést ke smrtelné toxémii.
- gangrénou bývá často postižena dolní končetina po ztrátě krevního zásobení (např. při diabetu), dále bývá v zažívacím traktu (dutina ústní, tlusté střevo), dýchacím systému

Plynatá gangréna (gangraena emphysematosa)

- vzniká v anaerobním prostředí v nekróze hlubokých tkání, s průnikem infekčních anaerobních agens
- nejčastěji vyvolána klostridiovou infekcí, zejm. *Clostridium perfringens* typu A
- tyto bakterie žijí ve sporulující formě v půdě. Vznik této gangrény hrozí při hlubokých poraněních kontaminovaných půdou, bývá častá u válečných poranění.
- bakterie přeměňují glykogen na metan, ve tkáních se tvoří dutiny vyplněné plynem a tkáň při pohmatu třaská
- hrozí velké nebezpečí sepse a toxémie, infekce se extrémně rychle šíří, úmrtnost je bez rychlého ošetření do několika hodin vysoká
- ošetření spočívá v chirurgickém odstranění gangrenózní tkáně, ATB terapii a oxygenoterapii

Apoptóza

apoptóza představuje další způsob zániku buňky.

apoptóza je geneticky naprogramovaná, nastává za dobře definovaných stavů a ubírá se definovanými metabolickými cestami.

v buňce určené k apoptotickému zániku jsou aktivovány enzymy degradující jadernou DNA a jaderné i cytoplazmatické bílkoviny.

buněčná membrána zůstává zachovaná, avšak její struktura je tak pozměněná, že apoptotická buňka se stane terčem pro fagocytózu.

buňka je rychle odstraněna, takže nevyvolá v okolí zánětlivou reakci. Tím se zásadně liší od nekrózy, charakterizované ztrátou integrity membrány, enzymatickým natrávením buněčných složek a zánětlivou reakcí okolí. Na rozdíl od nekrózy jsou postiženy jednotlivé buňky.

k apoptóze může docházet jak fyziologicky, tak za patologických stavů

Morfologie

buňky se nejprve svrašťují, cytoplazma se zahušťuje a organely jsou kondenzovány do menšího prostoru v jádře nastává kondenzace chromatinu, který se agreguje na periferii pod jadernou membránou, kde vytváří husté, elektrodenzní okrsky

jádro se může rozpadnout na několik částic

vytvářejí se cytoplazmatické výčlipky (cytoplazma vypučí ve výdutě), které se zaškrtnou a separují → nastává fragmentace buňky v apoptotická tělíska, jejich obsah je stále uzavřen buněčnou membránou.

obsahují části jaderného materiálu a části cytoplazmy, včetně organel.

apoptotická tělíska jsou rychle fagocytována a následně degradována v lysosomech fagocytujících buněk

MI: apoptotické buňky a tělíska jsou patrna jako okrouhlé útvary s tmavým kondenzovaným chromatinem a se zbytky eozinofilní cytoplazmy. Vzhledem k tomu, že fagocytóza a úklid apoptotických buněk probíhá rychle a bez zánětlivé odpovědi, může být problém při histologickém vyšetření apoptotické buňky najít.

Příčiny apoptózy

→ apoptóza je navozena za mnoha fyziologických, ale i patologických stavů:

- obnova opotřebovaných zestárých buněk (např. v epitelu střevní sliznice, kůže)
- selektování buněk imunitního systému, které by mohly spustit autoimunitní reakci
- odstraňování nadbytečných, původně funkčních buněk po proběhlém zánětu (např. neutrofilů po odeznění akutní fáze, lymfocytů na konci imunitní odpovědi v důsledku nedostatku signálů nezbytných pro přežití)
- apoptóza hormonálně dependentních buněk bez trofického vlivu hormonů (endometrium při menstruačním cyklu, regrese laktující mléčné žlázy, atrofie prostaty po kastraci)
- odstraňování buněk v průběhu embryogeneze
- v případě poškození DNA – hypoxií, radiací, chemikáliemi (vč. léků – cytostatika)
- indukce apoptózy v případě poruch skládání proteinů („protein misfolding“)
- infekční onemocnění, zejm. virových. Může být indukována přímo virem (HIV), nebo imunitní odpovědí na přítomnost viru (např. u virových hepatitid)
- reakce hostitele proti transplantovanému štěpu

Biochemické pochody

Štěpení proteinů

- specifickým rysem apoptózy je hydrolýza bílkovin skupinou cysteinových proteáz - kaspáz.
- mnohé z nich jsou v buňkách přítomny jako inaktivní proenzymy, které musí být k navození apoptózy aktivovány.
- aktivní kaspázy štěpí nezbytné buněčné proteiny jako např. laminy a tím porušují jaderné lešení i cytoskelet.
- kaspázy aktivují i DNA-ázy degradující jadernou DNA.

Štěpení DNA

- DNA se zpočátku rozštěpí na velké úseky o 50–300 kba.
- poté následuje jejich internukleosomální štěpení endonukleázami na oligonukleosomy o velikosti 180–200 bp. Tato aktivita endonukleáz činí základ pro průkaz dvouprovazcových fragmentů DNA. Ukázalo se však, že tento proces není specifický pro apoptózu, neboť nastává i při nekróze.

Průběh apoptózy

⌘ proces apoptózy je možno rozdělit na 2 fáze:

- iniciační (úvodní) fázi, během níž signály navozující apoptózu aktivují kaspázy
- exekuční (výkonnou) fázi, v jejímž průběhu tyto enzymy přivodí zánik buňky.

1. Iniciační fáze:

- výsledkem je aktivace iniciačních kaspáz
- kaspázy mohou být aktivovány dvěma cestami:
 - vnitřní cesta – na základě podnětu ze samotné buňky ▪
 - zevní cesta – aktivací death-receptoru

a) Zevní cesta

- zevní cesta je zahajována prostřednictvím receptorů smrti v buněčných membránách různých buněk
- začíná interakcí ligandu na cytotoxické buňce s odpovídajícími receptory na buněčné membráně cílové buňky (death receptors) v oblasti tzv. death-domény (domény smrti)
- příslušné receptory jsou členy rodiny receptorů zvané TNF (tumor necrosis factor)
- nejlépe prozkoumanými death-receptory jsou
 - TNFR 1, na který se váže TNF
 - systém FAS - FAS ligand (FasL): membránový rozpustný FasL vytvářený buňkami imunitního systému se naváže na Fas receptor na cílové buňce a aktivuje kaskádu kaspáz (kaspáza 8), navozujících apoptózu. Touto cestou jsou odstraňovány aktivované lymfocyty po proběhlé imunitní reakci.

b) Vnitřní (mitochondriální) cesta:

- indukuje apoptózu na základě intracelulárních signálů:
 - vazba glukokortikoidů na jaderné receptory
 - záření
 - hypoxie
 - poškození DNA genotoxickým stresem
 - zásah p53
- aktivace kaspáz je výsledkem zvýšené mitochondriální permeability a uvolnění pro-apoptotických molekul z prostoru mezi mitochondriálními membránami do cytoplazmy.
- příkladem pro-apoptotického proteinu je např. cytochrom c. Pokud se uvolní do cytoplazmy, zahajuje aktivaci kaspáz
- současně v buňce existují anti-apoptotické proteiny patřící do rodiny proteinů BCL-2. Jejich tvorbu stimulují růstové faktory a další signály zaměřené na přežití buňky. Podílí se na udržování integrity zevní mitochondriální membrány a tím brání úniku cytochromu c a dalších pro-apoptotických proteinů do cytoplazmy
- významným faktorem indukujícím apoptózu je protein p53, považovaný za ochránce genomu.
 - zabraňuje replikaci DNA poškozené genotoxickým stresem (chemoterapií, ozářením).

- pro-apoptotický protein p53 zadrží buněčný cyklus v G1-fázi, aby byla umožněna oprava poškozené DNA.
- pokud tento proces selže, p53 spustí aktivaci kaspáz k odstranění buňky s poškozenou DNA, která by mohla být východiskem maligní transformace.
- tuto funkci však může plnit pouze nemutovaný (intaktní, „wild“) p53 protein.

2. Exekuční fáze.

- konečná fáze apoptózy je zprostředkována proteolytickou kaskádou.
- po přeměně iniciačních kaspáz (vnitřní cesta = prokaspáza-9, vnější cesta = prokaspáza-8 a -10) se aktivují exekuční kaspázy (kaspáza-3, kaspáza-6) – ty existují jako inaktivní proenzymy, které musí být ke spuštění apoptózy aktivovány
- exekuční kaspázy působí na řadu buněčných komponent
 - štěpí inhibitor cytoplazmatické DNA-ázy, tím se DNA-áza aktivuje a štěpí DNA
 - degradují strukturální komponenty jaderné matrix a umožňují fragmentaci jádra

3. Fagocytóza

- ▣ struktury na membránách apoptotických tělísek fagocytózu aktivně podporují
 - apoptotické buňky exprimují fosfatidylserin, který se přesune z vnitřní strany na vnější povrch plazmatické membrány
 - v některých případech je na zevní část membrány exprimován glykoprotein trombospondin
- apoptotické buňky také uvolňují solubilní faktory, které přitahují fagocyty
- tyto procesy umožní poměrně časně rozpoznání apoptotických buněk a umožňují fagocytózu bez uvolnění prozánětlivých buněčných složek.

Poruchy z deregulované apoptózy

Patologické snížení apoptózy

- zvýšení životaschopnosti buněk nad hranici fyziologicky nastaveného životního cyklu buňky
- v těle se může objevit populace lymfocytů, které reagují na vlastní antigeny a vznikají autoimunitní onemocnění
- v buňkách s mutovaným proteinem p53 nedochází k apoptóze – může vyústit v nádorovou transformaci

Patologické zvýšení apoptózy

- vyskytuje se při virových infekcích, např. u virových hepatitid
- dále např. u neurodegenerativních onemocnění, např. Alzheimerova choroba

Anoikis

anoikis je zvláštní formou programované buněčné smrti (od řeckého základu ánoikos - tulák bez domova). jde o apoptózu za situace, kdy buňka je uvolněna ze své vazby prostřednictvím integrinů na své protějšky v extracelulární matrix (kolageny, lamininy, fibronectin) a s následnou ztrátou vzájemné vazby i s ostatními buňkami. K anoikis tak dochází při přirozené obnově buněk, například střevních epitelů.

anoikis zabraňuje buňkám odloučeným ze svého přirozeného prostředí kolonizovat jiné kompartmenty tkání. Je tak určitou biologickou prevencí před implantací a růstem buněk v jiných lokalitách, než pro které je buňka předurčena.

deregulace anoikis, tzv. rezistence k anoikis:

- vede u nádorově transformovaných buněk ke zvýšení potenciálu rozvoje metastáz.
- podstatou této rezistence je potlačení signálů vedoucích k buněčné smrti a stimulace signálů k přežití buněk.
- epitelové buňky se ztrátou anoikis mohou přežívat v oběhovém systému a dostávat se na místa, ve kterých zakládají dceřiná ložiska - tedy metastazují.
- nádorové buňky rezistentní vůči anoikis se mohou také odlučovat do tělesných dutin, například karcinomy ovaria, a zde zakládat implantační metastázy.

Atrofie

atrofie - zmenšení velikosti buněk (atrofie prostá) nebo snižování počtu buněk (atrofie numerická)

atrofie se týká orgánu, který byl původně normálně vyvinutý. Nedostatečný vývoj tkáně/orgánu se označuje jako hypoplazie

z hlediska lokalizace může být atrofie ve tkáni povšechná – difúzní, nebo pouze ložisková. U ložiskové atrofie může dojít ke změnám tvaru postiženého orgánu.

Prostá atrofie:

- počet buněk zůstává stejný, jejich velikost se však zmenšuje
- především v orgánech se stálou buněčnou populací, s pomalou nebo žádnou obnovou buněk parenchymu (např. neurony v CNS, kardiomyocyty, kosterní svalovina, hepatocyty)
- relativně (ale i absolutně) přibývá lipofuscinu, což se projevuje na postižených orgánech změnou barvy.
- lipofuscin je nedegradovatelný materiál odbourávaných buněčných membrán. Patří mezi endogenní pigmenty buněk, má lipidní povahu a je barevně stálý - barvu má hnědavě rezavou. Lipofuscin se tak označuje jako „pigment z opotřebení“
- orgány vykazující prostou atrofii se pak i makroskopicky rozpoznají nejen tím, že jsou menší, ale jsou také tmavší - barva je až tmavě hnědá. Hovoříme o hnědé atrofii (atrophia fusca).
- atrophia gelatinosa:
 - při atrofizaci tukové tkáně se postupně hromadí pigment lipochrom a tuková tkáň nabývá sytě žluté barvy.
 - pokud se snižuje obsah lipidů v adipocytech, nabývá tuková tkáň šedého rosolovitého vzhledu (tento stav se nazývá gelatinózní atrofie).
 - bývá například v oblasti tukové tkáně pod epikardem srdce, zejména v okolí koronárních arterií.
- Objevuje se hlavně u kachektických osob.
- mikroskopické změny: pyknotizace jader (jsou homogennější a tmavá), cytoplazma je bazofilnější. Hromadí se lipofuscin. Rezervní látky tukové povahy a glykogen jsou vyčerpány.
- šedá hmota mozková se ztenčuje a mívá světle nahnědlý odstín.
- svalovina kosterní i srdeční je nápadně tmavá - tmavě hnědá (tmavé maso zakoupené ke spotřebě vždy budí podezření, že pochází ze starého kusu).
- játra jsou zpravidla až čokoládově hnědá a celkově zmenšená.

Numerická atrofie

- snižuje se počet buněk
- projevuje se v orgánech s rychlou buněčnou obnovou.
- úbytek buněk převyšuje jejich přirozenou obnovu
- atrofie kostní dřeně (dřeňový útlum)
 - jedním z klinicky častějších stavů
 - selhání hemopoetických buněk kostní dřeně v obnově, diferenciaci a v přechodu do periferní krve (tzv. dřeňový útlum).
 - kostní dřeň je pak tvořena převážně tukovou tkání (vzniká kompenzatorní hyperplazie adipocytů).
 - v periferním krevním obraze se může projevit jako nedostatek všech krvinek, případně může převažovat útlum jedné řady hematopoézy nebo má asymetrický charakter, např. s převažující trombocytopenií.

zmenšení objemu některých orgánů při atrofii nemusí být na první pohled patrné. Kompenzatorně se může množovat tuková tkáň a to vede ke zdánlivě nezměněné velikosti.

- zmnožení tuku časté mezi atrofizujícími kardiomyocyty, zejména v pravé srdeční komoře. Funkčně je myokard oslaben, což se může v srdci projevit například rupturou pravé komory.
- při atrofii ledvin se v hilu ledvin a kolem kalichů a pánvičky zmnoží tuková tkáň. Zmnožení tuku maskuje zmenšení původního objemu parenchymu ledviny, přičemž původní velikost ledviny nebývá při zevním posouzení změněná.
- ve všech těchto případech hovoříme o vakátním bujení tuku (atrophia lipomatosa).

Příčiny atrofie:

Fyziologická atrofie = involuce: některé orgány jsou činné pouze do určitého věku, pak se zmenšují. Např. thymus je největší u malých dětí, v dospívání se zmenšuje. U žen v menopauze dochází k zmenšování pohlavních orgánů. Senilní atrofie: ve stáří se všechny orgány zmenšují. Patří sem hnědá atrofie (játra, myokard, kosterní svaly). Dále senilní atrofie postihuje kůži (kůže se ztenčuje, ubývá kolagen a tvoří se vrásky), kosti (osteoporóza = prořidnutí kosti: kost je křehká a snadno se láme), meziobratlové ploténky (snižují se a tím se snižuje celková výška páteře a celého organismu), vnitřní orgány. Vystupňovaná senilní atrofie vede až k senilní kachexii. V dalším průběhu přistupuje porucha nervově humorálních regulací organismu, dochází k metabolickému rozvratu - tzv. senilní marasmus.

Vaskulární atrofie: z nedostatečného prokrvení a zásobování tkání kyslíkem. Při pozvolném zužování průsvitu arterie (např. při postupující ateroskleróze), nebo v oblastech nedostatečné kolaterální cirkulace na periferii nekrotických ložisek (okraje infarktových ložisek v srdci, mozku, ledvinách)

Inaniční atrofie: z nedostatku výživy z různých příčin: nedostatek potravy, malabsorpce, jiné poruchy GIT, poruchy příjmu potravy z psychických příčin, zhoubné nádory, poruchy metabolismu. Při inaniční atrofii dochází ke ztrátě tukových zásob, atrofizuje také kosterní svalovina a postupně trpí další tkáň a orgány. Mozek postižen nebývá.

Aτροφie z inaktivity: z nečinnosti. Výrazná především na kosterních svalech: např. při léčbě zlomeniny po sejmutí sádrového obvazu je objem končetiny zřetelně menší.

Neurogení atrofie: při přerušení motorické inervace dochází k atrofii příslušného svalu. Tato atrofie vzniká částečně z nečinnosti (sval, který není inervován, nemůže být používán), částečně poruchou výživy (porucha spojení s trofickým centrem). Rehabilitace nemůže zabránit atrofii svalů úplně, pouze částečně.

Tlaková atrofie: při dlouhodobém působení tlaku: např. hydronefróza - při uzavěru ureteru moč nemůže odtékat, městná nad uzavěrem a v pánvičce ledvinné. Pánvička ledvinná dilatuje a ledvinový parenchym atrofuje. Další příklad je tlak zubní protézy na dásně nebo kost; dále také pulzace tepen, které leží na kosti, může vést k atrofii kosti, která se projeví mělkým žlábkem (patrné na hrudních obratlových tělech, na které tlačí patologicky dilatovaná aorta)

Hormonální atrofie: z nedostatku hormonálních podnětů u endokrinně dependentních orgánů. Např. vznik osteoporózy při výpadku estrogenů v klimakteriu. Při poškození hypofýzy dochází k narušení hormonálních regulací a k celkové atrofii - tzv. Simmondsova kachexie. Při hyperfunkci štítné žlázy se zvyšuje bazální metabolismus a to vede k hubnutí.

Atrofie z RTG a radiového záření: postihuje především kůži. Kůže je ztenčená, suchá, bez ochlupení (dochází k zániku kožních adnex).

Smrt

smrt je ireverzibilní zástava všech životně důležitých funkcí

jde o postupný proces, zahájený selháním některého životně důležitého systému. Po něm následuje odumírání různých částí organismu podle jejich citlivosti. Nejcitlivější na nedostatek kyslíku a živin je mozek.

v okamžiku, kdy dojde k nevratnému poškození mozku, je tento proces nezvratný a v důsledku zástavy životních pochodů se objevují postupně posmrtné změny.

klinická smrt

- zástava srdce (zástava krevního oběhu), zástava dechu, bez poškození CNS.
- postižený upadá do bezvědomí a život jeho je bezprostředně ohrožen.
- interval mezi zástavou krevního oběhu a poškozením mozku je velmi krátký, pouze několik minut (normálně do 5 minut, v chladu, kdy se snižuje bazální metabolismus i 20 minut)
- je nutné co nejrychleji zahájit resuscitaci - pokusit se obnovit krevní oběh a dýchání. Pokud se nám to podaří, postižený se vrací do života.
- pokud dojde k nevratnému (ireversibilnímu) poškození mozku = mozková smrt, nastává definitivní smrt - tzv. biologická smrt. **⚡** biologická smrt
- zástava srdce, dechu + ireversibilní poškození CNS (mozková smrt)
- ireversibilní zástava funkcí organismu a ztráta celovztahného uspořádání organismu.
- pokud je nemocný připojený na přístrojích, je třeba prokázat mozkovou smrt, aby bylo možné přístroje odpojit a popřípadě orgány odebrat na transplantaci.
- průkaz mozkové smrti:
 - a) EEG: vymizení elektrických potenciálů – rovná čára, orientační metoda
 - b) angiografie mozkových cév: mozkové arterie bez náplně, do mozku neproudí krev. Dělá se 2x.

Zcela spolehlivá metoda průkazu mozkové smrti.

diagnóza smrti - pouze lékař může konstatovat smrt. Ke každému zemřelému musí být povolán lékař, který stanoví smrt a vystaví doklad - List o prohlídce mrtvého.

známky smrti.

- známky smrti nejisté - zástava dechu a oběhu a jako známka poškození CNS vyhasnutí zornicového reflexu a Tonelliho příznak (=deformace zornice po zatlačení na bulbus).
- známky smrti jisté - tzv. posmrtné změny (= kadaverózní změny).

Posmrtné změny

posmrtné = kadaverózní změny jsou jisté znaky smrti. Pokud je najdeme, znamená to, že organismus je zcela jistě definitivně mrtvý a můžeme konstatovat smrt.

tyto změny souvisí se zástavou životních funkcí a pochodů a rozvíjí se postupně v krátké době (do několika hodin) po smrti. Rozlišujeme posmrtné změny fyzikální a chemické.

Fyzikální posmrtné změny

- 1) *posmrtný chlad (algor mortis)*: souvisí se zástavou buněčného metabolismu a tím zástavou tvorby tepla. Teplota těla se vyrovnává s teplotou okolí. Rychlost chladnutí závisí na teplotě okolí a oblečení zemřelého.
- 2) *posmrtná bledost (pallor mortis)*: vzniká v důsledku zástavy krevního oběhu a vasokonstrikce.
- 3) *posmrtné vysychání*: projevuje se na rtech, sliznicích, očních rohovkách
- 4) *posmrtné skvrny*: tvoří se na kůži vlivem gravitace. Krev stéká do nejnižší položených částí těla. Začínají se vytvářet za několik hodin po smrti, v prvních 24 hodinách se mohou změnit se změnou polohy těla a jsou zatlačitelné. Po 24 hodinách jsou stále a neměnné. Barva je červenofialová, pouze u otravy oxidem uhelnatým jsou světle červené.
- 5) *posmrtná difúze tekutin*: dochází k prosáknutí tkání, tkáňové struktury se mohou rozvolnit, to pokračuje až k maceraci. Macerace může být zřetelná i u živé osoby, pokud má dlouhodobě namočenou část těla. Velmi zřetelná je u intrauterinního odumření plodu. Pokožka se slupuje v cérech, dochází k rozvolnění kloubů. Cévní stěny jsou prostoupeny krevním barvivem z rozpadlých erytrocytů a prosvítají kůží.
- 6) *posmrtná difúze plynů*: činností bakterií střevního obsahu dochází k difuzi sirovodíku ze střeva, který působí na hemoglobin v cévách a mění ho na verdohemoglobin. Působí tak zelenošedé zbarvení břišních orgánů a břišní stěny – tzv. pseudomelanóza.

Chemické posmrtné změny

- 1) *posmrtná ztuhlost (rigor mortis)*: Postihuje kosterní svaly, které tuhnou v té poloze, v jaké se nachází tělo po smrti. Začíná za dvě hodiny po smrti na svalech obličeje a postupuje kaudálně. Za 7-10 hodin je plně vytvořena. Je způsobena zástavou tvorby energie ve svalech a nedostatkem ATP, nezbytné ke zrušení vazeb aktinových a myozinových vláken. Po čtyřech až pěti dnech mizí ve stejném pořadí v jakém začala. Kvůli této změně je třeba po smrti upravit polohu těla zemřelého, zavřít oči a podvázat bradu.
- 2) *posmrtná autolýza (samonatravení)*: začíná okamžitě po smrti. Vzniká působením proteolytických enzymů v buňkách (v lyzosomech) a v trávicích šťávách. Masivní autolýza nastává v žaludku, jícnu, střevech a pankreatu. V případě vzniku posmrtné perforace nemají její okraje vitální reakci. Vyšší teplota autolýzu urychluje, proto je nutné po smrti zemřelého svléci a uložit do chladu.
- 3) *hniloba*: autolýza + hnilobné bakterie, které se nachází v tlustém střevě a pronikají do tkání po smrti.
- 4) *posmrtné srážení krve*: krev v cévách se usazuje a tvoří krevní koagula stejným mechanismem jako krev odebraná do zkumavky. Posmrtná krevní sraženina se nazývá cruor a patolog ji musí umět odlišit od trombu - krevní sraženiny vzniklé za života. Cruor je tmavě červený, lesklý, pružný a nesouvisí s cévní stěnou, protože vznikl po smrti a organismus už na něj nereaguje. Trombus je také tmavě červený, ale méně lesklý, křehký, drolivý a lepe ke stěně cévy. Krev se nesráží u utonulých, zadušených, zmrzlých a zemřelých na sepsi, způsobenou bakteriemi, které rozpouštějí fibrin a tím brání srážení krve.

REPARACE:

2. Progresivní změny (hypertrofie, hyperplazie, příklady, adaptační mechanismy včetně metalaxie, metaplasie, regenerace, reparace).

progresivní změny: procesy zaměřené k zachování, popř. k obnově či náhradě poškozené tkáně, nebo k jejímu přizpůsobení změněným nárokům a okolnostem.

- regenerace – dokonalá a úplná náhrada (restituce)
- reparace – náhrada ztracených úseků méně hodnotnou tkání (substituce)
- hypertrofie, hyperplazie, metaplasie – přizpůsobení změněným podmínkám

Hypertrofie a hyperplazie

hypertrofie – zvětšení buněk v důsledku zvýšené syntézy jejich složek

hyperplazie - zmnožení buněk ve tkáni

Hypertrofie

hypertrofie je zvětšení buněk, které ve svém důsledku vede ke zvětšení velikosti tkáně nebo orgánu.

v buňce při hypertrofii dochází ke zmnožení intracelulárních organel a dalších svých specializovaných struktur.

od skutečné hypertrofie je nutné odlišit tzv. pseudohypertrofii - kompenzačnímu zmnožení tukové tkáně v orgánu na úkor původních struktur - například v kosterní svalovině, která postupně atrofizuje při některých vrozených svalových onemocněních (tzv. svalové dystrofie). Sval pak navzdory atrofii zůstává zevně svým tvarem a velikostí více méně stejný, nebo se dokonce zvětší kompenzačním zmnožením adipocytů ve svalové loži - tzv. lipomatózní pseudohypertrofie. Funkce takto změněného svalu je však nenávratně ztracena.

hypertrofie vzniká z fyziologických příčin i z příčin patologických a je navozena zvýšenými funkčními požadavky nebo hormonální stimulací ⚡ fyziologická hypertrofie:

- hypertrofie kosterní nebo srdeční svaloviny jako reakce na fyzickou zátěž
- hypertrofie děložní svaloviny (myometria) v těhotenství v důsledku růstu plodu a v důsledku hormonálních regulací (prolaktin) a regulací růstovými faktory (IGF).

patologická hypertrofie:

- hypertrofie myokardu v důsledku jeho chronického hemodynamického přetížení při hypertenzi nebo chlopenních vadách.
- hypertrofie hladké svaloviny vývodných močových cest nad překážkou v odtoku moče ⚡ hypertrofie myokardu:
- u kardiomyocytů se při zvýšené zátěži aktivují na buněčných membránách mechanosenzory, které pak přenášejí signály do intracelulárního prostředí. V důsledku toho se aktivují transkripční faktory, které zvyšují syntézu svalových proteinů
- při hypertrofii se také mění složení kontraktilních proteinů v kardiomyocytech. Dochází k přesmyku z tzv. dospělých forem proteinů na fetální či embryonální formy
- α izoforma těžkého řetězce myozinu se mění na izoformu β , která má pomalejší a energeticky méně náročnou kontrakční funkci. Spouští se také některé geny, které jsou funkční pouze v časných fázích vývoje.
- kromě zmíněné syntézy kontraktilního aparátu se indukuje také zvýšená produkce růstových faktorů (TGF- β , IGF1, FGF) a vazoaktivních látek
- hypertrofie buněk nakonec dosáhne svého limitu. Pokračující nebo zvyšující se zátěž již svalovina není schopná zvládnout. V tomto stadiu se začínou v kardiomyocytech vyskytovat regresivní změny, zejména lýza a ztráta kontraktilního aparátu buněk. Nakonec dojde k zániku kardiomyocytů. Pokud proces postihuje srdce ve větším rozsahu, vyústí v klinicky manifestní srdeční selhání.

Hyperplazie

hyperplázie je zmnožení buněk tkáně či orgánu.

je odpovědí na růstové signály těch tkání, jejichž buňky jsou schopné dělení a diferenciaci.

hyperplázie se často vyvine spolu s hypertrofií, a tak se mohou tyto fenomény prolínat.

za normálních okolností hyperplázie je reakcí tkání na zvýšené potřeby organismu. Vzniká ze zvýšené produkce lokálních růstových faktorů nebo ze zvýšené stimulace hormony. **•** fyziologická hyperplázie

- hyperplázie krvetvorné kostní dřeně, která reaguje na zvýšené nároky
 - erythropoéza reaguje hyperplázií, například při pobytu v prostředí se sníženým parciálním tlakem kyslíku (např. ve vysokých horách) nebo po ztrátách krve
 - granulopoéza zase reaguje hyperplázií při těžších formách bakteriálního zánětu.
- fyziologická hyperplazie endometria se rozvíjí u dívek v pubertě, kdy se pod vlivem estrogenu a progesteronu endometrium rozvíjí.
- hyperplazie žlázového epitelu mléčné žlázy během těhotenství a při laktaci **•** kompenzační hyperplázie:
- v jaterní tkáni po resekci části jater, která dorůstají, aby zabezpečila nároky na metabolismus (v normálních hepatocytech jen asi 1 % buněk podstupuje replikaci DNA, po parciální hepatektomii tento počet vzroste na 10 %.)
- podobně se chová štěp jater v příjemci jaterního transplantátu.

hyperplázie za patologických stavů

- většinou jde o nepřiměřenou a nadbytečnou hormonální stimulaci cílových tkání, nebo o nepřiměřenou produkci lokálních růstových faktorů
- hyperplázie endometria v klimakteriu
 - dochází k dysbalancím mezi přetrvávající produkcí estrogenu a snižováním či výpadku produkce progesteronu.
 - nadbytek estrogení stimulace způsobuje kontinuální růst endometria způsobující jeho excesivní výšku. Tento růst však není nekonečný a časem nastávají v hyperplastickém endometriu regresivní změny.
 - to má za následek nepravidelné krvácení z prolifерujících cév endometria – vzniká menometroragie.
 - hyperplázie endometria si nakonec často vynutí terapeutickou kyretáž, která hyperplastickou sliznici mechanicky odstraní.
- hyperplazie prostaty u mužů
 - s postupujícím věkem dochází při hormonální dysbalanci mezi poklesem hladin testosteronu relativně vyššími hladinami estrogenu k hyperplázii tkáně prostaty, a to jak prostatických žlázek, tak hladké svaloviny.
 - má často klinické následky - postupně se rozvíjející stenóza močové trubice se zhoršováním průtoku moče.
- gynekomastie – hyperplázie prsní žlázy u mužů z nadbytku estrogenů
 - u cirhotiků, kdy jaterní parenchym neodbourává nadledvinový estrogen
 - u chlapců v období puberty

- mohou ji způsobovat i germinální nádory s produkcí estrogenu

patologická hyperplázie je v některých případech terénem, ve kterém mohou buňky prodělavat mutace a celý proces pak může přejít do nádorové transformace.

- např. u dlouhodobě přetrvávající hyperplázie endometria, kdy se v tomto terénu může vyvinout endometroidní adenokarcinom.
- hyperplazie prostaty však naproti tomu prekurzorem pro nádorovou transformaci není.

hyperplázie může nastat také při působení zevních vlivů, například působků mikroorganismů.

- lidské papilomaviry mohou vyvolat růst epidermis do formy kožní bradavice (verruca vulgaris) a špičatých kondylomů v okolí genitálu a anu.
- některé sérotypy papilomavirů mohou proliferující buňky vést k rozvoji nejen hyperplázie, ale též k rozvoji tzv. dysplastických změn, jež jsou předstupněm maligní nádorové transformace (prekancerózou)

ADAPTAČNÉ MECHANIZMY:

Metaplazie

metaplazie - náhrada diferencovaných buněk buňkami jiné diferenciace

metaplázie je adaptivní odpověď tkání, kdy původní buňky nejsou schopny přizpůsobit se nově vzniklým podmínkám a jsou nahrazeny buňkami lépe vybavenými pro nově vzniklé mikroprostředí.

nejčastěji se setkáváme s metaplázií epitelu. Ta může být reverzibilní v případě, že vyvolávající příčina pomine, na druhou stranu může být terénem pro progresi dalších změn až do nádorové transformace.

dlaždicobuněčná metaplazie:

- v bronchiální sliznici - působením cigaretového kouře se ložiskově mění výstelka z víceřadého řasinkového epitelu dýchacích cest na epitel dlaždicobuněčný
- při stáze kamenů ve vývodech slinných žláz nebo v pankreatu, méně často ve vývodech žlučových cest. Zde se mění cylindrický sekreční epitel rovněž v dlaždicobuněčný.
- podobný vliv má na specializované epitely nedostatek vitamínu A,
- dlaždicobuněčný epitel se považuje za odolnější a je schopen přežít za změněných podmínek lépe než citlivější původní epitelie, které by jinak zanikly bez náhrady.
- je ovšem nutné počítat s některými lokálně nepřiměřenými vlastnostmi metaplázie.
 - v dýchacích cestách se snižuje produkce hlenu a v místech metaplazie chybí činnost řasinek nezbytná pro čistící funkce bronchiální výstelky
 - přetrvávající patologické stimuly, které vedly k metaplázii, pak mohou vyvolávat další nežádoucí změny - mutagenní. Ve svém důsledku vedou k nádorové transformaci.

- v bronchiálním kmeni je jedním z nejčastějších karcinomů u kuřáků dlaždicobuněčný karcinom na podkladě sekundárních změn v metaplastickém dlaždicobuněčném epitelu.

intestinální metaplázie

- Barrettův jícn
 - metaplazie epitelu ve sliznici distální části jícnu, která je při gastroezofageálním refluxu dlouhodobě iritována kyselým žaludečním obsahem.
 - dlaždicobuněčný epitel je nahrazen epitelem intestinálního typu s přítomností pohárkových buněk.
 - při endoskopickém vyšetření patrné jako ložisko červené barvy
 - metaplastický epitel může dále prodělavat dysplastické změny a následně se transformovat do adenokarcinomu jícnu.
- intestinální metaplazie sliznice žaludku při dlouhodobém dráždění chronickým zánětem.

metaplázie ve tkáních mezenchymálního původu 🦴 je méně častá než metaplazie epitelu.

- v kosterní svalovině může vzniknout metaplastická kost, například po traumatu a krvácení - stav s rozvojem novotvořené kostní tkáně v kosterní svalovině se nazývá myositis ossificans.
- může se vyvinout i bez zjevného traumatu a krvácení. Tato metaplazie má znaky patologické reakce při hojení.
- kostní metaplázie může vzniknout i v některých epitelových nádorech nebo ve tkáni plicí.

leukoplakie

- bílá skvrna až vyvýšenina na sliznici dutiny ústní.
- podkladem je změna epitelu vícevrstevného dlaždicového nerohovějícího v epitel vícevrstevný dlaždicový rohovějící.
- vzniká při chronickém dráždění sliznice dutiny ústní (špatně zhotovená zubní náhrada, příliš horké nebo nadměrně kořeněné pokrmy, chronické záněty).
- patří mezi prekancerózy.

mechanismus metaplázie:

- metaplazie vzniká přeprogramováním kmenových buněk nebo z mezenchymálních buněk přítomných v pojivových tkáních
- nejedná se tedy o pouhou fenotypickou konverzi s přímou přeměnou jednoho buněčného typu v jiný.
- tento jev je způsoben cytokiny, růstovými faktory a složkami extracelulární matrix v daném prostředí.
- externí stimuly podporují expresi genů, které vedou ke změně diferenciačního programu buněk.
- konkrétní cesty stimulace buněk k metaplazii známy ještě nejsou, ale předpokládá se, že se mění aktivita transkripčních faktorů, které regulují diferenciaci buněk. Při nedostatku (ale i při nadbytku) vitamínu A vzniká metaplazie ovlivněním genové transkripce jadernými receptory v progenitorových buňkách epitelu.

!pojem metalaxie – přestavba tkáně (3D transformace) dle potřeb zátěže – např. kost

Regenerace a reparace

Regenerace = obnova = hojení poškozené tkáně nahrazením tkání stejné funkce a struktury, jako byla poškozená tkáň - hojení ad integrum

Reparace = oprava = náhrada poškozené tkáně funkčně i strukturálně méněcennou tkání, obvykle vazivovou jizvou - hojení per defectum.

pro proces hojení zánětu (zejména bohatého na fibrin), hematomu či trombu se historicky také používá termín „organizace“ - např. organizace exsudátu, organizace hematomu apod.

fibróza - označení pro postupné ukládání kolagenu do intersticia parenchymatózních orgánů v důsledku chronického zánětu (např. v plicích, játrech nebo ledvinách) nebo v důsledku chronického ischemického poškození (např. myokardu). Vede to k tužší konzistenci postiženého orgánu a k poruše jeho funkce.

Regenerace

regenerace - náhrada fyziologicky obměňovaných nebo poškozených tkání tkáněmi totožných vlastností z hlediska strukturálního i funkčního.

v dospělosti má regenerační schopnost pouze omezené množství tkání lidského těla, tj. tkáně, které obsahují kmenové buňky nebo také tzv. progenitorové buňky & kmenové buňky

- mají schopnost sebeobnovy – zajištěnou tzv. asymetrickou replikací. Při dělení kmenové buňky vzniká jednak dceřiná buňka, která se dále diferencuje do příslušné buněčné linie, jednak druhá buňka, která zůstává nediferencovaná a ponechává si vlastnosti kmenové buňky.
- kmenové buňky mají schopnost dělit se opakovaně a bez omezení, neboť dokáží uniknout běžným mechanismům buněčného stárnutí a dokážou si i po mnoha buněčných cyklech udržet integritu genomu.
- adultní kmenové buňky jsou multipotentní - jsou schopné se diferencovat do několika buněčných typů v rámci jedné buněčné linie nebo v rámci jedné zárodečné vrstvy.
 - embryonální kmenové buňky jsou pluripotentní - to znamená, že mohou dát vzniku libovolné tkáni derivované z kteréhokoli ze tří zárodečných listů
- mohou být ve tkáni rezidentní, ale mohou být také mobilizovány z kostní dřeně a do tkáně v případě potřeby vcestovat krví.
- ve tkáních se vyskytují ve zvláštním mikroprostředí (tzv. niky kmenových buněk), které pro ně utváří specializovaná extracelulární matrix a kde jsou zajištěny nezbytné signály z okolí pro jejich správnou funkci.
- toto znesnadňuje využití kmenových buněk v experimentech s terapií devastujících onemocnění permanentních tkání, jako je infarkt myokardu nebo mozkové příhody; prosté dodání kmenových buněk do tkání k jejich funkčnímu začlenění nestačí. & progenitorové buňky
- jsou stabilní buňky, které sice na rozdíl od kmenových buněk nemají schopnost asymetrické replikace a tedy sebeobnovy, zachovávají si však schopnost rychlé proliferace a diferenciaci.
- vzhledem k jejich schopnosti diferencovat se pouze do jedné buněčné linie se také někdy označují jako buňky unipotentní.

buňky některých tkání postrádají jakoukoliv schopnost dělení, jiné naopak charakterizuje vysoký stupeň obměny. podle schopnosti proliferace a regenerace se buňky tkání lidského těla dělí do následujících kategorií:

- labilní buňky jsou součástí rychle se obnovujících tzv. labilních či trvale se dělících tkání, kam patří dva druhy tkání. Jednak tkáně, které vytvářejí bariéru mezi organismem a zevním prostředím – tedy epitel kůže, střeva, respiračního traktu či urogenitálního systému. Dále pak tkáně, které se podílejí na imunitní obraně organismu - tedy buňky kostní dřeně a lymfatického systému. Více než 1,5% buněk vykazuje známky mitotické aktivity. Ve všech těchto tkáních je dostatek kmenových buněk, a proto regenerace poškozených tkání je rychlá.
- stabilní buňky tvoří tzv. stabilní tkáně, které se za normálních okolností obnovují pomalu. Sebeobnovení zajišťují především progenitorní buňky, mitotickou aktivitu vykazuje méně než 1,5% buněk. Odpověď na poškození nebo ztrátu větší části orgánu je však rychlá. Typickými příklady jsou játra, epitelie proximálních tubulů ledvin, endotelie, fibroblasty a hladká svalovina.

- **trvalé buňky** jsou buňky v konečném stadiu diferenciaci, které se nedělí, a proto ztratily schopnost regenerace. Tvoří trvale neproliferující tkáň. Jejich náhrada je prakticky nemožná, i když se v poslední době ukazuje, že určitý potenciál k obnově by mohl existovat. Hlavními představiteli jsou kardiomyocyty, neurony a buňky čůčky.

ke kompletní regeneraci tkáně může dojít jen tehdy, pokud je zachována její pojivová kostra, a to nejen pojivová kostra parenchymatózních orgánů, ale také bazální membrány epitelů.

pokud došlo k poškození pojivové kostry tkáně, regenerace je inkompletní a vzniká jizvení.

např. parenchym jater má při zachování pojivové kostry unikátní regenerační schopnost. Pokud je při transplantaci jater zdravému dárci odejmuto 40-60 % jaterního parenchymu, dojde u dárce k výrazné proliferační aktivitě normálně klidových hepatocytů a k regeneraci orgánu. Podobná situace nastává i v případě, pokud je resekována část jater (parciální hepatektomie) z důvodu přítomnosti nádoru. Pokud je však jaterní parenchym extenzivně poškozen procesem, který zničil pojivovou kostru orgánu (např. jaterní absces), dojde v něm k hojení se vznikem jizvy.

Reparace

pokud není možná regenerace poškozené tkáně, dochází k procesu reparace, na jejímž konci je náhrada poškozené tkáně méněcennou tkání, většinou vazivovou jizvou - hojení per defectum.

dochází k tomu v případech, kdy je poškození tkáně rozsáhlé, když je poškozena pojivová kostra tkáně včetně bazálních membrán, nebo v případech, kdy je poškozena tkáň s nízkou regenerační kapacitou.

po prvotní zánětlivé odpovědi tkáně na poškození a následné resorpční (úklidové) fázi za účasti makrofágů a neutrofilů následuje stereotypní reakce, na jejímž konci vznik vazivové jizvy. Jedná se o sekvenci čtyř procesů:

- tvorba nových cév procesem angiogeneze
- aktivace, migrace a proliferace fibroblastů a myofibroblastů
- produkce komponent nové extracelulární matrix
- postupná remodelace extracelulární matrix a vznik vazivové jizvy

proces angiogeneze a proliferace fibroblastů vede ke vzniku tzv. granulační tkáně.

- název granulační tkáni dal její makroskopický vzhled na spodině ran - má sytě červenou barvu a granulární povrch.
- mikroskopicky se jedná o proliferaci fibroblastů a novotvořených jemných tenkostěnných kapilár uprostřed řídké myxoidně prosáklé extracelulární matrix, ve které jsou také přítomny zánětlivé buňky a makrofágy.
- postupem hojení v granulační tkáni ubývá novotvořených kapilár i zánětlivých buněk, začínají převládat fibroblasty a matrix bohatá na kolagen.

granulační tkáň je pouze transienční tkání a v průběhu života se objevuje pouze tehdy, pokud je potřeba. Její vznik indukují chemokiny produkované makrofágy, které do místa poškození přestoupily z cirkulace. Podobně jako chemokiny působí v místě po ranění také fragmenty poškozené extracelulární matrix.

Proces tvorby granulační tkáně a jizvy je stereotypní proces a odpovídá fázi proliferace v zánětlivé reakci.

Viz ot. 13 – Zánět obecně → Průběh zánětlivé reakce → 3) Proliferace

faktory ovlivňující hojení:

- *infekce* - jsou klinicky nejvýznamnějším faktorem, který zhoršuje hojení. Infekce ran nejen prodlužují zánětlivou fázi hojení, ale mohou také zvyšovat rozsah škod, které je třeba zhojit.
- *znečištění ran cizorodým materiálem* - sklo, úlomky kostí a prach nebo zemina. Je nutné tyto prvky odstranit, neboť vyvolávají reakci typu z cizích těles, což vždy komplikuje hojení.
- *nutriční faktory* - zejména malnutrice s proteinovým deficitem, ale i deficit vitamínu C, a jiné faktory, které přispívají k nedostatečné tvorbě kolagenu a zpomalují hojení

- *kortikosteroidy* - mají protizánětlivý efekt zpomalují proliferaci fibroblastů a tvorbu mezibuněčné hmoty (inhibují produkci TGF- β). To se netýká jen pacientů léčených kortikosteroidy (např. pro autoimunitní choroby), ale i jiných forem Cushingova syndromu.
- *tkáňová ischemie* - snížené prokrvení tkáně nebo nedostatečná venózní drenáž. Příkladem je špatná perfuze tkáně způsobená aterosklerózou u diabetiků, nebo naopak špatný venózní odtok (např. u varikózních žil dolních končetin).
- *lokalizace poranění* - hůře se hojí kožní rány v oblastech, kde je mezi kůží a kostí jen minimum další tkáně (např. v přední oblasti tibie), neboť se rána nemůže kontrahovat. Také lokalizace ran v oblastech zvýšeného mechanického napětí znesnadňuje hojení a může způsobit tzv. dehiscenci rány. Hojení exsudátu bohatého na fibrin v serózních dutinách zase vede k hojení granulační tkáně se vznikem adheze (srůstů).

Specifické příklady hojení

Hojení ran (řezné rány a vředovité defekty)

řezné rány i vředovité defekty, ať už vznikly jakýmkoliv způsobem, se hojí tvorbou nespecifické granulační tkáně, tj. mladého kolagenního vaziva. Nově vzniklá mladá vazivová tkáň se jizví jako i v jiných situacích a podle velikosti rány potom vznikají i různě rozsáhlé jizvy

v běžných kožních ranách po incizích lze pozorovat tři fáze:

1. Spleení rány fibrinem a zánětlivá reakce.
2. Tvorba nespecifické granulační tkáně.
3. Tvorba mezibuněčné hmoty a její remodelace, vznik jizvy.

jednotlivé fáze se samozřejmě překrývají a nelze je v průběhu hojení spolehlivě odlišit. Hojení přitom může probíhat dvojím způsobem a podle toho rozlišujeme hojení per primam a per secundam.

Hojení ran per primam

✂ klasickým příkladem je hojení chirurgické rány, incize, kdy ostré okraje rány přiléhají těsně na sebe a rána je pevně sešita stehy

- 1) V první exsudativní fázi se tkáňový defekt v ráně vyplní krví, která unikla z porušených cév. Krevní plazma s fibrinem a erytrocyty vede ke vzniku krevní sraženiny; ta na povrchu vysychá a dává vzniku strupu, který ránu kryje před zevním prostředím. Fibrin ve sraženině zároveň funguje jako tkáňové lepidlo a je také vodičem pro migrující fibroblasty v dalších fázích hojení.
- 2) Navazující fáze hojení má zánětlivý a resorpční charakter. Už během prvního dne hojení jsou na periferii rány přítomny neutrofily, které svými enzymy postupně štěpí krevní sraženinu. K neutrofilům se postupně přidávají makrofágy, které v oblasti rány dominují od 3. dne po poranění; ty nejen fagocytují tkáňový debris, fibrin a erytrocyty, ale také produkcí cytokinů regulují další fázi hojení - reparaci.
- 3) Už během prvních dvou dní hojení probíhá regenerace povrchového epitelu. Z okrajů rány migrují fibroblasty a endotelie. V této fázi také migrují epitelové buňky epidermis, začnou proliferovat a postupně migrují po vitálních tkáních pod strupem směrem do centra léze; během toho produkují novou bazální membránu. Postupně se vytvoří kontinuální jednovrstevný epitelální kryt. Kolagenní vlákna jsou v této době orientována vertikálně a nepřemostňují defekt.
- 4) Pátým dnem neovaskularizace vrcholí a defekt je již vyplněn cévnatou granulační tkání. Kolagenní fibrily se začínají vytvářet i v horizontální poloze. Epidermální kryt je vytvořen v celé šíři a postupně dochází k diferenciaci keratinocytů do jednotlivých vrstev. Díky přítomnosti myofibroblastů je rána již natolik pevná, že sedmý den je možné vyjmout stehy a nedojde k dehiscenci rány.
- 5) Během druhého týdne stoupá tvorba kolagenu proliferujícími fibroblasty a postupně se snižuje počet zánětlivých buněk i nově vytvořených cév. Jizva začíná vybledávat v souvislosti s úbytkem cév, ale tento proces trvá další týdny. Do konce 1. měsíce zbývá buněčnější vazivová tkáň, kde prakticky chybí buňky zánětlivého infiltrátu. Tuto

tkáň překrývá obnovená vrstva epidermis. Kožní adnexa, která byla poškozena v souvislosti se vznikem rány, se neobnoví a v místě původní rány zůstává delší dobu buněčnější jizva, která se postupně mění v hyalinní kolagenní vazivo

Hojení ran per secundam

ke komplikovanému hojení dochází, pokud jsou rány veliké, s neostrými okraji, nebo pokud došlo při poranění k rozsáhlejší nekróze tkáně, také při infekci rány nebo při přítomnosti cizích těles v ráně.

dochází k výraznější zánětlivé reakci

aby nastalo hojení, musí být defekt nejprve vyčištěn chirurgickým zásahem, nebo musí dojít ke spontánní eliminaci nekrotické tkáně procesem sekvestrace a exfoliace a také k likvidaci infekce. Dále je třeba ránu zbavit všech cizích materiálů.

v takovýchto ranách bývají na povrchu rozsáhlejší strupy a jejich hojení bývá provázáno výraznou zánětlivou reakcí. Velké defekty indukují masivní tvorbu granulační tkáně, což je spojeno se vznikem rozsáhlejších jizev. granulační tkáně někdy může dokonce přesahovat přes okraj rány; tento stav se nazývá caro luxurians (z lat. zbuřelé maso).

kontrakce takto rozsáhlých jizev bývá někdy velice nápadná a má za následek vznik určitých deformací dané oblasti. Tento proces nastává kvůli zvýšenému vzniku myofibroblastů

výsledkem hojení per secundam pak může být hypertrofická jizva vystupující nad okolí, nebo naopak vkleslá jizva

Poruchy hojení ran

Dehiscence rány

- inadekvátní tvorba granulační tkáně nebo neschopnost tvorby příslušné extracelulární matrix může zejména v situacích, kdy je rána pod mechanickým napětím, vést k rozestoupení rány - dehiscenci.
- dehiscence rány nejčastěji vznikají po chirurgických výkonech v oblasti břicha a může pak ohrožovat život pacienta.
- Často vznikají v důsledku zvracení nebo kašlání, a také u obézních pacientů. K dehiscenci rány predisponuje jak obezita, tak ale i malnutrice při kachexii.

Kýla v jizvě (hernia in cicatrice).

- k herniaci může dojít tlakovými změnami v oblasti nedostatečně pevné jizvy ve stěně břišní l

Caro luxurians

- granulační tkáň se vytvoří v nadbytečném množství ve formě prominujícího červeného útvaru s tendencí ke krvácení.
- teprve snesení nadměrně vytvořené granulační tkáně vytvoří podmínky k epitelizaci kožního nebo slizničního povrchu, která do té doby vázla. ⚡ *Keloid*
- vyskytuje se na kůži ve formě prominující široké jizvy v místě po běžném chirurgickém výkonu nebo poranění.
- vyčnívá nad úroveň okolní kůže a přesahuje hranice původní rány nebo chirurgického zákroku (tím se liší od hypertrofických jizev), obvykle spontánně neregreduje a má tendenci recidivovat po opakované excizi
- vznik keloidu je většinou spojen s dědičnou predispozicí a jeho podkladem je nadměrně vytvořené kolagenní vazivo s větším obsahem kolagenu III a fibronektinu.
- v jizvách tohoto typu jsou zmnoženy myofibroblasty a nadměrně vytvořené kolagenní fibrily jsou zformovány do širokých svazků, které se v normálních jizvách nevyskytují. ⚡ *Vznik kontraktur a striktur*
- kontrakce myofibroblastů v terminálních fázích hojení nepochybně přispívá ke vzniku úzkých jizev, někdy sotva patrných.
- vystupňovaná kontrakce však může vést ke vzniku kontraktur spojených nejen s deformací vlastní jizvy, ale také struktur nacházejících se v sousedství.
- to leckdy mívá za následek omezení hybnosti kloubů i pohybu šlach.
- jiným příkladem jsou striktury v místě sutury anastomózy po operacích na trávicí trubici.

Hojení hematomu

odvíjí se od jeho velikosti a lokalizace

Drobné hematomy

- obvykle se v celém rozsahu resorbují a jediným dokladem proběhlého krvácení zůstává po určitou dobu přetrvávající pigmentace hemosiderinem.

Větší hematomy

- většinou dojde k hemokoagulaci a ke vzniku hrevní sraženiny.
- ta se postupně resorbuje, dutina po hematomu kolabuje, její stěny se slepí fibrinem, který se následně organizuje granulační tkání a výsledkem je jizva
- ta zůstává dlouhou dobu vzhledem k lokálním depozitům hemosiderinu z rozpadlých erytrocytů rezavě pigmentována

Značné velké hematomy

- rozměry hematomu brání kompletnímu zhojení
- v centru hematomu dojde k autolytické kolikvaci, což znemožní prorůstání granulační tkáně
- dojde proto ke vzniku dutiny s vazivovým pouzdrem, které je rezavě pigmentované hemosiderinem – posthemoragická pseudocysta
- obsah pseudocysty bývá často hyperosmolární a pseudocysta má pak tendenci nasávat tekutinu z okolí a může se pak postupně zvětšovat (to platí zejména o pseudocystě vzniklé hojením subdurálního hematomu v mozkových obalech)

Hojení trombu

Nástěnné tromby

- hojí se vrůstáním granulační tkáně ze stěny postižené cévy.
- po resorpci trombu vzniká jizvení, které se na cévě později projeví jako ložisko ztlustění stěny

Obturační tromby

- hojí se podobným způsobem – vrůstá do nich granulační tkáň.
- novotvořené cévy v granulační tkáni jsou ale pod tlakem stagnující krve a mají tendenci spojovat se s cévami z protilehlého pólu trombu a vytvářet tak nové kanály ve směru toku krve - nastává tzv. rekanalizace trombu
- tak může dojít k obnovení toku krve v cévě.

Hojení defektů v různých orgánech

Mozková tkáň a nervy

- menší defekty v mozkové tkáni bývají nahrazeny gliální jizvou.
- větší ložiska nekrózy jsou resorbována činností buněk mikroglie a vznikají postmalatické pseudocysty.
- při přerušení periferních nervů je možná regenerace axonů a kompletní obnovení funkce, pokud byly oba pahýly operačně spojeny.

Hojení srdečního a kosterního svalu

- kardiomyocyty i buňky kosterní svaloviny jsou terminálně diferencovanými buňkami a jejich zánik je většinou spojen se vznikem jizvy, po předchozím odstranění nekrotické tkáně makrofágy.
- recentně však byly sneseny některé doklady o minimální regenerační schopnosti kardiomyocytů, přičemž zatím nebyl objasněn původ ani vlastnosti buněk, které jsou zdrojem regeneračních schopností. Může se jednat o progenitorní buňky myokardu nebo kmenové buňky původem z kostní dřeně.

Plíce

- při těžkém poškození plicní tkáně provázeném disrupcí bazálních membrán alveolárních struktur dojde k proliferaci mezenchymových buněk, tj. fibroblastů a myofibroblastů alveolárních sept, které se množением vaziva rozšíří a vznikne intersticiální plicní fibróza.
- při patologických procesech bez poškození bazálních membrán se fibrinový exsudát přemění ve vazivo a vznikne alveolární fibróza při intaktních alveolárních septech - indurativní pneumonie neboli karnifikace.
- regenerační schopnost mají především pneumocyty II. typu, které představují alveolární rezervní buňky.
- při regenerativních pochodech se zřejmě mohou rovněž uplatňovat bronchioloalveolární progenitorní nebo kmenové buňky a kmenové buňky kostní dřeně.

Játra

- jaterní tkáň má obrovský regenerativní potenciál, jak o tom svědčí regenerace po rozsáhlých resekcích.
- u toxického poškození a u virových hepatitid je situace odlišná.
- hepatocyty regenerují pouze v případě, že je zachována vazivová kostra, cévní zásobení a žlučové kapiláry daného lalůčku. Regeneraci zajistí malé buňky Heringových kanálků, poté jsou původní struktura i funkce zcela obnoveny.
- rozsáhlejší poškození jsou provázena tvorbou velkých jizev s následným vznikem hyperplastických parenchymových uzlů bez centrální vény, jejichž přítomnost svědčí o proběhlé přestavbě v jaterní cirhózu.

Ledviny

- poškození ledviny včetně vazivové kostry je spojeno se vznikem jizev.
- regenerativní schopnost epitelu kanálků je přitom značná, pokud jsou zachovány jejich bazální membrány. Do poškozených oblastí migrují epitelie podél bazálních membrán ze sousedství.
- glomeruly žádnou regenerativní schopnost nemají. Po jednostranné nefrektomii však běžně dochází k jejich kompenzatorní hypertrofii a hyperplazii.

Vhojování cizích těles

v principu se jedná o libovolný materiál (organický i anorganický), který je imunitním systémem ve tkáni rozpoznán jako cizorodý a zároveň jej nelze odstranit prostou fagocytózou nebo jinou zánětlivou reakcí. kromě cizorodých materiálů (např. stehy, bioimplantáty, materiály vniklé do tkáně poraněním atp.) může imunitní systém reagovat podobně i na některé mikroorganismy (např. některé plísňe) nebo dokonce i na látky vzniklé metabolickou činností vlastního organismu (např. krystaly cholesterolu nebo šupiny keratinu).

reakce na přítomnost cizorodého materiálu (angl. foreign body reaction) spočívá v aktivaci makrofágů, které v okolí cizího tělesa formují granulomatózní reakci s přítomností početných obrovských mnohobuněčných buněk (tzv. granulomy typu z cizích těles).

ty mají strukturu podobnou jako v jiných granulomatózních procesech, obrovskobuněčné mnohobuněčné buňky se však většinou morfologicky liší od mnohobuněčných buněk Langhansova typu vídaných u tuberkulózy. Většinou jsou početnější, množena jádra mají tendenci být lokalizována spíše centrálně nebo bez uspořádání, a v buňce lze někdy pozorovat fagocytovaný cizorodý materiál (proto bývají také nazývány jako tzv. obchvatné buňky).

na periferii granulomu vzniká granulační tkáň, která se postupně mění do kolagenizovaného vaziva, které může celý proces opouzdřit

jakkoli se jedná o reakci obrannou, v některých situacích v medicíně je tato reakce organismu nežádoucí. Jedná se zejména o oblast bioimplantologie, kdy intenzivní výzkum a testování materiálů směřuje k tomu, aby k této reakci

(a tedy k odhojování implantovaných biomateriálů) výše popsanou cestou nedocházelo (ideální biomateriál by měl být inertní, tj. jeho přítomnost ve tkáni by neměla vyvolávat žádnou reakci).

pokud je cizorodý materiál infikovaný, je reakce výraznější o přítomnost další (nejčastěji hnisavé) zánětlivé komponenty. Pokud došlo k infekci šicího materiálu v chirurgické ráně, granulomatózní reakce organismu společně s hnisavým zánětem způsobí začervenání a zduření rány, které může někdy připomínat nádor - tzv. Schlofferův tumor.

Hojení zlomenin

hojení zlomenin probíhá různou rychlostí v závislosti na řadě okolností, jako je lokalizace, věk, charakter zlomeniny, postavení úlomků ap.

za příznivých okolností, tj. v případech, kdy úlomky jsou ve správném postavení a nedošlo k infekci, je průběh hojení přibližně následující:

- v oblasti fraktury nejdříve vzniká hematoma, který musí být spolu s fragmenty nekrotické tkáně, včetně drobných úlomků kosti, odstraněn především činností makrofágů
- už v rámci organizace hematoma začíná v místě proliferovat granulační tkáň, která propojí oba volné fragmenty zlomené kosti a postupně se přemění v kolagenní vazivo - vzniká tzv. vazivový svalek (kalus).
- ve svalku postupně dochází ke vzniku chrupavky (chrupavčitý svalek) a její osifikací vzniká provizorní kostěný svalek, který tvoří vřetenité ztluštění kosti v místě zlomeniny
- po vytvoření primitivního kostěného svalku může být odstraněna fixace a kost může být zatěžována. Podle zatížení kosti se kalus přestavuje a vzniká definitivní kostěný svalek, který je od normální kosti jen málo rozpoznatelný.

při nedostatečné nebo předčasně odstraněné fixaci (pokud se ještě nevytvořil kostěný svalek) se úlomky nespojí pevně a vzniká tzv. pakloub (pseudoartróza).

Časový sled hojení:

- Hematom: 1.-2. den
- Nespecifická granulační tkáň se tvoří od 2. dne.
- Vazivový svalek: od 2. týdne
- Primitivní kostěný svalek: 4. týden (u dětí za 3 týdny, u starších lidí až za 5 týdnů). X postup hojení můžeme sledovat na RTG.

3. Dystrofie, amyloidóza, střešáavé choroby (přehled, příčiny, charakteristické makro a mikro změny).

✂ mnoho metabolických poruch se manifestuje jako intracelulární akumulace (hromadění) abnormálního množství různých látek. Podle Robbinse lze tyto látky rozřídít do tří skupin:

1. normální buněčné součásti hromaděné v nadbytku, jako voda, lipidy, proteiny či glycidy;
2. produkty abnormální syntézy či metabolismu a exogenní látky;
3. pigmenty (endogenní nebo exogenní).

Poruchy metabolismu tuků

steatóza: pokud dochází k patologické intracelulární akumulaci lipidů ze získaných příčin

lipidóza: pokud se v buňkách hromadí lipidy z vrozené příčiny (např. enzymatický deficit)

lipomatóza: znamená zmnožení adipocytů ve tkáni (např. lipomatóza srdce), o intracelulární akumulaci se nejedná

Steatóza

steatóza – abnormální hromadění lipidů v cytoplasmě buněk.

jeví se jako kapénky v cytoplasmě, podle jejich velikosti steatóza může být

- malokapénková - drobné kapénky ve větším množství (polární lipidy zůstávají ve formě malých kapének)
- velkokapénková - jedna velká tuková vakuola vyplňující cytoplazmu (zejm. neutrální tuky)

MA: viditelná je pouze výrazná steatóza, jako žlutavé zabarvení orgánů, při současném zvýšeném prokrvení se barva mění do oranžova.

MI: tukové kapénky v cytoplasmě buněk. Z běžných parafínových řezů se neutrální tuky vyplaví při zpracování preparátů, zůstanou po nich opticky prázdné prostory. Neutrální tuky můžeme prokázat z kryostatových řezů. Speciální barvení na tuky je Sudan oranž.

vyšší stupeň steatózy je provázen poruchami funkce postižených orgánů.

cesty a mechanismy vedoucí ke steatóze:

- resorpční - steatóza ze zvýšené nabídky lipidů
- retenční – steatóza z poruchy metabolismu buňky, která není schopna lipidy odbourávat

z hlediska buněčné biologie jsou mechanismy vedoucí ke steatóze spojeny s poruchami několika organel:

Steatóza z poruchy syntézy lipoproteinů v endoplazmatickém retikulu

- postihuje buňky tvořící lipoproteiny - hepatocyty a enterocyty
- lipoproteiny – jsou transportní formou lipidů v organismu, mají složku proteinovou (apoproteiny) a lipidovou. Z ER jsou předány do Golgiho aparátu, následně jsou secernovány do krve/lymfy.
- nastává u dědičných poruch nebo působením toxických látek (např. při otravě CCl_4)
- abetalipoproteinémie - je vzácná autosomálně recesivní porucha absorpce lipidů a v tukách rozpustných vitaminů z potravy, vedoucí ke steatóze enterocytů a k malabsorpčnímu syndromu.

- zvýšená nabídka mastných kyselin:
 - při hladovění a při nedostatečném využití (utilizaci) cukrů periferními buňkami při diabetu
 - dojde ke zvýšenému uvolňování (mobilizaci) lipidů z tukové tkáně a zvýšenému přísunu mastných kyselin;
 - steatóza nastane v důsledku nedostačující tvorby lipoproteinů, nebo také v kombinaci z nedostatečně rychlé přeměny v mitochondriích.

Steatóza z mitochondriální insuficience

- vyskytuje se v energeticky náročných buňkách myokardu či v kosterních svalech.
- tukové kapénky jsou topicky vázány na mitochondrie, protože:
 - volné mastné kyseliny jsou omezovány ve vstupu do mitochondrií (např. difterotoxinem nebo vrozeným deficitem karnitinu či karnitin-palmitoyltransferázy) ▪ z různých důvodů vážne v mitochondriích β -oxidace.
- příčiny:
 - nejčastěji hypoxie či ischemie, ▪ toxické vlivy (alkohol).
 - přetížení kapacity jaterních mitochondrií zvýšenou mobilizací mastných kyselin z tukové tkáně může nastat při hladovění nebo závažné infekci.
- hypoxie bývá zvláště vyznačená při těžkých anémiích.
- hypoxická steatóza myokardu: charakteristické makroskopické žlutavé žíhání komorové svaloviny pod jemným endokardem. Příčina periodicity tkví v tom, že vyšší stupeň anoxie a steatóza vznikají podél venózních úseků kapilární sítě, které se v myokardu střídají s úseky prekapilárními. Celý jev se označuje jako tygří nebo drozdí srdce (Tigerherz, thrush heart).

Steatóza v důsledku lyzozomální dysfunkce

- tuto steatózu v průběhu patologických stavů způsobuje
 - zvýšená endocytóza lipidů z lipoproteinů a struktur bohatých na lipidy (erytrocyty, myelin, trombocyty) do histiocyty
 - vrozené defekty enzymů lipidního metabolismu – lipidózy
- zvýšená endocytóza lipidů
 - kapénky lipidů jsou lokalizovány zčásti intralyzozomálně, zčásti extralyzozomálně
 - pokud se makrofág vyskytne v oblastech zvýšené nabídky lipidů, jeho cytoplazma se mění na pěnitou – pěnité makrofágy.
 - pozánětlivý pseudoxantom: hromadění takto změněných makrofágů u chronického hnisání, makroskopicky je zřetelný žlutavý lem ve stěně chronického abscesu. Makrofágy v tomto případě resorbují velké množství fosfolipidů z rozpadlých membrán neutrofilů.
 - cholesterolóza žlučníku (jahodový žlučník): makrofágy ve stěně žlučníku resorbují nadbytečný cholesterol ze žluči pacientů s hypercholesterolémií. Ve sliznici vznikají žlutavé ložiska.

- encefalomalacie: na periférii mozkového infarktu mají pěnítou cytoplazmu tzv. zrněčkové buňky, což jsou makrofágy fagocytující rozpadlý myelin
- lipidní skvrny a pláty: v iniciálních stádiích aterosklerózy, jsou odrazem intracelulární akumulace cholesterolu v makrofázích intimy tepen
- pokud některé z těchto buněk prasknou, lipidy se uvolní do extracelulárního prostoru, kde mohou krystalizovat jako dlouhé jehličkovité či brouskovité útvary.
- při zpracování tkáňových řezů formol-parafinovou technikou jsou lipidy extrahovány a tyto krystaly lze pozorovat v negativu.

Lipidózy

lipidózy - steatózy z vrozených defektů lyzozomálních enzymů, které se podílejí na katabolismu komplexních lipidů stádání je patrné v lyzozomálním aparátu, který následkem toho hypertrofuje a podmiňuje mikrovakuolární nebo voštinový vzhled buňky.

v takto změněné buňce vzniká řada následných regresivních změn, včetně depozice lipopigmentu.

jedná se o vzácná onemocnění - počet pacientů s lipidózami se v ČR počítá na desítky, maximálně několik stovek.

⌘ jednotlivé lipidózy se od sebe liší enzymovým deficitem, topikou (postižení neuronální, neuroviscerální nebo pouze viscerální – zejména v histiocytárních elementech, ale i v epitelových tkáních) a dědičností.

Gaucherova choroba [góšéova]

- AR onemocnění, způsobené mutací genu pro glukocerebrosidázu
- tento deficit vede k ukládání meziproduktu glykolipidového metabolismu - glukocerebrosidu.
- odbourávání glykolipidů touto cestou je zásadní zejména v makrofázích při fyziologické degradaci membrán krevních buněk (erytrocyty, leukocyty), které jsou bohaté na cerebrosidy.
- Gaucherova choroba je tedy především onemocněním makrofágů.
- výrazně častější incidence je v populaci aškenazských Židů, v ČR je v současné době diagnostikováno asi 70 pacientů.
- MI: makrofágy excesivně hromadí lipidy a mění se na charakteristické tzv. Gaucherovy buňky. Ty jsou objemné, vyplněné distendovanými lyzozomy a jejich cytoplazma má v základních barveních charakteristický vzhled, který se podobá zmačkanému cigaretovému papíru (tzv. „wrinkled paper appearance“).
- MA: makrofágy postižené stádáním se hromadí zejména v kostní dřeni a dále v játrech a slezině, což vede k výrazné hepatosplenomegalii - slezina u pacientů s Gaucherovou chorobou může mít až 10 kg.
- hromadění makrofágu akumulujících glukocerebrosid v kostní dřeni způsobuje útlum krvetvorby, což se nejdříve projeví trombocytopenií se snadným vznikem modřin, častou epistaxí, protrahovaným krvácením po malých chirurgických či stomatologických výkonech, u dívek silnější menstruaci. Později dochází k úbytku erytrocytů s projevy anémie - bledostí a únavou. Bývá také přítomna leukopenie; zvýšená náchylnost k infekčním onemocněním se však většinou neprojevuje
- expanze stádavých buněk v kostní dřeni se kromě toho podílí i na útlaku krevního zásobení kosti, může docházet ke kostním infarktům s bolestmi kostí, které mohou imitovat osteomyelitidu. Dále se vyskytují časté patologické fraktury.
- výrazná splenomegalie - kromě nebezpečí poranění zvětšené sleziny se mohou stupňovat krvácivé příznaky z trombocytopenie při projevech hypersplenismu.

- popsaný fenotyp onemocnění patří nejčastějšímu typu Gaucherovy nemoci (typ I - viscerální, adultní, až 99 % případů), se začátkem v pozdním dětství až dospělosti, bez postižení mozku. Tento typ má při současné léčbě enzymovou substituční terapií poměrně dobrou prognózu
- existují i vzácnější neuronopatické varianty Gaucherovy nemoci, jejichž projevy jsou patrné už v časném dětství, a na rozdíl od nejčastějšího typu Gaucherovy nemoci dochází k výraznému neurologickému deficitu kvůli postižení neuronů.
- zajímavé ale je, že neurony podléhají výrazným regresivním změnám, ačkoli vůbec nestřádají - lyzozomální střádání v mozku je omezeno na perivaskulární Gaucherovy makrofágy. Buněčný stres v těchto populacích makrofágů však vede k produkci řady zánětlivých mediátorů, jejichž dlouhodobé působení je pro okolí neuronů toxické.
- u těchto forem bohužel neumožňuje enzymová substituční léčba ovlivnit neurologické příznaky, neboť enzym, coby velká molekula nepřestupuje přes hematoencefalickou bariéru, a prognóza těchto pacientů je nepříznivá - k úmrtí dochází během několika let.

Tay-Sachsova choroba.

- obraz onemocnění způsobuje postupné hromadění GM2 gangliosidů v lyzosomech neuronů CNS, ale také v neuronech sítnice.
- Ačkoli se dítě po narození nejeví postižené, postupně se rozvíjí deteriorace mozkových funkcí s psychomotorickou retardací a rozvojem slepoty.
- na sítnici oka je viditelná charakteristická „třešňová skvrna“ - jedná se o červenou kulatou skvrnu v oblasti fovea centralis, která na rozdíl od okolní sítnice neobsahuje všechny buněčné vrstvy, a tak tudíž (na rozdíl od okolní sítnice prostoupené střádaným materiálem) prosvítá prokrvená červená choroidea. Onemocnění je progresivní a neléčitelné, smrt obvykle nastává během třetího až čtvrtého roku života

Niemann-Pickova choroba

- Typy A a B jsou způsobeny deficitem sfingomyelinázy a sfingomyelin se hromadí zejména v makrofázích sleziny, jater a kostní dřeně. Podle typu mutace buď je (typ A), nebo není (typ B) postižen CNS.
- Tzv. typ C Niemann-Pickovy choroby
 - je zcela jiné onemocnění, které je dvakrát častější než typy A a B dohromady.
 - na rozdíl od předchozích nevzniká deficitem lyzozomálního enzymu, ale je defektní transportní protein lipidů (zejména volného cholesterolu) mezi lyzozomy a cytoplazmou.
 - postižené buňky tak hromadí cholesterol, sfingomyelin a GM1 i GM2 gangliosidy.
 - neonatální forma - s cholestázou, hepatosplenomegalií a respiračním selháním,
 - u jiných forem jde o nemoc vyslovené neurodegenerativní, většinou doprovázenou splenomegalií.

Fabryho nemoc

- lyzozomální střádání na podkladě lyzozomální enzymopatie, které má ale viscerální charakter.
- nemoc se často projevuje již v dětství periferní neuropatií s velkými bolestmi, pálením dlaní a plosk nohou, horečkami nebo zažívacími obtížemi.
- později se přidává multiorgánové postižení, např. selhání ledvin či hypertrofie srdce, častější jsou cévní mozkové příhody.
- typické bývá postižení kůže drobnými červenými ložisky, tzv. „angiokeratomy“ (odtud starší název Fabryho choroby - angiokeratoma corporis diffusum) a postižení rohovky.
- pokud se onemocnění neléčí, tak nemocní umírají kolem 40. roku věku.

- na rozdíl od ostatních lipidóz není Fabryho nemoc dědičná autozomálně recesivně, ale je X-vázaná.

Hyperlipémie (hyperlipoproteinémie)

zvýšení koncentrace lipidů v plazmě, dojde k ní zvětšením nebo množením částic lipoproteinů.

množení částic lipoproteinů (hyperlipoproteinémie) může být způsobeno:

- chyběním enzymu, který hydrolyzuje transportovaný lipid, na povrchu endotelu či hepatocytů
- chyběním receptorů pro LDL apoprotein na periferních buňkách, které normálně umožňují endocytózu lipoproteinů,
- mutací genů kódujících apoproteiny, které mají za následek zablokování jejich reaktivity s příslušnými receptory (apolipoprotein E).

zvýšená hladina krevních lipoproteinů může mít závažné následky, zejména urychlení aterosklerotického procesu.

Familiární hypercholesterolémie

- je zaviněna mutací genu kódujícího receptor pro LDL, který je významný pro transport a metabolismus cholesterolu.
- heterozygoti s jednou mutovanou alelou (jeden na 500 jedinců) mají po narození dvakrát až třikrát zvýšenou hladinu cholesterolu v plazmě, homozygoti s oběma mutovanými alelami ještě mnohem vyšší.
- předčasná ateroskleróza koronárních, mozkových i periferních arterií s infarkty myokardu u osob do dvaceti let je častým následkem.

Lipomatóza

je nenádorové a neohraničené nakupení zralé tukové tkáně (adipocytů) v místech, kde se normálně takové množství tukové tkáně nenachází, např.

- lipomatóza svaloviny pravé komory,
- lipomatóza ileocekální chlopně, která rentgenologicky může simulovat nádor;  lipomatóza velkých slinných žláz

při úbytku funkční tkáně vzniká tzv. lipomatózní atrofie

- lipomatóza pankreatu - náhrada atrofického exokrinního parenchymu žlázy vmezeřenou tukovou tkání. Ačkoliv jde o atrofii, celkový objem pankreatu může být větší než normálně - lipomatózní pseudohypertrofie;
- lipomatóza pánvičky ledvinné - množení tukové tkáně kolem pánvičky ledvinné u pacientů se svraštělými ledvinami (např. u chronické tubulointersticiální nefritidy)

můžeme to pozorovat např. u pacientů s cirhózou, u diabetiků, chronických alkoholiků, u pacientů s malnutricí;

Poruchy metabolismu proteinů

Hyalinní zkapénkovatění

intracelulárně nahromaděné proteiny se často projeví ve formě eozinofilních homogenních kapének (hyalinní kapénky), nebo ve formě proteinových agregátů (vakuoly, shluky nebo agresomy)  v elektronovém mikroskopu vypadají jako amorfni, vláknitý či krystalický materiál.

příčiny patologického sthádání proteinů v buňkách:

- nadměrná reabsorpce proteinu: např. v proximálních tubulech ledviny při proteinurii; proteiny uniklé glomerulární filtrací do tubulu jsou reabsorbovány pinocytózou. Masivní proteinurie vede ke zvýšené

reabsorpci bílkovin do měchýřků, které se pak spojí s lyzosomy a vytvoří fagolyzosomy. Ty při histologickém vyšetření vypadají jako růžové hyalinní kapénky.

- nadměrná syntéza proteinu: v nádoru z plazmatických buněk (plazmocytární myelom) dochází k tvorbě značného množství normálně uspořádaného proteinu – imunoglobulinu, které buňka nezvládá secernovat. Protein se tak akumuluje v dilatovaných cisternách ER - vznik homogenních eozinofilních kapiček. Inkluze se nazývají Russelova tělíska.
- akumulace cytoskeletálních proteinů: cytoskelet buněk tvoří mikrotubuly, filamenta aktinu, myozinu, intermediární filamenta (cytokeratiny, desmin, vimentin, neurofilamenta) – všechny tyto proteiny se za určitých okolností mohou v buňce akumulovat. Keratiny v hepatocytech mohou precipitovat v důsledku poškození alkoholem – vznik tzv. Malloryho hyalinu. V neuronech u Alzheimerovy choroby vznikají agregáty obsahující neurofilamenta – tzv. neurofibrilární klubka.

Defekty v terciární struktuře proteinů

další příčinou hromadění proteinů v buňce jsou defekty v jejich terciární struktuře.

polypeptidové řetězce vytvářené v ribosomech jsou nakonec procesem zvaným protein-folding uspořádány do stabilní prostorové formy (konformace) α -helikální nebo β -skládaného listu.

jejich konečná konfigurace je kritická pro transport do buněčných organel i pro jejich správnou funkci.

v procesu tohoto formování se vytvářejí meziprodukty, které se mohou shlukovat vzájemně nebo s jinými

proteiny. Tyto meziprodukty bývají stabilizovány molekulárními chaperony

produkce některých chaperonů je v buňkách indukována stresem (např. zvýšenou teplotou – „heat shock proteins“). Jejich úlohou je zabránit vzniku poruchy konformace proteinů po stresové události.

pokud se v buňce vyskytne nesprávně konformovaný protein, chaperony umožní jeho degradaci a pokud tento systém selže, mohou se abnormálně poskládané proteiny hromadit či střídat.

společným znakem onemocnění způsobených patologickou konformací proteinů je tvorba struktur β -skládaného listu, které jsou navíc stabilizovány oligomerací a agregací a příčiny vzniku patologicky konformovaných proteinů:

- mutace genu pro daný protein – chybnou konformaci tak vytváří spontánně (např. familiární forma Creutzfeld-Jakobovy nemoci)
- důsledek toxického poškození nebo stárnutí – pravděpodobně se na něm ale podílí i dysfunkce chaperonů (např. Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba)
- primární poruchy chaperonů (chaperonopatie) a důsledky chybné konformace proteinu:
- změnou konformace proteinu může dojít k prostorovému zakrytí míst pro enzymy, takový protein potom není enzymaticky degradovatelný
- vzhledem k tomu, že primární struktura proteinu zůstává zachována, patologicky hromadí se protein není imunogenní, tj. imunitní systém tuto změnu nerozpoznává jako problém a nezasáhne
- přítomnost patologicky konformovaného proteinu může způsobit poruchu jeho sekrece, a teda retenci secernovaného proteinu v buňce. Například mutovaný protein, který vzniká při deficitu α 1-antitrypsinu, se hromadí v endoplazmatickém retikulu. Následný deficit funkčního α 1-antitrypsinu v plicích podporuje vznik plicního emfyzému
- proteinové agregáty mohou být pro buňku toxické (vznik některých neurodegenerativních onemocnění, některých kardiomyopatií)
- ztráta fyziologické funkce akumulovaného proteinu. Např. u cystické fibrózy je chybnou konformací postižen protein chloridového kanálu, je buňkou degradován, nedostává se do své pozice v buněčné membráně, čímž vzniká porucha transportu chloridových iontů.

k patologické akumulaci chybně konformovaných proteinů nemusí docházet jen intracelulárně. Extracelulární hromadění takto patologických proteinů je princip amyloidózy.

Inkluzní tělíska u neurodegenerativních chorob; priony

priony jsou normální složkou mnoha tkání člověka i živočichů, zejména mozku.

jsou vytvářeny jako sekretorické proteiny a vezikulárním transportem nasměrovány do buněčné membrány. V neuronech putují axonálním transportem do výběžků a koncentrují se na synapsích jako receptory.

normální prion PrP^C (C = celulární) má α -helikální strukturu; uplatňuje se při uchování dlouhodobé paměti a je nezbytný i pro obnovování hematopoetických buněk kostní dřeně.

posttranslační změnou konformace se může molekula prionu stát patogenní a infekční, aniž se změní její primární struktura. Cesty vedoucí k přeměně normálního prionu na patologický jsou mutace, spontánní konverze nebo infekce patologickým prionem.

tato infekční izoforma má zčásti konfiguraci β -listu.

shlukování izoform PrP^{Sc} může vytvářet amyloidogenní plaky posléze vedoucí k degeneraci neuronů.

změna konformace prionu je hlavním patogenním momentem ve skupině fatálních neurologických onemocnění souhrnně zvaných jako prionová onemocnění.

u člověka bylo popsáno více prionových chorob:

- Creutzfeldtovo-Jakobovo onemocnění (s jeho variantami),
- kuru
- fatální familiární insomnie
- Gerstmannův-Strausslerův-Schenkerův syndrom

u zvířat je známá bovinní spongiformní encefalopatie (BSE, „mad cow disease“), dále scrapie ovcí a koz

Amyloidóza

amyloidóza je heterogenní skupinou chorob, jejichž společnou příčinou je porucha struktury proteinů (konformační změna).

na různých místech v organismu se ukládají nerozpustné a téměř nedegradovatelné fibrilárně uspořádané extracelulární proteinové agregáty - amyloid.

k patologické změně uspořádání proteinu dochází v buňkách, vytvořený vláknitý materiál je ale z buněk secernován do intersticia tkání.

ačkoli mají různé typy amyloidu stejný mikroskopický vzhled (tj. extracelulární amorfni eozinofilní hmota), patogeneticky a z biochemického hlediska se jedná o velmi různorodou skupinu patologických proteinů. ⚡ amyloid obsahuje tři složky:

- vláknitý protein (95% masy amyloidu), jehož skladba kolísá podle základní choroby, která vede k amyloidóze;
- pentagonální protein P, derivát normálně se vyskytující sérové složky amyloidu SAP (sérový amyloidový protein);
- glykosaminoglykan, většinou heparan sulfát proteoglykan.

Obecná morfologie

makroskopicky je amyloid poloprůsvitný, má šedobílou barvu, voskovitý vzhled, fragilní až elastickou konzistenci. mikroskopicky se v H&E jeví jako extracelulární depozita homogenní eozinofilní hmoty. Speciální barvení na amyloid je Kongo Červeně, ta barví amyloid oranžově červeně. K ověření toho, že se jedná opravdu o amyloid se používá jeho detekce v polarizovaném světle.

zpočátku se většinou ukládá při subendotelové bazální membráně, posléze mezi krevní proud a buňky parenchymových orgánů, a nakonec se rozšiřuje a obklopuje jednotlivé buňky.

ledviny: amyloid se ukládá v mezangiu a v subendoteliálním prostoru, klinickou manifestací je významná proteinurie. Další depozita amyloidu v ledvinách je stěna arteriol - jejich postižení vede k chronické ischemii renálního parenchymu, což se projeví stejně jako vaskulární nefroskleróza s pozvolným selháním ledvin.

myokard: amyloid (většinou AL) se ukládá kolem kardiomyocytů, což dovoluje jejich kontrakci, ale omezuje jejich relaxaci (=restriktivní kardiomyopatie). Dále může způsobit poruchy převodního systému za vzniku arytmií, které mohou být pro pacienta fatální.

játra: amyloidóza vede k výrazné hepatomegalii játra mohou vážit až 9 kg. Depozita amyloidu vznikali především v Disseho prostorech anebo v cévách portálních poli. Jaterní funkce jsou dlouho zachovány.

GIT: ukládá se ve stěně cév sliznice, submukózy i svaloviny, což představuje riziko krvácení a chronické ischemie. Amyloid v GIT může být asymptomatický, může ale způsobit poruchy střevní motility s průjmy či malabsorpcí.

jazyk: ukládání amyloidu (většinou AL) vede k makroglosii s následnou poruchou řeči a polykání.

periferní nervy: polyneuropatie se širokým spektrem klinických projevů; důsledkem depozit amyloidu ve stěně malých intraneurálních cév, což vede k chronické ischemii postiženého nervu.

slezina: amyloidóza vede ke splenomegalii. Historicky se postižení sleziny amyloidózou popisovalo ve dvou variantách - buď převážně v bílé pulpě (na řezu mnohočetná drobná ložiska - folikulární amyloid, tzv. „ságová slezina“), nebo převážně v červené pulpě (propůjčuje ji voskovitý vzhled - difúzní amyloid, tzv. „šunková slezina“).

důsledky akumulace amyloidu ve tkáni

- prostorová struktura ve formě β -skládaného listu činí amyloid odolným vůči proteolýze.
- navíc je amyloid nerozpustný ve vodě
- kvůli zachované primární struktuře amyloidogenního proteinu je neimunogenní - depozita amyloidu ve tkáni tedy nevyvolávají zánětlivou reakci. Občas se ale v postižené tkáni kolem amyloidu rozvine obrovskobuněčná granulomatózní reakce typu z cizích těles.
- přítomnost amyloidu ve tkáni působí na okolní buňky toxicky; mechanismy toxicity amyloidu ale nejsou přesně známy.
- v terminálních stádiích systémových amyloidóz může být celkové množství amyloidu ve tkáních enormní a může dosáhnout i několika kilogramů, což může vyvolat další komplikace

Generalizované amyloidózy

AL amyloid

- AL amyloid se skládá z variabilní domény lehkých řetězců nebo jejich fragmentů, vzácně i z celých lehkých řetězců κ nebo λ .
- vyskytuje se u primární amyloidózy při myelomu nebo u B-lymfomů, ale je přítomen jen v 10–15% případů onemocnění.
- u jednoho pacienta je složení AL amyloidu všude stejné, ale u různých pacientů se liší.
- významným dispozičním faktorem k agregaci amyloidogenních fragmentů je syntéza nekompletní molekuly Ig.
- v séru a moči pacientů jsou prokazatelné samotné monoklonální lehké řetězce známé pod názvem Bence Jonesova bílkovina. Tento produkt je vysoce rizikovým faktorem pro rozvoj amyloidózy. Jeho patogenita závisí na skladbě lehkých řetězců, podmiňující jejich vzájemnou afinitu a vedoucí k jejich dimerizaci a postupné agregaci.
- maximum depozit je v ledvinách, cévách, myokardu, slezině, GIT a v nadledvině. Nebývá postižení CNS, avšak může být postižen periferní nervový systém

AA amyloid

- amyloid na bázi sérového proteinu SAA, jednoho z proteinů akutní fáze zánětu

- nacházíme ho u pacientů s chronickými zánětlivými chorobami, nádorovými a hereditárními chorobami. (kdy je dlouhodobě zvýšená koncentrace SAA v séru)
- dříve se vyskytoval např. u tuberkulózy, osteomyelitidy; dnes spíše u autoimunitních onemocnění (revmatoidní artritida, Crohnova choroba, psoriáza)
- AA protein odpovídá 76 aminokyselinám aminoterminálního konce sérového proteinu SAA.
- sekvence aminokyselin je stejná u všech pacientů bez ohledu na základní chorobu.
- postihuje řadu vnitřních orgánů jako nadledviny, slezinu, játra, uzliny, ledviny, střevo. Také u tohoto amyloidu je častá topografická vazba na endotelie a fagocytyující buňky.

Amyloid na bázi prealbuminu (ATTR)

- prealbumin (transthyretin, TTR) je normální složkou plazmy. Je to produkt jednoho genu.
- amyloidogenicitu významně zvyšují mutace v primární struktuře proteinu.
- senilní amyloidóza srdce patří mezi získané, vyskytuje se u 25% lidí nad 80 let věku.
- geneticky podmíněné TTR amyloidózy mají amyloid zejména v periferních nervech a v myokardu. Proto i název familiární amyloidová polyneuropatie.

Amyloid na bázi ApoA1 (AApoA1)

- Mutantní ApoA1 protein (apoprotein třídy HDL) je vysoce amyloidogenní.
- depozice amyloidu je generalizovaná, s maximem v ledvinách, játrech a srdci. Podle toho se klinicky často manifestuje ledvinným selháním a kardiomyopatií.

Amyloid na bázi gelsolinu (AGel)

- postihuje rohovku, nervy a další orgány. Působí dystrofii rohovky a polyneuropatii počínající jako paréza horní větve lícního nervu.

Orgánové amyloidózy

Mozkové amyloidózy

- A β amyloidóza
 - hraje zásadní roli v patogenezi Alzheimerovy choroby
 - vzniká na bázi mozkového amyloidového prekursoru AAP. Je to transmembránový protein, jehož kritickým amyloidogenním úsekem je tzv. amyloid- β -protein (A- β -P).
 - transmembránový AAP se pravděpodobně uplatňuje v synaptogenezi za embryonálního vývoje a v přenosu vzruchu mezi neurony. Je možné, že se uplatňuje i v mezibuněčném kontaktu mezi neurony a ne-neuronálními elementy.
 - A β amyloidóza představuje spontánní proces probíhající pomalu subklinicky v dospělosti a později vedoucí k depozici amyloidu v tzv. senilních placích a cévách. Tento proces vyvolá postupnou destrukci neuronální a cévní sítě
- Amyloid na bázi prionů

Endokrinní amyloidózy (AE amyloid)

- Amyloid na bázi pro-kalcitoninu (ACal)
 - Kalcitonin je produktem C-buněk štítné žlázy, je syntetizován jako pre-prohormon a dalšími jeho úpravami vznikne hormon o 32 aminokyselinách.

- V amyloidu je přítomen v kompletní formě nebo jako neúplně proteolyticky naštěpený fragment pro-kalcitoninu.
- Amyloid na bázi kalcitoninu se vytváří pouze v nádorově transformovaných buňkách - medulární karcinom štítné žlázy.
- Amyloid na bázi amylinu (AIAPP)
 - amylin je polypeptid secernovaný β -buňkami společně s inzulinem
 - objevuje se u diabetiků 2. typu, amyloid se ukládá v Langerhansových ostrůvcích
 - amyloid vzniká nejspíše až sekundárně v důsledku zvýšené produkce inzulinu při inzulinové rezistenci, není příčinou diabetu, i když jeho akumulace může průběh diabetu zhoršovat

AD amyloid

- AD amyloid (dermální) uložený v horním koriu je derivátem keratinu.

Senilní amyloidózy (AS amyloid) ■ ATTR amyloidóza:

- srdeční projev systémové amyloidózy na bázi transthyretinu (popsán výše)
- ztlustění stěn srdečních komor se srdečním selháním, častý je výskyt arytmií ▪ srdeční selhání má převážné pravostranné projevy ■ AANF amyloidóza:
- izolovaná atriální amyloidóza, jejímž prekurzorem je atriální natriuretický faktor (ANF) ▪ může být asymptomatická, nebo se projeví fibrilací síní

Amyloidóza spojená s hemodialýzou

- amyloid se formuje z β_2 mikroglobulinu
- hladina β_2 mikroglobulinu se zvyšuje při snížené glomerulární filtraci a nemusí být hemodialýzou efektivně odstraňován
- rozvoj onemocnění je pozvolný, obvykle se objevuje až po 10 letech od zahájení dialýzy

Dystrofie mezibuněčné hmoty a vaziva

v učebnicích se často řadí mezi proteinové dystrofie

hlenové dystrofie = poruchy amorfní složky; hyalinní a fibrinoidní dystrofie = poruchy vláken

Hlenová dystrofie

projevuje se hromaděním hlenových látek

hlen není chemicky přesně definován, termínem hlen se označují glykosaminoglykany a glykoproteinové komplexy velké viskozity.

rozdělení:

- hlen produkovaný epitelovými buňkami (epiteliální mukosubstance)
 - produkt normálních hlenotvorných buněk
 - má krátké řetězce polysacharidových jednotek vázaných na proteiny

- hyaluronová kyselina se v nich běžně nevyskytuje; nejsou štěpeny hyaluronidázou
- mukosubstance jako komponenta základní hmoty pojivových tkání
 - hlenovité substance produkované fibroblasty
 - obvykle glykosaminoglykany vázané na proteiny
 - na rozdíl od epiteliálních mukosubstancí se v nich vyskytují uronové kyseliny a estericky vázaná kyselina sírová
 - hyaluronová kyselina a chondroitinsulfáty jsou štěpeny hyaluronidázou

Hromadění hlenu epitelového původu

obvykle nemá vlastnosti dystrofie a spíše odpovídá hyperfunkci buněk drážděných např. zánětem, skutečných dystrofií je málo

Mukoviscidóza

- mukoviscidóza (cystická fibróza) je porucha sekrečního procesu exokrinních žláz.
- primární defekt spočívá v porušené regulaci transportu iontů – chloridů, sodíku a zároveň vody ve žláзовých vývodech; výsledkem je zahoustnutí hlenových sekretů.
- mutace genu pro protein označovaný jako CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator), který v buňce zastává funkci chloridového kanálu, působí, že tento protein je degradován dříve, než se dostane z místa syntézy v ER přes Golgiho komplex do buněčné membrány.
- v potních žlázách jsou chloridy transportovány chloridovými kanály v plazmatické membráně. Otevření kanálu je navozeno zvýšenou koncentrací CAMP následovanou aktivací proteinkinázy A fosforylující kanál. Defekt transportu chloridů vede ke snížené reabsorpci NaCl z lumina a tím ke zvýšení koncentrace solí v potu. To umožňuje klinickou diagnostiku onemocnění.
- defekt chloridového kanálu v epitelu vývodních cest
 - sekreci chloridů do lumina snižuje
 - současně zvyšuje aktivní reabsorpci NaCl návaznou reabsorpcí vody z lumina, vedoucí k snížení obsahu vody v sekretu a k jeho zahuštění.
 - sekret utvoří ve vývodech zátku, vývod se před tímto uzávěrem cysticky rozšíří a sekreční parenchym postupně atrofuje. Tímto mechanismem vznikne obraz cystické fibrózy především v pankreatu.
 - patologický hlen se však hromadí i v bronších, kde porucha ventilace či obstrukce dýchacích cest má za následek usídlení infekce (bronchitidy, bronchopneumonie a vznik bronchiektázií),
- ve střevním traktu, kde může dojít ke vzniku mekoniového ileu a v důsledku deficitu pankreatických enzymů i malabsorpčního syndromu.

Hromadění mukosubstancí základní hmoty (pojivových tkání)

Ganglion

- ložisko zmnožení glykosaminoglykanů (zejména hyaluronové kyseliny) v měkkých tkáních
- způsobuje rosolovité zduření tkáně ve formě bulky
- později se může opouzdřit, centrum se pseudocysticky změní a vzniká zralé cystické ganglion
- ganglia jsou relativně častá, většinou se nacházejí v oblastí kloubů a šlach, na ruce nebo na nohou
- etiologie je nejasná, zvažuje se lokální traumatizace a přetěžování, často se vyskytují u sportovců

- mohou měnit svou velikost a tvar, někdy mohou spontánně vymizet, jindy je nutno je chirurgicky odstranit

Myxedém

- generalizované zmnožení proteoglykanů a glykosaminoglykanů v podkoží
- rozvíjí se u poruch štítné žlázy (při hypotyreóze)
- kůže nabývá pružně tuhé konzistence
- mikroskopicky se rozdíl od normálního stavu dá odhadnout při barvení na mukosubstanci

Cystická medionekróza aorty

- ložiskovité poškození a zánik svalových buněk v medii aorty, s hromaděním kyselých mukosubstancí
- může se vyvinout výduť

Mukopolysacharidózy

- vrozené syndromy, podmíněné deficitem lyzozomálních enzymů, které degradují GAG.
- zbytky neštěpených polysacharidů jsou ukládány v lyzosomech různých tkání.
- postiženy jsou zejména játra, ledviny, kardiovaskulární aparát, nervový systém i mezenchymové tkáně.
- postižené buňky mají světlou cytoplazmu a jsou balonovitě zduřelé. Elektronmikroskopické vyšetření odhalí přítomnost zvětšených lyzosomů obsahujících PAS-pozitivní GAG.
- v neuronech se někdy hromadí i lipopigment a gangliosidy.
- poškozením struktury kolagenu vznikají vlákna nepřiměřeně silná.
- v některých případech dochází ke zhrubění kůže nebo tvaru obličeje ve formě chrliče - gargoylismus.
- dalšími rysy jsou zákal rohovky, ztuhlost kloubů a mentální retardace.
- u některých forem dochází k vylučování GAG močí – mukopolysacharidurii.
- jednotlivé typy jsou klasifikovány podle enzymatického deficitu a liší se rozdílností v postižení jednotlivých tkání

Úbytek mukosubstancí základní hmoty (pojivových tkání)

⌘ sklerotizace

- úbytek mukoidních látek
- sklerotické vazivo je tužší – dochází ke zpevnění struktury kolagenu a jeho zhutnění
- běžným příkladem jsou změny vaziva v senilně atrofické kůži ⌘ fibrotizace
- patologické zmnožení kolagenu v intersticiu tkání (fibróza) = relativní nepoměr složek vaziva
- k fibróze může docházet jak v rámci reparace různých typů poškození v podobě jizvení, tak v důsledku dlouhodobého poškozování tkání např. chronickým zánětem (např. sklerodermie) 🧱 je také podkladem rozvoje jaterní cirhózy

Hyalinní a fibrinoidní dystrofie

projevuje se změnami fibril a základní hmoty, jejichž tvorbu i vzhled ovládají fibroblasty

Hyalinní dystrofie

- na rozdíl od hyalinních kapek se jedná o extracelulární hyalin
- vyznačuje se zpevněním vazby stavebních součástí kolagenu
- v místech, kde dochází k většímu nahromadění hyalinu ve vazivu, se podobá chrupavce
- mikroskopicky je hyalin nápadný průsvitností a ztrátou vláknité struktury
- v elektronovém mikroskopu se hyalin jeví jako tenké kolagenní fibrily, na rozdíl od normálních poměrů naprosto neuspořádané
- mezi vlákny je více amorfni bílkovinné hmoty

- hyalinně změněné vazivo má sklon ke druhotné steatóze a kalcifikaci, což vidíme nejčastěji při ateroskleróze
- hyalin se často vyskytuje v jizvách (vzniká při chronickém fibroproduktivním zánětu)
- téměř v čisté formě se hyalin může nacházet na serózních blanách. Makroskopicky se jeví jako ložiskovité nebo difuzní chrupavčité tuhé ztluštění bělavé barvy (např. na pouzdru sleziny vzniká tzv. perisplenitis fibrocartilaginea – polevová slezina)

Fibrinoidní dystrofie

- nevyvolává makroskopické změny
- situace, kdy dojde prosáknutím plazmatickými proteiny ke ztrátě fibrilárního uspořádání kolagenu vaziva
- mikroskopicky se vyznačuje ztrátou vláknitého uspořádání kolagenu a změnou jeho barvitelnosti
- fibrinoidní hmoty se barví podobně jako fibrin
- nejčastěji je fibrinoidní změna vaziva součástí tzv. fibrinoidní nekrózy
- fibrinoidní změny arteriol
 - přicházejí zejména při hypertenzní nemoci
 - postihují tepénky ledvin, sleziny a pankreatu
 - intima arteriol je ztluštělá, prostoupená homogenní bezjadernou hmotou, která zužuje průsvit
 - svalovina medie podléhá atrofii
 - proces může dosáhnout takového stupně, že průsvit a endotel prakticky zmizí a tepénka se na příčném řezu jeví jako bezstrukturní terčík
 - imunologicky lze ve fibrinoidu prokázat také imunokomplexy
 - vznik tohoto fibrinoidu se vysvětluje únikem složek plazmy do poškozené stěny tepénky (plazmoragie)
 - pokud je plazmoragie rychlá a ve velkém rozsahu, vede k fibrinoidní nekróze
- fibrinoidní nekróza
 - vzniká v důsledku imunokomplexového poškození tkání (imunopatologická reakce III. typu) a je podkladem intersticiálního fibrinózního zánětu
 - přítomnost imunokomplexů ve tkáni vyvolá zánětlivou reakci. Dojde k aktivaci komplementu, což vede k produkci chemotaktických látek pro neutrofily a makrofágy.
 - zánětlivé buňky v místě depozit produkují řadu lyzozomálních enzymů, včetně proteáz, které štěpí bazální membrány a kolagen. Aktivované neutrofily dále produkují kyslíkové radikály
 - to vše vede k rozvolnění struktury tkáně až její nekróze

Marfanův syndrom

- AD onemocnění způsobené mutací genu pro fibrilin.
- fibrilin patří mezi základní složky intersticiálních mikrofibril, které jsou strukturální součástí elastických vláken.
- mikrofibrily jsou přítomny ve všech tkáních, abundantní jsou však zejména v aortě, v ligamentech a v závěsném aparátu oční čočky; tyto tkáně jsou u Marfanova syndromu postiženy nejvíce.

- nejvýraznějším znakem Marfanova syndromu jsou muskuloskeletální abnormality - vysoká astenická postava, propadlý nebo ptačí hrudník (pectus excavatum/carinatum), dlouhé končetiny (dolichostenomelie), dlouhé a tenké prsty na ruce i nohou (arachnodaktylie), skolióza, ploché nohy (pedes planovalgi) a insuficience temporomandibulárního skloubení.
- dále pak hypermobilita kloubů, protáhlá hlava v předozadním směru (dolichocefalie), vysoké klenuté (gotické) patro s nahuštěnými zuby, enoftalmus a retrognacie.
- k hlavním očním příznakům patří dislokovaná či subluxovaná čočka, což vede k jejímu umístění mimo optickou osu oka. Nejčastěji se objevuje myopie (krátkozrakost), častěji také vzniká šedý zákal (katarakta).
- nejzávažnější příznaky ale souvisejí s postižením kardiovaskulárního systému. Fragmentace elastiky média aorty (tzv. cystická medionekróza) predisponuje pacienty k rozvoji aortálního aneuryzmatu a k aortální disekci.

Ehlers-Danlosův syndrom

- souhrnné označení pro heterogenní skupinu dědičných chorob, jejichž společným jmenovatelem je defektní tvorba kolagenu způsobená mutací některého z genů pro jednotlivé jeho podtypy.
- společnými znaky jsou hypermobilita všech kloubů s náchylností k jejich vykloubení, subluxacím, hyperextenzím a později k jejich degenerativním změnám (artróza)
- dále pak hyperelastická kůže s její fragilitou a snadnou zranitelností.
- fragilita cévní stěny vede k hemoragické diatéze s tendencí k petechiálnímu krvácení

Poruchy metabolismu glycidů

glykogen je bohatě větvený polymer glukózy, zásoby glykogenu v různých orgánech tvoří pro organismus snadno dostupný zdroj energie. Na glykogen jsou bohatá zejména játra a kosterní sval.

v základních barveních se glykogen projeví jako opticky prázdná oblast nebo vakuola, neboť se rozpouští ve vodných fixativech. Průkaz glykogenu v histologickém řezu lze provést nejlépe PAS reakcí.

patologicky mohou buňky hromadit glykogen ze získaných příčin, ale i z vrozených důvodů (glykogenózy).

hromadění glykogenu ze získaných příčin:

- při prolongované hyperglykémii a glykosurii u diabetiků v tubulárních buňkách ledvin (kde vznikají tzv. Armaniho zóny)
- v poškozených hepatocytech
- hromadit glykogen dokážou některé maligní nádory, zejména tzv. světlobuněčné karcinomy (např. světlobuněčný karcinom ledviny)

Glykogenózy

glykogenózy představují skupinu stádacích chorob, které vedou k patologické akumulaci glykogenu v buňkách. jsou důsledkem deficitu enzymů účastnících se syntézy nebo postupné degradace glykogenu. Jednotlivé typy jsou definovány podle postavení deficitního enzymu v metabolických drahách glykogeneze a glykogenolýzy & jedna se o vzácná onemocnění, v ČR jsou desítky až stovky nemocných.

klinické příznaky glykogenóz jsou způsobeny:

- akumulací glykogenu ve tkáních, což vede k poruše jejich funkce (např. Pompeho nemoc, Andersenova choroba).
- příznaky z chybění glukózy, která se neuvolňuje při vrozené poruše degradace glykogenu (von Gierkeho choroba, McArdleho choroba).

glykogenózy můžeme rozdělit do tří hlavních typů:

a) Hepatický typ

- játra jsou ústředním orgánem v metabolismu glycidů. Obsahují enzymy, které glykogen syntetizují jako zásobní energetickou látku, a také ho mohou odbourávat a vytvářet volnou glukózu.
- proto se hepatální formy glykogenózy klinicky projeví dvěma hlavními příznaky: pozátěžová hypoglykemie v důsledku poruchy tvorby volné glukózy, nebo hepatomegalie v důsledku střádání glykogenu v hepatocytech.
- von Gierkeho nemoc - defekt glukózo-6-fosfatázy. Dochází k hepatomegalii. Intracytoplazmaticky se v hepatocytech akumuluje glykogen a malé množství lipidů. Glykogen nacházíme i intranukleárně. Také ledviny jsou zvětšené – k akumulaci glykogenu dochází v epiteliích tubulů
- b) Myopatický typ
- v kosterních svalech se pomocí glykolýzy z glykogenu uvolňuje energie. Jestliže příslušný enzym chybí, glykogen se ve svalech hromadí, neštěpí se na glukózu a neprobíhá glykolýza, což vede ke svalové slabosti (myopatie)
- McArdleho nemoc - deficit svalové fosforylázy (enzym, který odštěpuje glukóza-1-fosfát z glykogenu) a projeví se svalovou slabostí, křečemi a myoglobinurií po svalové zátěži

c) Glykogenózy, které není možné zařadit do výše uvedených skupin.

- příkladem může být Pompeho nemoc, u které se objevuje defekt α -glukozidázy. Onemocnění je charakterizováno hromaděním glykogenu ve všech orgánech, ale nejvíce je postiženo srdce. Dochází ke kardiomegalii, svalové hypotonii a kardiorepiračnímu selhání většinou do dvou let věku.

Pompeho choroba (glykogenóza II. typu)

- jedná se o střádavé lyzozomální onemocnění způsobené primární deficiencí kyselé α -1,4-glukosidázy (GAA) s AR dědičností
- u Pompeho nemoci je dysfunkční enzym (α -glukosidáza) lokalizovaný v lyzosomech, a tak má tato glykogenóza i jiné atributy lyzozomálních střádavých chorob
- ačkoli dochází k intralyzozomální akumulaci glykogenu prakticky ve všech buňkách, nejvýrazněji je postižena srdeční a kosterní svalovina.
- Pompeho nemoc má velmi široké spektrum klinické manifestace, od nejtěžší infantilní formy po méně progresivní late-onset formy.
- infantilní forma se může manifestovat už in utero, většinou je však diagnostikována v novorozeneckém období, kdy se prezentuje kardiomyopatií, makroglosií, výraznou hypotonií a respirační insuficiencí. Bez léčby je onemocnění letální většinou do konce prvního roku života v důsledku kardiorepiračního selhání.
- u late-onset forem dominuje spíše slabost kosterního svalstva (myopatie) s mírnou elevací sérové kreatinkinázy - postiženy bývají hlavně proximální svalové skupiny a bránice, což později vede k rozvoji respirační insuficience; kardiální příznaky tak výrazné nebývají. Symptomatologie late-onset forem může být méně nápadná a správná diagnóza bývá stanovena nečísťka až v pozdní dospělosti.
-

4. Patologická zvápenatění, krystaly a konkrementy, dna (dělení, příčiny, typické příklady).

Patologická kalcifikace

Regulace hladiny vápníku v krvi (normální kalcémie je 2, 25–2,75 mmol/l)

- parathormon

- uvolňuje kalciové ionty a fosfáty z kostí, aktivuje osteoklastickou resorpci kostí a podporuje syntézu vitaminu D.
- Zvyšuje hladinu plazmatického Ca^{2+} , kalcitonin ji snižuje.
- Hypokalcémie stimuluje produkci parathormonu.
- selhání ledvin vede k retenci fosfátů, které stimulují produkci parathormonu,
- destruktivní procesy kostní (nádory, záněty) působí uvolnění kalciových iontů a zvyšují kalcémii.  vitamin D zvyšuje resorpci Ca^{2+} ve střevě.

patologická kalcifikace je ukládání vápenných solí v tkáních, které běžně nejsou zvápenatělé

- dystrofické zvápenatění – kalcifikace patologicky změněných tkání při normokalcémii
- metastatické zvápenatění – kalcifikace tkání nezměněných při hyperkalcémii  precipitovaná sůl odpovídá většinou kalcium fosfátu, resp. hydroxyapatitu.

ve tkáňových řezech mají zvápenatělé struktury silnou afinitu k hematoxylinu, a proto se v H&E preparátech barví bazofilně. Afinita však není způsobena solemi kalcia, ale organickými složkami mineralizované tkáně, snad fosfoproteiny či fosfolipidy.

Dystrofické zvápenatění

- ukládání vápenných solí do tkáně již patologicky změněné při normokalcémii
- proces začíná tvorbou drobných, intracelulárních vezikul, vázaných na zbytky mitochondrií v zanikajících buňkách.
- má dvě fáze - nukleaci a propagaci. Jako nukleační centrum může sloužit fosfolipidy z rozpadlých organel
- vápník se váže zprvu na fosfolipidy. Ty se nacházejí v membránou obdaných měchýřcích o průměru asi 200 nm. Kalcium se v těchto měchýřcích koncentruje procesem, který má několik fází:
 1. vazba kalciového iontu na fosfolipidové membrány;
 2. fosfatázy spojené s membránou generují fosfátové skupiny, které se naváží na kalcium;
 3. cyklus vazby kalcia a fosfátu se opakuje, zvyšuje se jeho místní koncentrace a vytvářejí se depozita při membráně;
 4. mění se struktura depozit -- tvoří se mikrokristaly, které se rozšiřují a mohou perforovat membránu.
- patologické změny, které mají tendenci ke kalcifikaci:
 - nekróza – nejčastěji; typicky v kaseózní nekróze u TBC, naopak téměř nikdy nekalcifikují ischemické nekrózy (infarkty)
 - zánětlivě novotvořené vazivo – po zhojení fibrinózní perikarditidy (vzniká pericarditis petrosa), nebo ve stěně chronicky zánětlivě změněného žlučníku (tzv. porcelánový žlučník)
 - hyalinně degenerované vazivo - ve stěnách ateroskleroticky změněných tepen, nebo anulární skleróza srdečních chlopní ve stáří
 - degenerativní procesy cév – kalcifikace aterosklerotických plátů v intimě, nebo kalcifikace zbytků trombů v žilách (tzv. flebolity)
 - některé nádory – většinou v novotvořeném vazivu v rámci hojení ischemické nekrózy v centru nádoru (např. v leiomyomu, který se po kalcifikaci stane velmi tuhým – tzv. děložní kámen)

Kalcifylaxe:

- některé látky, zvláště sloučeniny železa, působí na tkáň jako mořidlo, které připraví vazbu vápníku.
- ke zřejmé regresi tkáně přitom nedochází.
- účinek mořidel je stupňován hormonálně, např. steroidy.
- kalcifylaxe se snad uplatňuje při kalcinóze kůže. Vyskytuje se jednak ohraničeně, jednak v povšechné formě.

⌘ Metastatické zvápenatění

- ukládání vápenných solí do patologicky nezměněných tkání při hyperkalcémii ➡ příčinou hyperkalcémie bývá:
 - hyperparatyreóza z adenomu či hyperplazie příštítné žlázy ▪ paraneoplastická produkce parathormonu jiným nádorem
 - chronické renální selhání, kde retence fosfátů vede k sekundární hyperparatyreóze
 - destrukce kostí nádorem, nebo při Pagetově chorobě kostí
- soli se ukládají nejčastěji do intersticia plic, žaludeční sliznice, ledvin a vnitřní elastiky tepen
 - ve vyjmenovaných orgánech se již fyziologicky zvyšuje alkalita krve, a proto je zde místně snížená rozpustnost vápenných solí.
 - na celém pochodu se pravděpodobně podílí i přímý účinek parathormonu na tkáň.
- plíce: při metastatickém zvápenatění jsou makroskopicky změněny málo, ale při pohmatu vzbuzují dojem pemzy - pemzová plíce. Proces je často vyznačen jen ložiskově, někdy ve spojení s infarkty. Mikroskopicky dochází k zvápenatění stěn kapilár a venul.
- žaludek: vápník se ukládá ve stěně kapilár.
- ledvina: dochází ke zvápenatění intersticia především v papilách a ke zvápenatění bazálních membrán i jednotlivých epitelů výstelky tubulů (nefrokalcinóza).
- dura mater: místní metastatické zvápenatění nastává v tvrdé mozkové pleně při rozsáhlé usuše kosti při zvýšeném nitrolebním tlaku. Jeví se jako křídovité tečky a proužky, které jsou mírně průsvitnější než ostatní tkáň.

⌘ Vápná dna - pseudodna (chondrokalcinóza)

- podobně jako u dny, které se klinicky značně podobá, se v chrupavkách a v ostatních pojivových tkáních ukládají krystaly různých kalciových solí – kalciumfosfát, kalciumpyrofosfát, kalciumhydroxyapatit
- tyto soli vytvářejí jehličkovité nebo tyčovité krystaly, v jejichž okolí je často obrovskobuněčná zánětlivá reakce
- vyskytuje se ve formě sporadické, familiární, či ve spojení s hyperparathyreózou, hypothyreózou, hemachromatózou..

Krystaly a konkrementy

- ⌘ podmínkou většiny metabolických pochodů je, aby zúčastněné látky zůstaly tekuté a amorfní. Tato podmínka je porušena tehdy, dochází-li k jejich krystalizaci nebo k vypadávání z přesycených roztoků ve tvaru konkrémentů.

Krystaly

- ⌘ krystaly jsou pevné látky, v nichž jsou stavební molekuly uspořádány pravidelně v opakujícím se vzoru
- ⌘ mohou se vyskytovat volně ve tkáních či tělesných tekutinách, mohou být také součástí konkrémentů
- ⌘ obecné podmínky krystalizace jsou dány fyzikálně-chemickými poměry.

⌘ Krystaly kyseliny močové a urátu sodného

- vytvářejí se jehlicovité útvary, které se mohou shlukovat v drobných svazcích nebo drúzách
- příčinou je hyperurikémie
 - vzniká v důsledku nejspíše vrozeně sníženého vylučování kys. močové ledvinami.
 - v některých případech vzniká nadměrným příjmem purinů v potravě nebo endogenní nadprodukcí kyseliny močové
- dočasná depozice močanů provází řadu stavů se sekundární hyperurikémií, jako myeloproliferativní syndromy, hemolytické stavy apod.
- *Dna - arthritis uratica.*
 - hromadění jehlicovitých krystalů kyseliny močové ve tkáních, hlavně v kloubních chrupavkách, v synovialis, případně v podkoží
 - Primární depozice se děje intracelulárně v lyzosomech, které jsou krystaly mechanicky poškozeny a uvolněné enzymy vyvolávají zánětlivé a další změny.
 - zevně jsou při dně velmi nápadná uzlovitá ložiska v kůži - dnavé tofy. Bývají kulaté v různých lokalizacích hlavně paraartikulárně. Dosahují velikosti až několika cm v průměru.
- *Acidurický infarkt ledviny*
 - při zvýšeném vyměšování urátu mohou krystaly v ledvinách způsobit tubulointersticiální urátovou nefropatii
 - nakupení krystalů kyseliny močové a močanů v ledvinných kanálcích. Vzniká tehdy, dochází-li k většímu rozpadu jaderných substancí, např. leukocytů u novorozenců nebo leukemických buněk při cytostatické léčebné kůře.

⌘ Cholesterolové krystaly

- vznikají v místě hromadění a rozpadu tukových látek
- často se najdou v rámci intersticiální steatózy vaziva, v aterosklerotických plátech, v pozánětlivých pseudoxantomech, ale také v oblastech uvolnění tukových látek z jiného patologického procesu – z ateromu, nebo z dermoidní cysty, zbytcích po rozpadu hnisu aj.
- vyskytují se však i intracelulárně, např. v hepatocytech při cholestáze.
- ve tkáni cholesterol vytváří vřetenité zašpičatělé jehlice, které se rozpouštějí v tukových rozpouštědlech. V histologických preparátech zůstávají po cholesterolu jen opticky prázdné štěrby.

⌘ Charcotovy – Leydenovy krystaly

- jsou šestiboká biprizmata, která se barví eozinofilně.

- jsou zřejmě bílkovinné povahy a vznikají tam, kde dochází k zvýšenému rozpadu eozinofilních leukocytů, např. v reaktivní zóně v okolí parazita a obecně při alergických zánětech, např. v hlenu při záchvatu bronchiálního astmatu.

⌘ Krystaly hlenových látek

- najdou se hlavně v hlenových cystách, např. v paranazálních dutinách, v gangliu, myxomu aj.

⌘ Krystaly paraproteinu

- mají původ v produkci patologické bílkoviny nádorovými plazmocyty při plazmocytmárním myelomu
- typicky se nacházejí v ledvinách, jsou korelátem albuminurie Bence-Jonesova typu. Ucpávají silně postižené kanálky a někdy se najdou i v plazmatu výstelky proximálních stočených kanálků ledviny. Pro tubulární epitelie jsou toxické
- krystaly jsou šestiboké nebo nepravidelné hranolovité nebo jehlicovité, silně oxifilní.

⌘ Kryoglobuliny

- proteiny krevní plazmy, které v krvi za chladu krystalizují v lumen cév, mohou blokovat cévní průsvity a vést k ischemii tkání (při ochlazení kůže končetin)

⌘ Cystinové krystaly

- vyskytují se při cystinóze, AR dědičné metabolické poruše.
- jsou to bezbarvé, ploché šestiboké tabulky malých rozměrů.
- bývají hlavně v orgánech RES, ledvinách, v rohovce aj. Pokud jsou intracelulární, nacházejí se v lyzosomech.
- při cystinurii vznikají cystinové konkrementy v ledvinách, což se projevuje úpornou nefrolitiázou. Příčinou poruchy je změna transportu cystinu epitelii střev a renálních tubulů.

⌘ Oxalátové krystaly

- tvoří bezbarvé, silně světlolomné drúzy vyskytující se hlavně v tubulech ledvin a v intersticiu myokardu při oxalóze.
- primární oxalóza je vrozená metabolická porucha, při které jsou krystaly hojné i v kostní dřeni. Většinou jde o deficit dehydrogenázy alfa-glycerolu.
- sekundární oxalóza přichází při některých otravách a navazuje na poškození ledvin z různých příčin, zvláště u nemocných dialyzovaných za režimu vysokých dávek askorbové kyseliny.

⌘ Krystaly kalcitu

- krystaly šesterečného uhličitanu - vápence,
- přicházejí při krystalizaci vápenných solí ukládajících se do tuberkulózní granulační tkáně. Význačný je tento jev při sarkoidóze.

Konkrementy

konkrementy (kameny) jsou pevné útvary tvořící se zejména ve žlázových vývodech mohou být v organismu jednotlivě či vícečetně a jejich velikost může sahát od zrnka písku až po několikacentimetrové útvary.

přítomnost konkrementů v organismu se označuje jako litiáza, kterou lze rozdělit podle místa vzniku:

■ cholelitiáza (žlučové kameny)

- cholecystolitiáza (ve žlučníku)
- choledocholitiáza (v choledochu)

■ urolitiáza (močové kameny)

- pyelolitiáza (v pánvičce ledviny)
- ureterolitiáza (v močovodu)
- urocystolitiáza (v močovém měchýři)

■ sialolitiáza - konkrementy ve vývodech slinné žlázy,

■ pankreatikolitiáza - konkrementy v duktech slinivky břišní,

■ prostatikolitiáza - konkrementy ve vývodech prostaty.

od skutečné litiázy je potřeba odlišit stavy, kdy se v orgánech vyskytnou pevné útvary, které však vznikají pouhým zahuštěním normálního obsahu - tzv. nepravé kameny

- koprolity ve střevě, zejména v apendixu a v divertiklech;
- rinolity a broncholity v dýchacích cestách
- flebolit - kalcifikovaný trombus v lumen drobných cév & tvary konkrementů mohou být rozmanité:
- může jít zrnka písku vytvářející v orgánu jemně granulární hmotu (tzv. písek - sludge) ■ mohou vzniknout samostatné útvary kulovité či elipsovitě (jsou-li kameny uloženy volně).
- pokud konkrement zcela vyplňuje dutinu, v níž vznikl, kopíruje její tvar - tzv. odlitkový kámen (například v ledvinné pánvičce)
- vyskytuje-li se v jedné dutině více kamenů tlačících na sebe plochami v kontaktu, dojde k jejich obroušení a oploštění za vzniku tzv. fasetovaných kamenu.

barva konkrementů je závislá na jejich složení. Žlučové kameny tvořené krevním barvivem (bilirubinem) u pacientů s hemolytickými anémiemi mohou mít až černou barvu, naopak cholesterolové kameny ve žlučníku pacientů s hypercholesterolemií mohou být žlutobílé či průsvitné.

na vzniku litiázy se podílí řada faktorů, které se liší podle lokalizace a typu konkrementu:

a) zvýšená koncentrace kamenotvorné látky

- jsou to sloučeniny, ze kterých mohou kameny vznikat
- fyziologicky jsou tyto látky rozptýleny v roztoku a ochranný koloid brání jejich precipitaci.
- pokud dojde k přesycení roztoku kamenotvornou látkou, může dojít k precipitaci a rozvoji litiázy.
- k přesycení roztoku kamenotvornou látkou dochází
 - při dehydrataci – snížené tvorbě a zahuštění moči nebo žluče
 - při zvýšeném vylučování kamenotvorných látek (kalcium, uráty, oxaláty do moči; cholesterol a bilirubin do žluče).
- pokud kámen vznikl kvůli zvýšené koncentraci kamenotvorné látky, hovoříme o diatézových konkrementech.

b) poruchy koloidního prostředí

- ke kondenzaci koloidu dochází na smáčivých plochách (normální sliznice vývodných cest se považují za nesmáčitelné)
- smáčivé plochy můžou tvořit cizí tělesa, nebo zánětem vzniklá nekrotická tkáň, odloupané epitelie či shluky bakterií, které tvoří mnohotná kondenzační centra
- sám konkrement představuje smáčivý povrch a na jeho povrchu se usazují další vrstvy, čímž dochází k apozici a zvětšování konkrementu.
- takto vzniklé kameny nazýváme zánětlivé konkrementy.

c) zpomalení toku či stagnace sekretu, kvůli různým překážkám ve vývodných cestách

▪ stenózy vývodných cest močových, hyperplazie prostaty, nádory atp. d) změny pH sekretu

- velký vliv na vznik kamenů zejména v močovém ústrojí
- jsou často způsobeny infekčními záněty (za bakteriálního kvašení dochází ke tvorbě amoniaku. Moč se silně alkalizuje a z roztoku vypadávají fosforečnan a uhličitan vápenatý)

přítomnost kamene ve vývodných cestách se může projevit několika způsoby:

- kámen může díky peristaltice postupovat ve vývodných cestách. Drážděním stěny vývodných cest a střídáním kontrakcí a relaxace její hladké svaloviny vzniká prudká záchvatovitá bolest - kolika.
- konkrement může ucpat dutý orgán, v němž vznikl a způsobovat stázu obsahu (vzniká cholestáza nebo hydronefróza).
- stáza obsahu ve vývodných cestách (močových i žlučových) je důležitou predispozicí k ascendentním infekcím (hnisavá cholangitida ve žlučových cestách, hnisavá pyelonefritida ve vývodných cestách močových)
- přítomnost kamene v dutém orgánu může vést k tlakové atrofii až nekróze sliznice (dekubitus), na které spočívá.
- v oblasti dekubitu může akutně vzniknout perforace orgánu.
- zánětlivý proces může chronickým postupem do hloubky způsobit vznik komunikace (píštěle) do jiného orgánu (např. žlučník - tenké střevo) a kámen se takto dostane do vzdáleného orgánu (tzv. penetrace) kde může způsobit další komplikace

5. Urémie, proteinurie, hemoglobinurie a myoglobinurie (komplikace, příčiny, orgánové nálezy).

Urémie

urémie (uremický syndrom) – kombinace klinických a laboratorních znaků u pacientů se selháním ledvin.

termín „uremie“ poprvé použili v roce 1840 Piorry a L'Héritier ve významu „moč v krvi“

s progresí onemocnění ledvin se snižuje glomerulární filtrace a mění se i tubulární funkce. Postupně se hromadí katabolity a vnitřní prostředí organismu se stává nefyziologickým. Dochází k retenci mnoha látek (tzv. uremických toxinů je několik tisíc). Důsledkem je porucha prakticky všech orgánových funkcí.

v laboratoři dominují nálezy způsobené nedostatečným vylučováním degradačních produktů a minerálů:

- hyperazotémie – abnormální plazmatické hladiny dusíkatých látek – močovina, kreatinin, kys. močová ➡ minerálová dysbalance
- metabolická acidóza – neschopnost ledvin vyloučit vodíkový iont, zvýšené ztráty bikarbonátů
- anémie – deficit erythropoetinu
- prodloužení doby srážlivosti - funkční porucha destiček

GIT

- alterovaná permeabilita sliznic s akumulací endotoxinů, střevní dysmikrobií ➡ uremická gastritida a ezofagitida, enteritida a tzv. Treitzova kolitida ➡ pacienti obtěžuje trvalá nauzea, případně zvracení.

srdce a oběhový systém

- dysbalance v hospodaření s tekutinami (přetížení oběhu), hypertenze se všemi následky
- zhoršení chlopenních vad (s ukládáním kalcia při hyperkalcémii)
- uremická perikarditida
- snížená kontraktilita svalových vláken zapříčiněná toxickými uremickými produkty
- akcelerace aterosklerózy
- zvýšené riziko srdečních arytmií kvůli abnormalitám elektrolytů a acidobazické rovnováhy.

respirační systém

- dušnost, plicní edém, uremická pneumonie

poruchy srážení krve:

- uremické krvácení se vyskytuje v pozdní fázi chronického selhání ledvin
- řada tzv. uremických toxinů (především guanidinů) hromadících se při renálním selhání přispívá k dysfunkci destiček
- klinicky se uremické krvácení projevuje v podkoží a submukóze nebo na sliznicích – petechie, ekchymózy, častější epistaxe, prodloužené krvácení při odběrech atd.

anémie:

- útlum tvorby erythropoetinu, který je nezbytný pro produkci erytrocytů v kostní dřeni
- produkci erytrocytů redukuje také hyperparatyreóza v rámci uremické kostní choroby s fibrotizací kostní dřene

neurologické poruchy:

- uremická encefalopatie a kóma dnes zcela raritně (edém mozku při neléčené urémii)
- častěji poruchy kognitivních funkcí
- nejčastěji tzv. syndrom neklidných nohou – nekontrolovatelné záškuby a třes končetin
- dále periferní neuropatie

kožní změny

- změna barvy a chronická dermatitida se svěděním.

poruchy minerálů se podílejí na vzniku kostní nemoci (renální osteodystrofie, osteomalacie, osteoporóza)

- poruchy kostí vznikají sekundárně
- kvůli poruše metabolismu vápníku, fosforu a vitamínu D vzniká sekundární hyperparatyreóza s postižením kostí
- ledviny mají klíčovou roli k udržení homeostázy fosforu i kalcia
- při poklesu GF se snižuje množství profiltrovaného fosfátu. Kompenzačně se zvýší produkce parathormonu, který omezí zpětnou tubulární resorpci fosfátů a zvýší jeho vylučování.
- hyperparatyreóza se podílí na vzniku renální osteodystrofie (osteoklastická resorpce kosti a fibrotizace dřeňových prostor) a osteomalacii (demineralizace kostí).
- ztrátu vápníku z kostí kromě parathormonu akceleruje i metabolická acidóza

určitý stupeň chronické urémie přetrvává i u pacientů léčených dialýzou, protože dialýza je sice život zachraňujícím výkonem, ale nedokáže odstranit všechny toxické produkty. Uvádí se, že dialýza nahradí beze zbytku asi jen 10 % komplexní funkce ledvin.

Proteinurie, hemoglobinurie, myoglobinurie

Charakteristika glomerulární filtrační membrány

Stavba glomerulární filtrační membrány

filtrační membrána ledvinového glomerulu má tři vrstvy: endotel, bazální membránu a podocyty s membránou mezi jejich výběžky (tzv. štěrbinová membrána).

endotel glomerulárních kapilár

- obsahuje četné otvory (fenestrace) o velikosti okolo 60 nm. Ty zamezují průniku krevních elementů, ale pro ostatní složky krve jsou prostupné.
- buňky endotelu mají na svém povrchu vrstvu negativně nabitých glykoproteinů (glykokalix)

bazální membrána

- je tvořena 3 vrstvami:
 - lamina densa – střední vrstva, obsahuje kolagen IV, laminin
 - lamina rara interna a lamina rara externa - negativně nabitě vrstvy po obou stranách lamina densa
- představuje hlavní filtrační bariéru, která propouští molekuly obsažené v krevní plazmě podle jejich velikosti (molekulární síť lamina densa) a elektrického náboje (lamina rara interna et externa)

podocyty

- jsou specializované buňky Bowmanova pouzdra s četnými výběžky, které nesouvisle pokrývají bazální membránu na její zevní straně.
- jejich hlavní funkcí je vytváření a udržování bazální membrány
- otvory mezi jejich výběžky jsou součástí filtrační membrány – označují se jako tzv. filtrační štěrbiny 🏠
filtrační štěrbiny jsou přemostěny membránou obsahující nefrin a jiné proteiny.
- vrozené a získané poruchy podocytů a membrány mezi jejich výběžky jsou dnes považovány za klíčový faktor propustnosti glomerulární membrány na podkladě velikosti molekul.

Propustnost filtrační membrány

glomerulární filtrační membrána je vysoce permeabilní pro vodu, protože endotelová výstelka není v glomerulech zcela souvislá.

- asi 30–40 % bazální membrány je v glomerulárních kapilárách obnaženo, voda proto v těchto místech nemusí procházet hydrofobním prostředím lipidových buněčných membrán.
- uvádí se, že propustnost glomerulárních kapilár pro vodu je asi 100krát vyšší v porovnání s propustností kapilár v jiných tkáních.

ionty a nízkomolekulární látky, včetně glukózy, procházejí glomerulární membránou volně a jejich koncentrace v glomerulárním filtrátu je proto stejná jako v plazmě (např. Na^+ , K^+ , glukóza, aminokyseliny, inulin).

molekuly s molekulovou hmotností nad 70 kDa (např. fibrinogen, imunoglobuliny) naopak nepoškozenou glomerulární membránou neprocházejí prakticky vůbec.

molekuly s molekulovou hmotností mezi 7 a 70 kDa (např. β_2 -mikroglobulin – 12 kDa, myoglobin – 16 kDa, $\alpha\beta$ dimery hemoglobinu – 33 kDa, albumin – 69 kDa) přestupují glomerulární membránou omezeně, v závislosti na své velikosti a elektrickém náboji.

o stupni filtrace těchto látek rozhoduje

- velikost jejich molekuly
- jejich elektrický náboj při fyziologickém pH.

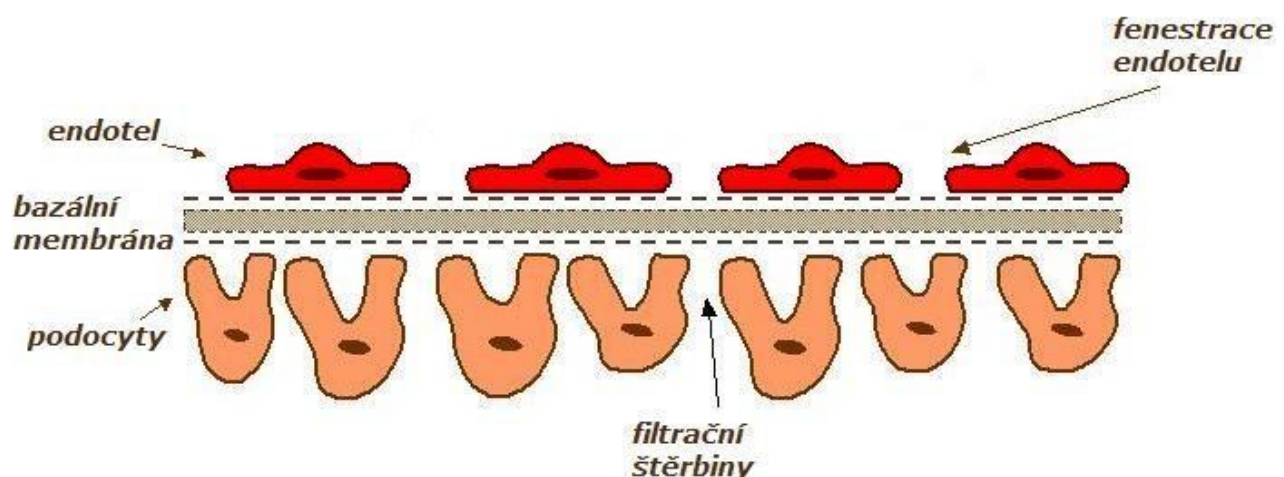
průchodnost glomerulární membrány v závislosti na velikosti molekuly určují

- molekulární síť (kolagenní struktury) v lamina densa bazální membrány
- otvory ve štěrbinové membráně podocytů
- velikost těchto pórů diskriminuje mezi molekulami menšími než 4 nm, které z velké části procházejí, a molekulami většími, které z velké části neprocházejí.

struktury, které určují průchodnost molekul na základě jejich elektrického náboje

- negativní elektrický náboj je přítomen na glomerulárních endoteliích a podocytech. Ty mají na svém povrchu vrstvu negativně nabitých glykoproteinů obsahujících kyselinu sialovou (glykokalix).
- vedle toho jsou po obou stranách lamina densa negativně nabitě vrstvy, lamina rara interna a lamina rara externa s vysokým obsahem glukosaminoglykanů a hyaluronové kyseliny.
- vzniká tím fyziologická elektrostatická repulsní bariéra.

zánět probíhající v glomerulu často poruší tuto elektrostatickou bariéru. Glomerulární ultrafiltrační membrána pak začne selektovat proteiny jen na základě velikosti jejich molekul. Výsledkem je selektivní proteinurie



Proteinurie

proteinurie - patologický symptom, označuje přítomnost proteinů v moči

za normálních okolností přechází do definitivní moči jen malé množství nízkomolekulárních bílkovin. K patologickému úniku bílkovin do moči (proteinurii) může docházet jak při chorobách glomerulů, tak tubulů. Klasifikace z kvantitativního hlediska:

- mírná proteinurie: < 2 g /24 hod
- středně těžká: 2 - 3,5 g /24 hod
- těžká: nad 3,5 g /24 hod (např. u nefrotického syndromu)
- mikroalbuminurie: 200 až 300 mg albuminu/24 hod

Proteinurie prerenálního původu

k prerenální proteinurii dochází následkem abnormálně zvýšených koncentrací proteinů o malé molekulové hmotnosti v plazmě. Jedná se o relativně malé molekuly, které nemají při fyziologickém pH významný negativní náboj, snadno procházejí glomerulární bariérou do moči a nemohou být zcela reabsorbovány v tubulech.

typickými příklady takových proteinů jsou:

- podjednotky hemoglobinu – zvýšené hladiny v plazmě při hemolýze. myoglobin – při destrukci svalové hmoty (rhabdomyolýza, crush syndrom) β_2 -mikroglobulin – některá nádorová a zánětlivá onemocnění.
- monoklonální imunoglobuliny (paraproteiny) - při mnohočetném myelomu, Waldenströmova makroglobulinémie, onemocnění těžkých řetězců

Glomerulární proteinurie

proteinurie se rozlišuje na selektivní a neselektivní. K selektivní proteinurii

- je především způsobena takovým poškozením glomerulární membrány, při kterém dojde ke ztrátě glykokalyxu z povrchu endotelií, a především z epitelových buněk (podocytů).
- k tomu může dojít v důsledku zánětu. Je to spojeno se ztrátou negativního elektrického náboje lamina rara interna et externa (při současných „minimálních strukturních změnách“).
- lamina densa zůstává intaktní
- filtrační membrána pak začne selektovat proteiny jen na základě velikosti jejich molekul.
- dominujícím proteinem v glomerulárním filtrátu je albumin, proteiny s větší molekulou, než má albumin, jsou zadrženy

neselektivní proteinurie

- je důsledkem většího strukturního poškození glomerulární membrány včetně poškození lamina densa v bazální membráně, ale především důsledkem poškození podocytů a membrány mezi jejich výběžky.
- v moči jsou pak přítomny vedle albuminu i plazmatické bílkoviny s větší molekulou - „postalbuminová frakce“, transferin, imunoglobuliny a případně i erytrocyty glomerulárního původu.

Tubulární proteinurie

nález proteinů v moči při intaktní funkci glomerulů a glomerulární membrány, avšak při poškození ledvinových tubulů.

vysvětluje se sníženou zpětnou resorpcí malých plazmatických bílkovin, které se fyziologicky dostávají do glomerulárního filtrátu a jsou pak částečně zpětně resorbovány.

v moči je v tomto případě nejvíce zastoupen β_2 -mikroglobulin s molekulovou hmotností 12 kDa.

Přechodná (funkční) proteinurie

vyskytuje se u osob se zdravými ledvinami, např. při těžší práci nebo cvičení, při emočním stresu tzv. ortostatická proteinurie - vyskytuje se typicky u mladých lidí (často vysokých a štíhlých), často v souvislosti s hyperlordózou páteře,

mezi funkční proteinurii dále patří pochodová proteinurie, proteinurie při srdečním selhání, proteinurie při horečce, po větší fyzické námaze, u pacientů s arteriální hypertenzí a po jednostranné nefrektomii.

má charakter neselektivní proteinurie

tyto většinou přechodné proteinurie se vysvětlují změnami hemodynamickými poměry v glomerulu, především zvýšeným hydrostatickým tlakem v kapilárách glomerulu.

Hematurie

⌘ hematurie - zvýšená přítomnost erytrocytů v moči

- mikroskopická – prokazatelná jen mikroskopickým vyšetřením
- makroskopická – je pozorována makroskopicky jako červené zbarvení moče, které se objeví, je-li příměs krve aspoň 1 ml krve/1 l moči ⌘ mechanismus:
 - průnik erytrocytů glomerulární membránou
 - při poškození glomerulární membrány
 - takové poškození, při kterém v ní vzniknou defekty větší než 250 nm
 - tyto defekty nemusí paralelně k hematurii působit masivní proteinurii. To se vysvětluje tím, že defekty v glomerulární membráně jsou většinou stále obliterovány právě prostupujícími erytrocyty
 - v porovnání s hematurií způsobenou krvácením do vývodných cest močových bývá však hematurie glomerulárního původu provázena měřitelnou proteinurií různého stupně.
 - průkaz glomerulárního původu erytrocytů - erytrocyty, jež prošly poškozenou glomerulární membránou, mají v mikroskopickém obraze zdeformovaný tvar
 - krvácení z vývodných cest močových
 - projeví se hematurii s minimální nebo neměřitelnou proteinurií ⌘ ostatní příčiny:
 - prerenální
 - hemoragická diatéza při trombocytopenii nebo koagulopatii, též způsobená léky neadekvátní antikoagulační terapií, hemolytická anémie
 - renální
 - !ne všechny renální příčiny jsou z poruch filtrační membrány!
 - glomerulonefritidy - u glomerulonefritid deformované (dysmorfní) erytrocyty
 - akutní pyelonefritida, intersticiální nefritida
 - nefrolitiáza,
 - tumory (Grawitzův nádor)
 - polycystóza ledvin, TBC ledvin

- poranění ledvin
- pro renální původ hematurie svědčí dále současný výskyt proteinurie
- postrenální
- konkrementy
- zánět močového měchýře a močových cest
- tumory (často první projev u papilomů nebo tumorů měchýře)
- trauma (cévkování)

Myoglobinurie

myoglobin – metaloprotein (obsahuje dvojmočné železo), který skladuje O₂ v kosterní a srdeční svalovině = tkáň vyžadující velké zásoby O₂ pro krytí vysokých nároků na energii

myoglobin se normálně uvolňuje do krve jen v nepatrném množství několika $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$, ale po poškození svalu (kosterního i srdečního) dochází k myoglobinémii, či až k myoglobinurii.

velice masivní je myoglobinurie po mechanickém rozdrčení svalů (u tzv. crush-syndromu, např. po zavalení zeminou). Za těchto okolností se může barvivo vysrážet v ledvinných kanálcích a vyvolat fatální anurii.

myoglobin působí nefrotoxicky – hemová složka přímo poškozuje buňky tubulů a myoglobinurie tedy provází narušení svalové membrány a nekrózu svalových vláken.

ostatní příčiny:

- onemocnění příčně pruhovaného svalstva (myozitidy, myopatie)
- maligní hypertermie (např. febrility s křečemi)
- poškození myokardu
- po poranění el. proudem
- po excesivní zátěži (např. po maratonském běhu)
- příčinou může být i patologická svalová kontrakce nebo kontrakce dystrofického svalu

Crush syndrom

- vzniká po traumatu spojeném se značným zhmožděním a rozpadem příčně pruhovaných svalů (rhabdomyolýza)
- rozvíjejí se příznaky traumatického šoku
- ze zhmožděné svalové tkáně se uvolňuje myoglobin
- myoglobin cirkuluje v krvi, na rozdíl od hemoglobinu se neváže na haptoglobin, a vzhledem k malé molekulové hmotnosti (17,5 kD) poměrně snadno přechází do glomerulárního filtrátu
- v ledvinných tubulech myoglobin v důsledku změny pH přechází se stavu solu v gel a vytváří hemoglobinové válce, které jsou vylučovány do moči
- dále je myoglobin resorbován tubulárními buňkami, železo je v buňkách ukládáno ve formě hemosiderinu a dochází k deskvamaci epitelů
- v moči je nejprve detekován hemosiderin (hemosiderinurie), posléze myoglobin (myoglobinurie)
- z důvodů obliterace ledvinných tubulů vzniká porucha jejich funkce, následné snížení glomerulární filtrace pak přispívá k rozvoji ledvinného selhání

mechanismus akutního selhání ledvin při myoglobinurii:

- toxické působení myoglobinu na epitel ledvinných tubulů
- tubulární obstrukce myoglobinovými válci
- intrarenální vazokonstrikce – vlivem hypovolémie – není přímo způsobena myoglobinem, často je průvodním jevem stavu, který myoglobinurii vyvolal

6. Edém a dehydratace (příčiny, dělení, orgánové nálezy, povšechný hydrops).

Edém

edém (otok) - jde o nahromadění tekutiny ve tkáni & tekutina se může hromadit:

- v mezibuněčných (intersticiálních) prostorech, zejména v podkoží & v tělesných dutinách (ascites, hydrothorax, hydroperikard). & dle rozsahu může být edém
- generalizovaný (povšechný edém, anasarka, hydrops) – u nemocí srdce či ledvin
- místní – u zánětu nebo při trombóze Žíly dolní končetiny & edémová tekutina může být dvojího charakteru:
- transsudát = tekutina nezánětlivého otoku, je chudá na bílkoviny a její specifická hmotnost je nižší než 1,012. Takový edém vzniká nejčastěji hydrodynamickou poruchou (poruchami Starlingových sil)
- exsudát = zánětlivý edém, exsudát je na bílkoviny bohatý a specifickou hmotnost má vyšší než 1,020. Vzniká zvýšením permeability kapilár při zánětech.

k edémům dochází při:

1. zvýšení intrakapilárního hydrostatického tlaku,
2. poklesu koloidního osmotického tlaku plazmy,
3. retenci sodíku a vody ledvinami,
4. poškození stěn vlásečnic se zvýšením jejich propustnosti (permeability)
5. obstrukci odtoku lymfy z tkání.

Typy edému

Venostatický edém

- vzniká v důsledku zvýšení hydrostatického venózního tlaku, nejčastěji snížením venózního odtoku z tkáně
- začíná na místech s nejvyšším hydrostatickým tlakem - u chodících na dolních končetinách symetricky perimaleolárně, u ležících v oblasti sakrální.
- příčiny:
 - lokalizované formy - při trombóze hlubokých žil dolních končetin, edém je tak omezený na postiženou končetinu
 - ke generalizovanému zvýšení venózního tlaku dochází při městnavém pravostranném srdečním selhání – tzv. kardiogenní edém.
- kardiogenní edém však nevzniká pouze kvůli zvýšení venózního tlaku – kvůli snížení perfuze ledvin dochází aktivací renin-angiotenzinového systému a sekundárním hyperaldosteronismem k retenci sodíku a vody, což situaci dále zhoršuje.

Hypoproteinemický edém

- albumin je sérový protein, který je největší měrou zodpovědný za udržování koloidního osmotického tlaku krevní plazmy.
- pokud dojde k výraznějšímu snížení hladiny albuminu v krvi (hypoalbuminémie), dochází díky poklesu osmotického tlaku plazmy k přesunu tekutiny do intersticia a ke snížení objemu plazmy.
- příčiny snížení hladiny albuminu:
 - zvýšené vylučování močí - při chorobách ledvin, např. nefrotický syndrom
 - snížená produkce - při jaterních chorobách, např. cirhóza
 - při malnutrici
- pokles objemu plazmy snižuje perfuzi ledvin a vyvolává opět sekundární hyperaldosteronismus.
- hypoproteinemický edém postihuje tkáň difúzně (bez závislosti na poloze těla), často se však nejdříve projeví v oblastech řídkého pojiva, např. v oblasti očních víček – tzv. periorbitální edém.

Edém z retence sodíku a vody.

- tento mechanismus sekundárně přispívá k rozvoji jiných otoků.
- primárně tento edém může vzniknout při snížení glomerulární filtrace v ledvinách, např. při akutním renálním selhání nebo při některých glomerulonefritidách – tzv. renální edém

Zánětlivý a alergický edém

- chemické mediátory při zánětu nebo při alergické reakci způsobují zvýšenou permeabilitu vlásečnic ■ edém je lokalizován na místo poškození

Lymfedém

- omezení lymfatické drenáže rovněž vede k lokalizovanému edému tkáně.
- k obstrukci odtoku lymfy z tkáně a jejímu hromadění může docházet při:
 - nádorové infiltraci spádové lymfatické uzliny
 - po chirurgickém odstranění lymfatických uzlin (při onkochirurgických operacích)
 - pozánětlivým jizvením uzlin – např. po vyhojení granulomatózně hnisavých procesů, jako je lymphogranuloma venereum
 - mechanickou obstrukcí při parazitózách (hlavně filariáza).
- lymfostáza způsobuje ve tkáni nejen hromadění tekutiny, ale také proteinů, což v chronické fázi vede k ireverzibilní fibrotizaci intersticia a ke zvětšení postižené oblasti – tzv. elefantiáza.
 - známé jsou obrazy postinfekční elefantiázy končetin v tropických oblastech
 - u nás vzniká nejčastěji elefantiáza horní končetiny po odstranění axilárních lymfatických uzlin (tzv. exenterace axily), při chirurgické léčbě karcinomu prsu, dále jako možná komplikace erysipelu.
 - podobnou změnu lze pozorovat také na kůži prsu - při šíření karcinomu prsu nebo po ozáření prsu pro karcinom dochází k obstrukci povrchových lymfatických cév a přilehlá kůže má vzhled kůry pomeranče („peau d'orange"); kůže má tužší konzistenci s rozšířenými póry a drobnými vkleslinami v oblasti vlasových folikulů.

Nejtěžšími a život ohrožujícími formami jsou edém plic při selhávání levé komory srdce a edém mozku při různých chorobných stavech mozku, úrazech, zánětech, těžké venostáze a při hypertenzní krizi.

povšechný hydrops

Zvláštní těžkou formou otoku je povšechná vodnatelnost – hydrops jako jeden z projevů hemolytické nemoci novorozence Rh negativní matky (hydrops fetus congenitus).

Dehydratace

dehydratace je stav vyvolaný velkými ztrátami extracelulárních a intracelulárních tekutin.

příčinou dehydratace může být:

- nedostatečný příjem tekutin – zejména starší pacienti, nedodržující pitný režim
- přílišné ztráty vody, které nejsou adekvátně kompenzovány – silné průjmy, ztráty močí u neléčeného diabetes insipidus, zvracení, ztráty tkáňového moku u větších popálenin či nadměrné pocení při fyzické námaze).

dehydratací dochází k zmenšení objemu a k zahoustnutí krve -- hemokoncentraci

zvýšená viskozita krve znesnadňuje práci srdce, což se projeví zpomalením oběhu krve, zrychlením pulsu, periferní cyanózou, stydnutím končetin a posléze dehydratačním šokem.

dehydratovaný člověk má typický vzhled: v obličeji obraz tzv. facies hippocratica (vpadlé oční bulby, prominující špičatý nos, ztráta kožního turgoru se zvráštěním kůže)

7. Pigmentace endogenní a exogenní, hemochromatóza a hemosideróza

pigmenty jsou látky, které mají význačnou vlastní barvu.

Část z nich tvoří normální součásti buněk, v nichž jsou syntetizované, jiné se do těla dostávají zvenčí.

poruchy pigmentace vyvolá nejen přítomnost, ale i změny v množství uloženého pigmentu.

klasifikace pigmentací:

- exogenní – dostávají se do organismu zvenčí
- endogenní – vznikají přímo v organismu
 - autogenní – vznikají při buněčném metabolismu
 - melanin (okulokutánní, neuromelanin)
 - lipopigmenty (ceroid, lipofuscin, lipochrom)
 - hematogenní – vznikají přeměnou hemoglobinu (hemosiderin, hematoidin, hemofuscin, hematin)

Exogenní pigmenty

Antrakotický pigment (uhlík, uhelný prach): nejčastější exogenní pigment. Je-li inhalován, je fagocytován alveolárními makrofágy (antrakofágy) a dopraven lymfatickými cestami do regionálních lymfatických uzlin. Nahromadění antrakotického pigmentu (antrakóza) vyvolá černé zbarvení plic i postižených uzlin

Silikóza: způsobena vdechováním prachu obsahujícího oxid křemičitý (SiO_2). Krystalky nejsou ve vodě rozpustné a pochlpení alveolárními makrofágy působí jejich zánik. Přitom se do okolí uvolní lyzozomální hydrolázy, IL-1 a toxické radikály. Uvolněné látky mají fibroproliferativní účinek; v mírné formě je to difúzní retikulární fibróza, poté se postupně vytvářejí na RTG viditelné silikotické uzly, posléze splývající v úplnou (komplexní) fibrózu. U horníků může inhalace uhelného prachu s příměsí oxidu křemičitého vyvolat těžkou pneumopatii – pneumokoniózu uhlokopů. Silikotické plíce mají náchylnost k TBC infekci (silikotuberkulóza).

Tetování: ložisková exogenní pigmentace kůže. Vpravený pigment je fagocytován dermálními makrofágy. Pigmentace obvykle nevyvolá zánětlivou reakci.

Pigmentace cisplatinou: objevuje se u některých pacientů s nádorovým onemocněním léčených cisplatinou. Projevy bývají přítomny na dásních jako tzv. platinový proužek.

Amalgamová pigmentace: je patrná na sliznici tváří, gingiv, patra a jazyka. Pigmentace bývá většinou iatrogenní, implantací amalgamových částic. Amalgam je dobře tolerován, pigmentace zůstává bez reakce.

Azbestóza: následek vdechování vláken azbestu. Na vlákna se adsorbují i toxické látky z ovzduší, např. tabákový kouř, a částice se pokrývají proteinem obsahujícím železitý pigment: vznikají azbestová tělíska. Azbest vyvolává fibroprodukcii s následnými pleurálními srůsty, popřípadě i s kalcifikacemi. Kancerogenita azbestu je prokázána, vyvolává zhoubné nádory plic, pleury a peritonea.

Endogenní pigmenty

1) Hematogenní pigmenty

Hematogenní pigmenty vznikají rozpadem hemoglobinu

- začíná odštěpením železa a globinu
- následuje otevření porfyrinového kruhu
- vzniká lineární tetrapyrrol – biliverdin, který se biliverdinreduktázou mění na bilirubin

Bilirubin

- v nekonjugované formě je silně hydrofobní, nerozpustný
- v krvi je vázán na albumin, není filtrován v ledvinách (není v moči)
- zvýšení rozpustnosti a umožnění exkrece žlučí – konjugace s kys. glukuronovou v hepatocytech
- vzniká konjugovaný bilirubin, je rozpustný, může být vylučován močí
- konjugovaný bilirubin je součástí žluče. Spolu se žlučí se dostává do střeva, kde je zpětně vstřebán a dostává se portální žílou zpátky do jater (tzv. vrátnicový oběh)

rozpad červených krvinek a hemoglobinu se děje jednak extravaskulárně, jednak intravaskulárně.

erythrocyty nebo jejich hemoglobin v krevním výronu jsou postupně fagocytovány histiocyty. Výsledkem přeměny hemoglobinu jsou dva druhy korpuskulárního pigmentu

- hemosiderin – intracelulární komplex proteinu a železa
- hematoidin – extracelulární, ve formě jehličkovitých krystalů

Hemosiderin

- nerozpustný komplex proteinu a mineralizovaného železa
- vzniká při překročení skladovací kapacity ferritinu pro železo. Vzniká agregací a postupnou degradací molekul ferritinu v lyzozomech.
- hemosiderin je granulární pigment rezavě hnědé barvy.
- je prakticky vždy intracelulární, převážně v histiocytárních makrofázích, které označujeme jako siderofágy.
- histochemická reakce na železo je v nich silně pozitivní
- za patologických okolností se může přebytek hemosiderinu ukládat do některých tkání a orgánů (zejm. jater a myokardu)

Hematoidin

- je téměř výhradně extracelulární, může však být druhotně fagocytován  je chemicky totožný se žlučovým barvivem bilirubinem.
- vyskytuje se ve starších krevních výronech v podobě červenavě žlutých jehličkovitých krystalů nejednou uspořádaných ve větší drúzy.
- reakce na železo je negativní.
- Jen výjimečně bývá ve směsi s hemosiderinem v cytoplazmě siderofágů.

Hematin

- je hnědý pigment podobající se hemosiderinu, ale jeho železo je v pevné hydroxidické vazbě, takže histochemická reakce na Fe-ion je negativní.
- Bývá např. ve spodině peptického vředu žaludku, kde vzniká působením kyseliny solné na hemoglobin.
- Je též příčinou tmavé barvy gangrenózních končetin.

Hemofuscin

- je směsí ceroidu s hemosiderinem.

Stavy se zmnožením hematogenních pigmentů

vznikají nahromaděním železa ve formě hemosiderinu.

nahromaděné železo má toxické účinky, katalyzuje tvorbu volných radikálů, což jednak poškozuje buňky, a jednak stimuluje tvorbu kolagenu (vznik intersticiální fibrotizace v orgánech)

Hemosideróza

- není chorobnou jednotkou, je pouze znakem déletrvající hemolýzy.
- pigment je uložen v retikuloendotelovém systému (mononukleárně fagocytyující systém) v Kupfferových buňkách, v buňkách splavů uzlin a sleziny i v buňkách proximálních tubulů ledvin.
- lokalizovaná hemosideróza
 - vzniká kdekoli, kde dochází k extravazaci erytrocytů.
 - může to být ve stěnách posthemoragických pseudocyst, které pak mají rezavou barvu, nebo v plicních alveolech v rámci chronické venostázy, což je podkladem vzniku rezavé plicní indurace
- systémová hemosideróza
 - k systémové akumulaci hemosiderinu (zejména v orgánech RES – slezina, játra, kostní dřeň) dochází v důsledku chronické hemolýzy
 - při hemolytických anemiích, po opakovaných krevních transfuzích, ale také při dlouhodobém parenterálním podávání přípravků obsahujících železo
 - postižené orgány jsou těžší, tužší, rezavě hnědě pigmentované
 - u těžších a dlouhodobých stavů mohou být postiženy další orgány – ledviny, myokard, pankreas; někdy se tento stav nesprávně označuje jako tzv. sekundární hemochromatóza

Hemochromatóza

- hereditární nebo idiopatická hemochromatóza, je geneticky podmíněná, vzácná
- zdroj železa není z rozpadlých erytrocytů, ale vzniká vrozenou poruchou regulace vstřebávání železa ve sliznici tenkého střeva
- onemocnění je způsobeno různými mutacemi genů pro hepcidin, který funguje jako negativní regulátor transportu železa přes buněčné membrány
- výsledkem je kontinuálně vysoká absorpce železa z GIT bez ohledu na stav zásob železa v organismu, a následně jeho ukládání v tkáních
- orgánové změny jsou rozsáhlé, makroskopicky je charakterizuje tuhost a výrazné rezavé zbarvení
- játra: k akumulaci železa dochází v Kupfferových buňkách, ale i v hepatocytech. Dochází ke značnému novotvoření vaziva (fibróza) až k celkové přestavbě označované jako pigmentová cirhóza; pro možnou přímou interakci železo-DNA se může vyvinout i hepatocelulární karcinom.
- pankreas: depozita hemosiderinu společně s destrukcí parenchymu a fibrotizací vedou k poruše endogenní i exogenní funkce pankreatu, projevující se malabsorpcí a rozvojem diabetu. Pro kombinaci diabetu a současnou hyperpigmentace kůže se někdy označuje jako tzv. bronzový diabetes
- srdce: rozsáhlá depozita hemosiderinu vedou k hypertrofii myokardu. Kardiomegalii s nekrotizací kardiomyocytů doprovází vznik jizviček v myokardu (myofibróza) a chronické srdeční selhání ■ slezina: bývá zvětšená, tuhá, rezavě zbarvená

2) Melanin

melanin je fyziologické, obecně známé černé barvivo neuroektodermu

lze jej odbarvit silným okysličením, např. peroxidem vodíku, redukuje komplexy stříbrných solí na stříbro, čili je argentafinní

Existují dva nezávislé systémy tvořící melanin odlišnými cestami:

- okulokutánní melanin
- neuromelanin

2a) Okulokutánní melanin

je přítomný v melanocytech kůže, v očních tkáních a leptomeningách.

melanocyty vycházejí z gangliové lišty a migrují do periferie, melanocyty osazují bazální vrstvu epidermis, vlasové folikuly, uveální trakt, mozkové pleny a vnitřní ucho.

hlavním úkolem melanocyty je syntéza specifických enzymů, zejména tyrosinázy, tvorba organel zvaných premelanosomy, transport tyrosinázy do melanosomů a tvorba melaninu. V diferencovaném melanocyty dochází i k syntéze a expresi receptorů pro melanin stimulující hormon (MSH).

diferenciace melanocytů je hormonálně řízena

- přítom se uplatňují melanokortiny, jejichž zdrojem jsou keratinocyty.
- keratinocyty navíc vylučují růstové faktory podporující přežívání melanocytů.

epidermální melaninová jednotka: symbióza melanocyty se sousedními keratinocyty, mezi něž vysílají svoje dendritické výběžky. Obsahuje zhruba 10-20 keratinocytů na jeden melanocyt. Při porušení této rovnováhy či poměru může dojít ke zmnožení melanocytů a nadprodukcí melaninu (pigmentovaná seboroická veruka) nebo zvýšené pigmentaci proliferujícího epitelu (pigmentovaný bazaliom).

výchozí látkou melanogeneze je tyrosin. Tyrosinázou se přemění v DOPA a dále na dopachinon.

rozlišujeme

- eumelanin – černý inertní pigment, jeho tvorba převládá u lidí s tmavou kůží a vlasy.
- feomelanin – je světlejší, červenohnědý polymer s vysokým obsahem síry, ta se odvozuje z cysteinu. Je přítomen u lidí se světlými vlasy a kůží: různě intenzivní zbarvení kůže je způsobeno poměrem zastoupení obou typů.

základní funkcí melanosomů je schopnost transformovat energii. Umožní tím buňkám vyrovnávat se s energetickými nárazy prostředí.

patologie melaninové pigmentace se projeví na změněné barvě kůže. Ta je dána nejenom obsahem a typem melaninu, ale i přítomností oxy-a deoxyhemoglobinu a množstvím karotenů v podkožním tuku.

patologické zmnožení melaninu nastává zejména při Addisonově chorobě a při melanodermiích.

Addisonova choroba

- generalizovaná hyperpigmentace, charakterizována hyperpigmentací kůže a sliznic krytých dlaždicovým epitelem.
- příčina je v nedostatečné tvorbě hormonů v kůře nadledvin. Proto dochází k nadměrné, zpětnou vazbou nebrzděné tvorbě ACTH, respektive jeho prekurzoru proopiomelanokortinu, který je současně prekurzorem melanocyty stimulujícího hormonu (MSH). Spolu se zvýšenou produkcí ACTH tak dochází k nadměrné tvorbě MSH a nadměrné stimulaci melanocytů.
- kůže pacientů je hyperpigmentovaná, má „opálený“ vzhled, pigmentace je zvýšena na místech tlaku, jako jsou kotníky, lokty, kolena, prsty na nohou.

Melanodermie

- jsou lokální hyperpigmentace kůže z místních příčin. Příkladem je melanodermie způsobená slunečním ozářením (chloasma solare, či dermatitis solaris)
- pigmentové skvrny (lentigo solaris) - vznikají zmnožením melaninu v bazálních keratinocytech spolu se zmnožením melanocytů
- pihi (ephelides) - hyperpigmentace bazálních keratinocytů bez zmnožení melanocytů
- pigmentové névy (nakupení névových buněk) - zmnožený melanin i melanocyty. Ty se objevují již při narození, ale teprve v pubertě se zbarvují pigmentem. Melanin je přítomen i v nádorových buňkách maligního melanomu
- melasma, chloasma uterinum - nepravidelně rozložená pigmentace kůže v těhotenství, pravděpodobně hormonálního původu.

podstatou defektů kožní pigmentace při nedostatku melaninového pigmentu je jednak:

- zánik diferencovaných melanocytů při získaných poruchách (vitiligo a leukoderma),
- zánik melanocytů během jejich migrace z neurální ploténky při genetických poruchách (albinismus)

Vitiligo

- projevuje se mléčně bílými, ostře ohraničenými skvrnami, ve kterých zcela chybějí melanocyty a melanin,
- postihuje asi 2% populace bez rozdílu pohlaví
- predilekční ložiska jsou v okolí očí, úst a genitálu
- onemocnění může začínat mezi 2. až 40. rokem života, většinou ale do 20 let
- depigmentace jsou získané, rodinný výskyt je až u třetiny postižených
- etiopatogeneze je nejasná, existuje několik teorií
 - podle jedné teorie dochází k autodestrukci melanocytů u jedinců, kteří postrádají antioxidační mechanismy potřebné k neutralizaci volných radikálů vznikajících při tvorbě melaninu
 - další práce zjistily u pacientů autoprotilátky a specifické T lymfocyty proti melanocytům
 - zvažuje se také snížená tvorba melaninu kvůli narušené aktivitě tyrosinázy, nebo kvůli nedostatku specifických melanocytárních receptorů, dále pak poruchy přenosu melaninu do keratinocytů, ale také primární poruchy keratinocytů
- v čerstvých ložiscích vitiliga je MI patrný lymfocytární zánět v dermis, později zánět ubývá a jediným nálezem je chybění melanocytů v bazální vrstvě epidermis
- průběh je variabilní, obvykle pomalu progreduje, ale asi v 10% případů je možné pomalé spontánní zhojení

Leukoderma

- ložisková ztráta pigmentu po přestálém zánětu kůže, ohraničení ložisek je neostré ■ souvisí s destrukcí pigmentovaných struktur.

Albinismus

- vzácná, AR dědičná porucha metabolismu, podmíněna enzymatickým defektem tyrosinázy
- podle tíže enzymového deficitu existuje celé spektrum postižení, které se projeví částečným až úplným chyběním melaninu
- okulokutánní typ – dominuje postižení kůže, okulární typ – izolované postižení očí
- úplné chybění pigmentu má za následek nedostatek melaninové pigmentace kůže, vlasů a očí. Albíni mají velmi světlou pleť; vlasy, obočí i chlupy bývají světlé, oční duhovka bývá světle modrá
- pacienti mívají vyšší výskyt očních vad – nemoci čočky s poruchami zrakové ostrosti a světloplachost

- jsou velmi citliví na pobyt na slunci, snadno se spálí a mají zvýšené riziko kožních nádorů (karcinomů i melanomu)

Alkaptonurie

- vrozené onemocnění, které vzniká enzymatickým defektem při degradaci tyrosinu.
- výsledkem je hromadění kyseliny homogentisové (alkapton)
- ta se vyměšuje močí (alkaptonurie) a barví ji dohněda. Přítomnost alkaptonu v moči zvyšuje riziko tvorby močových konkrementů
- ochronóza: ukládání kyseliny homogentisové v chrupavkách, kostech a kolagenním vazivu, tzv. „choroba černých kostí“. Působí degenerativní kloubní poruchy a cévní změny (degenerativní postižení srdečních chlopní, akcelerovaná ateroskleróza)

2b) Neuromelanin

je granulární pigment nažloutlé až hnědé barvy, přítomný v cytoplasmě katecholaminergních neuronů v určitých oblastech CNS (nucleus niger, locus coeruleus, dorzální jádro n. vagi a ve spinálních gangliích míšních).

vzniká jako vedlejší produkt lokální syntézy neurotransmiterů (dopaminu)

neuromelaninová granula jsou obdána membránou a obsahují lyzozomální enzymy (melanolyzosomy).

histochemie a elektronová mikroskopie ukazuje, že pravidelnou součástí neuromelaninu je lipopigment. Na něm se ukládá melanin jako elektrondenzní materiál.

Ztráta pigmentových neuronů v nucleus niger je typická pro Parkinsonovu chorobu. V patogenezi tohoto onemocnění zřejmě hraje účast volných radikálů a oxidativní stres a v této souvislosti se poukazuje na schopnost neuromelaninu vázat Fe^{3+} a redukovat je na ionty Fe^{2+} . Ty pak mohou reagovat s peroxidem vodíku ve Fentonově reakci, při níž vzniká vysoce reaktivní OH radikál.

Melanolyzosomy nucleus niger se účastní i střádacích procesů u lyzozomálních enzymopatií. U ceroidlipofuscinózy, Niemannovy-Pickovy nemoci a dalších dochází k depigmentaci nigrálních neuronů.

3) Lipopigmenty

intracelulární pigmenty, vznikají v lyzozomech

z chemického hlediska jsou komplexem lipidů a proteinů

mají nahnědlou barvu a vykazují žlutou autofluorescenci po ozáření UV světlem o vlnové délce 360-400 nm.

vznikají z peroxidace mastných kyselin z buněčných a organelových membrán, které byly poškozeny volnými kyslíkovými radikály

Ceroid

- nachází se v histiocytech, které fagocytovaly materiál bohatý na lipidy (myelin, lipoproteiny, krevní destičky).
- je hydrofobní, barví se nepolárními barvivami
- jeho tvorba je katalyzována radikály indukovanými solemi železa a hemoglobinem. 🖤 nachází se v hematomech spolu s dalším pigmentem hemosiderinem.

Lipofuscin

- další lyzozomálně lokalizovaný lipopigment
- nachází se v postmitotických tkáních jako neurony, myokard a kosterní sval, ale i v některých epiteliích se
- lipofuscin propůjčuje tkáním hnědou barvu, která se stává výraznější (tmavě) v průběhu stárnutí, proto i název pigment ze stárnutí nebo pigment z opotřebování



- může se však hromadit i u mladších jedinců zejména v hepatocytech při poruchách transportu bilirubinu, při avitaminóze E nebo při nedostatku selenu.
- v lyzosomech neuronů se hromadí při střádání gangliosidů nebo u mukopolysacharidóz.

Lipochrom

- žlutooranžové barvivo nalézající se v organismu v rozpuštěné formě, převážně v tukových buňkách.
- jelikož se nevyskytuje korpuskulárně, nelze jej histologicky prokázat.
- jde o karotenoidy rostlinného původu.
- v patologickém nakupení jej nacházíme při stavech zvýšeného přívodu karotenoidů potravou, jak tomu bývá při cukrovce. Nejen tuk podkoží je zde zvýšeně žlutý, ale stejně se barví kůže dlaní a plosek nohou – tzv. xantóza. Rovněž lamina interna cranii bývá žlutá.

Melanositis coli

- ložisková černohnědá pigmentace sliznice tlustého střeva s neznámou patogenezí.  způsobená akumulací ceroidu v makrofázích v lamina propria
- s melaninem nemá pigment kromě barvy nic společného.

8. Pneumokoniózy

choroby vznikající v souvislosti s inhalací anorganických prachů, které mají fibrogenní účinek & fibrogenní účinek je u různých minerálů rozdílný:

- minerály obsahující Fe či bariem vyvolávají minimální fibrózu plicní tkáně
- křemenný prach nebo azbest mají vysokou fibrogenicitu, u křemenného prachu se neustále obnovuje – fibrotizující proces má zřetelně progredující charakter

patří mezi exogenní pigmentace

makrofág po pohlcení zahyne (prach je pro něj toxický): uvolňují se látky vyvolávající tvorbu vaziva → střídá se nekróza a fibroprodukce → narůstají vazivové uzly (např. silikotické uzly)

choroby z povolání

Uhlokopská nemoc (antrakosilikóza)

vzniká při dlouhotrvající expozici uhelnému prachu, který obsahuje kromě amorfního uhlíku další minerální složky, včetně křemene a talku

amorfní uhlík postrádá jakékoliv známky fibrogenicity, tíže onemocnění proto závisí od ostatních příměsích, především křemene

MA: plíce silně černě pigmentované, na řezu je nejprve vidět intenzivně černá ložiska (uhelné prachové makuly), později se v jejich rozsahu zmnožuje vazivo - hmatné černé uzlíky – uhelné noduly

MI:

- makuly: shluky makrofágů v okolí bronchiolů a v peribronchiolárních alveolárních septech, cytoplazma je přeplněna černým antrakotickým pigmentem
- noduly: kromě makrofágů s antrakotickým pigmentem je zmnožení vaziva, uzlíky však na rozdíl od silikotických uzlů mají cípatý tvar a v jejich centru se nachází stenozovaný bronchiolus

Silikóza

vzniká při inhalaci prachu krystalického křemene, obsahujícího SiO_2 (amorfní formy SiO_2 nemají fibrogenní účinek); nejnebezpečnější je prach s částicemi 0,2–2 μm

inhalované částice prachu jsou fagocytovány v plicních alveolech alveolárními makrofágy, krystalky jsou však pro ně toxické, takže zanikají – přitom se uvolňují fibrogenní faktory spouštějící fibroplastický proces (lyzozomální hydrolázy, IL-1, toxické radikály)

uvolněné krystalky jsou znovu fagocytovány makrofágy → progrese procesu (nejde terapeuticky zastavit)

MA:

1. stadium retikulární fibrózy: zpočátku je vazivo v alveolárních septech jen lehce zmnoženo
2. stadium silikotických uzlíků: asi po 10 letech od první expozice se začnou tvořit vazivové uzlíky (2–4 mm)
3. stadium progresivní masivní fibrózy: uzlíky se postupně zvětšují a splývají ve větší šedavé tužší nepravidelné okrsky vaziva o průměru 5–10 cm, zcela nahrazující plicní tkáň; nejvýraznější změny obvykle v zadních částech horních laloků. V tomto stadiu je plně vyvinuta plicní hypertenze, výrazná dušnost

MI: silikotický uzlík – kulovitý, tvořen koncentricky vrstevnatě uspořádaným kolagenním vazivem (speciální technikou lze prokázat přítomnost krystalků křemene). V okolí uzlíků distenze sklípků i známky kompenzatorního emfyzému. Ložiska fibrózy zcela nahrazují původní struktury plíce včetně cév, které jsou obliterovány

akutní silikóza

- výjimečně při masivní expozici prachu s krystaly křemene
- projevuje se vznikem alveolární proteinózy (akumulace FL a bílkovinného materiálu v alveolech), po krátké době difúzní fibróza bez tvorby silikotických uzlíků ⚡ silikotické plíce náchylné k tbc – *silikotuberkulóza*

Azbestóza

vzniká při inhalaci prachu obsahujícího vlákna některého ze šesti druhů azbestu

na vlákna se mohou adsorbovat i toxické látky z ovzduší (př. tabákový kouř)

projevuje se komplexními změnami především u pracovníků zpracovatelského průmyslu

dlouhá tenká vlákna tohoto minerálu se zachycují v distálních částech dýchacích cest na úrovni bronchiolů a větvení alveolárních duktů. Částičky jsou zčásti fagocytovány makrofágy, ale zároveň pronikají do plicního intersticia. Zde vznikají zánětlivé změny spojené s uvolněním mediátorů zánětu, včetně fibrogenních faktorů (které iniciují intersticiální fibrózu)

kancerogenní účinek azbestu – především mezoteliom pleury, zhoubné nádory plic ⚡ MA: není charakteristický

- výpotek v hrudní dutině nebo ztlustění parietální pleury ve formě bělavých plaků, tvořených hyalinizovaným kolagenním vazivem
- jindy difúzní pleurální fibróza

MI: ložisková intersticiální fibróza v peribronchiolárních oblastech, ztlustělá alveolární septa

v diagnostice důležitý nález zlatavě hnědých azbestových tělísek (hlavně ve stěně a okolí bronchiolů) - jsou segmentovaná, centrum tvoří bezbarvé vlákno, na povrchu hnědý povlak (z proteinu a železa), mohou být obklopena vícejadernými makrofágy

přítomnost železa je využívána k snadnější identifikaci barvicí metodou, kdy se tělíška barví modře – Perlsova reakce

9. Ikterus (základní typy a jejich rozlišení).

ikterus (žloutenka) je označení pro makroskopické žluté zbarvení tkání bilirubinem v nadměrné koncentraci. normální hladina bilirubinu je 1,7-17,4 $\mu\text{mol/l}$

- při mírném zvýšení hladiny bilirubinu na 35-40 $\mu\text{mol/l}$ se klinicky prezentuje jako tzv. subikterus, žluté zbarvení není příliš patrné
- hyperbilirubinémie vyšší než 50 $\mu\text{mol/l}$ se již manifestuje jako zřetelný ikterus

plně vyvinutý ikterus se nejdříve projeví žlutým zbarvením sklér, později kůže, sliznic a tělních tekutin hematoencefalická bariéra brání přestupu bilirubinu do mozku. Pokud je v některých oblastech tato bariéra porušena (oblasti infarktů, abscesů, nádorů), může k ikterickému zbarvení docházet ikterus není sám o sobě onemocněním, ale je důležitým příznakem řady jiných chorob bilirubin

- vzniká odbouráním hemoglobinu v mononukleárních fagocytech. Hemoglobin z rozpadlých erytrocytů je v makrofázích oxidován na biliverdin, ten je redukován na bilirubin (nekonjugovaný).
- nekonjugovaný bilirubin je silně hydrofobní, nerozpustný,
- v krvi je vázán na albumin, není filtrován v ledvinách (není v moči)
- ve vazbě na albumin je transportován do jater
- v hepatocytech se uvolňuje z vazby s albuminem a konjuguje se s kys. glukuronovou
- vzniká konjugovaný bilirubin, je rozpustný, může být vylučován močí
- konjugovaný bilirubin je z biliárního pólu hepatocytu vylučován do žluče.
- se žlučí se dostává do střeva, kde se redukuje na urobilinogen a sterkobilinogen. Z nich vzniká barvivo sterkobilin, které zabarvuje stolici
- část urobilinogenu se ze střeva zpětně vstřebává do krve a je filtrována v ledvinách do moči

podle příčiny a podle úrovně, na které k poruše metabolismu došlo, lze ikterus rozdělit do tří typů:

- prehepatální (hemolytický)
- hepatální (hepatocelulární)
- posthepatální (obstrukční, cholestatický)

Prehepatální ikterus

- vzniká jako následek zvýšeného rozpadu erytrocytů, který přesáhne normální kapacitu jater vychytávat a zpracovávat zvýšené množství bilirubinu
 - příčiny nadměrné hemolýzy mohou spočívat v samotné krvince, tvarově či velikostně pozměněné, nebo mohou být v plazmě protilátky proti vlastním erytrocytům.
 - překotný rozpad erytrocytů vede k jejich nedostatku (hemolytická anémie, resp. autoimunitní hemolytická anémie).
- v krvi je zvýšený nekonjugovaný bilirubin, bilirubin se nenachází v moči.
- v moči je však zvýšené množství urobilinogenu, a stolice má výrazné tmavohnědé zbarvení (hypercholická stolice)
- kůže je slámově žlutá (flavinový ikterus) 🧱 novorozenecká žloutenka:
 - lehká forma novorozenecké žloutenky (icterus neonatorum simplex)
 - postihuje asi polovinu zdravých novorozenců (fyziologická hyperbilirubinémie)
 - může se přechodně objevit v prvních dnech po porodu v důsledku zvýšeného obratu erytrocytů
 - ke vzniku přispívá také nízká schopnost jater novorozence konjugovat bilirubin

- těžká novorozenecká žloutenka (icterus neonatorum gravis)
 - vzniká v rámci fetální erythroblastózy, zvané též morbus haemolyticus neonati
 - hemolytická choroba novorozenců vzniká při inkompatibilitě Rh systému matky a plodu
 - Rh- matka vytváří protilátky proti D-antigenu na povrchu erytrocytů plodu (po předchozí imunizaci – v předcházejícím těhotenství, nebo i při potratu).
 - protilátky přestupují placentární bariérou a v krvi plodu vyvolávají těžkou hemolýzu, která vede k ikteru
 - nekonjugovaný bilirubin navíc přestupuje hematoencefalickou bariérou a vede k zelenožlutému zbarvení bazálních ganglií, jader thalamu, mozečku a olivy – tzv. jadrový ikterus (kernikterus), který vede k těžkému poškození CNS.
 - dochází také k vyplavování nezralých erytrocytů (erythroblasty) a k extramedulární hematopoeze, která způsobuje hepatosplenomegalii
 - nejtěžší forma onemocnění vede k intrauterinnímu úmrtí plodu a jeho maceraci

Hepatální (intrahepatální) ikterus

- je způsoben poruchami v játrech
 - může jít o poruchu na různé úrovni metabolismu bilirubinu: vychytávání, konjugace, vylučování z hepatocytu
 - nebo souvisí s rozpadem hepatocytů a uvolněním bilirubinu do cirkulace (hepatitidy, cirhóza, toxické poškození – alkohol, léky, houbové toxiny)
- genetické poruchy vedoucí k poruchám metabolismu bilirubinu:
 - Gilbertův syndrom
 - Crigler-Najjarův syndrom – nedostatek konjugačního enzymu (UDP-glukuronosyltransferáza), chybí buď úplně (I. typ), nebo částečně (II. typ). V krvi je zvýšený nekonjugovaný bilirubin.
 - Dubin-Johnsonův syndrom – porucha transportu konjugovaného bilirubinu z hepatocytu do žluče, způsobena poruchou transportní pumpy. Konjugovaný bilirubin se pak dostává do krve.
 - Rotorův syndrom – obdoba Dubin-Johnsonova syndromu, způsobený poruchou jiného genu
- v séru je zvýšený konjugovaný i nekonjugovaný bilirubin, jsou zvýšeny markery poškození hepatocytů (ALT, AST)
- moči je bilirubin i urobilinogen, stolice je hypocholická, barva kůže oranžovožlutá (rubínový ikterus)

Posthepatální (obstrukční) ikterus

- způsoben poruchou odtoku žluče (cholestázou), následkem uzavření vývodných žlučových cest kamenem, zánětem, nádorem či parazity.
- v séru je zvýšený konjugovaný bilirubin a markery pro cholestázu (alkalická fosfatáza, GGT)
- žluč se nedostává do střeva – stolice tedy není zbarvena žlučovými barvivy a je výrazně světlá (acholická stolice)
- absence žluči ve střevě může způsobit malabsorpci – narušena resorpce tuků, steatorea, porucha resorpce vitamínů rozpustných v tucích
- konjugovaný bilirubin se vylučuje močí a způsobuje tak její tmavé zbarvení (někdy bývá přirovnáváno k barvě černého piva)
- kůže je zelenavá (verdinový ikterus), hromadí se žlučové kyseliny navíc způsobují svědění kůže (pruritus)

Typ ikteru	Bilirubin v krvi		Moč		Stolice	Kůže
	Nekonjugovaný	Konjugovaný	Bilirubin	Urobilinogen		
Prehepatální	+		-	+	hypercholická	slámově žlutá (flavínový)
Hepatální	+	+	+	+	hypocholická	oranžovožlutá (rubínový)
Posthepatální	mírně +	+	+	-	acholická	zelenavá (verdinový)

10. Příčiny oběhové insuficience, hyperémie aktivní a pasivní, venózní městnání celkové a místní (dělení s typickými příklady, příčiny, následky).

Oběhová insuficience

porucha krevního oběhu může být:

- celková, tj. selhávání celého systému oběhu krve
- místní, týkající se jen části oběhu (např. v jednom orgánu), přičemž systém jako celek může pracovat normálně.

Příčiny selhávání krevního oběhu

krevní oběh je tvořen srdcem, cévami a krví. Příčinou selhávání celého systému může být závažná porucha kterékoli ze složek.

Nemoci srdce:

- nemoci myokardu (ischemická choroba srdeční a infarkt myokardu, myokarditidy a kardiomyopatie, některé metabolické a střádavé choroby, včetně amyloidózy)
- poruchy endokardu (chlopenní vady, infekční a neinfekční endokarditidy, nověji i změny endokardu při katetrizacích a s nimi spojených výkonech),
- postižení perikardiální dutiny (srůsty, konstrikivní perikarditida a tamponáda srdce),
- poruchy srdečního rytmu
- vrozené srdeční vady
- ostatní (postižení srdce při avitaminózách B (beri-beri), při traumatech (tzv. contusio cordis), při otravách (například tzv. tygrováné srdce při intoxikaci oxidem uhelnatým), nepříliš časté postižení srdce maligními nádory) & **Nemoci cév:**
- především systémová hypertenze a plicní hypertenze
- ostatní poruchy cév se manifestují spíše jako místní poruchy cirkulace a celkovými příznaky se prezentují výjimečně.

Nemoci krve:

- zvýšení objemu krve (plethora)
- polyglobulie (zmnožení erytrocytů v krvi spojené se zvýšenou viskozitou)
- anémie

Projevy oběhového selhávání na srdci

projevy na srdci závisí od toho, jak rychle k selhání došlo.

dojde-li k němu náhle, reaguje srdce roztažením – akutní dilatací přetížené části

- příčiny ze strany srdce (např. akutní infarkt myokardu či akutní myokarditida)
- příčiny ze strany periferie (např. ucpání plicního řečiště masivní embolií plicnice či prudký vzestup systémového krevního tlaku),
- dilataci lze pozorovat více v pravostranných oddílech, kvůli menší tloušťce svaloviny ve srovnání s levou stranou
- projev se jako významné rychle vzniklé selhání oběhu, až charakteru kardiogenního šoku, často končí i smrtí organismu.

vyvíjí-li se selhání pozvolna, má myokard možnost se adaptovat pomocí kompenzačních mechanismů – vznik hypertrofie

- příčiny - chronické koronární nemoci srdce, chlopenní vady, benigní hypertenze či chronická plicní hypertenze
- hypertrofie (zbytnění) myokardu je dána zvětšením objemu myocytů.
- při pitvě je nejlepším indikátorem hypertrofie zvýšená hmotnost srdce oproti normálu.
 - za horní hranici normálu u mužů 400 g, u žen 350 g a u novorozenců 20 g.
- pokud nenastane současně též dilatace, lze zjistit i ztlustění stěny komor.
 - normální tloušťka svaloviny levé komory je 12–13 mm, pravé komory 3-4 mm.
- zbytnělá může být samotná levá komora (např. cor hypertonicum u systémové hypertenze či u aortálních chlopenních vad) nebo samotná pravá komora (cor pulmonale u chronických plicních chorob s plicní hypertenzí či u mitrální stenózy); často však jsou zbytnělé obě komory
- histologicky má hypertrofické svalové vlákno větší průměr a zvětšené, hyperchromní jádro, často nepravidelného tvaru. Elektronmikroskopicky lze prokázat zmnožení kontraktlních myofilament a mitochondrií.
- hypertrofie je reverzibilní, tj. při snížení nároků na hypertrofické srdce dojde k regresi hypertrofie
- pozitivem hypertrofie je zvýšená funkce svalu. Avšak zmnožená svalová masa má vyšší nároky na výživu a kyslík a jakékoli omezení přítoku krve, jako při zúžení věnčitých tepen aterosklerózou, snáze způsobí její nedokrevnost (ischémii) – tzv. relativní koronární insuficienci. Srdce je tak zatěžováno jednak původní příčinou, jednak následky adaptace.
- hypertrofie má dvě fáze:
 - koncentrická hypertrofie = čistá hypertrofie.
 - první fáze hypertrofie. Je to projev kompenzace = přizpůsobení zvýšené zátěži.
 - srdce zvýšenou zátěží zvládá a pacient je bez obtíží. Je to dočasný stav.
 - pokud neodstraníme vyvolávající příčinu, postupně přejde hypertrofie do druhé fáze
 - excentrická hypertrofie = hypertrofie + dilatace • je to projev dekompenzace = selhávání srdce.
 - pozvolna se vyvíjí rozšiřování komory – dilatace. Delší svalové vlákno má totiž účinnější kontrakci (Starlingův zákon). Funkční rezervy myokardu jsou však omezené; při překročení určité hranice je další dilatace již neúčinná, prudce klesá srdeční výdej, srdce selhává a přidávají se klinické příznaky
 - při pitvě je takové srdce hypertrofické a dilatované. Případy největších srdcí s nejtěžší hypertrofií, a to o hmotnosti vyšší než 800 - 1000g, se nazývají cor bovinum (býčí srdce).

Projevy oběhového selhání mimo srdce

projevy oběhového selhání vycházejí ze zpomalení oběhu krve a jejího hromadění před překážkou, kterou představují buď' levostranné srdeční oddíly (pak dochází ke stagnaci krve v plicním řečišti), nebo pravostranné srdeční oddíly (krev se hromadí v systémové žilní cirkulaci).

přestože jsou tkáně překrvené, jde o krev žilní, chudou kyslíkem, a buňky tedy trpí hypoxií

Venostáza (městnání; kongesce; pasivní hyperémie).

- selhávající srdce nestačí odčerpávat krev z periferie a ta se hromadí v rozšířených žilách a vlásečnicích: nejprve v játrech jako v orgánu nejbližším pravé síni, záhy pak i v ostatních orgánech a tkáních.
- klinicky se venostáza projevuje zejména hepatomegalií měkké konzistence a zvýšenou náplní krčních žil.

- makroskopicky jsou venostatické orgány, hlavně játra, slezina, ledviny a sliznice GIT zvětšené, resp. zduřelé, červenomodré barvy. Hypoxií jsou postiženy zejména buňky při žilní straně vlásečnic; může zde docházet až k jejich hemoragické nekróze, např. v centrech jaterních lalůčků.
- mikroskopicky dominuje přeplnění cév krevními elementy, někdy se známkami rozpadu a resorpce zaniklých krvinek. Variabilní je přítomnost hematogenních pigmentu ve tkáni a v některých případech lze zastihnout také regresivní změny hypoxické tkáně s mikroskopickými známkami steatózy

Indurace

- (z lat. durus = tvrdý) je venostatická fibróza.
- souvisí s venostázou a navazující hypoxií – disperzní hypoxické drobné nekrózy vznikající při chronické venostáze se hojí jizvičkami ze zmnožených retikulárních a kolagenních vláken.
- postižené orgány (játra, slezina, ledviny) proto nabývají tužší konzistence.
- z hlediska morfologie se indurace může pojit s cyanózou (tzv. cyanotická indurace např. ve slezině s chronickým městnáním krve) nebo s akumulací siderofágů z hemolyzovaných erytrocytů (tzv. rezavá indurace plic, kde díky přítomnosti vzdušného kyslíku k cyanóze nedochází)

Edém (otok)

- nahromadění nadměrného množství tekutiny v mezibuněčných (intersticiálních) prostorech, event. v tělních dutinách.
- patogeneze kardiálního edému je komplexní, bezprostředně je však spjata s venostázou.
- hromaděním krve stoupá ve vlásečnicích hydrostatický tlak a zvyšuje se filtrace. Vystupující tekutina je chudá na bílkoviny (nazývá se transsudát)
- otoky vznikají hlavně v podkoží v místech s nejvyšším hydrostatickým tlakem – na dolních končetinách kolem kotníků, jsou to tzv. perimaleolární otoky.
- trvá-li selhání déle, postihují i vyšší partie dolních končetin - bérce, stehna, poté zevní genitál a v nejtěžší formě je prosáklé podkoží celého těla - anasarka.
- transsudát však může vystupovat i do tělních dutin – v dutině břišní se volná tekutina nazývá ascites, v dutinách hrudních hydrothorax a v dutině osrdečnickové hydroperikard. **⚡ Cyanóza**
- cyanóza je modravé zbarvení kůže, které vzniká při vyšším obsahu redukovaného hemoglobinu v krvi (nad 50 g/l)
- vzniká také např. u vrozených srdečních vad s pravolevým zkratem.
- je nejvíce patrná na akraálních částech těla, zejména na rtech, ušních boltcích, nose a konečcích prstů.
- dlouholeté nedostatečné sycení krve vede ke strukturální přestavbě (zbytnění) koncových článků prstů na rukou i nohou – vznik tzv. paličkovitých prstů.

Levostranné srdeční selhávání

levostranné srdeční selhávání je nejčastěji způsobeno:

- ischemickou (koronární) chorobou srdce,
- hypertenzí,
- aortálními a mitrálními chlopenními vadami
- chorobami srdečního svalu (záněty; kardiomyopatiemi).

levá komora je ve všech případech, s výjimkou mitrální stenózy, obvykle hypertrofická a dilatovaná. orgánem, který je nejvíce postižen levostranným selháváním, jsou plíce.

Plíce:

- s tím, jak levá komora nestačí odčerpávat krev z plicních žil, vyvíjí se plicní městnání a stoupá tlak v plicním řečišti.
- z vlásečnic vystupuje do intersticia a do alveolů transsudát a vzniká plicní edém plic.

- edematózní plíce jsou zvětšené, prosáklé a těžké (700-800g, oproti normálu 350-400g), z řezu vytéká velké množství zpěněné tekutiny, tj. transsudát smíšený se vzduchem. Edémová tekutina je přítomna i ve velkých bronších.
- transsudát se často hromadí též v pleurálních dutinách – hydrothorax.
- mikroskopicky jsou patrné v alveolárních septech rozšířené, vinuté a krví přeplněné vlasečnice a v luminech alveolů homogenní růžová tekutina.
- protože některé dilatované vlasečnice praskají, dochází i k drobným krvácením do alveolů.
- z rozpadajících se erytrocytů vzniká hemosiderin, který je pohlcován alveolárními makrofágy (siderofágy)
- při dlouhotrvajícím pasivním městnání získávají plíce tužší konzistenci a narezlou barvu - hnědá indurace plic. Indurace je podmíněna zmnožením vaziva v rozšířených septech, rezavé zbarvení nahromaděním siderofágů v alveolech.
- městnání krve v plicích disponuje k druhotné bakteriální infekci se vznikem tzv. hypostatické bronchopneumonie.
- typickými klinickými projevy jednostranného selhávání jsou
 - kašel,
 - dušnost -- dyspnoe,
 - ortopnoe (dušnost vleže, která se zlepšuje posazením či vestoje) a ▪ paroxysmální noční dyspnoe (záchvaty těžké dušnosti ve spánku).
 - edém plic se projevuje kašlem s expektorací růžové zpěněné tekutiny z úst a nosu.
 - chroničtí kardiaci vykašlávají rezavé sputum (sputum croceum); barva je dána přítomností siderofágů.

Pravostranné srdeční selhávání

pravostranné srdeční selhávání je nejčastěji následkem jednostranného selhávání – přenesené přes plicní řečiště. může se však vyskytnout i samostatně:

- při mitrální stenóze,
- při chronických chorobách plic nebo plicních cév, které vedou ke zvýšení rezistence v plicním řečišti (cor pulmonale chronicum)
- při vrozených srdečních vadách s levoprávním zkratem.

postiženými orgány jsou převážně játra, slezina, ledviny, podkoží, mozek a portální řečiště. Plíce jsou postiženy jen málo.

Játra

- při venostáze jsou zvětšená, tmavě červená, mají zvýšenou hmotnost (obvykle 2000–2500g, oproti normálu 1500 g)
- na řezu typický „muškátový“ vzhled (hepar moschatum). Tento obraz je dán kontrastem tmavočervené sítě (rozšířené a vzájemně spojené centrální vény, tzv. krevní jezírka a dráhy městnání) a žlutohnědých ostrůvků (steatóza hepatocytů na periférii acinů kolem portálních polí).
- těžká venostáza může vést až ke klinickým projevům selhávání jater.
- dlouhotrvající městnání způsobuje induraci a ve vystupňované formě až tzv. venostatickou (kardiální) fibrózu jater. Dříve používaný název »kardiální cirhóza« se opouští, protože postižení nemá všechny charakteristické rysy cirhózy, zejména nezpůsobuje portální hypertenzi.

Slezina

- akutní městnání vede ke zvětšení (200–250g, oproti normálu 150g)
- při chronické venostáze - cyanotická indurace, splenomegalie dosahuje až 500-600g.

Ledviny

- při chronickém městnání jsou zvětšené, tužší, modrofialové barvy

Edém podkoží

- má typickou distribuci
- vzniká nejprve symetricky perimaleolárně, posléze se šíří kraniálně; 📌 nejtěžší formou je anasarka.

Mozek

- je překrvený, těžší, edematózní (hmotnost zpravidla překračuje 1400-1500 g).
- tkáň trpí hypoxií, což se klinicky může projevit dráždivostí, neklidem či stuporem až kómatem – hypoxickou encefalopatií.

Vrátnicové řečiště

- vzniká lehčí portální hypertenze, která má za následek městnání ve slezině, tvorbu ascitu, a zarudnutí a zduření sliznice žaludku a střev, tzv. venostatický katar.

dále můžeme nalézt zvýšenou náplň krčních žil a známky hromadění transudátu v serózních dutinách (pleurální výpotky, ascites)

Většina nemocných s plně vyvinutým srdečním selháváním má klinické projevy jak levostranné, tak pravostranné. Při různých chorobných stavech může docházet zpočátku k selhávání jen jedné z komor. Protože cirkulace je však jeden propojený systém, z dlouhodobého hlediska selhávání jedné části cirkulace postupně vede i k selhání její druhé části. Typickým příkladem je levostranné srdeční selhání, kdy dochází k městnání před selhávající levou komorou v plicním cévním řečišti, které se postupně přenesou přes plicní cévy na pravostranné srdeční oddíly, a ty začnou také selhávat.

Hyperémie aktivní a pasivní

hyperémie (překrvení) je místní zmnožení krve v rozšířených malých cévách; dodává tkáním červenavé zbarvení.

Aktivní (tepenná) hyperémie

- představuje aktivní proces, kdy dilatace arteriol vede k překrvení tkáně arteriální krví
- bývá způsobena zánětem, ale můžeme se s ní setkat i za fyziologických stavů, např. ve svalech při námaze či cvičení, v GIT při zažívání

Pasivní (žilní) hyperémie - městnání (kongesce) 📌 je způsobena zhoršeným odtokem žilní krve.

- na rozdíl od aktivní hyperémie jde o jev pro organismus veskrze negativní, protože nahromaděná krev je chudá kyslíkem a tkáň trpí hypoxií.
- jde buď o městnání povšechné při selhávání srdce, spojené se vznikem kardiálních edémů, nebo o městnání místní při obstrukci drénující žíly trombem, tlakem ze zevnějšku či uskřinutím.
- při kompletním uzavěru žíly s úplnou venostázou vzniká nekróza tkáně - hemoragická infarzace, např. střeva při trombóze mezenterické žíly, nebo stopkatých útvarů, např. děložních adnex, varlete, nebo polypů střeva či dělohy při torzi stopky. Infarzovaná tkáň je typicky zduřelá, tmavěfialové až černé barvy.

11. Trombóza, organizace trombu a hematomu, embolie (příčiny, nejčastější lokalizace, hojení, komplikace místní a celkové).

Trombóza a organizace trombu

trombóza je intravitální tvorba krevní sraženiny (trombu) v cévách nebo v srdci. srážení krve je jevem nezbytným pro život, brání vykrvácení z přerušených cév. Naproti tomu však život ohrožuje, např. ucpe-li tepnu zásobující životně důležitý orgán.

Příčiny trombózy

trombus vzniká jako následek nepatřičné aktivace procesu normální hemostázy.

patogeneze trombózy (trombogeneze) má tři hlavní příčiny (Virchowova trias):

1. poškození endotelu cévní stěny, resp. endokardu srdce,
2. stáza nebo turbulence krevního proudu
3. hyperkoagulační stavy krve

Poškození endotelu

- neporušené endotelie brání adhezi trombocytů, a tedy místnímu srážení krve. Poškozením endotelií se ztrácí jejich protisrážlivý účinek a trombocyty se váží na obnažený subendoteliální kolagen.
 - na trombogenezi se podílejí zejména koagulační faktor VIII, destičkové faktory a trombin.
 - poškození endotelu se uplatňuje zejména u trombóz v tepnách.
 - jde především o trauma, aterosklerózu (zvrhovatělý plát) a zánět (arteriitis; phlebitis).
 - u dalších patologických stavů je poškození endotelu méně zřetelné, nicméně existuje; je to např. u hypertenze, vlivu bakteriálních toxinů, hypercholesterolémie, vlivu vstřebaných součástí cigaretového kouře ap.
 - analogickým stavem, inklinujícím k trombóze, je poškození endokardu srdce
- nástěnného, např. nad infarktem myokardu či poinfarktovou jizvou ▪ chlopenního, např. při zánětu – endokarditidě infekční či revmatické.

Stáza a turbulence.

- normální krevní proud v cévách je laminární a všechny krevní buňky jsou odděleny od endoteliálního povrchu vrstvou plazmy.
- zpomalení proudu až stáza, jako při déletrvající nehybnosti na lůžku nebo při selhávání oběhu, se tromboгенně uplatňuje především v žilách dolních končetin.
- k turbulenci, spolu se stázou, dochází zejména v srdci, např. při fibrilaci síní či při dekompenzaci, ale i v aneuryzmatických vyklenutích tepen a v žilních městcích (křečových žilách).

Hyperkoagulace (trombofilní stav)

- je porucha hemokoagulačního systému se zvýšenou tendencí k trombózám.
 - z uvedených tří hlavních příčin je nejméně častá a její mechanismus není vždy jasný.
 - ke vzniku žilních, tepenných i vlásečnicových trombů inklinují
- generalizované zhoubné nádory (hlavně adenokarcinomy v dutině břišní),
- stavy po traumatech a po popálení,
- polycytémie,
- nefrotický syndrom,

- pozdní těhotenství či perorální antikoncepce (většinou u kuřáček nad 35 let věku).

Morfologie

tromby mohou vznikat kdekoli v oběhovém systému: v dutinách srdce, tepnách, žilách i vlásčnicích. jejich velikost je různá – od mikroskopické až po hadovité útvary o délce i několik desítek centimetrů. základem a kostrou trombu je hustá síť vláken fibrinu vzniklého z fibrinogenu. V této síti jsou zachyceny krevní buňky --erytrocyty, leukocyty a agregované trombocyty.

kvantitativní poměr jednotlivých složek dává trombu makroskopický vzhled:

- červený trombus (převaha erytrocytů, zhruba jako v normální krvi),
- bílý trombus (převaha fibrinu a destiček)
- smíšený trombus, často vrstevnatě uspořádaný, se střídáním vrstev červených a světlých

vzniká-li trombus v objemném prostoru, jako v dutinách srdce nebo v aortě, bývá nástěnný (murální); v menších tepnách a žilách vyplní obvykle celý průsvit, je tedy uzavírající (okluzivní, obturující).

Lokalizace

⌘ Žilní tromby (flebotrombóza)

- jsou prakticky vždy červené a uzavírající a tvoří vlastně odlitek žíly.
- v jejich vzniku hraje hlavní úlohu zpomalení krevního proudu – stagnační tromby.
- vznikají nejčastěji (asi v 90%) v žilách dolních končetin, především v hlubokých lýtkových, stehenních a ilických.
- méně časté jsou v žilních pleteních malé pánve (paraprostatické; paravaginální), v kmeni i větvích vrátnicové žíly (tzv. pyletrombóza) a v nitrolebních žilních splavech.
- povrchové tromby
 - tvoří se v systému v. saphena, zejména při žilních městcích (varixech; křečových žilách).
 - tyto tromby působí místně: městnání, edém, bolestivost, zarudnutí a zatvrdnutí v průběhu žíly, nebývají však zdrojem embolizace.
 - místní poškození krevního oběhu vede ke zhoršení vitality tkání, infekcím a špatnému hojení defektů kůže se vznikem bérkových vředů.
- trombózy hlubokých žil dolních končetin
 - jsou nebezpečné pro svou tendenci k uvolnění a vmetnutí do plic. Embolie plicnice je jednou z nejčastějších příčin morbidit i mortality.
 - nebezpečí hlubokých žilních trombóz je ještě umocněno tím, že zhruba v polovině případů jsou klinicky zcela asymptomatické a projeví se až embolizací.
- thrombophlebitis migrans je stav, kdy žilní tromby vznikají postupně na různých místech. Bývá tomu tak u generalizovaných nádorů, především karcinomu pankreatu, a při thrombangiitis obliterans – Búrgrově nemoci.

⌘ Tepenné tromby

- tvoří se většinou na podkladě místního poškození endotelu, zejména na zvrhovatelých sklerotických plátech.
- v aortě bývají nástěnné, v ostatních tepnách převážně uzavírající.
- jejich hlavní složkou je fibrin.

- mohou sice být zdrojem embolizace (nástěnné tromby aorty do tepen dolních končetin), jejich hlavní nebezpečí však spočívá v tom, že jsou většinou uzavírající a působí nekrózu - infarkt vyživovaného okrsku tkáně.
- nejčastější a nejzávažnější jsou tromby věnčitých tepen srdce (akutní infarkt myokardu), mozkových tepen (infarkt mozku, encefalomalacie) a tepen dolních končetin (gangréna). V břišní aortě trombus často vyplňuje dutinu aterosklerotické výdutě – aneuryzmatu.



Tromby srdečních dutin

- jsou typicky nástěnné;
- tvoří se hlavně v síňových oušcích a v hrotových částech komor, mezi trámčinou.
- příčinou jejich vzniku je
 - zpomalení a turbulence krevního proudu (u selhávání srdce, dilatace síní či komor, fibrilace síní, v srdečních aneuryzmatech),
 - poškození endokardu (nad infarktem myokardu či poinfarktovou jizvou).
- nitrosrdeční tromby bývají objemné, často vrstevnaté, „korálové“.
- zvláštní formou jsou tromby vznikající na srdečních chlopních -- vegetace.
 - Mohou být sterilní (u revmatické horečky, systémového lupus erythematodes a u nebakteriální trombotické endokarditidy),
 - nebo obsahují mikroorganismy (u infekční endokarditidy).
- jsou zdrojem embolizace do systémových tepen.

Trombóza mikrocirkulace

- diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) je zvláštní chorobná jednotka charakterizovaná vznikem mnohočetných trombů, tvořených převážně fibrinem a trombocyty, v mikrocirkulaci (vlásečnicích a venulách) celého těla.
- nejedná se o primární poruchu, ale o komplikaci nejrůznějších patologických stavů, jimž je společné, že vedou k aktivaci procesu krevního srážení.
- nejčastěji jsou to sepsy (hlavně meningokoková), zhoubné nádory, šok, polytrauma, porodnické komplikace, jako embolie plodových vod, a jiné.
- DIC se projevuje
 - místně – ischemií a mnohočetnými mikroinfarkty postižených orgánů a tkání (ledviny, plíce, játra, srdce a mozek),
 - celkově - těžkým povšechným krvácivým stavem, k němuž dochází následkem rychlého vychytání (spotřebování) trombocytů a koagulačních faktorů v nesčetných trombech mikrocirkulace. Proto jsou synonymy DIC také „konzumpční koagulopatie“ a „defibrinační syndrom“.

Vývoj trombu

⌘ přežije-li nemocný akutní ischemii jako následek trombózy, je další vývoj krevní sraženiny různý:

- narůstání (pokračující trombus),
- embolizace,
- rozpuštění fibrinolýzou ➡ organizace. ⌘ Narůstání
- nad trombotickým uzávěrem cévy krev stagnuje a vytvářejí se podmínky k dalšímu srážení.
- v tepnách trombus roste retrogradně proti proudu,
- v žilách trombus pokračuje po proudu směrem k srdci, např. ze stehenní do ilické žíly a event. dále do dolní duté žíly.

Embolizace

- vzniká oddělením části trombu či odtržením celého trombu od místa svého uchycení ke stěně cévní, event, srdeční, a zanesením tohoto útvaru (trombembolu) krevním proudem do místa anatomického zúžení cévy, kde se embolus zaklíní a uzavře průsvit.



- embolizace je významnou komplikací trombóz žilních (embolie plicnice) a nitrosrdečních (z levého srdce do systémových tepen, se vznikem infarktů).

Spontánní fibrinolýza

- může vzácně vést k úplnému rozpuštění menšího trombu, ale pouze v prvních 1 až 2 dnech po jeho vzniku.
- v poslední době se provádí trombolýza terapeuticky, podáním např. streptokinázy při akutním infarktu myokardu, s cílem rozpustit krevní sraženinu v koronární arterii.  Organizace
- zůstává-li trombus na místě vzniku několik dnů, dochází k jeho organizaci.
- jedná se o vrůstání granulační tkáně (fibroblasty, endotelie tvořící vlasečnice, hladké svalové buňky) z přilehlé stěny cévy, event. srdce, do trombu.
- krevní sraženina může být touto tkání postupně zcela nahrazena.
- vlasečnice granulační tkáně různě anastomozují; dojde-li k propojení obou konců trombu v cévě, může se obnovit průtok krve – rekanalizace cévy.
- v srdci může být murální trombus procesem organizace zabudován do stěny, takže po delší době z něj zůstane jen bělavý vazivový plát na endokardu.
- objemné tromby v srdečních komorách někdy podléhají enzymatickému natrávení lyzozomálními enzymy leukocytů a jejich centrum rozměkne až zkapalní – puriformní změknutí trombu (z lat. purus = čistý, tzn. že jde o nehnisavý proces).

Embolie

embolie je zanesení nějakého útvaru - embolu (vmetku) krevním proudem na místo, kde anatomické zúžení cévy brání jeho dalšímu pohybu.

ucpání cévy embolem má obvykle za následek ischemickou nekrózu tkáně za uzávěrem.

Lokalizace

Žilní embolie

- má zdroj v systémových žilách a cílovým orgánem jsou plíce.
- nejčastějším příkladem je embolie plicnice, kdy je uvolněný trombus z hlubokých žil dolních končetin nesen krví cestou dolní dutá žíla → pravé srdce → tepna plicní, v níž se v kmeni nebo větvení podle své velikosti zaklíní
- následky závisí na velikosti a počtu embolů a na celkovém stavu plicního oběhu.  Tepenná (systémová) embolie
- má zdroj obvykle v trombech levého srdce (levého ouška, levé komory, vegetacích mitrální nebo aortální chlopně), vzácně v nástěnných trombech velkých tepen.
- cílem embolů jsou systémové tepny, přičemž nejčastěji postiženými orgány jsou mozek, ledviny, slezina a dolní končetiny.
- ucpání tepny mívá za následek ischemickou nekrózu – infarkt.

Paradoxní embolie

- je kombinací embolie žilní a tepenné.
- předpokladem pro její vznik je perzistence foramen ovale v síňovém septu (u 20–25% populace).
- v první fázi jde o embolizaci plicnice; ucpáním části plicního řečiště stoupá tlak v pravém srdci; jakmile tlak v pravé síni převyší tlak v levé síni, oválné okénko se otevře a další žilní embolus jím může projít z pravé do levé síně a dále do systémového oběhu, kde se projeví jako tepenný embolus.
- podmínkami pro paradoxní embolizaci je tedy jednak perzistence foramen ovale, jednak současná embolizace plicnice.



- ve srovnání s žilními a tepennými jsou paradoxní embolie vzácnější.

Vrátnicová (portální) embolie

 je velmi vzácná.

- zdrojem je trombóza nebo tromboflebitida v žilách portální oblasti, cílovým orgánem jsou játra.

Materiál embolu

materiálem embolu je daleko nejčastěji část či celý uvolněný trombus – trombembolie.

vzácněji je embolus tvořen kapkami tuku, bublinami vzduchu či plynu, ateromovými hmotami (cholesterolový embolus), shluky buněk zhoubného nádoru, úlomky trombu prostoupeného mikroorganismy (pyémie) amniální tekutinou, elementy kostní dřeviny a vzácně i cizími tělesy, která se dostala do oběhu (např. části katétru, jehla, kulka).

Tuková embolie

- drobné kapénky tekutého tuku se do oběhu dostávají nejčastěji z tukové kostní dřeviny při zlomeninách nebo ortopedických operacích, vzácněji z podkožního tuku při tupých poraněních nebo popáleninách.
- tuk vniká do otevřených sinusoidních cév a venul.
- jde o žilní embolii a jejím cílovým orgánem jsou plíce.
- následky závisí na kvantitě embolizace, a tedy na procentu ucpané plicní mikrocirkulace.
- přítomnost tuku v krvi lze prokázat až u 90% osob s těžkými či vícečetnými frakturami kostí, zejména stehenních a pánve. Avšak asi jen u 1% z nich vzniknou klinické příznaky – syndrom tukové embolie.
- po latenci 24–72 hodin od úrazu se objevují známky poškození plic: zrychlené dýchání (tachypnoe), dušnost (dyspnoe) a zrychlená akce srdeční (tachykardie).
- později se však kapénky tuku mohou protlačit plicním řečištěm nebo projít otevřeným foramen ovale a dostat se tak do tepenného oběhu; to se projeví příznaky poškození mozku (neurologické příznaky jako dráždivost, neklid, později delirium a kóma), oční sítnice (poruchy zraku) a ledvin (hematurie a kapky tuku v moči).
- objevují se též anémie, trombocytopenie a kožní petechie.
- syndrom tukové embolie je smrtelný asi v 10% případů.
- v patogenezi syndromu se uplatňuje jak mechanické ucpání mikrocirkulace, tak toxický vliv mastných kyselin uvolněných z tukových embolů na cévní endotel.
- krvácení do kůže je projevem trombocytopenie, neboť krevní destičky se vychytávají na nesčetných kapénkách tuku.
- průkaz tukové embolie v orgánech a tkáních vyžaduje speciální histologickou metodiku, tj. barvení na tuk (např. Sudanem III) řezů ze zmrazovacího mikrotomu nebo kryostatu. Při běžné parafinové metodě se totiž účinkem alkoholu, acetonu a xylenu tuk z tkání rozpustí.

Vzduchová a plynová embolie

- bubliny vzduchu či plynu v oběhu ucpávají cévy obdobně jako trombemboly.
- vzduch vniká do oběhu otevřenými velkými žilami před srdcem, v nichž bývá negativní tlak, takže vlastně dochází k nasávání – při úrazech hrudníku, operacích hrudních a krčních orgánů (plíce, štítná žláza), kanylaci horní duté žíly, hemodialýze či přetlakovém dýchání.
- pánevními žilami to bývá při obtížném porodu či potratu.
- jde tedy o žilní embolii; její následky závisí na množství vniklého vzduchu.
 - Malé množství (řádově několik ml jako při i.v. terapii) se neprojeví, protože vzduch se rozpustí v plazmě nebo rozpustí v plicním řečišti.
 - Ke smrti pod obrazem masivní embolie plicnice vede až vniknutí velkého množství, kolem 100 ml.
- při podezření na vzduchovou embolii je při pitvě třeba otevřít pravou komoru srdce nebo hlavní větev plicnice in situ pod vodou a sledovat případný únik bublin.



- v tepenném oběhu může v žilách způsobit těžké poškození, event. smrt i jen jedna bublina vzduchu, vnikne-li např. do mozkové tepny.

- vzduch se však do tepenné krve může dostat pouze při otevřených operacích srdce (nutnost řádného odvodu srdečních dutin při ukončení operace).
- Kesonová (dekompresní) nemoc
 - zvláštní forma plynové embolie
 - vzniká u osob vystavených náhlým změnám atmosférického tlaku (keson = zařízení tvaru zvonu umožňující práci ve větších hloubkách ve vodě, s přetlakem vzduchu uvnitř).
 - jde zejména o potápěče, pracovníky podvodních staveb a lovce perel a korálů.
 - přetlak, kterému jsou vystaveni, vede ke zvýšenému rozpouštění plynů v krvi, tělesných tekutinách a tuku. Dojde-li při rychlém vynoření k náhlé dekompresi, plyny se uvolní z roztoků (obdobně jako při otevření láhve sodovky).
 - zatímco kyslík a oxid uhličitý se rychle rozpustí, dusík se rozpouští pomalu a přetrvává v krvi jako malé bublinky.
 - dochází k embolickému poškození především mozku, svalů, kostí, myokardu a plic.
 - prevencí kesonové nemoci je pozvolné vynořování na povrch a pobyt v dekompresních kabinách.
 - obdobné poškození vzniká u letců při rychlém výstupu do velkých výšek, pokud nemají přetlakovou kabinu.

⌘ Cholesterolové emboly, resp. emboly ateromových hmot

- mají zdroj ve zvředovatělých ateromových plátech aterosklerózy, nejčastěji v břišní aortě.
- zjišťují se víceméně náhodně histologicky, častěji v drobných cévách ledvin a svalů dolních končetin.
- jejich klinický význam je malý. ⌘ Nádorová embolie
- vznikne, proroste-li zhoubný nádor do žíly a v ní se do krevního oběhu uvolní shluky nádorových buněk.
- je podkladem rozsevu (generalizace) nádoru po těle, se vznikem dceřiných nádorových ložisek – metastáz.
- krevní cestou (hematogenně) se nádorové metastázy tvoří nejčastěji v játrech, plicích, kostech, mozku a nadledvinách.

⌘ Pyémie (septikopyémie)

- je stav, kdy se z nějakého primárního hnisavého ložiska dostávají do krevního oběhu částice trombu prostoupeného mikroorganismy,
- zaklíněním embolu v cévě pak vzniká nejen místní oběhová porucha - infarkt, ale i druhotné hnisavé ložisko, tzv. embolický absces. Dochází tak k rozsevu infekce po organismu.
- o centrální pyémii jde tehdy, je-li primární ložisko v srdci: nejčastěji to bývá infekční endokarditida na levostranných chlopních; embolické abscesy vznikají kdekoli v těle.
- periferní pyémie má primární ložisko v hnisavém zánětu žil s trombózou – tromboflebitidě, např. na končetinách; embolické abscesy vznikají v plicích.

⌘ Embolie plodové vody (amniální tekutiny)

- je vzácná (1 na 50–80 000 porodů) a má nejasnou genezi.
- Její závažnost tkví v tom, že je často smrtelná, že ji nelze předpovědět a že proti ní prakticky není prevence.
- častěji vzniká u starších multipar s překotným porodem.
- projevuje se náhlou dušností, cyanózou, šokem, krvácením, křečemi a kómatem.
- příčinou je vniknutí plodové vody do otevřených žil dělohy; cílovým orgánem jsou plíce.
- klinické projevy jsou způsobeny tím, že s amniální tekutinou vnikají do krve jednak vazoaktivní látky, zejména prostaglandiny, které působí plicní vazokonstrikci, jednak trombogenní faktory, které spustí systém srážení krve pod obrazem DIC s nestavitelným krvácením a akutním ledvinným selháním.

•

Hojení hematomu

⌘ hojení hematomu se odvíjí od jeho velikosti a lokalizace

⌘ Drobné hematomy

■ obvykle se v celém rozsahu resorbují a jediným dokladem proběhlého krvácení zůstává po určitou dobu přetrvávající pigmentace hemosiderinem.

⌘ Větší hematomy

- většinou dojde k hemokoagulaci a ke vzniku krevní sraženiny.
- ta se postupně resorbuje, dutina po hematomu kolabuje, její stěny se slepí fibrinem, který se následně organizuje granulační tkání a výsledkem je jizva
- ta zůstává dlouhou dobu vzhledem k lokálním depozitům hemosiderinu z rozpadlých erytrocytů rezavě pigmentována

⌘ Značné velké hematomy

- rozměry hematomu brání kompletnímu zhojení
- v centru hematomu dojde k autolytické kolikvací, což znemožní prorůstání granulační tkáně
- dojde proto ke vzniku dutiny s vazivovým pouzdrem, které je rezavě pigmentované hemosiderinem – posthemoragická pseudocysta
- obsah pseudocysty bývá často hyperosmolární a pseudocysta má pak tendenci nasávat tekutinu z okolí a může se pak postupně zvětšovat (to platí zejména o pseudocystě vzniklé hojením subdurálního hematomu v mozkových obalech)

12. Hemoragické diatézy a anémie (základní termíny, dělení a typické obrazy jednotlivých forem).

Anémie

anémie (chudokrevnost) - pokles hladiny hemoglobinu pod hranici fyziologickou pro daný věk a pohlaví. Pokles hemoglobinu zpravidla provází snížení počtu erytrocytů a hematokritu v krvi.

následná porucha prokrvení tkání a jejich nedostatečné zásobení kyslíkem se klinicky projevuje jako anemický syndrom

Klinické projevy

liší se podle typu anémie

na intenzitu projevů má vliv stupeň anémie a rychlost jejího vzniku ⚡ anemický syndrom má příznaky

- subjektivní - únava, nevykonnost, slabost, dušnost, palpitace, závratě
- objektivní - jsou dány poruchou prokrvení tkání, a kompenzačními mechanismy na extrémně nízké hodnoty hemoglobinu

společným projevem všech anémií je bledost kůže a sliznic; cyanóza chybí, a to i při vyšším stupni hypoxie snížení kapacity krve pro transport kyslíku způsobuje tkáňovou hypoxii

hypoxie může zesilovat projevy cévních chorob - u pacientů s arteriosklerózou se zhoršuje neurologické postižení, angina pectoris, případně claudicatio intermittens.

při těžké anémii se rozvíjí hypoxické orgánové změny (např. retenční steatóza jater či myokardu - „tygrované srdce“).

kompenzační mechanismy:

- posun disociační křivky hemoglobinu, zmnožení 2,3-difosfoglycerátu v erytrocytech s výrazně lepším uvolňováním kyslíku do tkání
- redistribuce krve ze tkání méně citlivých na nedostatek kyslíku (hlavně z kůže a ledvin).
- hypoxie ledvin stimuluje produkci erytropoetinu, který zvýší tvorbu červených krvinek v kostní dřeni. Za příznivých podmínek (dostatek železa a dalších faktorů) se může hematopoéza zvýšit až desetinásobně, výsledkem je nápadná hyperplázie kostní dřene, zejména červené krvetvorby.
- kompenzační zvýšení minutového srdečního výdeje se projeví tachykardií a tachypnoí. Změny jsou výraznější u současného snížení cirkulujícího volumu (např. kvůli krvácení) a při nízké viskozitě krve provázející některé anémie.

Diagnostika

diagnostika vychází z vyšetření periferní krve - červený krevní obraz; ⚡ pokles hodnoty hemoglobinu (Hb) pod hranici

- u mužů 135 g/l
- u žen 120 g/l

počet erytrocytů (red blood cells, RBC) se fyziologicky pohybuje zhruba v rozmezí

- u mužů $4,0-5,9 \times 10^{12}/l$
- u žen $3,8-5,4 \times 10^{12}/l$
- při anémii je obvykle nižší, ale není tomu tak nutně ve všech typech.

hematokrit (HTC) vyjadřuje objem erytrocytární masy v poměru k objemu krve.

- u mužů 0,44
- u žen 0,39

kromě základních hodnot vypočítávají hematologické analyzátory další důležité parametry:

- střední objem erytrocytu (mean cell volume, MCV)
 - fyziologicky se pohybuje zhruba v rozmezí 82-98 fl, takové erytrocyty se označují normocyty.
 - menší červené krvinky se označují mikrocyty, větší jsou makrocyty,
- množství hemoglobinu v jednom erytrocytu (mean corpuscular hemoglobin, MCH) ▪ fyziologicky kolem 30 pg
- koncentrace hemoglobinu v 1 litru erytrocytů (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) ▪ orientačně kolem 350 g/l

pro diferenciální diagnostiku anémií se využívá i počet retikulocytů (RTC) - mladých, 1 až 2 dny starých erytrocytů vyplavených z kostní dřeně do periferní krve, a distribuční šíře velikosti erytrocytů (red blood cell distribution width, RDW), která vyjadřuje variabilitu ve velikosti erytrocytů (přítomnost velikostně heterogenních erytrocytů se označuje jako anizocytóza).

morfologicky se hodnotí vzhled erytrocytů (dakryocyty, sférocyty, eliptocyty, terčovité erytrocyty, srpkovité erytrocyty, schistocyty a další); přítomnost tvarově heterogenních erytrocytů se označuje poikilocytóza.

Morfologická klasifikace

podle velikosti erytrocytů (MCV) se dělí na:

- normocytární, mikrocytární, makrocytární.

podle obsahu hemoglobinu v erytrocytech (MCH) se rozlišují anémie:

- normochromní, hypochromní, hyperchromní (vzácné) & podle vyplavování retikulocytů do periferní krve
- zvýšené (retikulocytóza) - anémie se zachovanou kompenzační schopností hematopoézy, tedy stavy s funkční erytropoézou a reaktivní hyperplázií kostní dřeně
- snížené (retikulocytopenie) - anémie se sníženou produkcí v kostní dřeni.

Etiopatogenetická klasifikace

a) anémie z *poruch tvorby erytrocytů*, mohou být způsobeny:

- poruchou syntézy hemu (zejména sideropenická anémie a anémie chronických chorob)
- poruchou syntézy globinu (jsou reprezentovány thalasemiemi)
- poruchou syntézy DNA (megaloblastové anémie)
- poruchou na úrovni kmenové buňky v kostní dřeni (dysplastické anémie a aplastické anémie)

b) anémie ze *zvýšené ztráty erytrocytů* (tj. hemolytické anémie)

- způsobeny poruchou ve struktuře erytrocytů (korpuskulární hemolytické anémie)
 - poruchy membrány (např. hereditární sférocytóza)
 - poruchy metabolismu (např. defekt glukózo-6-fosfát dehydrogenázy) ▪ hemoglobinopatie (srpkovitá anémie aj.).
 - raritní získanou korpuskulární hemolytickou anémií je paroxysmální noční hemoglobinurie.
- vzniklé hemolýzou erytrocytů ze zevních příčin (extrakorpuskulární hemolytické anémie)
 - imunitní hemolytické anémie jsou způsobeny autoprotilátkami proti erytrocytům (autoimunitní hemolytické anémie) či alloprotilátkami (potransfuzní reakce, hemolytické onemocnění novorozence).

- neimunitní hemolytické anémie jsou způsobeny vlivy fyzikálními, chemickými a infekčními, patří sem i mikroangiopatické hemolytické anémie.

c) posthemoragické anémie

A) Anémie z poruch tvorby erytrocytů

A1 Sideropenická anémie

- metabolicky podmíněná anémie, která vzniká při nedostatku železa (sideropenie) nezbytného pro syntézu hemu.
- nedostatek železa v organismu je vyvolán buď jeho nedostatečným přívodem, nadměrnými ztrátami či zvýšenými nároky organismu.
 - nedostatečný přívod železa potravou - při malnutrici, nebo u striktních vegetariánů.
 - porucha vstřebávání železa - při malabsorpci (např. celiakie, redukční operace žaludku, střev).
- k nadměrným ztrátám železa vedou zejména
 - silná gynekologická krvácení
 - chronické krvácení do trávicího traktu (peptický vřed, jícnové varixy, divertikulóza a nádory) ▪ krvácení do močového traktu (urolitiáza, záněty ledvin a močových cest).
 - iatrogenní ztráty (dárce krví, dialýza, časté opakované odběry krve).
 - zvýšená spotřeba železa vzniká zejména při těhotenství nebo během růstu.
- morfologie: sideropenická anémie je ze začátku normocytární a později mikrocytární hypochromní.
- klinický průběh: kromě nespecifických příznaků anemického syndromu (jako je únava, dušnost a bolesti hlavy) jsou přítomny i příznaky specifické pro sideropenii, které ale nejsou tak časté:
 - neuromuskulární poruchy se projevují slabostí, sníženou výkonností a poruchami chování (podrážděnost, ztráta pozornosti).
 - poruchy funkce epitelu se projevují změnami na nehtech od lomivosti a podélného rýhování až do obrazu koilonychie (lžičkovité nehty).
 - atrofie linguálních papil vede k pálení jazyka, objevuje se angulární stomatitida („koutky“) a pacient udává dysfagii a odynofagii (Kelly-Patersonův syndrom).
 - porucha růstu se může projevit u plodů a dětí.
 - porucha imunity se rozvíjí v těžkých případech sideropenické anémie.

A2 Anémie chronických onemocnění

- jedná se o hematologickou komplikaci mnoha různých dlouhodobě probíhajících chorob (chronické infekce a záněty, autoimunitní choroby i nádory).
- diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit sideropenickou anemii od tzv. anémie chronických onemocnění, která ve vyspělých zemích tvoří až čtvrtinu anemických syndromů
- etiologie této anémie je komplexní.

- porucha tvorby hemoglobinu, podobně jako u sideropenické anémie. Na rozdíl od ní je však sideropenie pouze relativní, zásoby železa ve tkáních jsou dostatečné, ale železo nemůže být využito pro tvorbu hemoglobinu.
- dlouhodobě aktivovaný imunitní systém totiž aktivně redistribuuje železo, aby k němu omezil přístup patogenům či nádorovým buňkám.
- účinkem cytokinů, které produkují buňky imunitního systému, je zablokován transport železa z buněk monocyto-makrofágového systému do extracelulárního prostoru a sekundárně se inhibuje i resorpce železa v gastrointestinálním traktu.
- na vzniku se podílí i snížená tvorba erythropoetinu (u pacientů s chronickou renální insuficiencí).
- u chorob jater se mohou projevit ztráty krve při krvácení z jícnových varixů i poruchy metabolismu bílkovin a lipidů erytrocytární membrány - zkrácení přežití erytrocytu v periferní krvi.
- maligní nádory mohou infiltrovat kostní dřeň metastázami a tím interferovat s hematopoézou.
- morfologie: zpočátku je normocytární normochromní, ale později je mikrocytární hypochromní.
- klinické projevy jsou dány kombinací anemického syndromu se symptomy základního onemocnění.

A3 Megaloblastové anémie

- megaloblastové anémie – souborný název pro metabolicky podmíněné anémie s poruchou syntézy DNA nejčastěji při deficitu vitamínu B12 či kyseliny listové (folátů, vitamínu B9).
- jejich deficit je způsoben:
 - nedostatečným příjmem v potravě (vegani, nedostatečně pestrá strava osob v rozvojových zemích, u starých a nemocných apod.),
 - nedostatečným vstřebáváním (při perniciózní anémii, celiakii, po gastrektomii či po resekci terminálního ilea, v rámci nežádoucích účinků cytostatik či antimetabolitů aj.),
 - zvýšenou spotřebou (růst, těhotenství) či ztrátami (hlavně při dialýze, při infekci střevními parazity).
- megaloblastová anémie na podkladu získaných genetických změn je také součástí myelodysplastického syndromu
- charakterizované porušeným vyzráváním buněk a tzv. nukleocytoplazmatickou asynchronií (diferenciace cytoplazmy je rychlejší než vyzrávání jádra).
- důsledkem je objevení se megaloblastů (velkých erytroblastů s nezralým vzhledem jádra) a abnormálně velkých erytrocytů (makrocytů) v periferní krvi.
- koncentrace hemoglobinu v erytrocytech je normální, při zvětšeném objemu erytrocytů proto na jednu červenou krvinku připadá hemoglobinu více - anémie hyperchromní.

A3.1 Perniciózní anémie

- hlavní zástupce megaloblastových anemií
- je nejčastější megaloblastová anémie; postihuje zejména starší lidi, o něco více ženy, incidence se udává až kolem 15/100 000
- deficit vitamínu B12 je u perniciózní anémie podmíněn autoimunitním mechanismem.
- v séru pacienta lze prokázat protilátky proti vnitřnímu faktoru (intrinsic factor) nezbytnému pro vstřebání vitamínu B12 ve sliznici ilea, nebo proti parietálním buňkám žaludeční sliznice, které tento transportní

glykoprotein tvoří. Účinek uvedených autoprotilátek vede k rozvoji chronické autoimunitní gastritidy, která perniciózní anémii doprovází.

- morfologie:
 - makrocytární hyperchromní anémie (s hladinou hemoglobinu i pod 50 g/l), se snížením počtu retikulocytů
 - kostní dřeň je výrazně hypercelulární, erythropoéza je silně zmnožena na úkor granulopoézy a jeví nápadný posun doleva
 - erytroblasty jsou velké (= megaloblasty). Postižení syntézy DNA je patrné i v granulopoéze (velké tyče a metamyelocyty) a v megakaryopoéze (hypersegmentace či bizarní tvar jader).
 - v žaludku bývá chronická autoimunitní gastritida postupně vedoucí k atrofii sliznice s následnou intestinální metaplázií.
- klinický průběh: protože jsou zásoby vitamínu B12 v organismu poměrně velké, rozvoj onemocnění bývá velmi pomalý a umožňuje dobrou adaptaci na vznikající anémii. Ta se klinicky projevuje až u extrémně nízkých hodnot počtu erytrocytů či hemoglobinu.
- anemický syndrom se postupně projevuje slabostí, únavností, palpitacemi a dušností, rozvíjí se ztráta hmotnosti. Pacient je bledý, kůže je suchá, může být až citronově žlutá při současném subikteru (mírné zvýšení nepřímého bilirubinu může vznikat při předčasném rozpadu nezralých erytrocytů ve dření).
- někteří pacienti mají charakteristické změny jazyka (tzv. Hunterova atrofická glositida) - červený vyhlazený jazyk s pocitem suchosti či pálení. Postižení gastrointestinálního traktu se projevuje nechutenstvím a průjmami.
- choroba může vést až k neurologickým projevům, které se označují jako neuroanemický syndrom. Příčinou je demyelinizace zejména v bílé hmotě dorzálních a laterálních provazců míšních (funikulární myelopatie); přítomna bývá i periferní neuropatie
- až u 10 % nemocných v pozdějších stádiích vzniká karcinom žaludku v terénu chronické atrofické gastritidy

A3.2 Anémie z nedostatku kyseliny listové

- kyselina listová je nezbytná při syntéze DNA. Vyskytuje se hojně v syrové zelenině a ovoci, přesto je její nedostatek dosti častý.
- její přeměnu v aktivní formu tetrahydrofolátu v těle inhibuje antineoplastický lék methotrexát, používaný při léčbě nádorových onemocnění krvinek.
- může se vyvinout i při léčbě jinými léky, jako je 6-mercaptopurin, phenytoin (Dilantin), phenobarbital a jiné.
- patologické nálezy při anémii z nedostatku kyseliny listové jsou obdobné jako změny při perniciózní anémii, chybí nálezy na nervovém systému.

A4 Aplastická anémie

- aplastická anémie je útlum krvinek v kostní dřeni, způsobený poškozením či zničením kmenových buněk
- nejedná se o aplazii (vrozené nevytvoření orgánu), ale o onemocnění rozvíjející se během života u do té doby zdravých jedinců
- poškození dřeně může být
 - autoimunitního původu

- infekčními chorobami (hepatitida C)
- ozářením, působením léků
- kostní dřeň je těžce hypocelulární, tuková, často prokrváčená a edematózní

A4.1 Čistá aplazie červené rady

- postihuje selektivně tvorbu erytrocytů
- vrozená forma – Blackfan-Diamondův syndrom
- získaná forma – většinou idiopatická, někdy její výskyt asociuje s jinými stavy – thymom, lymfomy, autoimunitní onemocnění, některé virové infekce (HIV, EBV, hepatitis), některé léky

A4.2 Myelofitiza

- označuje náhradu kostní dřeně vazivovou tkání
- vzniká po rozsáhlém poškození dřeně nádorovými nebo nenádorovými procesy, které tak značně omezují prostor pro krvetvorbu
 - při rozsáhlém postižení dřeně nádory (leukemie, lymfomy, metastázy - zejména prsu, žaludku, prostaty a plic)
 - při dřeňové fibróze, osteopetróze, granulomatózních zánětech, někdy u stádacích chorob typu Gaucherovy či Niemannovy-Pickovy choroby.
- stěhování hematopoézy do mimodřeňových oblastí (slezina, játra, uzliny) je spojeno s vyplavováním méně zralých buněk granulopoézy a erytroblastů do periferní krve (leukoerytroblastový obraz).

B) Anémie ze zvýšené ztráty erytrocytů (hemolytické anémie)

hemolytické anémie jsou charakterizované zkrácenou dobou přežití erytrocytů v periferní krvi z důvodu jejich zvýšeného rozpadu (hemolýzy).

klinický obraz je dán kombinací anemického syndromu s projevy hemolýzy

- extravaskulární hemolýza je obvykle provázena splenomegalií a hemosiderózou.
- někdy je vyznačena extramedulární hematopoéza ve slezině a v játrech.
- zvýšený rozpad erytrocytů vede k prehepatálnímu typu ikteru, který predisponuje ke vzniku pigmentových žlučových kamenů.
- u novorozenců může být těžký hemolytický ikterus komplikován postižením mozku (tzv. „Kernikterus“).
- vysoká hladina uvolněného hemoglobinu v krvi při intravaskulární hemolýze vede k jeho vylučování ledvinami – hemoglobinurii, z toxického působení může dojít k akutní tubulární nekróze ledvin.

společným znakem všech hemolytických anémií je kromě hemolýzy i reaktivní hyperplastická erytropoéza, která u chronických hemolytických anémií dosahuje pěti- až sedminásobku normálního rozsahu.

- kostní dřeň je červená i v oblastech, kde je u zdravého dospělého přítomna dřeň tuková.
- dřeň je hypercelulární, se změnou běžného poměru myelopoézy a erytropoézy ve prospěch erytropoézy.
- hnízda erytroblastů jsou zvětšená.

B1 Korpuskulární hemolytické anémie

⚡ u korpuskulárních hemolytických anémií je příčina zvýšené destrukce erytrocytů v samotných krvinkách. Obvykle se jedná o vrozené stavy s poruchami stavby erytrocytární membrány, metabolismu, nebo struktury hemoglobinu.

B1.1 Hereditární sférocytóza

- u nás nejčastějším zástupcem skupiny korpuskulárních hemolytických anémií, obvykle AR dědičné, s incidencí kolem 15/100 000
- je způsobeno sníženou tvorbou strukturálních proteinů erytrocytární membrány (spektrin, ankyrin).
- výsledkem jsou sférocyty - patologické erytrocyty, které jsou menší a kulaté, bez centrálního projasnění. Sférocyty jsou rigidní a nedeformovatelné (oproti normálním erytrocytům nejsou schopné se tvarově přizpůsobit cévním průsvitům), takže jsou dříve destruovány při průchodu sinusoidami sleziny.
- klinický obraz kolísá od němé formy (na diagnózu se přijde náhodně v dospělosti) až po těžkou hemolýzu s novorozeneckým ikterem.
- morfolgie: obvykle normocytární normochromní anémie s retikulocytózou, v periferní krvi jsou četné sférocyty
- nejčastěji se projevuje anemickým syndromem, žloutenkou a splenomegalií, běžně se tvoří pigmentové žlučové kameny.
- průběh může komplikovat hemolytická krize s horečkou, vystupňovanou hemolýzou, anémií a vzestupem bilirubinu, např. při různých virových infekcích, nebo vzácně naopak aplastická krize po infekci parvovirem B19.

B1.2 Paroxysmální noční hemoglobinurie

- je podmíněná somatickou mutací v pluripotentní kmenové buňce.
- výsledný deficit antigenů CD55 a CD59 na povrchu membrány erytrocytů zvyšuje jejich citlivost ke komplementu a vede k atakám intravaskulární hemolýzy a hemoglobinurie po spánku (tedy nikoli jen po noci, jak by naznačoval název), kdy snížené pH usnadňuje aktivaci alternativní cesty komplementu.
- hemolytické krize mohou být provokovány infekcí nebo fyzickou i psychickou zátěží. Opakované hemolytické krize s hemoglobinurií mohou vyústit až do renálního selhání.
- defekt membrán trombocytů v části případů vede k trombocytopenii s výslednou krvácivostí, ale může se při komplementem vyvolané aktivaci koagulačního systému projevit i trombotickými komplikacemi v portálním, mezenterálním a plicním řečišti a v CNS.

B1.3 Talasémie

- vrozená, většinou AR dědičná onemocnění, při kterých dochází v erytrocytech k dysbalanci v množství vytvářených α a β globinových řetězců
- řetězec α je kódován čtyřmi alelami, řetězec β dvěma
- α talasémie:
 - nedostatek α -globinových řetězců, tento nedostatek může mít čtyři stupně závažnosti v závislosti na počtu inaktivovaných alel
 - při chybění 1/4 α řetězců nezpůsobuje žádný patologický fenotyp
 - při chybění 1/2 α řetězců (v důsledku inaktivace 2 alel) vzniká jen malá porucha, která se projevuje jen velmi mírnou anémií s mírnou mikrocytózou a hypochromií erytrocytů
 - inaktivace 3 alel je příčinou hemolytické anémie, protože nadbytek β řetězců je natolik velký, že tyto spolu vytvářejí tetramery označované jako hemoglobin H (β_4). Je to nestabilní hemoglobin,

který precipituje a adhezuje k cytoskeletu a k membráně erytrocytu za tvorby Heinzových tělísek. Anémie je mikrocytová a hypochromní, s terčovitou formou erytrocytů. Počet retikulocytů je zvýšený a klinický obraz hemolytické anémie s převážně extravaskulární hemolýzou doplňuje splenomegalie.

- inaktivace všech čtyř alel pro α globinové řetězce je neslučitelná se životem. Jediné možné formy hemoglobinu jsou hemoglobin Bartův (4γ) a hemoglobin H (β_4), oba nestabilní, s vysokou afinitou ke kyslíku a s hyperbolickou (nesigmoidní) disociační křivkou kyslíku. Plod buď umírá před narozením (hydrops fetalis), nebo novorozenec umírá krátce po narození.
- β talasémie
 - mutace mohou snižovat vytvářené množství β řetězců, nebo mohou způsobovat jejich úplné chybění. Různé kombinace těchto patologických alel pak způsobují různou klinickou závažnost onemocnění β -talasémií ▪ thalassemia major:
 - nadbytek α -globinových řetězců poškozuje erytroidní buňky svou vazbou k buněčné membráně. To může způsobovat těžkou hemolytickou anémií, kdy část vytvářených erytroidních buněk se rozpadne již v kostní dřeni. Tento stav se označuje jako neefektivní erytropoéza.
 - přežívání erytrocytů v cirkulaci může být také velmi podstatně zkráceno.
 - protože β řetězce mohou zcela chybět, v krvi je pak místo hemoglobinu A přítomen hemoglobin F ($2\alpha\gamma$) a hemoglobin A2 ($2\alpha\delta$).
 - intenzivní hemolýza způsobuje maximální stimulaci erytropoézy, která kompenzuje velké množství zanikajících erytrocytů. Krvetvorná tkáň je hypertrofická, způsobuje ztenčení dlouhých kostí a deformity kostí lebky. Časté patologické fraktury dlouhých kostí a jejich následné hojení způsobují růstovou retardaci. Hepato/splenomegalie může být značného stupně.
 - anémie je těžká, mikrocytární hypochromní s erytrocytózou, anizocytózou a retikulocytózou
 - onemocnění vyžaduje opakované transfúze erytromasy od časného dětství, a to nejen z důvodu udržení dostatečně vysoké koncentrace hemoglobinu, ale i z důvodu snížení celkové stimulace a expanze krvetvorné tkáně
 - thalassemia minor:
 - částečně zachovaná produkce β řetězců.
 - klinicky bývá obvykle němá, nebo se prokáže mírná mikrocytární hypochromní anémie s erytrocytózou, morfologicky s četnými tvarově atypickými terčovitými erytrocyty a s inkluzemi v erytrocytech-bazofilní tečkování (zbytky RNA) a agregáty ferritinu (tzv. Heinzova tělíska).
 - terapie obvykle není nutná.

B1.4 Srpkovitá anémie

- celosvětově nejčastější hemoglobinopatie
- toto AD dědičné onemocnění je podmíněno bodovou mutací genu pro β řetězce hemoglobinu se vznikem patologického hemoglobinu S (HbS).

- heterozygotní nosičství, které je relativně benigní a pravidelně bezpříznakové, se vyskytuje zejména u černošské populace v Africe, kde dosahuje až 45% prevalence. Osoby s heterozygotním nosičstvím HbS jsou chráněny před malárií.
- vysoký obsah HbS v erythrocytech při homozygotním postižení se morfologicky projeví četnými srpkovitými erythrocyty (drepanocyty) v periferní krvi.
- anémie je těžká, normocytární normochromní s anizocytózou a retikulocytózou, kostní dřeň je výrazně hyperplastická se zmnožením erythropoézy.
- hemoglobin S mění své fyzikální vlastnosti, je-li v deoxygenované formě. Snižuje se rozpustnost hemoglobinu, což způsobuje snížení deformability celých erythrocytů a charakteristickou změnu jejich tvaru.
- erythrocyty mění svůj tvar při průchodu kapilárami, protože zde je z hemoglobinu odebírána část kyslíku. Při průchodu plicemi a nasycení kyslíkem se jim vrací normální bikonkávní tvar.
- protože k těmto změnám tvaru dochází opakovaně, více než tisíckrát za den, patologický srpkovitý tvar se po určité době fixuje (ireverzibilně srpkovité erythrocyty).
- hemoglobin v erythrocytech také částečně denaturuje a dochází i k poškození erythrocytové membrány. Následkem membránových změn mají erythrocyty větší tendenci k adhezenci k endotelu a na jejich povrch se zvýšeně váží IgG, což je senzibilizuje vůči zachycení a destrukci makrofágy.
- hemolytická anémie při srpkovité anémii může být komplikována několika krizemi:
 - hemolytická krize vzniká v situacích spojených se zvýšenými nároky na dodávku kyslíku (infekce, prochazení). Hemolýza je částečně extravaskulární a vede k mírné splenomegalii.
 - vazookluzivní krize je dána rozpadem většiny patologických erythrocytů intravaskulárně, což spolu s obstrukcí kapilár patologickými erythrocyty a následným postižením endotelu vede k ischemizaci tkání.
 - projeví se jako bolesti dlouhých kostí při jejich infarktech, kožními ulceracemi infarkty sleziny anebo projevy v CNS. Závažnou komplikací a častou příčinou úmrtí pacientů se srpkovitou anémií je postižení plicního řečiště se vznikem mikroinfarktů a plicní hypertenze („acute chest syndrome“).
 - krize ze sekvestrace ve slezině je vystupňovaná hemolýza ve slezině kombinovaná s cévními změnami, u dětí do šesti let může vést k náhlému extrémnímu bolestivému zvětšení sleziny a rychlému výraznému poklesu hemoglobinu. Pacienti jsou bezprostředně ohroženi na životě rozvíjejícím se hypovolemickým šokem, zvyšuje se i náchylnost k infekcím respiračního traktu.

B2 Extrakorpulární hemolytické anémie

u extrakorpulárních hemolytických anémií je zvýšená destrukce erythrocytů způsobena zevními vlivy. obvykle se jedná o získané stavy způsobené imunitními mechanismy často se na rozvoji těchto anémií ale podílejí i neimunitní příčiny.

B2.1 Imunitní hemolytické anémie

způsobeny přítomností protilátek proti erythrocytům. Tyto protilátky jsou buď

- autoimunitní - při selhání kontrolních mechanismů imunity si organismus vytváří protilátky proti vlastním erythrocytům
- alloimunitní - protilátky původně zaměřené proti antigenům jiného organismu.

protilátky třídy IgG senzibilizují erytrocyty, které jsou za spoluúčasti monocyto-makrofágového systému sekvastrovány a destruovány v Billrothových provazcích ve slezině.

protilátky třídy IgM působí jako aglutininy a cestou aktivace komplementu vedou k přímé intravaskulární hemolýze.

B2.1.1 Autoimunitní hemolytické anémie (AIHA)

- jsou způsobeny produkcí autoprotilátek proti erytrocytům.
- příčina tvorby autoprotilátek často není známá; předpokládá se, že k dysregulaci imunitního systému dochází např. při různých virových infekcích, působením léků či chemikálií
- Symptomatická AIHA – označují se tak stavy spojené s jiným onemocněním - nejspíše se jedná o hematologické i jiné nádory (lymfomy, myelom, leukémie), autoimunitní onemocnění (lupus erythematodes, revmatoidní artritida, antifosfolipidový syndrom, chronická autoimunitní tyreoiditida) a další (např. cirhóza jater, ulcerózní kolitida či AIDS).
- Poléková AIHA - je vyvolána některými léky (fenacetin, antihistaminika, penicilin aj.), které mohou vyvolat hemolýzu buď v důsledku tvorby imunitních komplexů, nebo v situacích, kdy léky navázané na membránu erytrocytů působí jako hapteny.
- autoprotilátky proti erytrocytům jsou většinou tepelné - jejich optimální reakce nastává při 37 °C. Jedná se o protilátky třídy IgG a většinou jsou zaměřeny proti antigenům Rh systému.
 - klinický obraz kolísá od mírné chronické kompenzované hemolýzy až po prudký průběh s hemoglobinurií. Klinicky se rozvíjí ikterus, hepatosplenomegalie, bledost a otoky.
- menší část případů je spojena s chladovými protilátkami, což jsou imunoglobuliny třídy IgM reagující při teplotách nižších než 32 °C s optimem při 4 °C.
 - většinou se jedná o monoklonální protilátky, jejichž zdrojem je některá forma monoklonální gamapatie
 - klinicky se projevuje akrocyanóza (nos, boltce uší, prsty) v chladu, variabilní je ikterus, bledost, hepatosplenomegalie a hemoglobinurie.
 - poznámka: pozor na záměnu chladových aglutininů s tzv. kryoglobuliny, což jsou patologické imunoglobuliny, které vyvolávají precipitaci plazmy se zvýšením viskozity krve, trombózami a dysfunkcí endotelu - tzv. kryoglobulinémie.

B2.1.2 Alloimunitní hemolytické anémie

- přicházejí zejména jako akutní potransfuzní reakce a hemolytické onemocnění novorozence.
- Akutní potransfuzní reakce.
 - k akutní potransfuzní reakci dochází nejčastěji při převodu krve inkompatibilní v ABO systému, méně často v jiných systémech (Rh faktor, Kell, Kidd a Duffy).
 - přirozené protilátky třídy IgM (aglutininy) proti nepřítomným antigenům ABO systému (aglutinogeny) se v těle vyvíjejí brzy po vzniku erytropoézy během fetálního vývoje. Jejich primárním cílem jsou struktury buněčné membrány bakterií.
 - při styku aglutininů s inkompatibilními antigeny krevních skupin nastupuje velmi rychle (již během podání prvních 10 ml transfuze) intravaskulární hemolýza.
 - klinicky se projeví horečkou, zimnicí s třesavkou, bolestmi na hrudi či v zádech, dušností, tachykardií a hypotenzí.

- hrozí akutní renální selhání s hemoglobinurií, rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC) a respirační selhání (ARDS).
- Hemolytické onemocnění novorozence
 - může ho způsobit inkompatibilita ve více než 70 erytrocytárních antigenech; nejzávažnější je však inkompatibilita v Rh systému.
 - protilátky zejména proti antigenu D si vytváří Rh-negativní matka proti erytrocytům Rhpozitivního dítěte při transplacentární hemoragii nejčastěji během prvního porodu nebo ve třetím trimestru těhotenství.
 - opakovaná expozice Rh-pozitivními erytrocyty při dalším těhotenství vede u matky k rychlé tvorbě protilátek třídy IgG, které přestupují přes placentu, senzibilizují erytrocyty dítěte a vyvolávají jejich destrukci ve slezině.
 - závažnost postižení určuje množství mateřských protilátek, které se u Rh-negativních matek během těhotenství opakovaně vyšetřují.
 - při lehkém průběhu (zhruba v polovině případů) není nutná žádná léčba.
 - u středně těžkého onemocnění vede vysoká hyperbilirubinémie k rozvoji jádrového ikteru (poškození hlubokých mozkových struktur bilirubinem, zejména v oblasti bazálních ganglií - „Kernikterus“) a poškození je v 90 % případů smrtelné.
 - těžké onemocnění vede k úmrtí plodu in utero, často již před 34. týdnem těhotenství - fetální hydrops

B2.2 Neimunitní hemolytické anémie

- jsou nejčastěji způsobené rozpadem poškozených a fragmentovaných erytrocytů.
- příčiny poškození mohou být
 - chemické (např. včelí jed, olovo, měď, anilin, sladká voda při utonutí)
 - infekční (malárie, trypanosomiáza)
 - fyzikální (popáleniny, umělé chlopně dřívějšího typu, extrakorporální cirkulace, pochodová hemoglobinurie, mikroangiopatie aj.)

B2.2.1 Mikroangiopatické hemolytické anémie (MAHA)

- jsou skupina chorob s intravaskulární hemolýzou erytrocytů fragmentovaných v malých cévách
- erytrocyt je během asi 200 000 průchodů velkým a malým krevním oběhem vystaven možnosti mechanického traumatu především v mikrocirkulaci. K tomu může dojít při deformaci průsvitu arteriol a kapilár vlákniny fibrinu nebo agregáty trombocytů
- erytrocyty jsou mechanicky poškozovány destičkovými či fibrinovými mikrotromby v cévách, nejčastěji arteriolách a kapilárách, vzácněji při těžké hypertenzi či vazokonstrikci.
- výsledkem jsou fragmentocyty (schistocyty, keratocyty, mikrosférocyty; schistocyty mají nejčastěji tvar prasklé skořápky od vajíčka).
- nejčastěji se rozvíjejí u hemolyticko-uremického syndromu (HUS) po poškození endotelu bakteriálními toxiny a u trombotické trombocytopenické purpury (TTP) s autoimunitně zprostředkovanou či vrozenou poruchou enzymu ADAMTS13

- mikroangiopatická hemolýza s poruchou cirkulace v CNS je v těhotenství podkladem preeklampsie a eklampsie, vážnou komplikací gravidity je i tzv. HELLP syndrom ("hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count").

C) Akutní posthemoragická anémie

u akutní posthemoragické anémie je nadměrná ztráta erytrocytů spojena s náhlým poklesem cirkulujícího objemu krve a klinický obraz je určen hlavně hemodynamickými komplikacemi hypovolémie. **⚠** příčiny akutních ztrát jsou různé

- těžké úrazy
- ruptura jícnových varixů, perforovaný gastroduodenální vřed
- masivní pooperační krvácení
- ruptura aortálního aneuryzmatu,  porodní komplikace a další.

diagnosticky závažné jsou zejména endogenní ztráty např. při krvácení do dutiny břišní či retroperitonea.

klinické projevy jsou odvislé od rozsahu a rychlosti krevních ztrát

nejdříve se objevuje tachykardie a tachypnoe, mohou se přidat závratě a celková slabost, větší ztráty vedou k rozvoji oběhového selhání s hypovolemickým šokem a možností vzniku diseminované intravaskulární koagulopatie - DIC.

projevy anémie se dostávají až v dalším průběhu - od 2. či 3. dne po úpravě hypovolémie.

anémie je obvykle normocytární normochromní, pravidlem je i vyplavení leukocytů a trombocytů (pokud nedojde k jejich konzumaci při DIC).

produkce erytropoetinu se zvyšuje již po šesti hodinách, retikulyocyty se vyplavují za jeden až dva dny, maximum hyperplázie v kostní dřeni je kolem desátého dne.

při jednorázovém krvácení většinou nedochází k sideropenii.

Hemoragické diatézy – krvácivé choroby

krvácivé choroby se projevují buď ve formě neadekvátně intenzivního krvácení po traumatu, nebo (u těžších stavů) spontánním krvácením.

makroskopicky se patologické krvácení projevuje jako:

- petechie - povrchové tečkovité hemoragie do kůže a sliznic
- purpura - termín užívaný pro mnohotné petechie
- ekchymózy - větší plošné hemoragie
- sufuze - splývající plošné krvácení **⚠** ke krvácení může dojít také:
 - do lumen dutých orgánů (gastroragie, enteroragie, metroragie, hematurie)
 - do preformovaných dutin (hemothorax, hemoperikard, hemartros)  z nosu (epistaxe)

ložisko kompaktního krevního výronu s kompresí okolní tkáně se označuje jako hematoma.

fyziologické srážení krve je závislé na správné funkci trombocytů, systému plazmatických koagulačních faktorů a na vlastnostech stěny cév.

příčinou krvácivých chorob může být

- patologická stavba cévní stěny - vaskulopatie  snížení počtu trombocytů - trombocytopenie
- porucha funkce trombocytů - trombocytopatie
- deficit koagulačních faktorů - koagulopatie

Poruchy cévní stěny - vaskulopatie

vaskulopatie jsou poměrně běžné, většinou však nezpůsobují závažná či dokonce život ohrožující krvácení. λ zpravidla se projevují, podobně jako trombocytopenie, drobným tečkovitým krvácením do kůže či sliznic (petechie a purpura).

Hereditární hemoragická teleangiektazie (Oslerova-Weberova-Renduova choroba)

- onemocnění s autosomálně dominantní dědičností
- tvoří se kapilární aneuryzmata na kůži a sliznicích - drobné cévní léze velikosti špendlíkové hlavičky, tvořené rozšířenou kapilární sítí (teleangiektazie)
- často dochází k epistaxi, krvácení ze sliznice ústní, dělohy a rekta. Ke krvácení může dojít i v játrech, slezině a mozku.
- klinicky se projevuje ve 3.-4. dekádě života postižených; ve 20% případů chybí rysy dědičnosti.
- krvácení při této chorobě neohrožuje pacienty na životě, ale v pokročilých případech může způsobovat těžkou anémii.

Henoch-Schönleinova purpura

- ve stěnách drobných cév a v glomerulárním mezangiu se usazují depozita imunokomplexů obsahujících IgA, dochází k aktivaci komplementu a zvýšení permeability cévní stěny
- klinicky se projevuje kožní purpurou, petechiálním krvácením do sliznic GIT s bolestí břicha a akutní glomerulonefritidou.
- vyskytuje se u dětí a mladistvých, často po infekčním onemocnění respiračního aparátu

Ehlers-Danlosův syndrom, Marfanův syndrom

- dědičné choroby s vrozenou poruchou pojivové matrix $\blacksquare$ zvýšení krvácivosti z větší fragility cév

Avitaminóza C (kurděje)

- příčinou je získaný defekt syntézy kolagenu
- dostatek kyseliny askorbové je nutný k syntéze hydroxyprolinu, jedné ze stavebních složek kolagenu
- objevují se bolestivá krvácení do kůže, ale i hemoragie svalové a do gastrointestinálního a močového traktu.
- podobný mechanismus vede k purpuře u pacientu s Cushingovým syndromem, včetně pacientů léčených vysokými dávkami glukokortikoidů, kdy dochází ke ztrátě perivaskulární podpůrné pojivové tkáně.

Senilní purpura

- během stárnutí dochází k atrofii a degeneraci perivaskulárního vaziva, což může způsobit petechiální krvácení zejména na kůži exponované slunci u starých lidí

Poruchy destiček

trombocyty hrají v hemostáze dvojí důležitou roli:

- při adhezi k cévní stěně a agregaci vytvářejí mechanický uzávěr drobných cév,
- současně uvolňují z granul celou řadu faktorů, které se uplatňují v aktivaci koagulačního systému krve (enzymy štěpící a neutralizující heparin, serotonin, fibronektin, von Willebrandův faktor, kalcium a další).

poruchy hemostázy mohou vzniknout při nedostatečném počtu trombocytů nebo při jejich funkční nedostatečnosti.

Trombocytopenie

normální počet trombocytů je v rozsahu $150\text{--}300 \times 10^9/\text{l}$

hemoragická diatéza se klinicky manifestuje teprve při podstatném poklesu jejich počtu

- neadekvátní krvácení po traumatech – snížení pod $50 \times 10^9/\text{l}$
- významné riziko spontánního krvácení – snížení pod $20 \times 10^9/\text{l}$
- mimořádně vysoké riziko – snížení pod $5 \times 10^9/\text{l}$

příčinou nízkého počtu trombocytů může být nedostatečná tvorba nebo zvýšené ztráty, resp. zkrácená doba cirkulace v krevním oběhu.

Nedostatečná tvorba trombocytů krvetvornou tkání

- s nedostatečnou tvorbou se setkáváme při celkových poruchách dřeně (aplastická anémie, myelofibróza, hemoblastózy, metastázy v kostní dřeni).
- běžně provází cytostatickou léčbu u nádorových onemocnění.
- jiné léky vyvolávají trombocytopenii imunitním mechanismem s aktivací komplementu
- některé virové infekce (HIV, cytomegalovirus) mohou vyvolat selektivní sníženou produkci trombocytů ■
snížená produkce destiček se dále pozoruje u několika vrozených defektů:
 - Bernard-Soulierův syndrom (velké lymfocytoidní destičky s defektem adhezního lbglykoproteinu),
 - syndrom šedých destiček (chybění azurofilních granul v cytoplazmě)
 - Wiskott-Aldrichův syndrom (recesivně dědičný imunodeficientní stav vázaný na X-chromosom provázený trombocytopenií a ekzémem)

Trombotická trombocytopenická purpura

- vzácné onemocnění
- dochází ke zvýšené spotřebě trombocytů – tvoří se mikrotromby, které vznikají současně na mnoha místech krevního oběhu. Tento proces je natolik intenzivní, že způsobí klinicky významnou trombocytopenii. Nedochází přitom k aktivaci plazmatického koagulačního systému.
- příčinou vzniku destičkových trombů je nedostatečná aktivita enzymu, který fyziologicky brání trombotizaci v mikrocirkulaci štěpením von Willebrandova faktoru
- klinicky se projevuje trombocytopenií, horečkou a příznaky z mikroischemizace různých tkání, zejména ledvin (renální insuficience) a CNS (přechodné neurologické poruchy – epilepsie, poruchy vědomí)
- v biotických vzorcích a při sekci je možné prokázat disperzní destičkové uzávěry v drobných cévách.

Hemolyticko-uremický syndrom

- onemocnění se objevuje zejména u dětí, kde je nejčastější příčinou renální insuficience v dětském věku ■ příčina je nejasná, uvažuje se o toxickém působení cytotoxinu *E. coli* na cévní endotelie.
- bakteriální toxin poškozuje cévní endotel v renální mikrocirkulaci a aktivuje destičky, které pak agregují a vytvářejí společně s fibrinem v kapilárách glomerulů destičkové tromby. V důsledku toho vzniká trombocytopenie s hemolytickou anémií a také renální selhání.
- někdy předcházejí chřipkovité nebo gastrointestinální prodromy.
- dochází k mikroangiopatické hemolytické anémii, hematurii se známkami krvácení do trávicího ústrojí a současně k oligurii.
- biotické vyšetření a pitva prokazují rozsáhlou koagulační nekrózu kůry ledvin s fibrinovými uzávěry v glomerulech a aferentních arteriolách, edém endotelií glomerulárních kliček a fibrinoidní nekrózu i endotelovou proliferaci arteriol.

- stav podobný hemolyticko-uremickému syndromu dětí se může objevit i v dospělosti, zejména u těhotných žen.

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)

- jde o autoimunitní onemocnění, za účasti IgG autoprotilátek proti destičkovým nebo megakaryocytárním antigenům
- k destrukci trombocytů dochází především ve slezině, z toho vyplývá výrazný léčebný úspěch splenektomie u většiny pacientů s ITP.
- slezina je u pacientů s ITP makroskopicky nenápadná, normálního vzhledu. Histologicky je často patrné zvětšení folikulů s přítomností výrazných zárodečných center; perifolikulárně se někdy nachází lem makrofágů. Sinusy jsou dilatované, překrvené, někdy obsahují megakaryocyty. Mnohdy je morfologický nález ve slezině zcela negativní.
- V kostní dřeni se může u ITP objevit zvýšení počtu megakaryocytů, případně se známkami nezralosti. Disperzně se nacházejí lymfoidní uzlíky. I ve dřeni je morfologický nález často nepříznačný.
- Akutní ITP
 - vyskytuje se hlavně u dětí v návaznosti na banální virová onemocnění.
 - zkřížená reakce protilátek proti virovým antigenům s destičkovými antigeny
 - klinicky se projeví náhle vzniklými petechiemi, jinak je však onemocnění asymptomatické a ve většině případů dojde i bez léčby během několika týdnů až měsíců ke spontánní úpravě.
 - velmi vzácně ale může dojít ke smrtelné komplikaci - k intracerebrálnímu krvácení.
- Chronická ITP
 - onemocnění převážně u dospělých, zejména u žen
 - vyskytuje se v souvislosti s jinými systémovými autoimunitními chorobami (např. systémový lupus erythematosus) nebo s lymfoproliferativními onemocněními (např. chronická lymfocytární leukémie).
 - projeví se občasnými epizodami krvácení, jako jsou epistaxe a menoragie, petechiemi nebo excesivním krvácením po malých traumatech.
 - Život ohrožující krvácení jsou u chronické ITP vzácná. Většina pacientů se zlepší při imunosupresivní léčbě, nebo má prospěch ze splenektomie.

Trombocytopenie v důsledku sekvestrace trombocytů

- vzniká při splenomegalii (tzv. hypersplenismus)
- v normálně velké slezině se dočasně deponuje asi 30 % cirkulujících trombocytů. Při velké splenomegalii se však ve slezině může vychytávat až 80 % cirkulujících trombocytů - dochází tedy k oddělení významného podílu destiček z jejich celkového množství v krevním oběhu (proces zvaný sekvestrace, též „pooling“), a to způsobí v periferní krvi relativní trombocytopenii.
- podobný efekt může vyvolat sekvestrace trombocytů ve velkých hemangiomech, nebo arteriovenózních malformacích (syndrom Kasabach-Merrittové).

Trombocytopatie

označení pro hemoragické diatézy způsobené poruchami destičkových funkcí při normálním počtu trombocytů v cirkulující krvi. Klinické projevy jsou stejné jako u trombocytopenií
funkční insuficience destiček se projevuje ve třech směrech - poruchou adheze, agregace a uvolňování mediátorů.

Bernardův-Soulierův syndrom

- defekt membránového glykoproteinu Ib, nutného pro adherenci k subendotelovému kolagenu

von Willebrandova choroba

- narušuje adhezi trombocytů, nejedná se však o trombocytový defekt, protože patogeneticky působí snížená hladina von Willebrandova faktoru v plazmě
- následkem toho je u postižených jedinců sekundárně snížená funkce trombocytů
- již mírné snížení vWF v plazmě nebo chybění jeho vysokomolekulárních forem působí poruchu v adhezi trombocytů
- mezi příznaky patří časté krvácení z nosu a dásní, krvácení do GIT a urogenitálního traktu, zesílené krvácení po úrazech a operacích

Glanzmannova trombastenie

- jde o onemocnění s AD typem dědičnosti, jehož podkladem je nejspíše defekt dvou membránových glykoproteinů IIb a IIIa.
- destičky u této nemoci nejsou schopny agregovat na žádný z obvyklých podnětů (kolagen, trombin, adrenalin, ADP).

Chédiakův-Higashiho syndrom a Heřmanského-Pudlákův syndrom

- v cytoplazmě trombocytů jsou přítomna granula, v nichž je skladována řada látek (ADP, adhezivní glykoproteiny jako fibronektin, trombospondin, von Willebrandův faktor), které jsou po jejich aktivaci uvolněny
- tyto syndromy představují vrozené poruchy funkce trombocytů, spočívající v defektu jejich granul a nitrobuněčné cytokinetiky a následně v jejich porušené skladovací a degranulační funkci

Získané poruchy sekrece trombocytů

- sekrecí trombocytů rozumíme uvolnění řady faktorů, které obsahují serotonin, ADP, prostaglandiny atd.
- důsledek dlouhodobě podávaných nízkých dávek aspirinu, dnes velmi často ordinovaných u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.
- kyselina acetylsalicylová (aspirin) a některé další nesteroidní protizánětlivé léky (ibuprofen, indometacin) inhibují cyklooxygenázu, čímž blokují v destičkách tvorbu tromboxanu A₂, který je důležitý pro agregaci destiček
- klinické příznaky poruch tohoto typu jsou nevýrazné. Asi u 10 % pacientů se terapie aspirinem může projevit prodlouženým krvácením z ran po operacích postihujících sliznice.

Poruchy koagulace - koagulopatie

jako koagulopatie se označují krvácivé stavy zapříčiněné sníženou hladinou anebo poruchou funkce jednoho nebo více koagulačních faktorů.

mohou být vrozené, mnohem častější jsou však koagulopatie získané.

na rozdíl od krvácení z poruchy destiček zde nevznikají povrchové petechie. Spíše se rozvíjí krvácení do preformovaných dutin (zejména intraartikulárně - hemarthros) a intraparenchymatózní krvácení do orgánů či měkkých tkání.

Vrozené poruchy srážlivosti

Hemofilie A

- je vrozené onemocnění vyvolané nedostatečným množstvím nebo sníženou aktivitou faktoru VIII.
- onemocnění je vázáno na chromosom X, projevuje se proto u mužů, výjimečně u homozygotních žen,
- klinicky se projevuje pouze při výrazném deficitu faktoru VIII (méně než 1 % normálního množství)
- projevuje se těžkým nestaviteľným krvácením po poraněních i chirurgických zákrocích.
- opakované spontánní krvácení do kloubů vede k sideróze synovie a kloubním deformitám.
- v dnešní době je léčitelné koncentráty faktoru VIII z krevní plazmy.
- opakované podávání koncentrátu získaného z plazmy celé řady dárců vedlo v minulosti k nakažení četných hemofiliků hepatitidou B a zejména virem lidské imunodeficiency (HIV). U četných pacientů se vyvinul AIDS. Dnes je již nebezpečí infekce při důsledné kontrole dárců malé.

Hemofilie B

- je vyvolána chyběním faktoru IX.
- onemocnění je asi 10krát méně časté než hemofilie A.
- v některých případech je faktor IX (Christmas factor) přítomen, je však inaktivní.

Získané poruchy srážlivosti

nejčastějšími zástupci této skupiny jsou diseminovaná intravaskulární koagulace, hemoragická diatéza u jaterních chorob, nedostatek vitamínu K a komplikace antikoagulační léčby.

Hemoragické diatézy u chorob jater

- játra hrají důležitou roli v syntéze a metabolismu faktorů krevního srážení (fibrinogenu, protrombinu, faktoru V, VII, IX-XI) - závažnější poruchy jater se proto často projevují krvácivým stavem.
- kromě uvedených koagulačních faktorů je při poruše jater i nedostatečná tvorba některých antikoagulačních a fibrinolytických faktorů.
- u pacientů s těžkými jaterními poruchami se tak může vyvinout diseminovaná intravaskulární koagulace nebo těžký fibrinolytický stav.

Nedostatek vitamínu K

- vitamín K je liposolubní vitamín vstřebávaný ve střevě a střeďovaný v játrech.
- účastní se syntézy protrombinu a faktorů VII, IX, X.
- zdrojem vitamínu K je potrava, tvoří se však i činností střevní bakteriální flóry.
- příčinou nedostatku vitamínu K může být nedostatečný přísun (včetně nedostatečné tvorby ve střevě po antibiotické terapii), střevní malabsorpce tuků (při obstrukčním ikteru) a porucha ukládání při poškození jater.

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)

- je krvácivý stav charakterizovaný intravaskulární aktivací koagulačního mechanismu s následným spotřebováváním destiček a koagulačních faktorů a tvorbou trombotických uzávěrů v drobných cévách
- ve druhé fázi dochází k současné systémové aktivaci fibrinolytického systému, což vede k rozsáhlým hemoragiím
- příčinou nastartování DIC může být:
 - uvolnění velkého množství tkáňových tromboplastických látek
 - rozsáhlé poškození cévního endotelu – uvolnění tkáňového faktoru, a odkrytí subendoteliálního kolagenu a von Willebrandova faktoru
- se zvýšenou nabídkou tromboplastických faktorů se můžeme setkat
 - při rozsáhlých poraněních,
 - sepsi (produkce endotoxinů),
 - u některých karcinomů (prostaty, žaludku aj.), u akutní promyelocytární leukémie,
 - při retroplacentárním hematomu a při předčasném odlučování lůžka s embolií plodové vody.
- poškození endotelu se uplatňuje v mechanismu vzniku DIC
 - při některých sepsích (meningokoky, rickettsiové infekce), endotoxémii,
 - ukládání imunokomplexů
 - vystavením endotelu extrémním teplotám ■ DIC se manifestuje dvojím základním způsobem:
 - Aktivací koagulačního systému s tvorbou hojných trombotických uzávěrů v drobných cévách vzniká lokální tkáňová ischemie s tvorbou mikroinfarktů, zejména v orgánech s konečným typem krevního zásobení a orgánech citlivých na hypoxii (zejména v mozku, ledvinách, nadledvinách, plicích a v GIT). Zúžení cévních průsvitů vede k mechanickému porušování erytrocytů se vznikem hemolytické anémie.
 - Konzumpcí destiček a koagulačních faktorů a aktivace fibrinolýzy se manifestují vznikem hemoragické diatézy, která je léčebně velmi obtížně zvládnutelná. Hemoragická diatéza se projevuje četnými petechiemi a ekchymózami, krvácením do močového a trávicího ústrojí a do plic.
- klinický průběh
 - ischemické poškození mozku vede k rozvoji kómatu a epileptických záchvatů.
 - poškození renálních funkcí může vyústit do renálního selhání ■ ischemizace plic zase může způsobit rozvoj šokové plíce (ARDS).
 - hemoragické komplikace se projeví kožními změnami, ale i intracerebrálním krvácením, krvácením do sliznic či hematurií

13. Zánět obecně (příčiny, dělení, příklady, význam, makro a mikro projevy, průběh).

zánět je ustálená forma obranné a reparativní odpovědi organismu na poškození

- vede k eliminaci příčiny poškození buněk
- umožňuje odstranění tkáňových defektů
- s následnou náhradou defektů v rámci regenerace nebo reparace.

bez zánětlivé reakce by nedošlo k likvidaci vyvolávajícího infekčního či jiného agens ani k vyhojení tkáňových defektů, vzniklých z různých příčin.

komponenty zánětlivé reakce, likvidující vyvolávající agens a poškozenou tkáň, však mohou vedle pozitivních efektů vyvolat i poškození jinak normální tkáně, např. v souvislosti s dlouhotrvajícím zánětlivým procesem, nebo jako důsledek následných autoimunitních pochodů.

v rámci zánětlivé odpovědi jsou účastníci se buňky i molekuly, které normálně cirkulují v krvi, zaneseny na místo probíhajícího zánětlivého procesu nebo sem aktivně proniknou.

Příčiny

jakýkoliv proces poškozující buňky či tkáň vyvolává v organismu zánětlivou odpověď.

při vzniku zánětu se uplatňují následující příčiny:

- mechanické trauma - pořezání, poškrábání, rozdrcení atd.
- chemické vlivy – kyseliny, louhy
- UV a RTG záření
- extrémní teploty - poškození chladem či popálením
- mikroorganismy - bakterie, rickettsie, viry, paraziti, plísňe;
- ischemické poškození tkání, vedoucí např. k infarktu;
- poškození v souvislosti s vystupňovanými imunitními mechanismy
- účinky cizorodých materiálů inkorporovaných do tkání v souvislosti s náhradou kloubů, cév apod.
- některé endogenní produkty metabolismu (např. krystaly kyseliny močové ukládané v kloubech)

zánět vyvolaný neživými příčinami se označuje jako aseptický či sterilní a má především znaky stereotypní úklidové reakce a reparace poškozené tkáně. Je vyvolán nejčastěji nekrotizací tkáně - může to být nekrotizace ischemického původu (infarkt, infarctace) či posttraumatická, ale také nekrotizace způsobená mechanickým poškozením tkáně, působením fyzikálních nebo chemických faktorů.

Makroskopické projevy zánětu

kardinální znaky zánětu postřehnutelné pouhým zrakem popsal římský lékař Celsus v 1. století n.l.

- Rubor (zčervenání) zánětlivého ložiska je podmíněno zánětlivou hyperémií, která má podklad v peristatické, tj. namodralé červené hyperémii postupně přecházející v hyperémii arteriální neboli fluxní, manifestující se jasnějším zarudnutím.
- Calor (zvýšení teploty), souvisí se zánětlivou hyperémií, kdy ložisko zánětu je více prokrvené.
- Dolor (bolestivost) zánětlivého ložiska je vyvolána kyselou reakcí a iritací nervových zakončení.
- Tumor (zduření) zánětlivého ložiska je výsledkem rozšíření kapilár a následným výstupem tekutých i buněčných součástí krve do extrakapilárních prostor.
- Functio laesa (porucha funkce) souvisí bezprostředně se zduřením dané oblasti a vznikem bolesti při pohybu.

Celsovy znaky nelze samozřejmě uplatňovat ve všech situacích, neboť projevy zánětu jsou velice různorodé v závislosti na vlastnostech postižených tkání.

Základní mikroskopické projevy zánětu

Ize je schematicky rozdělit do několika fází:

- alterace,
- exsudace,
- proliferace
- imunitní jevy

Jednotlivé projevy jsou v různé míře zastoupeny v závislosti na vyvolávajícím agens, místu, kde zánět probíhá, a na délce trvání zánětlivého procesu.

Akutní zánět představuje odpověď na přímé poškození tkáně nebo stimulaci buněčných komponent tkáně. Pokud se akutní zánětlivý proces nevyhojí, přechází do chronického stadia, což je spojeno většinou s větším nahromaděním makrofágů a výraznější hyperplazií vazivové, mnohdy jizvící se tkáně.

Průběh zánětlivé reakce

1) Alterace

vlastní poškození tkáně je označováno jako alterace

zahrnuje všechny regresivní změny od poruch metabolismu až k nekróze tkáně.

- bakterie mohou způsobit nekrózu svými toxiny
- viry chřipky při těžším průběhu způsobují nekrózu výstelky dýchacích cest 🦠 viry hepatitid indukují zánik hepatocytů

tíže alterativních změn se samozřejmě liší podle charakteru etiologického agens a doby jeho působení.

alterativní změny se mnohdy projeví až po určité časové prodlevě, neboť jejich rozvoj trvá určitou dobu. ⚡ navíc mohou být vyvolány některými pochody, které jsou typické pro další fáze zánětlivého procesu.

2) Exsudace

exsudace je definována jako výstup tekutin a klíčových molekul zánětu. Výstup buněk imunitního systému z cév do místa zánětlivé odpovědi se označuje jako infiltrace.

tento proces má tři základní složky:

- dilatace kapilár a postkapilárních venul
- zvýšení permeability cév s navazující exsudací tekutin do extravaskulárního prostoru 🦠 transmigrace (infiltrace) buněk do místa zánětu.

Vaskulární změny

vaskulární změny charakterizuje změna kalibru cév, způsobující zvýšený průtok krve postiženou oblastí a zároveň strukturální změny cév, které umožňují průnik vody a proteinů plazmy z cév do intersticia v souvislosti se zvýšenou vaskulární permeabilitou

reakce cév v místě zánětu je regulována plazmovými a buněčnými vazoaktivními mediátory.

patří mezi ně Hagemannův faktor, komplementový systém a produkty buněk, jako je histamin, serotonin, prostaglandiny, leukotrieny, NO a faktor aktivující destičky.

tyto mediátory se vážou na specifické receptory endotelových buněk a buněk hladké svaloviny cév a vyvolávají vazokonstrikci nebo vazodilataci. Vazokonstrikce postkapilárních venul zvyšuje hydrostatický tlak a potencuje tvorbu edémové tekutiny.

změny krevních cév mají následující průběh:

1. *Přechodná vazokonstrikce arteriol* v místě poškození je vyvolána působením neurogenních vlivů a chemických mediátorů a trvá několik vteřin nebo minut.
2. *Vazodilatace prekapilárních arteriol* vede k lokálnímu zvýšení krevního toku a způsobuje hyperémii v dané oblasti, což se projeví zarudnutím a zvýšenou teplotou v místě probíhajícího akutního zánětlivého procesu. Vazodilatace je zajištěna uvolněním specifických mediátorů dané oblasti,
3. *Zvýšení permeability kapilár a venul* v dané oblasti vede k rozvoji edému. Výstup tekutiny do mimocévních prostor má za následek vznik lokální stázy v dilatovaných cévách, k čemuž přispívá stagnace erytrocytů. Tyto změny trvající minuty nebo hodiny jsou reverzibilní a při nepřilíš závažném poškození je extravaskulární tekutina odváděna lymfaticky z místa zánětu. Výstup tekutiny bohaté na proteiny do extravaskulárních tkání způsobuje relativní zvýšení koncentrace erytrocytů s následným vzestupem viskozity krve a zpomalením cirkulace. V mikroskopickém obraze můžeme pozorovat v místě zánětu rozšířené drobné cévy se stagnujícími erytrocyty. Tento proces je označován jako stasis a z něho je odvozen název peristatická hyperémie.
4. *Marginace leukocytů*. Vedle erytrocytů stagnují v dilatovaných cévách i neutrofily, které se kumulují především při endotelovém povrchu.

Mechanismy způsobující zvýšenou vaskulární permeabilitu.

v souvislosti s těmito procesy se samozřejmě výrazně zvyšuje vaskulární permeabilita.

uplatňuje se při tom několik mechanismů:

1. *Kontrakce endotelií* vystylajících kapiláry vede k rozvolnění mezibuněčných spojení, kde vznikají štěrbinové především v postkapilárních venulách, což je nejčastější příčina zvýšené cévní permeability. Endotelová kontrakce trvá v rozmezí 15-30 minut, je reverzibilní a je označována jako *okamžitá přechodná cévní odpověď*. Reakci vyvolanou histaminem je možno zablokovat antihistaminiky. Pomalejší a prolongovanější retrakce endotelových buněk, tzv. *opožděná perzistující reakce*, je spojena s poškozením cytoskeletu buněk a bývá způsobena cytokiny, jako je TNF a interleukin 1. Tato reakce se rozvíjí po 4–6 hodinách, ale může perzistovat po dobu delší než 24 hodin. Typickým příkladem je zánětlivý erytém kůže po oslunění.
2. *Přímé poškození endotelií* vyúsťující v nekrózu endotelových buněk a jejich odloučení lze pozorovat u těžkých poškození tkáně, jako jsou popáleniny a některé infekční procesy. V těchto případech dochází k výstupu plazmových komponent ihned po poškození a trvá hodiny nebo dny, dokud nedojde k trombóze cévy a k její reparaci. Tato reakce je známá jako *okamžitá trvající odpověď*. Mohou být poškozeny jak venuly tak kapiláry i arterioly. Exsudace trvá do té doby, než dojde k regeneraci endotelií (u těžkých popálenin nebo mechanických poškození).
3. *Poškození endotelií způsobené leukocyty* souvisí s akumulací a stagnací leukocytů v místě zánětlivého procesu. Leukocyty uvolňují některé toxické mediátory, které mohou vyvolat nekrózu endotelií a jejich odloupení.
4. *Zvýšená transcytóza proteinů*, které jsou transportovány systémem intracelulárních vezikul, je další možný mechanismus uplatňující se při rozvoji zánětu. Hlavní roli zde hraje mediátor označovaný jako vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF).
5. *Výstup plazmy z nově vytvořených cév*, které vznikly spolu s neoangiogenezí v místě zánětlivého procesu. Nově vytvářené cévy většinou nemívají v iniciální fázi dostatečně pevná mezibuněčná spojení endotelií, takže může tekutina prosakovat do tkáně i na povrch defektu.

Reakce lymfatických cév

lymfatická tkáň se podstatnou měrou podílí na drenáži daného prostoru a přípravě imunitní odpovědi.

vedle tekutých součástí zánětlivého exsudátu mohou touto cestou z místa zánětu migrovat i leukocyty a být odváděny zbytky buněk, které v místě zánětu zanikly.

sekundárně může být v místě zánětu postižena lymfatická céva a vzniká lymfangiitida, která se manifestuje jako červený pruh táhnoucí se pod kůží do oblasti, kde se nachází regionální uzlina.

rovněž regionální lymfatická uzlina bývá sekundárně změněna zánětlivým procesem, což je spojeno s jejím zvětšením a hyperplazií lymfatických folikulů a se zmnožením makrofágů v sinusech lymfatické uzliny. tyto změny jsou označovány jako reaktivní lymfadenitida. Uzlina bývá nejen zvětšená, ale i bolestivá a změny mohou v průběhu zánětu nabýt i závažnějšího charakteru, včetně zhnisání a tvorby abscesů a fistul.

Vlastní exsudace a infiltrace

exsudace navazuje na zánětlivou peristatickou hyperémií a zvýšenou prostupností cév z cév vystupuje nejprve voda s minerály a poté postupně jednotlivé bílkovinné komponenty plazmy v závislosti na velikosti molekuly, počínaje albuminy přes globuliny až po fibrinogen.

k tomuto procesu se přidružují i neutrofilní leukocyty, event. jiné buněčné součásti krve.

charakter exsudátu jednak může ukazovat na agens, které zánět vyvolalo, jednak podstatnou měrou ovlivňuje makroskopický vzhled zaníceného ložiska i mikroskopické nálezy, podle nichž je možné zánětlivé procesy blíže etiologicky specifikovat.

- serózní exsudát: obsahuje málo bílkovin, je převážně vodnatý, ale jeho měrná hmotnost je ve srovnání s transsudátem vyšší.
- fibrinózní exsudát: pokud v exsudátu převažuje fibrin, jeho množství zásadně ovlivňuje průběh hojení
- hnisavý exsudát: obsahuje především neutrofile, má typicky žlutou barvu.
- u gangrenózních zánětů je fibrinózní nebo fibrinózně hnisavý exsudát sekundárně změněn přítomností hnilobných bakterií.
- u lymfoplazmocytárních zánětů, které mají nehnisavý charakter, je možné ve tkáni při histologickém vyšetření zaznamenat nápadnou lymfoplazmocytární zánětlivou celulizaci.

Chemické mediátory zánětu

chemické mediátory výrazně ovlivňují průběh zánětlivého procesu

pocházejí z plazmy nebo jsou produkovány v místě zánětu buňkami zánětlivého infiltrátu. účinek mediátorů je vázán na receptory cílových buněk.

Plazmatické mediátory

plazmatické mediátory cirkulují v krvi v inaktivní formě a jsou aktivovány pouze v místě zánětu (v místě působení podléhají aktivaci na základě proteolytického účinku)

plazma obsahuje 3 enzymatické kaskády charakteru proteáz, které se navzájem ovlivňují. Patří sem koagulační kaskáda, komplementový systém a kininy.

Hagemannův faktor 12

- produkován v játrech, cirkuluje v krvi
- aktivuje se v souvislosti s expozicí smáčivým povrchům, jako jsou buněčné membrány, proteolytické enzymy a cizorodý materiál.
- po této aktivaci iniciuje konverzi plazminogenu na plazmin, který vyvolává fibrinolýzu. Dále zajišťuje konverzi prekalikreinu na kalikrein stimulující tvorbu kininů a aktivující součásti komplementu i koagulačního systému, především trombin.

Proteiny komplementu

- přispívají k chemotaxi leukocytů, opsonizaci a fagocytóze mikrobů nebo jiných částic i odumřelých buněk.

Kinin

- způsobují vaskulární reakci a podílejí se i na bolestivém vnímání místa zánětlivého procesu.
- vznikají působením kalikreinových proteáz na glykoproteiny plazmy, tzv. kininogeny.

- nejznámější je bradykinin, ovlivňující řadu pochodů v zánětlivých procesech.

Buněčné mediátory

buňky aktivně se účastní zánětlivého procesu, jako leukocyty, makrofágy, endotelie a Žírné buňky, jsou schopny produkovat různé mediátory zánětu.

mediátory buněčného původu jsou uloženy v intracelulárních granulech a po aktivaci jsou uvolňovány do okolního prostředí. Některé jsou syntetizovány de novo jako odpověď na podnět.

Histamin

- je tvořen především Žírnými buňkami nacházejícími se v blízkosti cév a cirkulujícími bazofilními leukocyty a trombocyty.
- hlavní účinek histaminu je arteriolární dilatace a ovlivnění vaskulární permeability, neboť ve venulách způsobuje endotelovou kontrakci a tím i zvýšení permeability.
- na inaktivaci histaminu se podílí především histamináza.
- uvolnění preformovaného histaminu vyvolávají četné faktory, jako jsou imunitní reakce, působení některých cytokinů, neuropeptidů ap.

Serotonin

- serotonin se uplatňuje rovněž jako vazoaktivní mediátor s podobnými účinky jako histamin.
- v preformované podobě se nachází v granulech trombocytů a uvolňuje se při agregaci těchto elementů.

Arachidonová kyselina

- zdrojem jsou leukocyty, Žírné buňky, endotelie a trombocyty.
- hlavními představiteli metabolitů arachidonové kyseliny jsou prostaglandiny, leukotrieny a lipoxiny.
- arachidonová kyselina se vyskytuje převážně jako součást fosfolipidů buněčných membrán.
- vznik metabolitů arachidonové kyseliny, které výraznou měrou přispívají k rozvoji zánětlivé odpovědi, lze blokovat kortikosteroidy.

Cytokiny

- cytokiny představují skupinu proteinů o nízké molekulární hmotnosti, tvořených buňkami.
- patří sem interleukiny, růstové faktory, interferon a chemokiny.
- cytokiny jsou produkovány v místě zánětu a regulují jeho průběh od počátku až do obnovení integrity poškozené tkáně.
- TNF (faktor nekrotizující tumory) a IL-1 (interleukin 1)
 - jsou produkovány především makrofágy, ale tvoří je i Žírné buňky, endotelie a jiné elementy.
 - tyto cytokiny především aktivují endotelie, což je spojeno s expresí adhezivních molekul endotelových buněk, které přispívají ke zvýšené adhezivitě leukocytů a k jejich agregaci.
 - část těchto dvou cytokinů vstupuje do cirkulace a vyvolává zde systémovou reakci akutní fáze, do které patří horečka, zvýšená syntéza proteinů akutní fáze v játrech, uvolnění neutrofilů z kostní dřeně do cirkulace, uvolnění adrenokortikálního hormonu ap.
- Chemokiny
 - jsou chemotaktické cytokiny, které řídí migraci buněk (chemotaxi).
 - z funkčního hlediska jsou rozlišovány zánětlivé chemokiny a „homing“ chemokiny.
 - zánětlivé chemokiny jsou vytvářeny jako odpověď na bakteriální toxiny různými buňkami, včetně leukocytů.
 - Tzv. homing cytokiny řídí usídlování lymfocytů a dendritických buněk v lymfatické tkáni během

imunitní odpovědi.

Reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species, ROS)

- syntetizují je aktivované neutrofily a makrofágy v průběhu zánětlivé odpovědi
- za normální situace jsou tyto radikály rychle inaktivovány, ale pokud je jejich tvorba vystupňována, stávají se toxickými pro buňky.
- tyto deriváty kyslíku mají baktericidní účinek ve fagosomech leukocytů.
- Oxid dusnatý (NO)
 - je cytotoxický metabolit schopný zabíjet mikroby i nádorové buňky.
 - je produkován endoteliemi a hraje významnou roli v zánětlivém procesu
 - vyvolává relaxaci buněk hladké svaloviny, což vede k vazodilataci,
 - blokuje adhezivitu a agregaci destiček, omezuje migraci leukocytů ▪ má výrazný baktericidní a cytotoxický účinek v aktivovaných makrofázích.

Buněčná složka zánětlivého procesu

⌘ Neutrofilní leukocyty

- jsou důležitou součástí buněčné složky zánětlivého procesu.
- během zánětu se rychle hromadí v místě poškození nebo infekce.
- tento proces hromadění a přestupu do místa poškození je možné rozdělit do několika fází:
 1. Marginace k povrchu endotelu.
 - stagnace krve je spojena se ztrátou jejího centrálního axiálního proudění
 - leukocyty se hromadí v periferní části krevního proudu v rámci procesu, který se označuje jako marginace
 - převalují se po povrchu endotelové výstelky (rolling) a postupně se přichytávají k povrchu těchto buněk, což je umožněno především adhezivními molekulami typu selektinů.
 - selektiny jsou exprimovány jak na povrchu endotelií, tak leukocytů. Histamin a některé mediátory, jako je TNF a IL-1, přispívají k uvolnění selektinu na povrch endotelií.
 2. Adheze k endoteliím a diapedeze.
 - proces adheze je zprostředkován především integriny, exprimovanými na povrchu leukocytů a reagujícími s ligandami, které exprimují aktivované endotelie.
 - k jejich aktivaci je třeba chemokinů, které jsou v místě zánětlivého procesu secernovány řadou buněk.
 - aktivované endotelové buňky exprimují ligandy pro tyto integriny
 - jakmile je tento proces ukončen, adheze leukocytů k povrchu endotelových buněk je dostatečně pevná. Takto se vytvoří podmínky pro transmigraci leukocytů skrze cévní stěnu, tj. mezi jednotlivými endoteliemi v místě rozvolnění intercelulárních spojů. Tento proces je označován jako diapedeze.
 - proces migrace je řízen chemokiny vytvořenými extravaskulární tkání, které stimulují pohyb leukocytů podle chemického gradientu.

- během cesty skrz cévní stěnu leukocyty musí rozrušit i bazální membrány, nacházející se zevně od endotelové výstelky.

3. Chemotaxe a leukodiapedeze.

- další pohyb leukocytů (leukodiapedeze) do místa zánětlivého ložiska je založen na chemickém gradientu a je označován jako chemotaxe.
- chemotakticky mohou působit jak endogenní, tak exogenní substance.
- mezi chemotaktické substance patří bakteriální peptidy, cytokiny, komponenty komplementárního systému, především C5a, produkty arachidonové kyseliny, leukotrieny, především B4.
- jejich tvorba souvisí s poškozením tkáně a nastupujícími imunitními pochody.
- leukocyty vytvářejí během pohybu pseudopodia, s jejichž pomocí se vážou na extracelulární matrix. Pseudopodia pak zajišťují pohyb ve směru extenze buňky.
- neutrofily se v místě zánětu objevují jako první a záhy, tj. po 24 hodinách, zanikají. Většinou odumírají v procesu apoptózy. To je důvod, proč se tyto elementy někdy také nazývají „kamikadze cells“.

4. Aktivace leukocytů v místě zánětu.

- po proniknutí leukocytů do zánětlivého ložiska je jejich činnost regulována různými stimuly, mezi něž patří samotné infekční agens, produkty nekrotických buněk a mediátory zánětu.
- při této aktivaci hrají významnou roli různé typy receptorů, exprimované na povrchu těchto elementů. Patří mezi ně receptory pro cytokiny, fagocytózu, pro endotoxiny bakterií a produkty virů ap.

• Fagocytární schopnost leukocytů

- aktivované leukocyty po rozpoznání cizorodých částic pohltní do fagocytárních vakuol příslušné mikroorganismy nebo materiál a v těchto fagocytárních vakuolách dojde k usmrcení bakterií a degradaci některých částí pohlceného materiálu.
- imunitní fagocytóze, na rozdíl od nespecifické fagocytózy, předchází proces tzv. opsonizace, jakési „ochucení“ nebo „označení“.
- nejdůležitějším opsoninem jsou protilátky ze skupiny IgG, které se vážou na povrchové antigeny mikrobů. dále sem patří komplement C3b, tzv. kolektiny vážající se na polysacharidy bakteriální stěny aj.
- opsoniny jsou částečně přítomny již připravené v krvi, ale také tvořeny v místě probíhajícího zánětlivého procesu.
- leukocyty exprimují receptory pro opsoniny, které umožňují rychlou fagocytózu mikroorganismů pokrytých těmito látkami.
- hlavní význam má Fc receptor pro IgG; dále receptory pro komplement 1-3 a receptory C1q pro kolektiny.

• Usmrcení a degradace mikrobů

- leukocyty za pomoci pseudopodií obchvátí fagocytovaného mikroba a vznikne membránou ohraničená fagocytární vakuola.
- tyto vakuoly splývají s lyzomálními tělísky, jejichž obsah se dostává do vakuol a vznikají fagolysosomy.
- hlavní význam v této fázi má tvorba mikrobicidních substancí, tj. lyzomálních enzymů a reaktivních forem kyslíku. Významnou roli zde hraje vznikající superoxid kyslíku, který je přeměňován na peroxid vodíku (H_2O_2), což je velice účinný oxidant.
- lyzomální granula neutrofilů obsahují enzym myeloperoxidázu, která přeměňuje peroxid vodíku na $HOCl^+$. To je rovněž účinný oxidant a antimikrobiální agens, který přispívá k usmrcení bakterií procesem halogenizace a peroxidace. Podobným způsobem účinkuje i NO.
- po usmrcení mikroorganismů následuje jejich degradace kyselými hydrolázami, rovněž přítomnými v lysosomech. Nejúčinnější z nich je elastáza.
- vedle kyslíkových radikálů se při usmrcování mikroorganismů uplatňuje také:
 - lysozym, který poškozuje zejména oligosacharidy bakteriální stěny.
 - bazický protein (v eozinofilních leukocytech) je cytotoxický pro parazity.
 - defensin - peptid, který usmrcuje mikroby tím, že vytváří otvory v jejich buněčné membráně.
 - protein zvyšující permeabilitu bakterií poškozuje fosfolipidy buněčné membrány a rovněž se významně uplatňuje v tomto procesu.
- v případě poruchy některé z funkcí neutrofilů je obranyschopnost makroorganismu výrazně snížena a infekční proces opakovaně recidivuje, nebo dokonce ohrožuje postiženého jedince na životě.
- defekt adhezivních schopností neutrofilů je způsoben poruchou některých komponent integrinů nebo receptorů. U chronické granulomatózní choroby je narušena tvorba superperoxidu kyslíku (O_2^-) a s tím související schopnost usmrcení bakterií. U Chédiakova-Higashiho syndromu je porušena degranulace lysosomů do fagosomů. U diabetiků mohou být utlumeny mechanismy chemotaxe, event. i fagocytózy a ničení bakterií.
- leukocyty přežívají v místě zánětu pouze do 48 hodin.
- ještě před jejich zánikem (nebo spolu se zánikem) většinou dochází k uvolnění toxických produktů obsažených ve fagolysosomech - lyzomální enzymy, radikály kyslíku a dusíku.
- uvolnění všech těchto toxických látek způsobuje mnohdy významné poškození cílového orgánu. V místě hnisavých zánětů uvolněné proteolytické fermenty rozpustí tkáň a vznikne dutina obsahující hnis, tedy absces.
- v místech ukládání imunitních komplexů jsou lyzomální enzymy rovněž uvolňovány do tkáně s jejich následným poškozením.
- někdy fagocytovaný materiál, jako jsou krystaly urátů nebo fagocytované krystaly křemene, přispěje k narušení membrány fagolysosomů a uvolnění obsahu těchto tělísek do okolních tkání. Aktivované leukocyty secernují rovněž cytokiny, které přispívají k pokračování zánětlivého procesu a mají mnohdy významný systémový efekt.

Endotelové buňky

- endotelové buňky tvoří antitrombotické agens udržující průchodnost cév
- zároveň vytvářejí účinné látky s vazodilatačním a vazokonstrikčním účinkem, které regulují tonus cév

- zánětlivě aktivní látky, jako bradykinin, histamin, endotoxin a cytokiny, indukují uvolnění adhezivních molekul, které aktivují leukocyty a přispívají k jejich adhezi k povrchu cévní výstelky.
- zároveň generují cytokiny a řadu vazoaktivních a zánětlivých mediátorů. Mezi ně patří především NO, endoteliny, deriváty arachidonové kyseliny, cytokiny IL-1, IL-6 a TNF- α , antikoagulancia, fibrinolytický faktor a protrombotický faktor.

Monocyty a makrofágy

- monocyty pocházejí z kostní dřeně a dávají vznik tzv. rezidentním makrofágům, které jsou trvale uloženy v různých oblastech lidského těla.
- část monocytů se diferencuje v dendritické buňky, to jsou elementy prezentující antigen v procesu imunitní reakce.
- monocyty a makrofágy po aktivaci v místě zánětu tvoří kyselé i neutrální proteázy, komponenty komplementu a koagulační faktory, vazoaktivní mediátory, včetně prostaglandinů a leukotrienů, cytokiny, jako je IL-1 a TNF a různé růstové faktory.
- podílejí se především na rozvoji chronických zánětlivých procesů, v jejichž souvislosti bude funkce makrofágů blíže rozebrána níže.

Dendritické buňky

- nazývají se tak podle četných dendritických výběžků jejich cytoplazmy.
- interdigitující dendritické buňky
 - prezentují bílkovinné antigeny CD4+ T-lymfocytům, aby došlo k primární imunitní reakci v lymfatických uzlinách.
 - jsou zastoupeny v samotném místě probíhajícího zánětu



folikulární dendritické buňky

- nacházejí se v lymfatických folikulech uzlin, kde prezentují antigeny B-lymfocytům zajišťujícím humorální imunitní odpověď.

Eozinofilní leukocyty

- cirkulují v krvi a vystupují do místa zánětlivého procesu, podobně jako neutrofily.
- největší nahromadění těchto buněk je možné pozorovat v místě zánětlivé alergické reakce na parazita nebo u alergických procesů, jako je asthma bronchiale.
- ve všech případech hraje významnou roli IgE
- charakteristickým mikroskopickým znakem eozinofilů není eozinofilní cytoplazma, ale dvoulaločnaté jádro, přičemž oba jaderné laloky jsou v symetrickém postavení

Žírné buňky (mastocyty)

- významně regulují vaskulární permeabilitu a tonus bronchiální hladké svaloviny  na svém povrchu obsahují receptor pro IgE.
- nacházejí se téměř ve všech tkáních, avšak jejich množství a distribuce se liší podle charakteru tkáně.
- jejich cytoplazma obsahuje četná granula, obsahují kyselé mukopolysacharidy, heparin, serinovou proteázu a chemotaktické mediátory pro neutrofily a eozinofily, histamin
- jsou aktivovány řadou produktů arachidonové kyseliny a cytokinů, jako je TNF- α a IL-4.

Bazofilní leukocyty

- bazofily cirkulují v malém množství v krvi a mohou migrovat do tkání.
- jejich granula obsahují podobné látky, jaké jsou popsány u žírných buněk.

Trombocyty (krevní destičky)

- trombocyty nemají jádra, neboť vznikají rozpadem vícejaderných megakaryocytů v kostní dřeni.
- jejich cytoplazma obsahuje tři typy granul, obsahujících různé produkty, z nichž nejvýznamnější je serotonin, histamin, destičkový růstový faktor, ale také hydroláza.
- v kontaktu s fibrilami kolagenu dochází k jejich agregaci a degranulaci. Uvolněný serotonin zvyšuje permeabilitu cév.

Buňky chronického zánětu

pokud z nějakého důvodu vážne hojení akutního zánětlivého procesu, přechází tento proces do chronického stadia.

pro chronické záněty svědčí přítomnost zánětlivých infiltrátů, sestávajících především z makrofágů, lymfocytů a plazmatických buněk.

Makrofágy

- makrofágy jsou součástí mononukleárního fagocytárního systému spolu s monocyty, které cirkulují v krvi a dávají vznik makrofágům (histiocytům) ve tkáních.
- makrofágy hrají klíčovou roli při zahájení zánětu a v jeho průběhu, včetně úspěšného hojení.
- normálně jsou makrofágy difúzně distribuovány v různých tkáních: Kupfferovy buňky (játra), alveolární makrofágy (plíce), sinusové histiocyty (slezina, lymf. uzliny), mikroglie (CNS), osteoklasty (kosti)
- tyto tzv. rezidentní makrofágy, nacházející se v různých tkáních, obsahují ve svých granulech serinové proteázy, které se však nevyskytují v běžných monocytech a v makrofázích – ty naopak získávají schopnost produkovat cystinovou proteázu.



monocyty se během 1-2 dnů dostávají do místa zánětu a transformují se v makrofágy. Přechod monocytů z krevního řečiště do tkání je řízen obdobnými mechanismy jako v případě granulocytů.

- jak již naznačuje jejich název, mají obrovskou fagocytární kapacitu. Jsou to buňky se schopností fagocytózy, zabíjení a eliminace mikroorganismů nebo fagocytózy neživých částic (např. uhlíku - antrakotický pigment, cizích těles, nekrotických nebo apoptotických buněk apod.). Pokud fagocytují cizorodé částičky, označují se jako mnohoaderné buňky z cizích těles.
- signálem k aktivaci makrofágů jsou bakteriální endotoxiny a jiné mikrobiální produkty, různé mediátory akutního zánětu, cytokiny vytvářené lymfocyty a proteiny extracelulární hmoty, především fibronektin.
- makrofágy jsou schopny produkovat řadu biologicky aktivních látek. Především jsou to kyselé a neutrální proteázy, aktivátor plazminogenu, dále různé kyslíkové radikály, NO, cytokiny, jako je IL-1, TNF a růstové faktory, které stimulují proliferaci buněk hladké svaloviny a fibroblastů a samozřejmě i tvorbu různých komponent extracelulární matrix.
- tím je zabezpečena schopnost makrofágů fagocytované mikroby usmrtit a zvyšovat produkci cytokinů, které dále podporují zánětlivou odpověď.
- alternativní cesta aktivace posiluje především reparativní procesy tkání, kdy makrofágy tvoří růstové faktory podporující proliferaci cév a fibroblastů a produkci kolagenu
- Životnost monocytů cirkulujících v krvi je krátká, přibližně jeden den. Po vstupu do tkání však mohou jako histiocyty perzistovat měsíce i roky.
- uplatňují se jak v rozvoji akutního zánětu, tak u zánětu chronických. Přispívají k zánětlivé odpovědi produkci cytokinů a růstových faktorů. Prezентují antigeny T lymfocytům a jejich vzájemné vazby jsou pro zánětlivou reakci nezbytné

Lymfocyty

- lymfocyty B- i T- řady migrují do místa zánětlivého procesu za využití některých adhezivních molekul a chemokinů produkovaných leukocyty.
- v místě zánětu vytvářejí lymfocytární zánětlivé infiltráty, které doprovázejí všechny chronické záněty probíhající na površích i v intersticiu.
- lymfocyty se mohou uplatnit i u některých zánětů primárně akutních (zejména virových, ale také autoimunitních), často jsou ale hlavní složkou zánětlivé infiltrace u zánětů subakutních a chronických
- v zánětlivé odpovědi se lymfocyty často váží na perivaskulární oblast, a tak jsou histologicky patrné jako infiltráty kolem cév. Jindy se lymfocyty váží na určité kompartmenty tkáně (např. u hepatitid na portální pole)
- u některých patologických zánětlivých procesů je jejich nahromadění spojeno s tvorbou lymfatických folikulů (např. u chronické gastritidy vyvolané H. pylori, nebo u zánětů autoimunitního původu)
- T-lymfocyty
 - jsou schopny pomocí speciálních receptorů rozpoznat tkáňové antigeny, a proto se podílejí na rozvoji buněčné imunity.
 - CD4+ T-lymfocyty secernují cytokiny regulující činnost buněk imunitního systému, tj. činnost ostatních T- a B-lymfocytů, makrofágů a NK-buněk.
 - Th1 CD4+ T-lymfocyty tvoří IL-2A, interferon γ (IFN- γ). Uplatňují se při rozvoji pozdního typu přecitlivělosti, aktivaci makrofágů, syntéze opsoninů i protilátek.
 - Th2 podtřída CD4+ T-lymfocytů přispívá k syntéze ostatních tříd protilátek, zvláště IgE, a k aktivaci eozinofilů.



- CD8+ T-lymfocyty se uplatňují jako cytotoxické buňky zabíjející jiné buňky, ale zároveň tvoří též cytokiny. Jsou nezbytné pro obranu proti intracelulárním patogenům (zejm. proti virům a bakteriím), ale také proti poškozeným vlastním buňkám organismu. Hrají proto také zásadní roli v obraně organismu proti nádorovým elementům. Cytotoxické T lymfocyty přispívají také k rozvoji patologických imunitních reakcí, autoimunitních onemocnění, nebo reakcí proti transplantátu.

B-lymfocyty

- rozpoznají pomocí receptoru antigeny IgM a IgD.
- po stimulaci antigenem se transformují v plazmatické buňky secernující imunoglobuliny, které jsou mediátory humorální imunity.
- při své odpovědi na antigenní stimulaci jsou v úzké součinnosti s CD4+ T-lymfocyty charakteru helperů.
- Plazmatické buňky
 - vyvíjejí se z B-lymfocytů, aby vytvářely protilátky namířené proti perzistujícím antigenům v místě zánětu, ale také proti poškozeným tkáňovým komponentám.
 - většinou jsou i běžnou součástí lymfocytárních zánětlivých infiltrátů.
 - v hrubém endoplazmatickém retikulu se často hromadí imunoglobuliny ve formě eozinofilních Russelových tělísek.
- NK-lymfocyty
 - patří mezi cytotoxické lymfocyty, funkčně však jde o buňky vrozené imunity
 - jsou větší a obsahují cytotoxické azurofilní granula. Pomáhají při obraně proti virovým a bakteriálním infekcím.
 - mohou přímo bez předchozí senzibilizace zabít infikované buňky i buňky nádorové.

Další vývoj akutního zánětu

Vyhojení ad integrum

- kompletní vyhojení akutního zánětu je možné jen v případě, kdy příčina zánětu (etiologické agens) je kompletně eliminováno.
- příznaky zánětu postupně ustanou a v procesu regenerace se obnoví původní architektura a fyziologické funkce normální tkáně.
- s tím souvisí zástava všech prozánětlivých signálů, zástava imigrace zánětlivých buněk, odstranění buněčných zbytků, obnovení normálního cévního zásobení a epitelového krytu. Zároveň dochází k regeneraci extracelulární matrix.

Vyhojení jizvou

- jestliže v průběhu akutního zánětu došlo k ireverzibilnímu poškození místních struktur tkáně, jediným možným způsobem vyhojení je vznik jizvy - vyhojení per defectum.
- to znamená, že normální plně funkční tkáň byla nahrazena tkání neplnohodnotnou. Pokud v místě zánětu vznikl absces, jeho obsah buď musí být resorbován činností makrofágů, nebo se uvolní navenek píštělí vzniklou přirozenou cestou či v důsledku incize a drenáže. Teprve potom jsou vytvořeny podmínky pro jeho vyhojení.

Perzistence zánětu a přechod v zánět chronický



- v případě, že z nějakých důvodů vážně eliminace etiologického agens a/nebo je poškození tkáně příliš masivní, zánětlivá reakce perzistuje.
- s touto situací se setkáváme např.
 - u infekčních procesů, pokud organismus není schopen izolovat a likvidovat infekční agens.
 - u autoimunitních onemocnění
 - rozsáhlá traumata, u kterých je výrazně prodloužena zánětlivá odpověď.
 - perzistence toxických nebo nedegradovatelných endogenních i cizorodých materiálů, jako jsou krystaly křemene či krystaly endogenních produktů, např. soli močanu, stehový materiál ap.
- přetrvávání zánětu je spojeno s přetrvávajícím influxem neutrofilů do místa zánětu, což je velice často provázeno destrukcí místní tkáně a přechodem v chronické stadium patologického procesu.

3) Proliferace

stadium hojení pozánětlivých defektů

rozsáhlé defekty tkání různého charakteru se nemohou většinou zhojit regenerací, ale nastupují reparativní procesy, které jsou při zánětech označovány jako proliferace.

začíná během 24 hodin emigrací fibroblastů a jejich proliferací, stejně reagují endotelové buňky.

během 3-5 dnů se vytvoří specializovaná tkáň, tradičně označovaná jako granulační tkáň.

- nejedná se vlastně o nic jiného než o nezralou cévnatou a silně buněčnou tkáň vazivovou.
- termín granulační tkáň vznikl na základě makroskopického pozorování hojícího se bércového vředu, kdy se na jeho spodině objevují červené, granulům podobné útvary.
- jejich přítomnost vždy svědčí pro to, že vředový defekt se hojí, neboť se začíná vyplňovat granulační tkání vrůstající ze spodních částí do defektu.
- ta se časem změní ve tkáň charakteru jizvy

také u ran, které nevznikly na základě zánětu, probíhá hojení identickým způsobem jako hojení pozánětlivých defektů. Vlastnímu hojení však předchází migrace buněk zánětlivého procesu, tak jak je o tom pojednáno v předchozích částech.

při mikroskopickém vyšetření se granulační tkáň v prvních stadiích jeví jako směs fibroblastů a erytrocytů, mezi nimiž by bylo možné speciálními imunohistochemickými metodami prokázat i přítomnost endotelií, které se začínají formovat v kapiláry.

v každé granulační tkáni se zároveň nachází příměs buněk zánětlivého infiltrátu.

při hojivých procesech je možné vypořádat několik stadií, která na sebe bezprostředně navazují.

Vyčištění ložiska

vyčištění ložiska zajistí makrofágy, které likvidují zbytky vyvolávajícího agens a poškozené tkáně.

aktivované makrofágy do jisté míry koordinují vývoj nespecifické granulační tkáně tím, že uvolňují růstové faktory a cytokiny. Tyto molekuly řídí novotvorbu cév, aktivují fibroblasty k tvorbě mezibuněčné hmoty a ovlivňují přestavbu provizorní extracelulární matrix v definitivní struktury.

Proliferace fibroblastů a novotvorba extracelulární matrix

během 2–3 dnů hojení lze v granulační tkáni identifikovat fibroblasty a kapilární pupeny.

v této fázi se uplatňuje přibližně 20 typů růstových faktorů, které přispívají k vrůstání fibroblastů, zajišťují jejich proliferaci, stimulují v nich syntézu kolagenu a jeho sekreci do extracelulárních prostor.

zároveň ovlivňují angiogenezi, později pak migraci a proliferaci epitelu.

jedná se o:

- destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor, PDGF),
- fibroblastický růstový faktor (fibroblast growth factor, FGF)
- transformující růstový faktor (transforming growth factor, TGF- β).

Angiogeneze

granulační tkáň patří mezi nejcévnatější známé tkáně v těle. Nově vytvářené cévní zásobení zajišťuje dodávku kyslíku a živin pro buňky v místě probíhajícího hojení.

proces novotvorby začíná pučením endotelií z preexistujících kapilárních venul – angiogeneze.

méně častá je jejich tvorba procesem de novo z angioblastů (obdoba embryonálních procesů) - vaskulogeneze.

dalším zdrojem endotelií jsou usídlené progenitorní buňky endotelové pocházející z kostní dřeně.

proces novotvorby cév je možné rozdělit do následujících fází:

- NO vyvolává vazodilataci existujících cév. Současně dochází ke zvýšení jejich permeability na základě působení vaskulárního endotelového růstového faktoru.

- proliferace endotelových buněk a vytváření solidních čepů s následným zprůchodněním a vytvořením buněk hladké svaloviny, event. pericytů, vede ke vzniku vyzrálých luminizovaných cévních formací.
- zpočátku je stěna nově vytvářených cév do značné míry prostupná, proto je granulační tkáň edematózně prosáklá a snadno krvácí.

hlavní růstové faktory, které se tu uplatňují, jsou vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF) a fibroblastový růstový faktor (FGF).

vaskulární růstový faktor (VEGF) nejenom přispívá k proliferaci, tj. pomnožení endotelových buněk, ale zároveň stimuluje jejich motilitu.

angiopoetiny a PDGF hrají roli při tvorbě ostatních složek cévní stěny, která se tak stává nepropustnou a dostatečně stabilní.

Tvorba a remodelace extracelulární matrix

nově vytvářená granulační tkáň obsahuje proteoglykany, glykoproteiny a kolagen typu III.

tvorba kolagenu typu III má pouze přechodný charakter a je časem nahrazena kolagenem typu I, který je pevnější.

TGF- β zvyšuje syntézu kolagenu a současně i fibronektinu. Vznikají extracelulární vazby nově vytvářených kolagenních vláken, čímž se zvyšuje pevnost rány.

při degradaci kolagenu a ostatních komponent extracelulární matrix hraje významnou roli skupina matrix metaloproteináz. Pro jejich aktivitu je velice důležitá přítomnost iontů hliníku. K těmto metaloenzymům patří kolagenáza a gelatináza, které degradují kolagen.

fibronektin a stromelysin degradují ostatní komponenty extracelulární matrix.

metaloproteinázy jsou produkovány různými buňkami přítomnými v zánětlivém ložisku, především fibroblasty, makrofágy a neutrofily. Jejich syntéza je inhibována TGF- β a může být suprimována také podáním steroidů.

po proběhlé remodelaci jsou metaloproteinázy utlumeny tkáňovými inhibitory.

spolu s vyzráváním mezibuněčné hmoty dochází k úbytku cév a přibývá kolagenních fibril.

vzniklá mladá jizva je zpočátku červené barvy a lehce prominuje. Časem se kontrahuje a stává méně cévnatou, vybledá, až se mění v bělavou jizvičku.

Kontrakce rány

za kontrakci rány je zodpovědná druhá populace fibroblastů, které mají ve své cytoplazmě svazky kontraktilních myofibril a jsou označovány jako myofibroblasty.

od fibroblastů je lze spolehlivě odlišit pouze při imunohistochemickém vyšetření nebo na úrovni ultrastruktury. myofibroblasty jsou nejen navzájem spojeny primitivními mezibuněčnými spoji, ale jsou vázány ve formě jakýchsi mikrošlach na fibrilární materiál mezibuněčné hmoty.

bez těchto buněk by docházelo častěji k rozvolnění ran a vznikaly by široké jizvy.

jejich vystupňovaná proliferace je spojena se vznikem hypertrofických jizev, známých jako keloid. Keloid obsahuje více fibronektinu a poměr kolagenu III a I je stále vysoký.

Celkové příznaky zánětu

lokální příznaky zánětu bývají nečastěji provázeny celkovými příznaky klinickými a abnormálními laboratorními nálezy, které mohou být více či méně specifické pro příslušné onemocnění.

tyto změny se samozřejmě liší podle fáze onemocnění a v závislosti na etiologii a patogenezí chorobného procesu.

Reakce akutní fáze

- jde o reakci na vyplavované cytokiny u akutních zánětlivých procesů
- nejvýznamnějšími mediátory této fáze jsou cytokiny IL-1, IL-6, TNF- α a interferon, které jsou produkovány převážně leukocyty a dostávají se do oběhu.
- odpověď akutní fáze se vyznačuje rozvojem horečky, nechutenstvím, únavou a malátností, spavostí a dalšími znaky - tachykardií a zvýšeným krevním tlakem.
- IL-6 stimuluje v játrech syntézu řady plazmatických proteinů - proteinů akutní fáze
 - patří sem C-reaktivní protein (CRP), fibrinogen, sérový amyloid A (SAA), prokalcitonin
 - jejich koncentrace v plazmě se zvyšuje až na mnohásobné hodnoty proti normě
 - CRP – známý diagnosticky využívaný protein, je významným měřítkem rozsahu zánětlivého procesu. Jeho hladiny stoupají zejména u bakteriálních infekcí.
 - CRP a SAA se váží na stěnu mikrobů a mohou působit jako opsoniny a vázat komplement.
 - fibrinogen se váže na erytrocyty a vede k jejich agregaci. To způsobuje, že při vyšetření sedimentace erytrocytů tyto shluky sedimentují rychleji, než jednotlivé erytrocyty. Proto se při zánětu projeví zvýšená sedimentace jako tradiční ukazatel zánětlivé reakce v těle.
 - prokalcitonin – jeho role v rámci zánětu není v současnosti zatím zcela objasněna, jeho sérová hladina však během akutní fáze velmi rychle a výrazně stoupá, a tak je v posledních letech využíván jako další biochemický marker zánětu a sepse.

Horečka

- běžný projev zánětu především infekčního původu.
- rozvíjí se v důsledku působení látek známých jako pyrogeny
- pyrogeny zvyšují tvorbu cyklooxygenáz, ty následně konvertují kyselinu arachidonovou na prostaglandiny, zejména PGE₂.
- prostaglandiny prostřednictvím neurotransmiterů hypothalamu nastaví regulační mechanismy na vyšší teplotu.
- aspirin inhibující cyklooxygenázu blokuje syntézu prostaglandinu a přispívá ke snížení teploty.

Leukocytóza

- často s posunem doleva - je obvykle odrazem vyprázdnění rezervních zdrojů a vystupňované produkce leukocytů z prekursorů kostní dřeně
- u bakteriálních zánětů je to především zvýšení počtu neutrofilních granulocytů v krvi (neutrofilie)
- lymfocytóza může být poměrně typickým příznakem některých virových onemocnění, jako je infekční mononukleóza.
- zmnožení eozinofilních leukocytů (eozinofilii) lze pozorovat u parazitárních onemocnění a u astmatiků.

Leukopenie

- provází některá virová, parazitární a rickettsiová onemocnění.
- z bakteriálních infekcí je možno se s tímto jevem setkat u břišního tyfu.

Vysoké hladiny cytokinů

- stojí i za méně specifickými znaky zánětlivých onemocnění, např. myalgie, artralgie, anorexie a spavosti.

Zánětlivý tumor sleziny

- nezřídka se rozvine v akutní fázi jakéhokoliv rozsáhlejšího hnisavého infekčního procesu a také u neléčeného břišního tyfu.

v některých případech se rozvine nepřiměřená systémová zánětlivá odpověď organismu na přítomnost infekce vedoucí k život ohrožujícím orgánovým dysfunkcím - vzniká sepsa. Při sepsi se dostává velké množství virulentních bakterií a jejich produktů do krve. Indukují tzv. cytokinovou bouři - produkci velkých množství zánětlivých cytokinů (zejm. IL-1 a TNF) a jejich působení v cirkulující krvi.

to může dospět k aktivaci koagulační kaskády s rozvojem diseminované intravaskulární koagulace (DIC), ke vzniku hypotenze a šoku.

pokud situace není zvládnuta, přechází stav v tzv. septický šok, který je charakterizovaný hypoperfuzí orgánů - hypoxémií se selháváním jednoho i více orgánů:

- akutní selhání ledvin
- selhání plicních funkcí - rozvoj difúzního alveolárního poškození, které se klinicky projevuje jako ARDS 🏠 encefalopatie
- poruchy perfuze části GIT (hlavně střev) se zvýšenou permeabilitou pro bakterie a jejich produkty, což může vést ke vzniku ileu či vředu,
- dále akutní pankreatitida, akalkulózní cholecystitida, poruchy funkce jater ⚡ = rozvíjí se syndrom multiorgánové dysfunkce - MODS.

DELENIE

záněty dělíme podle několika hledisek:

- z pohledu časového vývoje - akutní, chronický
- podle typu zánětlivé odpovědi - nespecifický, specifický
- podle převažujícího typu složek zánětu - exsudativní, proliferativní

1. Klasifikace podle časového vývoje

a) Akutní zánět

- je definován časovým ohraničením trvání na tři týdny
- pokud přetrvává déle, např. prodlouženým nebo komplikovaným hojením do 6. týdnů, pak se jedná o zánět subakutní

b) Chronický zánět

- přesahuje šestitýdenní průběh a může probíhat i měsíce nebo i roky 🏠 s touto situací se setkáváme např.
 - u infekčních procesů, pokud organismus není schopen izolovat a likvidovat infekční agens.
 - u autoimunitních onemocnění
 - rozsáhlá traumata, u kterých je výrazně prodloužena zánětlivá odpověď.
 - perzistence toxických nebo nedegradovatelných endogenních i cizorodých materiálů, jako jsou krystaly křemene či krystaly endogenních produktů, např. soli močanu, stehový materiál ap.
- přetrvávání zánětu je spojeno s přetrvávajícím influxem neutrofilů do místa zánětu, což je velice často provázeno destrukcí místní tkáně a přechodem v chronické stadium patologického procesu.

- z tohoto schématu avšak existují výjimky:
 - chronická hepatitida – podle definice se za chronickou považuje hepatitida v trvání nad 6 měsíců
 - chronická bronchitida – pacient má symptomy po tři měsíce v roce, a to ve dvou po sobě následujících letech

2. Klasifikace podle typu zánětlivé odpovědi

a) Nespecifický zánět

- je definován jako stereotypní, evolucí vyvinutá uniformní reakce vyšších živočichů směřující k protilátkovému zajištění obrany, zejména vůči infekčním agens, případně vůči následkům mechanického, termického, chemického či radiačního poškození
- nespecifický zánět je morfologicky uniformní, a to na extrémně široké spektrum příčin
- z mikroskopického obrazu nelze usuzovat na jeho přesnou etiologii **b) Specifický zánět**
- má úzké spektrum příčin, které mohou být jak infekční, tak neinfekční
- imunitní projevy a morfologický obraz specifického zánětu se zásadně liší od zánětu nespecifického
- od samého počátku zánětlivé reakce dominuje histiocytární odpověď, která je posilována pomocnými Tlymfocyty a je nejčastěji charakterizována vznikem tzv. granulomu – granulomatózní zánět
- z imunologického hlediska jde o čtvrtý typ hypersenzitivní reakce na antigeny

3. Klasifikace podle převažujícího typu složek zánětu

a) Exsudativní zánět

- jde o základní typ nespecifické zánětlivé reakce navazující na alterativní změny ve tkáních.
- podle charakteru exsudátu a zastoupení zánětlivých buněk rozdělujeme exsudativní zánět na pět základních podtypů – serózní, fibrinózní, hnisavý, gangrenózní, lymfocytární
- stupeň alterativních změn tkání je nejnižší u zánětu serózního, potažmo katarálního, nejvyšší je u zánětů hnisavých a gangrenózních.
- je však třeba zdůraznit, že některé podtypy v sebe vzájemně přecházejí, nebo se některými rysy překrývají.
- podle lokalizace exsudaci rozlišujeme:
 - povrchové záněty - na serózních blanách (pleurální, perikardiální a peritoneální výstelka), na měkkých plenách mozkových, na kůži a na sliznicích.
 - hluboké (intersticiální) záněty - exsudát primárně proniká do tkání. V myokardu, játrech, mozku a v dalších orgánech je zánět čistě intersticiální
- jako příklad lze uvést plicní parenchym. U povrchových zánětů plic dochází k exsudaci do alveolů, u intersticiálních zánětů pak do alveolárních sept

b) Proliferativní zánět

- jako dominantní znak má tvorbu granulační tkáně, což nakonec vyústí v jizvení (fibrotizaci) postižení tkáně.
- z pohledu patogeneze vzniká proliferativní zánět ve třech různých situacích:

1. Reparativní fáze akutního zánětu.

- jde o pochody hojení s tvorbou granulační tkáně.

- mohou to být exsudativní povrchové záněty, například vznik granulační tkáně při exsudativní pleuritidě s hojnou fibrinózní složkou, i záněty hluboké, intersticiální.
- u intersticiálních zánětů je to hojení ulcerózních zánětů, hojení abscesu, flegmóny, ale také hojení nehnisavých lymfocytárních intersticiálních zánětů - např. virové myokarditidy. Dalším příkladem intersticiálních proliferativních zánětů je hojení fibrinózního zánětu, na který navazuje výrazná fibroprodukce.

2. Reparativní procesy numerické atrofie.

- při ní je primárně nezánětlivý úbytek parenchymu následován novotvorbou vaziva - rozvíjí se fibróza (skleróza) tkáně.
- příkladem je tzv. nefroskleróza vznikající na podkladě arteriolosklerózy renálních cév se zánikem glomerulů a jejich fibrohyalinní přeměnou s lymfocytárním zánětlivým infiltrátem v okolí.

3. Primárně proliferativní záněty

- takový zánět má obvykle chronický průběh - bývá zpočátku relativně mírný a nemusí vyvolávat klinickou symptomatologii.
- přesto dlouhodobě a latentně probíhá mírná exsudativní fáze, která je následována zřetelnou fibroproduktivní složkou.
- velmi běžnou je doutnavě probíhající chronická cholecystitida (nejčastěji při cholecystolitíaze - tzv. kalkulózní cholecystitida), která může končit chronickou fibroproduktivní cholecystitidou s atrofií sliznice a výraznou fibrózou stěny žlučníku. K akutnímu zánětu a jeho projevům vůbec nemusí dojít (u jiných pacientů ale může být zánět akutní, někdy i těžký hnisavý nebo vzácněji gangrenózní).

Charakteristika exsudativních zánětů

Serózní zánět

- typická vodnatá a zpravidla hojná exsudace tekutiny, exsudát je chudý na fibrin
- pokud se vyskytuje na sliznicích s hlenotvornými buňkami, může dojít ke zvýšené sekreci hlenu a vzniká tzv. katarální zánět.
- zároveň je typická malá alterativní složka zánětu - většinou jde o deskvamaci buněk výstelky, ať už serózních blan nebo sliznice.
- proliferativní komponenta serózního zánětu bývá díky nízkému stupni alterace a malé příměsi fibrinu v zánětlivém exsudátu minimální - obvykle se hojí ad integrum.

Fibrinózní zánět

- je charakteristický přítomností velkého množství fibrinogenu, který uniká spolu s tekutinami přes poškozenou stěnu cév do extravaskulárního prostoru a sráží se na fibrin.
- fibrin je pak na povrchových částech těla makroskopicky zřetelně patrný jako různě rozsáhlé povlaky; při silnější vrstvě má šedobílou barvu - tvoří se tzv. fibrinové nálety.
- pokud dochází k nekróze slizničního krytu, je defekt kryt různě silnou vrstvou fibrinu, tato struktura se označuje jako pablána (pseudomembrána).

- přítomnost fibrinu v exsudátu indukuje proliferativní složku zánětu (organizaci fibrinu) se vznikem granulační tkáně. Výsledkem hojení fibrinózního zánětu je proto často jizvení nebo vznik srůstů.

Hnisavý zánět (purulentní, supurativní)

- je charakteristický dominantním zastoupením neutrofilních granulocytů, které propůjčují exsudátu jednak vyšší hustotu, než je tomu u serózního zánětu, a také barvu, která je zpravidla zřetelně nažloutlá.
- hnisavé záněty jsou nejčastěji vyvolané bakteriální infekcí. Obzvláště silná hnisavá reakce je vyvolána tzv. pyogenními bakteriemi, například pyogenními stafylokoky nebo streptokoky.
- intersticiální hnisavý zánět se vyskytuje ve dvou formách - jako lokalizovaný a ohraničený (absces) a difúzní (flegmóna).
- od povrchových hnisavých zánětů se liší výraznou tendencí k nekrotizaci tkáně, u abscedujícího zánětu také schopností zánětlivé ložisko ohraničovat. U zánětu flegmonózního ohraničení chybí a má typický sklon k rychlému šíření ve tkáních s nižším stupněm regresivních změn původních struktur, než je tomu u abscesu.
- pokud se hnisavý exsudát hromadí v preformovaných dutinách, hovoříme o empyému.
 - může se vyskytovat v serózních dutinách, například v pleurální dutině - empyema thoracis
 - empyém může rovněž vzniknout v místě ohraničeném vazivovými srůsty, které jsou následkem proliferativní složky zánětu. V dutině břišní se tento typ empyému může vyskytovat například v oblasti apendixu.
 - i na sliznicích se při uzavření odtoku hnisavého exsudátu z lumen či dutiny může vytvořit empyém - empyém paranazálních dutin, apendixu, žlučníku, vejcovodů (pyosalpinx).

Gangrenózní zánět (putridní, jíchovitý)

- je vždy rozpadový, hluboký a může se rozvíjet progresí z hnisavého zánětu.
- v kůži jde například o povrchové dekubitální nekrózy, které mohou progredovat do gangrenózního rozpadu.
- na sliznicích tento zánět začíná v podobě ulcerózního zánětu. Příkladem je ulceroflegmonózní apendicitida s tromboflebitidou žil mesoapendixu, která následně přejde velmi rychle v zánět gangrenózní - ulcerogangrenózní apendicitid

Zánět lymfocytární a lymfoplazmocytní

- zánětlivou odpověď zajišťují převážně lymfocyty, makrofágy a v pozdějších fázích zánětu nebo při chronickém průběhu také plazmatické buňky.
- u tohoto typu zánětlivé odpovědi se nesetkáváme s tak výraznou exsudací fibrinogenu jako u zánětů popsaných výše.
- z infekčních příčin je vyvolán především viry, z ostatních příčin je typický pro některé typy alergických reakcí, autoimunitních onemocnění.

Systematika exsudativních zánětů

Serózní blány

Serózní záněty

- charakterizuje je lehké překrvení a nahromadění různě velkého množství tekutiny vodnatého vzhledu, která se liší od transsudátu pouze vyšší specifickou hmotností.
- spolehlivé odlišení při makroskopickém vyšetření bez příslušného vyšetření specifické hmotnosti je proto nemožné.
- dle lokalizace hovoříme o serózní pleuritidě, serózní perikarditidě, peritonitidě či meningitidě.
- větší množství serózního exsudátu je nutné vypustit punkcí, malá množství se spontánně resorbují, aniž by zůstaly na serózní bláně nějaké podstatnější změny. **⌘ Fibrinózní záněty**
- nahromadění šedožlutavého materiálu, tj. fibrinu, který tvoří jakési povlaky, v prvních fázích snadno sloupnutelné pinzetou.
- pod těmito nálety je serózní membrána zarudlá v důsledku hyperémie.
- malé množství fibrinózních náletů se fibrinolýzou rozpustí. Větší množství fibrinu se hojí procesem organizace, kdy do fibrinových mas pronikají makrofágy, které fibrin resorbují, spolu s nově vznikající granulační tkání. Hlavní buněčnou položku v procesu organizace představují endotelové buňky a fibroblasty. Výsledkem je vznik vazivových adhezí, které mohou být difúzní, takže dojde k úplnému zalepení příslušného prostoru, jako např. v případě perikardu, anebo vznikají srůsty ohraničené pouze na určitou oblast.

Hnisavý (purulentní) zánět

- manifestuje se nahromaděním žlutavé tekutiny, sestávající především z neutrofilů, s příměsí jiných buněk a jiných komponent exsudátu, především fibrinu.
- ohraničené zánětlivé procesy na serózních blanách mohou být oproti okolí odděleny vrstvou fibrinu, který se později může zorganizovat.
- tak vzniknou vazivové ohraničující adheze, mezi nimiž přetrvává hnisavý exsudát – pseudoabsces.
- pokud se hnisavý exsudát hromadí v preformovaných dutinách, hovoříme o empyému.

Hnilobné záněty

- vznikají zároveň s proniknutím střevního obsahu především do dutiny břišní, kde je přítomen páchnoucí exsudát šedočerné barvy – sterkorální peritonitida.
 - s výjimkou drobných ohraničených ložiskových zánětů tohoto typu není spontánní hojení možné bez léčebného zásahu chirurga.
 - hlubší rozpad tkání se v tomto případě nemá čas rozvinout. Nemocný může zemřít na sepsi s toxémií
- #### *Lymfoplazmocytní zánět*
- vyskytuje se v rámci některých serózních zánětů, u kterých je silnější příměs lymfocytů, případně plazmatických buněk.
 - oddělení od serózního zánětu je poněkud arteficiální, avšak při serózním zánětu dominuje exsudace tekutin, kdežto u lymfocytního je výrazná příměs zánětlivých buněk.
 - to může nastat při dlouhodobém průběhu zánětu například v pleurální nebo perikardiální dutině, dále se s ním lze setkat také u nemocných s autoimunitními chorobami (např. systémová onemocnění pojiva).
 - zvlášť stojí jako nozologická jednotka virová lymfocytní meningitida, způsobená např. virem klíšťové meningoencefalitidy.

Sliznice

Serózní zánět

- tradičně je označován jako slizniční katar nebo katarální zánět - tento termín lze použít pouze v případě sliznic, ve kterých se nacházejí žlázy produkující hlen.
- je charakterizován zpočátku překrvením, často však s rychle nastupující vodnatou exsudací
- v zánětlivém serózním exsudátu se postupně objevuje příměs vazkých hlenových hmot, které jsou výsledkem iritace žlázek sliznic.
- klasickým případem je rinitida, která přibližně v průběhu 7 dnů odezní, pokud nedojde k sekundární kontaminaci purulentními bakteriemi.
- při akutním kataru lze mikroskopickým vyšetřením zjistit i smíšenou zánětlivou celulizaci v oblasti tunica propria postižené sliznice.

Katarálně hnisavý zánět

- vzniká z nehnisavého kataru v souvislosti se sekundární infekcí, nebo se jedná primárně o hnisavý zánět, vyvolaný pyogenními bakteriemi.
- exsudát je žluté barvy a obsahuje malou příměs fibrinu a hlenové komponenty.
- při histologickém vyšetření prokážeme v exsudátu velké množství neutrofilů. Neutrofily převažují také v zánětlivém infiltrátu lokalizovaném v tunica propria.
- spontánní vyhojení je v takovýchto případech zcela běžné.
- velice častý je také přechod v hnisavý zánět intersticiální, kdy infekce pronikne přes slizniční bariéru do tunica propria, nebo přímo dojde k zachvácení slizničních žlázek s následným rozvojem abscesu nebo flegmóny. Takovýto vývoj je poměrně častý v tonzilách.
- přechod do chronického stadia může být provázen trvalou hnisavou exsudací.
- jindy je i chronická neinfekční iritace provázena vznikem chronického katarálního zánětu a může mít za následek dvojí patologické změny.
 - atrofický chronický zánět – k jeho rozvoji vede postupný zánik žlázek
 - hypertrofický chronický zánět – u jedinců s predispozicí k hyperplazii vazivové tkáně, se vznikem četných polypů (např. slizniční nosní polypy) **⚠ Ulcerózní zánět**
- většinou souvisí s proniknutím infekčního agens do intersticia a se sekundární destrukcí povrchových vrstev sliznice s následným vznikem drobných slizničních vředovitých defektů.
- při hojení pablánového zánětu se po odloučení pablán rovněž vyvinou vřídky.

Lymfoplazmocytární zánět

- je většinou virového původu.
- virus chřipky vyvolává výrazné překrvení a zduření sliznice
- při histologickém vyšetření v zánětlivém infiltrátu převažují lymfocyty a plazmatické buňky.
- makroskopický obraz přitom velice připomíná běžný katarální zánět, avšak exsudace nemusí být v takovýchto případech příliš vyjádřena.

Fibrinózní zánět sliznic (zánět pablánový)

- charakterizuje ho vznik žlutavě šedých povlaků, které jsou označovány jako pablány.  sestávají, kromě buněčného detritu, především z fibrinu a nekrotické sliznice
- záněty tohoto typu se tradičně dělí do 3 kategorií:
 - krupózní zánět - pablána je tvořena v podstatě jen fibrinem, pod kterým je narušená vrstva epitelové výstelky. Takovéto pablány se snadno odloučí pod vlivem mechanických tlaků a ze spodiny nedochází ke krvácení. Jako příklad lze uvést krupózní pneumonii. Hojení je velice snadné a rychlé, neboť po odloučení pablány dojde k reepitelizaci a kontinuita sliznice není nijak narušena.
 - difterický zánět - pablána je podstatně hlouběji zakotvena. Sestává totiž nejenom z fibrinové vrstvy, ale i z nekrotického epitelu a tkáně tunica propria. Održení pablán při vyšetření je daleko

obtížnější a je provázeno krvácením. Při spontánním odloučení pablány, které je výsledkem sekvestrace, vždy vzniká vředovitý defekt, který se hojí po vyplnění granulační tkání jizvou. Typickým příkladem je difterie horních cest dýchacích nebo pablánový zánět střeva u dyzenterie a uremické kolitidy.

- **příškvarový zánět** - hluboce nekrotizující - alterace sliznice je ještě podstatně rozsáhlejší, neboť zasahuje i do jejích hlubších částí. Pablána je tvořena především nekrotickou tkání, prostoupenou fibrinem. Defekty vznikající po odloučení pablán jsou podstatně hlubší. Hojení je zabezpečeno prakticky výhradně novotvorbou granulační tkáně a jizvením. S takovými změnami se setkáváme zejména u různých forem poleptání sliznic.

Hnilobný zánět

- vznikne při kontaminaci hnilobnými bakteriemi.
- destrukce postižených sliznic je rychlá a hluboká, neboť proces záhy přechází v zánět intersticiální, při kterém se vyvinou i slizniční defekty.
- zvláštní formou hnilobného zánětu je noma vyskytující se u imunodeficientních jedinců v oblasti tvářové sliznice při smíšené infekci s fusospirilami.

Kůže

Serózní zánět

- vede ke vzniku puchýřků neboli vezikul - jedná se o dutinky s vodnatým obsahem.
- ty mohou být lokalizovány přímo intraepidermálně nebo subepidermálně, tj. v prostoru mezi epidermis a kóriem.
- puchýře v kůži se nejčastěji vyskytují v důsledku působení mechanických vlivů, při virových kožních infekcích, ale také v souvislosti s chorobami na autoimunitním podkladě, jako je např. pemphigus vulgaris.
- spodina nekomplikovaného puchýře je několik dní sytě červená a je citlivá, dokud nedojde k úplné regeneraci dlaždicobuněčného epitelu; vzhledem k neporušení bazální membrány k jizvení u intraepidermálních puchýřů nedochází.

Hnisavý zánět

- je provázen vznikem pustul - jedná se o puchýřky se žlutým zkaleným obsahem, který je tvořen hnisem.
- mohou vznikat intraepidermálně a subepidermálně.
- k hojení dochází po prasknutí těchto puchýřků a jejich zaschnutím vznikají krusty.
- nejčastěji bývají způsobeny stafylokoky, méně často streptokoky (impetigo)
- hnisavý zánět kožních adnex patří rovněž mezi záněty povrchové. Setkáváme se s ním ve formě folikulitidy nebo hydradenitidy. Roztavením vlasových folikulů při hnisání vznikají abscesy a celé onemocnění je označováno jako furunkl. Akumulace několika furunklů v jedné lokalizaci je známa pod označením karbunkl.

Fibrinózní záněty

- mají charakter pablánového zánětu, přičemž etiologie i strukturální charakteristiky jsou identické jako u zánětů sliznic. ⚡ *Hnilobný zánět*
- představuje onemocnění vyskytující se u oslabených jedinců v oblasti tváří jako noma.
- hlavní roli zde hraje kombinace hnilobných bakterií s bakteriemi jiného původu. ⚡ *Lymfoplazmocytní zánět*
- je reprezentován široce rozšířeným kožním zánětlivým onemocněním, označovaným jako ekzém dermatitida.
- mikroskopicky dominuje nález ložiskových lymfoplazmocytních zánětlivých infiltrátů v okolí cév koria.

- jiným příkladem onemocnění kůže a sliznic může být lichen ruber, kde se uplatňují především imunitní mechanismy.

Intersticiium

Serózní zánět

- je reprezentován kopřivkou.
- v rámci tohoto onemocnění vznikají v kůži červené svědící papule - mírně vyvýšené, ostře ohraničené ložiskovité léze, jejichž podkladem je serózní exsudace s příměsí eozinofilů v okolí cév koria.

Lymfoplazmocytní zánět

- je charakterizován lymfoplazmocytními zánětlivými infiltráty v různých parenchymových orgánech.
- jde o těžší formy zánětů, které mohou postižený orgán výrazně poškodit
- častý je virový nebo autoimunitní původ
- příkladem jsou nehnisavá myokarditida, virová encefalitida, atypické pneumonie, chronické virové hepatitidy, nefritida, thyreoiditida  **Hnisavý zánět**

- vyskytuje se ve formě zánětu flegmonózního nebo má charakter abscedujícího hnisavého procesu  absces

- lokalizovaný hnisavý zánět
- je to dutina vyplněná hnisem, která vznikla roztavením původní tkáně proteolytickými enzymy neutrofilů
- je vyvoláván zejména bakteriemi, které produkují plazmakoagulázu, a proto má od samého počátku v akutní fázi tendenci se ohraničit exsudátem bohatým na fibrin.
- akutní abscesy mají nepravidelný cípatý tvar a jejich stěnu tvoří zánětem příliš nezměněná původní okolní tkáň.
- vyhojení je možné spontánním provalením, provázeným vznikem píštěle, kterou odejde hnisavý exsudát.
- abscesová dutina splaskne, vyplní se granulační tkání a dojde ke zjizvení.
- vyhojení se většinou neobejde bez lékařského zásahu, kdy je nutné provést incizi a zajistit drenáží odtok hnisavého exsudátu.
- chronické abscesy jsou výsledkem dlouhodobějšího působení pyogenních bakterií.
- mají pravidelnější okrouhlý tvar a jejich stěna je ohraničena tzv. pyogenní membránou, což není nic jiného než nespecifická granulační tkáň, která fibrin ve stěně abscesu organizuje.
- dlouhodobé hnisání je mnohdy provázeno vznikem xantogranulomů (pseudoxantomů) ve stěně abscesů. Jsou to okrově žlutá ložiska, imponující někdy jako nádorový proces a sestávající z lipofágů, které obsahují mnohočetné tukové kapénky a představují reakci na chronické hnisání.
- komplikace – spontánní provalení hnisu s nekrotickými zbytky tkání a s velkým množstvím vitálních bakterií do okolních tkání či dutin – další šíření infekce

- flegmóna
 - narozdíl od abscesu se v postižené části těla šíří do okolí. Někdy je postup šíření velmi rychlý (i v hodinách).
 - flegmóna je vyvolána bakteriemi, které produkují proteolytické enzymy umožňující prostup bakterií tkáněmi. Patří mezi ně hyaluronidáza, fibrinolysin štěpící fibrin a další enzymy.
 - zánětlivá reakce následuje difúzně se šířící bakterie ve tkáni.
 - v intersticiu (v korii, v podkožním tuku či ve svalech) nacházíme difúzní zánětlivou celulizaci, ve které dominují neutrofily.
 - klasickým příkladem je erysipel (růže) streptokokového původu. ⚡ *Fibrinózní záněty*
- jsou spojeny se vznikem fibrinoidní nekrózy vaziva, která je většinou výsledkem imunitní reakce, jak je tomu např. u revmatické horečky.
- podstatou patologického obrazu jsou dystrofické změny vaziva - prosáknutí, dezorganizace a rozpad kolagenních fibril a exsudace fibrinu (tzv. fibrinoidní změny vaziva)
- tuto chorobu ještě charakterizuje nález Aschoffových buněk na periferii okrsků nekrózy.
- útvary tohoto typu jsou diagnostické a označují se jako Aschoffovy uzlíky v myokardu, na chlopních jim odpovídají tzv. verukózní exkrescence.
- hojení probíhá jizvením, což má na endokardu za následek deformaci šlašinek i srdečních chlopní.

Gangrenózní zánět

- charakterizuje ho nález nekrotické tkáně, prostoupené hnilobnými bakteriemi.
- klasickým příkladem je gangrenózní apendicitida, která vzniká jako komplikace probíhající akutní hnisavé apendicitidy, při které se rozvinula tromboflebitida příslušné žíly.
- následuje nekróza celé části appendixu, ve které se pomnoží hnilobné bakterie střevního obsahu a ty pozmění působením svých toxinů celkový vzhled zaníceného appendixu, jak je to typické pro vlhkou gangrénu.

14. Granulomatózní záněty

Jedná se o chronické záněty, charakterizované shlukováním zvláštním způsobem transformovaných makrofágů, které jsou nahromaděny v místě poškození a vytvářejí uzlíkovité útvary - granulomy.

granulomy jsou mnohdy viditelné i makroskopicky, jako šedé uzlíky okrouhlého tvaru, velikosti asi 2 mm a sestávají z buněk epiteloidních a obrovských vícejaderných elementů, které vznikly fúzí cytoplazmy makrofágů. granulomatózní zánět se může rozvinout ve dvou případech, podle toho se rozeznávají dva typy granulomů:

1. Neimunitní granulomy

- tvoří se kolem cizorodého materiálu, který je nenatravitelný.
- jde o obrovskobuněčné granulomy typu z cizích těles.
- vyskytují se např. v okolí stehového materiálu, nebo v nich lze prokázat vajíčka parazitů, rostlinné zbytky apod.
- jedná se o granulomatózní zánět, kde nehrají podstatnější roli imunitní mechanismy, a proto se používá označení neimunitní granulomy.

2. Imunitní granulomy

- tvoří se granulomy, při jejichž vzniku se uplatňují imunitní pochody, a výsledkem je, podle starších představ, tvorba tzv. specifické granulační tkáně.
- v těchto granulomech jsou přítomné typické epiteloidní buňky a buňky Langhansovy.

- nikdy se v těchto granulomech nenajde cizorodý materiál, avšak infekční agens, např. původce tuberkulózy BK, může být prokázáno.
- imunitní granulomy lze dále klasifikovat podle přítomnosti či absence nekrózy:
 - nekrotizující granulomy - mají v centru nekrotickou tkáň a na periferii se nachází lem epiteloidních buněk a buněk Langhansových
 - granulomy bez nekrózy - typické pro sarkoidózu
- při jejich vzniku se uplatňuje přecitlivělost buněčného typu (pozdní typ přecitlivělosti)
- prototypem imunitních granulomů jsou změny tkání provázející tuberkulózu, lepru a některé autoimunitní choroby, jako je Crohnova choroba a revmatoidní artritida, nebo choroby s nejasnou etiologií jako sarkoidóza,

Buňky granulomatózního zánětu

⌘ Epiteloidní buňky

- epiteloidní buňky mají sníženou fagocytární aktivitu na 10% proti makrofágům.
- vznikají transformací běžných monocytů a makrofágů, které migrovaly do tkáně poškozené zánětlivými procesy.
- jsou to buňky, které ztratily kromě velké části fagocytární aktivity také expresi receptorů ze skupiny Fc a C5a. Fagocytovaný materiál se v nich najde jen zřídka.
- mají výraznou sekreční funkci, a proto při vyšetření v elektronovém mikroskopu lze v jejich cytoplazmě nalézt dobře vyvinuté hrubé endoplazmatické retikulum a Golgiho aparát.
- u některých onemocnění, zejména u sarkoidózy, epiteloidní buňky produkují angiotenzin-konvertující enzym (ACE) a aktivují také cholekalciferol, což bývá spojeno s hyperkalcémií

Obrovské vícejaderné buňky

- Obrovské vícejaderné buňky Langhansovy
 - vyskytují se rovněž v imunitních granulomech, společně s buňkami epiteloidními.
 - vznikají většinou splýváním cytoplazmy makrofágů, a mají proto až několik desítek jader.
 - jádra bývají seřazena na periferii cytoplazmy ve formě věnečku nebo po celém obvodu buňky, nebo tvoří polooblouk připomínající podkovu.
 - strukturálně ani funkčně se zřejmě příliš neliší od buněk epiteloidních.
- Obrovské vícejaderné buňky typu z cizích těles
 - jádra jsou nepravidelně uspořádána spíše v centru cytoplazmy
 - obsahují ve své cytoplazmě identifikovatelný nestrávitelný materiál různého původu - od krystalků minerálů přes stehový a rostlinný materiál až po plísňové mikroorganismy, jako je např. blastomycóza.

Další vývoj granulomu

⌘ granulom není stabilní útvar, v průběhu času se dále vyvíjí:

- granulom může *fibrotizovat*, resp. hyalinizovat. Hyalinní vazivo pak často dystroficky kalcifikuje. To je cesta stabilizace procesu a hojení, i když původní tkáň je v místě granulomu zánětem zničena.
- *nekrotizace* granulomu. Jde o variantu koagulační nekrózy - tzv. kaseifikační nekrózu. Kaseifikační nekróza je patrná makroskopicky svou žlutobílou až žlutou barvou a polotuhou až drolivou konzistencí hrudkovitého nebo vysychajícího taveného sýra. Mikroskopický nález odpovídá tzv. popraškové nekróze.
- *kaseózní nekróza* granulomatózního zánětu podléhá často dystrofickému zvápenatění. Útvar je pak pohmatově tuhý, okrouhlý nebo oválný a připomíná kamének. Depozita kalciových soli jsou dobře patrná na RTG snímcích.
- kaseifikační nekróza může také změkhnout až zkapalnět - *kolikvovat*. Děje se tak druhotně působením hydrolytických enzymů makrofágů. Konzistence nekrózy se pak makroskopicky podobá hustému hnisu. Kolikvace přispívá k lokálnímu šíření infekce - nekrotické a sekundárně kolikvované hmoty ve tkáni způsobují zvýšený tlak, proto se mohou snadno provalit do okolních tkání nebo do preformovaných struktur (do bronchů, do perikardu, apod.). Vyprázdněním kaseózních a kolikvujících hmot se infekce dále šíří v organismu

Patogeneze granulomu

tvorba epiteloidního granulomu odpovídá zvláštní formě buněčné zprostředkované hypersenzitivní reakce IV. typu. Není provázena tvorbou protilátek.

na zánětlivou reakci se podílí aktivace antigen prezentujících buněk (dendritické buňky a makrofágy) a Th1 lymfocytů.

naivní CD4⁺ T lymfocyty rozpoznávají peptidy vystavené antigen prezentujícími buňkami, což stimuluje T lymfocyty k produkci IL-2, který působí jako autokrinní růstový faktor pro zpětnou stimulaci T lymfocytů a jejich diferenciaci na Th1 a další pomocné lymfocyty. Th1 efektorové lymfocyty pak začnou tvořit IFN- γ , který jednak podporuje další rozvoj Th1 lymfocytární odpovědi, jednak aktivuje makrofágy.

pod vlivem silné stimulace IFN- γ se makrofágy seskupují, mění se na epiteloidní buňky a vytvářejí granulom.

makrofágy nejen fagocytují určité typy mikrobů nebo těžko resorbovatelné antigeny, ale po cytokinové aktivaci také intracelulárně lokalizované mikroorganismy efektivně usmrctví. Makrofágy samotné produkují TNF, IL-1 a chemokiny, které podporují příliv monocytů z krevních cév do místa zánětu, a granulom se tak může dále zvětšovat

pokud aktivace makrofágů probíhá delší dobu a je intenzivní, pokračující zánět vede též k poškození tkání s rozvojem kaseifikační nekrózy.

v případě tuberkulózy je tvorba epiteloidního granulomu indukovaná povrchovým glykolipidem bakterie, který se označuje jako cord faktor.

buněčně zprostředkovaná reaktivita organismu IV typu je příkladem tzv. opožděného typu hypersenzitivní reakce. Za opožděný či oddálený typ imunitní reakce se označuje proto, že není na rozdíl od alergické reakce okamžitá. Využívá se v klinické praxi např. jako test k posouzení reaktivity na tuberkulin (tuberkulinový test) - též známý pod zkratkou PPD (purified protein derivative). PPD je antigen izolovaný z *Mycobacterium tuberculosis*. Po injekci antigenu do dermis se u dříve senzibilizovaného jedince objevuje za 8 až 12 hodin zarudnutí a ztvrdnutí kůže v místě inokula. Reakce vrcholí mezi 48 až 72 hodinami a pak zvolna ustupuje. Tento typ odpovědi je mikroskopicky charakterizován akumulací zejména CD4+ T lymfocytů a makrofágů kolem cév - v dermis vznikají perivaskulární infiltráty. Postupně na cytokiny uvolněné ze zánětlivých buněk reagují také endotelie, které se nápadně zvětšují (hypertrofie endotelii). V okolí cév je edém a exsudace fibrinu. K rozvoji granulomatózní zánětlivé reakce však nedochází, protože intenzita jednorázového působení PPD není dostatečně silná. Obdobné reakce jako je ta na PPD jsou využívány v testování hypersenzitivity u sarkoidózy, lepry a dalších onemocnění. Je specifická je však nízká.

Onemocnění se vznikem granulomů

Tuberkulóza a Syfilis

v samostatné otázce

Sarkoidóza

jde o multiorgánové systémové onemocnění s různou frekvencí postižení jednotlivých tkání.

sarkoidózou onemocní nejčastěji osoby v mladším a středním věku (20-60 let), častěji ženy. V naší populaci je udávána incidence mírně nad 3 případy na 100 tisíc obyvatel.

příčina sarkoidózy není objasněna.

- nejčastěji se uvádí, že jde o reakci na antigeny různých mykobakterií; jejich nukleové kyseliny a proteiny byly v granulomech sarkoidózy prokázány. Dalšími podezřívány mikroorganismy jsou například propionibakterie, mykoplazmata, chlamydie, rickettsie a borrelie, kryptokoky a další agens.
- dále je zvažována hypersenzitivní reakce na různé chemické látky a kovy (hliník, nikl, berylium), škrobová zrna, pyl z borovic, talek a další
- genetická predispozice vnímavého jedince ke granulomatózní odpovědi; jde o polymorfismy různých genů, například imunohistokompatibilního komplexu, genu anexinu A11 a genů kódujících různé zánětlivé cytokiny.

morfologickou podstatou choroby jsou mnohočetné tuberkuloidní granulomy, které nekaseifikují. Granulomy bývají četné a mohou vzájemně splývat.

MI granulomy tvoří epiteloidní buňky, Langhansovy buňky a obrovské vícejaderné buňky typu z cizích těles. Někdy mohou být granulomy obklopeny hyalinizovaným vazivem. V cytoplazmě buněk Langhansova typu se vyskytují různé typy inkluzí - žádná z těchto inkluzí však není pro sarkoidózu specifická, vyskytují se i u jiných chorob. periferní lymfadenopatie je běžná, projevuje se asi u třetiny nemocných. Často se stává, že odběr lymfatické uzliny je prováděn z jiné příčiny, například pro podezření na lymfom nebo metastazující nádor, a bioptická diagnóza sarkoidózy je překvapením.

pľíce jsou postiženy granulomatózním zánětem u více než 90 % nemocných. Granulomy se šíří od hilových struktur k periférii pľic, a to peribronchiálně a perivaskulárně.

podle RTG obrazu se rozeznává několik stadii:

- stage 0: normální nález

- stage I: zvětšení uzlin v mediastinu nebo plicním hilu
- stage II: zvětšení uzlin a postižení plicního parenchymu
- stage III: pouze postižení plicního parenchymu
- stage IV: plicní fibróza

kromě mediastinálních lymfatických uzlin a plic bývají přibližně u poloviny pacientů postiženy další orgány a tkáně. Běžné jsou kožní projevy, postižení očí, méně často pak dalších orgánů - slinných žláz, jater, sleziny, kostí, svalů a nervového systému - mozku, míchy, hlavových a periferních nervů (neurosarkoidóza).

klinický průběh: příznaky odpovídající postižení příslušné tkáně (u plic snížení funkcí a rozvoj restriktivní plicní nemoci), dále nespecifické symptomy - únava, malátnost, subfebrilie a pacient může zaznamenat úbytek hmotnosti.

epiteloidní histiocyty v granulomech při sarkoidóze produkují řadu působků, například angiotenzin konvertující enzym - ACE. Hladina ACE v séru je využívána při monitorování aktivity onemocnění. Makrofágy epiteloidních granulomů také neřízeně konvertují 25-cholecalciferol na 1,25-dihydroxycholecalciferol (aktivní vitamin D3), jehož nadprodukce způsobuje u některých nemocných hyperkalcemii a ještě častěji hyperkalciurii. Hyperkalcémie může vést k metastatickému zvápenění tkáni a k renálnímu selhání.

pacienti se sarkoidózou v nízkých stádiích a bez znaků progresu se pouze sledují, neboť u těchto nemocných často dochází ke spontánní remisi onemocnění. Rozsáhlé formy sarkoidózy a progresu choroby se léčí kortikoidy onemocnění může po ukončení léčby recidivovat. Rozsáhlé systémové onemocnění sarkoidózou může bez imunosupresivní léčby vést až ke smrti pacienta.

Lepra

lepra je infekční onemocnění, které je vyvoláno bakterií *Mycobacterium leprae*.

bakterie má velmi dlouhý replikační interval 12-14 dnů, proto nebyla dosud kultivována.

v ČR se onemocnění nevyskytuje, ale v jižní Evropě a obecně v subtropickém a tropickém pásmu afrického a amerického kontinentu jsou pacienti diagnostikováni i v dnešní době

lepra je chronické onemocnění, které má dlouhou inkubační dobu i vlastní průběh infekce. Průměrná inkubační doba se pohybuje mezi třemi až deseti lety. Epizodické případy, např. u kojenců či batolat, ale mohou mít inkubační dobu kratší, dokonce v týdnech.

neléčené onemocnění se může vléci desetiletí.

M. leprae se nemnoží při běžné tělesné teplotě, ale optimálně při teplotě kolem 32-34°C. Proto onemocnění postihuje především akrální části těla, které jsou chladnější - ruce, nohy, akrální části obličeje - nos, uši a další. S progresí nemoc postupuje proximálně.

zdrojem infekce je obvykle nakažený člověk, ale infekciozita je většinou nízká. Přenos podporují špatné hygienické podmínky, podvýživa a imunodeficience.

je možný přenos kůží od nemocných s lepromatózní formou, zřejmě ale převažuje spíše kapénková nákaza s přenosem přes horní cesty dýchací. Infekce může být přítomna i v dutině ústní a faryngu, tedy i ve slinách.

bakterie je fagocytována makrofágy a diseminuje krevním oběhem. Hlavním cílem pro mykobakteria lepry jsou Schwannovy buňky, ve kterých se bakterie pomnožují. Pomnožení mykobakterií ve Schwannových buňkách vede k jejich zániku. Uvolněná mykobakteria jsou pak fagocytována makrofágy, které je u imunokompetentních osob ničí. z hlediska zánětlivé odezvy, imunologického stavu postiženého a klinických znaků nemoci se dnes rozpoznává několik forem lepry. Dvěma základními jsou lepra tuberkuloidní a lepromatózní, existují však i přechodné formy.

Tuberkuloidní lepra

- má, podobně jako tuberkulóza, u imunokompetentních osob výraznou zánětlivou odezvu Th1 lymfocytů, které jsou zodpovědné za aktivaci makrofágů, jejich seskupování v granulomy a za schopnost bakterie

úspěšně likvidovat. Proto je ve tkáních mykobakterií málo a lze je prokázat jen obtížně - tzv. paucibacilární forma.

- při této formě lepry vzniká postižení kožních nervových větví granulomatózním zánětem, což vede k destrukci nervů se ztrátou citlivosti.
- makroskopicky jsou na kůži patrná nejprve plochá ložiska načervenalé barvy, která se postupně zvětšují do nepravidelných útvarů. Postižená místa jsou náchylná k poranění a to vede k tvorbě nehojících se vředů.
- kůže i svalstvo atrofují.
- postupně se rozvíjejí kontraktury, paralýza a nastávají autoamputace akrálních částí těla - např. prstů a při progresi i dalších částí těla.
- infiltrace lícního nervu způsobuje paralýzu víček s rozvojem zánětů a vředů rohovky (keratitidy).
- mikroskopicky jde o typické tuberkuloidní uzlíky. Mykobakterie se v nich téměř nedají prokázat, což je spojeno s úspěšnou zánětlivou odezvou a likvidací bakterií.
- infekciozita nemocných je nízká. Neléčená a dlouhodobě probíhající tuberkuloidní lepra však může přejít do forem multibacilárních.

8 Lepromatózní lepra

- granulomy se netvoří, ve tkáních jsou nakupeny makrofágy s nápadně světlou plazmou, která obsahuje hojná mykobakteria (multibacilární forma). Tyto makrofágy se označují jako Virchowovy buňky.
- zánětlivý proces, který ovšem nelikviduje bakterie efektivně, je u této formy lepry rozsáhlejší a infekce se také šíří rychleji s rychlejší destrukcí tkání.
- makrofágy fagocytující mykobakterie z rozpadlých Schwannových buněk zanášejí bakterie nejen do kůže, ale lymfou do lymfatických uzlin a také krevní cestou do dalších orgánů.
- makroskopicky se na kůži vytvářejí makuly, plaky, papuly a posléze uzly, které mohou splývat. Tento proces deformuje tkáň - lokty, zápěstí, kolena, obličej, uši. Obličej postupně hrubne k nepoznání, což se označuje jako lví tvář - facies leontina.
- pro postižení nervových větví také vzniká hypoanestézie až anestézie. Ztrátou inervace a trofiky trpí ruce i nohy. Onemocnění přechází i na horní cesty dýchací až po larynx a také na přední komoru oční.
- mikroskopický obraz je charakterizován rozsáhlými infiltráty pěníných makrofágů (Virchowovy buňky) bez významnější účasti lymfocytů.
- v pokročilých fázích nemoci bývají infiltrovány spádové a další lymfatické uzliny, posléze slezina a játra i jiné tkáně. CNS a ženský genitál bývají ušetřeny. Nemocný vylučuje mykobakterie nosním sekretem a onemocnění je rizikové pro kontakty. U mužů jsou pravidelně infiltrována varlata, což při destrukci kanálků vede ke sterilitě.

před antibiotickou érou byli jedinci postižení tzv. malomocenstvím internováni do leprosárií a střeženi jako v žaláři. Poslední leprosárium v Evropě s již minimálním počtem nemocných dosluhuje v Rumunsku, poblíž města Isaccea (bývalý klášter Tichilești).

dnes jsou nemocní jen málokdy izolováni. Pacienti jsou léčeni dlouhodobým podáváním kombinace antibiotik s přihlédnutím k typu imunologické reaktivity - paucibacilární nebo multibacilární.

Infekční sklerom (rhinosklerom)

onemocnění vyvolané G- bakterií *Klebsiella rhinoscleromatis*.

zánět je primárně a nejčastěji lokalizován ve sliznici nosních dutin, avšak může se vyskytnout i v dalších úsecích dýchacích cest (eustachova trubice, sinusy, larynx, trachea či bronchy)

přestože zánět nemá typickou granulomatózní povahu zánětu s tvorbou tuberkuloidních granulomů, je pro určitou podobu se specifickým zánětem (zejména pro podobu s lepromatózním typem zánětlivé odpovědi) tradičně uváděn v rámci specifického zánětu.

obvykle jde o pacienty ze zemědělských oblastí, s nízkým socioekonomickým statusem, nízkou úrovní hygieny a se špatnou výživou. Onemocnění se šíří kapénkovou nákazou, jsou náchylnější pacienti s infekcí HIV.

Infekce začíná v nosní dutině na přechodu dlaždicobuněčného epitelu a epitelu respiračního (víceřadého řasinkového). Určitou roli může hrát i dlaždicobuněčná metaplázie v nosní sliznici.

Klinicko-patologický vývoj má tři stadia:

- v počátečním katarálním stadiu se objevuje páchnoucí hnisavý výtok z nosní dutiny (někdy nazývaný ozaena), vzniká jednostranná nebo oboustranná obstrukce nosního průchodu. Přetrvává po měsíce. Mikroskopický obraz je nepříznačný, sliznice je atrofická s dlaždicobuněčnou metaplazií, ve stromatu je hnisavá exsudace a postupně se tvoří granulační tkáň.
- ve druhém stadiu, tzv. granulomatózním, se onemocnění diagnostikuje nejčastěji. Klinicky se projevuje epistaxi a nosními deformitami. Sliznice je v tomto stadiu spíše hyperplastická. Vlastní léze makroskopicky vypadá jako modročervený elastický granulom, který postupně bledne a tuhne. Zároveň může docházet i k destrukci okolních kostí. Mikroskopický obraz odhaluje pseudoepiteliomatózní hyperplazii dlaždicobuněčného epitelu a ve stromatu je infiltrace velkými pěníty makrofágy, lymfocyty a plazmatickými buňkami s četnými Russelovými tělísky. Makrofágy se zde označují jako Mikuliczovy buňky. Mikuliczovy buňky obsahují značné množství klebsií, mají světlou pěnítou cytoplazmu podmíněnou mukoidním pouzdrem klebsií. Typické tuberkuloidní granulomy se netvoří
- ve třetím, sklerotickém, stadiu se rozvíjí fibroprodukce. Vznikají deformity a stenózy dýchacích cest. Mikroskopicky je v tomto stadiu obtížné Mikuliczovy buňky identifikovat.

Granulomatózní hnisavé záněty

jde o skupinu nemocí, u kterých je zánětlivá odezva kombinací rozvoje epiteloidních granulomů s hnisavou exsudací v jejich centru.

granulomy mohou splývat a hnisavá kolikvace tak může jednotlivé granulomy propojovat.

etiologie těchto onemocnění je různorodá, často jde o intracelulární mikroby. Některé z jednotek se u nás vyskytují relativně často, např. nemoc z kočičího škrábnutí, jiné mají výskyt spíše ojedinělý.

Nemoc z kočičího škrábnutí – otázka Speciální patologie, č. 18 (Patologie nenádorových lézí lymf. uzlin)

Lymphogranuloma venereum – otázka Obecná patologie, č. 35 (Chlamydiové a mykoplasmové infekce)

Lymphadenitis mesenterialis – otázka Obecná patologie, č. 29 (Salmonelové a jiné střevní infekce)

17. Imunitní reakce a jejich poruchy.

poškození tkání nadměrnou imunitní reakcí (tzv. hypersenzitivní reakcí) je poměrně častým průvodním jevem řady zánětlivých onemocnění.

setkání s antigenem spouští imunitní reakci, která, pokud není po odstranění její příčiny dostatečně utlumena, může poškodit tkáň, v níž proběhla.

původ antigenu může být:

- exogenní – např. pyly
- autologní – antigeny vlastních buněk. Tento mechanismus se uplatňuje u tzv. autoimunitních onemocnění
- homologní – antigeny rozdílných jedinců stejného živočišného druhu. Příkladem jsou reakce proti tkáňovým transplantátům nebo posttransfúzní reakce.

na základě mechanismu imunitní reakce, která vede k tkáňovému poškození, se hypersenzitivní reakce dělí na 4 typy:

- typ I (anafylaktický)
- typ II (cytotoxický)
- typ III (imunokomplexový) ➡ typ IV (opožděný).

Hypersenzitivní reakce I. typu – anafylaktický typ

reakce I. typu je zprostředkována protilátkami IgE

typicky probíhá prudce s náhlým začátkem

příkladem je anafylaktický šok, senná rýma, záchvat asthma bronchiale, urticaria (kopřivka)

alergická reakce I. typu probíhá ve dvou fázích – fáze senzibilizace a anafylaktická reakce

fáze senzibilizace:

- trvá většinou 2-3 týdny
- počátečním krokem je kontakt organismu s alergenem, většinou přes kůži nebo sliznici dýchacího či trávicího ústrojí
- alergenem mohou být cizorodé proteiny a polysacharidy, živočišné nebo hmyzí jedy, exogenní sérum, ale i hapteny představované některými léky (např. ATB, analgetiky, rtg kontrastními látkami)
- po adhezi alergenu na slizniční epitel nebo jeho proniknutí do sekretu jsou alergeny fagocytovány a antigen prezentujícími buňkami (makrofágy, dendritickými buňkami) předloženy pomocným CD4+ lymfocytům (lymfocyty subtypu Th₂), které začnou produkovat různé cytokiny, především IL-4
- aktivují vůči tomuto antigenu jak sebe, tak i B-lymfocyty a iniciují jejich přeměnu v plazmocyty
- ty jsou zdrojem specifickým protilátek, zvláště typu IgE
- protilátky IgE se vážou k membránovým receptorům bazofilních granulocytů v krvi a žírných buněk, které se nacházejí převážně ve sliznicích a v kůži. Proto jsou projevy alergie tohoto typu často spojeny se slizničními nebo kožními změnami, jako jsou edém sliznice nebo kožní vyrážka ➡ Žírné buňky jsou zdrojem mediátorů anafylaktické reakce

anafylaktická reakce

- je vyvolána opakovanou expozicí specifickému alergenem
- ten se váže ke specifickým protilátkám IgE přítomným na žírných buňkách a bazofilních granulocytech
- vazba antigenu na specifickou molekulu IgE navázanou na IgE-receptor vyvolá jeho redistribuci v membráně a aktivaci buňky. Dojde ke zvýšenému průniku Ca²⁺ do těchto buněk a následnému uvolnění látek obsažených v cytoplazmatických granulích – tzv. degranulace. Je také zahájena syntéza některých nových látek
- z cytoplazmatických granul se uvolní histamin, destičky aktivující faktor (PAF) a faktor působící chemotaxi eosinofilních granulocytů (ECF-A). Nově se začnou syntetizovat prostaglandiny, leukotrieny LTC₄ a LTD₄

- tyto látky vyvolají časně klinické symptomy (např. kýchání) a akutní zánět provázený edémem. Působí totiž vazodilatačně, zvyšují permeabilitu kapilár, vyvolávají kontrakci hladké svaloviny, zvyšují krevní srážlivost
- pozdní fáze anafylaktické reakce se může vyvinout v následujících třech až osmi hodinách. Je způsobena chemotaxí a aktivací bazofilních, ale zvláště eozinofilních granulocytů. Projevu se zánětem

anafylaktická reakce se může projevovat lokálně, nebo celkově

- lokální reakce – tzv. projevy atopie – záchvat senné rýmy, bronchiálního astmatu, kopřivka 🎬 systémová reakce – anafylaktický šok

anafylaktický šok je život ohrožující prudká alergická reakce, která se projevuje následujícími symptomy, které jsou způsobeny především histaminem a bradykininem:

- hypotenze
- bronchokonstrikce
- laryngospasmus
- edém
- kolikovitě břišní bolesti, event. defekace
- svědění a kožní vyrážka
- ztráta vědomí

arteriální hypotenze a další uvedené změny aktivují sympatikus, a proto další symptomy zahrnují:

- tachykardii
- mydriázu
- pocení
- studenou, bledou kůži („studený pot“)

degranulaci žírných buněk mohou také vyvolat některé aktivované složky komplementu (jak klasickou cestou – komplexem antigen – protilátka; tak alternativní cestou – properdinovým systémem). Jedná se o složky C4a, C3a, C5a, označované jako anafylatoxiny. Žírné buňky totiž pro ně nesou na své membráně příslušné receptory. Tím lze vysvětlit, proč alergické reakce I. typu mohou vyvolat i některé faktory neimunologického charakteru, např. expozice chladu

Patologická reakce	Působek uvolněný nebo produkováný žírnými buňkami
Vazodilatace a zvýšená cévní permeabilita	• histamin • destičky aktivující faktor (PAF) • leukotrieny C4, D4, E4 • prostaglandin D2 • neutrální proteázy, které aktivují komplementový systém a tvorbu kininů
Kontrakce hladkých svalů	• histamin • destičky aktivující faktor (PAF) • leukotrieny C4, D4, E4 • prostaglandiny
Buněčná infiltrace	• chemotaktický faktor eosinofilů, neutrofilů • destičky aktivující faktor (PAF) • leukotrieny B4 • cytokiny, např. TNF-α

Hypersenzitivní reakce II. typu – cytotoxická přecitlivělost

někdy se označuje jako protilátkami zprostředkovaná cytotoxicita.

reakce II. typu je vyvolána protilátkami proti antigenům lokalizovaným na buněčném povrchu λ antigen na buněčné membráně je:

- jeho přirozená součást – v případě cizorodé buňky
- cizorodá bílkovina – např. virový protein
- může se jednat o haptén, vázaný k membránovému proteinu

tyto protilátky se váží na antigen

probíhá třemi rozdílnými mechanismy, ve kterých se uplatňují jednak složky komplementu, jednak protilátkami aktivované cytotoxické efektorové buňky či protilátkami způsobená dysfunkce různých typů buněk.

- reakce závislá na komplementu
 - rozvíjí se dvěma způsoby
 - buď dochází k interakci protilátek (typu IgM nebo IgG) s antigeny lokalizovanými na buněčném povrchu a po aktivaci složek komplementu k poškození membránové integrity vedoucí přímo k zániku buňky
 - nebo po navázání protilátek a fragmentu C3b komplementu k buněčnému povrchu (tzv. opsonizaci) se buňka determinuje k fagocytóze.
- reakce zprostředkovaná buňkami
 - vyžaduje spolupráci protilátek s leukocyty (monocyty, neutrofilny, eozinofily, NK-buňkami).
 - buňky stigmatizované IgG protilátkami (výjimečně IgE protilátkami) jsou zničeny buňkami, které se na protilátky naváží pomocí receptorů Fc.
 - tento mechanismus se uplatňuje při obraně organismu proti parazitům i nádorovým buňkám a může se účastnit i reakce proti transplantátu.
- protilátkami navozená dysfunkce buněk
 - vzniká po vývoji a navázání protilátek proti některým povrchovým buněčným receptorům, čímž nedochází ke zničení buněk, ale k poruchám funkce těchto receptorů.
 - příkladem je porucha přenosu neuromuskulárního vzruchu po vytvoření protilátek proti acetylcholinovým receptorům svalových buněk s příznaky svalové slabosti. Tento mechanismus se uplatňuje u myasthenia gravis.
 - dalším příkladem může být Gravesova nemoc, při které se naopak uplatňuje stimulační účinek protilátek navázaných na receptor TSH (hormonu stimulujícího thyroideu) na povrchu epitelových buněk štítné žlázy vedoucí k nadprodukci thyreoidních hormonů (hyperthyroidismus).

Hypersenzitivní reakce III. typu – imunokomplexový typ

imunokomplexy vznikají i při normální imunitní odpovědi. Vznikají navázáním protilátky na příslušný antigen mohou cirkulovat po určitou dobu v krevním oběhu, ale u zdravých osob jsou poměrně brzy vychytávány pomocí makrofágů, které mají receptor pro Fc-fragment

pokud odstraněny nejsou, nebo jejich tvorba přesahuje fagocytární kapacitu makrofágového systému, mohou se ukládat v cévní stěně nebo extravaskulárně. Zde dojde k aktivaci komplementu, což vede k přitáhnutí neutrofilních granulocytů, které se v tomto místě nahromadí a vyvolají zánětlivou reakci, která může poškozovat některé tkáně.

antigeny, které způsobují tento typ alergické reakce, mohou být

- exogenní (proteiny při aplikaci cizího séra, bakterie – streptokoky, yersinie, treponemata, viry – HBV, CMV, paraziti – Plasmodium sp., Schistosoma sp., mykózy a houby)
 - endogenní (komponenty buněčného jádra – tzv. nukleární antigeny, imunoglobuliny, nádorové antigeny).
- onemocnění vyvolaná tvorbou imunokomplexů mohou být generalizovaná, kdy se imunokomplexy tvoří v oběhu a ukládají se v různých orgánech, nebo lokalizovaná, kdy dochází k poškození jen určitých orgánů (např. ledvin, kloubů, kůže).

lokální formy zahrnují onemocnění jako glomerulonefritidy, polyartritidy, alergická alveolitida (tzv. farmářské plíce), ale také Arthusův fenomén.

- Arthusova reakce: jedná se o lokální reakci na intradermální podání antigenu senzibilizovanému jedinci (= má proti antigenu cirkulující protilátky). Lokální vznik imunokomplexů způsobí edém kapilární intimy během 5-30 minut. Ten způsobuje zblednutí okolí místa vpichu. Následuje infiltrace neutrofilními granulocyty a tvorba mikrotrombů. Za několik hodin se vyvíjí místní nekróza kůže na podkladě akutní imunokomplexové vaskulitidy spojené s fibrinoidní nekrózou stěny cév. Arthusova reakce se na rozdíl od anafylaktické reakce (která vzniká prakticky okamžitě po aplikaci alergenu) rozvíjí pomalu, vyžaduje několik hodin, než dosáhne maxima, a desítky hodin, než zcela odezní.
- Raynaudův fenomén: imunokomplexy v tomto případě vznikají při nízké teplotě, která se může uplatnit v akraálních částech těla. Ty jsou chladné, bledé, nebo cyanotické, jsou bolestivé nebo necitlivé, může se na nich vyskytnout nekróza a gangréna

generalizovanou formu představuje lupus erythematosus, nebo také sérová nemoc

- sérová nemoc: vzniká asi za dva týdny po jediném podání cizorodého séra. Nově vytvořené protilátky vytvářejí komplexy s přetrvávajícími zbytky cizorodých bílkovin. Ty se ukládají v drobných cévách a tkáních různých orgánů, které tím mohou být poškozeny (myokard, játra, ledviny, plíce, klouby). Časné projevy jsou zvýšená teplota, zvětšení uzlin a sleziny, bolesti kloubů, myalgie, generalizovaná kopřivka.

Hypersenzitivní reakce IV. typu – buňkami zprostředkovaná reakce, opožděný typ reakce

Buňkami zprostředkovaný typ hypersenzitivní reakce je zahájen specificky senzibilizovanými T-lymfocyty, protilátky se při této reakci neuplatňují

Popisují se dva typy této reakce – oddálený typ hypersenzitivity a T-lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity.

Jde o specifickou imunitní reakci, která následuje nejen po infekci Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Treponema pallidum, Klebsiella rhinoscleromatis a dalších bakterií, ale i virů, mykóz, protozoí a parazitů. Tato reakce se podílí i na odvržení transplantátů. ⚡ Oddálený typ hypersenzitivity

- typickým příkladem je tuberkulinová reakce (tuberkulin je proteinová a lipopolysacharidová složka izolovaná z obalu Mycobacterium tuberculosis).
- u osob, které se s tímto mikrobem dříve setkaly (prodělaná infekce nebo imunizace), se v okolí kožního vpichu vyvíjí po několika hodinách zarudlá papula (fáze kožní reakce) dosahující maximální velikosti po 1 až 3 dnech.
- morfologickým podkladem této reakce je hromadění mononukleárů, zejména pomocných T-lymfocytů, kolem malých vén a venul, která je provázána jejich zvýšenou permeabilitou.
- následně dochází k úniku plazmatických bílkovin a organizaci fibrinu v intersticiu. Postižené cévy jeví známky endotelové hypertrofie a hyperplazie.
- pokud antigenní expozice stále trvá, je po 2 až 3 týdnech původní převážně lymfocytární infiltrát nahrazen makrofágy s objemnou cytoplazmou, které připomínají epitelové buňky - tzv. buňky epiteloidní. Lymfocyty však zůstávají nahromaděny po obvodu léze.
- Tato perioda oddáleného typu hypersenzitivity spojená s nahromaděním epiteloidních buněk je označována jako fáze granulomatózního zánětu.

- Celá reakce vyžaduje souhru různých cytokinů a chemotaktických faktorů, mezi nimiž dominují IL-12 a IL2, IFN- γ a TNF- α .

T-lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity

- U tohoto typu reakce senzibilizované T-lymfocyty (CD8+), které se nazývají cytotoxické T-lymfocyty, zabíjejí buňky nesoucí na svém povrchu příslušný antigen.
- Existuje několik způsobů, kterými cytotoxické T-lymfocyty zahajují apoptózu cílových buněk.
 - perforin-granzymový systém – perforiny vytvoří otvory v membráně a tím umožní vstup granzymu do buňky; granzym pak aktivuje kaspázy, což vede k apoptóze postižené buňky.
 - interakce Fas receptoru a Fas ligandu.
- Tyto mechanismy se uplatňují zejména při reakci hostitele proti transplantátu a v protinádorové imunitě.

18. Patologie transplantace

transplantace je proces, při kterém jsou buňky, tkáň nebo orgán (štěp, graft) určitého jedince (dárce, donor) odebrány a integrovány do organismu jiného jedince (příjemce, recipient nebo host).

transplantace orgánu do jeho fyziologické lokalizace se nazývá ortotopická transplantace, jestliže je transplantát umístěn do jiné lokalizace, výkon se nazývá heterotopická transplantace.

transfuze je ortotopickou transplantací krevních elementů nebo plazmy.

terminologie popisující vztah mezi transplantátem a transplantovaným jedincem:

- autologní transplantace – transplantace, při které dárce i příjemce je týž jedinec
- syngenní transplantace – transplantace mezi jedinci jednoho druhu se stejným genetickým repertoárem (jednovaječná dvojčata)
- alogenní transplantace – transplantace mezi geneticky různými jedinci jednoho druhu
- xenogenní transplantace – mezidruhovú transplantace (např. ze zvířete na člověka)

Mechanismy a projevy rejekce transplantátu

Reakce Host-versus-Graft (H-v-G)

rejekce: situace, kdy dárce rozpoznává transplantovaný orgán jako cizí a svými imunitními mechanismy ho ničí protože žádné dva organismy nejsou úplně stejné, bude vždy příjemce rozpoznávat některé antigeny dárce jako cizí a bude proti nim reagovat. Nemusí to být jen HLA antigeny, ale i ostatní, tzv. minor HLA, nebo non-HLA antigeny

v imunitní odpovědi se uplatňuje jak buněčná, tak i humorální složka imunitní odpovědi

buněčná: jedná se o reakci CD8+ lymfocytů, které jako efektorové buňky dokážou přímo ničit struktury štěpu.

Cytotoxické lymfocyty mohou být aktivovány 2 způsoby:

- přímo: T-lymfocyty příjemce přímo rozpoznají cizí HLA molekuly exprimované buňkami štěpu a reagují cytotoxicky. Hostitel rozpoznává HLA molekuly na povrchu antigen prezentujících buněk transplantátu. Za nejvýznamnější induktory imunitní rejekční reakce se považují intersticiální dendritické buňky v transplantované tkáni.
- nepřímo: spočívá ve využití vlastních hostitelských antigen prezentujících buněk pro rozeznání cizích antigenů a stimulaci vlastních efektorových buněk.

humorální: má rovněž dvě formy:

- pokud hostitel má protilátky proti dárce ještě před transplantací – u tzv. hyperakutní rejekce, hotové protilátky příjemce bezprostředně po transplantaci reagují s HLA antigeny štěpu.
- vznik nových protilátek navozen antigeny dárce. V tomto případě jsou protilátky zaměřeny zejména proti cévám transplantátu a rozvíjí se tzv. rejekční vaskulitida

podle časového průběhu a morfologie rozeznáváme tři základní druhy odhojovací reakce:

- hyperakutní odhojovací reakce
- akutní odhojovací reakce
- chronická odhojovací reakce

Hyperakutní rejekční reakce

- nastává během několika minut až hodin po transplantaci.
- obvykle v průběhu několika minut po napojení cév příjemce dochází k rychlému trombotickému uzávěru cév štěpu.
 - příčinou je destrukce jeho endotelu preexistujícími protilátkami proti antigenům endotelu a aktivací komplementu.
 - poškozené endoteliální buňky uvolňují von Willebrandův faktor (který podporuje adhezi destiček a jejich agregaci) a zároveň ztrácejí povrchový heparan sulfát (přirozený aktivátor antitrombinu) ▪ obnažená bazální membrána cévní intimy obsahuje proteiny, které aktivují destičky.
 - v transplantovaném orgánu dochází k ireverzibilnímu ischemickému poškození.
- hyperakutní reakce jsou většinou způsobené preexistujícími IgM protilátkami příjemce pravděpodobně proti bakteriálním glycidům, které zkříženě reagují s aloantigenem, např. antigenem skupiny ABO. ABO typizace a sladění dárce a příjemce je důležitým předtransplantačním úkonem.
- v současné době jsou hyperakutní reakce zprostředkované méně známými a definovanými antigeny.
- další příčinou může být senzibilizace příjemce mnohočetnými transfuzemi nebo těhotenstvími. Ta je však v těchto případech způsobená převážně protilátkami IgG.
- testováním recipientů na tyto protilátky je výskyt hyperakutní reakce minimalizován.
- hyperakutní odhojení štěpu je také jednou z hlavních překážek xenotransplantaci
- na tkáňové úrovni má charakter typický pro Arthusovu reakci. Dochází k nahromadění neutrofilů v okolí arteriol, v ledvinách v okolí glomerulů a peritubulárních kapilár.
- ve stěně cév lze prokázat depozita imunoglobulinů a komplementu, endotel je poškozen a v lumen je možné prokázat destičkové tromby.
- Postupně se tyto změny rozšiřují na okolí a jsou intenzivnější. Parenchym transplantovaného orgánu podléhá nekróze a přestává být funkční.

Akutní rejekční reakce

- rozvíjí se náhle během několika dnů až měsíců, vzácně i let, po transplantaci.
- morfologické změny charakterizuje:
 - nekrotizující vaskulitida s neutrofilní infiltrací charakterizovaná nekrózou endotelových buněk
 - v intersticiu rozsáhlé lymfocytární infiltráty. Infiltrující lymfocyty ovlivňují destrukci okolních buněk štěpu různými efektorovými mechanismy (např. cytolyzou způsobenou cytotoxickými lymfocyty a NK-buňkami), výsledkem je nekróza parenchymatozních buněk (popřípadě též v ledvinných tubulech)

Chronická rejekční reakce

- histologicky se jedná o fibrózu se ztrátou normální orgánové struktury štěpu.
- pravděpodobnou příčinou je hojení akutní buněčné nekrózy (v mnohých případech však akutní nekróza nepředchází chronickou rejekcí).
- infiltrující aktivované makrofágy produkují růstové faktory pro mezenchymální buňky.
- fibróza může být také reakcí na chronickou ischemii štěpu.
- akcelerovaná ateroskleróza štěpu (graftová ateroskleróza“).

- způsobena hyperproliferací hladkých svalových buněk cévní intimy.
- Vytváří se během několika měsíců po transplantaci ledvin nebo srdce.
- Proliferace buněk hladkých svalů cévní intimy může představovat zvláštní formu reakce pozdní přecitlivělosti, při které aloantigenem aktivované leukocyty v cévní stěně produkují růstové faktory buněk hladkých svalů. Riziko této komplikace zvyšuje infekce cytomegalovirem (CMV).

Reakce transplantátu proti hostiteli (graft versus host disease)

jejím podkladem je přítomnost imunokompetentních buněk dárce v podaných buňkách (štěpu). Tato reakce poškozuje různé tkáně příjemce, včetně jeho cévního systému. Může mít akutní nebo chronický charakter a různý stupeň závažnosti.

orgán dárce obsahuje takřka vždy určité množství jeho imunokompetentních buněk. Tyto reakce však jsou při orgánové transplantaci velmi mírné a na rozdíl od transplantace krvetvorné tkáně nepředstavují pro příjemce riziko.

kostní dřeň však obsahuje značné množství imunokompetentních buněk. Cytotoxické T-lymfocyty dárce rozeznávají tkáně příjemce jako cizí a napadají především epitel kůže (zčervenání, při chronickém průběhu fibrotizace), střeva (ulcerace, krvavé průjmy) a játra (žloutenka z destrukce žlučových). Objevují se horečky a pacienti jsou náchylní k různým oportunním infekcím.

Strategie prevence a léčby odhojení transplantátu

při alogenní transplantaci jedinci s normální funkcí imunitního systému dochází téměř vždy k odhojovací reakci. prevence a léčba odhojovací reakce je proto nedílnou součástí transplantační terapie.

zamezení, popř. oddálení odhojení se může dosáhnout:

- ovlivněním příjemcova imunitního systému (imunosupresi)
- snížením imunogenicity alotransplantátu
- v ideálním případě kombinací obou přístupů.

ovlivnění imunitního systému příjemce

- farmakologická imunosuprese se dosahuje kortikosteroidy, antimetabolity, cyclosporinem A aj.
- protilátkami proti povrchovým antigenům T-lymfocytů (anti-lymfocytární globulin). Protilátky se naváží na povrch T-lymfocytů, aktivují komplement a dochází k cytolyze, případně blokují adhesivní molekuly a omezují infiltraci štěpu aloreaktivními lymfocyty. Samy však vyvolávají tvorbu protilátek, a proto nemohou být používány dlouhodobě.
- Indukce tolerance proti antigenu štěpu (perorálním, intravenózním, intrathymickým podáním aloantigenů, eliminací kostimulačních signálů v primární imunitní odpovědi) jsou v současné době ve stadiu preklinických pokusů.

snížení imunogenicity alotransplantátu

- omezení alogenních antigenních rozdílů dárce a příjemce
 - ABO typizace se zpravidla provádí u všech transplantací

- HLA typizace se rutinně provádí u transplantace ledvin, které je možné déle skladovat a příjemci mohou být dlouhodobě dialyzováni. U transplantací srdce a jater je limitujícím faktorem zdravotní stav příjemce a omezená životnost orgánů ex vivo.
- eliminace antigen prezentujících buněk v transplantátu. Tato metoda byla úspěšně použita u laboratorních hlodavců, nebyla však dosud prokázána její efektivita u lidí a ostatních primátů.

Transplantace orgánů

Transplantace ledvin

je prováděna od roku 1950.

u transplantace ledvin je rutinně prováděna AB0 a HLA-A, -B, a -DR typizace. Typizace lokusu -C se většinou neprovádí stejně jako -DQ a -DP.

přežívání transplantátů je závislé na adekvátní imunosupresi. To představuje klinický problém, protože pacienti po imunosupresi jsou více náchylní k infekcím a mají zvýšenou náchylnost k tvorbě určitých tumorů.

Častěji se vyskytuje B-buněčný lymfom, asociovaný s infekcí virem EBV, skvamózní kožní karcinom asociovaný s lidským papilomavirem, Kaposiho sarkom asociovaný s infekcí lidským herpes virem (HHV8).

hlavním cílem imunosupresivní léčby u transplantovaných jedinců je inhibice funkce cytotoxických lymfocytů, proto není překvapující zvýšená náchylnost k virovým infekcím, v jejichž potlačení hrají cytotoxické T-lymfocyty významnou úlohu.

hyperakutní rejekce

- ledvina je zduřená, cyanotická, histologicky zjišťujeme nekrotizující vaskulitidu s fibrinovými a trombocytárními uzávěry drobných cév včetně glomerulárních kliček. ⚡ akutní rejekce
- objevuje se v různém časovém údobí po transplantaci, časté jsou opakované ataky vedoucí k postupnému zhoršování funkce štěpu. Makroskopický obraz není nápadný.
- mikroskopicky - intersticiální infiltrát tvořený lymfocyty (s převahou cytotoxických T lymfocytů), makrofágy a plasmocyty. Projevem aktivity rejekčního děje je tzv. tubulitis, pronikání lymfocytů přes bazální membránu mezi epitelie tubulů. Kromě této „celulární rejekce“ se setkáváme i se známkami poškození cév („vaskulární rejekce“). Dochází k pronikání lymfocytů do stěny arterií, deskvamaci endotelu a v nejtěžších případech k imunokomplexovému vaskulárnímu poškození s trombózami a fibrinoidní nekrózou stěn zejména drobných arterií a arteriol.

chronická rejekce

- je po různě dlouhé době a v různém stupni přítomna ve většině transplantovaných ledvin.
- zčásti je způsobena opakovanými atakami akutní rejekce.
- morfologicky se projevuje zejména ztlustěním intimy arterií a arteriol s následnou ischemizací parenchymu, vedoucí k progresivnímu úbytku tubulů a intersticiální fibróze.

Transplantace jater

Indikacemi k transplantaci jater jsou v dospělosti

- alkoholické cirhózy
- cirhózy v souvislosti s virovými hepatitidami
- biliární cirhózy a autoimunní hepatitidy

- metabolické vady, akutní stavy včetně otrav a různá vzácná onemocnění.

při transplantaci jater jsou z těla příjemce odstraněna nemocná játra a na stejné místo jsou nařita játra dárce. jde o poměrně komplikovaný výkon s mnoha anastomózami; nařity musí být všechny anastomózy na přítoku do jater (arterie, žíla, žlučovod) i žíly na odtoku.

u dospělých se většinou používají celá játra kadaverózního dárce přibližně stejné postavy, jako je konstituce příjemce. U malých příjemců lze použít část jater.

v ČR se transplantace jater provádějí v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie (CKTCH) v Brně a v pražském Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM). Výsledky přežívání v IKEM jsou následující: jednoroční přežívání pacientů činí 90 %, pětileté 82 % a desetileté 74 %.

Transplantace kostní dřeně

transplantace kostní dřeně nevyžaduje chirurgický zákrok při podání transplantátu.

základem transplantace je transfuze buněk kostní dřeně (nebo krvevorných kmenových buněk získaných z krve) do krevního oběhu příjemce. Ta zabezpečí uchycení a funkci jednotlivých krvevorných kmenových buněk v krvevorné tkáni příjemce.

štěp se získává buď přímo z kostní dřeně nebo v současné době častěji po medikamentózní mobilizaci hemopoetických progenitorových buněk separací z periferní krve.

jejími specifickými problémy je předtransplantační příprava příjemce, která má jednak zabezpečit přijetí štěpu a často také potlačit onemocnění krvevorné tkáně.

předtransplantační příprava příjemce může zahrnout celotělové ozáření ionizujícím zářením dávkou okolo 10 Gy a podání cytostatik ve vysokých dávkách.

přípravný režim buď zcela zničí původní krvevornou (myeloablativní režim), nebo vede k výrazné imunosupresi až imunoablacii (nemyeloablativní režim, režim s redukovanou intenzitou) a připraví ve dření prostředí pro uchycení štěpu (engraftment).

podle původu štěpu se rozlišuje transplantace autologní, alogenní a výjimečně syngenní, kdy je dárce jednovaječné dvojče.

- autologní transplantace
 - pacientovi se převádějí vlastní hematopoetické kmenové buňky odebrané při remisi nebo alespoň ve fázi minimální aktivity základního onemocnění.
 - autologní transplantace sama o sobě neléčí základní onemocnění, ale umožňuje použít velmi intenzivní myelotoxický léčebný režim, který kromě působení na nádor fatálně poškozuje původní krvevornou.
 - rizikem je možnost, že štěp obsahuje i patologické buňky léčeného onemocnění.
 - součástí terapie některých agresivních lymfomů a plazmocytárního myelomu. Méně často se používá u akutních myeloidních leukémií a vzácně u některých nehematologických solidních nádorů.
- alogenní transplantace
 - podání krvevorných buněk jiného člověka.
 - dárce může být příbuzný (nejčastěji sourozenec), nebo nepříbuzný - ideálně se shodou ve všech deseti molekulárně sledovaných antigenech I. a II. třídy HLA.
 - jako haploidentický dárce se označuje rodič nebo potomek.
 - oproti autologní transplantaci nehrozí, že by byl štěp kontaminován patologickými buňkami.

- štěp obvykle obsahuje dárcovské lymfocyty, které rozpoznávají (a imunitními mechanismy ničí) přežívající nádorové buňky, což se označuje jako reakce štěpu proti nádoru (graft versus tumor, GVT), resp. reakce štěpu proti leukémii (graft versus leukemia, GvL).
- odvrácenou stranou tohoto mechanismu je poškození orgánů a tkání příjemce - reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease, GvHD).
- je indikována zejména u akutních i chronických leukémií a u pokročilého myelodysplastického syndromu. Z nenádorových indikací přichází do úvahy např. těžká aplastická anémie včetně vrozených poruch krvetvorby.

komplikace

- komplikace jsou při transplantaci kostní dřeně pravidlem.
- než dojde k obnově krvetvorby (v řádu týdnů) je pacient těžce pancytopenický a je ohrožen infekcemi při leukopenii a krvácením při trombocytopenii.
- febrilní neutropenie
 - nejčastějším projevem infekčního onemocnění, kdy se nedaří prokázat zdroj infekce ani patogen
 - může velmi rychle (i během hodin) vést k rozvoji septického šoku s vysokou mortalitou.
 - pokud se podaří prokázat infekční agens, může jít o bakterie G+ (stafylokoky, enterokoky) i G- (pseudomonády, klebsiely), mykózy (kandidy, aspergily, mukor), pneumocysty či viry (obávaná je zejména reaktivace cytomegalovirové infekce). U těchto pacientů se lze setkat i se vzácnými kmeny, pravidelně je infekce způsobena různou kombinací patogenů.
- protože intenzivní chemoterapie postihuje všechny dělící se buňky, závažnou komplikací je i postižení sliznic trávicího traktu.
- postižení jater způsobené poškozením endotelu při přípravném režimu se projevuje jako venookluzivní nemoc (nově syndrom obstrukce sinusoid).
- pozdními komplikacemi je postižení ledvin s hemolyticko-uremickým syndromem, plicní fibróza, neurologické a psychické poruchy, infertilita a další.
- pro ztrátu paměťové imunity je nezbytné přeočkování.
- obávanou komplikací je rozvoj sekundárních malignit.

Transplantace plic

může být jednostranná, oboustranná, nebo je výkon spojen s transplantací srdce

indikováni pacienti s respirační insuficiencí při destrukci plicního parenchymu z mnoha důvodů

- CHOPN
- cystická fibróza
- idiopatická plicní fibróza
- lymfangioleiomyomatóza
- může jít i o akutní respirační selhání po proběhlých infekčních onemocněních.

akutní rejekce

- perivaskulární infiltráty z malých lymfocytů, plazmatických buněk, makrofágů a eozinofilních granulocytů.
- v nejtěžších případech zánět postihuje též okolní alveoly a vytváří se obraz difúzního alveolárního poškození (ARDS).

chronická rejekce

- typickým obrazem je bronchiolitis obliterans, která je charakterizována zánětem bronchiolů s různým stupněm fibrózy.
- v dalších fázích může docházet k prorůstání granulační tkáně do lumen bronchiolů s koncentrickou stenózou stěny bronchiolů a vývojem obrazu konstriktivní bronchiolitidy.

u pacientů s dlouhým přežíváním štěpů je nejčastější komplikací přítomnost četných pozánětlivých bronchiektazií, které mohou být špatně prokrvovány, stagnuje v nich hlen a mohou být zdrojem rekurentních plicních infekcí.

relativně častěji se u pacientů po transplantaci plic rozvíjí lymfoproliferativní onemocnění B i T řady, a to v souvislosti s nekontrolovanou proliferací EBV infikovaných lymfocytů při reaktivaci latentní infekce v rámci trvalé imunosuprese.

Transplantace srdce

je poslední možnou léčebnou metodou refrakterního selhání srdce v případech, kdy již byly vyčerpány veškeré dostupné terapeutické možnosti. ⚡ nejčastějšími indikacemi jsou

- konečné stadium chronické ICHS ➡ dilatovaná kardiomyopatie.

prováděny jsou jednak

- heterotopní transplantace, kdy je vlastní srdce ponecháno in situ; tento přístup má lepší výsledky
- ortotopní transplantace, v rámci kterých je ze srdce ponechána pouze část síní s ústími velkých žil a SA uzlem a zbytek je resekován

v ČR bylo v roce 2017 provedeno 75 transplantací srdce. Čekací doba na transplantaci srdce se pohybuje kolem jednoho roku. Transplantace u nemocných v kritickém stavu jsou rizikové, měly by být prováděny až po stabilizaci stavu, což umožňuje dočasná implantace mechanické srdeční podpory, která překlenuje období od selhání do nalezení vhodného dárce. ⚡ akutní rejekční reakce

- rozvíjí se obvykle do 6 měsíců od operace až u poloviny operovaných
- nejčastější formou akutní rejekce je buněčná rejekce, ta je charakteristická přítomností intersticiálního lymfocytárního infiltrátu a poškozením kardiomyocytů.
- další formou rejekce je humorální rejekce, která je spojována s horším přežíváním štěpu. Pro tento typ rejekce jsou typická depozita imunoglobulinů a složek komplementu (zejm. C4d, event. C3d nebo C1q) v kapilárách prokazatelná při imunofluorescenci.
- rozvoj rejekční reakce je možné sledovat pouze prostřednictvím opakovaných endomyokardiálních biopsií (během prvního roku po transplantaci jich je provedeno standardně 13).
- prevence rejekce spočívá v imunosupresivní léčbě, která je zatížena rizikem čtenějších infekcí a vzniku lymfoproliferací a kožních nádorů. ⚡ chronická rejekce
- v pozdním období po operaci (více než rok)
- v podobě zvláštní formy koronární aterosklerózy v tepnách graftu, především těch menšího kalibru.
- jedná se o imunologicky podmíněnou reakci vedoucí k myointimální proliferaci, která způsobuje koncentrické zúžení postižených
- tato změna se vyskytuje asi u poloviny graftů po 5 let od transplantace a téměř u všech po 10 letech.
- vzhled k tomu, že transplantované srdce je denervované, nevznikají ani při těžké insuficienci koronárního řečiště s ischemií myokardu anginózní bolesti.
- stav koronárního řečiště musí být pravidelně kontrolován koronarograficky.

až 90 % osob přežívá 1 rok po transplantaci, 75 % přežívá více než 5 let a téměř 60 % více než 10 let.

transplantace je obecně indikována u případů, kde je pravděpodobnost dvouletého přežití při konzervativní léčbě nižší než 50 %.

19. Autoimunní choroby (přehled, společné znaky, nálezy místní a celkové).

Imunitní tolerance a mechanismy vedoucí k autoimunitním onemocněním

Imunitní tolerance se definuje jako stav, ve kterém nedochází k imunitní odpovědi na specifický antigen.

V současné době se tolerance rozděluje na tzv. toleranci centrální a periferní. ⚡ Centrální tolerance

- zahrnuje stav vyvíjející se na podkladě apoptotického zániku lymfocytárních klonů (tzv. klonální delece) zaměřených proti vlastním antigenům během jejich vývoje a zrání v centrálních lymfoidních orgánech (v thymu u T-lymfocytární řady a v kostní dřeni u B-lymfocytární řady).
- Tento zánik však nikdy není úplný a část buněk potenciálně nebezpečných vlastním antigenům perzistuje v organismu v „dřímajícím“ stavu.

Periferní tolerance

- vzniká tím, že autoreaktivní T-lymfocyty, které nějakým způsobem unikly negativní klonální selekci ve thymu, jsou zničeny nebo inhibovány až v periferních tkáních.
- Byly popsány tři potenciální mechanismy, které tento jev mohou způsobit:
 - a) selektivní apoptóza aktivovaných autoreaktivních lymfocytů nesoucích receptor Fas (CD95) po interakci s aktivovanými T-lymfocyty konstitutivně exprimujícími FasL (ligand receptoru patřící do rodiny cytokinů TNF)
 - b) dlouhodobá nebo ireverzibilní funkční inaktivace autoreaktivních lymfocytů způsobená nedostatečnou tvorbou kostimulačních molekul, jako je například CD28;
 - c) periferní suprese autoreaktivních lymfocytů pomocnými (CD4+) T-lymfocyty.

Imunitní tolerance vůči autologním antigenům je velmi důležitá pro zachování normální funkce organismu. K rozvoji autoimunitních chorob dochází při selhání mechanismů zajišťujících imunitní toleranci.

Selhání imunitní tolerance

Existuje řada vzájemně se kombinujících defektů imunitní tolerance, které mohou vést k projevům autoimunitních chorob.

Navíc se v jejich patogenezi mohou uplatňovat nejen faktory imunity, ale i faktory genetické a mikrobiální.

Imunitní faktory se obvykle zapojují v počátečních fázích patogeneze.

Současné poznatky nasvědčují tomu, že jde jen o poruchy periferního typu imunitní tolerance.

Genetické faktory autoimunity

- O vlivu genetických faktorů svědčí nejen častý familiární výskyt některých autoimunitních onemocnění, jako jsou systémový lupus erythematosus, některé typy hemolytických anémií či thyreoiditid, ale i prokázaná spojitost některých autoimunitních chorob s typickým fenotypem antigenů HLA.
- Příkladem je vazba mezi výskytem antigenu HLA-B27 a ankylozující spondylitidou (spondyloartritidou).

Mikrobiální faktory autoimunity

- Hlavní příčinou je obvykle antigenní příbuznost povrchových mikrobiálních struktur s povrchovými antigenními strukturami některých typů buněk nebo jejich produkty (tzv. zkřížená imunoreaktivita).
- Někdy se zase uplatňuje vliv zánětu a následné nekrózy tkáně vedoucí k náhlému uvolnění velkého množství kostimulačních molekul rušících navozenou imunitní toleranci
- účinek některých mikrobiálních součástí či produktů působících jako tzv. superantigeny, které aktivují všechny imunokompetentní (do imunitní reakce zapojené) buňky, včetně buněk potenciálně autoreaktivních

Obecné projevy autoimunitních onemocnění

Mezi morfologické a klinické projevy autoimunity obecně patří destrukce určitých typů buněk, s tím spojená atrofie orgánů a tkání spolu s fibrózou či anémií, dále kulatobuněčné infiltráty v okolí cév nebo buněčných struktur s funkcí žláz s vnitřní nebo zevní sekrecí, poruchy funkce krevního řečiště v různých orgánech a některé další, méně časté příznaky.

Při vývoji autoimunitních onemocnění mohou být poškozeny

- buď jen buňky jednoho určitého orgánu (orgánově specifická autoimunitní onemocnění),
- nebo se jedná o systémové či multisystémové poškození organismu (generalizovaná autoimunitní onemocnění).

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

Goodpastureův syndrom

- Vytváří se po generování protilátek typu IgG proti kolagenu typu IV bazální membrány ledvinných glomerulů a plicních alveolů a jejich navázání spolu s komplementem na tyto struktury.
- Dochází k poškození bazálních membrán za účasti granulocytů, což vede k příznakům nefritidy nebo plicního poškození s hemoragiemi.

Perniciózní anémie

- Jde o blokádu vstřebávání vitamínu B12 s projevy jeho nedostatku, způsobenou protilátkami proti tzv. vnitřnímu Castleovu faktoru (neurologické příznaky vznikají na podkladě poruchy syntézy neuronálních lipidů a myelinu).
- Současně se u většiny pacientů vyvíjí destrukce žaludeční sliznice podmíněná protilátkami proti parietálním žaludečním buňkám vedoucí k tzv. chronické atrofické gastritidě
 - vyhlazení žaludeční sliznice, atrofie žlázek žaludečního fundu se ztrátou parietálních i hlavních buněk a snížení až úplné vymizení kyselý žaludeční sekrece.
 - ve sliznici přibývá pohárkových buněk secernujících kyselý hlen obdobný jako v tlustém střevě (tzv. kolická metaplasie).
- Při delším trvání se u většiny pacientů objevuje demyelinizace zadních a laterálních míšních provazců způsobující spastickou paraparézu, senzorickou ataxii a parestezie. V kostní dřeni jsou projevy megaloblastické anémie.

Autoimunitní hemolytická anémie

- Nastává po reakci protilátek s antigeny vlastních erytrocytů s následným zničením takto stigmatizovaných buněk.
- Může se jednat o protilátky závislé na teplotě (např. tzv. tepelné protilátky reagující při teplotě 37 °C, nebo tzv. chladové aglutininy reagující při nízké teplotě např. na periférii končetin).
- Podobná reakce může vznikat proti granulocytům (autoimunitní granulocytopenie) nebo megakaryocytům a trombocytům (autoimunitní trombocytopenie).

Pemphigus vulgaris

- Pemphigus vulgaris je kožní onemocnění, při kterém vznikají protilátky proti desmosomům, čímž dochází k rozvolnění mezibuněčných spojení v epidermis a tvoří se intraepitelové puchýře.

Myasthenia gravis

- Jde o poruchu přenosu neuromuskulárního vzruchu po vytvoření protilátek proti acetylcholinovým receptorům neuromuskulárních plotének svalových buněk s příznaky svalové slabosti.

Gravesova nemoc (Basedowova struma)

- je způsobena stimulačním účinkem protilátek navázaných na receptor TSH (hormonu stimulujícího thyroideu) na povrchu epitelových buněk štítné žlázy.
- Dochází k nadprodukci thyreoidních hormonů (hyperthyroidismus, tyreotoxikóza) vedoucí k projevům zvýšeného β -adrenergního tonusu a metabolismu (zvýšená teplota, třes, tachykardie, srdeční palpitace, pocení, hubnutí, exoftalmus).
- Štítná žláza je obvykle oboustranně zvětšena v důsledku difúzní hyperplazie i hypertrofie folikulárních buněk. Někdy dochází k tvorbě drobných papil čnějících do lumen folikulů, koloid je světlý se zubatými okraji

Hashimotova thyreoiditida

- Protilátky proti thyreoglobulinu, koloidu nebo mikrosomální složce způsobují atrofii sekreční složky štítné žlázy a hypothyroidismus.
- Současně dochází k difúznímu zvětšení žlázy způsobenému infiltrací tkáně lymfocyty a plazmocytů. Typickým znakem je formování velkých aktivovaných zárodečných center (tzv. struma lymphomatosa)
- Pouzdro žlázy bývá neporušené, folikulární buňky jsou někdy transformovány na oxyfilní Hürtleho buňky.

Reiterův syndrom

- Navazuje na předchozí uretritidu vyvolanou chlamydiemi nebo enteritidu vyvolanou yersiniemi, shigelami či salmonelami.
- Obvykle následuje monoartikulární artritida.
- Charakterizuje se často triádou příznaků (uretritida, artritida bez zvýšení protilátek v séru a konjunktivitida).
- Předpokládá se, že základem onemocnění je autoimunitní reakce proti vlastnímu pojivu.

Další onemocnění u kterých se předpokládá možná autoimunitní příčina

- zánětlivá střevní choroba (ulcerózní kolitida a Crohnova choroba)
- chronická aktivní hepatitida,
- primární biliární cirhóza,
- nefrotoxická (membranózní) glomerulonefritida (protilátka proti glomerulární bazální membráně),

- některé typy infertility (protilátky proti spermiím, které pak nejsou schopny proniknout cervikálním hlenem),
- diabetes mellitus 1. typu (protilátky proti dekarboxyláze glutamové kyseliny v B-buňkách ostrůvků pankreatu - možná zkřížená imunoreaktivita s virem coxsackie),
- roztroušená skleróza/autoimunitní encefalomyelitida (aberrantní interakce buněk Th1 s bazickým proteinem myelinové pochvy).

Generalizovaná autoimunitní onemocnění

Systemový lupus erythematoses

- postihuje desetkrát častěji ženy.
- multifaktoriální onemocnění, souvisí se selháním mechanismů imunitní tolerance.
- na jeho vzniku se podílejí genetické, hormonální a vnější vlivy.
- nejčastěji bývají postiženy pohybový aparát (především klouby), kůže, ledviny a srdce.
- patogeneze se účastní:
 - protilátky proti dvouvláknové DNA a dalším jaderným komponentám (tzv. antinukleární protilátky)
 - protilátky proti buněčným organelám, povrchovým antigenům krevních buněk ▪ protilátky proti jiným imunoglobulinům (IgG) a imunokomplexům.
- antinukleární protilátky ovlivňují typický vzhled fagocytujících buněk (neutrofily, makrofágy), které mají poškozenou jadernou morfologii – ztráta normální struktury chromatinu s homogenním barvením hematoxylinem. Takové buňky se označují jako LE-buňky (lupus erythematoses buňky).
- morfologické změny jsou výsledkem reakce organismu na depozita komplexů protilátek v krevních cévách, ledvinách, pojivové tkáni a kůži.
 - charakteristická je akutní nekrotizující arteritida a arteriolitida s depozity fibrinoidu v cévní stěně, vedoucí ke ztlustění stěny a obliteraci lumen.
 - „motýlovitý“ exantém v obličeji a erythematózní skvrny na kůži v různých lokalizacích, u starších lézí s atrofickými změnami a jizvením. Jejich příčinou je fibrinoidní degenerace a ukládání mukoidních substancí na hranici epidermis a koria ➡ dalšími příznaky mohou být:
 - fotosenzitivita, výskyt slizničních vředů v orální a nazofaryngeální oblasti,
 - postižení kloubů (artritida spojená se zduřením synovie a její fibrinoidní a mukoidní degenerací),
 - postižení ledvin spojené s proteinurií (různé glomerulonefritidy a vaskulitidy),
 - fibrinózní perikarditida a pleuritida,
 - verukózní endokarditida (Libmanova-Sachsova),
 - ložisková myokarditida spojená s fibrinoidní nekrotizací,

- různé neurologické příznaky podmíněné někdy výše zmíněnou vaskulitidou nebo tvorbou protilátek proti proteinům synaptické membrány,
- hemolytická anémie s retikulocytózou, leukopenie a trombocytopenie,
- lymfadenitida s aktivací zárodečných center,
- aktivace bílé pulpy sleziny s výskytem tzv. cibulovitých arterií
- zvětšení jater s lymfocytárními infiltráty v periportálních polích.

Současný výskyt příznaků systémového lupus erythematoses, systémové sklerózy (sklerodermie) a polymyozitidy se v současné době označuje společným názvem smíšená choroba pojiva (mixed connective tissue disease). Shrnutí do jediné nozologické jednotky je odůvodněno velmi dobrou prognózou této trojkombinace, protože dobře reaguje na léčbu kortikosteroidy a jen výjimečně při ní dochází k poškození ledvin.

Revmatoidní artritida

- někdy označována jako primární progresivní polyartritida
- jde o časté onemocnění projevující se jako nehnisavý chronický zánět synovie menších kloubů na končetinách s tvorbou revmatoidních uzlů a destrukcí kloubní chrupavky.
- vzniká u geneticky predisponovaných pacientů (zejména žen středního věku).
- v séru bývá prokazatelný tzv. revmatoidní faktor (protilátky typu IgM proti denaturovanému IgG).

Sjögrenův syndrom

- vyskytuje se jednak jako samostatná jednotka a jednak ve spojení s jinými autoimunitními onemocněními.
- vývoj protilátek proti komponentám buněk vývodů slinných a slzných žláz, méně často rovněž proti buňkám exokrinních žláz v dýchacím, trávicím nebo genitálním ústrojí.
- typickým příznakem tzv. sicca syndrom = suchost v ústech a očních spojivkách (xerostomie a keratoconjunctivitis sicca).
- morfologické změny zahrnují:
 - atrofii a postupnou fibrotizaci slinných a slzných žláz
 - jejich periduktální a perivaskulární lymfocytární infiltraci
 - v rozvinutých případech zánětlivá infiltrace a eroze až ulcerace rohovky a ústní a nosní sliznice s atrofií.
 - přibližně u čtvrtiny nemocných se mohou vyskytovat lymfocytární infiltráty a další změny na kůži, v plicích, ledvinách (obvykle se nepozoruje poškození glomerulů jako u LE, ale spíše poškození tubulů s obrazem tubulointersticiální nefritidy), svalch a CNS.
- typickým sérologickým markerem tohoto onemocnění jsou:
 - protilátky proti ribonukleoproteinům (u více než 90 % nemocných) ▪ antinukleární protilátky (50–80% nemocných) ▪ revmatoidní faktor (75 % nemocných).
- podle některých hypotéz může být spouštěcím impulsem tohoto onemocnění infekce některými viry (EBV, HIV-1, HTLV-1).
- odhaduje se, že pacienti s tímto syndromem mají 40násobně zvýšené riziko vývoje maligního lymfomu, nejčastěji B-lymfomu marginální zóny.

Sklerodermie

- onemocnění charakterizované sklerózou (difúzní fibrózou) kůže i fibrózou různých jiných orgánů
 - lokalizovaná forma – při izolovaném kožním výskytu
 - difúzní forma – difúzní postižení kůže spolu s postižením orgánových systémů (jícen, střevo, ledviny, srdce, plíce a svaly).
- v patogenezi onemocnění se kromě autoimunitních faktorů uplatňují i cévní abnormity (mikrovaskulární choroba), které společně vyvolávají výraznou fibrózu.
- autoimunitní reakce na dosud neznámý antigen vyskytující se v kůži či dalších orgánech podporuje v zánětlivých buňkách tvorbu mediátorů, které podněcují fibroblasty k produkci kolagenu a dalších proteinů extracelulární matrix, např. fibronektinu.
- u pacientů nalézáme známky endotelového poškození a zvýšenou agregační schopnost krevních destiček.
- morfologické změny v kůži
 - v počátečním stadiu edém podkoží a perivaskulární lymfocytární infiltrát
 - zduření a eozinofilní degenerace vláken kolagenu, ztluštění bazální membrány arteriol a malých arterií spolu s poškozením jejich endotelu a částečným uzávěrem.
 - tato počáteční fáze je posléze vystřídána postupujícím ztvrdčováním kůže, někdy s kalcifikací a atrofií epidermis i kožních adnex. Kožní arterioly a kapiláry mají v tomto stadiu obvykle ztluštěné stěny.
- výsledkem těchto změn je:
 - rigidita kůže, která může způsobovat omezení ohebnosti prstů a neměnný výraz obličeje (kamenná maska).
 - okluzní změny na kožních cévách mohou být příčinou kožních ulcerací a atrofie či dokonce nekrózy terminálních článků prstů, vedoucí až k jejich spontánní amputaci.
- kromě kožních změn se asi u 90% pacientů vyskytují změny na jícnu a střevě. Jícen je obvykle postižen výrazněji než střevo.
 - změny spočívají v atrofii přecházející v těžkou fibrózu hladké svaloviny, lamina propria a submukózy, která způsobuje nepohyblivost jícnu často spojenou s porušením funkce jícnového svěrače a následným gastroezofageálním refluxem.
 - sliznice jícnu může být ztenčena a exulcerována.
 - postižení střeva – atrofické změny, snížení střevních klků až vyhlazením slizničního reliéfu, což někdy bývá provázáno poruchou vstřebávání a malabsorpčním syndromem.
- změny jiných systémů:
 - u 10% případů změny na kloubech a kosterní svalovině (obvykle ve formě hypertrofie a hyperplazie kloubní synovie bez výrazného poškození kloubní funkce a myozitidy),
 - u 60–70 % případů změny na ledvinových cévách (ztluštění stěny drobných arterií způsobené depozity PAS+ materiálu v intimě a její podobnou koncentrickou proliferací jako při maligní nefroskleróze),

- u 50% pacientů vaskulární změny plic vedoucí k plicní hypertenzi a intersticiální fibróze (endotelová dysfunkce, ztlustění stěny cév)
- u 30% pacientů i změny na srdci (ztluštění arteriol v myokardu, fibróza) a perikardu (perikarditida s fibrinovým výpotkem)

Polyarteriitis nodosa

- neinfekční nekrotizující vaskulitida, která postihuje všechny typy cév od arterií, arteriol, vén až po kapiláry, nejčastěji však bývají postiženy muskulární arterie středního kalibru.
- výsledkem autoimunitní reakce proti pojivovým komponentám jsou fibrinoidní nekrózy cévní stěny vedoucí ke vzniku aneurysmat
- perivaskulární infiltráty, v nichž dominují lymfocyty a eozinofilní granulocyty s možnou přítomností neutrofilů

Dermatomyozitida a jiné myopatie

- poměrně heterogenní skupina onemocnění. Do této skupiny se řadí kromě dermatomyozitidy rovněž polymyozitida a myozitida s inkluzními tělísky (inclusion-body myositis).
- zahrnuje patologické stavy, při kterých dochází k poškození kosterní svaloviny imunitními mechanismy.
- Dermatomyozitida
 - jde o kombinaci postižení svaloviny a kůže u dětí i dospělých.
 - typickým příznakem jsou růžové skvrny nebo depigmentace horních víček s otoky periorbitální oblasti následované erytémem oblasti kotníků, kolen a loktů.
 - oboustranné (symetrické) svalové postižení projevující se slabostí především proximálních skupin
 - postižení svaloviny hltanu a jícnu může způsobovat polykací potíže.
 - průvodními stavy mohou být intersticiální plicní fibróza, myokarditida a vaskulitida.
 - o určitém stupni současné imunodeficience svědčí fakt, že u významného procenta pacientů (podle různých pramenů 10–50%) se současně vyskytují nádory.
 - histologické změny
 - poškození endotelu intramuskulárních kapilár s výraznou redukcí jejich počtu, způsobené imunitně podmíněnou vaskulitidou.
 - zánětlivé infiltráty patrné zejména v aktivní fázi onemocnění je možné pozorovat nejen kolem drobných intramuskulárních cév, ale rovněž v perimysiu.
 - nedostatečné prokrvení svalů je pravděpodobně příčinou perifascikulární atrofie svalových vláken a fibrózy, jejichž nález je pro diagnózu dermatomyozitidy důležitý.
 - současně se mohou vyskytovat na některých svalových vláknech nekrotické a regenerační změny.

Polymyozitida

- postihuje podobné svalové skupiny, mohou ji provázet stejné průvodní stavy, avšak kůže zasažena nebývá.

- na rozdíl od dermatomyozitidy však v histologickém obraze nejsou známky vaskulitid a poškození muskulárních cév.
- autoimunitní reakce je přímo zaměřena proti svalovým buňkám a jejím morfoloickým korelátům jsou zánětlivé infiltráty složené z CD8+ T-lymfocytů, lokalizované převážně v endomysiu a kolem svalových vláken s tendencí průniku do nich.
- zároveň je možné pozorovat nekrózu a regeneraci některých vláken.
- může se vyvinout například u osob s maligním nádorovým onemocněním (paraneoplastický syndrom)

Myozitida s inkluzními tělísky

- od obou předchozích se liší asymetrickým postižením převážně distálních svalových skupin (flexorů prstů a zápěstí, extenzorů kolena) u osob staršího věku.
- Rovněž histologické změny jsou příznačné. Spočívají v nálezů perimysialních zánětlivých infiltrátů společně s výskytem charakteristických vakuol s bazofilními granuly uvnitř svalových buněk, které mohou obsahovat amyloid. Typické cytoplazmatické a intranukleární inkluze sestávající z filament je možné pozorovat pomocí elektronového mikroskopu

20. Imunodeficiencie (etiologie, patogeneze, komplikace).

⌘ imunitní nedostatečnost se dělí na:

- vrozenou (primární) - téměř vždy ji způsobuje genetický defekt
- získanou (sekundární) - je průvodním znakem jiného onemocnění, jako jsou různé infekce, léčba cytostatiky a imunosupresivy, ozáření, stárnutí, malnutrice a podobně

Vrozená imunitní nedostatečnost

⌘ z celkové incidence primárních imunodeficiencí, které postihují 1 z 2000 živě narozených dětí, představují největší část imunodeficiencie protilátkové (asi 70%) následované buněčnými a smíšenými (15-20%), fagocytárními (10%) a komplementovými (1-2%). Ostatní typy jsou velmi vzácné.

Humorální (protilátkové) imunodeficiencie

poruchy charakterizované nedostatečnou nebo nadbytečnou tvorbou protilátek (imunoglobulinů).

pacienti s těmito defekty humorální imunity trpí zejména infekcemi způsobenými bakteriemi (streptokoky, stafylokoky, hemofily, atypické mykobakterie), vzácněji viry (enteroviry, herpetické viry)

Brutonova agamaglobulinémie

- defekt genu chromosomu X, kódujícího tyrosinovou kinázu Btk (Bruton tyrosine kinase) účastnící se signální dráhy proteinu BCR (receptor pro antigen B-lymfocytů), který řídí vyžívání B-lymfocytů.
- v podstatě dochází k zastavení normální diferenciace B-lymfocytů na plazmocyty a nedochází k tvorbě funkčních protilátek (tvoří se jen těžké řetězce imunoglobulinů, lehké řetězce se nevytvářejí).
- postihuje převážně jedince mužského pohlaví, avšak existují i vzácné formy postihující dívky.
- incidence se pohybuje kolem 5 / 1milion obyvatel.
- mezi morfologické příznaky patří
 - atrofie tonzil a uzlin, ve kterých chybějí reakční centra
 - v cytoplazmě B-lymfocytů lze prokázat jen těžké řetězce Ig, lehké řetězce chybějí
 - thymus je normální, stejně jako je normální počet prekurzorů B-lymfocytů v kostní dřeni
 - počet periferních lymfocytů je snížen, plazmocyty chybějí
- mezi klinické projevy onemocnění patří opakované bronchitidy a bronchopneumonie, sinusitidy, otitidy a konjunktivitidy, popřípadě pyodermie.
- závažnou komplikací je vznik bronchiektázií s následnou plicní fibrózou a plicní hypertenzí.

Autosomálně recesivně dědičná agamaglobulinémie

- vyvolaná mutacemi genů kódujících buď přímo protein BCR, nebo jiné komponenty důležité pro vyžívání B-lymfocytů, které se nacházejí na jiných chromosomech, než je chromosom X.
- klinické i laboratorní příznaky jsou však shodné s Brutonovou agamaglobulinémií.

Selektivní deficit IgA (IGAD)

- u nás nejčastější imunodeficience.
- postižení mají velmi nízké (maximálně 0,05 g/l) nebo nulové hladiny sérového i sekrečního IgA
- primární defekt leží na úrovni diferenciaci B-lymfocytů tvořících IgA. Předpokládá se, že defekt leží na úrovni kmenových buněk, protože se zjistilo, že může být přenesen transplantovanou kostní dření.
 - jsou známy případy, kdy pacienti s IGAD obdrželi transfúzi krve s normálním IgA, na který reagovali těžkou anafylaktickou reakcí.
- IgA je odpovědný za slizniční imunitu, která může být částečně zprostředkována i sekrečním IgM. Proto často bývá tento deficit bez klinických příznaků.
- u některých osob se však projevuje častými infekcemi horních dýchacích cest, zejména v dětství.
- výskyt deficitu často koinciduje s inhalační alergií, častější než v běžné populaci je rovněž vyšší výskyt autoimunitních chorob a pravděpodobně i nádorů.

Selektivní deficity podtříd imunoglobulinů G (IGGSD) a specifických protilátek (SAD)

- defekty podtříd imunoglobulinů IgG se vyskytují buď izolovaně, nebo společně s deficitem IgA
- projevují se závažnými recidivujícími infekcemi různých systémů, postižena mohou být obě pohlaví.
- v případě specifických protilátek se nejčastěji jedná o poruchu tvorby protilátek proti polysacharidovým antigenům, přičemž celková hladina imunoglobulinů může být normální. Jedinci trpící tímto deficitem jsou náchylní k infekcím mikroorganismy, které mají polysacharidová pouzdra

Hypogamaglobulinémie přechodná a běžná variabilní

- hypogamaglobulinémie přechodná (THI) je někdy familiární se vyskytující defekt, který se projevuje u kojenců opožděnou tvorbou imunoglobulinů. Tento stav se obvykle spontánně upraví, příčina není známa.
- hypogamaglobulinémie běžná variabilní (běžná variabilní imunodeficience - CVID) je hypogamaglobulinémie z různých příčin vyskytující se bez predilekční vazby na některé pohlaví.
- společným znakem je pokles hladin všech tříd imunoglobulinů, někdy však jen pokles IgG
- diagnóza je založena na vyloučení všech ostatních známých příčin poklesu tvorby imunoglobulinů
- významná část jedinců trpících tímto deficitem je postižena recidivujícími infekcemi herpetickými viry, enteroviry (včetně meningoencefalitidy) nebo Giardia lamblia (průjemy). Zvýšená je rovněž vnímavost k infekci Helicobacter pylori. Zajímavým a v diferenciální diagnostice často užívaným znakem je, že u pacientů s CVID se prakticky nikdy nevyskytuje infekce Pneumocystis carinii.
- charakteristickým histopatologickým znakem je nález hyperplastických zárodečných folikulů v uzlinách, slezině a střevních Peyerových plátech.
- častý současný výskyt autoimunitních onemocnění (revmatoidní artritida, perniciózní anémie, hemolytická anémie) a zvýšení rizika pro výskyt malignit lymfoidních buněk a karcinomu žaludku.
- běžné je postižení střev, a to typickou nodulární hyperplazií lymfatické střevní tkáně nebo symptomatologií připomínající chronické nespecifické střevní záněty.
- častou neinfekční komplikací je výskyt granulomů v různých orgánech (granulomy v plicích mohou imitovat sarkoidózu, granulomy v játrech mohou vést až k obrazu cirhózy s výskytem jícnových varixů, granulomy ve slezině bývají většinou asymptotické), které zpravidla ustupují po léčbě kortikoidy.
- hypogamaglobulinémie provázená výskytem thymomu se někdy označuje jako Goodův syndrom.

Syndrom nadměrné produkce IgM (HIM)

- poměrně vzácný syndrom, při kterém postižení jedinci mužského pohlaví mají normální nebo zvýšenou produkci IgM při současném deficitu tvorby IgG, IgA a IgE.
- nejčastěji je spojen s defektem ligandu receptoru CD40 (tzv. CD40L), jehož gen leží na chromosomu X. ■ interakce mezi molekulami CD40 a CD40L je nezbytná pro správnou spolupráci lymfocytů B a T při tzv. izotypovém přepnutí (isotype switching) ze syntézy bazálního typu imunoglobulinů IgM na syntézu ostatních tříd imunoglobulinů.
- klinické příznaky tohoto defektu zahrnují recidivující pyogenní kožní infekce, náchylnost k infekcím *Pneumocystis carinii* ap.
- průvodním projevem mohou být rovněž různá autoimunitní onemocnění (autoimunitní neutropenie), která vyvolávají nekrotizující záněty sliznice úst a konečníku, nebo výskyt sklerozující cholangitidy a nádorů žlučových cest a jater.

Buněčné a smíšené imunodeficience

tato skupina imunitních poruch se dělí na těžké smíšené defekty imunity, u kterých dochází k faktické ztrátě T-lymfocytů, a na smíšené defekty imunity, u nichž se projevují různé funkční poruchy T-lymfocytů.

Těžké smíšené defekty imunity (SCID)

- představují velmi závažnou skupinu vrozených imunodeficiencí, u kterých dochází k faktické ztrátě T-lymfocytů
- způsobují těžké, často smrtící, virové, bakteriální, mykotické a protozoální infekce novorozenců.
- u mírnějších forem SCID se během života vyskytují častěji různé autoimunitní choroby (až u 1/5 případů) a malignity (zejména různé lymfomy a karcinom žaludku).
- incidence se pohybuje mezi 1/50 až 1/100 000 narozených dětí. Zpravidla se jedná o kombinaci humorálního a buněčného defektu imunity.
- SCID vázaná na defekt γ -řetězce receptoru pro interleukiny:
 - postihuje více než polovinu všech případů SCID
 - defekt genu pro γ -řetězec receptoru pro interleukin 2 (ale také pro IL-4,7,9, 11, 15), který se nachází na chromosomu X.
 - výsledkem této mutace je, že nezralé formy lymfoidních buněk nemohou být uvedenými cytokiny aktivovány, takže nedochází k jejich diferenciaci na funkční formy T-lymfocytů.
 - nastává výrazný pokles množství T-lymfocytů a snížení syntézy protilátek řadou B-lymfocytů, protože chybějí aktivační signály řady T.
- menší část těchto imunodeficiencí tvoří případy defektů různých genů odpovědných za funkčnost a vývoj T-lymfocytů (Janus 3-kinázy, CD45 - povrchové molekuly, řetězce a receptoru pro IL-7, řetězce d molekuly CD3, molekul II. třídy MHC), které jsou zděděné autosomálně recesivním způsobem.
- SCID způsobena deficitem adenosindeaminázy (ADA)
 - autosomálně recesivně dědičná
 - vede k hromadění toxických produktů metabolismu purinů v lymfoidních buňkách. Výsledkem je těžká lymfopenie (postihující buňky T-, B- i NK-řady) a různé kostní abnormality.
- Omennův syndrom

- autosomálně recesivní dědičnost
- kůže a střevní sliznice je infiltrována aktivovanými lymfocyty T, produkujícími IL-4 a 5, které způsobují eozinofilii.
- na kůži lze pozorovat erytrodermii a alopecii, postižení střeva má za následek těžké průjemy.
- morfologický nález u SCID je variabilní. U případů s mutací řetězce γ a ADA dochází k atrofii thymu s chyběním lymfocytů. U ostatních případů jsou změny v zastoupení různých lymfocytárních subtypů.

Smíšené defekty imunity (CID)

- heterogenní skupina poruch charakterizovaných normálním nebo mírně sníženým počtem lymfocytů T s defekty jejich funkční schopnosti.
- klinické příznaky jsou obdobné jako u předchozí skupiny, avšak daleko mírnějšího charakteru a pozdějšího nástupu. Časté jsou průjemy s příznaky ulcerózní kolitidy a různé alergie.
- přidružené autoimunitní reakce se týkají především krevních buněk (hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie), vzácněji jiných systémů (vaskulitidy, hepatitidy).
- pacienti mají zvýšený výskyt malignit, zejména lymfoidního systému.

Hemofagocytární syndromy

jejich společným znakem je dysregulace polyklonální aktivity a proliferace T-lymfocytů spojená s tvorbou vysokých hladin interferonu γ . Tento cytokin aktivuje makrofágy, které zvýšeně fagocytují krevní elementy v kostní dřeni, játrech i slezině, s následnou pancytopenií.

mezi diagnostické znaky patří vysoký podíl aktivovaných T-lymfocytů nesoucích znak DR (více než 40%) v krvi. jde o závažné stavy, které často končí multiorgánovým selháním a smrtí.

Chédiakův-Higashiho syndrom (CHS)

- mutace genu kódujícího protein LYST, který se účastní na formování lyzosomů, které jsou defektní
- dochází k poruše přenosu imunoregulační molekuly CTLA-4 z lyzosomů na membránu (tato molekula normálně brzdí neadekvátní aktivaci T-lymfocytů)
 - chybění této molekuly na buněčné membráně proto vede k nekontrolované aktivaci a proliferaci lymfocytů T s následnou aktivací makrofágů a hemofagocytózou.
- defektní složení granul neutrofilních granulocytů způsobuje neúčinnost fagocytárního mechanismu,
 - je zvýšená vnímavost vůči určitým infekcím, především bakteriálním (hlavně *Staphylococcus aureus*) a mykotickým
- defektní granula melanocytů způsobuje projevy parciálního albinismu 🐼 neléčené onemocnění končí letálně.

Griscelliho choroba (GD)

- je charakterizována podobnými příznaky, je však způsobena mutací genu pro myosin 5a, který zprostředkovává intracelulární transport cytosolických granul v T-lymfocytech a NK-buňkách, a také melanosomů v melanocytech

X-vázaný lymfoproliferativní syndrom (Purillův syndrom, XLP)

- geneticky determinované onemocnění postihující pouze chlapce, kteří jsou infikováni EBV 🐼 postižení jedinci jsou zdraví až do prvního kontaktu s EBV, který může vyústit do tří stavů:

- těžká až fatální infekční mononukleóza, někdy s příznaky meningoencefalitidy
- lymfoproliferativní syndrom, postihující především B-linii (nejčastěji lymfom z B-buněk v břišní lokalizaci)
- hypogamaglobulinémie.
- v kostní dřeni je možné prokázat hemofagocytózu, pravidlem je postižení jater s projevy těžké hepatitidy.
- předpokládá se, že infekce EBV indukuje nekontrolovatelnou proliferaci B-lymfocytů v důsledku mutace T-lymfocyty regulujícího proteinu SAP, jehož gen se nachází na chromosomu X.

Wiskottův-Aldrichův syndrom (imunodeficience s trombocytopenií a ekzémem)

- recesivní onemocnění (incidence 4 na 1 milion živě narozených) vázané na mutaci genu nacházejícího se na chromosomu X a kódujícího multifunkční protein WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein).
- protein ovlivňuje složení a integritu cytoskeletu, stejně jako přenos intracelulárních signálů. Jak však tento protein ovlivňuje vývoj a funkci lymfocytů a krevních destiček, není dosud známo.
- klinické projevy:
 - imunodeficience
 - typický výskyt lokalizovaného nebo generalizovaného ekzému objevujícího se brzy po narození
 - trombocytopenie s výskytem abnormálně malých destiček, která ohrožuje pacienty závažnou krvácivostí. Brzy po narození se mohou vyskytovat kožní petechie a krvavé průjmy.
- po několika měsících se obvykle objevují infekční komplikace, jako jsou recidivující pneumonie a hnisavé otitidy.
- asi u 40% nemocných se vyskytnou v průběhu života různá autoimunitní onemocnění (vaskulitidy, hemolytické anémie, neutropenie, střevní záněty) a zvyšuje se riziko vývoje malignit lymfatického aparátu.

DiGeorgeův syndrom

- vývojová porucha 3. a 4. žaberní výchlípků, která vede k hypoplázii nebo aplázii thymu
- důsledkem je úplná nebo částečná ztráta imunity zprostředkovaná T-lymfocyty
- současně dochází k defektu vývoje příštítných tělísek a poruše metabolismu kalcia a fosfátů ▪ snížení hladiny kalcia obvykle vyvolá tetanii
- imunodeficience vede k náchylnosti k četným infekcím, zejména virového a mykotického původu
- morfologicky se dá prokázat i atrofie T-lymfocytární parakortikální oblasti v lymfatických uzlinách a další lymfoidní tkáni, rozsah B-lymfocytárních zón přitom zůstává nezměněn.
- byl popsán i tzv. parciální DiGeorgeův syndrom, při kterém nedochází k úplné aplázii thymu, nýbrž jen k jeho hypoplázii, přičemž histologická stavba je normální. Obvykle popsaná T-lymfocytární imunodeficience bývá u těchto případů méně závažná a po několika letech života dochází k její úplné úpravě

Poruchy fagocytózy

zejména poruchy počtu a funkce neutrofilních granulocytů, částečně makrofágů.

poruchy fagocytózy se projevují náchylností k různým infekcím způsobeným především stafylokoky, atypickými mykobakteriemi, enterobakteriemi a mykózami.

Kostmannův syndrom

- těžká vrozená neutropenie
- brzy po narození se projeví častými a úpornými infekcemi
- v kostní dřeni je porušeno vyzrávání granulocytů ve stadiu promyelocytu a myelocytu
- u poměrně vysokého procenta postižených se později vyvine akutní myeloidní leukémie

Cyklická neutropenie

- vzácné onemocnění, při kterém se počet granulocytů v krvi přechodně snižuje v cyklech trvajících 19-21 dnů
- těžká neutropenie trvá několik dnů a v tomto období se zvýšeně vyskytují infekční, převážně bakteriální onemocnění.
- v meziobdobí jsou počty granulocytů v dolním pásmu normálních hodnot

Chronická granulomatózní choroba (CGD)

- je spojena s defektem NADPH oxidázy ve fagocytech.
- počty neutrofilů jsou normální, neutrofily a monocyty však nejsou schopné zabít fagocytované bakterie, jsou defektní ve schopnosti vytvářet velké množství kyslíkových radikálů
- podle typu defektu tohoto systému se jedná o onemocnění vázané na chromosom X (asi 60% případů) nebo o onemocnění autosomálně recesivně dědičné (40%).
- onemocnění se projevuje od kojeneckého věku hnisavými infekcemi kůže, záněty plic a hnisavými lymfadenitidami. Typickým znakem je tvorba četných granulomů v různých orgánech včetně střev, připomínající Crohnovu chorobu, a pozitivní reakce na BCG vakcínu.

Defekt adhezivních molekul (LAD)

- zahrnuje deficienci leukocytárních integrinů způsobenou buď mutací příslušných genů, nebo na posttranskripční úrovni.
- výsledkem je porucha chemotaxe a adheze neutrofilů s příznaky snížené imunity.
- leukocytóza je způsobena zmenšením nebo chyběním marginálního poolu granulocytů. Neschopnost koncentrování granulocytů v místech infekce vysvětluje častý výskyt infekcí a jejich těžký průběh
- ze zánětů vyvolaných infekcemi jmenujme gingivitidy, parodontitidy, sialoadenitidy, otitidy, sinusitidy a pneumonie.
- pacienti s mírnějšími formami onemocnění se mohou dožít dospělého věku. Závažnější formy mají průběh podobný agranulocytóze, i když u tohoto onemocnění je naopak pravidelně počet neutrofilů zvýšen.

Jiné enzymopatie mohou být rovněž odpovědné za snížení fagocytární schopnosti neutrofilů a makrofágů. Jako příklad uvádíme deficity myeloperoxidázy, glukóza-6-fosfatdehydrogenázy, katepsinu C, glutation reduktázy a glutation syntetázy.

Poruchy komplementového systému

defekty složek komplementového systému jsou relativně vzácná onemocnění, často bez výrazných klinických příznaků. Někteří jedinci s těmito poruchami mají zvýšenou náchylnost k pyogenním a neisseriovým infekcím. při deficitech časných složek komplementu (C1-4), které se podílejí na solubilizaci a opsonizaci imunokomplexů, dochází k rozvoji pyogenních infekcí a k příznakům obdobným jako u onemocnění způsobených imunokomplexy, zejména připomínající systémový lupus erythematoses.

extrémně vzácný deficit složky C5 vede k meningokokovým a gonokokovým infekcím.

při deficitech složek C6-9 jsou příznaky velmi diskrétní a pozoruje se rovněž náchylnost k infekcím neisseriemi.

deficity alternativních složek komplementu se týkají faktorů B, H, I a properdinu. Jsou diagnostikovány u pacientů, kteří prodělali meningokokovou meningitidu nebo neisseriové infekce.

Hereditární angioedém

- úplné chybění nebo funkční porucha inhibitoru C1
- autosomálně dominantní dědičné onemocnění, při kterém se po minimálních stimulech (jako jsou drobná poranění, stomatologické a chirurgické výkony, menstruace, infekce) aktivuje celá komplementová kaskáda.
- výsledkem jsou edémy podkoží a sliznic (laryngu, střev, močových cest) projevující se dechovými obtížemi, bolestmi břicha se zvracením a průjmy nebo retencí moči.

Syndromy se zvýšenou lomivostí chromosomů

podkladem těchto syndromů je geneticky podmíněná porucha proteinů účastnících se oprav DNA to vede ke zvýšení citlivosti buněk organismu na poškození zevními mutageny a k defektům imunity pacienti trpící těmito chorobami mají kromě určitého stupně imunodeficiency také zvýšené množství klasických chromozomálních aberací a jejich buňky reagují na mutageny vyšším stupněm chromozomálního poškození.

Bloomův syndrom

- autosomálně recesivní onemocnění, které je kromě imunodeficiency spojené s vysokou náchylností k různým typům karcinomů, zejména kožních.
- imunologické projevy zahrnují poruchy B lymfocytů

Fanconiho anémie ■ AR onemocnění ■ projevy:

- aplastická anémie s pancytopenií – prakticky vždy u jedinců, kteří se dožijí 40 let věku
- genomová nestabilita s hypersenzitivou k působení záření a alkylačních látek
- vývojové malformace, postihující palce u rukou, srdce, GIT, ledviny; růstová retardace ▪ hyperpigmentace kůže
- projevuje se imunodeficiencí a hematologickými poruchami, dále se objevují různé deformity kostry, hyperpigmentace kůže a výrazně zvýšené riziko vzniku různých karcinomů a leukemií.

Xeroderma pigmentosum

- AR porucha mechanismu opravujícího poruchy DNA, které způsobuje UV záření
- kožní příznaky – poruchy keratinizace a hyperpigmentace v místech vystavených slunci, zvýšený výskyt kožních karcinomů a neurologických abnormit
- imunodeficiency má diskrétní charakter.

Ataxia telangiectasia (AT)

- je vzácné autosomálně recesivní onemocnění, gen odpovědný za vznik této choroby se nachází na 11. chromosomu a označuje se jako ATM (ataxia telangiectasia mutated).
- charakteristická je časně vznikající progresivní cerebelární ataxie
 - progresivní mozečková korová degenerace postihující Purkyňovy a granulózní buňky
 - důvod specifické ztráty Purkyňových buněk je nejasný, pravděpodobně je tento buněčný typ obzvláště citlivý na oxidativní stres, který následuje po ztrátě normální funkce ATM.
- druhým základním znakem je telangiectazie – povšechná dilatace krevních cév.
 - Příčinou může být oxidativní stres způsobený tvorbou endogenních volných radikálů.
- dalším příznakem je imunodeficiency vznikající na podkladě snížené funkčnosti B-i T-lymfocytů a projevující se v respiračním traktu opakujícími sinusitidami a bronchopneumoniemi
- typická je zvýšená lomivost chromosomů a neschopnost nápravy těchto zlomů
- náchylnost ke vzniku nádorů, zvýšená radiosenzitivita, předčasné stárnutí, chromosomální nestabilita, defektní buněčný cyklus.

Nijmegen syndrom (NBS)

- projevy obdobné jako u AT – radiosenzitivita, imunodeficiency a predispozice k nádorům

- existuje výrazná podobnost k AT – produkt genu NbS1, který je u NBS defektní, je v reakci na poškození DNA fosforylován právě vlivem ATM, což dokazuje, že oba defekty jsou součástí jedné signální dráhy.
- od AT se odlišuje mikrocefalií, výraznou růstovou retardací a sníženou inteligencí, nebývá přítomna ataxie, ani teleangiectazie

Získaná imunitní nedostatečnost

obvykle postihují současně několik složek imunitního systému, nelze je proto podle tohoto topického principu dělit.

jde o častá onemocnění s heterogenní etiologií, na kterých se podílí podvýživa, různé virové, bakteriální a parazitární infekce a různá metabolická onemocnění.

velmi často jsou také výsledkem léčebných zásahů, jako např. radioterapie, imunosupresivní a cytostatické terapie ap.

Dřeňové dysfunkce

stavy, při kterých v důsledku heterogenních příčin dochází ke snížení tvorby buď všech, nebo jen některých typů krevních elementů.

tyto stavy se někdy označují jako periferní cytopenie nebo také dřeňové útlumy.

vedou k nim dvě skupiny hematologických onemocnění – aplastické anémie a myelodysplastické syndromy.

Aplastické anémie

- je snížena nebo fokálně chybí tvorba krevních buněk v kostní dřeni
- kostní dřeň je hypocelulární, v některých případech mohou být krevní ostrůvky nahrazeny tukovou tkání
📺 jejich incidence je okolo 2 případy / 1 milion obyvatel za rok. Mohou být vrozené nebo získané.
- na vzniku aplastické anémie se může podílet:
 - ozáření, účinek různých léčiv a chemikálií,
 - infekce EBV, viry hepatitidy B a C, HIV
 - nádory primární – thymom, preleukemické stavy, leukémie, lymfomy
 - nádory sekundární – infiltrace kostní dřene karcinomy a jinými typy solidních nádorů
 - imunitně zprostředkovaná destrukce viry infikovaných buněk nebo destrukce na autoimunitním podkladě.

Myelodysplastické syndromy

- kostní dřeň sice může být hypercelulární, avšak krevní buňky nejsou ze dřene vyplavovány, takže výsledek na periférii může být stejný jako u aplastických anémií.
- incidence tohoto typu onemocnění se odhaduje na přibližně 5 případů na 1 milion obyvatel za rok.
- patogeneze vzniklé imunodeficiency se odvíjí především od sníženého počtu neutrofilních granulocytů, i když případné chybění ostatních buněčných typů zapojených do obrany organismu může výrazně přispět k závažnosti stavu a jeho klinický průběh různým způsobem modifikovat.

Získané poruchy thymu

nejčastější příčinou získané ztráty funkce thymu je thymektomie, následují těžké sepse a náhlé stresové situace, infekce virem HIV, vysoké dávky kortikoidů nebo imunosupresivní léčba z různých příčin. Tkáň thymu může být rovněž zničena primárním nádorem thymu – thymomem.

klinické příznaky poškození thymu do jisté míry závisí na věku postižené osoby. S přibývajícím věkem klesá funkční schopnost thymu, a proto například v případě transplantace stoupá riziko reakce štěpu proti hostiteli. přesto je i ve vysokém věku úloha thymu velmi důležitá pro správnou funkci buněčné imunity a pro udržení schopnosti imunitní tolerance.

velmi často se po úplném nebo částečném poškození thymu objevují různé projevy autoimunitních onemocnění (systémový lupus erythematosus, hemolytické anémie atd.). Thymektomii někdy provází mírná lymfopenie bez výrazných příznaků imunodeficiency. Thymom způsobuje některá další onemocnění a stavy. Jeho nejčastějším průvodním znakem je vývoj myasthenia gravis (progresivní svalová slabost, dvojité vidění, respirační slabost). U starších osob se zpravidla vyvíjejí hypogamaglobulinémie (Goodův syndrom) a neutropenie spojené s imunodeficiencí, ale rovněž krvácivé projevy související se vznikem trombocytopenie. Někdy se na autoimunitním podkladě rozvíjí inhibice erytropoézy.

Imunodeficiency po splenektomii a hyposplenismu

splenektomie provedené z traumatické nebo léčebné indikace jsou stejně jako splenické dysfunkce provázeny zvýšenou náchylností k různým infekcím končícím někdy sepsí.

ke splenické dysfunkci označované obvykle jako hyposplenismus mohou vést například amyloidóza sleziny, sarkoidóza sleziny, AIDS, ale i vrozená aplazie sleziny.

Získané poruchy počtu a funkce periferních leukocytů

jde především o získané poruchy způsobující snížení počtu nebo funkce periferních neutrofilních granulocytů a lymfocytů.

mohou být následkem útlumů kostní dřeně nebo vlivu faktorů, jako jsou antimembránové autoprotilátky, nedostatek opsoninů, poruchy komplementu, sérové inhibitory ap.

pacienti s tímto typem imunodeficiency jsou obvykle náchylnější ke stafylokokovým kožním infekcím.

výskyt vážnějších komplikací včetně sepse hrozí při markantním poklesu počtu neutrofilních leukocytů (pod 500 na 1 ul krve).

mezi onemocněními vedoucí k tomuto typu imunodeficiency patří:

- různá autoimunitní onemocnění, jako jsou systémový lupus erythematosus, autoimunitní idiopatická neutropenie, Sjögrenova choroba, revmatoidní artritida, trombocytopenická purpura, smíšená choroba pojiva, chronická aktivní hepatitida, Basedowova či Hashimotova struma.
- některé virové infekce (CMV, HIV, parvoviry)
- maligní onemocnění (různé typy lymfomů a leukémií, thymom)
- některé léky (sulfonamidy, chinin, prokainamid, hydantoin, penicilamin, fenothiazin ap.).

Získané protilátkové imunodeficiency

⌘ jejich příčinou je nedostatek imunoglobulinů způsobený:

- ztrátou existujících Ig z krevní plazmy
 - onemocnění ledvin vedoucí k nefrotickému syndromu, popáleniny, výrazné ztráty krve,

- ztráty proteinů trávicím ústrojím – Ménétrierova choroba, střevní lymfangioektázie, různé sekundární malabsorpce
- jejich nedostatečnou tvorbou, či nefunkčností
 - různé typy lymfomů a leukémií, plazmocytární myelom
 - některé léky užívané při léčbě revmatoidní artritidy a epilepsie

Imunodeficience při metabolických chorobách

mezi metabolická onemocnění způsobující sekundární imunodeficience patří diabetes mellitus, chronická renální insuficience, jaterní insuficience, malabsorpce a malnutrice.

rozvoj imunodeficience u těchto stavů souvisí s poškozením nebo omezením funkce buněk imunitního systému obecně nebo v některých orgánech:

- u diabetu kolísáním hladiny glukózy
- u renálního selhání poruchou fagocytózy v důsledku nedostatku imunomodulačního vitamínu D3
- u jaterního selhání poruchami tvorby komplementu a činnosti Kupfferových buněk
- u malabsorpcí a malnutricí nedostatkem základních živin a faktorů

závažnost vzniklých imunodeficiencí může být různá, od mírné až po velmi těžkou v závislosti na stupni základního onemocnění.

popisuje se zvýšená incidence tuberkulózy, stafylokokových infekcí, virových hepatitid, pneumonií, mykóz, špatné hojení ran ap.

Imunodeficience jako následek léčebných postupů

jde o velmi časté a závažné komplikace moderních léčebných postupů, při kterých je nutné použít imunosupresivní nebo cytostatickou léčbu a ozařování.

patří mezi ně transplantace kmenových buněk, transplantace ledvin i jiných orgánů, chemoterapie a aktinoterapie nádorů.

závažnost těchto imunodeficiencí závisí na intenzitě léčebné strategie a na připravenosti i vybavenosti léčebných zařízení, která uvedené postupy používají.

stupeň imunodeficience je různý podle dynamiky obnovy hematopoézy. V počátečních stadiích dochází k neutropenii, která je snadněji zvládnutelná než následná těžká buněčná imunodeficience.

Imunodeficience navozené infekčními agens

imunodeficientní jedinec je více náchylný k různým infekcím a naopak některá infekční agens mohou imunodeficienci navodit nebo prohloubit.

původci infekce vyvolávají imunodeficienci různým způsobem.

- buď působí svou toxicitou
- nebo jsou schopni vyřadit z funkce některou ze složek imunitního systému.

mezi agens způsobující imunodeficienci patří viry (HIV, EBV, virus spalniček, virus chřipky aj.) i bakterie (např. *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*).

nejvýznamnější jednotkou patřící do této skupiny chorob je syndrom získané imunodeficience způsobený infekcí HIV.

Syndrom získané imunodeficience (AIDS)

- je vyvolán infekcí retroviru HIV-1 nebo HIV-2. Od 80. let dvacátého století má infekce pandemický charakter a odhaduje se, že v současné době je na světě nejméně 50 milionů nakažených osob.

- viry se přenášejí pohlavním stykem, krví a mateřským mlékem.
 - do zvláště rizikových skupin osob patří homosexuálové, narkomani, osoby, které obdržely krevní transfúzi, a heterosexuálové, kteří udržují intimní kontakt s osobami výše uvedených skupin.
- uvedené viry obsahují 9 genů, z nichž jeden je gen pro reverzní transkriptázu, která zajišťuje po vstupu do buňky přepis virové RNA do DNA hostitelské buňky.
- viry infikují především CD4+ T-lymfocyty, ale rovněž makrofágy, gliové buňky CNS a prostřednictvím receptoru pro komplement nebo receptorů Fc také B-lymfocyty.
- infikovaná buňka je schopna tvořit nové HIV a ty infikují další buňky
- počáteční fáze infekce
 - může být asymptomatická, nebo se projevuje nespecifickými příznaky podobnými chřipce.
 - v této fázi však probíhá intenzivní buněčná i protilátková imunitní reakce.
 - po několika týdnech je možné prokázat v krvi protilátky proti HIV i specifické klony T-lymfocytů. Cytotoxické CD8+ T-lymfocyty, jejichž aktivace je závislá na CD4+ pomocných T-lymfocytech, jsou schopny ve spolupráci s dalšími imunitními mechanismy zastavit virovou replikaci.
 - nastává stav relativní antivirové imunity, který může trvat několik měsíců až let.
 - tento rovnovážný stav mezi virem a hostitelem může být narušen jak vznikem nových virových variant, tak i poklesem imunitní kapacity nebo geneticky podmíněnými vlastnostmi hostitelského organismu.
- symptomatická fáze onemocnění
 - nastává po vyčerpání kompenzačních mechanismů
 - charakterizovaná vývojem sekundární imunodeficiency a náchylnosti k různým infekčním komplikacím a nádorovým onemocněním.
 - v této fázi klesá počet CD4+ i CD8+ T-lymfocytů a zvyšuje se koncentrace viru v krvi.
 - infekce vyvolávají především oportunní mikroorganismy (pneumocysty, EBV, CMV, mykózy a kvasinky, mykobakterie, pyogenní bakterie atd.).
 - z nádorových onemocnění jsou relativně časté Kaposiho sarkom a různé typy lymfomů.
 - v konečné fázi onemocnění klesá počet CD4+ lymfocytů téměř na nulu a nemocní umírají na následky infekce.
- morfologické změny provázející vývoj AIDS souvisejí jednak s výskytem oportunních infekcí a jednak s výskytem výše uvedených nádorů.
- na lymfatických uzlinách a jiných lymfoidních tkáních jsou patrné typické změny, rozdílné v asymptomatické a symptomatické fázi.
- změny v lymfatických uzlinách v počáteční fázi:
 - lymfatické uzliny jsou zvětšené s velkými nepravidelnými lymfatickými folikuly.
 - tyto folikuly mají často zubaté okraje a nacházejí se nejenom v korové, ale i v dřeňové oblasti. Někdy mohou přesahovat přes pouzdro do okolí uzliny.
 - plášťová zóna uzliny obkružující folikuly je ztenčená.

- tyto změny odrážejí reaktivní polyklonální aktivaci B-lymfocytů a vedou k výraznému zvýšení hladiny protilátek, tzv. hypergamaglobulinémii.
- pomocí senzitivních technik, jako jsou elektronová mikroskopie nebo hybridizace in situ, je možné prokázat HIV v zárodečných centrech, kde se nachází v komplexu s imunoglobuliny, zejména na výběžcích folikulárních dendritických buněk.
- virovou DNA lze prokázat rovněž v jádrech CD4+ T-lymfocytů nacházejících se v plášťové zóně uzliny.

🏠 v pokročilých fázích choroby:

- je možné naopak pozorovat nodální a folikulární atrofii projevující se nejenom zmenšením folikulů, což souvisí s úbytkem B-lymfocytů, ale i narušením sítě folikulárních dendritických buněk a v některých případech až hyalinizací zárodečných center.
- přímo v uzlinách, ale i ve slezině nebo méně často v thymu, se mohou prokázat patogenní mikroorganismy, avšak zánětlivá odezva nebývá typická – například při infekci mykobakteriemi nenastává tvorba granulomů, ale dochází k tzv. mykobakteriální histiocytóze.

15. Tuberkulóza preimunní (primární, dětského typu) a imunní (sekundární, adultního typu) (základní morfologické projevy).

původcem tuberkulózy je *Mycobacterium tuberculosis* (Kochův bacil; BK)

- mykobakterie jsou acidorezistentní tyčky, v jejichž stěně je vysoký obsah komplexních lipidů, které podmiňují jejich acidorezistenci.
- princip acidorezistence spočívá v tom, že jednou přijaté barvivo, na rozdíl od ostatních bakterií, nelze ani kyselým alkoholem z bakteriálního těla vymýt. Tento princip je základem Ziehl-Neelsenova barvení
- zdrojem nákazy je většinou nemocný člověk s aktivní formou tuberkulózy.
- infekce většinou vdechnutím infikovaných aerosolů vznikajících při expektoraci
- také potravou nebo profesionálně vzniká u pracovníků ve zdravotnictví při poranění
- zdrojem může být nepasterizované mléko (agens *Mycobacterium bovis*, může infikovat lidi)

infekce mykobakteriemi tuberkulózy má za následek rozvoj opožděného typu přecitlivělosti, který může být prokázán tuberkulinovým testem.

- při tomto testu se během 2-4 dnů po aplikaci PPD (purified protein derivate) s tuberkulinem do podkoží vytvoří zarudlá a zatvrdlá léze, měřící v průměru alespoň 5 mm.
- pozitivní tuberkulinový test znamená, že se u pacienta vyvinul buněčný typ přecitlivělosti na antigeny tuberkulózního agens.
- očkování proti tuberkulóze vede k rozvoji buněčné imunity, která zajišťuje určitou rezistenci proti těmto mikroorganismům a zároveň se vyvine tkáňová přecitlivělost k antigenům tuberkulózního agens.
- tkáňová přecitlivělost se uplatňuje při rozvoji kaseifikace granulomů a při vzniku kaveren

Morfologické projevy tuberkulózy

po proniknutí mykobakterií do organismu (většinou do alveolů) se může tuberkulóza morfologicky manifestovat jako:

- tuberkulózní exsudát (exsudativní forma specifického zánětu) ▪ makroskopicky se značně podobá sérofibrinózního exsudátu.
 - tento exsudát obsahuje značnou příměs makrofágů, označovaných jako Orthovy buňky, v jejichž cytoplazmě lze mykobakterie prokázat.
 - vzniká nejčastěji na serózních blanách, na sliznicích, ale může postihnout kterýkoliv orgán
 - v exsudátu se na povrchu serózní blány může vytvářet granulomatózní reakce – tím se exsudativní projevy mohou prolínat s proliferativními
- tuberkulózní uzlík - granulom (proliferativní forma specifického zánětu)
 - mykobakteria jsou pohlcena plicními makrofágy, které dílem hynou, dílem zanášejí mykobakteria do hilových lymfatických uzlin. Na počátku infekce, tj. v neimunním makroorganismu mykobakteria uvnitř makrofágů většinou přežívají a množí se, protože brání dozrávání fagosomů a jejich spojení s lysosomy.
 - část mykobakterií přece jen uhynie, jejich bílkoviny jsou rozštěpeny a antigenní polypeptidy se v souvislosti s molekulami MHC II. třídy dostanou na povrch makrofága.

- ocitne-li se v jeho blízkosti specifická buňka T, rozezná antigen a molekulu MHC II, aktivuje se a zahájí tím imunitní reakci, čímž se nesmírně zvýší počet specificky reagujících buněk T.
- buňky Th1 (CD4+) po styku s antigeny mykobakterii uvolňují jednak IL-2, IL-12 a interferon γ , které aktivují makrofágy, jednak i chemokiny přitahující do místa vstupu monocytu a lymfocyty.
- z monocytů vznikají makrofágy, které se po aktivaci dílem mění na buňky epitheloidní, dílem splývají v obrovské mnohobuněčné buňky Langhansovy. Z ložiska se stává tzv. granulom.
- granulom se skládá z ovoidně protáhlých epitheloidních buněk, které bývají tak hustě natlačeny, že do jisté míry připomínají epitel (odtud je jejich označení). Některé z nich splývají a tvoří tak obrovské mnohobuněčné buňky Langhansovy. Mají nejčastěji kulovitý tvar, charakteristické jsou jejich jádra, jichž bývá nejednou více než sto. Jsou uspořádána na periferii buňky do podkovy nebo do kroužku kolem centrálního homogenního úseku cytoplazmy
- makroskopicky se uzlík jeví jako šedavé, tužší kulovité ložisko o průměru 1 až 2 mm, přirovnávalo se k prosu (lat. milium), odtud označení miliární uzlík

tyto dva projevy (tuberkulózní exsudát a tuberkulózní granulom) se mohou kombinovat
 morfologický obraz je stejný u primární i postprimární tuberkulózy
 obě formy (granulom i exsudát) mohou propadnout zesýrovatění – kaseózní nekróze

Další progresse granulomu

granulom není stabilní útvar, v průběhu času se dále vyvíjí:

- granulom může fibrotizovat, resp. hyalinizovat. Hyalinní vazivo pak často dystroficky kalcifikuje. To je cesta stabilizace procesu a hojení, i když původní tkáň je v místě granulomu zánětem zničena. Hojení může nastat spontánně při zvládnutí infekce, může být indukováno také terapií.
- granulom může také propadnout tzv. kaseifikační nekróze. Kaseifikační nekróza je patrná makroskopicky svou žlutobílou až žlutou barvou a polotuhou až drolivou konzistencí hrudkovitého nebo vysychajícího taveného sýra. Pro mikroskopický obraz je charakteristický bohatý chromatinový poprašek. Nekrotizaci může prodělat i jediný granulom. Nekróza se může dále zvětšovat a lem epitheloidních buněk s příměsí Langhansových buněk v okolí nekrózy se na periferii útvaru dále rozšiřuje.

kaseózní nekróza může mít dále také dvojí osud:

- v příznivých případech ložisko podléhá dystrofickému zvápenatění. Ložisko kaseózní nekrózy se opouzdří, nekrotická tkáň zahoustne, a vypadávají do ní kalciové soli. Kalcifikovaná ložiska tuberkulózy bývají identifikovatelná i na rentgenovém snímku. Za této situace došlo ke stabilizaci procesu, což je stav, při kterém mykobakterie v nekrotické tkáni i nadále perzistují. V ložisku tohoto typu po čase může dojít k reaktivaci infekce a další progresi
- při progresi může kaseifikovaná tkáň změkknout až zkapalnět - kolikvovat. Děje se tak druhotně působením hydrolytických enzymů makrofágů. Konzistence nekrózy se pak makroskopicky podobá hustému hnisu.

kolikvace kaseózní nekrózy je důležitý jev pro šíření tuberkulózního procesu v těle

kolikvované hmoty (tzv. tuberkulózní hnis), jež se ve tkáni hromadí pod tlakem, se mohou snadno provalit do okolních tkání a tím napomáhat šíření infekce per continuitatem (=plynulé šíření infekce do okolní tkáně)

perforací kolikvovaných ložisek navenek nebo do dutých orgánů se vytváří píštěl. Vyprázdněním kaseózních a kolikvujících hmot píštělí se infekce šíří porogenně (=šíření dutými prostory v orgánech)

po vyprázdnění tohoto materiálu vzniká tuberkulózní kaverna - dutina, která vzniká vyprázdněním kolikvovaných nekrotických hmot výše zmíněným způsobem.

- akutní kaverna má nepravidelný cípový tvar a její stěnu tvoří převážně zbytky kaseózně nekrotické tkáně.

- chronická kaverna má tvar vysloveně kulovitý, její vnitřní povrch se vyhlazuje fibroprodukcí a její stěnu tvoří specifická granulační tkáň, na periferii ohraničená nespecifickou granulační tkání a event. i vazivovým pouzdrem.

infekciozita kaverny záleží na tom, zda kaverna je otevřená nebo zavřená.

- otevřenou kavernou rozumíme stav, kdy dutina komunikuje píštělí s bronchiálním stromem, pleurální dutinou či s cévními strukturami.
- v případě zavřené kaverny naproti tomu chybí jakékoliv propojení s výše uvedenými strukturami, a proto nehrozí šíření infekčního procesu.

Primární tuberkulóza – tuberkulóza dětského věku

vyvíjí se u osob, které nikdy nepřišly do styku s mykobakteriemi, a proto u nich není vyvinuta přecitlivělost buněčného typu, nebo u imunosuprimovaných jedinců a u osob vyššího věku, u kterých může dojít ke ztrátě přecitlivělosti na tuberkulózní bacily (proto v těchto případech někdy znovu vzplane tuberkulóza primárního typu)

v rámci primární tuberkulózy se mohou vytvořit různé formy choroby, od relativně lokalizovaných plicních a uzlinových lézí po diseminované formy typu akutní miliární tuberkulózy.

charakteristickým projevem tuberkulózy dětského věku je vznik tzv. primárního komplexu, který se nejčastěji vyvine v plicích, většinou v dolním laloku plic (po poranění také v kůži, nebo také např. v GIT) ⚡ primární komplex je tvořen třemi složkami

- tzv. primárním infektem - ložiskem tuberkulózního zánětu
- zánětlivě změněnou lymfatickou cévou - tuberkulózní lymfangoitidou
- zánětlivě změněnou hilovou uzlinou - tuberkulózní lymfadenitidou

obvykle je jen jeden, vzniká jen tehdy, dokud organismus nemá dostatek získané imunity a tudíž i schopnosti specifické reakce

to umožňuje, aby se v primárním ložisku mykobakterie pomnožily, aniž by tkáň výrazně reagovala.

pod vlivem probíhající aktivace T-lymfocytů a jejich migrace do infikovaného ložiska se ale následně začínají objevovat granulomy

ty vznikají jak v místě primárního infektu, tak v spádové lymfatické uzlině

bylo prokázáno, že granulomy se v místě primoinfektu tvoří již za čtyři týdny po infekci, jakmile zesílí odezva T buněčně zprostředkované imunity

granulomy v té době rychle propadají kaseifikaci (kaseifikuje primární infekt i postižená lymfatická uzlina) ⚡ další vývoj primárního komplexu:

- ve velké většině se vyhojí, nebo alespoň dočasně stabilizuje. Zhojení se děje vazivovým opouzdřením a zvápenatěním kaseifikovaných ložisek
- při progresi může nastat další rozsev infekce

Progredující primární tuberkulóza

v případech s nepříznivým vývojem dochází v důsledku narušené imunity k šíření infekce cestou krevní a cestou lymfatickou.

hematogenní šíření vzniká při provalení kaseózních infikovaných hmot do plicních žil nebo tepen, nebo při přechodu mykobakterií z lymfatické do krevního oběhu skrz ductus thoracicus, což vede k rozvoji tzv. miliární tuberkulózy.

- na prvním místě je postižení plic (miliární tuberkulóza plic)
 - v plicích se vytvářejí další specifické granulomy, kterých mohou být tisíce (lat. milium = proso)

- je to závažný stav s celkovými klinickými příznaky a s akutně vzniklou restriktivní plicní chorobou
- v důsledku toho vzniká hypertenze v malém oběhu s přetížením pravé srdeční komory
- granulomy nemusejí kaseifikovat a nemocný většinou umírá
- granulomů však může být i méně – tzv. submiliární rozsev, nebo jsou lokalizované jen do určitých segmentů plicní tkáně. Při rozsevu menšího rozsahu granulomy prodělávají další vývoj, většinou kaseifikují a zvětšují se, ale mohou se také hojit a zjizvit se
- infekce může prostřednictvím systémového oběhu vyvolat generalizovanou miliární tuberkulózu orgánů po celém těle.
 - nejčastěji bývá postižena slezina, játra, kosti, kostní dřeň, urogenitální trakt, nadledviny
 - přímo ohrožuje pacienta na životě
 - při generalizaci mohou vznikat místo miliárních, tj. drobných ložisek tuberkulózy větší uzly, potom se používá označení generalizovaná velkouzlová tuberkulóza orgánů.
- dále mohou nastat případy, kdy hematogenní generalizací vznikne pouze jedna izolovaná metastáza v některém z orgánů

vznik izolované metastázy a velkouzlová tuberkulóza orgánů bývají častěji spojeny s přežitím a ložiska vzniklá během generalizace se mohou stabilizovat. Za nepříznivých okolností je však pacient stále ohrožen jejich reaktivací a rozvojem orgánové tuberkulózy (i za několik roků i desetiletí od generalizace)

druhou cestou je šíření lymfatickými strukturami, převážně do hilových uzlin, s následnou propagací na uzliny paratracheální a krční, přičemž může být infekce zanesena do žil přes ductus thoracicus a dochází opět k hematogenní diseminaci.

při postižení krčních uzlin se vyvíjí tzv. skrofulóza (krnice) při níž v lymfatických uzlinách granulomatózní zánět propadá kaseifikační nekróze, která kolikvuje a vznikají píštěle ústící na povrchu kůže. Kožní povrch je v těchto místech různě jizevnatě svraštělý a nerovný.

ve vyhojeném ložisku i v kalcifikacích se mohou dlouhá léta udržet vitální mykobakterie, které jsou schopné při poklesu rezistence pacienta reinfikovat

Sekundární tuberkulóza (postprimární, tuberkulóza dospělých)

tato forma tuberkulózy se rozvíjí u jedinců, kteří již s infekcí přišli do styku a byli senzibilizováni (organismus získal tedy určitou rezistenci, nikoli však úplnou imunitu)

většinou vzniká na podkladě reaktivace stabilizovaných primárních ložisek, a to v souvislosti s poklesem celotělové odolnosti. Druhou možností je exogenní reinfekce

nejčastěji se vyvíjí v plicích, většinou se lokalizuje v apikálních oblastech plic vyznačuje se porogenním šířením infekce, kdežto hematogenní a lymfogenní propagace jsou potlačeny na minimum (díky vysoké získané rezistenci). Porogennímu šíření vždy předchází vznik kaveren a jejich otevření do drenážního systému plic, event. jiného orgánu

Sekundární tuberkulóza plic (tuberkulózní pneumonie)

změny v plicní tkáni vznikají aktivací ložiska primárního infektu nebo provalením kaseifikované a kolikovované lymfatické uzliny do přilehlého bronchu. Infekce se píštělí dostává do bronchu a odtud se šíří porogenní cestou do dalších oblastí plicé.

v těchto místech pak vzniká tuberkulózní bronchopneumonie v různém rozsahu:

- acinózní
- nodózní
- lobulární
- lobární

změny se vyvíjejí přes exsudativní fázi a proliferaci s tvorbou specifických epiteloidních granulomů až po obraz pneumonie kaseózní, event. s tvorbou kaveren - kavernózní bronchopneumonie

pokud kaverny komunikují s bronchiálním stromem, hrozí vznik druhotných pneumonických ložisek v ostatních částech plicního parenchymu

tuberkulózní zánět může mít v plicích povahu exsudativní i proliferativní, každá z forem se může vyskytovat samostatně, nebo se mohou kombinovat

rozsah změn bývá různý, ale bývá větší při exsudativní formě, menší při proliferativní formě

- ložiska exsudativního zánětu mají v čerstvé fázi necharakteristický makroskopický vzhled. Histologicky jde o serofibrinózní exsudaci do alveolů s nečetnými polynukleárními leukocyty, lymfocyty a Orthovými buňkami
- proliferativní typ změn bývá makroskopicky vyznačen tužší konzistencí a šedou barvou pneumonických ložisek, která mají příznačnou granulomatózní histologickou strukturu

proliferativní zánět zpravidla navazuje na původní exsudativní fázi

specifická povaha se záhy projeví kaseifikací – kaseózní bronchopneumonie

zcela vzácně může dojít ke vstřebání zánětlivého exsudátu ještě před kaseifikací

další průběh tuberkulózního procesu může být různý v závislosti na rezistenci organismu

v nepříznivých případech se projevuje tendence k šíření a ke kolikvaci kaseifikovaných hmot. Jejich změknutím a vyprázdněním do bronchu vzniká ve tkáni akutní kaverna.

v kaverně může být zavzata i probíhající céva, s rozpadem může dojít k arozi arterie s různě mohutným následným krvácením

zkapalněné sýrovité hmoty, které se dostaly do bronchu, se aspirací šíří na další oblasti plicé nebo i plíci druhou. Vykašláváním a polykáním infikovaného sputa se mohou tuberkulózní změny zachytit i v horných dýchacích cestách (trachea, larynx) a v zažívacím ústrojí.

v příznivých případech se kolem kaseifikovaných mas vytváří lem specifické granulační tkáně typického složení. Tento lem je později nahrazen vazivem a nakonec nastává jeho zjizvení. Tím se kaseózní hmoty opouzdří, samy pak se zahušťují a kalcifikují

jde-li o drobnější ložiska, mohou se zjizvit v celém rozsahu. Do jizevnatého vaziva se predilekčně ukládá antrakotický pigment a zbarvuje jej břidlicově šedě až černě – induratio grisea.

jizevnaté zhojení většího počtu tuberkulózních ložisek může mít nepříznivé důsledky, i když je vlastně tuberkulózní proces zlikvidován.

- jizvy mohou retrakcí deformovat bronchy a vést k jejich stenóze nebo ektazii se všemi dalšími důsledky.
☞ v parenchymu mezi jizvami se přitom vyvíjí emfyzém

všechny tyto změny ovlivňují nepříznivě plicní cirkulaci a jsou příčinou cor pulmonale

nejednou však proces centrováný na bronchus nemá tuto jednoznačně hojivou tendenci. Dojde sice ke stabilizaci a opouzdření kaseózního ložiska, avšak v další fázi nastane opět kaseifikace. Dalším periodickým

střídáním kaseifikace s tvorbou granulační tkáně nabývá ložisko vrstevnaté úpravy, pozvolna se rozrůstá a může dosahovat až několika centimetrů v průměru. Vzhledem k tomu, že svým uzlovitým vzhledem připomíná vzdáleně nádor, označuje se jako tuberkulom.

i větší kaverny se mohou vyhojit po předchozím kolapsu dutiny a po uzavření drénujícího bronchu. Stěny kolabované dutiny se na sebe přiloží a srostou granulační tkání.

Často chronická kaverna perzistuje trvale a vede k různým, zpravidla vážným důsledkům:

- trvalá možnost tuberkulózní infekce, ohrožující jak samotného pacienta, tak i jeho okolí.
- kaverna může být zdrojem těžkého krvácení – chrlení krve, hemoptoe. Stává se to nahlodáním cévy v kaverně, popřípadě prasknutím aneuryzmatu, které se vytvoří na cévě částečným nahlodáním kaseózní nekrózou zvenčí (Rasmussenovo aneuryzma)
- rupturou subpleurálně uložené kaverny může vzniknout pneumothorax, při současné pyogenní infekci pneumopyothorax.
- v chronických kavernách se někdy mohou usídlit a pomnožit plísňové mikroorganismy, především *Aspergillus funnigatus*

hojení kaveren bez jejich kolapsu je prakticky nemožné, proto je nutné v některých případech přistoupit k chirurgické resekci postižené části plic.

Sekundární tuberkulóza jiných orgánů

v ostatních orgánech se sekundární tuberkulóza rozvine v důsledku reaktivace stabilizované metastázy, nebo jako důsledek metastázy z reaktivovaného primárního komplexu

samořejmě možná je i reinfekce, zejména pokud jde o trávicí ústrojí, nebo při poranění kůže infikovaným předmětem.

16. Syfilis (typické nálezy v jednotlivých stádiích).

syfilis (lues, příjice) je chronické systémové onemocnění, vyvolávané spirochetou *Trepanoma pallidum*.

ve většině případů se jedná o onemocnění vzniklé sexuálním kontaktem, o tzv. získanou syfilidu. Infekce se však může přenést též z matky na plod, a potom se jedná o kongenitální syfilidu.

zdrojem infekce jsou především vředovité defekty sliznic, event. kůže v oblasti genitálu, rekta, dutiny ústní, bradavek a prsu.

průběh získaného onemocnění je možno podle klasického schématu rozdělit do tří stadií.

Získaná syfilis

První stadium – ulcus durum

- typickým projevem primární infekce je vznik tvrdého vředu - ulcus durum
- vytváří se v místě, kde agens proniklo do sliznice nebo kůže (pohlavní orgány, rty, jazyk) 📺 vzniká přibližně 3 týdny po kontaktu.
- spodina i okraje této léze mají tuhou konzistenci, což je způsobeno výraznou lymfocytární zánětlivou celulizací v těchto strukturách. V exsudátu na spodině defektu lze impregnační technikou prokázat spirochety.
- může dojít k reakci v regionálních, většinou ingvinálních uzlinách, které jsou zduřelé a přitom nebolestivé – indolentní bubo
- po dalších 3 a více týdnech se spontánně vyhojí

Druhé stádium – sekundární syfilis (generalizovaná infekce)

- po 2–6 týdnech od vyhojení tvrdého vředu dochází ke generalizované krevní diseminaci infekčního agens
- objevují se celkové příznaky – zvýšená teplota, únava, bolesti svalů a kloubů
- na kůži vzniká typický makulopapulární exantém, který má celotělový charakter.
- na sliznicích, perineu nebo kůži skrota se vyvinou změny označované jako condylomata lata, které mají rysy plochých papulí s macerovaným povrchem. Na sliznicích se pak objevují defekty označované jako mokvavé pláty, které jsou vysoce infekční.
- v lymfatických uzlinách dochází ke generalizované hyperplastické lymfadenopatii, která může imitovat i maligní lymfom. Histologické vyšetření však tuto možnost vyloučí a navíc lze prokázat četné spirochety v lymfatické tkáni.
- někdy se rozvinou i známky nespecifické meningitidy, neboť měkké pleny jsou často tímto mikroorganismem rovněž osídleny.
- 1. a 2. stadium je infekční, ale plně léčitelné, proto je nutné diagnostikovat a řádně léčit syfilis nejpozději ve druhém stadiu

Třetí stadium – terciární syfilis

- vzniká po latenci několika let (nejdříve za 5 let, obvykle za 10, popř. až za 20 let)
- toto stadium je už neinfekční, ale také neléčitelné
- spirochety usídlené v orgánech a tkáních se pomnožují, což je spojeno s kulatobuněčnou zánětlivou celulizací. Infiltráty se nacházejí i ve stěně arterií a arteriol, kde vyvolávají obstrukční léze charakteru endarteriitidy obliterans.
- v okolí postižených cév jsou zmnožené fibroblasty uspořádané cibulovitým způsobem.
- gumma je hlavním projevem třetího stadia onemocnění
 - gummata se nejčastěji vyskytují v kůži, kostech, kloubech, ale lze je nalézt i v jiných lokalizacích.
 - jedná se o laločnaté útvary pružné konzistence, které mají při histologickém vyšetření charakter

granulomatózních lézí s rozsáhlou centrální kaseózní nekrózou, na periferii obklopenou epiteloidními buňkami a obrovskými buňkami vícejadernými.

- v průběhu hojení dochází k výrazné fibrotizaci, což je spojeno s jizvením okolní normální tkáně.
- gummata mohou dosáhnout značných rozměrů, až velikosti pěsti.
- speciálními impregnačními technikami lze v nich spirochety prokázat a vyloučit tak tuberkulózní etiologii procesu, neboť podobnost obou lézí je značná.
- negumózní projevy jsou reprezentovány syfilitickou aortitidou a změnami CNS – neurosyfilis
- syfilitická aortitida – postihuje především oblasti ascendentní aorty, která bývá u nemocných jedinců aneurymaticky rozšířená a mnohdy dojde k rozvoji smrtícího disekujícího aneurysmatu.
- postižení centrálního nervstva se manifestuje ve formě:
 - tabes dorsalis – postižení zadních provazců míšních. Projevuje se ztrátou hluboké citlivosti, nemocní mají poškozený polohocit, chodí nejistě nebo se vyznačují tzv. skákavou chůzí a patologicky našlapují
 - luetická encefalitida – klinicky se projevující jako progresivní paralýza. Jde o chronicky probíhající meningoencefalitidu, postihuje zejm. frontální a prefrontální kůru. Vede k zániku neuronů a k axonální degeneraci. Rozvíjejí se třesy končetin, poruchy paměti a změny osobnosti – pacienti jsou postiženi bludnými představami, megalomanií, končí ve stavu demence.

Kongenitální syfilis

při transplacentárním přenosu infekce dochází k diseminaci mikroorganismů v těle plodu, což je provázeno často fibroplastickým nespecifickým intersticiálním zánětem.

následné poškození vnitřních orgánů někdy způsobí, že se plod rodí mrtvý a macerovaný.

Živě narozené plody umírají po několika dnech či týdnech s těžkými zánětlivými změnami vnitřních orgánů.

klasickým projevem kongenitální syfilidy je pneumonia alba, kdy intersticiem plicních alveolů je enormně rozšířené množným vazivem.

masivní fibrotizace v játrech je charakteristická pro tzv. pazourkovitá játra.

podobné fibrózní změny lze někdy nalézt i v pankreatu.

v kostech se vyskytují změny označované jako osteochondritis syphilitica, při níž je pod zónou enchondrální osifikace rovněž množena vazivová tkáň blokující odbourávání provizorně mineralizované chrupavkové tkáně. To vede k omezení růstu kostí do délky. Podobné změny se vyskytují v oblasti periostu – periostitis ossificans, což bývá spojeno se vznikem duplicitního kortexu, který lze prokázat při rentgenologickém vyšetření.

Syphilis congenita tarda se rozvíjí u přežívajících plodů s normálním dospíváním, avšak s těžkými změnami, které tvoří tzv. Hutchinsonovu triádu:

- vývoj zubů soudkovitého tvaru
- zánět rohovky vedoucí k slepotě
- zánět vnitřního ucha vedoucí k hluchotě

u některých jedinců bývá sedlovitý nos a tibie šavlovitého tvaru.

21. Embryopatie, teratologie, přehled celkových úchylek růstu

vrozené vady jsou důsledkem abnormálního vývoje jedince v průběhu ontogeneze a zahrnují široké spektrum morfologických, funkčních i metabolických změn.

kongenitální anomálie postihují odhadem 2 až 3% všech novorozenců

výrazně se uplatňují jako jedna z hlavních příčin perinatální nemoci a úmrtnosti. Nejzávažnější z nich mohou vést k smrti jedince již v embryonálním nebo fetálním období.

většina vrozených anomálií je zjevná již při narození, jiné se mohou projevit v dalších letech života a některé až v dospělosti. Současné vyšetřovací možnosti prenatalní medicíny umožňují diagnostikovat četné vrozené vady již v prenatalním období.

teratologie: vědní obor zabývající se příčinami a mechanismy vzniku vrozených vad

teratogeneze: proces indukce vzniku vrozených vad

teratogen: vyvolávající činitel. Jako teratogeny se uplatňují četné biologické, chemické i fyzikální vlivy.

Základní terminologie

malformace: primární porucha, při níž je postižen samotný základ vyvíjejícího se orgánu nebo určité části těla.

- izolovaná malformace - postihuje jeden orgán (například rozštěp patra) nebo jeden orgánový systém
- mnohočetné - s postižením různých orgánů. Mohou mít charakter sekvence, syndromu nebo asociace

disrupce: vzniká sekundární destrukcí primárně normálně založeného a do určité doby fyziologicky se diferencujícího orgánu nebo části těla. Vzniká zevním zásahem do morfogeneze, např. působením teratogenu (např. tah amniálních pruhů vedoucích k odškrcení až amputaci do té doby normálně se vyvíjející končetiny)

deformace: změny tvaru a struktury vyvolané mechanickým poškozením – vlivem patologické polohy plodu či tlakem z okolí. (např. omezení pohyblivosti a stísněnost plodu v malé děložní dutině – uterus bicornis, leiomyomy, vícečetné těhotenství)

sekvence: je příkladem kaskádovitě malformace, kdy primární poškození v jediném místě navodí sérii vzájemně navazujících dějů, jejichž výsledkem jsou změny různých orgánů. Může být vysvětlena jedinou lokalizovanou poruchou organogeneze - monotopním účinkem, jenž svými důsledky vede k sekundárním změnám na různých orgánech.

- např. sekvence oligohydramnie (sekvence Potterové):
 - změny při agenezi (chybění) ledvin.
 - ageneze ledvin je spojena s úbytkem plodové vody (oligohydramnie), neboť chybí moč plodu, která je normálně součástí plodové vody.
 - při oligohydramniu plod jeví známky komprese (oploštělý obličej, deformity nosu, uší, rukou i nohou).
 - vdechování amniální tekutiny je nezbytné pro růst plicního parenchymu, proto při oligohydramniu dochází též k hypoplazii plic

syndrom: vyvolává ho často jediná příčina (vadný chromosom, teratogenní působení viru) se simultánním účinkem na několika místech organogeneze - polytopní účinek. Jedná se o kombinaci několika anomálií v určitém patogenetickém vztahu (například chromosomálně definované syndromy).

vývojová asociace: je statisticky významnější, kombinace několika malformací bez známé jednotné příčiny a bez určitého vzájemného vztahu. Tato kombinace anomálií nemá charakter sekvence.

Příčiny vrozených vad

Vnitřní příčiny

a) mutace jednoho genu (2-10 %)

- uplatňuje se například při vzniku tzv. holoprosencefalie, při níž je defektní vývoj předního mozku doprovázen velmi nápadnými změnami v obličejové oblasti.

b) chromosomální aberace (10-15 % všech malformací)

- numerické – v buňkách abnormální počet chromozomů
 - polyploidie – znásobená je celá chromozomová sada diploidní = 46, triploidní = 69, tetraploidní = 92 takové plody zanikají zpravidla v rané fázi gravidity
 - aneuploidie – numerická odchylka se týká pouze určitého chromozomu, trisomie 21 - Downův syndrom, trisomie 18 - Edwardsův syndrom monosomie X0 - Turnerův syndrom
- strukturální – jsou následkem chromozomových zlomů
 - delece, duplikace, inverze, translokace

c) multifaktoriální příčiny (20-25%)

- interakce dvou nebo více genů malého efektu s teratogeny zevního prostředí.
- například rozštěpy rtu a patra, defekty neurální trubice i vrozené srdeční vady.

⌘ většina poruch karyotypu vzniká na úrovni gametogeneze, a není tudíž familiární.

Zevní příčiny

⌘ uplatňují se při vzniku malformací asi v 10–12 %.

a) biologické teratogeny

- transplacentární infekce (tzv. skupina TORCH infekcí - toxoplasmosis, other - jiné viry a bakterie, rubeola, cytomegalovirus, herpesvirus).
- uplatňují se také viry chřipky, příušnic, enteroviry a HIV.
- u všech virových onemocnění závisí na aktuálním gestačním věku v okamžiku infekce, což lze dokumentovat na infekci virem rubeoly:
 - nejkritičtější období je v prvních 8 týdnech po koncepci.
 - pokud matka onemocní zarděnkami v prvním měsíci, incidence malformací je až 50 %. Tato incidence plynule klesá během druhého měsíce na 20% a ve třetím měsíci gestace dosahuje 7 %.
 - základními příznaky postižení jsou katarakta, srdeční vady, hluchota a mentální retardace, což se označuje jako rubeolová embryopatie.
- kromě infekcí mohou negativně působit i některé chronické choroby matky, známy jsou některé endokrinopatie, fenylketonurie a zejména diabetes mellitus.

- vývojové vady při diabetes mellitus jsou souborně označovány jako diabetická embryopatie
 - fetální makrosomie
 - organomegalie a zvýšený podíl tukové i svalové tkáně
 - vzniká v souvislosti s fetálním hyperinzulinismem jako reakcí plodu na pokles hladiny inzulinu a hyperglykémii u matky
 - dále srdeční vady a úchyly CNS

b) fyzikální teratogeny

- ionizující záření
 - může se projevit v prekoncepčním období zásahem do genomu rodičovských gamet, nebo v embryonálním období působením somatických mutací u plodu
- mechanické vlivy
 - zahrnují poškození plodu tlakem děložního leiomyomu, stísněným prostorem v děloze při oligohydramniu či při anomáliích dělohy.
 - patří sem též zaškrcení až fetální amputace částí plodu amniálními pruhy – duplikaturami amnia, které vznikají pravděpodobně na základě ruptury amnia v rané fázi těhotenství

c) chemické teratogeny

- zejména léky a drogy, dále expozice těkavým látkám typu organických rozpouštědel
- některé léky - existuje podezření z jejich teratogenního účinku na lidské embryo, prokazatelně je však tento účinek známý jen asi u 1 % malformací.
 - jednou z nejznámějších souvislostí je extrémní zvýšení výskytu redukčních malformací končetin v 60. letech 20. století u plodů žen, jež v těhotenství užívaly thalidomid pro jeho sedativní účinky. Až později se prokázalo, že tato látka má i antiangiogenní vlastnosti a zasahuje do vývoje cévního řečiště.
- alkohol – vyvolává fetální alkoholový syndrom:
 - u postižených dětí je přítomna výrazná prenatální i postnatální růstová retardace, faciální dysmorfismus, defekty srdečních přepážek a psychomotorické poruchy.
 - charakteristická facies – mikrocefalie, mikromandibula, úzký horní ret, vyhlazené filtrum, krátké oční štěrby, epikantus

Patogeneze vrozených vad

⌘ citlivost k teratogennímu agens se v průběhu vývoje zárodku mění, působení teratogenu je specificky omezeno na určité vývojové stadium v době expozice.

a) rané embryonální období = fáze preorganogeneze:

- zahrnuje první dva týdny po fertilizaci s tvorbou blastocysty, tj. před implantací.
- v tomto období reaguje embryo na působení škodlivých faktorů jako celek – buď nastane smrt a následný potrat, nebo zárodek přežívá bez zjevného poškození (odpověď typu „vše nebo nic“).

b) embryonální období od 3. do 9. týdne = fáze organogeneze:

- citlivost embrya na působení teratogenů je extrémně vysoká, s maximem mezi 4. a 5. týdnem (v tomto období se vytvářejí primordia budoucích orgánů a začíná jejich diferenciaci)
- jednotlivé orgánové systémy se vytvářejí postupně, proto v různém období organogeneze lze vyvolat poškození různých orgánů.
- kritická perioda - období, kdy působení teratogenu může poškodit vývoj určitého orgánu a vyvolat vznik malformace
- dokončení vývoje daného orgánu představuje mezník, za nímž už nelze vývojovou vadu vyvolat. Tento časový moment se označuje jako terminační bod kritické periody.
- jako příklad lze uvést septum srdečních komor, které se při normálním vývoji uzavírá v 6. embryonálním týdnu. Aby mohl vzniknout defekt komorového septa, musí teratogen působit v období před 6. týdnem organogeneze, neboť 6. týden je terminačním bodem kritické periody. Po tomto období již nelze uvedený typ srdeční vady vyvolat.

c) fetální období = po ukončení organogeneze od 3. měsíce intrauterinního vývoje ▪ dochází k dalšímu růstu a diferenciaci již vytvořených orgánů.

- v tomto období nelze vyvolat hrubou malformaci orgánu, lze však narušit jemnější diferenciaci jeho tkáňových složek, jež se mohou projevit i funkčními poruchami.
- příkladem je působení viru zarděnek, jež v prvním trimestru gravidity vyvolává známky rubeolové embryopatie, později ve druhém a třetím trimestru se poškození tkání projeví zánětlivými změnami (například kongenitální encefalitida).

Poruchy vznikající v období blastogeneze

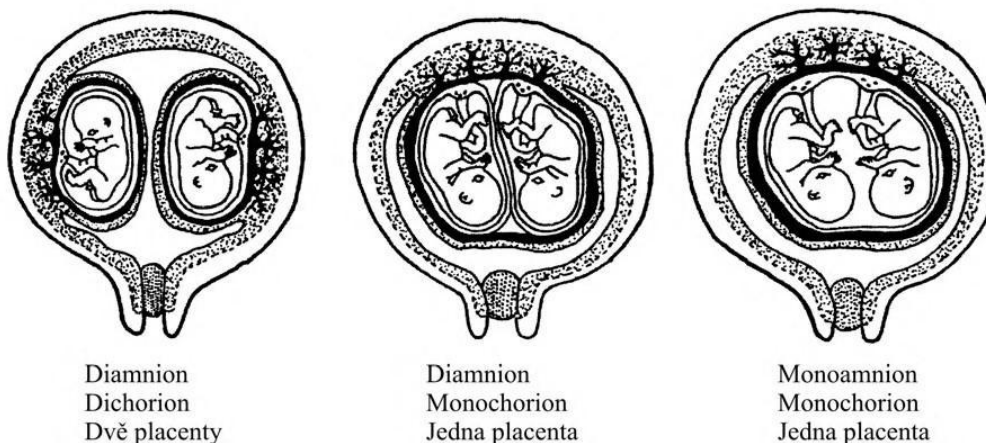
období blastogeneze zahrnuje první dělení oplodněné zygoty k vytvoření moruly, blastuly a k její implantaci. z každé z prvních dvou až čtyř buněk blastomery se může vytvořit celý jedinec. Tímto způsobem vznikají jednovaječná dvojčata (teoreticky mohou vzniknout až jednovaječná čtyřčata).

Jednovaječná dvojčata

vznikají oplozením jednoho oocyту jednou spermií a teprve dodatečně dojde k rozdělení zárodků. vzniklí jedinci mohou:

- být od sebe zcela odděleni, a to včetně plodových obalů, takže jsou přítomny dvě oddělené placenty se samostatným choriem i amniem (gemini bichoriati biamniati).
- gemini monochoriati biamniati - placenta a chorion je společné, ale jsou dvě amniotické dutiny 📺 gemini monochoriati monoamniati - je společné i amnion a oba plody jsou v jediné amniotické dutině ⚡ při společné placentě jsou placentární cévy spojené četnými anastomózami.
- pokud jsou krevní oběhy obou plodů vyrovnané, vývoj obou jedinců je přibližně na stejné úrovni.
- pokud však ve velmi rané fázi převládne oběh jednoho dvojčete, dochází k tzv. feto-fetální transfúzi: ▪ druhé dvojčete silně zaostane ve svém vývoji, popřípadě se u něho nevytvoří ani srdce a vznikne jen rudimentárně vytvořený plod bez srdce - acardius.
 - krev je do něj vháněna retrográdně (přes umbilikální arterii) srdcem druhého, normálně vytvořeného plodu.

- rudimentárně vytvořený plod může mít naznačeny všechny části těla, může mu chybět hlava (acardius acephalus), nebo může být zcela nediferencovaný a připomínat amorfnní masu (acardius amorphus, globosus), jež se může v plodových obalech normálně vytvořeného dvojčete snadno přehlédnout.
- fetofetální transfúze s rizikem intrauterinní smrti jednoho nebo obou plodů může nastat i později ve fetálním období, tehdy však už nemůže vzniknout acardius.



Spojená dvojčata

pokud zůstávají spojeny nejen plodové obaly, ale i části těl obou embryí, vznikají spojená dvojčata - duplicity, podvojně zrůdnosti

zrůdnost, zrůda, monstrem: označení, které se někdy používá pro zevně nápadnou malformaci s hrubě změněnou zevní konfigurací těla

v dnešní době lze některá přežívající spojená dvojčata od sebe chirurgicky oddělit, úspěšná perspektiva chirurgického výkonu závisí na anatomickém vytvoření důležitých orgánů jednotlivců & podobně jako oddělená jednovaječná dvojčata i podvojně zrůdnosti mohou být:

- asymetrické, je-li jedno ze spojených dvojčat vyvinuto podstatně méně až rudimentárně.
- symetrické, jsou-li oba jedinci vyvinuti na přibližně stejné úrovni & symetrická dvojčata se dále klasifikují jako:
 - disymetrické
 - s dvěma na sebe kolmými rovinami symetrie (duplicitas disymmetros)
 - přední i zadní strana duplicity jsou úplně stejné
 - představit si to lze tak, že např. hrudníkem spojená dvojice hledí jedna na druhou
 - monosymetrické
 - s jednou rovinou symetrie, ležící mezi oběma individui (duplicitas monosymmetros)
 - přední a zadní strana jsou rozdílné (obličejová a zádová strana)
 - dvojice hledí spolu jakoby jedním směrem
 - paralelní
 - osy obou jedinců jsou uloženy rovnoběžně vedle sebe a mohou částečně i splývat (duplicitas parallela)
 - zdvojení je buď na hlavovém konci a zrůdnost má dvě páteře i dvě hlavy (dicephalus) nebo je v jedné hlavě zdvojený jen obličej (diprosopus).

disymetrické i monosymetrické formy mohou mít vzájemný spoj v různé lokalizaci

- thoracopagus, sternopagus, xiphopagus – různě rozsáhlý spoj na přední části těla nad pupkem.

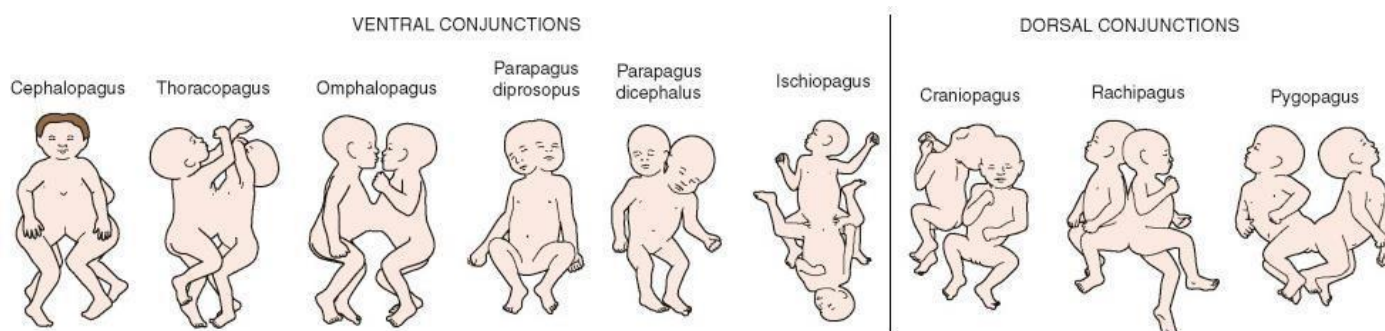
Tento typ ventroventrálního spojení může zasahovat i do oblasti hlavy (cephalothoracopagus).

- ischiopagus, pygopagus – spojení v oblasti pánve
- craniopagus – spoj pouze v oblasti hlavy **⚠** asymetrické duplicity:
- jedná se o podobný vztah jako u jednovaječných dvojčat s akardiakem
- rudimentárně vytvořený jedinec (parazit) zůstává ve spojení s normálně vytvořeným jedincem

(autosit)

- parazitické dvojče může být umístěno na různých částech těla:
 - na hrudníku (parazitický thoracopagus),
 - v oblasti pánve (dipygus, parazitický pygopagus)
 - na spodině lebni a vyčnívá z úst autosita (epignathus).
 - uzavřeno uvnitř těla autosita v některé z jeho tělních dutin (břišní, lební) a označuje se pak jako fetus in fetu.

od parazitického dvojčete vede zcela plynulá řada až k vrozeným nádorům typu teratomu.



Poruchy vznikající v embryonálním období

týkají se zpravidla jednoho orgánu nebo několika tkáňových systémů

teratogen poškodí diferenciaci v určitém „uzlovém bodě“, který řídí formování a vývoj orgánu

Typy poruch

ageneze: úplné chybění orgánu s nevytvořením orgánového základu.

aplazie: chybění orgánu se zachováním jeho základu nebo rudimentu struktury (aplazie plíce, kdy na konci vytvořeného hlavního bronchu je rudimentární nediferencovaná tkáň).

hypoplazie: menší velikost orgánu následkem neúplného vývoje s úbytkem počtu buněk (méně těžká forma aplazie).

dysplazie: abnormální organizace buněk - abnormální histologická stavba orgánu s poruchou vyhrávaní tkáně. Může se týkat celého orgánu, nebo jeho části (pojem dysplazie je v kontextu vrozených vad odlišný od pojmu dysplazie v onkologii!)

dysrafie: neúplné uzavření původně otevřené struktury; porucha splynutí protilehlých či párových struktur, vznikají různé rozštěpové vady (např. rozštěpová vada páteře spina bifida - neuzavření páteřního kanálu v lumbální krajině; rozštěpové vady v obličeji – nesplynou maxilární a nosní výběžky).

atrézie: chybění otvoru nebo nevytvoření dutiny u orgánu, jenž je normálně dutý (atrézie anu, atrezie střeva).

ektopie, heterotopie: orgán nebo tkáň je mimo normální anatomickou polohu (ektopie srdce před hrudní stěnou, heterotopie pankreatické tkáně ve střevní stěně).

dystopie: retence orgánu v průběhu vývojové cesty (vrozeně níže uložená ledvina, dystopické varle v malé pánvi, dystopická štítná žláza v dráze ductus thyreoglossus).

poruchy involuce: perzistence embryonálních struktur, které měly během vývoje vymizet (Meckelův divertikl jako částečný pozůstatek ductus omphaloentericus, jenž spojuje střevo s pupkem embrya),.

Poruchy vznikající ve fetálním období

orgány jsou již vytvořeny, probíhá jejich zrání (s výjimkou mozku)

v tomto období vznikají deformace, poruchy tvaru a přemístění orgánů tlakem nebo tahem

Klinicky důležité malformace

Rozštěpové vady obličeje

Rozštěp horního rtu (cheiloschisis) – je boční nebo střední

Šikmý rozštěp obličeje (fissura orbitofacialis) - začíná jako boční rozštěp horního rtu a pokračuje podél ala nasi k mediálnímu koutku oční štěrbiny

Příčný rozštěp obličeje (fissura transversa faciei) - ústní koutek dosahuje až k zevnímu zvukovodu

Rozštěpy patra (palatoschisis) - patrové ploténky processus maxillares buď nesrostou s nazálním septem a mezi sebou, anebo nepřirostou k dorzálnímu okraji patra primárního

Vady mozku a míchy

Anencephalia - chybění mozkových hemisfér a kostěných elementů kalvy (acrania) Na bázi lebni je malé množství rudimentů mozkové tkáně (area neurovasculosa)

Microcephalia - nápadně malé neurokranium, zmenšený mozek a poruchy intelektu různého stupně

Hydrocephalus - nadměrné hromadění mozkomíšního moku v dilatovaných mozkových komorách (vnitřní hydrocefalus) nebo v subarachoidálním prostoru (zevní hydrocefalus). ⚡ Hernie mening a mozku -pokryv hernií tvoří kůže

- *Meningokele cranialis* - vrozený výhřez mozkových plen, u kterého herniový vak obsahuje jen mozkomíšní mok
- *Meningoencephalokele* - vrozený výhřez mozkových plen a mozkové tkáně, jež tvoří hlavní komponenty meningového vaku

Spina bifida cystica - rozštěp obratlových oblouků dvou a více obratlů, přičemž skrz defekt jsou pod kůží vakovitě vyhrzlé míšní obaly s hřbetní míchou; proto se též hovoří o cystickém rozštěpu páteře

Spina bifida occulta - kromě makroskopicky zjevné a po porodu nepřehlédnutelné spina bifida cystica existuje ještě skrytý rozštěp páteře spina bifida occulta. Vada je diagnostikována spíše náhodně a neprojevuje se žádnými neurologickými ani svalovými příznaky. Hřbetní mícha stejně jako míšní obaly z páteřního kanálu nevystupují.

Kůžka nad místem rozštěpu bývá pouze poněkud více ochlupená a pigmentována. ⚡ Hernie míchy – vždy spojeny se spina bifida

- *Meningocele spinalis* - skrz otvor vzniklý rozštěpem obratlových oblouků sousedních obratlů vystupuje pod kůží herniový vak, složený z dura mater a arachnoides; subarachnoidální prostor je v místě rozštěpu cysticky rozšířený a vyplněný mozkomíšním mokem. Mícha je většinou intaktní.
- *Meningomyelocele* - vyřezaný meningeový vak obsahuje hřbetní míchu a míšní nervy

Myeloschisis je kompletní dorzální rozštěp míchy. Hřbetní mícha je otevřena, podobna ploténce, přecházející laterálně přímo v kůži. Myeloschiza je sdružena vždy s dorzálním rozštěpem páteře, a to obvykle v celé její délce (holorhachischis posterior). Novorozenci postižení touto vadou umírají záhy po porodu.

Přehled celkových úchylek růstu

vzrůst – délka od temene hlavy k patě ⚡ rozlišujeme tři fáze růstu

- iničiální intenzivní růst, maximum v 5. měsíci gravidity
- rovnoměrný růst v dětství
- pubertální růstový výšvih

poruchy růstu souvisejí s jeho změněnou rychlostí. Zrání kostry probíhá paralelně s růstem do délky ⚡ kostní věk určujeme u dětí mladších 18ti měsíců z RTG kolene, u starších dětí z RTG snímku levé ruky ⚡

patologicky velký i malý vzrůst mohou být:

- proporcionální
- disproportionální

Malý vzrůst

tělesná výška pod 3. percentilem

je důsledkem snížené růstové rychlosti nebo zkrácené doby růstu

Familiární malý vzrůst

- rovnoměrný růst podél 3. percentilu
- výška otce a/nebo matky pod 3. percentilem
- kostní věk odpovídá kalendářnímu věku
- konečná výška odpovídá cílové výšce dle genetického růstového potenciálu

Konstituční opoždění vývoje

- opožděný nástup puberty, opožděný pubertální růstový výšvih
- pozdější dosažení cílové výšky dle genetického růstového potenciálu
- často opožděný vývoj i u rodičů
- konečná výška v normě, prodloužená fáze růstu

Intrauterinní růstová retardace

- insuficience placenty
- prenatální infekce
- alkoholová embryopatie

Deficit růstového hormonu (hypofyzární Paltaufův trpaslík)

- proporcionální porucha
- incidence 1 : 4 000-20 000

- fyziologicky probíhá sekrece růstového hormonu (STH) v pulzech, převážně ve spánku na začátku REM fáze, ale i při fyzické námaze a hladovění
- růstový hormon podporuje růst svalů a kostí, růst dlouhých kostí ovlivňuje např. prostřednictvím IGF-1
- etiologie:
 - idiopatický deficit STH
 - méně často dědičný (AD nebo X-vázaný)
 - při nádorech hypotalamu nebo adenohypofýzy
 - rezistence cílových orgánů k STH (receptorový defekt) – Laronův syndrom
- porodní délka je často normální, neboť intrauterinní růst do délky a růst v prvním roce života jsou na STH nezávislé
- retardace růstu se projeví ve 2.-3. roce, vřdním příznakem je nižší růstová rychlost a postupně se rozvíjí obraz proporcionálního hypofyzárního malého vzrůstu a malýma rukama a nohama
- děti mají relativní nadváhu, kostní věk je opožděný, stejně jako druhá dentice

Hypotyreóza = hypotyreotický trpaslík

- příčinou bývá hypoplazie nebo aplazie štítné žlázy; disproporcionální porucha
- základní hmota vaziva (i vaziva chrupavčitého) se myxoidně mění, což značně brzdí enchondrální osifikaci
 ■ nápadně krátké končetiny, současně poruchy duševního vývoje

Sekundární malý vzrůst

- nedostatečná výživa
- chronická onemocnění GIT, ledvin, jater, kardiovaskulárního systému, neurologická onemocnění ■ psychosociální deprivace

Rachitický trpaslík

- mírně disproporcionální
- při rachitidě se uplatňuje zejména zkřivení dlouhých kostí a jen mírný útlum enchondrální osifikace

Chondrodystrofický trpaslík

- disproporcionální
- nedostatečná enchondrální osifikace při fetální chondrodystofii
- vázne pouze růst kostí do délky – nápadně krátké končetiny
- kůže, která se vytváří normálně, je složena v řasy, připomínající velkou rukavici nasazenou na malou ruku
- relativně velká hruškovitá lebka s nápadně vtaženým kořenem nosu
- trpaslíci tohoto typu jsou mentálně zcela normální

Nadměrný vzrůst

výška nad 97. percentilem

důsledek zvýšené růstové rychlosti nebo prodloužení celkové doby růstu ⚡ terapie

- lze ji zvažovat, pokud předpokládaná dospělá výška přesáhne u dívek 185 cm, u chlapců 205 cm
- princip léčby spočívá v urychlení kostního zrání prostřednictvím pohlavních hormonů, což vede k dřívějšímu uzavěru růstových kostních štěrbin

- terapii lze dosáhnout snížení konečné výšky maximálně o 6-8 cm

Familiární nadměrný vzrůst

- rovnoměrný růst nad 97. percentilem
- nadměrný vzrůst i u jiných členů rodiny
- kostní věk odpovídá kalendářnímu

Konstituční urychlení vývoje

- urychlení kostního věku
- časný nástup puberty, ale jde o variantu normálního vývoje
- normální dospělá výška

Pubertas praecox 📖 příčina:

- předčasná aktivace osy hypothalamus-hypofýza-pohlavní žlázy
- předčasná produkce pohlavních hormonů bez stimulace z vyšších center
- zpočátku dítě nápadně rychle roste, takže je v dětství vyšší než jeho vrstevníci
- rozvoj genitálních funkcí i sekundárních pohlavních znaků je předčasný
- předčasné uzavření růstových kostních štěrbin
- období růstu je kratší, takže ve výsledku je v dospělosti tělesná výška nižší

Hypofyzární nadměrný vzrůst

- nadměrná sekrece STH při adenomu hypofýzy
- vznik v dětství - proporcionální gigantismus se splachnomegalii
- vznik v dospělosti – akromegalie – zvětšování akrálních částí těla (ruce, nohy, brada, nadočnicové oblouky, hrtan), zvětšení útrobních orgánů - splachnomegalie. Dochází ke zvětšení jazyka a k hypertrofii srdce (kardiomyopatie)

Klinefelterův syndrom

- karyotyp XXY
- nadměrná výška a dlouhé končetiny (eunuchoidní habitus)
- hypogonadismus
- chybí sekundární pohlavní znaky, malý penis a varlata, sterilita, rozložení tuku ženského typu, gynekomastie

Další genetické choroby

- Marfanův syndrom
 - AD dědičnost
 - dlouhé končetiny, hyperexkurzibilita kloubů
 - deformity hrudníku, luxace čočky, dilatace aorty
- Homocystinurie
 - AR dědičnost
 - fenotyp podobný jako u Marfanova syndromu
 - arachnodaktylie, luxace čočky, arteriální a venózní trombózy

Vrozené chromozomové poruchy

Downův syndrom (trizomie 21 chromozomu)

- mongoloidní vzhled, brachycefalie, rozštěpy rtů a páteře, u 40% vrozené vady srdce, krátké prsty, hypoplasie a malformace genitálií, malý vzrůst, IQ 25-50 & Edwardsův syndrom (trizomie 18 chromozomu)
- protažená okcipitální část hlavy, mikrostomie, mikrogнатie, malformované uši, malformace ledvin, u chlapců hypostadie, hernie, u 15% rozštěpy rtů a patra, u 85% vrozené vady srdce, u 15% dextropozice srdce, psychomotorická retardace, jen 10% dětí přežívá 1 rok života

Patauův syndrom (trizomie 13 chromozomu)

- mikrocefalie, u 80% malformace CNS, u 70% rozštěpy rtů a patra, malformované uši, u 80% vrozené srdeční vady, mnohočetné hemangiomy, polydaktylie, anomálie urogenitálu & Syndrom kočičího křiku (delece p raménka 5 chromozomu)
- anomálie hrtanu způsobující mňoukavý pláč, mongoloidní oči, měsíčkový obličej, psychomotorická retardace

DiGeorgeův syndrom (delece q raménka 22 chromozomu)

- truncus arteriosus communis, aplazie thymu, hypoplazie až úplná aplazie příštítných tělísek, funkční abnormality T lymfocytů

de Grouchyho syndrom (částečná monozomie p 18 chromozomu)

Celkové poruchy růstu

Nanozomie - méně než 130 cm & Gigantismus - více než 200 cm & obě odchylky mohou být:

- proporcionální
- dysproporcionální

A. Proporcionální

- primordiální - rodový znak, liliputánství, afričtí Pygmejové
- hypofyzární - Paltaufův trpaslík
- infantilní nebo hypogenitální - nanosomní trpaslík, eunuch = hypogenitální gigant 🎬 sekundární - nanosomie kardiální, renální apod.

B. Dysproporcionální

- chondrodystrofický trpaslík - achondroplazie
- hypothyreotický trpaslík
- rachitický trpaslík
- akromegalie versus gigantismus

22. Nutriční faktory v patogenezi nemocí včetně hypo- a avitaminóz.

vyvážená výživa má obsahovat proteiny, sacharidy, lipidy, minerální látky a vitaminy v množství, které je dostačující pro udržení dusíkové rovnováhy v období růstu i v dospělosti a odpovídá energetické potřebě. svým složením může být výživa chybná v kvantitě i kvalitě.

Kvantitativní poruchy výživy

Nadměrná výživa - obezita

obezita (otylost) je nepřiměřeně vysoká tělesná hmotnost vzhledem k výšce a tělesné konstituci daného člověka. nadměrná přítomnost tukové tkáně v organismu

vzniká v důsledku nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie, může však vzniknout i jako následek neuroendokrinních poruch.

obezita představuje v rozvinutých zemích jednu z hlavních civilizačních chorob **⚡** Jsou rozlišovány dva typy obezity.

- z hyperplazie (zmnožení) tukových buněk – vzniká již v dětství a někdy už prenatálně (děti matek diabetiček)
- hypertrofie (zvětšení) stávajících tukových buněk – v dospělosti

vznik obezity je ve většině případů multifaktoriální, v důsledku vzájemné interakce:

- prostředí - přejídání, sedavý způsob života, nevhodné složení stravy (potrava bohatá na cukry a tuky místo potravy bohaté na bílkoviny)
- genů – mohou ke vzniku obezity přispívat (obezitogenní geny), nebo před ní chránit (leptogenní geny).

bylo odhaleno několik stovek genů, jejichž polymorfismy vytvářejí predispozici rozvoje obezity. Nutno nicméně zdůraznit, že bez zvýšeného příjmu kalorií se obezita ani v případech genetické predispozice neprojeví.

- jen velmi vzácně jsou příčinou monogenní poruchy (mutace jednoho genu). Kromě obezity se u těchto syndromů často vyskytuje mentální retardace, dysmorphie a různé vývojové vady.
- nejznámější je kongenitální deficit leptinu, což je produkt ob genu adipocytů tukové tkáně. Kongenitální deficit leptinu je spojený s těžkou obezitou od raného dětství a lze ji léčit aplikací leptinu. Mutace genu leptinového receptoru (gen db), který v tukové tkáni zprostředkovává přímé inhibiční působení leptinu na syntézu triacylglycerolů a vyskytuje se i v hypothalamu, se manifestuje obezitou, centrálním hypogonadismem a sníženou sekrecí růstového hormonu a tyreotropinu.

o komplexnosti etiopatogeneze obezity svědčí nápadná shoda ve výskytu obezity u jednovaječných dvojčat vyrůstajících nezávisle na sobě v různém prostředí; naopak příslušníci asijských národů, kde se dosud obezita vyskytuje relativně vzácně, po přestěhování do rozvinutých zemí (Evropa, Severní Amerika) jsou často postiženi obezitou v míře odpovídající místní většinové populaci.

obezitu je možné hodnotit řadou metod

- body mass index (BMI) = $\text{hmotnost} / (\text{výška v m})^2$
 - 18,5-25 – ideální hmotnost
 - 25-30 – nadváha
 - > 30 – obezita

- měření tloušťky kožních řas
- měření různých tělních obvodů, zejména určování poměru obvodu pasu a obvodu boku

zvýšené množství tukové tkáně nacházíme zejména v podkoží, ale také ve viscerálních oblastech

- centrální (viscerální) obezita:
 - dominantně zmnožená tuková tkáň v oblasti trupu a v dutině břišní (v mezenteriu a kolem nitrobřišních orgánů)
 - je častější u mužů a má prokazatelně vyšší spojitost s rozvojem metabolických a kardiovaskulárních komplikací
 - pro řadu komplikací obezity je proto významnějším prediktorem obvod pasu než BMI
- gynoidní (též gluteofemorální) obezita

- vede ke zmnožení tukové tkáně zejména v oblasti hýždí a stehen
- častější u žen a je z hlediska vzniku komplikací méně riziková (avšak pouze ve své lehčí formě).

obezita vede k četným metabolickým poruchám a k patologickým změnám v různých orgánech:

- charakteristická zvýšená sekrece inzulínu (hyperinzulinémie) a periferní inzulínová rezistence jako následek poklesu citlivosti buněk na působení inzulínu.
 - následná hyperglykemie pak postupně vede k rozvoji diabetes mellitus 2. typu
- hyperinzulinémie u obézních vede k retenci sodíku a zvýšení objemu cirkulující krve, také působí zvýšenou sekrecí noradrenalinu a proliferaci hladkosvalových buněk ve stěně cév. Tyto důsledky obezity přispívají k rozvoji systémové hypertenze.
- viscerální tuk je zdrojem biologicky aktivních molekul - adipokinu, jejichž zvýšené vylučování způsobuje zejména u pacientů s centrální obezitou dysfunkci endotelu a zánět, které hrají společně s výše uvedenými komplikacemi obezity zásadní roli v rozvoji aterosklerózy a jejich zejména kardiovaskulárních komplikací.
- může se rozvinout poškození jater - tzv. nealkoholová steatóza jater (NAFLD - non-alcoholic fatty liver disease"), která může progredovat do jaterní fibrózy až cirhózy s příslušnými komplikacemi 📌 kvůli zvýšené sekreci cholesterolu do žluči zvýšené riziko vzniku konkrementů ve žlučových cestách (cholelitiáza).
- výrazná obezita vede k syndromu hypoventilace, která vede k retenci oxidu uhličitého (hyperkapnie) s denní hypersomnolenci (Pickwickův syndrom). Setrvalá hypoxie způsobuje polycytémii a rozvoj plicní hypertenze, což může vyústit až do pravostranného srdečního selhávání.
- artróza (osteoartrida) - u obézních lidí je vyšší riziko degenerativních změn větších kloubů (zejména kyčelních a kolenních) v důsledku mechanického opotřebení chrupavek zvýšenou tělesnou hmotností.
- obézní lidé mají vyšší riziko některých typů nádorů, u žen zejména karcinomů endometria a prsu a u mužů karcinomu prostaty (to nepřímou souvisí se zvýšenými hladinami estrogenu, které jsou pro obezitu charakteristické). Dále je obezitě přisuzována zvýšená incidence nádorů tlustého střeva (v souvislosti s příjmem stravy s nízkým obsahem vlákniny na úkor tuků a sacharidů).
- Ženy trpí sníženou reprodukční schopností, oligomenoreou a amenoreou. V menopauze je pozorován častější výskyt karcinomu endometria a leiomyomů.
- lipomatóza pankreatu a srdce, což může nepříznivě ovlivnit jeho funkci

Vztah obvodu pasu k riziku kardiovaskulárních komplikací:

	Zvýšené riziko	Vysoké riziko
Muži	> 94 cm	> 102 cm
Ženy	> 80 cm	> 88 cm

Snížená výživa

z různých příčin:

- nedostatečný příjem potravy v důsledku jejího nedostatku
- z organických příčin – bezvědomí, nádory jícnu, poruchy vstřebávání (malabsorpce) atd.

nedostatečný příjem se může týkat všech složek potravy, nebo jen některých.

kachexie – zhubnutí až celkové zchátrání následkem hladovění z různých příčin (v našich podmínkách nejčastěji u pacientů se zhoubnými nádory)

marasmus – dojde-li zároveň k rozvratu metabolismu & morfologie:

- hmotnost může klesnout až na polovinu
- ubývá svalstva, podkožní i útrobní tuk mizí a mění se v rosolovitou hmotu – gelatinózní atrofie
- orgány podléhají postupně atrofii (játra, srdce, lymfatický aparát, slezina, ledviny, plíce, gonády) a následkem relativního zmnožení lipofuscinu, jsou hnědě zbarvené - atrophia fusca. Nejdéle si udržuje hmotnost mozek a mícha.
- vznikají edémy z hypoproteinémie a osteoporóza.

smrt nastává celkovým vyčerpáním.

kwashiorkor - příklad závažného syndromu proteinové malnutrice, postihující převážně děti v tropických a subtropických oblastech.

- přestože strava může být díky příjmu uhlohydrátů po stránce energetické dostatečná, nedostatek v ní obsažených bílkovin způsobuje řadu závažných změn.
- nedostatečný růst s výrazným úbytkem kosterní svaloviny, prominujícím bříškem, hepatomegalií, ascitem, otoky, depigmentací kůže, průjmy a apatií.
- vrstva podkožního tuku bývá přiměřená.
- mikroskopicky je v játrech výrazná steatóza.
- při dostatečném příjmu bílkovin jsou změny reverzibilní.

Kvalitativní poruchy výživy

Avitaminózy a hypervitaminózy

Vitamin A (retinol)

- je důležitý k udržení morfologické a funkční integrity epitelů a k normálnímu růstu kostí.
- Je též důležitou stavební jednotkou fotosenzitivních pigmentů v sítnici.
- zdrojem je převážně jeho prekurzor β -karoten obsažený v rostlinách.
- nedostatek vitaminu A se projeví:
 - dlaždicobuněčnou metaplazií žlázového epitelu s dalšími z toho vyplývajícími komplikacemi, např. bronchopneumonií, retencí sekretu ve žlázách atd.
 - Metaplazie epitelu spojivky a slzných kanálků vede ke xeroftalmii (suchost rohovky a spojivky).
 - Nedostatek fotosenzitivních pigmentů sítnice způsobuje šeroslepost.
- hypervitaminóza
 - akutní (jednorázové požití velké dávky) - projevuje se zejména neurologickými příznaky (bolestmi hlavy, zvracením, edémem očních papil), které mohou připomínat nitrolební hypertenzi.
 - chronické (dlouhodobé požívání zvýšených dávek) - také zejména neurologické příznaky (bolesti hlavy, poruchy zraku), dále bolesti kostí v důsledku odbourání kortikalis zvýšenou osteoklastickou aktivitou, postižení kůže (záněty a praskliny ústních koutků, zhrubění vlasů), hepatomegalie, hyperkarotenémie se žlutým zbarvením kůže včetně dlaní

Vitamin B1 (thiamin)

- nedostatek vitamínu B, byl pozorován v orientu u osob jednostranně živených loupnou rýží (vitamin B, je obsažen v rýžových slupkách), dnes nejčastěji u alkoholiků.
- projevy avitaminózy:
 - beri-beri (suchá forma): postižení periferních nervů, kde bývá přítomna demyelinizace a fragmentace osových vláken. Pacienti trpí paresteziemi, zpomalením reflexů, ochablostí a atrofií svalstva na končetinách.
 - beri- beri (vlhká forma): převažují otoky ze srdeční nedostatečnosti a z hypoproteinémie. V myokardu bývá steatóza a ztráta příčného pruhození.
 - Wernickeova encefalopatie: u chronických alkoholiků. Stav náhlé zmatenosti s abnormálními očními pohyby či oftalmoplegií, které může vyústit do kómatu. Vyznačuje se regresivními změnami gangliových buněk v jádrech okolo IV. komory a v corpora mamillaria.
 - Korsakovova psychóza: chronicky deficit, progresivní demence s poruchami paměti s konfabulacemi

Vitamin B2 (riboflavin)

- je součástí flavinových enzymů, které přenáší vodík na cytochromy.
- projevy mírného nedostatku:
 - cheilosis - tvorba fisur a krust v ústních koutcích
- výrazný nedostatek je v rozvinutých zemích vzácný, může se vyskytnout u chronických alkoholiků ▪ dochází k vaskularizaci rohovky, později k ulceróznímu zánětu spojivky a rohovky.
 - glositida s červeným lesklým jazykem v důsledku atrofie sliznice ▪ seboroická dermatitida v obličeji

Vitamin B3 (niacin, amid kyseliny nikotinové)

- je součástí koenzymů NAD a NADP, má důležitou roli v oxidačních a redukčních reakcích a jeho nedostatek vede k metabolickým poruchám ve všech tkáních, zejména ve tkáni nervové.
- v buňkách může být jeho část syntetizována z tryptofanu, k čemuž je nezbytná přítomnost pyridoxinu.
- hlavní zdroj: živočišné proteiny, také obsažen v různých obilovinách.
- nedostatek vede k chorobě zvané pelagra
 - je charakterizována třemi »d« - dermatitidou, diarrhoeou a demencí.
 - dermatitida – zejména na slunci exponovaných místech se projevuje erytém a chronická ekzémdermatitida s výraznou hyperkeratózou
 - diarrhea – vzhledem k postižení sliznice gastrointestinálního traktu se může objevovat průjem (zejména v tlustém střevě, je katarální až ulcerózní zánět)
 - demence, která vzniká v důsledku degenerace mozkových neuronů, dále může dojít k degeneraci míšních neuronů s následnou ataxií, zrakovými a sluchovými poruchami.

Vitamin B6 (pyridoxin)

- je derivátem pyridinu, vznikají z něho pyridoxal a pyridoxamin. Pyridoxalfosfát je koenzym mnoha enzymů včetně transamináz a karboxyláz.

- vzhledem k dostatečnému množství tohoto vitaminu ve stravě rostlinné a živočišné se jeho nedostatek projevuje jen vzácně u alkoholiků, v graviditě a zejména u dlouhodobého podávání některých léků (isoniazid, cycloserin, penicilamin).
- v těchto případech se u nedostatku může objevit
 - seboroická dermatitida,
 - hypochromní mikrocytární anémie a ▪ u dětí křeče z postižení CNS.

Vitamin B12 (kobalamin) a kyselina listová

- ve svých účincích se doplňují
- jsou nezbytné pro syntézu DNA, proto se jejich nedostatek projeví zejména ve tkáních s rychlým dělením buněk (kostní dřeň, střevní epitel).
- vitamin B12 je navíc nezbytný pro udržování myelinizace zadních a postranních míšních provazců 📺
kyselina listová je obsažena v zelenině, játrech, ledvinách a kvasnicích. Ničí se dlouhým varem.
 - nedostatek kyseliny listové je většinou následek malabsorpčního syndromu.
- vitamin B12 je běžnou složkou živočišných proteinů
 - jeho nedostatek se může projevit u extrémního vegetariánství, dále při parazitární infekci tasemnicí *Diphyllobotrium latum*, syndromu slepé kličky, při Crohnově nemoci a po resekci ilea, kde se vstřebává.
 - pro jeho vstřebávání je nezbytný tzv. vnitřní (intrinsic) faktor, což je glykoprotein secernovaný buňkami žlázek žaludečního fundu a těla. Nejčastější příčinou jeho deficitu je proto chronická atrofická gastritida, projevující se nedostatečnou sekrecí vnitřního faktoru.
- deficit kyseliny listové a vitaminu B12 způsobuje
 - makrocytární anémii: je léčitelná jak kyselinou listovou, tak vitaminem B12
 - demyelinizaci zadních a postranních míšních provazců: ustupují pouze po léčbě vitaminem B12
 - charakteristickou atrofickou glositidu (Hunterova glositida)

Vitamin C (kyselina askorbová)

- je významný biologický redukční prvek zasahující do řady oxidačně – redukčních reakcí.
- je nezbytný pro výstavbu pojivové tkáně (pro správnou syntézu kolagenních vláken)
- při jeho nedostatku jsou patrné ultrastrukturální změny kolagenu – abnormálně tenká vlákna kolagenu se ztrátou jejich striace a defekty v základní hmotě.
- plně vyjádřeny jsou tyto změny u kurdějí (skorbut) jak u dospělých, tak dětí (Möllerova-Barlowova nemoc kostí):
 - prvním příznakem bývá zduření a krvácení z dásní, dále vypadávání zubů z uvolnění jejich závěsného aparátu.
 - přidružují se projevy petechiálního krvácení na kůži. Stěny krevních cév ztrácejí pevnost a snadno praskají, dochází hemoragiím v nejrůznějších tkáních. Může vzniknout i masivní krvácení, zejména po traumatech.
 - u dětí dochází k poruchám výstavby rostoucích kostí. Kostí nemají potřebnou pevnost a působením tlaku se různě deformují.

- běžným nálezem u dětí jsou subperiostální hematomy a porucha osifikace v důsledku špatné tvorby osteoidu, což spolu s krvácením vytváří tzv. tříštivé zóny a vede k následným zlomeninám v oblasti přechodu diafýzy v epifýzu.
- v kombinaci s nedostatečným příjmem folátů může vzniknout anémie.
- dnes se s avitaminózou C setkáváme u chronických alkoholiků a v rozvojových zemích.

Vitamin D

- je steroid rozpustný v tucích.
- vzniká působením UV světla na rostlinný ergosterol (vzniká vitamin D2 - ergokalciferol) a na v kůži přítomný 7-dehydrocholesterol (vzniká vitamin D3 - cholekalciferol).
- hydroxylací v játrech a ledvinách vznikají jeho aktivní metabolity, které spolu s parathormonem a kalcitoninem regulují metabolismus vápníku.
- k deficitu vitaminu D dochází jeho
 - nedostatečným příjmem potravy
 - v důsledku nedostatku ultrafialového světla
 - u malabsorpčního syndromu
 - není-li zachována jeho efektivní konverze na aktivní metabolity (např. u chorob ledvin).
- jeho nedostatek způsobuje u dětí rachitidu, v dospělosti osteomalacii.
- hypervitaminóza může vést ke zvýšenému vstřebávání vápníku a fosfátů ve střevě s náchylností ke vzniku konkrementů ve vývodných cestách močových, k metastatické kalcifikaci (zejména v ledvinách, žaludku, plicích). Vzhledem k tomu, že hyperkalcemie a hyperfosfatemie je doprovázena i zvýšenou resorpcí kosti, může i v případě hypervitaminózy vzniknout osteoporóza

Vitamin E (tokoferol)

- svým antioxidačním účinkem chrání fosfolipidové složky buněčných membrán, např. brání hemolýze erytrocytů navozené peroxidy. Byl prokázán jeho význam pro normální funkci gonád a gestaci.
- bohatým zdrojem vitaminu E je kukuřice a sójové boby
- hypovitaminóza z malnutričních příčin není v rozvinutých zemích známa
- nedostatek vitaminu E se může objevit při malabsorpci lipidů (cholestáza, pankreatická insuficience, primární choroby tenkého střeva)
- jeho případný deficit se může projevat:
 - poruchami nervového systému – poruchy reflexů, polohového a vibračního citu, cití bolesti, svalová slabost, poruchy zraku. Příčina neurologických projevů není známa, předpokládá se poškození membrán neuronů oxidačním stresem při snížené antioxidační kapacitě
 - akcelerace aterosklerózy – vitamin E prokazatelně zvyšuje antioxidační rezistenci LDL částic a inhibuje tak proces aterosklerózy v její časně fázi

Vitamin K

- vyskytuje se ve dvou formách:
 - K₁ je obsažen v rostlinách, zejména listové zelenině ▪ K₂ je syntetizován střevními bakteriemi.
- vitamin K se účastní syntézy protrombinu a faktorů VII, IX, X.

- deficit vitamínu K je u člověka především průvodním znakem malabsorpce tuků (obstrukční ikterus, celiakie, poruchy zevní sekrece pankreatu), dále vzniká při poruchách střevní mikroflóry po léčbě antibiotiky nebo u novorozence (sterilní střevní obsah).
- jeho nedostatek vede ke krvácivým projevům, např. k „cholemickému“ krvácení u obstrukčního ikteru.

Minerální látky a stopové prvky

Železo	mikrocytární hypochromní anémie, při nadbytku hemosideróza
Vápník	osteoporóza
Fosfor	rachitida, osteomalacie
Měď	neurologické deficity, anémie, retardace růstu; při nadbytku Wilsonova choroba
Jód	struma štítné žlázy a hypotyreóza, kretenismus
Zinek	plešatost, neplodnost, retardace růstu
Selen	svalová dystrofie, kardiomyopatie
Fluor	zubní kaz
Mangan	poruchy vývoje a růstu kostí
Molybden	různé neurologické změny

23. Patologie stárnutí (kardiovaskulární choroby, nádory, demence, imunitní nedostatečnost, nemoci pohybového aparátu atd.)

s postupujícím věkem dochází k fyziologickému i strukturálnímu poškození všech orgánových systémů.

stárnutí organismu lze považovat za dlouhodobě probíhající regresivní změny na úrovni celého organismu, které jsou podmíněné stárnutím buněk.

buněčné stárnutí znamená postupné hromadění subletálních lézí, které mohou vést k zániku buňky nebo alespoň k její omezené adaptační kapacitě.

stárnutí ovlivňují četné genetické faktory, výživa, sociální postavení i vyšší incidence některých multifaktoriálních chorob, jako je ateroskleróza, diabetes či artróza kloubů.

Stárnutí na úrovni buněk

Obecné projevy buněčného stárnutí

postupně se snižuje schopnost buněk udržovat přiměřený chod, regeneraci a reparaci.

klesá životaschopnost buněk, stoupá riziko vzniku buněčných poruch a neschopnost jejich odstranění.

v průběhu stárnutí se postupně snižuje úroveň oxidativní fosforylace v mitochondriích, syntéza nukleových kyselin i strukturálních a enzymatických proteinů, buněčných receptorů a transkripčních faktorů.

stárnoucí buňky též mají omezenou kapacitu přijímání živin i opravy poškozených chromosomů.

morfologicky se to projeví nepravidelným a abnormálně laločnatým jádrem, pleiomorfními a vakuolizovanými mitochondriemi, úbytkem endoplazmatického retikula a nepravidelnostmi Golgiho komplexu.

přibývá lipofuscinu, který je produktem peroxidace lipidů, a postupně dochází k oxidativnímu poškození buňky. neenzymatická glykosylace může mít za následek příčné svazování sousedních polypeptidových řetězců a uplatní se i v patogenezi diabetu.

pro nedostačující činnost chaperonů dochází k hromadění abnormálně stericky uspořádaných proteinů.

Replikační stárnutí

somatické buňky, které jsou schopny replikace, mají naprogramovaný počet replikačních cyklů. Na konci svého životního programu jsou tyto buňky zastaveny v konečném stadiu bez možnosti se dál dělit - jde o proces označovaný jako replikační stárnutí.

pravděpodobně za to odpovídá neúplná replikace konců chromosomů – zkracování telomer, které nakonec vede k zástavě buněčného cyklu.

telomery jsou krátké sekvence DNA (TTAGGG) přítomné na koncích chromosomů, zajišťují úplnou replikaci chromosomálních konců a chrání je před degradací a fúzí

při replikaci somatických buněk nedojde k duplikaci malého úseku telomery, která se tak při každém dělení postupně zkracuje.

při zkracování telomer nemohou být konce chromosomů chráněny a vzniklá narušená DNA signalizuje zástavu buněčného cyklu.

délka telomer je normálně zachovávána adicí nukleotidů, která je katalyzována enzymem telomerázou.

telomeráza je komplexem proteinu a RNA. Používá svou vlastní RNA jako templát pro přiřazování nukleotidů na konci chromosomů na zkrácené místo DNA.

telomeráza je aktivní v zárodečných buňkách a v nízkých hladinách v kmenových buňkách; není exprimována u většiny somatických buněk.

tím, jak somatické buňky stárnou, jejich telomery jsou kratší a kratší, až buňky vystoupí z buněčného cyklu.

Buňky se přestávají obnovovat a poškozené buňky se nenahrazují plně funkčními buňkami.

je však reaktivována v nádorových buňkách, které imortalizuje (činí nesmrtelnými), a tak představuje důležitý krok v průběhu neoplazie

recentní studie ukázala na velkém souboru dvojčat, že délka telomer z DNA leukocytů je významně ovlivněna pohybovou aktivitou jedince: dvojče s vyšší pohybovou aktivitou mělo telomery delší, a bylo tedy biologicky mladší než dvojče pohybující se méně.

Defektní homeostáza proteinů

homeostáza proteinů je zabezpečována řadou mechanismů, z nichž dva mají význam pro buněčné stárnutí:

- chaperony - udržují správnou konformaci proteinů
- systém ubikvitin-proteazóm - procesy, které degradují chybně poskládané („misfolded“) proteiny autofagií v lyzosomech a v proteazómu  při stárnutí jsou oba mechanismy poškozené.

mutantní myši s deficitem chaperonů rychle stárnou. Při overexpresi chaperonů žijí naopak déle. Podobně je tomu u systému autofagie a degradace v proteazómu.

abnormální homeostáza proteinů může ovlivňovat buněčné funkce a také jejich replikační schopnosti. Může vést k akumulaci nesprávně konformovaných proteinů a může spouštět apoptózu

Hromadění metabolitů

hromadění metabolitů, zejména reaktivních kyslíkových forem, též ovlivňuje buněčné stárnutí.

bylo zjištěno, že délka života mezi živočišnými druhy je nepřímo úměrná rychlosti mitochondriální generace superoxidového radikálu a zvýšená exprese katalázy a superoxid dismutázy přispívají k prodloužení životnosti transgenních forem octomilky.

důležitým prvkem buněčného stárnutí je i schopnost rozeznání a reparace poškozené DNA. Většina těchto poškození je odstraňována reparačními endogenními enzymy, některá perzistují a hromadí se v průběhu buněčného stárnutí.

avšak nejen poškozená DNA, také poškozené orgány se hromadí v buňkách. Zčásti je to výsledek snižující se funkce proteasomu, který slouží mj. k odstraňování abnormálního materiálu.

Poškození DNA

jaderná i mitochondriální DNA jsou po celý život organismu vystaveny řadě exogenních i endogenních vlivů, které mohou narušit jejich integritu, mezi ně patří zejména toxické kyslíkové radikály.

poškozená DNA je ve funkčních a životaschopných buňkách běžně reparována enzymatickými systémy buněk. tyto reparace nemusejí být zcela bezchybné a vznikající chybné formy DNA se mohou akumulovat s věkem a stárnutím buněk.

Wernerův syndrom

- lidé se syndromem předčasného stárnutí mají defektní gen pro DNA helikázu.
- jde o protein působící při replikaci a reparaci DNA a dalších funkcích, které vyžadují uvolnění DNA z dvoušroubovice.
- mutovaná helikáza vede k rychlému nastřádání chromozomálních změn.
- fenomén je podobný postupným změnám při přirozeném buněčném stárnutí.
- podobná genetická nestabilita s rychlejším stárnutím vzniká i u dalších syndromů, pro které jsou charakteristické mutace genů kódujících proteiny opravující dvouvláknové zlomy DNA. Jde například o Bloomův syndrom nebo onemocnění známé pod názvem ataxia teleangiectasia.

Stárnutí na úrovni tkání

pravidelnost struktury tkání je porušena

jednotlivé buňky zvětšují svou velikost, jejich počet se však zmenšuje

ve tkáních se zvyšuje depozice tuku, rovněž se zvyšuje množství mezibuněčného kolagenu a elastinu

snižuje se podíl rozpustného kolagenu, protože je zvýšeno množství zkřížených vazeb mezi molekulami kolagenu s dlouhým řetězcem

elastin ztrácí svoji strukturu a obsahuje větší množství vápenatých solí

jeden z následků větší strukturní stability kolagenu je zvětšení tloušťky intersticia, což se projeví snížením transportu kyslíku a živin do buněk

Stárnutí na úrovni orgánů a orgánových systémů

Srdce

- ubývá kontraktilních vláken a přibývá rigidního vaziva mezi myocyty, objevuje se fibróza myokardu
- buňky hypertrofují, nebo naopak atrofují
- přibývá lipofuscinu v kardiomyocytech (hnědá atrofie)
- srdeční chlopně ztrácejí svoji elasticitu
- kalcifikace aortální chlopně (riziko stenózy), kalcifikace mitrálního prstence (nebezpečí blokády síňokomorového vedení a stenózy)
- ukládá se amyloid, zvláště v síních
 - amyloidóza na bázi prealbuminu = častý výskyt arytmií
 - amyloidóza na bázi ANF - často asymptomatická, může se projevit fibrilací síní
- srdeční výdej se postupně snižuje, prodlužuje se čas izometrické kontrakce a relaxační čas
- bazofilní degenerace – modrošedý materiál mezi svalovými vlákny jako produkt metabolismu glykogenu,
- zmnožení subepikardiálního tuku – hlavně přední stěny PK

- koronární tepny jsou běžně zúžené arteriosklerózou, zvláště v blízkosti odstupu ze síní

Cévy

- zvýšené množství kolagenu a porušená struktura elastinu spolu s ukládáním vápenatých solí jsou příčinou zvýšené rigidity arterií
- periferní rezistence se zvyšuje, což je příčinou mírného zvýšení diastolického tlaku

Krev

- anémie, která se může vyskytnout, je často způsobena sníženou resorpcí železa
- sedimentace erytrocytů se zvyšuje, při čemž nemusí být přítomny příznaky nemoci
- množství a distribuce leukocytů se s věkem nemění, s výjimkou T-lymfocytů, jejichž počet se snižuje
- leukocytóza a produkce imunoglobulinů jako součást zánětové odpovědi jsou sníženy
- trombocyty vykazují zvýšenou adhezivitu, hladina fibrinogenu bývá zvýšena, avšak příznaky hyperkoagulability nejsou většinou prokazatelné

Ledviny

- mezi 25. a 85. rokem se počet nefronů snižuje o 30 až 40%
- rovnoměrně se snižuje velikost glomerulární filtrace a průtoku krve ledvinou
- hladina kreatininu v plazmě se však znatelně nemění, protože ubývají svalové buňky, které jsou jeho zdrojem

Respirační systém

- s věkem se snižuje poddajnost hrudníku
- v plicích ubývá elastika a dilatují respirační bronchioly
- celková plicní kapacita (TLC) se s věkem nemění, avšak snižují se hodnoty vitální kapacity (VC) a přibližně zdvojnásobují hodnoty zbytkového objemu (RV) = důsledek oslabení bránice
- zvětšuje se rozdíl pO_2 mezi alveoly a arteriální krví
- snižuje se efekt kašle jako obranného dýchacího reflexu, protože se snižuje pohyblivost řasinek epitelu dýchacích cest. Z toho důvodu mohou snadněji vzniknout infekční komplikace

Zažívací systém

- s věkem se zvyšuje výskyt dysfagie, hiátových hernií, divertikulózy tlustého střeva, dochází k involuci apendixu
- motilita žaludku a střev přestává být dokonale organizována
- v žaludku nacházíme chronickou gastritis, s lehkou až středně těžkou achlorhydrií ze ztráty parietálních buněk a to nejčastěji v antru, potom ve fundu. Může postupně přejít v chronickou atrofickou gastritidu se všemi známými důsledky (perniciózní anemie, intestinální metaplasie, ev. karcinom)
- přesto trávení a resorpce živin jsou většinou normální, je jen patrný mírný pokles v resorpci vápníku a železa
- játra atrofují, s tím je spojena snížená syntéza albuminu a snížení albuminu v plazmě až o 20% ■ s věkem se zvyšuje frekvence výskytu žlučových kamenů

Endokrinní systém

- se stoupajícím věkem se postupně snižuje produkce růstového hormonu; produkce TSH, ACTH a ADH se prakticky nemění
- u postmenopauzálních žen se zvyšují hladiny gonadotropních hormonů (FSH, LH), u mužů jsou změny sekrece těchto hormonů nevýznamné
- u mužů hormonální dysbalance vede ke vzniku hyperplazie prostaty (ta vede k hypertrofii trabekulární moč. měchýře a postupně k dalším komplikacím)

- hladina T4 se téměř nemění, klesá hladina T3
- v průběhu stárnutí se snižuje tolerance glukózy
- diabetes mellitus, pokud k němu dojde, je obvykle 2. typu, může se však jednat i o prodloužené uvolňování inzulínu z β -buněk Langerhansových ostrůvků (skleróza a fibróza pankreatu)
- hladiny glukagonu se nemění
- hladina kortizolu v plazmě se nemění
- hladina aldosteronu klesá přibližně o 50%, proto je značně omezena kompenzační odpověď na depleci sodíku
- hladina nadledvinových androgenů progresivně klesá, stejně jako produkce estrogenů, které u žen po menopauze jsou výhradně nadledvinového původu

Kosterně svalový systém

- svalová hmota ubývá
- regenerace chrupavek se postupně snižuje, postupně se zmenšuje kloubní povrch, což většinou vyústí v degenerativní artrózu
- časté degenerativní změny páteře - spondylóza a spondylartritida
- reabsorpce kosti převažuje nad její novotvorbou, již od 40. roku věku
- v kosti ubývá proteinová kostní matrix i minerální složka kosti, objevují se klinické příznaky osteoporózy
- zvyšuje se výskyt fraktur těl obratlů, kyčelního kloubu, krčku stehenní kosti a Collesovy fraktury předloktí

Kůže

- vedoucím znakem je vrásčitá kůže a šednutí vlasů
- tloušťka epidermis se ztenčuje, epidermální buňky obsahují méně melaninu
- nahrazování odumřelých buněk probíhá pomalu, což znamená i prodloužení hojení poranění
- kůže se stává suchou, protože klesá počet kožních žláz i jejich funkce
- vznik vrásek je podmíněn sníženým množstvím podkožního tuku, zmnožením kolagenu a ztrátou struktury elastinu
- snižuje se počet vlasových folikulů
- šedivost vlasů je způsobena nedostatečnou produkcí melaninu ve vlasových folikulech 🖌️ zpomaluje se i růst nehtů

Nervový systém

- nervové buňky nemají schopnost dělení, v mozkové tkáni dochází tedy k úbytku buněk (v některých oblastech až o 45%)
- je porušena integrita buněk a mezibuněčný kontakt
- makroskopickým projevem atrofie je mírné zúžení závitů, prohloubení a rozšíření rýh.
- mikroskopicky lze u senilní atrofie prokázat redukci počtu dendritů a dendritických trnů, zmnožení lipofuscinu v cytoplazmě neuronů, celkový mírný úbytek neuronů a zvýšení počtu astrocytů. Ve stěně drobných cév i perivaskulárně se objevují depozita amyloidu.
- změny neurotransmiterů jsou pravděpodobně sekundárním jevem vyvolaným změnami neuronů. V mozkové kůře byla prokázána redukce cholinergních transmitterů, katecholaminů a GABA.
- snižuje se průtok krve mozkovou tkání (z 80 ml na 45 ml /100g mozkové tkáně) a snižuje se konzumpce kyslíku mozkovou tkání (z 3,6 na 2,8 ml / 100g tkáně / 1 min)
- rychlost vedení vzruchu motorickými nervy se snižuje asi o 15%, podobně je sníženo vedení aferentních vzruchů (asi o 30%)
- značně stoupá frekvence mentálních chorob
- objevují se apatie, deprese, může se objevit demence, jindy ztráta soudnosti, hašteřivost
- mění se rovněž spánek a stoupá frekvence i doba period probuzení
- starší jedinci mají často značně zredukovanou krátkodobou paměť při většinou zachovalé paměti dlouhodobé
- senilní cerebrální amyloidóza:

- protein ve stěnách cerebrálních cév a v placích u Alzheimerovy choroby.

Smyslové vnímání

- vidění se věkem zhoršuje, primárně pro zhoršení transparency oka. Zmenšuje se i rozsah zrakového pole, zhoršuje se rychlost adaptace na tmu a zvyšuje práh pro percepci světla
- vnímání zvuku je porušeno. Zejména klesá percepce vysokých tónů
- hmatové, chuťové a čichové vnímání je sníženo
- vnímání bolesti je sníženo

Ostatní

- obezita - v věkem postupně přibývá obézních lidí. Obezita se stává klinickou jednotkou zejména je-li následovaná obvyklými komplikacemi (DM, hypertenze, hyperlipidémie – onem. srdce, koronárního systému, z toho rezultují další možné komplikace – respirační atd).
- statisticky přibývá zhoubných i nezhoubných nádorů.

Vybrané konkrétní příklady

Alzheimerova nemoc

je častou příčinou demence staršího věku.

jedná se o degenerativní onemocnění mozku, při němž mozková kůra postupně atrofuje. Nejmarkantněji se atrofie projevuje ve frontálním, temporálním a parietálním laloku, avšak detailní mikroskopické vyšetření ukazuje atrofická ložiska v celé mozkové kůře.

mozek je celkově zmenšený, váha může být redukována až pod 900 g.

závity jsou zúžené, rýhy rozšířené, maximum změn bývá v okcipitálních a frontálních lalocích.

atrofie postihuje také bílou hmotu, hipokampus a bazální ganglia. Mozeček a mozkový kmen zůstávají většinou nezměněny. Atrofii provází rozšíření postranních komor (hydrocephalus e vacuo).

atrofická kůra obsahuje množství „senilních plaků“, což jsou oblasti s chybějícími neurony.

v placích jsou zřejmé granulární částice pocházející z částic neuronů a degenerovaných synaptických spojení. V centru je extracelulárně nahromaděn A β -amyloid.

dále jsou v kůře přítomny neurony s alterací neurofibril, které se ztenčují a vytvářejí neurofibrilární shluky.

frekvence onemocnění se pohybuje od 3 % ve věkové skupině 65-74 let do 30 % ve skupině 85 let a více. Ženy jsou postiženy přibližně 2krát častěji než muži.

v patogenezi nemoci se uplatňuje mutace genu APP (amyloid-precursor-protein), která způsobí vytváření β amyloidových peptidů skládajících se z 40 aminokyselinových zbytků (A β 40) nebo 42 aminokyselinových zbytků (A β 42).

peptidy A β 40 a A β 42 agregují a vytvářejí A β -amyloid prokazatelný v mozkové tkáni a kolem cév.

A β -amyloid aktivuje fagocytující buňky (např. buňky oligodendroglie), které produkují látky, např. NO, navozující apoptózu neuronů.

u některých dědičných forem Alzheimerovy nemoci s časným nástupem onemocnění byly identifikovány další odpovědné geny lokalizované na 1. a 14. chromosomu. Tyto geny kódují intracelulární proteiny presenilin 1 a presenilin 2. Úloha těchto bílkovin spočívá v tom, že při mutaci genů kódujících preseniliny je zvýšena produkce A β -peptidů, čímž se zvyšuje tvorba A β -amyloidu. V patogenezi familiárních forem s časnějším nástupem onemocnění se dále zřejmě uplatňuje mutace genu pro apolipoprotein E.

průběh onemocnění je sice pomalý, ale neúprosný.

prvním příznakem je progresivní ztráta paměti (pacientka popsaná Alzheimerem si pamatovala jen své jméno), v dalším průběhu onemocnění se objevuje porucha prostorové orientace, poruchy jazykových funkcí a nakonec změny osobnosti (apatie, letargie, paranoia ap.).

24. Bakteriémie, toxinémie, sepse, pyémie (definice, rozdíly v patologických nálezech, příčiny).

Projevy infekce

Infekce se může projevovat jako celková nebo lokální.

Lokální infekce je charakterizována tím, že nedochází k hematogennímu rozsevu mikroorganismů.

Mikroorganismy se množí pouze v místě prvního vstupu a způsobují místní infekce. Organismus však může být zaplavován jejich toxiny, čímž vzniká **toxémie** (např. při difterii).

- bakteriální toxiny mohou pronikat do krve vstřebáním z potravy (botulotoxin, stafylokokové enterotoxiny). Jedná se o alimentární enterotoxikózu. Příznaky vznikají rychle v průběhu několika hodin.
- toxiny mohou být také vytvořeny po vniknutí mikrobů do organismu při poranění, jako např. Clostridium tetani. Rozsah infekce je poměrně malý (lokalizovaná infekce), ale toxémie výrazná.
- toxiny vedou k různým regresivním změnám v parenchymatózních orgánech (játra, ledviny, srdce). Lehčí toxémie vyvolávají dystrofické změny (kalné zduření, steatóza), v těžších případech dochází k nekrotizacím.

Celkové infekce jsou generalizací infekčního procesu hematogenní cestou. Jejich východiskem jsou lokální infekce.

Celkové infekce se vyskytují v následujících formách:

- **bakteriémie**
 - stav, při kterém v krvi kolují jednotlivé bakterie
 - jsou ničeny činností retikuloendotelového systému, proto se bakteriémie klinicky přímo neprojevuje.
 - zdrojem bakteriémie jsou banální infekce jako furunkl, infikované radikulární cysty či tonzilitida nebo katar horních cest dýchacích.
 - bakteriémie může být východiskem závažnějších celkových infekcí (sepse nebo pyémie).
 - pokud je imunitní systém hostitele oslabený, bakterie z krve se mohou vychytávat v místech o snížené rezistenci a vyvolávat druhotné infekční procesy (např. infekční endokarditidu na srdečních chlopních);
- **sepse**
 - syndrom nepřiměřené systémové zánětlivé odpovědi organismu na přítomnost infekce vedoucí k život ohrožujícím orgánovým dysfunkcím
 - stav, při němž mikroorganismy a jejich toxiny převládají nad obrannými možnostmi imunitního systému
 - dochází k závažným klinickým projevům - horečky, poruchy vědomí, hypotenze, tachykardie, tachypnoe, aktivace retikuloendotelového systému a lymfatického systému
 - za rozvoj sepse je v časných fázích odpovědná interakce řady cytokinů produkovaných buňkami imunitního systému (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ)

- v další fázi hraje zásadní roli dysfunkce endotelu, která vzniká účinkem TNF- α a IL-1. Dysfunkční endotel vede k vazodilataci a selhání regulace mikrocirkulace s rozvojem tkáňové hypoperfuze a hypotenze (septický šok), a k rozvoji DIC.
- onemocnění pak může vyústit do multiorgánového selhání (MODS)
- slezina je výrazně zvětšená (septická aktivace sleziny, 200–500 g, pouzdro napjaté, červená pulpa se stírá).
- lymfatické uzliny jsou zvětšené a mají výrazně dilatované sinusy.
- závažnou komplikací sepse je vznik druhotných bakteriálních ložisek v orgánech (tzv. metastazující sepse), zejména v ledvinách (carbunculus renis), mozku (mozkový absces) a kostech (hnisavá osteomyelitida);
- **pyémie**
 - stav spojený s přítomností infikovaných trombů v krvi a s tvorbou mnohotných metastatických ložisek.
 - tato druhotná infekční ložiska jsou spojena s ischemickou nekrózou (septické infarkty).
 - předpokladem vzniku pyémie je hnisavá tromboflebitida nebo endokarditida, které jsou zdrojem septických embolů.
 - podle směru pohybu infikovaných trombů se rozlišují následující typy pyémie:
 - *centrální pyémie* (vzniká při infekčním procesu spojeném se vznikem infikovaných trombů nejčastěji na endokardu aortální nebo mitrální chlopně. Tyto tromby se uvolňují a pronikají do arterií velkého oběhu. Centrální pyémie vede ke vzniku septických infarktů v různých orgánech);
 - *periferní pyémie* (jejím východiskem je hnisavý zánět žíly – tromboflebitida. Infikované tromby jsou zanášeny do plic, kde vyvolávají septické infarkty, které se postupně mění v metastatické abscesy. Jsou lokalizovány převážně pod pleurou)
 - *portální pyémie* (zdrojem je tromboflebitida větve portální žíly, zejména při hnisavé apendicitidě. Metastatické abscesy vznikají v játrech);
 - *umbilikální pyémie* (vzniká při tromboflebitidě dosud neuzavřené pupeční žíly u novorozence. Její projevy jsou kombinací portální a periferní pyémie).

Charakteristika bakterií

Charakteristika bakterií

bakterie jsou prokaryotické buňky, které postrádají jádro a jiné membránové organely

jsou klasifikovány na základě tvaru, barvitelnosti podle Grama a formy respirace do několika kategorií podle charakteru buněčné stěny složené z peptidoglykanů a její schopnosti přijímat barviva se bakterie dělí na grampozitivní a gramnegativní

podle místa výskytu se rozlišují bakterie extracelulární a intracelulární

chlamydie, rickettsie a mykoplazmata sdílejí s bakteriemi podobu, ale odlišují se od nich chyběním některých struktur

■ mykoplazmata postrádají buněčnou stěnu

■ chlamydie nemohou syntetizovat ATP

Vztah člověka a bakterií

- *symbióza*: oba partneři mají ze soužití účinek, např. E.coli v tlustém střevě
- *komenzalizmus*: vztah, kdy mikrob využívá hostitele jako vhodné prostředí a zdroj výživy, ale hostitel není komenzálem poškozován. Při porušení rovnováhy mohou příslušné mikroorganismy vyvolat tzv. endogenní infekci
- *patogenita*: mikrob využívá prostředí poskytované hostitelem, kterého však může svým metabolismem a jeho produkty poškozovat a vyvolávat tak příznaky onemocnění

oportunitní infekce je infekce vyvolaná mikroby, které jsou za normálních okolností velmi málo patogenní

Mechanismus bakteriálního poškození:

bakteriální povrchové molekuly - adheziny

- zprostředkovávají specifickou vazbu bakterie k receptoru hostitelské buňky. Bakteriální adheze umožňuje přetrvání mikrobu v organismu, jeho množení in situ a odolnost k čistícím mechanismům.
- adherence je vlastností nejen patogenů, ale také normální flóry.
- bakterie také mohou pronikat do nefagocytujících buněk nebo do tkání prostřednictvím produkovaných enzymů (např. hyaluronidáza u Streptococcus pyogenes). ⚡ exotoxiny
- proteinové toxiny uvolňované grampozitivními bakteriemi v průběhu růstu
- jsou syntetizovány na ribosomech a jsou termolabilní, tj. při vyšších teplotách dochází k jejich denaturaci.
- exotoxiny účinkují již v malých dávkách lokálně i na vzdálených místech, jsou specifické a mají značnou biologickou i antigenní aktivitu.
- vyvolávají buněčné poškození (proteázy, neurotoxiny, superantigeny stimulující T-lymfocyty a toxiny poškozující buněčnou signalizaci) a stimulují tvorbu protilátek (antitoxinů), které se snaží toxin neutralizovat.
- imunitní odpověď může být příznivá nebo nepříznivá. Nepříznivá odpověď indukuje vysoké hladiny cytokinů a vyskytuje se v podobě septického šoku, DIC či ARDS.
- působením některých chemických látek ztrácejí tyto toxiny svoji toxicitu a mění se na neškodný toxoid, který však má antigenní vlastnosti zachovány. ⚡ endotoxiny
- jsou lipopolysacharidy zevní buněčné stěny gramnegativních bakterií, které jsou účinné jen na místě nákazy, tj. po rozpadu mikroorganismu.
- jsou termostabilní, nemají specifický účinek a v těle hostitele vyvolávají obecné příznaky otravy (horečka, kožní reakce, zánět střev s průjmem ap.).
- působí buď ihned, nebo s krátkou inkubační dobou. ⚡ schopnost mikroorganismů vyhýbat se procesům imunity
- antigenní variabilita – schopnost aktivně a průběžně měnit povrchové antigeny, což znesnadňuje imunitnímu systému rozpoznání patogenu (např. Neisserie)
- bránění fagocytóze – buď sacharidovým pouzdrům, popřípadě po fagocytóze blokují proces heterofagie a destrukce

hostitelská imunitní odpověď může být někdy příčinou tkáňového poškození (např. granulomatózní zánětlivá reakce při tuberkulóze, poškození hepatocytů při hepatitidě B, depozita komplexů streptokokových antigenů a protilátek v glomerulech při poststreptokokové glomerulonefritidě).

25. Streptokokové infekce.

streptokoky jsou fakultativně anaerobní mikroorganismy, které mohou být primárně nebo podmíněně patogenní. vyvolávají řadu hnisavých zánětů kůže, orofaryngu, plic, srdečních chlopní a způsobují poststreptokokový syndrom včetně revmatické horečky, imunokomplexové glomerulonefritidy a erythema nodosum.

jsou klasifikovány do skupin (α , β , γ) podle vzhledu hemolýzy na krevním agaru.

morfologicky jsou streptokokové infekce charakterizovány značnou pestrostí obrazů. V dětském věku převládá pyogenní účinek, v dospělosti je tendence k úbytku lokálního hnisání i výskytu povrchových a intersticiálních zánětů.

kožní léze vyvolané streptokoky se podobají stafylokokovým, ačkoliv streptokoky mají menší tendenci k vytváření abscesů.

Streptokoky α -hemolytické

Streptococcus pneumoniae (pneumokok)

- je důležitým původcem **lobární (krupózní) pneumonie**.
- Pneumokoky jsou diplokoky, nevytvářejí toxin a jejich patogenita spočívá ve značné invazivnosti a schopnosti rychle se množit ve tkáních. Hlenové pouzdro pneumokoků brání jejich fagocytóze.
- Dalšími pneumokokovými onemocněními jsou ulcerus serpens corneae, primární pneumokoková peritonitida a pneumokoková meningitida.
- způsobuje záněty dýchacích cest – rinitidy, nazofaryngitidy, sinusitidy, tonzilitidy, bronchitidy, otitidy

Streptococcus mutans

- patří k běžné bakteriální flóře dutiny ústní. Je považován za jednu z hlavních příčin zubního kazu.
- mikroby metabolizují sacharózu na kyselinu mléčnou, která je příčinou demineralizace tvrdých částí zubu. Při proniknutí do pulpy je jednou z nejčastějších příčin vzniku pulpitidy

Streptokoky β -hemolytické

Streptococcus pyogenes (skupina A) je častým původcem následujících onemocnění:

- **Erysipel (růže)**
 - postihuje osoby středního věku a je způsoben exotoxiny *Streptococcus pyogenes*.
 - Onemocnění je charakterizováno rychle se šířícím erytematózním kožním otokem na obličeji, trupu nebo končetinách.
 - Na kůži jsou ostře ohraničená, mapovitá a značně bolestivá ložiska.
 - Histologicky jde o zánětlivý edém škáry, která je prostoupena streptokoky. V dermis a epidermis představuje leukocytární zánětlivou infiltraci, která se šíří do podkoží. Leukocytární infiltrace je vyjádřena perivaskulárně a periadnexálně, občas bývá přítomna i tvorba mikroabscesů, avšak tkáňová nekróza je obvykle minimální.
- **Streptokoková faryngitida**
 - patří k nejběžnějším streptokokovým nákazám a šíří se kapénkovou infekcí.
 - Vyznačuje se povrchovým zánětem sliznice s edémem, zduřením epiglottis a s tečkovitými abscesy v tonzilárních kryptách.

- Onemocnění je někdy doprovázeno cervikální lymfadenopatií, peritonzilárním nebo retrotonzilárním abscesem.
 - Mikroskopicky je zastižena vazodilatace, edém a difúzní neutrofilní infiltrace.
 - Streptokoková faryngitida může být předchůdcem revmatické horečky a poststreptokokové glomerulonefritidy.
- **Spála**
 - je streptokoková angína s intoxikací erytrogenním toxinem vyvolaná *S. pyogenes*.
 - Vyskytuje se nejčastěji ve věku 3–15 let.
 - Klinickými projevy jsou horečka spojená s tonzilitidou i zduřením krčních a parafaryngeálních uzlin a charakteristický exantém a enantém.
 - Manifestuje se tečkovitou erytematózní vyrážkou na trupu, vnitřních plochách nohou a rukou a na obličeji, s výjimkou periorální oblasti.
 - Sliznice dutiny ústní a nazofaryngu je sytě červená, epitel jazyka je deskvamovaný s prominujícími papilami (malinový jazyk).
 - Mikroskopicky je v postižených orgánech a v epidermis hnisavý zánět.
 - Komplikace spály spočívají v místním šíření infekce (vedlejší dutiny, středouší, processus mastoideus), v šíření infekce krevní cestou (sepsa a metastazující infekce v různých orgánech) nebo ve vzniku reakce na toxiny streptokoků (revmatická horečka aj.).
 - **Impetigo**
 - je kožní streptokoková infekce charakterizovaná povrchovými, nepřesně ohraničenými subkorneálními puchýři.

Streptococcus agalactiae (skupina B)

- vyvolává novorozenecké sepse a záněty močového ústrojí.

Streptokoky skupiny C, E, F a G

- patří k méně významným patogenům, i když též mohou být příčinou zánětů horních cest dýchacích, angín a spály.

Následky streptokokových infekcí

Infekce streptokoky skupiny A mohou vést v ojedinělých případech ke zkřížené imunitní reakci na základě antigenní příbuznosti některých struktur mikrobů se strukturami endokardu, myokardu, ledvin a kloubů (např. protilátky proti povrchovému M-proteinu dávají zkříženou reakci s kardiálním myosinem).

Důsledkem toho jsou onemocnění založená na patologické imunitní odpovědi jako akutní glomerulonefritida a revmatická horečka.

26. Stafylokokové infekce

stafylokoky mají sklon k vytváření ohraničených hnisavých ložisek s nekrotickou složkou (abscesů).
ohraničení hnisavých procesů souvisí s tím, že enzymatické složky stafylokoků (plazmokoaguláza) podporují vytváření fibrinové bariéry proti okolní tkáni
stafylokoky hrají významnou roli zvláště v oblasti nozokomiálních infekcí.

Stafylokokové infekce jsou nejčastěji vyvolány následujícími druhy bakterií:

- *Staphylococcus aureus*
 - pyogenní bakterie vyvolávající kožní léze, osteomyelitidy, pneumonie, endokarditidy, potravinové otravy a syndrom toxického šoku.
 - je součástí kožní a slizniční flóry, třetina lidí je trvalými nosiči
- *Staphylococcus epidermidis*
 - koaguláza negativní stafylokok.
 - způsobuje oportunní infekce zpravidla u katetrizovaných pacientů nebo u pacientů s umělými srdečními chlopněmi.
 - přítomnost cizího tělesa je důležitým predisponujícím faktorem pro vznik infekce, neboť bakterie dobře adherují na povrch těchto předmětů.
 - *S. epidermidis* se běžně vyskytuje na kůži, v axilách a inguině, na perineu a ve sliznici nosohltanu.
- *Staphylococcus saprophyticus*
 - je častou příčinou infekce močového ústrojí u mladých mužů.

Stafylokokové infekce se mohou vyskytovat ve formě generalizované nebo lokální.

- Generalizace infekce probíhá velmi často jako metastazující seps nebo pyémie.
- Lokální pyogenní infekce nejčastěji vyvolané *S. aureus* se zjišťují v různých tkáních a orgánech.

Infekce vyvolané stafylokoky

Stafylodermie

- jsou hnisavé stafylokokové záněty kůže, které mají několik forem:

- 1. Furunkl (furunculus) - abscedující hnisavý zánět vlasového folikulu nebo kožních žlázek, který vyvolává nekrózu epitelu a šíří se do okolí. Hnis se zbytky nekrotické tkáně se provalí ztenčeným epidermálním krytem navenek.
- 2. Karbunkl (carbunculus) - rozsáhlé hnisavé ložisko, které vzniká splynutím několika furunklů. Vytvářejí se mnohočetné abscesy, které se na několika místech provalují.
- 3. Panaricium - hnisavý zánět měkkých tkání prstu, který se může šířit do podkoží a zasáhnout i šlachové pochvy, popř. kosti falang. Paronychium je obdobný proces, který postihuje nehtové lůžko a vzniká v souvislosti s traumatem, vbodnutím třísky, trnu ap.
- 4. Hydradenitis suppurativa - tvorba chronických abscesů v oblasti axilárních apokrinálních žláz.

Stafylokoková mastitida

- je hnisavý intersticiální zánět laktující mléčné žlázy (mastitis puerperalis) s tvorbou abscesů.  mikroorganismy se šíří fisurami v bradavce a mlékovody  zdrojem stafylokoků je nejčastěji nosohltan kojence.

Stafylokoková osteomyelitida

- je většinou hematogenního původu jako následek metastazující sepse. Je to vleklé onemocnění vedoucí k amyloidóze.

Alimentární enterotoxikóza provázená šokem

- patří k nejčastějším alimentárním otrávám vyvolaným potravou, která je kontaminována stafylokoky, jejichž enterotoxin je termostabilní.
- zdrojem kontaminace a otravy bývá furunkl, panaricium nebo faryngitida u kuchaře ap.
- požití potravy obsahující enterotoxiny vede stimulací viscerální peristaltiky k průjmům a iritací emetického centra ke zvracení (často obojí současně)
- rozvoj příznaků náhle, 1-6 hod po požití jídla s toxinem (stafylokoky již ani nemusí být v jídle přítomné)
- samovolné uzdravení, v KL obraze bez výraznějších morfologických změn

Toxický šokový syndrom

- je fatální febrilní stav, který vede k hypotenzi, dermatitidě, křečím, bezvědomí a multiorgánovému selhání (těžkému poškození plic a ledvin).
- jeho původcem je stafylokoková superinfekce ve vaginálních tamponech nebo při pneumoniích.
- méně často souvisí s infekcí vyvolanou Streptococcus pyogenes.

Exfoliativní kožní syndrom (Ritterova choroba)

- je exfoliativní dermatitida způsobená toxiny.
- nejčastěji se vyskytuje u dětských stafylokokových infekcí nazofaryngu nebo kůže, postihuje celé tělo, vede k částečné nebo úplné ztrátě kůže.
- syndrom je charakterizován intraepidermálními puchýři v granulózní vrstvě.

Sekundární stafylokokové infekce provázejí různé infekční choroby bakteriální nebo virové, např. chřipku pod obrazem abscedující pneumonie.

30. Onkogenní viry

v lidské patologii je jen několik virů, které hrají prokazatelně úlohu v iniciaci nádorového bujení. přesto infekce tvoří významný faktor v kancerogenezi - uvádí se, že až 10% maligních nádorů má nějaký vztah k virové infekci

mechanismem, kterým virové infekce u lidí přispívají k rozvoji nádorových onemocnění, tedy není přímá transformace, ale jiné procesy

společným principem většiny onkogenních virových infekcí je skutečnost, že cílové buněčné populace v důsledku infekce zvýšeně proliferují. Nadměrná proliferace infikovaných buněk bývá ale většinou polyklonální (tj. reaktivní, nenádorová); zvyšuje však šanci na akumulaci sekundárních mutací, které už k maligní transformaci vedou.

některé virové proteiny, které jsou v infikované buňce produkovány, mají schopnost inhibovat některé tumor supresorové proteiny. Tím mohou dále zvyšovat proliferční potenciál infikované buňky, ale mohou také inhibovat proces apoptózy nebo vést k poruchám mechanismů reparace poškozené DNA. Tím vzniká v proliferujících buňkách genomická nestabilita a vyšší šance na vznik sekundárních mutací.

některé viry napomáhají transformačnímu procesu zvýšením telomerázové aktivity v buňce, čímž se prodlužuje i schopnost buňky nadále se dělit. Vztah mezi infekcí a zvýšenou aktivitou telomerázy byl prokázán u infekcí lidským papilomavirem, herpesvirem-8 nebo virem EBV

Typ NK	Onkogenní virus	Nádor
DNA	human papillomavirus (HPV)	dlaždicové karcinomy cervixu a anogenitální (event. orální a laryngeální oblasti)
	Epsteina-Barrové virus (EBV)	Burkittův lymfom, nazofaryngeální karcinom, B-lymfom u imunosuprimovaných pacientů
	virus hepatitidy B (HBV)	hepatocelulární karcinom
	herpes virus HHV-8	Kaposiho sarkom
RNA	human T cell Virus Type I	leukémie/lymfom z T-buněk (endemický v Japonsku)

Virus Epstein-Barrové

virus je přenášen přímým kontaktem a bývá obsažen ve slinách.

virus se pomnoží v nazofaryngeální lymfatické tkáni a tonzilách. Hlavním rezervoárem latentní virové infekce jsou B-lymfocyty. Virus infikuje B-lymfocyty adhezí na receptor pro C3d složku komplementu (molekula CD21) a na vytvoření latence se podílí několik genů - tyto geny ovlivňují aktivaci a proliferaci B-buněk. EBV je původcem infekční mononukleózy a nádorů (Burkittův lymfom, nazofaryngeální karcinom, Hodgkinův lymfom a některé ne Hodgkinské lymfomy).

Infekční mononukleóza

- je benigní lymfoproliferativní onemocnění, které se typicky vyskytuje u adolescentů a mladých dospělých.
- přenáší se přímým kontaktem a slinami.
- klinicky se projevuje horečkou, bolestí v krku, splenomegalií, generalizovanou lymfadenopatií, lymfocytózou a výskytem velkých atypických cytotoxických T-lymfocytů.
- všechny symptomy infekční mononukleózy jsou vyvolány hostitelskou imunitní odpovědí zprostředkovanou cytotoxickými CD8+ T-buňkami a NK-buňkami.
- onemocnění je u některých pacientů komplikováno hepatitidou, meningoencefalitidou nebo pneumonií.
- morfologické změny.
 - lymfatické uzliny – parakortex je rozšířený aktivovanými T-buňkami (imunoblasty), folikuly mohou být hyperplastické, avšak často je nodální struktura smazána a obraz připomíná maligní lymfom.
 - slezina – histologické změny analogické nálezu v lymfatických uzlinách. Bílá a červená pulpa jsou rozšířené a v sinusoidách jsou aktivované T-buňky. Slezina je zvětšená a náchylná k ruptuře.
 - játra – mírná hepatomegalie a přechodné poškození funkce různého stupně. Portální pole a sinusoidy jsou rozšířené atypickými lymfocyty. Mohou být přítomny monocelulární nekrózy.
 - CNS – překrvení, edém, perivaskulární mononukleární infiltráty v mozkových obalech.

u imunokompetentních osob je proliferace B-lymfocytů indukovaná EBV kontrolována a jedinec zůstává asymptomatický nebo se u něj infekce rozvine pod obrazem infekční mononukleózy. Jedním z pravděpodobných klíčových vývojových fází onkogeneze indukované EBV je tedy selhání imunitního dozoru.

Jelikož jsou cílovými buňkami EBV zejména B lymfocyty, nádorové onemocnění jsou zejména hematologické - endemický (africký) Burkittův lymfom, Hodgkinův lymfom a další lymfoproliferativní onemocnění.

ke vzniku nádorů spojených s touto infekcí dochází jen u malého procenta případů, což opět podporuje teorii o nutnosti přítomnosti dalších synergicky působících kofaktorů

in vitro infekce vede k polyklonální B-proliferaci a tvorbě B-lymfoblastoidních linií.

proteiny kódované EBV genomem, které mají vliv na kancerogenezi:  LMP-1 (latentní membránový protein 1),

- působí jako onkoprotein.
 - podporuje B-buněčnou proliferaci aktivací signální dráhy NF-κB a JAK/STAT a zároveň aktivuje protein BCL-2 a brání apoptóze.
- EBNA-2
 - stimuluje proliferaci infikovaných buněk aktivací genů rodiny cyklinu D1.

HHV-8 (Herpesvirus 8)

jedná se o herpesvirus, který je spojený s výskytem Kaposiho sarkomu, vzniknout však mohou i různé lymfoproliferativní choroby (multicentrická Castlemanova nemoc (MCN) a velkobuněčný B-lymfom) k rozvoji nádorových onemocnění dochází zejména při koinfekci s virem HIV

mechanismus, kterým je HHV-8 spojen s nádorovými onemocněními, není dosud dobře poznán k infekci tímto herpetickým virem dochází pravděpodobně často, u imunokompetentních jedinců však většinou nevyvolává žádné symptomatické onemocnění
HHV-8 infikuje cévní endotel, je rovněž lymfotropní, infikuje dále žlázné buňky ve více orgánech
HHV-8, podobně jako jiné DNA viry, kóduje proteiny blokující funkci proteinů RB a p53 a genu, který snižuje expresi I. třídy hlavního histokompatibilního komplexu. Nádorové buňky tak mohou unikat dozoru T-lymfocytů.

Virus hepatitidy B a C

jsou původcem hepatitid a hepatocelulárního karcinomu
virová hepatitida B je „sérové hepatitida“, na jejíž akutní fázi může navazovat chronická produktivní virová infekce. Chronická hepatitida je charakterizována progresivní destrukcí jaterního parenchymu s následným jizvením, apoptózou hepatocytů a lymfocytární infiltrací. Za uvedené změny jsou odpovědné cytotoxické T-lymfocyty. Jsou-li hepatocyty infikovány, ale k cytotoxické odpovědi nedojde, vzniká stav tzv. nosičství bez progresivního jaterního poškození.
přibližně 70 až 80% hepatocelulárních karcinomů vzniká v souvislosti s chronickou infekcí HBV nebo HCV.

u HBV vede virová infekce různými mechanismy ke stimulaci buněčné proliferace, k aktivaci některých protoonkogenů a supresi tumorsupresorového genu p53.

v případě HCV je existence transformačního účinku podpořena pouze výsledky epidemiologických studií; z transformovaných buněk genom HCV izolován nebyl.

genom HBV obsahuje gen označovaný jako HBx.

- u transgenních myši s tímto genem se v experimentech rozvine hepatocelulární karcinom.  gen HBx, může přímo nebo nepřímo aktivovat různé transkripční faktory a některé signální dráhy  jeho produkty mohou interagovat s proteinem p53.

kromě toho může virová integrace způsobit druhotné přestavby chromosomů, včetně mnohotných delecí, které mohou postihnout nádorově supresorové geny.

mohou působit vlivy imunologické povahy, kdy při chronických hepatitidách s nekrotizací a regenerací hepatocytů nastává poškození genomu.

- imunitní odpověď zřejmě podporuje vznik nádorů
- poškození hepatocytů chronickou virovou infekcí způsobuje kompenzatorní proliferaci hepatocytů
- regenerace je regulována růstovými faktory, cytokiny, chemokiny a dalšími látkami tvořenými aktivovanými buňkami imunitního systému, které podporují buněčné přežití, remodelaci jaterní tkáně a angiogenezi.
- aktivované imunitní buňky tvoří další mediátory, zejména reaktivní kyslíkové radikály, které jsou samy o sobě genotoxické a mutagenní.
- jedním z klíčových molekulárních kroků je aktivace dráhy NF-kB v hepatocytech, což je způsobeno mediátory uvolněnými z aktivovaných imunitních buněk.
- aktivace dráhy NF-kB blokuje apoptózu a umožňuje dělicím se hepatocytům přestat genotoxický stres, což následně vyvolá kumulaci mutací.

HPV (lidské papilomaviry)

jsou to DNA viry přenášené kůží a genitálním kontaktem.

dosud bylo identifikováno kolem 130 typů HPV, z nichž až 40 infikuje anogenitální oblast.

podle svého onkogenního potenciálu jsou HPV rozděleny do dvou typů: nízce a vysoce rizikové typy HPV

- nízce rizikové typy (1, 2, 4, 6, 7, 11)
 - vyvolávají benigní léze

- bradavice (verruca vulgaris, verruca plantaris), špičaté kondylomy (condylomata acuminata), dlaždicobuněčné papilomy (papilomatóza laryngu nebo jiných oblastí respiračního traktu)
- vysoce rizikové typy (16, 18, 31, 35)
 - způsobují prekancerózní léze, které mohou progredovat v karcinom in situ nebo invazivní karcinom
 - změny v oblasti hrdla děložního, pochvy, vulvy, penisu, anální oblasti,
 - také v oblasti hlavy a krku – zejm. u karcinomu orofaryngu, méně často karcinom dutiny ústní ♂ mikroskopické změny spojené s HPV infekcí jsou charakterizovány cytopatickým efektem na dlaždicový epitel – vznik koilocytózy. Koilocyt je buňka se zvětšeným nepravidelným hyperchromným jádrem, často s perinukleárním halo. Často bývají dvoujaderné.

patogeneze nádorové transformace spočívá v integraci virové DNA do genomu hostitelské buňky, což vede k nadměrné tvorbě virových proteinů E6 a E7.

tyto proteiny inhibují funkci tumorsupresorových genů RB a p53, dále aktivují cykliny, čímž se zvyšuje proliferační aktivita, inhibují apoptózu a brání procesu buněčného stárnutí.

HTLV-1,2 (human T-cell leukemia virus)

zástupce retrovirů, který vyvolává maligní lymfoproliferativní onemocnění T-lymfocytů (leukémie, lymfomy). jako první byla identifikována forma HTLV-1 z kožního T lymfomu; HTLV-2 forma byla prokázána později v Japonsku z vlasatobuněčné (trichocelulární) leukémie.

onemocnění je endemické v Karibské oblasti a v Japonsku, ale sporadicky se vyskytuje i v jiných částech světa. podobně jako u HIV je CD4+ lymfotropní a tím jsou tyto lymfocyty selektivně vystaveny nádorové transformaci. infekce se přenáší infikovanými T-lymfocyty sexuální stykem, krví a kojením.

maligní onemocnění vzniká u méně než 5% infikovaných osob, a to po dlouhém latentním období 40 i 50 let.

HTLV-I patří mezi tzv. pomalu transformující retroviry, tj. neobsahuje žádný virový onkogen.

dlouhá latence od infekce po rozvoj onemocnění naznačuje, že jde o mnohokrokový proces, v jehož průběhu se kumulují onkogenní mutace.

HTLV-I obsahuje gen TAX, jehož produkt, protein TAX, je nezbytný pro replikaci viru, ale zároveň interferuje s regulačními drahami hostitelských buněk. Tím se uplatňuje při jejich nádorové transformaci.

- protein TAX zvyšuje expresi několika genů kódujících cytokiny a jejich receptory (IL-2 a IL-2R, IL-15 a IL-15R), čímž dochází k autokrinní stimulaci promitogenních signalizačních kaskád
- 📖 protein TAX navíc inaktivuje nádorově supresorové geny (TP53 a další).
- v proliferujících T-lymfocytech vzniká genomická nestabilita a tím se zvyšuje riziko sekundárních transformujících mutací, které nakonec vedou k rozvoji monoklonální subpopulace T-buněk a k Tleukémii/lymfomu,

27. Salmonelové a jiné střevní infekce.

Salmonelózy

salmonely jsou primárními střevními patogeny člověka a zvířat.

potraviny mohou být infikovány přímo (při použití infikovaných surovin -- masa, vajec) nebo druhotně. ⚠

Salmonely jsou fakultativně intracelulární paraziti, kteří vyvolávají onemocnění trojího typu:

- 1. septické charakteru břišního tyfu nebo paratyfu (*Salmonella typhi*, *S. paratyphi*);
- 2. metastatické hnisavé s lokální manifestací (v kloubech, kostech, na meningách ap.);
- 3. gastroenteritické formy salmonelózy (*S. typhimurium*, *S. enteritidis*). Často se vyskytují v podobě epidemií postihujících určitý okruh strávníků. Jsou to akutní, zpravidla horečnatá onemocnění, která vzácně, zejména u dětí, mohou vyvolat onemocnění tyfózního, paratyfózního nebo septikémického charakteru.

Typhus abdominalis (břišní tyfus)

- je prototypem septické formy salmonelové infekce.
- vniká do těla trávicím ústrojím. Bakterie proniknou do lymfatické tkáně střeva, kde se pomnoží a vstupují do lymfatických cest a krevního oběhu. Z krve jsou vychytávány makrofágy zejména v játrech, odkud se vylučují do žluči a zpět do střeva. Ve žlučníku salmonely přetrvávají dlouhou dobu. Při pomnožení tyfových salmonel a nahromadění endotoxinu vypukne klinické onemocnění charakterizované vysokými teplotami a průjmy.
- Morfologický obraz ve střevě se rozděluje na 4 stadia, která korespondují se čtyřtýdenním průběhem nemoci.
- 1. Stadium dřevňové infiltrace.
 - Vyznačuje se zduřením střevní lymfatické tkáně s výraznou prominencí folikulů a Peyerových plátů do lumina.
 - Mikroskopicky jsou patrné tzv. tyfové buňky - jednojaderné nebo vícejaderné makrofágy, v jejichž plazmě jsou mikroorganismy. Tyfové buňky tvoří difúzní infiltrát nebo uzlíkovité formace - tyfomy, které jsou zvláště výrazné i mimo střevní trakt, v lymfatických uzlinách, játrech a slezině.
- 2. Stadium nekrózy a příškvarů.
 - Koagulační nekróza postupuje od povrchu sliznice v místě infiltrovaných folikulů do hloubky a zachvacuje celou dřevňově infiltrovanou tkáň.
 - Nekrózy vzniklé vlivem toxinů se též vyskytují v lymfatických uzlinách a ve slezině.
- 3. Stadium zvředovatění.
 - Začíná ohraničením nekrotického ložiska zónou leukocytů, které se objevují teprve v této fázi zánětu. V počáteční fázi tyfu endotoxiny způsobují leukopenii.
 - Po odloučení nekrotické tkáně vznikají tyfové vředy oválného nebo pásovitého tvaru podle toho, zda vznikly na základě folikulů nebo Peyerových plátů.
- 4. Stadium hojení vředů.
 - Vředy se vyčistí a postupně vyplní granulační tkání, která je nahrazena jizevnatým vazivem. Nejčastěji je postiženo ileum.
 - Komplikací tyfu ve střevě může být perforace střeva a krvácení do střeva.

- morfologické změny mimo střevní trakt jsou pestré a zahrnují zvětšení uzlin a sleziny, proliferaci Kupfferových buněk v játrech, tyfovou roseolu v kůži a pozdní tyfové hnisání, které nejčastěji postihuje žlučové cesty a kostní systém (hnisavá tyfová periostitida a osteomyelitida).

Salmonelóza

- termín pro netyfovú salmonelovú enteritidu
- *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*
- klinicky řídké až vodnaté průjmy, zvýšená teplota
- morfologický nález nespecifický, obdobný jako u kampylobaktera

Další infekce způsobené bakteriemi

Bacilární dyzenterie (úplavice)

- průjmovitě onemocnění většinou epidemického charakteru vyvolané *Shigella dysenteriae*, která produkuje neurotoxin.
- v klinickém obraze jsou tenesmy, průjmy a známky meningeálního dráždění a poškození CNS. Teplota není zvýšena.
- morfologické změny vznikají téměř výhradně v tlustém střevě. Shigelly pronikají do epitelu, kde se pomnožují a vlivem jejich toxických produktů dochází k odumření epitelových buněk a k tvorbě ulcerací.
- mikroskopicky rozlišujeme následující stadia onemocnění.
 - a) Stadium katarální. Sliznice střeva je hyperemická, zduřelá, často s petechiemi.
 - b) Stadium pablán. Nejprve se vytvoří drobné povlaky na vrcholech slizničních řas, které pevně přiléhají ke spodině a mohou splývat v souvislé pablány v místě slizničních řas a teníí.
 - c) Stadium zvředovatění. Vzniknou mapovité povrchové vředy, které se na rozdíl od tyfu nevážou na lymfatickou tkáň.
 - d) Stadium hojení vředů.

Cholera

- *Vibrio cholerae*
- prudce probíhající infekční enteritida
- KL: stolice vodnatá s vločkami hlenu – vzhled rýžového odvaru
- morfologické změny chudé. Povrchový epitel se odlučuje do střevního lumina, v lamina propria jsou rozšířené a překrvené kapiláry a lymfoplazmocytární infiltrát
- *V. cholerae* secernuje enterotoxin, který se váže na povrch epitelii tenkého střeva.
- Podjednotka toxinu (protein A) vstupuje do enterocyty, kde postupně vyvolá aktivaci adenylcyklázy a produkci velkého množství cAMP, který naruší energetický podklad pro udržení vodného metabolismu v buňkách sliznice.
- cAMP inhibuje resorpci Cl^- a Na^+ , a stimuluje sekreci Cl^- , bikarbonátů, Na^+ a vody.
- cholera je doprovázena velkými ztrátami vody a elektrolytů, vyvíjí se obraz šoku a těžké dehydratace

Kampylobakterové enterokolitidy

- *Campylobacter jejuni*, schopnost adheze, invaze, produkce cytotoxinu
- infekce požitím nedostatečně tepelně upraveného masa nebo nepasterizovaného mléka

- *kampylobakter* je senzitivní k nízkému pH v žaludku – k onemocnění je nutná vysoká infekční dávka
 - nižší u pacientů s achlorhydrií (atrofická gastritida) nebo při užívání léků snižujících sekreci HCl
- KL: vodnatý až krevnatý průjem, v těžších případech imitace shigelózy až sepse
- morfologický nález nespecifický, smíšená infiltrace lamina propria, v těžším průběhu s ulceracemi

Stafylokoková enterotoxikóza

- vyvolána enterotoxiny *S. aureus*
- požití potravy obsahující enterotoxiny vede stimulací viscerální peristaltiky k průjmům a iritací emetického centra ke zvracení (Často obojí současně)
- rozvoj příznaků náhle, 1-6 hod po požití jídla s toxinem (stafylokoky již ani nemusí být v jídle přítomné)
- samovolné uzdravení, v KL obraze bez výraznějších morfologických změn

Yersinióza

- *Yersinia enterocolitica*
- infekce nedostatečně tepelně zpracovaným jídlem, zejm. vepřovým masem
- KL: bolesti břicha, průjmy, horečka
- nejčastější příčina mezenteriální lymfadenitidy, imituje klinický obraz apendicitidy
- MI: hyperplazie lymfatické tkáně, zejm. v terminálním ileu. Ve sliznici nad hyperplastickou lymf. tkání se tvoří vředy, v jejich okolí smíšený zánětlivý infiltrát
- při protrahovaném zánětu dochází i k tvorbě granulomů, což může vést k podezření na Crohnovu chorobu

Protozoární infekce

Giardióza

- bičíkovec *Giardia lamblia*
- přenos fekálně-orální, většinou kontaminovanou vodou
- trofozoiti adherují k povrchu mikrovlnků enterocytů duodena a jejunu. Následkem je narušení aktivity enzymů kartáčového lemu, v těžších případech i atrofie klků a apoptóza enterocytů
- KL: malabsorpce, steatorea (malabsorpce tuků), bez příměsi krve
- vzhledem k tomu, že atrofie klků může být doprovázena i chronickou zánětlivou celulizací proprie a zvýšeným počtem intraepiteliálních lymfocytů, může být MI obraz zaměněn za celiakii. Dif. dg – serologický průkaz protilátek proti transglutamináze, detekce antigenů giardie ve stolici

Amébová dyzenterie

- měňavka *Entamoeba histolytica*
- trofozoiti kolonizují tlusté střevo, kde způsobují tkáňové poškození vedoucí k tvorbě vředů, jejichž tvar se přirovnává k láhvi z úzkým hrdlem a širokým dnem
- při protrahovaném průběhu dochází k reaktivní zánětlivé fibroprodukcí – deformace střeva, striktury, tvorba zánětlivých pseudotumorů
- klinické i morfologické projevy podobné shigelové infekci s obrazem pseudomembranózní kolitidy ➡ KL: bolesti břicha, krvavé průjmy
- v těžkých případech – hematogenní rozsev améb s tvorbou abscesů, zejm. v játrech

Kryptosporidióza

- *Cryptosporidium parvum*
- přenos fekálně-orální, většinou kontaminovanou vodou
- sporozoiti adherují k enterocytům, načež jsou obklopeni protruzemi cytoplazmatické membrány, které je uzavřou do povrchově uložených intracelulárních vakuol
- KL: akutní vodnaté průjmy trvající 3-4 dny, u imunosuprimovaných často průjmy chronické nebo relabující, které mohou vést k dehydrataci a malabsorpčnímu syndromu

28. Neisseriové a kolibacilární infekce

Neisseriové infekce

gramnegativní aerobní diplokoky

pyogenní mikroorganismy se zřetelnou organotropií - parazitují na sliznici respiračního a genitálního traktu u člověka

Jsou zastoupeny dvěma patogenními druhy - *Neisseria gonorrhoeae* (původce kapavky) a *N. meningitidis* (původce meningitidy)

Gonorea (kapavka)

- sexuálně přenosné onemocnění vyvolané *N. gonorrhoeae*, na niž je citlivý pouze člověk a ten je také jediným zdrojem infekce.
- morfologicky se jedná o hnisavý zánět s tendencí k tvorbě abscesů a přechodu do chronicity.
- bakterie se pomocí dlouhých výběžků (pili) rychle pevně vážou na urotel, takže nejsou ze sliznice uretry odplaveny močí. Pronikají dále do subepitelových prostor a mohou se šířit per continuitatem do vnitřních pohlavních orgánů.
- tendence ke generalizaci infekce je malá. Přechodná bakteriémie někdy vede k lokalizaci infekce v kloubech (gonorická artritida).
- gonorea u muže
 - začíná jako katarální hnisavá uretritida s povrchními erozemi epitelu uretry.
 - hnisavý zánět se šíří kanikulární cestou do prostaty (prostatitis abscedens), do nadvarlete (epididymitis purulenta) a semenných váčků (vesiculitis seminalis purulenta). Varle nebývá postiženo.
 - Dochází k tvorbě abscesů.
 - Zánět má tendenci k chronicitě spojené s jizevnatou obliterací kanálků nadvarlete, což může být podkladem sterility muže.
 - Predilekčním místem striktury uretry je pars membranacea urethrae.
- gonorea u ženy
 - je ve své uretrální složce vyznačena méně.
 - Typickým projevem je katarálně hnisavá kolpitida a cervicitida.
 - Infekce se udržuje v cervikálním kanálu, odkud proniká do dělohy a vejcovodů.

- Salpingitis má vysloveně chronický hnisavý charakter. Pozdním následkem je tvorba vazivových srůstů, do nichž je zavzata tuba i ovarium (gonoroidní zánětlivý tumor adnex).
- Zúžení nebo obliterace průsvitu tuby může být příčinou sterility.
- gonokoková proktitida
 - sekundární kontaminací genitálním sekretem, nebo análním pohlavním stykem
 - rektální kapavka může mít asymptomatický průběh, může se objevovat perianální pruritus, nebo se vyvinou příznaky proktitidy s rektálními bolestmi, tenezmy a obstrukcí
- orofaryngeální kapavka
 - přenáší se výhradně orogenitálním kontaktem
 - přibližně 90% případů je asymptomatických, může být přítomna jen bolest v hrdle s mírným zarudnutím, popřípadě charakteristické projevy tonzilitidy

Meningokoková cerebrospinální meningitida

- je závažné, převážně sporadické onemocnění mladistvých a mladých dospělých vyvolané *N. meningitidis*
- zdrojem infekce je člověk a přenos se uskutečňuje kapénkovou cestou. Zhruba 10 % mladých lidí jsou nosiči meningokoka
- vstupní branou infekce je nosohltan, odkud se infekce šíří hematogenní cestou.
- na začátku onemocnění převládají příznaky banální nazofaryngitidy.
- po průniku bakterií do krevního řečiště může onemocnění probíhat pod dvěma obrazy (často současně):
- meningokoková seps
 - při rychlém množení meningokoků v krvi dochází k masivnímu uvolnění endotoxinu z rozpadlých bakterií
 - může vést během několika hodin ke smrti.
 - klinicky dominuje obraz šoku s purpurou na trupu a končetinách a s masivními oboustrannými hemoragiemi do nadledvin (Waterhouseův-Fridrichsenův syndrom).
 - příčinou tohoto těžkého stavu je syndrom intravaskulární diseminované koagulace (DIC).
- hnisavá meningitida
 - po přestupu meningokoků hematoencefalickou bariérou
 - většinou se vyvine zřetelná hnisavá leptomeningitida s lokalizací převážně na konvexitě.
Komorový mok je zkalen leukocyty a fibrinem
- meningokokové infekce probíhají často velmi prudce, letalita dosahuje až 10%, přičemž polovina úmrtí je v prvních 24 hodinách od začátku potíží
- pacienti mohou utrpět další komplikace – známky poškození CNS (smyslové poruchy, poruchy psychomotorického vývoje, poruchy hlavových nervů, epilepsie)

Kolibacíární infekce

Escherichia coli je běžnou součástí střevní flóry lidí i zvířat, odkud se dostává fekálním znečištěním do vody k nákaze dochází nejčastěji kontaminovanými potravinami
pokud se bakterie dostanou do oblastí mimo zažívací trakt (zejm. do oblastí normálně sterilních), mohou způsobit řadu mimostřevních onemocnění (zejm. u oslabených jedinců)

Průjmovitá onemocnění

- Enterotoxigenní *E. coli* (ETEC)
 - příčina tzv. cestovatelských průjmů vyskytujících se v tropech a subtropích
 - produkují termostabilní i termolabilní enterotoxin, který je svým účinkem podobný choleroému toxinu
 - projevem je vodnatý sekreční nezářlivý průjem ohrožující pacienta dehydratací (hypovolemickým šokem), bez výraznějších morfologických změn ve střevní sliznici
- Enteropatogenní *E. coli* (EPEC)
 - častý původce průjmu u novorozenců a kojenců, především v rozvojových zemích
 - EPEC mají afinitu k mikrokřím enterocytů tenkého střeva a po adhezi indukují jejich destrukci
 - vyvolaná katarální enteritida vede k profuznímu průjmu, dehydratace nastává již během několika hodin a může mít fatální následky
- Enteroinvazivní *E. coli* (EIEC)
 - podobají se Shigelám – mají schopnost invazivně pronikat do sliznice tlustého střeva, kde způsobují vředovité defekty, často kryté fibrinovou pablánou
 - vyvolávají onemocnění připomínající bacilární úplavici (pseudomembranózní kolitida)
 - probíhá jako horečnaté průjmové onemocnění s bolestivými tenezmy, krví a hlenem ve stolici
- Enterohemoragické *E. coli* (EHEC)
 - mohou způsobovat pseudomembranózní kolitidu podobně jako EIEC
 - navíc však tvoří toxin, který se podobá shigelovému toxinu (Shiga-like toxin)
 - vyvolává průjmy, které často mívají příměs krve; mohou vést k rozvoji hemolyticko-uremického syndromu
- Enteroagregativní *E. coli* (EAEC)
 - nedávno rozpoznány jako původce cestovatelských průjmů u dětí i dospělých
 - neinvazivní bakterie, pouze adhezuje k apikální membráně enterocytů
 - projevuje se vodnatými průjmy, morfologické změny jsou minimální, převážně ultrastrukturální

Mimostřevní onemocnění

- infekce močových cest – zejména u žen. Zánět má hnisavý charakter a ascendentní tendenci, v extrémním případě se může rozvinout až hnisavá pyelonefritida

- novorozenecká hnisavá meningitida – kolonizace porodních cest může u nezralých novorozenců po vdechnutí v průběhu porodu a po následném pomnožení v GIT vést k invazi bakterií do krve, odkud mohou přestoupit na mozkové obaly
- bronchopneumonie – střevní *E. coli* může u těžce nemocných pacientů kolonizovat orofarynx. Po vdechnutí do citlivého terénu v dýchacích cestách pak může způsobit bronchopneumonii s vysokou mortalitou, u těžce oslabených jedinců až nekrotizujícího charakteru
- gram negativní sepse – bakteriémie *E. coli* různého zdroje může u těžce oslabených jedinců vyvolat septický šok s vysokou úmrtností

29. Oportunní infekce (virové, bakteriální, kvasinkové, plísňové, aktinomykóza).

Aktinomykotické infekce

aktinomykóza je onemocnění vyvolané *Actinomyces israeli*

tato G+ anaerobní bakterie se podobá mykózám tvorbou dlouhých větvících se vláken.

vyskytuje se běžně u lidí v ústní dutině a způsobuje onemocnění, které je asi téměř vždy endogenní infekcí & průběh aktinomykózy je chronický.

podle lokalizace se rozlišuje několik forem aktinomykózy:

1. cervikofaciální aktinomykóza

- je nejčastější forma s příznivou prognózou.
- začíná v dutině ústní především na dásních dolní čelisti. Nejprve se projevuje akutním hnisavým zánětem s výrazným otokem měkkých tkání a v submandibulární oblasti.
- otok přetrvává, je nápadně tuhý, prostoupený mnohotnými abscesy, které se otvírají navenek ve formě píštělí.
- proces může devastovat chrupavčitý skelet hrtanu, z horní čelisti se může propagovat do sinusů, orbity a lební dutiny

2. intrathorakální aktinomykóza

- projevuje se především postižením plic a perikardu.
- k infekci může dojít aspirací aktinomycet z ústní dutiny, hematogenním rozsevem nebo šířením per continuitatem z jiné formy aktinomykózy
- Aktinomykóza plic má charakter chronické abscedující pneumonie, přičemž abscesy uložené v zánětlivě novotvořeném a jizvícím se vazivu se mohou pleurálními srůsty provalovat navenek. Jizevnatá fibróza vede ke vzniku bronchiektázií.
- Aktinomykóza perikardu se vyznačuje srůsty mezi oběma listy perikardu s četnými abscesy, které průnikem do myokardu a srdečních dutin mohou vést k pyémii

3. abdominální aktinomykóza

- vzniká propagací z hrudníku nebo vzácně jde o primární střevní infekci v appendixu, sigmoideu nebo rektu.
- morfologicky je zastižěn chronický hnisavý fibroproduktivní zánět, který vyústí ve srůsty sousedních břišních orgánů s mnohočetnými abscesy a píštělemi.
- tromboflebitida mezenterálních žil při střevní aktinomykóze vede k portální pyémii s mnohotnými abscesy a pseudotumorózními aktinomykomy v játrech

4. kožní aktinomykóza primární

- morfologicky se jedná o chronický hnisavě produktivní zánětlivý proces s četnými abscesy a píštělemi šířící se do okolních tkání.
- jizvení vede ke vzniku tuhých, nepřesně ohraničených útvarů prostoupených abscesy, které se označují jako aktinomykom.
- v abscesech nacházíme hnis se žlutými zrnkami - tzv. drúzami, což jsou kolonie aktinomycet s kompaktním centrem a radiálním uspořádáním oxyfilních vláken kyjovitého tvaru na periferii

Mykózy

houby jsou eukaryotní organismy, které se od rostlin odlišují zejména:

- nepřítomností chlorofylu, nemohou tedy žít autotrofně. Jedná se tedy většinou o organismy saprofytické, popřípadě parazitické.
- buněčná stěna hub obsahuje složité cukry, např. chitin (diagnostický význam – některá barviva se na ně specificky vážou)
- jejich cytoplasmatická membrána obsahuje steroidní látky (na blokádě jejich syntézy jsou založena některá antimykotika)
- mají schopnost střídat pohlavní a nepohlavní způsob rozmnožování

mykotické mikroorganismy lze při histologickém vyšetření tkání znázornit v reakci PAS a stříbřením.

v praxi houby rozdělujeme na makromycety (např. hřib lesní, mochohmůrka hlíznatá) a mikromycety (houby mikroskopických rozměrů)

Morfologická klasifikace mikromycet:

1. Kvasinkovité mikromycety

- mají podobu kulatých nebo oválných buněk, obecně označovaných jako blastokonídie.
- množí se pučením, přičemž dceřiné buňky se mohou ihned oddělovat, nebo setrvávat ve spojení s mateřskou buňkou (tvoří nepravá vlákna – pseudohyfy)
- *Candida*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces*

2. Vlákňité mikromycety

- tvořící vlákna – hyfy, jejichž síť se označuje jako mycelium
- mycelium může být dvojího typu – vegetativní (ukotvuje houbu v substrátu), generativní (čili vzdušné, nesoucí rozmnožovací struktury houby)
- hyfy mohou být různě větvené, a mohou obsahovat přepážky (septa), nebo být bez přepážek
- *Aspergillus*, *Penicillium*, *Zygomycety* (*Mucor*, *Rhizopus*), *Dermatofyty* (*Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*)

3. Dimorfní mikromycety

- představují skupinu hub rostoucích ve dvou fázích, přičemž za nižších teplot (do 30°C) rostou ve formě vláknité, kdežto při 35-37°C mají podobu kvasinkovitou
- obě formy mohou být příčinou infekce, vláknitá inhalační cestou, kvasinkovitá může vyvolat systémové infekce tkání a orgánů
- *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*

chorobné stavy vyvolané houbami rozdělujeme do čtyř základních skupin:

- mykózy: pravá infekční onemocnění vyvolaná mikromycetami
- mykotoxikózy: do této skupiny patří houbové intoxikace způsobené makromycetami (např. otravy mochohmůrkou hlíznatou). Houbové toxiny působí nekrózy hepatocytů, takže lidé umírají na selhání jater nebo hepatorenální syndrom. Dále sem patří intoxikace vyvolané mikromycetami, jež uvolňují do okolí toxické produkty. Jsou požívány v relativně malém množství, takže nejčastěji jde o chronické otravy, nebo jejich pozdní následky (např. uvolňování aflatoxinů z mikromycet rostoucích na obilí)
- mykoalergózy: stavy přecitlivělosti na produkty mykotické infekce (např. na spory)
- mycetismus: mycetismus je chorobný stav vyvolaný houbovými elementy, které pouze svou lokální přítomností vyvolávají tkáňové podráždění a nevelké zánětlivé změny.



Klasifikace mykóz podle lokalizace

- povrchové
 - postižení kůže a její adnex (vlasy, nehty)
 - postižení sliznic
- hluboké (viscerální)
 - postihují hlubší vrstvy kůže, podkoží a vnitřní orgány
 - primární ložisko bývá nejčastěji v plicích, GIT, kůži nebo podkoží. Mykotické vláknité struktury pronikají do cévního systému (fungémie). Hematogenní diseminace (mykotická sepe) vede k tvorbě mnohočetných ložisek v různých orgánech.

dělení mykóz na povrchové a hluboké není exaktní, protože řada hlubokých (systémových) mykóz se může manifestovat na kůži a na sliznicích

Povrchové mykózy

poměrně pestrá etiologie, mezi nejvýznamnější rody patří rody *Trichophyton*, *Microsporum* a *Epidermophyton* (patřící mezi dermatofyty)

množí se a postihují keratinové vrstvy kůže a kožních adnex, hlouběji nepronikají

Tinea capitis

- nejčastěji u dětí, vzácně u dospělých
- projevuje se ložisky bez vlasů s mírným erytémem kůže a s tvorbou bělavých šupinek

Tinea barbae (mykózy vousů)

- postihují muže, nemocní mívají kromě šupinek keratinu záněty vlasových folikulů a pustuly

Tinea corporis

- postihuje všechny věkové kategorie
- predisponujícím faktorem pro růst plísní je teplo a vlhko
- kůže vytváří šupinky, bývají přítomny i puchýře a pustuly

Pityriasis versicolor

- původcem je *Malassezia furfur*
- projevuje se kávově zbarvenými skvrnkami kůže, které mají tendenci splývat v plochy za vzniku depigmentace epidermis
- na povrchu kůže jsou zřetelné šupinky keratinu

Onychomykózy

- postižení lůžka nehtů na rukou a nohou

Hluboké mykózy

primární viscerální mykózy – vážná celková onemocnění postihující i jinak zdravé jedince. Infekce je převážně exogenní.

sekundární viscerální mykózy – hluboké endogenní infekce, které vznikají především jako komplikace těžkých onemocnění souvisejících s poklesem imunitních obranných mechanismů. Uplatňují se mykotické infekce i o nízkém stupni virulence. Výskyt zvláště u nádorů krvetvorného systému, u diabetu, malnutrici u dětí, u infekce



HIV apod. K hematogenní diseminaci dochází především z ložisek ve sliznicích zažívacího a dýchacího traktu a při mykotických pneumoniích.

Kandidóza

- původce je rod *Candida* (*C. albicans*)
- nejčastější mykotické onemocnění u člověka
- morfologie je pestrá, může mít jednobuněčnou podobu kvasinky, nebo vytváří vláknité útvary (pseudohyfy)
- u zdravých lidí je kandida běžným komenzálem GIT a onemocnění nevyvolává
- objevuje se u novorozenců a kojenců jako oportunní infekce, v graviditě, u diabetiků a jako nozokomiální nákaza
- slizniční forma
 - u oslabených pacientů (s diabetem, v terapii kortikosteroidy, HIV pozitivních)
 - postihuje převážně dutinu ústní a ostatní části GIT v podobě bělavých pablán, označovaných jako soor – nejčastěji na jazyku, či měkkém patře
 - pablána je tvořena pseudomyceliem, zakotvena mezi nekrotickým epitelem sliznice
 - často vyvolávají zánět na vulvovaginální sliznici, u mužů může být postižena oblast glans penis v podobě balanitidy

kožní forma

- způsobuje intertrigo – mokvající erytematózní plochy, nejčastěji v tříslech nebo intergluteální oblasti
- mohou způsobit onychomýkózu  viscerální a generalizované formy
- u pacientů s těžkými neutropeniemi, např. po chemoterapii malignit, nebo u osob s AIDS
- u těchto forem dochází k metastatickému hematogennímu šíření do orgánů, zejména ledvin, sleziny, plic, srdce, jater, kde vznikají mykotické abscesy
- vyvolává mykotickou endokarditidu, endoftalmitidu, meningitidu
- vzácně vedou k septikopémii s fulminantním průběhem

Aspergilóza

- vláknité houby *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*
- některé kmeny produkují aflatoxiny, které jsou hepatotoxické a karcinogenní, tyto kmeny se objevují nejčastěji na obilí a burských oříšcích
- aspergilóza dýchacího ústrojí
 - obvykle komplikuje jiné plicní onemocnění
 - projevuje se jako akutní nekrotizující pneumonie s infarkty
- Aspergily mohou osídlit preformované dutiny (zejm. v dýchacím systému – bronchiektázie, tuberkulózní kaverny, ale také paranazální sinusy) a vytvořit tumoriformní aspergilom (mycetom), pacientům nemusí způsobovat žádné potíže
- další klinické projevy jsou otitidy, sinusitidy, pleuritidy, může být postižena i očnice

- aspergilóza mozku
 - může vzniknout přímým šířením infekce z orbity a nosních dutin
 - v mozkové tkáni jsou známky granulomatózního zánětu i s přítomností mnohojaderných buněk
- Aspergillus je angiotropní, snadno proniká stěnou cév do jejich lumina. Může vést ke generalizované aspergilóze, nebo ke vzniku trombózy.
- rozvoj infekce s velkou invazivitou a rozsevem do různých orgánů se objevuje zvláště u pacientů s imunosupresí

Chromomykóza

- kožní podoba – k onemocnění dochází poraněním kůže (např. chodidel lidí, kteří chodí bosí). Onemocnění je většinou topicky omezené, s lokalizací na kůži.
- generalizace infekce je výjimečná
- histologicky jde o granulomatózní zánět

Zygomykózy (mukormykózy)

- jde o infekce vláknitými houbami, které zahrnují rody Mucor, Rhizopus
- v našich oblastech se většinou objevují jako sekundární mykózy – u diabetiků, po transplantacích, u pacientů s leukemiemi, lymfomy
- kožní forma, plicní forma
- rinocerebrální mukormykóza
 - postihuje nos, paranazální dutiny, očníci, odtud může dojít k přestupu infekce do mozku
 - jde o velmi agresivní infekci, která je výrazně angioinvasivní. To vede k trombózám, ischemiím tkání, které jsou touto mykotickou infekcí nakonec zcela prostoupeny ▪ mortalita je vysoká, dosahuje až 100%

Pneumocystóza

- původce Pneumocystis jirovecii, dříve se řadil mezi parazity, teprve molekulární biologie potvrdila, že se řadí mezi kvasinky. Tento mikroorganismus má však řadu specifických rysů, které nejsou ztotožnitelné s žádným dosud známým druhem hub
- způsobuje pneumocystovou pneumonii
 - klinicky probíhá pod obrazem atypické (intersticiální) pneumonie
 - v plicích vede k progresivní konsolidaci plicního parenchymu
 - alveoly obsahují PAS pozitivní pěnovitý eozinofilní materiál, složený z alveolárních makrofágů a pneumocyst
 - intersticiu je edematózní a může obsahovat lymfoplazmocytární infiltrát, u pacientů s těžkým imunodeficiem je však intersticiální zánětlivá složka minimální nebo zcela chybí

Kryptokokóza

- původcem je houba kvasinkovitého typu *Cryptococcus neoformans*
- vyskytuje se jako saprofyt v půdě, na rostlinách, na zvířecích hostitelích, často v hnízdech a trusu ptáků
- infekce se na člověka přenáší vdechnutím kontaminovaného prachu
- může vyvolat onemocnění u zdravých lidí, ale častěji se uplatňuje jako sekundární patogen u imunokompromitovaných
- primárně jsou postiženy plíce, kde vyvolává nekrotizující pneumonii
- nebezpečný je hematogenní rozsev, např. do kostí a kůže
- nejzávažnější lokalizace zánětlivých změn je v CNS, kde vyvolává těžkou meningoencefalitidu, která připomíná tuberkulózní meningitidu

Adiaspiromykóza

- houba *Emmonsia crescens*
- člověk se nakazí inhalací infikovaného prachu, vdechnutí částic mycelia vede k implantaci v plicích
- postiženy jsou plíce, kde se nacházejí solitární granulomy
- diseminovaná forma s bilaterálním plicním postižením je velmi podobná miliární tuberkulóze

Histoplazmóza

- *Histoplasma capsulatum*
- její přirozeným rezervoárem je půda znečištěná trusem ptáků
- člověk se nakazí vdechnutím spor
- většina primárních infekcí je asymptomatická; masivní infekce je provázena febrilním stavem s příznaky připomínající chřipkové onemocnění až po život ohrožující rozsáhlou oboustrannou pneumonii
- plicní histoplazmóza
 - podobá se tuberkulóze, s jizvením a tvorbou tenkostěnných dutin v plicích
 - probíhá ve formě disperzní bronchopneumonie s tvorbou uzlovitých formací (histoplazmonů) s centrální kaseózní nekrózou. V okolí nekrózy se objevuje specifická granulační tkáň. ▪ progres je podobně jako u tuberkulózy pomalá
- mimoplicní onemocnění je s výjimkou imunokompromitovaných vzácné

OPORTUNNÍ INFEKCE VIROVÉ A BAKTERIÁLNÍ:

31. Přehled viróz se zaměřením na virózy respiračního traktu (zejména chřipka a covid 19)

Virózy respiračního traktu

onemocnění respiračního traktu vyvolává celé spektrum virových agens - rhinoviry, koronaviry, chřipkové viry (influenza), parainfluenza, adenoviry nebo respirační syncytiální virus (RSV).

viry infikují respirační epitelie, které pak uvolňují řadu chemických mediátorů (zejména bradykinin), které vyvolají ve sliznici katarální zánět charakterizovaný edémem a hypersekrecí hlenu.

respirační virové infekce můžeme zjednodušeně rozdělit do dvou skupin:

virové infekce horních cest dýchacích (nemoc z nachlazení) 🏠 jsou nejčastějšími virovými infekcemi.

- katarální zánět sliznic vede k typickým příznakům akutní rinofaryngitidy - edém sliznice nazofaryngu se sekrecí z nosu (rýma), bolest v krku a obstrukce Eustachovy trubice.
- nekomplikované onemocnění trvá přibližně týden.
- komplikací virové infekce horních cest dýchacích může být přechod zánětu do okolních struktur - sinusitida a zánět středouší (otitis media) a bakteriální superinfekce.

virové infekce dolních cest dýchacích

- mohou postihnout různě rozsáhlé oblasti dýchacích cest s příslušnou klinickou symptomatologií - tracheitida, bronchitida, bronchiolitida.
- na rozdíl od bakteriálních infekcí, které většinou postihují jen omezenou oblast dýchacích cest, je virové postižení většinou víceetážové s překryvnou klinickou symptomatologií (např. akutní laryngotracheo-bronchitida).
- nejnebezpečnější je postižení plicního intersticia ve formě intersticiální nehnisavé pneumonie (klinicky imponující jako tzv. atypická pneumonie projevující se dušností). Tento typ postižení se může kvůli poškození pneumocytů komplikovat rozvojem syndromu dechové tísně (ARDS), což zvyšuje smrtnost těchto běžných virových nákaz.
- další komplikací je bakteriální superinfekce a rozvoj bakteriální bronchopneumonie.

kromě postižení dýchacích cest se mohou respirační virózy komplikovat rozvojem myokarditidy se závažnými důsledky; to je jedním z důvodů pro dodržování klidového režimu při léčbě těchto chorob.

Virus chřipky (Influenza)

původcem chřipky je ortomyxovirus chřipky typu A a B (typ C vyvolává pouze lehké infekce horních cest dýchacích převážně u dětí).

obalený RNA virus, z obalu vyčnívá velké množství bílkovinných výběžků - většina hemaglutinin, menší část enzym neuraminidáza

infekce se šíří kapénkovým přenosem

místem primárního pomnožení viru je sliznice dýchacích cest.

přístup virionů k receptorům epitelových buněk usnadňuje virová neuraminidáza, která snižuje viskozitu ochranného hlenu. Virus se prostřednictvím hemaglutininu váže na membránu respiračního epitelu, proniká do něj a množí se v něm

množení viru vede k rozvoji zánětu a k destrukci sliznice, což později umožňuje průnik sekundární bakteriální infekce.

časté změny povrchových antigenů virů jsou příčinou změn imunitní situace v postižené populaci, a proto se jednotlivé epidemie a pandemie liší morbiditou a mortalitou.

hemagglutinin a neuraminidáza prodělávají 2 typy antigenních změn:

- antigenní drift - vznikají lehce antigenně odlišné varianty viru; dochází k němu hromaděním bodových mutací a náhradou původních aminokyselin HA a NA aminokyselinami jinými
- antigenní shift - vznikají zcela nové podtypy s jiným HA nebo NA; dochází k němu genetickým přeskládáním a vznikem hybridů s novou kombinací genů & morfologické změny:
- katarální forma – postihuje sliznice respiračního traktu a vyznačuje se katarálně hemoragickým zánětem s lymfocyty v infiltrátu. Bakteriální superinfekce vede zejména ke krupózní a nekrotizující tracheitidě.
- pneumonická forma – postihuje převážně plíce s obrazem atypické pneumonie s hyalinními membránami. Nejčastější bakteriální superinfekcí jsou stafylokoky, které vedou k těžkým, často rozpadovým pneumoniím.

klinicky může chřipka probíhat od asymptomatické infekce až po fatálně končící virovou pneumonii

- nejčastěji se projevuje jako tracheobronchitida
- inkubační doba trvá zhruba 2 dny
- onemocnění začíná náhle bolestmi hlavy a okohybných svalů, třesavkou a suchým kašlem s bolestí za sternem
- horečka rychle stoupá na 39 až 40°C
- na rozdíl od běžného nachlazení jsou u chřipky výrazné celkové projevy jako bolest svalů, slabost, výrazný pocit nemoci až apatie, pacient má zarudlou tvář, překrvené sliznice, čirý nosní sekret & komplikace:
- nejčastěji bronchitida a bronchopneumonie.
- Reyeův syndrom - akutní encefalopatie s edémem mozku a tukovou degenerací jater
- vzácně se v průběhu chřipky setkáváme s příznaky postižení CNS (encefalitida, polyradikuloneuritida), s myokarditidou nebo epikarditidou, pankreatitidou či jinými komplikacemi.
- v parenchymových orgánech (zejména játrech, ledvinách a kosterním svalstvu) bývá při chřipce význačné kalné zduření, v přímých svalech břišních je obvykle Zenkerova nekróza.

Parainfluenza

etiologie - viry čeledi Paramyxoviridae

- viry parainfluenzy 1 a 3 - rod Resovirus
- viry parainfluenzy 2 a 4 - rod Rubulavirus

zdrojem nákazy je člověk, přenáší se kapénkovou infekcí

v těle se množí většinou jen ve vstupní bráně, tedy na sliznici dýchacích cest

v dětství působí rozmanité respirační infekce - od lehkých většinou horečnatých katarů horních cest dýchacích až po závažné stavy, jako stenozující laryngotracheitis (croup), bronchitis, bronchiolitis a pneumonie

u dospělých probíhá parainfluenza většinou jako lehké nachlazení bez zvýšené teploty & u imunokompromitovaných může onemocnění probíhat fatálně

Respirační syncytiální virus (RSV)

název odvozen od postižení dýchacích cest a tvorby syncytií (obrovských mnohojaderných útvarů) z infikovaných buněk

zdrojem infekce je člověk, přenos kapénkovou infekcí nebo přímým kontaktem

začíná se množit v nosohltanu, u více než poloviny případů zůstane infekce pouze v horních dýchacích cestách

začíná jako běžné nachlazení, u většiny dětí se projeví příznaky z postižení horních cest (včetně zánětu středního ucha)

do dolních cest proniká aspirací nebo šířením po respiračním epitelu
postiženy jsou hlavně epitelie nejmenších průdušinek, rozpadající se buňky spolu s hlenem ucpávají bronchioly
v závažnějších případech se zhoršuje kašel a sípavé dýchání, dochází k dyspnoei, tachypnoei a cyanóze
u dětí s oslabenou imunitou může být infekce fatální
po uzdravení zůstává respirační trakt poznamenán - zhoršené ventilační funkce, opakovaný kašel, pískání na
hrudníku, sklon ke vzniku bronchiálního astmatu

Koronavirové infekce

u člověka vyvolávají infekční rýmy - na rozdíl od rhinovirů napadají spíše dospělé; některé kmeny můžou kromě příznaků postižení nosní sliznice vyvolat i bolest v krku a kašel; výjimečně (spíše u dětí) mohou vyvolat i pneumonie

SARS (těžký akutní respirační syndrom)

- závažné akutní respirační onemocnění, které se poprvé objevilo v Číně a jihovýchodní Asii v roce 2002.
☞ inkubační doba je 2–10 dní, patofyziologie SARS ani proces přenosu ze zvířat na člověka nejsou jasné.
- klinicky se projevuje horečkou, malátností, bolestmi svalů, dušností a gastrointestinálními příznaky a téměř v 10% končí smrtelně.
- v plicích je difúzní alveolární poškození provázené výskytem obrovských mnohojaderných buněk. V pneumocytech mohou být koronaviry prokázány elektronmikroskopicky. ⚡ COVID-19
- v prosinci 2019 byl ve Wu-chanu v Číně detekován nový koronavirus u pacientů s pneumonií neznámé etiologie
- infekce je přenášena hlavně kapénkami, pravděpodobně i od asymptomatických nakažených
- virus na buňky sliznice dýchacích cest způsobuje cytopatický efekt a poškozuje jejich povrchové cilie.
- onemocnění má v naprosté většině případů jen mírný průběh, někdy může být téměř asymptomatické
- u asi pětiny diagnostikovaných případů je ale průběh klinicky závažnější, z toho asi v 5 % případů dojde k rozvoji komplikací vyžadujících intenzivní lékařskou péči.
- mezi hlavní klinické příznaky infekce COVID-19 patří horečka, suchý kašel, dušnost, myalgie, artralgie, únava a méně často průjem. U mnoha pacientů se rozvíjí dušnost a lymfopenie, poměrně často také ztráta chuti a chuti.
- komplikací infekce COVID-19 je zejména syndrom akutní respirační tísně (ARDS) a septický šok; dojít může také k sekundární infekci (hlavně bakteriální superinfekce).
- těžký a komplikovaný průběh nemusí být přítomen od začátku onemocnění – komplikace často přicházejí až později v průběhu onemocnění (nejčastěji 8.–9. den nemoci).
- několik větších studií ukázalo, že rizikovými skupinami pro těžší průběh jsou zejména senioři a dále pak pacienti s různými komorbiditami (kardiovaskulární nemoci, obezita, chronická onemocnění plic a onkologická onemocnění).
- ačkoli není o morfologii tkáňových změn ještě mnoho zpráv, zdá se, že se pneumonie vyvolaná virem SARS-CoV-2 morfologicky neliší od jiných virových pneumonií ani jejich komplikací.

Adenovirus

šíří se kapénkovým, alimentárním nebo sexuálním přenosem

množí se primárně v epitelu spojivek, odtud se dostávají do rohovky, kde způsobuje nehnisavou keratoconjunctivitis, jež se hojí, někdy s fibrózou v rohovce.

v respiračním epitelu, kde dojde k nekrotizaci buněk vzniká chřipkovité onemocnění (pseudochřipka)

často probíhá infekce asymptomaticky

u malých dětí nejčastěji akutní horečnatá rinofaryngitida, někdy i tonzilitida klinicky neodlišitelná od streptokokové

u starších dětí nejčastěji faryngokonjunktivální horečka s lehkým postižením spojivek $\&$ v obou případech může průběh komplikovat pneumonie

- bronchiolitis necroticans, pneumonitis interstitialis nehnisavá, kde v alveolech bývají hyalinní blanky a monocytární infiltrát.
- prodloužený průběh zaviní fibrózu interalveolárních sept. Inkluze virů můžeme najít v jádrech epitel buněk (bronchů i alveolů).

dále mohou adenoviry vyvolávat průjemovitá onemocnění, záněty mezenterálních uzlin nebo vzácně meningoencefalitidu

Přehled ostatních virů

Neštovice (Variola)

variola (neštovice) je vysoce nakažlivé onemocnění s vysokou úmrtností, které je v současné době vymýceno preventivní vakcinací.

onemocnění vyvolávají poxviry, které se množí v cytoplazmě buněk a tvoří cytoplazmatické inkluze - Guarnieriho tělíka.

charakteristické kožní projevy spočívají v balónovité degeneraci buněk epidermis a v postupné tvorbě papul, vezikul a puchýřů, které se mění v občas prokrvácené pustuly, jejichž zaschnutím vznikají krusty. Změny po celém těle probíhají simultánně.

po odloučení krust jsou patrné okrouhlé jizvy.

léze se vyskytují rovněž na sliznicích i v některých orgánech (slezina, játra, lymfatické uzliny, ledviny a varlata), kde je podobný obraz alterace až nekrotizace se současnými hemoragiemi.

dalšími poxvirovými infekcemi jsou vedle varioly též vakcinie a mollusum contagiosum $\&$ vakcinie

- obvykle vznikala po profylaktickém očkování proti neštovicím.
- k vakcinaci se používal virus, který byl poprvé izolován E. Jennerem v roce 1796 z léze na ruce dojičky krav (virus kravských neštovic). Tento virus je antigenně příbuzný s virem neštovic, má však nízkou patogenitu.
- projevy ohraničené na místo inokulace spočívají v rozvoji kožní léze identické s variolou. $\&$ mollusum contagiosum
- vytváří benigní, často mnohočetné útvary v kůži, převážně u dětí, které mají charakter papul s kráterovitým vpáčením centra.
- v cytoplazmě keratinocytů jsou velké inkluze - molusková tělíka, která zatlačují jádro na periferii.
- onemocnění trvá několik měsíců až let a ustupuje spontánně

Spalničky (Morbilli)

virus spalniček je paramyxovirus, který se přenáší kapénkovou nákazou,

zpočátku se pomnožuje v epiteliích horního respiračního traktu, odkud proniká do lymfatické tkáně a poté do krevního systému.

po 10denní inkubační době vzniká katarální zánět, který se projeví zvýšenou teplotou a rýmou (rinitida), bolestí v krku (faryngitida) nebo kašlem

dochází k výsevu makulopapulózního exantému - ten začíná typicky za ušima a postupně se odtud šíří přes obličej na trup a končetiny. Podkladem rozvoje exantému je hypersenzitivní reakce T lymfocytů proti infikovanými endoteliím, která se mikroskopicky projeví ve formě lymfocytární kapilaritidy

koplikovy skvrny - v dutině ústní se objevují v počáteční fázi jako exantém, s následnou ulcerací na tvářové sliznici proti molárům.

v lymfatických uzlinách je folikulární hyperplazie, kromě té je možné v uzlině pozorovat i cytopatický efekt virové infekce - tzv. Warthin-Finkeldeyovy buňky, což jsou obrovské mnohojaderné buňky s jadernými nebo cytoplazmatickými eozinofilními inkluzemi.

komplikace:

- spalničková intersticiální pneumonie - může zejména u imunokompromitovaných pacientů přejít do obrazu ARDS s rozvojem šokové plíce.
- virus může vyvolávat imunosupresi interakcí s receptory na T-buňkách nebo dendritických buňkách.
- subakutní sklerózující panencefalitida a inkluzní encefalitida - vzácně u imunokompromitovaných osob.

spalničkový virus má jediný antigenní typ a onemocnění (nebo očkování) většinou zanechává doživotní imunitu

Cytomegalovirus (CMV)

patří do skupiny herpesvirů a je původcem různých klinických manifestací

přenos je možný horizontálně (slinami, močí, přímým kontaktem včetně sexuálního, stolici, krví) i vertikálně intrauterinně z matky na plod, během porodu a po porodu mateřským mlékem

latentně infikuje bílé krvinky a může být reaktivován při poruše imunity. Vyvolává též závažné systémové infekce u novorozenců.

infekce se ve tkáních projevuje zánětem - může mít charakter lymfocytární, ale v terénu těžké imunosuprese nebo ve fetálních tkáních může mít nekrotizující charakter.

charakteristickým cytopatickým efektem CMV je zvětšení infikované buňky (cytomegalie). V jádře vytváří velkou inkluzi obklopenou světlým halo

o charakteru klinického obrazu rozhoduje způsob infekce a imunitní stav hostitele $\propto$ u zdravých jedinců

- infekce je často asymptomatická (až 100% dospělých má sérové protilátky proti CMV)
- může se projevit jako cytomegalovirová infekční mononukleóza (horečky, hepatosplenomegalie a lymfadenopatie)

transplacentární (kongenitální CMV)

- vyznačuje se intrauterinní růstovou retardací, zřetelnou žloutenkou, hepatosplenomegalií, anémií a mikrocefalií s ložisky kalcifikace;
- perinatální CMV (infekce plodu při porodu nebo mateřským mlékem) - vzniká intersticiální pneumonie, hepatitida nebo kožní vyrážka. Klinické projevy jsou redukovány protilátkami proti CMV získanými od matky.

u imunokompromitovaných

- po transplantacích, při hematologických malignitách nebo u pacientů s AIDS
- vzniká diseminovaná CMV infekce postihující především plíce (intersticiální pneumonie), trávicí ústrojí (pseudomembranózní enterokolitida) a sítnici (retinitis). CNS je obvykle ušetřeno.

Zarděnky (Rubeola)

onemocnění podobné spalničkám. Infekce je běžná zejména u dětí a šíří se kapénkovým přenosem.

místem primárního množení viru je sliznice nosohltanu a krční uzliny, následná virémie vede k propagaci viru do dýchacích cest, spojivek a kůže, event. do jiných orgánů.

zduření krčních, retroaurikulárních a okcipitálních lymfatických uzlin je doprovázeno rýmou, kašlem a zánětem spojivek. Typický exantém začíná na obličeji a většinou se rozšíří i na trup a končetiny.

vzácně (zpravidla u dospělých) mohou být zarděnky komplikovány artralgiemi, artritidami nebo trombocytopenií. transplacentární přenos (TORCH):

- poškození embrya vede k různým malformacím, zejména srdce a očí (mikroftalmus, glaukom, retinopatie). Progresivní zarděnková panencefalitida je závažnou komplikací fetální infekce a vyznačuje se diseminovanými nekrózami a následnými kalcifikacemi v mozku.

Příušnice (Parotitis epidemica)

onemocnění vyvolané virem ze skupiny paramyxovirů, který je neurotropní a glandulotropní.

virus se šíří kapénkovou nákazou, vniká do organismu přes epitel respiračního traktu, odkud diseminuje krví a lymfatickým systémem do různých orgánů - slinných a jiných žláz, varlat, ovarií, pankreatu a CNS.

nejčastější komplikací příušnic je aseptická meningitida.

morfologické změny:

- parotitis – projev se většinou oboustranným zduřením a bolestivostí slinných žláz. Mikroskopicky je patrné edematózní intersticiu, difúzně infiltrované makrofágy, lymfocyty a plazmatickými buňkami. Zánětlivý infiltrát utlačuje aciny a vývody;
- orchitis - parenchymatózní zduření varlat způsobené otokem, mononukleárními infiltráty v intersticiu s fokálními hemoragiemi. Pozdní komplikací může být sterilita jako následek pozánětlivého jizvení a atrofie varlat;
- v pankreatu může infekce způsobit parenchymatózní a tukové nekrózy s bohatou infiltrací neutrofilů;
- encefalitida při příušnicích se vyznačuje perivenózní demyelinizací a perivaskulárními plášťovými infiltráty.

Herpesvirové infekce

Herpesvirus simplex HSV-1 a HSV-2

replikují se v kůži a v mukózních membránách v místě vstupu (orofarynx a genitálie), kde produkují infekční viriony a způsobují vezikulární léze epitelu.

viry se šíří podél axonů do senzoryckých neuronů, kde vyvolávají latentní infekci a produkují pouze virovou mRNA, nikoliv virové proteiny. Při reaktivaci se virus vrací zpět z neuronů do kůže a mukózních membrán.

oba sérologické typy vyvolávají obdobné symptomy.

- HSV-1 postihuje převážně horní polovinu těla (především obličej a rty), HSV-2 zasahuje naopak dolní polovinu těla (zejména genitálie).

všechny herpesvirové léze se vyznačují tvorbou velkých, eozinofilních intranukleárních inkluzí (Lipschützovy inkluze) v infikovaných buňkách, které obsahují intaktní viriony. Často dochází k tvorbě mnohojaderných syncytií s inkluzemi:

- opar retní (herpes labialis) - intraepitelové puchýře vyvolané intracelulárním edémem a balonovou degenerací epidermálních buněk, po prasknutí jsou kryty krustou, někdy vyústí v povrchové ulcerace;
- gingivostomatitida (HSV-1). Vyskytuje se obvykle u dětí a je charakterizována vezikulární erupcí od jazyka po hypofarynx a cervikální lymfadenopatií;

- genitální herpes (obvykle HSV-2) - vyznačuje se vezikulami na genitální sliznici, s přechodem do povrchových ulcerací lemovaných zánětlivou infiltrací. HSV-2 může být přenesen během porodu na novorozence, u něhož vyvolává generalizovanou lymfadenopatii, splenomegalii a nekrotická ložiska v plicích, játrech, nadledvinách a CNS;

Varicella-zoster virus (VZV; HHV-3)

vyvolává dva typy onemocnění: akutní infekce se projevuje jako plané neštovice (varicella), zatímco reaktivací latentního viru vzniká pásový opar (herpes zoster),

Varicella (plané neštovice)

- má mírný průběh u dětí, ale závažný u dospělých jedinců a imunokompromitovaných pacientů.
- bránou vstupu VZV je epitel sliznice horních cest dýchacích, případně epitel spojivky, kde vzniká katarální zánět.
- lymfatickými cévami se virus dostává do lymfatických uzlin, odkud hematogeně diseminuje (fáze virémie).
- klinicky se projevuje vznikem vezikulárních kožních lézí. Kožní vyrážka začíná na trupu a postupuje na hlavu a končetiny.
- vezikuly praskají, pokrývají se krustou a hojí se regenerací bez jizev.
- histologicky je v místech exantému přítomna zánětlivá infiltrace, v jádrech infikovaných buněk jsou eozinofilní inkluze. Cytopatický účinek viru má za následek zduření buněk s tvorbou mnohojaderných syncytií a s balonovou degenerací epitelu.
- bakteriální superinfekce vyvolaná zejména stafylokoky však může způsobit destrukci bazální membrány epidermis a následné jizvení.
- po proděláním primární infekce perzistuje VZV v latentním stavu v satelitních buňkách a neuronech dorzálních spinálních ganglií.

Herpes zoster (pásový opar)

- vzniká po prodělaných neštovicích reaktivací latentní infekce v důsledku oslabení imunity, častěji u starších jedinců.
- infekce se šíří podél sensorických nervů do jednoho nebo více dermatomů, kde způsobuje vezikulární léze doprovázené svěděním, pálením a ostrou bolestivostí.
- nejčastěji je postižena kůže inervovaná interkostálními nervy, dále končetiny a oko (herpes ophthalmica).
- v sensorických gangliích převažuje mononukleární infiltrát a v neuronech a podpůrných buňkách jsou intranukleární inkluze.
- kožní projevy jsou histologicky identické s varicelou, jedná se o vezikulopustulózní exantém.
- výsev pásového oparu často doprovází výrazná bolest v oblasti kůže či sliznice inervované z příslušného senzitivního ganglia. Bolestivost je podmíněna nejen vezikulózním exantémem na kůži či sliznicích, ale zejména lymfocytární radikuloneuritidou, která se rozvíjí při šíření viru postiženými nervovými strukturami.
- bolestivost bývá extrémní při postižení n. trigeminus, někdy může dojít i k rozvoji periferních obrn (např. lícního nervu)
- u těžce imunokompromitovaných lidí latentní virus vyvolává intersticiální pneumonii, encefalitidu a nekrotizující viscerální léze.

32. Přehled parazitárních onemocnění.

parazit je organismus, který žije na úkor jiného organismu – hostitele.

paraziti se vyznačují biologickým procesem vývoje, který probíhá buď v jednom, nebo více hostitelích. Člověk může být jak definitivním hostitelem (např. tasemnice bezbranná), tak meziphostitelem (např. *Plasmodium malariae*, *Toxoplasma gondii*).

Mezi parazity řadíme prvoky, helminty, členovce.

Prvoci

Prvoci (Protozoa) jsou jednobuněčné eukaryotické organismy. Nemoci vyvolané prvoky jsou velmi časté, avšak v našich podmínkách se uplatňují jen některé z nich.

Giardióza (lamblióza)

- původcem onemocnění je bičíkovec lamblie střevní *Giardia* (syn. *Lamblia*) *intestinalis*
- žije v tenkém střevě a ve stolici vytváří oválné cysty. Tyto cysty vylučované nosičem jsou zdrojem přímé nákazy a přenášejí se infikovanými potravinami a vodou.
- onemocnění se vyskytuje v tropickém nebo subtropickém pásmu, i u nás.
- vyznačuje se chronickým zánětem tenkého střeva se střídajícími se průjmy a obstipací, s bolestmi v epigastriu a úbytkem na váze. Přítomnost prvoků v tenkém střevě blokuje absorpci živin.
- morfologický nález představuje spektrum změn od téměř normální sliznice tenkého střeva až po zánětlivě infiltrovanou sliznici s atrofickými klky vzhledu glutenové enteropatie

Amébióza (amébová dyzenterie)

- střevní infekce vyvolaná měňavkou úplavičnou *Entamoeba histolytica*, který se vyskytuje v zemích s nízkým hygienickým standardem.
- šíří se kontaminovanými potravinami a vodou.
- amébová dyzenterie je rozšířená zejména v tropech a subtropech.
- onemocnění se vyskytuje ve formě intestinální a extraintestinální.
- intestinální forma:
 - je těžké průjmovité onemocnění, které se projevuje krvavými průjmy, tenesmy, horečkou, bolestmi břicha a ztrátou hmotnosti. Závažnou komplikací může být perforace střeva s peritonitidou.
 - amébová dyzenterie je charakterizována »lahvovitými« vředy v tlustém střevě, jejichž baze je v hloubce a užší část na povrchu sliznice. Vředy podminovávají sliznici střeva, jejich spodinu tvoří podsliznice nebo zevní svalovina, která často perforuje.
- extraintestinální forma
 - manifestuje se jako amébový absces v játrech. Podobné abscesy mohou být vzácně nalezeny v plicích a mozku.
 - Amébové abscesy solitérní nebo mnohotné mohou dosahovat až průměru 10 cm, jejich okraje jsou potrhány a v okolí bývá pouze mírná zánětlivá reakce. Obsah abscesů je zahoustlý, žlutočervené nebo čokoládově hnědé barvy. V okraji zachované tkáně nebo v nekrotických hmotách se histologicky prokáží améby.

Trichomonóza

- jde o vlekklé poševní onemocnění vyvolané prvokem bičenka poševní *Trichomonas vaginalis*, které se šíří pohlavním stykem.
- infekce se vyskytuje až u 40% žen a někdy bývá asymptomatická.
- vlivem trichomonózy vymizí *Lactobacillus acidophilus* z vaginální ho sekretu a dochází k přemnožení druhotné infekce.
- změna vaginální flóry vyvolává katarálně hnisavou kolpitudu, která se vyznačuje petechiemi na sliznici a hojným řídkým, zpěněným žlutozeleným výtokem. Neléčená infekce přechází do chronického stadia s následnými gynekologickými komplikacemi.
- muži bývají nosiči trichomonád, infekce je lokalizována v uretře a prostatě, zřídka vyvolává prostatovezikulitidu a hnisavou uretritidu.
- trichomonádová nákaza usnadňuje průnik HIV infekce

Toxoplazmóza

- způsobuje ji *Toxoplasma gondii*, které prožívá pohlavní fázi vývoje ve střevě kočky.
- Oocysty vylučované v exkrementech na vzduchu vyzrají ve sporocysty – ty jsou infekční i pro člověka.
- Člověk se nakazí pozřením sporocysty při styku s kočkou nebo konzumací nedostatečně tepelně upraveného masa jiných mezipřenositelů. Přenos je možný i transplacentárně.
- Sporocysty vytvářejí ve střevě člověka rohlíčkovité trofozoity s jádrem, které pronikají do nejrůznějších tkání nakaženého jedince, množí se v napadených buňkách a přeměňují je v pseudocysty. Po destrukci stěny cysty se trofozoiti uvolňují do okolí, kde vyvolávají zánětlivou, nejčastěji granulomatózní reakci. Při pomalejším průběhu onemocnění se trofozoiti přeměňují ve svalech a mozku v parazitární cysty obsahující množství parazitů.
- toxoplazmóza se klinicky projevuje ve dvou formách:
- kongenitální toxoplazmóza
 - narozené dítě má velkou hlavu (hydrocefalus) a malé oči (mikroftalmus) následkem chorioretinitidy.
 - toxoplazmy v nervových buňkách vytvářejí pseudocysty, jejichž prasknutím se paraziti uvolňují a vyvolávají zánětlivou reakci v podobě gliových uzlíků a kalcifikujících nekrot - toxoplazmová encefalomyelitida.
 - změny jsou typicky lokalizovány v mozkovém kmeni v sousedství třetí komory a močkovodu, jehož obliterací vzniká hydrocefalus.
 - chronická forma kongenitální toxoplazmózy je rovněž doprovázena opožděným mentálním vývojem, psychickými poruchami či epileptickými záchvaty.
- adultní toxoplazmóza
 - v našich podmínkách se u dospělých nevyskytuje manifestní onemocnění, ale infekce probíhá jako zduření krčních lymfatických uzlin - toxoplazmová lymfadenitida
 - lymfadenitida se histologicky projevuje hyperplazií B-a T-zóny a aktivací zárodečných center folikulů, tvorbou epitelioidních granulomů, tzv. nezralou sinusovou histiocytózou a chronickou perilymfadenitidou.

- U osob s poruchami imunity (zejména u onemocnění AIDS) nákaza probíhá v závažných formách, např. jako toxoplazmová myokarditida.

Malárie

- malárie je onemocnění rozšířené v tropickém a subtropickém pásmu a místy zasahující i do mírného pásma.
- je vyvoláno několika druhy plazmodií - *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, jejichž přenašečem je komár rodu *Anopheles*.
- paraziti se pomnoží v hepatocytech a ve formě merozoitů napadají erytrocyty, v nichž se dělí a metabolicky využívají hemoglobin. Postižené krvinky praskají a uvolňují do krve parazity i zbytky hemoglobinu, tzv. malarický pigment. Přitom dochází k typickým periodickým horečnatým malarickým záchvatům (třídenní malárie - *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*; čtyřdenní malárie – *P. malariae*).
- Malarické patologické změny u člověka závisí na druhu parazita a na počtu napadených červených krvinek, což vede k sekundární anémii a k vyplavování malarického pigmentu. Tento pigment je fagocytován a způsobuje zvětšení a zbarvení sleziny a jater.
- Život ohrožující je tropická malárie (způsobená *P. falciparum*), při níž infikované erytrocyty mají tendenci adherovat k endoteliím krevních kapilár a mezi sebou navzájem prostřednictvím různých adhezivních molekul. Trombotizace cév vede k ischemickým změnám v CNS a parenchymových orgánech.
- některá vrozená postižení hemoglobinu, např. srpkovitost (HbS) nebo hemoglobin C (HbC) snižují proliferaci parazitů v erytrocytech a zvyšují rezistenci k plazmodiím.

Trypanosomóza

- onemocnění vyvolané bičíkovci, kteří parazitují v oběhovém systému a tělních tekutinách. Parazit ve svém životním cyklu přechází v různá stadia, z nichž některá se vyznačují nepřítomností bičíku.
- Americká trypanosomóza (Chagasova nemoc)
 - sporadické onemocnění ve Střední a Jižní Americe vyvolané intracelulárním protozoem *trypanosoma americká* (*Trypanosoma cruzi*).
 - vektorem je ploštice sající krev, rezervoárem infekce jsou psi, kočky a některá divoká zvířata.
 - parazit napadá a množí se v buňkách retikuloendotelového systému a buňkách svalových, zejména srdečních, odkud přechází do krve.
 - akutní onemocnění se vyznačuje zduřením uzlin, sleziny a jater, srdečním selháním a anémií.
 - při chronickém onemocnění je postiženo srdce difúzní nehnisavou myokarditidou s perzistencí parazitů v částečně poškozených svalových vláknech. V jícnu a v tračníku vzniká dilatace následkem poškození plexus myentericus.
- Africká trypanosomóza (spavá nemoc)
 - je způsobena extracelulárními parazity trypanosomou gambijskou *T. brucei gambiense* (původce chronické formy) a trypanosomou rhodéskou *T. rhodesiense* (původce akutní a virulentní formy).
 - přenašečem je glossina – moucha tse-tse.

- nemoc je endemická v rozsáhlé oblasti subsaharské Afriky.
- trypanosomy se množí v periferní krvi, vyskytují se však i v lymfě a likvoru.
- klinickým projevem je intermitentní horečka, lymfadenopatie krčních a inguinálních uzlin, splenomegalie a meningoencefalitida a meningomyelitida spojená s mozkovou dysfunkcí a porušením spánkového cyklu.
- toto onemocnění ústí buď do rychlé smrti, nebo do prohlubující se letargie.

Leishmanióza

- onemocnění postihuje retikuloendotelový systém a kůži a vyskytuje se v tropických a subtropických oblastech. Komárci – flebotomové přenášejí nákazu při sání krve.
- Viscerální leishmanióza (kala-azar, černá horečka)
 - jejím původcem je leishmanie vnitřní *Leishmania donovani*.
 - je to generalizované postižení retikuloendotelového systému, zejména sleziny a jater.
 - paraziti jsou fagocytováni nejen v buňkách RES, ale vyskytují se též v dalších orgánech (lymfatické uzliny, kostní dřeň).
 - dochází k hepatosplenomegalii. Nemocní trpí pancytopenií, horečkou, úbytkem hmotnosti a fibrózou jater. Kůže dolních končetin u bělochů je tmavě zbarvená (odtud černá horečka).
 - v důsledku přetížení fagocytárního systému nemocní často umírají na bakteriální infekci.
- Kožní leishmanióza
 - způsobena leishmanií kožní *L. tropica* a leishmanií větší *L. major*.
 - vyskytuje se ve formě lokalizované (v místě inokulace parazita hmyzem) a difúzní (vzácná).
 - Lokalizovaná forma se vyznačuje tvorbou granulomatózního zánětu s velkými mnohоядерnými buňkami, které obsahují parazity.
 - Difúzní forma připomíná lepru tvorbou uzlovitých ložisek v kůži, v nichž se nacházejí shluky makrofágů s pěnitou cytoplazmou vyplněnou parazity.
- Mukokutánní leishmanióza
 - onemocnění způsobené leishmanií brazilskou *L. brasiliensis*.
 - má agresivnější průběh a vyznačuje se tvorbou destruktivních granulomů tuberkuloidního vzhledu na kůži a sliznici nosu a na mukózních površích dutiny ústní a hltanu.

Helminti

představují skupinu mnohobuněčných živočichů.

Schistosomóza

- onemocnění vyvolávají zástupci rodu *Schistosoma* (Bilharzia).
- vajíčka se uvolňují z těla nemocných s exkrementy do vody. Mezihostitelem jsou plži, v jejichž těle vznikají složitým vývojem cercarie (larvy), které pronikají do kožních žil a mohou vyvolávat cercariovou

dermatitidu. Larvy se dále šíří do malého i velkého oběhu, kde zejména v oblasti vena portae dospívají. Oplozené samičky vstupují do některých orgánových cév, kde kladou vajíčka a poškozují stěny kapilár a příslušné orgány.

- Urogenitální schistosomóza
 - vyvolána *Schistosoma haematobium* v endemických oblastech Afriky a Iráku.
 - poškozují stěnu močového měchýře a anu a vyvolávají hematurii, cystitidu, pyelitidu, hydronefrózu a urosepsi.
 - důsledkem chronického dráždění sliznice parazity mohou být nádory: papilomy a karcinomy.
- Střevní schistosomóza
 - způsobuje ji *S. mansoni*. Vyskytuje se zejména v Africe
 - projevuje se chronickými fibrotizujícími zánětlivými změnami na sliznici kolorekta a tuberkuloidními granulomy kolem vajíček parazitů. V játrech je fibróza až cirhóza, slezina je výrazně zvětšena.
- Japonská schistosomóza
 - původcem je *S. japonicum*
 - vyznačuje se střevními změnami a častým postižením mozku u člověka i domácích zvířat.

Tenióza

- střevní onemocnění vyvolané přítomností dospělé tasemnice.
- Tasemnice bezbranná
 - dosahuje délky až 10m, nemá háčky a její larvální stadium se nazývá cysticercus.
 - vyskytuje se ve svalovině skotu a může způsobit infekci požitím pokrmů ze syrového nebo nedostatečně upraveného masa.
- Tasemnice dlouhočlenná
 - bývá kratší a její larvální stadium cysticercus se vyskytuje u prasat.
 - rovněž u člověka se může vytvořit larvální stadium (boubel), které nazýváme cysticercóza.
 - Cysticercóza je závažné onemocnění, při němž se boubele nejčastěji vyskytují v kosterních svalech, srdci, mozku a míše, v oku, popř. v dalších orgánech.
 - na odumřelé parazity se vytváří zánětlivá reakce charakterizovaná tvorbou pseudocysty se zánětlivým epiteloidním lemem s příměsí eozinofilních leukocytů. Následně vzniká hyalinní pouzdro a centrální nekróza.

Hydatidóza

- onemocnění vyvolané larválním stadiem dvou druhů tasemnic: měchožil zhoubný *Echinococcus granulosus* nebo měchožil větvený *E. multilocularis*.
- onemocnění způsobuje larva *E. granulosus*. Člověk se nakazí zejména od infikovaných psů vajíčky obsaženými v jejich fekáliích nebo ulpívajícími na srsti.
- hydatidóza je charakterizována tvorbou unilokulárních primárních cyst (hydatid), které mohou dorůstat i značné velikosti. Cysty jsou vyplněny bezbarvou tekutinou, v níž plavou zárodečné vajíčky a skolexy.
- ve starších cystách se ze skolexů vytvářejí sekundární hydatidy.
- echinokokové cysty rostou pomalu a působí tlakem na okolí, podobně jako benigní nádory.
- mají zánětlivé opouzdření, v němž lze rozeznat tři vrstvy: uvnitř je lem palisádovitě uspořádaných epiteloidních a obrovských buněk, k němuž z vnější strany naléhá vrstva vaziva hustě infiltrovaného lymfocyty a vrstva tuhého, hyalinizovaného vaziva.
- hlavní lokalizací hydatid jsou játra, plíce, ledviny, podkožní pojivo a mozek. Častou komplikací jaterní hydatidózy je provalení cysty do břišní dutiny, což může být spojeno s anafylaktickým šokem.
- Alveolární hydatidóza.
 - Jejím původcem je *E. multilocularis*, jehož dospělá forma je ve střevě psů a lišek.
 - Člověk jako mezihostitel se nakazí vajíčky a vzniklé larvy napadnou především játra, plíce a mozek.
 - v napadeném orgánu se vytváří množství drobných měchýřků obklopených chronickým zánětem s obrovskobuněčnou reakcí a proliferací fibrózního vaziva. Tento spongiózní parazitární útvar může napodobovat maligní nádor a poškozovat postiženou tkáň.

Oxyurióza (enterobióza)

- onemocnění zejména dětského věku, které vyvolává roup dětský *Enterobius vermicularis*.
- k nákaze dochází deglutiční cestou prostřednictvím vajíček na kontaminovaných prstech.
- larvy se vylíhnou v duodenu, k dospívání roupů dochází v tenkém střevě a v céku. Samičky kladou vajíčka v okolí řiti, což vyvolává svědění (pruritus ani).
- samičky mohou též pronikat do pochvy, dělohy, vejcovodu a dutiny břišní, kde kladou vajíčka a hynou a vyvolají tvorbu chronického zánětlivého granulomu s četnými eozinofily.
- přítomnost roupů v apendixu může vyvolat klinické příznaky podráždění

Askarióza

- Škrkavka dětská *Ascaris lumbricoides*, která žije v tenkém střevě v oblasti ileocékální chlopně.
- k nákaze nejčastěji dojde požitím zeleniny kontaminované vajíčky, z nichž se v duodenu vylíhnou larvy a proniknou střevní sliznicí do krevního oběhu a přes játra do plic. Larvy jsou z bronchů vykašlávány nebo spolknuty a v tenkém střevě se vyvinou v dospělé hlístice.
- klinický obraz je velmi pestrý a zahrnuje plicní a střevní příznaky.
- plicní příznaky (9.-12. den po nákaze) se projevují zvýšenou teplotou a přítomností eozinofilů a Charcotových-Leydenových krystalů ve sputu.
- v tenkém střevě mohou shluky škrkavek vyvolat střevní neprůchodnost (ileus verminosus). Mohou rovněž proniknout do apendixu, žlučových a pankreatického vývodu. Při masivní nákaze způsobují enteritidu s průjmy.

Toxokaróza

- původcem jsou škrkavky psa a kočky rodu *Toxocara*.
- ze spolykaných vajíček se ve střevě vylíhnou larvy, které migrují přes játra do plic.
- v postižených orgánech vyvolávají tvorbu tuberkuloidních granulomů s fibrinoidní nekrózou a výrazným vazivovým opouzdřením.
- onemocnění postihující především děti je doprovázeno rekurentními teplotami, eozinofilií, hepatomegalií a plicními infiltráty.

Strongyloidóza

- postihuje zejména Středomoří, Afriku, jihovýchodní Asii; sporadicky se vyskytuje v mírném pásu.
- původcem je hádč střevní *Strongyloides stercoralis*, jehož invazivní larvy pronikají kůží do žilního systému a do plic, odkud se dostávají do laryngu a faryngu a jsou spolknuty.
- projevuje se katarální, edematózní až ulcerózní enteritidou a peritonitidou s granulomatózními změnami kolem larev. V kůži vznikají papule a hlubší tunely v epidermis (kožní larva migrans).

Ankylostomóza

- Původcem je měchovec lidský *Ancylostoma duodenale*, jehož larvy vzniklé z vajíček dlouho přežívají ve vlhké zemi. Paraziti se vyskytují především v teplých oblastech; v mírném pásmu nalézají vhodné podmínky v dolech či při stavbě tunelů a jsou příčinou profesionálního onemocnění (nemoc tunelářů).
- larvy pronikají kůží do krve, krevní cestou jsou zaneseny do plic a odtud se dostávají do trávicího ústrojí, kde dospívají.
- klinickými projevy je dermatitida v místě vstupu, bronchitida, chronická enteritida s oploštěním klků, průjmem a anémií v důsledku enteroragie.

Trichinóza

- původcem této závažné parazitární nemoci je svalovec stočený *Trichinella spiralis*.
- zdrojem nákazy bývá nemocné prase domácí či divoké, u něhož jsou ve svalovině encystované larvy,
- larvy se po požití ve střevě uvolní a vyvinou v pohlavně dospělé červy. Narozené larvy pronikají do lymfatického střeva a odtud krevním systémem do svalů.
- patologické změny se vyskytují především v srdečním a kosterním svalstvu (zejména svaly bránice, mezižeberní, okohybné, jazykové a hrtanové).
- svalové vlákno postižené larvou parazita se mění v pseudocystu, která ohraničuje parazita a umožňuje mu dočasné přežití. Ve svalovém vláknu vymizí myofibrily a zmnoží se jádra, mitochondrie a membránové systémy, které ohraničí parazita.
- V myokardu je obraz akutní myokarditidy s nekrózami a s eozinofilním infiltrátem. Larvy většinou odumírají a cysty se netvoří.

Filarióza

- onemocnění vyvolané dlouhými vlasovitými helminty (*Wuchereria*/*Filaria bancrofti*), kteří žijí stočení do klubíčka v lymfatických uzlinách.
- vyskytuje se v tropických a subtropických oblastech, odkud může být cestovateli zavlečeno do Evropy.
- je přenášeno hmyzími přenašeči.
- nemoc se projevuje obliterujícím zánětem lymfatických cév a uzlin s lokalizací především v oblasti pánve a genitálií.
- důsledkem lymfostázy je elefantiáza skrota, penisu, stydkých pysků a dolních končetin.

Členovci

členovci napadající člověka jsou převážně ektoparaziti a působí dočasné drobné kožní léze, které mohou mít závažnější charakter u osob hypersenzitizovaných nebo při zanesení sekundární infekce. někdy přitom dochází též k přenášení různých chorob.

Svrab (scabies)

- vyvolán zákožkou svrabovou *Sarcoptes scabiei*
- parazit vytváří svrabové chodbičky v místech ztenčené kůže (meziprstní řasy, genitál, prsní bradavka ap.).
- Tyto chodbičky mají makroskopicky charakter našedlých klikatých proužků délky asi 1 cm, na jehož konci se nachází puchýřek nebo stroupek.
- mikroskopicky jsou chodbičky patrné v rohové vrstvě a na svém konci se ohýbají do stratum Malpighii epidermis, kde sedí samička, jejíž hlava je zavrtána do epidermis. V korigiu se nachází lymfocytární infiltrát.

Tab. 15.9. Přehled členovců a chorob jimi vyvolaných nebo přenášných

Typ členovce	Onemocnění členovcem	
	vyvolané	přenášené
<i>Sarcoptes scabiei</i> (zákožka svrabová)	svrab (scabies)	
<i>Demodex folliculorum</i>	acne rosacea	
Roztoči	alergie	
<i>Ixodes ricinus</i> (klíště obecné)		klíšťová meningoencefalitida, lymeská borrelióza
Veš šatní		skvrnitý tyfus, návratná horečka
Dvoukřídlí	erytém, otoky, alergie	
– komáři		filarióza, malárie
– muchničky		onchocerkóza
– glossiny (mouchy tse-tse)		spavá nemoc

34. Iatrogenní příčiny patologických stavů (možné komplikace léčby)

iatrogenní poškození - jejichž vznik je v příčinné souvislosti s lékařským diagnostickým event. terapeutickým postupem či výkonem. („iatros“=lékař)

tato rizika poškození jsou dána různými okolnostmi:

- individuální, případně abnormální reaktivitu pacienta;
- vedlejší nežádoucí účinky léků, většina z nich je v praxi známa, a je na ně konkrétně upozorňováno v průvodní informaci výrobce medikamentu
- obecná rizika diagnostických (zejména invazivních) postupů a rizika vlastních terapeutických opatření a výkonů.
- případy prokazatelného zavinění či vysloveného pochybení lékaře v rámci jeho léčebně preventivních opatření, kvalifikovatelné jako „vitium artis“ či „postup non lege artis“. Posléze uvedené případy jsou pak předmětem projednávání specialistů ve znaleckých komisích.

Poškození léčivy

jde o vedlejší účinky podávaných léků, případně o potenciální či aktuální rizika orgánového poškození léčivy. v podstatě každá chemická látka podávaná v neadekvátním (nadměrném) množství a dostatečně dlouhou dobu může vyvolat toxické změny na určitém orgánu

je nutno zvážit poměr rizika použité terapie versus výsledný blahodárny efekt pro pacienta.

příčiny možného poškození léčivy se týkají zejména:

- předávkování léku
- podání léku přes výslovnou jeho kontraindikaci vzhledem k somatickému stavu pacienta
- možnost synergie účinku léku užívaného v kombinaci s jinými léčivy
- „léková alergie“ – individuální přecitlivělost (anafylaktické a jiné alergické reakce)
- idiosynkratické reakce (bezprostřední neimunitní hypersenzitivní reakce) ■ různé vedlejší účinky (hormonální, metabolické aj.)

podle Rubina (1988) se vyskytují vedlejší reakce léků u 2-5% pacientů hospitalizovaných na interních odděleních, přičemž život ohrožující či letální komplikace jsou uváděny cca ve 2-10% z nich

riziko komplikací vzrůstá při polychemoterapii, zejména díky vzájemným interakcím léků, dále též i vzhledem k mimonemocniční medikaci často obsoletními léky.

imunitně podmíněné reakce se týkají zejména přecitlivělosti na penicilin, ale i na jiná léčiva. Méně závažnou reakcí v tomto směru je kupř. sérová nemoc. Syndrom blízky lupus erythematosus s antinukleární imunoreaktivitou a ve spojení s lymfadenopatiemi je znám u řady chronicky aplikovaných terapeutik.

naproti tomu poškození z předávkování léků je většinou náhodné, a „nadměrnost“ dávky může být relativní u různých osob vzhledem k různé individuální dispozici či reaktivitě, event. u osob trpících současně jinou závažnou chorobou.

Poškození hematopoetického systému

po intenzivní terapii antibiotiky, cytostatiky, zářením, sulfamidy, analgetiky a nepřehlednou řadou dalších. týká se především kostní dřeně ⚔ může se projevit pod obrazem

- myelodysplasie
- aplastické anemie s poruchou ve všech hemopoetických řadách (anemie, granulocytopenie až agranulocytóza, hemoragická diatéza z trombocytopenie).

granulocytopenie a pokles celulární imunity z poškození lymfoidního systému - různé bakteriální a mykotické „oportunní“ infekce (např. terminální fungemie u febrilních granulocytopenických leukemických pacientů). stavy spojené s aplastickou anemií jsou známy zejména u chloramfenikolu.

některá léčiva vyvolávají ve vedlejších účincích hemolytickou anemii (metotrexát), popř. i megaloblastickou anemii.

nejvíce těchto komplikací se v současné době pozoruje u leukemických nemocných a pacientů s generalizovanými maligními lymfomy a karcinomy.

Poškození jater

příznakem hepatotoxicity je zpravidla cholestatický ikterus.

příčinou často hormonální kontraceptiva, dále užívání anabolických steroidů a některá ataraktika.

hepatocelulární ikterus je běžným projevem toxických hepatitid, např. po halothanu.

hepatotoxicita může mít za následek i chronickou hepatitidu s přechodem do fibrózy event. cirhózy.

Nefrotoxicita

nefrotoxický efekt se projeví ve formě akutní tubulární nekrózy, vedoucí k akutnímu selhání funkce ledvin. nefrotoxicitou jsou známa:

- některá antibakteriální antibiotika (gentamycin, kanamycin aj.),
- antimykotikum Amfotericin B
- chronické používání perorálních antidiabetik
- chelační látka mědi – penicilamin – užívaná v léčbě Wilsonovy choroby má známé renální komplikace.
- abusus fenacetinu a jiných příbuzných analgetik často podmiňuje chronickou intersticiální nefritidu, případně pyelonefritidu se sekvestrací nekrotických renálních papil („fenacetinová ledvina“).

Kardiotoxicita

funkční poruchy ve formě arytmí

srdeční selhání při hypervolemii po kortikoidech, nebo infuzi nepřiměřeného množství tekutin.

vysloveně toxická kardiomyopatie může vzniknout v důsledku cytostatické terapie adriamycinem.

Neurotoxicita

se týká jak CNS, tak i PNS.

krvácení do CNS - především při předávkování antikoagulanty z jejich protražovaného a nekontrolovaného prolongovaného užívání (heparin, dikumarolové preparáty).

trombotické komplikace a jejich následky jsou známy i u perorálních kontraceptiv zejména staršího typu.

ototoxicita s hluchotou při lézi VIII kranálního nervu - u streptomycinu

neuropatie z poškození PNS je dále popisována u některých cytostatik (Vinkristin) a spolu s myopatií po chlorochinu.

Poškození plic

pneumonopatie vznikající na základě toxického poškození alveolární výstelky jsou různého stupně závažnosti. nejčastěji pacienti s generalizovaným karcinomem léčené cytostatiky (cyklofosfamid, metotrexat, busulfan aj.). komplikace se projevují pod obrazem restriční pneumopatie vyúsťující do difuzní intersticiální fibrózy. asthma bronchiale je komplikací např. po některých protizánětlivých lécích a beta-blokátorech. komplikace po medikaci stimulačního růstového faktoru krevních buněk GM-CSF (Leukomax). Tento cytokin je v současné době užíván v rámci „záchranné terapie“ u myelosuprese po předchozí cytostatické terapii (Neuwirtová, 1993). Vzhledem k masivnímu vyplavení krevních elementů vznikají kapilární dyscyklie, zejména v oblasti plic, která mohou vyústit do edému plic (tzv. „capillary leakage syndrom“, viz Indrák 1993, Mardiak 1993). oportunní infekce plic, zejména pak pneumomomykózy. Některé z nich jsou původci letální fungemie u granulocytopenických pacientů léčených pro leukemii, maligní lymfomy, generalizovaný karcinom či po transplantacích. Mykotické infarkty a pneumonie se v posledních desetiletích staly běžným jevem. V našich podmínkách je to zejména aspergilóza, mukormykóza, kandidomykóza a kryptokokóza u pacientů s dyskrálií v hemopoetickém systému a u nemocných s poklesem imunity nejrůznějšího původu. možnost častější reaktive TBC u imunitně oslabených nemocných uvedených rizikových skupin.

Poškození GIT

nežádoucí přechodné příznaky ze strany GITu jsou častým průvodním jevem cytostatické terapie. perorální medikace acetylosalicylové kyseliny případně i jiných nesteroidních antiflogistik vede často ke gastritidě, vzácně spojené se slizničním krvácením, případně dokonce i s perforujícím peptickým vředem. stejná komplikace výskytu peptického žaludečního vředu je známa obzvláště po kortikoidech. těžká ulceronekrotizující pseudomembranózní enterokolitis byla pozorována po perorálním podávání širokospektrých antibiotik (Aureomycin aj.). z patologie dutiny ústní je běžně známa hyperplazie gingivy po medikaci antiepileptik.

Koží projevy

lékové intolerance jsou velice časté, z hlediska patologie značně rozmanité a různého stupně závažnosti. téměř konstantně přítomným histologickým znakem bývá prokazatelná vaskulitida drobných cév v dermis, někdy dokonce i s projevy fibrinoidní nekrózy. nejběžnějším symptomem mohou být urtikariální léze jakožto projev anafylaktické hypersenzitivity na různá léčiva, mimo jiné často na antibiotika. hypersenzitivní reakce se mohou nezdědky manifestovat jako erythema nodosum. v některých vzácných případech jde o mimořádně závažné stavy (exfoliativní dermatitidu a bulózní epidermolýzu).

Vedlejší metabolické účinky léků

barbituráty a sulfonamidy jsou schopny vyvolat jaterní formu porfyrie. kortikoidy mají rovněž celou řadu vedlejších účinků včetně Cushingoidního syndromu a poruch v elektrolytovém hospodářství. nemocní s chronickou renální insuficiencí a uremií, kteří jsou na intermitentním dialyzačním programu, mívají rovněž poruchy v metabolismu kalcia. u některých hormonálních preparátů účinek zpětnovazebního mechanismu s následnou atrofií příslušné endokrinní žlázy. některá psychofarmaka, např. fenothiazin a thioridazin mohou po delší medikaci navodit gynekomastii a syndrom neuerperální galaktorey.

Reprodukční systém

vedlejší účinky perorálních kontraceptiv u žen

- jde většinou o novodobé syntetické steroidy s estrogení a progesteronovou aktivitou

- estrogenní komponenta (ethinylestradiol) - zvýšená biosyntéza některých koagulačních faktorů v játrech s následnými stavy hyperkoagulability a množství několikrát vyššího rizika tromboembolických komplikací.
- gestagenová komponenta, blízká androgenním steroidním hormonům - virilizační projevy (včetně akné, poruchami cyklu až amenoreou) a anabolickým efektem charakterizovaným zvýšením tělesné váhy 📈 po víceletém užívání je zvýšené riziko choletitiázy.
- z výše uvedených poruch homeostázy a koagulace vyplývá též větší riziko cerebrovaskulárních komplikací a mírně zvýšené riziko koronární trombózy.
- víceleté užívání vede dále zhruba v 0,5% případů ke vzniku hepatocelulárního adenomu, ale nedá se údajně prokázat zvýšení rizika vzniku jiných maligních nádorů.

velmi účinnou syntetickou látkou s estrogenním účinkem je diethylstilbestrol. V minulosti byly popisovány případy vaginálních nádorů u dcer matek, které v dřívější době braly tuto hormonální terapii.

aplikace chemoterapie v graviditě - je např. znám případ analgetika (Contergan) užívaného hojně těhotnými ženami, po němž došlo k masivnímu výskytu kongenitálních malformací typu fokomelie až amelie.

Pohybové ústrojí

změny v kosterním svalstvu ve smyslu myodystrofie – vyvolává zejména chlorochin a kortikoidy ⚡ osteoporóza je poměrně častou komplikací dlouhodobé terapie kortikoidy.

Invazivní diagnostické metody a chirurgické léčebné postupy

některé z těchto stavů jsou i důsledkem diagnostického pochybení lékaře, nesprávného terapeutického postupu či životním ohrožením z některé technické komplikace operačního výkonu.

Část této problematiky nabývá charakteru „vitium artis“ event. „postup non lege artis“ s forensně-medicinským dopadem.

rovněž rizika chirurgických operačních výkonů jsou v podstatě objektivně v praxi známa a pro ten který operační výkon procentuálně vyčíslitelná.

Injekce a infuze roztoků

infekce kontaminovanými nástroji, event. roztoky z infuzních souprav.

- velké nebezpečí přenosu bakteriální a zejména virové infekce hrozí z nedokonale sterilizované techniky a různých biologických produktů (krevní konzervy, transplantované tkáně a orgány, aplikace biologických preparátů)
- jde zejména o přenos hepatitidy B, nemoci AIDS, případně vzácné pomalé virózy u Jacob-Creutzfeldtovy nemoci.
- z dřívější doby zprávy o kvasinkových infektech z kontaminovaných infuzních roztoků.

dalším rizikem je poranění cév s následným krvácením

výjimečně zaznamenány případy pneumothoraxu v souvislosti s kanylací vena subclavia.

Katetrizace

riziko infekce - zejména srdeční katetrizace (bakteriální event. mykotická endokarditis).

perforace stěny dutých orgánů (močový měchýř aj.) - neadekvátní manipulací

Endoskopie

komplikace vyplývající z lokální traumatizace orgánu a cév vyšetřované oblasti.

Funkční biopsie vnitřních orgánů a evakuační punkce tělových dutin

hromadné používání punkční biopsie a cytologie nese sebou i jistá rizika, zejména v případě tlustších jehel užívaných při jaterní biopsii a biopsii pleury. Většinou šlo o různě závažná, výjimečně letální krvácení.

Rizika diagnostiky a léčby RTG a radioizotopy

ionizační záření působí na buňky třemi mechanismy:

- somatický účinek, který vede k náhlé smrti buněk
- genetické poškození, které vede k mutacím s následným přenosem genetických změn na následující generace
- riziko maligní transformace buněk

účinek záření je jednak přímý, kdy energie záření působí přímo na DNA, jednak jde o účinek zprostředkovaný, vznikajícími toxickými radikály

nemoc z ozáření se jako iatrogenní komplikace nevyskytuje, jde o následek jaderných katastrof (výbuchy atomových zbraní, havárie jaderných reaktorů)

při terapeutickém využití ionizačního záření představuje potenciální problém možnost poškození zdravých tkání

- týká se zejm. srdce, plic, ledvin, moč. měchýře, střeva a kůže – dle ozářené oblasti

v akutní fázi poškození zdravých tkání dominují v orgánech změny charakteru alterativního zánětu

v chronické fázi vzniká intersticiální fibróza – v těchto tkáních bývají morfologicky fibroblasty, které mohou mít až bizarní hyperchromní jádra (mohou mikroskopicky napodobovat nádorovou buňku), a vakuolizovanou cytoplazmu. Typickým nálezem je fibrózní ztluštění stěny artérií a arteriol

ozáření v těhotenství může vést ke zmenšení hlavy, k mentální retardaci, četným anomáliím a zmenšení celkového růstu

Oči	katarakta
Hematopoetický systém	pancytopenie v důsledku útlumu kostní dřeně
Srdce	konstrikivní perikarditida, fibróza myokardu
Plíce	intersticiální plicní fibróza
Gastrointestinální trakt	striktury jícnu a tenkého střeva
Ledviny a vývodný systém močový	radiační nefritida, radiační cystitida
Pohlavní orgány	atrofie varlat a poškození ovárií
Kůže	radiační dermatitida, nádorové procesy

33. Chlamydiové a mykoplasmové infekce

Chlamydiové infekce

chlamydie jsou strukturou blízké gramnegativním bakteriím, ale nemají ve stěně kyselinu mureinovou, nýbrž větší množství lipidů.

nejsou vybaveny vlastním systémem pro tvorbu ATP, proto k vlastním metabolickým procesům využívají ATP hostitelské buňky.

Chlamydia pneumoniae

je mikroorganismus, který vyvolává vznik sinusitid, bronchitid, nozokomiálních pneumonií a zánětů horních cest dýchacích, endokarditid a myokarditid.

Chlamydia psittaci

je původcem psitakózy, což je atypická pneumonie spojená s hepatitidou a myokarditidou.

člověk se může infikovat prachem exkretů nakažených ptáků, kteří však nevykazují známky onemocnění (papoušci, holubi, kuřata, kachny).

Chlamydia trachomatis

vyskytuje se v několika sérotypech, které vyvolávají následující onemocnění:

Genitální infekce – Ch. trachomatis, sérotypy D a K

- jsou jedním z nejzávažnějších globálních zdravotnických problémů.
- u mužů se projevují formou negonokokové uretritidy, epididymitidy a prostatitidy, které mohou být doprovázeny faryngitidou, konjunktivitidou a bolestivou monoartritidou – Reiterův syndrom.
- u žen probíhají tyto infekce většinou asymptomaticky nebo jako chlamydiová cervicitida = edém a epiteliální léze cervixu, sekrece mukopurulentního cervikálního hlenu. Může vést k endometritidě, salpingitidě a k tubární sterilitě.

Lymphogranuloma venereum - Ch. trachomatis, sérotyp L,

- je chronické onemocnění přenášené pohlavním stykem
- vyskytuje se především v tropickém a subtropickém pásmu.
- typickou lokalizací je urogenitální trakt, infikováno může být i oko, dutina ústní (cervikální lymfadenopatie) a rektum (proktokolitida u homosexuálů).
- nemoc probíhá ve 3 stadiích:
 - 1. stadium: objevuje se za 1-2 týdny po expozici tvorbou nebolestivých vezikulárních nebo ulcerativních lézí na zevním genitálu, které se spontánně zhojí.
 - 2. stadium: následuje za několik týdnů a projevuje se zduřením inguinálních lymfatických uzlin, horečkou a zimnicí. Uzliny splývají v pakety a vytvářejí mnohotné hnisavé píštěle (poradenitis).
 - 3. stadium: nástup rozsáhlého produktivního zánětu genitálu a konečníku s hlubokými vtaženými jizvami a píštělemi. U mužů dochází k elefantiáze glans penis a předkožky, u žen se vyskytuje elefantiáza vulvy a chronická ulcerózní proktitida.
- mikroskopicky najdeme v uzlinách postižených infiltrací plazmocyty a splývající ložiska epiteloidních histiocyty. Centra těchto ložisek nekrotizují, jsou infiltrována neutrofily a vzniká obraz granulomatózně purulentního zánětu s následným jizvením.

Trachom – Ch. trachomatis, sérotypy A, B, Ba a C.

- v endemických oblastech (tropy a subtropy) je nejčastější příčinou slepoty.

- jde o chronickou keratokonjunktivitidu
- infekce se přenáší přímým osobním kontaktem, většinou ve špatných hygienických podmínkách.
- jde o vysoce nakažlivou folikulární a hyperplastickou produktivní konjunktivitidu a keratitidu. 📌 zánět probíhá ve třech stádiích.
- 1. Zánětlivé stadium
 - převážně v dětském věku je charakterizováno bělavými uzlíky (folikulárními zrny) na spojivce horního víčka a v oblasti spojení rohovky a skléry (konjunktivální a limbální folikuly).
 - Folikulární zrna nekrotizují, sliznice kolem nich je rudá a zduřelá.
 - Sekundární bakteriální infekce dodává zánětu mukopurulentní charakter.
- 2. Hypertrofické stadium
 - folikulární zrna se zvětšují a z horního limbu přes rohovku přerůstá vaskularizovaná bílá membrána, tzv. trachomový pannus.
 - Jemné novotvořené vazivo s proliferujícími stromkovitými cévami proniká do rohovky.
- 3. Jizevnaté stadium
 - vyznačuje se tvorbou šedých nebo bílých jizev na spojivce.
 - folikuly zmizí resorpcí nebo se jizevnatě svrašťí.
- mikroskopický náález: chlamydie se nacházejí v epitelových buňkách sliznice ve formě perinukleárně uložených tělísek, která se nazývají Halberstaedterovy-Prowazekovy inkluze. Folikulární zrna se skládají z lymfocytů a plazmocytů s centrálním výskytem mononukleárů epiteloidního vzhledu.

Mykoplazmové infekce

mykoplazmata jsou zvláštní skupina bakterií, které netvoří pevnou buněčnou stěnu a zahrnují nejmenší známé prokaryoty, které jsou schopny autonomního množení a růstu na bezbuněčných médiích.

pro člověka mají význam rody *Mycoplasma* a *Ureaplasma*, několik druhů se vyskytuje na sliznici dýchacího a urogenitálního traktu.

pro respirační trakt je primárně patogenní *Mycoplasma pneumoniae*.

Mycoplasma pneumoniae

nejčastěji způsobuje infekce respiračního systému, nejběžnější je katarální faryngitida či tracheobronchitida vyvolává primární atypickou pneumonii, jejíž označení bylo původně odvozeno od atypického průběhu, kdy je relativně dobrý klinický obraz v rozporu s pokročilým RTG nálezem. Později se toto označení začalo používat pro všechny intersticiální záněty plic.

Mikroskopicky nalézáme malobuněčnou zánětlivou infiltraci intersticia plic, může být přítomna nekróza alveolárních sept a nástěnné hyalinní blanky. Druhotná bakteriální infekce je častá a podstatně mění obraz.

Mycoplasma hominis, *Ureaplasma urealyticum*

často kolonizují genitourinární trakt

bývají příčinou sexuálně přenosných chlamydia-negativních negonokokových uretritid

35. Šok (dělení, následky, morfologické projevy)

Šok je stav, při kterém dochází k projevům zhoršené perfuze tkání a následné tkáňové hypoxii

- buď v důsledku snížení srdečního výdeje
- nebo v důsledku snížení efektivního cirkulujícího objemu krve

Šok má tendenci k progresi, a pokud není včas a dostatečně léčen, může vést až ke smrti organismu.

Průběh šoku

z hlediska časových konsekvencí rozvoje šoku odlišujeme tři stadia (fáze)

1) Časné stadium (kompenzovaná fáze)

- je charakterizované nástupem kompenzačních mechanismů, jejichž úkolem je udržet pro fungování organismu dostatečné hodnoty krevního tlaku a srdečního výdeje, aby se udrželo prokrvení životně důležitých orgánů, tj. srdce a mozku.
- patří mezi ně
 - aktivace autonomního nervového systému (sympatikus)
 - působení stresových hormonů (katecholaminy, systém renin-angiotenzin-aldosteron, antidiuretický hormon)
 - aktivace baroreceptorů
- důsledkem těchto kompenzací je snaha o převedení tekutiny z periferie (tkání) do cév.
- výsledkem je tachykardie, tachypnoe, periferní vazokonstrikce a zadržování tekutin ledvinami.
- v důsledku periferní vazokonstrikce je kůže bledá a studená. V této fázi má terapie největší šanci na úspěch.

2) Progresivní stadium (fáze dekompenzace)

- přichází v případě, že výše popsané kompenzační mechanismy nejsou účinné v dostatečné míře a tkáně začnou trpět hypoxií.
- fáze charakterizovaná sníženým srdečním výdejem, nitkovitým pulsem, hypotenzí, generalizovanou hypoxií tkání, hromaděním krve v dilatované mikrocirkulaci, a s vývojem metabolické laktátové acidózy (v důsledku přechodu tkání na anaerobní metabolismus).
- rozvoj acidózy má za následek vazodilataci působením některých metabolitů (např. laktát) na cévy.
- tento efekt působí proti kompenzačním mechanismům aktivovaným v časném stadiu rozvoje šoku a vede k poklesu krevního tlaku a snížení srdečního výdeje (dekompenzace)
- následkem tkáňové hypoxie začne selhávat funkce orgánů, nemocný je obluzený a snižuje se vylučování moči (oligurie).
- klinicky je časné a progresivní stadium zpravidla provázené rozvojem charakteristických příznaků, které umožňují jejich rozpoznání. Je zde ještě šance léčebně působit a snažit se rozvoj šoku zvrátit

3) Ireverzibilní stadium

- změny ve tkáních se stávají ireverzibilními se vznikem ischemických nekrotických buněk a dilatací postkapilárních venul a jejich sfinkterů.
- to se může projevit
 - změnami krevní srážlivosti (kvůli rozpadu endotelových buněk)
 - oligurií až anurií (snížení až zástava tvorby moči v důsledku nekrózy buněk ledvinových kanálků a rozvojem selhání ledvin)

- ischemií stěvních výstelky, která vede k přestupu stěvních mikroflór do tkání a cirkulace s následným rozvojem septických komplikací.
- ireverzibilní stadium je pouze obtížně léčebně ovlivnitelné a prognóza je zde velmi nepříznivá.

Etiopatogeneze

✂ podle vyvolávajícího mechanismu rozlišujeme několik typů šoku:

✂ Kardiogenní šok = selhání srdce jako pumpy

- příčinou bývá zpravidla onemocnění myokardu
- při rozsáhlém infarktu myokardu, terminálním selháváním srdečních vad
- závažné poruchy srdečního rytmu
- masivní embolie plicnice, perikardiální tamponáda nebo po kardiokirurgických operacích

✂ Hypovolemický šok = nedostatečný objem cirkulující krve či krevní plazmy

- významné ztráty tekutin
- větší krvácení, ztráty tkáňového moku při popáleninách
- masivní nekorigované ztráty tekutin při průjmech či zvracení (obvykle v souvislosti s infekčními chorobami, např. při choleře).

✂ Septický šok = patologicky vzniklá vazodilatace

- od předchozích dvou typů šoku se septický šok liší mechanismem i klinickými příznaky.
- tento typ šoku je způsoben rychle vzniklou vazodilatací v periferním cévním řečišti, která způsobí náhlé výrazné zvětšení objemu tohoto řečiště, jehož objem bývá za normálních okolností velmi přesně regulován tonem hladké svaloviny stěny cév.
- důsledkem je nepoměr mezi objemem cévního řečiště a objemem cirkulující krve v cévách (někdy označovaný i jako distribuční šok), která se rozptýlí po neregulovaném řečišti a jen obtížně se vrací směrem k srdci (trefně je tento mechanismus vysvětlován jako „vykrvácení do vlastních cév”).
- příčinou septického šoku jsou infekční onemocnění - často sepse vyvolané G+ i G- bakteriemi, ev. kvasinkovými mikroorganismy
- G- bakterie mohou mít ve stěně endotoxin (lipopolysacharid), který po uvolnění masivně stimuluje zánětlivou reakci organismu (odtud také pochází starší pojem endotoxinový šok).
- obdobné příznaky může vyvolávat i přítomnost tzv. superantigenů (polyklonální aktivátory T lymfocytů), které vyvolávají tzv. syndrom toxického šoku.
- v patogenezi tohoto šoku se uplatňuje celá řada různých molekulárních mechanismů, fyziologicky zodpovědných za velmi odlišné funkce organismu; zvláště to platí o patogenezi šoku septického (role komplementu a koagulační kaskády, interleukinů, zvláště TNF (tumor necrosis factor) a IL-1, hormonů spojených se stresovou reakcí a jiných).

✂ Anafylaktický šok

- vzniká v souvislosti s patologickou imunitní reakcí spojenou s IgE, kdy k rozvoji šoku dochází velmi rychle po aktivaci patologické reakce některým ze spouštěčů (např. alergie na hmyzí jed, léky, potravinové doplňky).

✂ Neurogenní šok

- k rozvoji šokového stavu dochází v návaznosti na poranění míchy, většinou v důsledku poruchy nervi vasorum.

Morfologické projevy

změny u šoku vycházejí z ischemického postižení tkání a mohou se manifestovat téměř v každém orgánu.

z hlediska manifestace orgánových změn při šoku se liší šok kardiogenní a hypovolemický od šoku septického.

při kardiogenním a hypovolemickém šoku jsou nejčastěji postiženy:

- mozek - různé vyjádřené ischemické změny ve formě globální hypoxicko-ischemické encefalopatie; při dlouhodobé ischemii s podporou životních funkcí se může rozvíjet obraz tzv. respirátorového mozku
- ledviny - obraz akutní tubulární nekrózy, tzv. šoková ledvina; hlavně epitelie distálních kanálků
- nadledviny - akcentace stresových změn jako je deplece lipidů v buňkách kůry orgánu
- srdce - ischemické nekrózy jednotlivých myocytů (myomalacie) či jejich skupin (mikroinfarkty), vznikají disperzně, převážně subendokardiálně
- GIT - krvácení a eroze sliznice (převážně v žaludku a duodenu)
- játra - nekrózy v centrech lobulů a steatóza v hepatocytech
- pankreas - steatocytonekrózy (disperzní Balzerovy nekrózy)
- postižení plic bývá u těchto typů šoku spíše výjimkou, je to způsobeno relativní odolností dobře cévně zásobené plicní tkáně k hypoxii.

při septickém šoku a u traumat:

- dominuje postižení plic - vzniká obraz šokové plíce - difúzní alveolární poškození (DAD) s tvorbou hyalinních membrán - syndrom akutní respirační tísně (ARDS)
- septický šok bývá dále komplikován poruchami krevního srážení a rozvojem diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC).

Klinický obraz

příznaky šoku se podobně jako morfologický nález liší podle příčiny jeho vzniku.

nemocný je zpočátku ohrožen stavem, který k šoku vedl, např. infarktem myokardu, těžkým krvácením nebo sepsí.

u kardiogenního a hypovolemického šoku iniciálně bývá u pacientů nízký krevní tlak (hypotenze), dále změny v pulzu (pulz bývá zrychlený a na periférii oslabený), také lze pozorovat zrychlené dýchání (tachypnoe) a chladnou, cyanotickou, ale opocenou a lepkavou kůži.

u septického šoku naproti tomu bývá v časně fázi kůže teplá a zarudlá (v důsledku vazodilatace)

při progresi šokového stavu všech příčin pak pozorujeme obraz rozvíjejícího se multiorgánového selhání - selhání cirkulace, plicních funkcí a fungování CNS, s rozvojem metabolické acidózy.

v pozdějších fázích se přidává selhání ledvin a poruchy krevního srážení.

mnohé z výše popsaných orgánových postižení (s výjimkou nevratného poškození neuronů CNS a kardiomyocytů) jsou při úspěšné léčbě reverzibilní - příkladem může být regenerace nekrotické výstelky ledvinných kanálků a úprava renálních funkcí u akutně dialyzovaných pacientů, kteří šokový stav přežijí

celkově se jedná o velmi závažný stav, který v případech šoku kardiálního a endotoxinového má mortalitu 70-80%

synkopa je na rozdíl od šoku nezávažný klinický stav náhlé krátkodobé ztráty vědomí – kolaps z akutní hypoxie mozku zaviněné hypotenzí.

příčinou synkopy může být nadměrná aktivace vagu (při strachu, bolesti či nepříjemných dojmech), náhlý přechod z horizontální do vertikální polohy nebo dlouhé stání za ztížených podmínek - ortostatická synkopa, těžká fyzická zátěž a poruchy srdečního rytmu.

36. Hypertenze (dělení, příčiny, následky)

Systémová hypertenze

systémová hypertenze, vysoký krevní tlak v systémovém řečišti, je v současné době v rozvinutých zemích nejčastější nemocí oběhového systému.

v ČR je více než milion hypertoniků. Její výskyt stoupá s věkem, u šedesátníků je postiženo 45 % osob, u sedmdesátníků je to už 60 %. Závislost mezi hodnotami krevního tlaku a kardiovaskulárním rizikem je souvislá, přesto je pro zjednodušení a praktické použití hypertenze dělena dle výšky krevního tlaku do několika kategorií

Krevní tlak	mm Hg
Normální	< 130/85
Normální zvýšený	130-139/85-89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140-159/90-99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160-179/100-109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	>180/>110

Etiologie

naprostá většina hypertoniků (90-95 %) trpí hypertenzí primární (esenciální, idiopatickou), u které není známá příčina. V 5-10 % je příčina známá - jedná se o hypertenzi sekundární (vázanou na onemocnění dalších orgánů, především ledvin a nadledvin).

Primární hypertenze je multifaktoriální. Uplatňují se vlivy:

- dědičnosti
- rasové (častější u černochů)
- pohlavní predispozice (častěji u žen)
- životního stylu - vliv obezity, vysokého příjmu NaCl, alkoholu a psychogenního a fyzického stresu.

Sekundární hypertenze se manifestuje obvykle již v nižším věku. Její příčinou mohou být:

- onemocnění ledvin (glomerulonefritidy, diabetická nefropatie, polycystóza aj.) - *renální hypertenze*
- stenóza renální tepny (ateroskleróza, fibromuskulární dysplázie stěny tepny) - *renovaskulární hypertenze* (podmíněná zvýšenou hladinou reninu v krvi)
- endokrinopatie - nadledvinové (Cushingův syndrom, Connův syndrom, feochromocytom), štítná žláza (hypertyreóza), akromegalie, těhotenství (eklampsie);
- hypertenze pouze na horní polovině těla je typickým projevem koarktace aorty.

Klinická klasifikace

Benigní (95 % případů), která je většinou po mnoho let asymptomatická a ohrožuje svého nositele závažnými pozdními komplikacemi, nebo maligní, která může pacienta ohrozit na životě během několika týdnů (5 %).

z pohledu pacienta ale není žádná hypertenze benigní, protože svého nositele vždy ohrožuje velmi závažnými komplikacemi - 50 % pacientů s tzv. benigní hypertenzí zemře na komplikace ischemické choroby srdeční (ICHS) a dalších cca 30 % zemře na mozkové krvácení

Benigní hypertenze (95% případů)

- se vyvíjí se pozvolna, nedosahuje příliš vysokých hodnot a k orgánovým změnám dochází jen v malé míře.
- nemocní s touto formou při správné léčbě žijí i řadu desetiletí.
- častějšími projevy bývají bolesti hlavy, závratě a krvácení z nosu.
- komplikacemi jsou zejména ateroskleróza a její následky - ischemická choroba srdce, malacie mozku, aneurysma břišní aorty a ischemie dolních končetin, dále pak selhávání srdce, krvácení do mozku (z cévních mikroaneurysmat), subarachnoideální krvácení (z aneurysmat tepen Willisova okruhu), disekce aorty a vznik maligní hypertenze.

Maligní hypertenze (méně než 5 % případů)

- je charakterizovaná diastolickým tlakem nad 140 mmHg
- nemoc s prudkým vzestupem tlaku, který dosahuje extrémních hodnot, např. 240/160 mm Hg.
- tyto osoby jsou ohroženy vznikem akutních komplikací jako je mozkové krvácení či disekce aorty
- vznikají změny v orgánech, zejména v ledvinách, kde jsou postiženy drobné tepny (koncentrická proliferace intimy) a arterioly (fibrinoidní nekróza - arteriolonekróza).
- jako následek cévních změn vznikají segmentální nekrózy glomerulů (mikroinfarkty) a vyvíjí se urémie.
- časté jsou i změny oční sítnice (exsudace, krvácení, edém papil).
- nemocní umírají během několika měsíců na krvácení do mozku, na selhání srdce či na selhání ledvin.  maligní hypertenze může vzniknout de novo, tj. bez předchozí hypertenze, nebo z formy benigní (esenciální i sekundární).

z klinického pohledu se hypertenze podle vývojových stadií dělí na:

- stadium I - prosté zvýšení tlaku bez orgánových změn
- stadium II – přítomny orgánové změny bez poruchy jejich funkce (např. hypertrofie levé komory na ultrasonografii či EKG, mikroalbuminurie, kalcifikace v tepnách, angioskleróza na očním pozadí)
- stadium III – hypertenze s těžšími orgánovými změnami a selháváním funkce těchto orgánů (např. ICHS, levostranné srdeční selhání, renální selhání, cévní mozkové příhody, retinopatie)

Morfologie

morfologie systémové hypertenze je charakterizovaná vaskulární patologií s poškozením endotelu a cévní stěny. důsledky poškození endotelu se liší jednak podle délky trvání hypertenze (chronický průběh versus akutní ataka); také se liší podle kalibru cévy (např. kapiláry versus arterie) a podle intenzity poškození. hlavní morfologickou charakteristikou hypertenze je postižení arteriol.

Arterioly

- jsou drobné cévy s jednou až dvěma vrstvami svaloviny a s nesouvislou elastikou.
- při hypertenzi poškozený endotel zduří a může podlehnout apoptóze;
- zvýšený krevní tlak mezerami v nesouvislé elastice protlačí do cévní stěny plazmatické proteiny - tzv. insudáty (vzniká obraz hyalinní arteriolosklerózy).
- je-li poškození velmi intenzivní a rychlé (při maligní hypertenzi), dochází k tzv. fibrinoidní nekróze cévní stěny arterioly (což je vystupňovaný proces popsán výše), současně na těžké poškození endotelu tkáň reaguje vznikem trombózy s uzávěry lumenů.
- u déle trvajících stavů se v prostoru intimy vytvoří řídké vazivo, které se časem mění v cirkulárně vrstvené lamely (hyperplastická arterioloskleróza).

- všechny výše popsané změny vedou ke změně struktury cévní stěny a tím k porušení její funkce, kdy místo svaloviny jsou úseky cévní stěny nahrazeny materiálem s jinými fyzikálními vlastnostmi, který není dostatečně elastický, a proto neumožní udržovat a měnit tonus arterií.

Arterie

- jsou silnostěnné cévy se souvislou elastikou, která nedovolí průniku plazmatických proteinů do cévní stěny (proto je fibrinoidní nekróza součástí patologie arterií a nikoli arterií)
- projevy hypertenze v arteriích zahrnují poškození endotelu a reakce na toto poškození.
- plazmatické proteiny mohou proniknout pouze do oblasti intimy, která „zduří“ (tzv. mukoidní prosáknutí intimy).
- mukoidní prosáknutí s následnou hyperplázií intimy vede ke stenózám cévního průsvitu, a tím dále zvyšuje tlak a zhoršuje poškození endotelu.
- pokud je takové poškození dlouhodobé nebo opakované, přetrvává poškození endotelu se ztlustěním intimy, což je stav, který způsobuje stenózu lumen a v podstatě se chová podobně jako ateroskleróza, i když vyvolávající mechanismus je rozdílný.
- navíc obě onemocnění se vyskytují ve stejném věku; a proto se hypertenze považuje za onemocnění, které primárně poškozuje endotel a akceleruje aterosklerózu.

Kapiláry

- jde o tenkostěnné cévy, které snadno podlehnou nekróze/ruptuře.
- současné poškození endotelu je rizikem pro vznik trombózy.
- typickou lokalitou, kde jsou morfologické změny cév vždy vyhodnocovány při biopsickém vyšetření, představují ledviny. Protože ledviny nemají až na úroveň žil kolaterály, jsou příslušné úseky tkáně na stavu každé jednotlivé cévy zcela závislé. Studium této tkáně bez kolaterál nám umožnilo rozpoznat konsekvence, ke kterým postižení jedné cévy ve vztahu k jí zásobené tkáni vede.

Srdce

- srdce na zvýšené zatížení levé komory, která musí pumpovat krev proti vyššímu odporu v systémovém řečišti, reaguje kompenzatorní koncentrickou hypertrofií svaloviny - cor hypertonicum.
- jedná se o adaptační mechanismus, který umožňuje zvýšit svalovou sílu stahu a zajistit tak dostatečný srdeční výdej.
- tloušťka stěny levé komory často přesahuje 20 mm a hmotnost srdce je zvýšená na 400-600 g.
- v hypertrofickém myokardu vzniká relativní koronární nedostatečnost, koronární tepny nestačí zásobit objemnější myokard, což se projeví vznikem ischemie myokardu. 🧠 kromě toho se uplatňuje i těžší ateroskleróza koronárních tepen.
- možnosti hypertrofie jako adaptačního mechanismu však nejsou neomezené. Posléze dochází k dekompenzaci (cor hypertonicum decompensatum), což se morfologicky projeví dilatací hypertrofické levé komory (excentrická hypertrofie)
- histologický obraz hypertrofie způsobené hypertenzí není specifický a nelze jej odlišit od hypertrofie z jiných příčin (např. při chronické ischemii, chlopenních vadách či u kardiomyopatií).

Ledviny

- benigní hypertenze:
 - poškození arterií: insudáty v cévní stěně, které v závislosti na velikosti a rozsahu zúžení cévního lumen vedou k ischemizaci glomerulu

- postupně začnou úseky kapilárního trsu kolabovat a sklerotizovat, což je následováno zánikem celého glomerulu
- MA: změny vedou k redukci parenchymu kůry (ischemická atrofie), vyskytují se drobné vtažené vaskulární jizvy, ledvina je na povrchu jemně zrnitá
- jde o pomalé chronické onemocnění, kde se zánikem glomerulu je vždy spojena ischemie tubulů a rozvoj fibrózy intersticia
- maligní hypertenze:
 - akcelerovaný proces s nekrózami stěn arteriol
 - v malých cévách dochází k tvorbě trombů a k průniku plazmatických proteinů do cévní stěny, což vede k fibrinoidní nekróze stěny arteriol
 - svalové arterie mají souvislou elastiku a tak zde maligní hypertenze nezpůsobí fibrinoidní nekrózu, ale rozsáhlý edém intimy s poškozením endotelu – tzv. mukoidní prosáknutí intimy
 - MA: ledvina zduřelá, na povrchu s červenými tečkami nebo ploškami (odpovídají krvácení do glomerulů nebo infarktům)

Komplikace

akcelerace aterosklerózy.

myokard na hypertenzi reaguje hypertrofií levé komory se všemi dalšími důsledky tohoto stavu. S akcelerací aterosklerózy dochází ke vzniku ischemické choroby srdeční (ICHS) a také se významným způsobem zvyšuje riziko srdečního selhání.

ledviny - spolu s diabetickou nefropatií patří hypertenzní nefroskleróza k nejčastějším příčinám selhání ledvin
krvácení do mozku (nejčastěji do oblasti bazálních ganglií) - komplikace, která bezprostředně ohrožuje hypertonika na životě

poškození sítnice (hypertenzní retinopatie) s krvácením z mikroaneuryzmat & aortální disekce

Plicní hypertenze

v plicní tepně u dospělého v klidu je normálně střední tlak 20–25 mm Hg (systolický 25–28 mm Hg, diastolický 10 mm Hg)

hodnoty vyšší se označují jako plicní hypertenze, podle závažnosti se klasifikuje jako:

- lehká: střední tlak do 39 mm Hg
- střední: tlak 40–69 mm Hg
- těžká: tlak vyšší než 70 mm Hg

Etiopatogeneze

asi 99 % případů plicní hypertenze vzniká jako následek chronických chorob plic, plicních cév nebo srdce - *sekundární hypertenze*.

podle patofyziologického mechanismu vzniku lze rozlišit šest typů:

- hyperkinetická - ze zvýšeného plicního průtoku (u vrozených srdečních vad s levoprávním zkratem)
- pasivní - z poruchy plicního žilního odtoku (u mitrální stenózy, selhávání levé komory, myxomu levé síně)

- spojená s hypoxémií - při nemocech plicního parenchymu (CHOPN, pneumokoniózy, idiopatická fibróza, stavy po resekci plic a rozsáhlých pleurálních srůstech)
- při chronické tromboembolické nemoci
- hypoventilační - ze snížené pohyblivosti hrudníku (u kyfaskoliózy a u těžké obezity – Pickwickovský syndrom)
- vazokonstriktivní - ze zvýšeného tonu malých tepen a arteriol (vazokonstrikce provází všech pět předchozích typů, navíc se účastní při chronické hypoxii u osob žijících ve vysokých nadmořských výškách a u idiopatické plicní hypertenze)

vzácně, asi v 1 % případů, lze všechny známé příčiny (sekundární) zvýšeného plicního tlaku vyloučit, a tyto případy

se označují jako *idiopatická (dříve primární) plicní hypertenze*.

- její patogenezi zřejmě hraje úlohu chronický spasmus (vazokonstrikce) plicních cév, způsobený jejich zvýšenou reaktivitou. Jde o obdobu Raynaudovy nemoci systémových tepen.
- nemoc postihuje většinou mladší ženy. Má progresivní průběh a během několika let vede ke smrti dekompenzací cor pulmonale.
- většinou je velmi obtížně terapeuticky zvládnutelná, velmi rychle vede k rozvoji pravostranného srdečního selhání s nutností transplantace plic a srdce

Morfologie

Plicní srdce

- v rámci adaptace na zvýšenou zátěž dochází k hypertrofii pravé komory - cor pulmonale chronicum (jde o pravostrannou obdobu cor hypertonicum u systémové hypertenze)
- morfologicky je stěna pravé komory ztlustělá, obvykle na 5–8 mm, výjimečně i přes 10mm, takže se blíží tloušťce komory levé.
- po vyčerpání adaptačních rezerv se hypertrofická komora začne dilatovat, což se klinicky projeví pravostranným selháváním - cor pulmonale decompensatum.
- jako cor pulmonale acutum se označuje akutní dilatace pravé komory při náhle vzniklé plicní hypertenzi, např. u masivní embolie plicnice nebo u žilní vzduchové embolie.

Změny plicních cév

- patomorfologickým korelátem plicní hypertenze je rozvoj arteriosklerózy plicních tepen
- v hlavních větvích plicnice jsou makroskopicky patrné pláty intimy - skleróza plicnice. Na rozdíl od aterosklerózy systémových tepen nejsou pláty plicnice vysoké, nedochází v nich k rozsáhlejší nekróze, a nevznikají komplikace jako krvácení do plátu, zvrhovatění, trombóza či kalcifikace.
- ve středních a malých větvích dochází k hypertrofii svaloviny medie a fibróze intimy, takže intima a medie jsou ztlustělé a lumen zúžené.
- i některých typů dlouhotrvající plicní hypertenze se v drobných plicních tepnách vyvíjí tzv. plexiformní arteriopatie - jde o komplexní obraz se segmentální dilatací cévy, tvorbou vazivových struktur v lumen, proliferací endotelu a někdy i fibrinoidní nekrózou stěny a tvorbou trombů.

Portální hypertenze

portální hypertenze je definována tlakem v portální žíle > 10 mm Hg.

tlak v portálním řečišti je za fyziologických okolností i přes značný průtok nízký, což je dáno nízkým odporem. Značný průtok umožňuje dostatečný kontakt protékající krve s jaterními buňkami a je tak důležitý pro funkci jater.

Příčiny portální hypertenze

podle místa, kde dochází ke zvýšení odporu, lze dělit portální hypertenzi na prehepatální, (intra)hepatální a posthepatální.

- prehepatální
 - trombóza porty (pyletrombóza) či její kongenitální malformace, úrazy břicha, tumory, infekce.
- intrahepatální
 - nejčastěji jaterní cirhóza, dále akutní steatózy, kongenitální poruchy, vzácněji amyloidóza, infiltrace při myeloproliferačních onemocněních, polycystóza aj.
- posthepatální
 - vzniká při pravostranném srdečním selhání, konstriční perikarditidě, trombóze jaterních žil (Buddův-Chiariho syndrom) či prorůstání nádoru do nich.

hemodynamická měření rozlišují hypertenzi presinusoidální, sinusoidální a postsinusoidální.

Důsledky portální hypertenze

V důsledku portální hypertenze se městná krev v povodí v. portae, překrvují se orgány, z nichž krev touto žilou odtéká, a zároveň část krve z této oblasti začíná játra obcházet a dostává se přímo do systémového řečiště.

tento stav má závažné důsledky, které jsou mnohdy navzájem podmíněny.

závažnější jsou v případě, je-li současně postižen jaterní parenchym (jsou tedy např. závažnější u jaterní cirhózy než u prehepatální portální hypertenze).

Portokavální zkraty

- portokavální zkraty jsou zvětšené žíly, za normálních okolností drobné spojky mezi oběma povodími, portálním a systémovým. Jsou v oblasti přechodu žaludku a jícnu, konečníku, sleziny, pupku.
- jícnové varixy - široce dilatované portokavální zkraty ve sliznici a submukóze dolního úseku jícnu (vv. oesophageae).
 - =nebezpečný potenciální zdroj krvácení, z hlediska mortality jsou nejdůležitějšími komplikacemi
- mohou být i častější hemoroidy, klasicky se popisuje tzv. caput Medusae (rozšířené žíly v podkoží v okolí pupku).

Portokavální shuntování

- důsledek portokaválních zkratů
- část krve z trávicích orgánů obchází játra (kde je za fyziologických okolností zpracována) a dostává se přímo do systémové cirkulace
- řada orgánů a tkání je pak vystavena toxickým látkám z tlustého střeva (amoniak, sirné produkty bakterií). Kromě toxických látek se do systémové cirkulace dostávají i některé živiny a gastrointestinální hormony,

Měštnání krve v oblasti v. portae

- překrvené orgány a sliznice trávicího ústrojí mají za následek zhoršení trávení a vstřebávání.
- překrvení sliznice žaludku s venostázou je někdy označováno jako portálně hypertenzní gastropatie. Sliznice je náchylnější k tvorbě erozí, vředů a krvácení.
- sliznice tlustého střeva může být naopak více permeabilní pro bakterie a toxické látky – zvýšené riziko infekce - indukovaná bakteriální peritonitida

Krvácení do trávicího systému

- může být akutní, nebo chronické.
- jeho zdrojem jsou nejčastěji jícnové varixy, možné je též krvácení ze sliznice žaludku (eroze, vředy, gastropatie).
- vznik krvácení je podporován poruchou hemostázy při nedostatečnosti jaterních buněk (nedostatečná syntéza koagulačních faktorů), event. též trombocytopenií při splenomegalii a hypersplenismu.
- krvácení se projevuje hematemézí, popř. melénou
- ohrožuje akutně hypovolémií až rozvojem šokového stavu, dlouhodoběji může vést k anemizaci.

Zvětšení sleziny - splenomegalie

- slezina obvykle dosahuje středního stupně zvětšení (cca 500 g).
- splenomegalii může doprovázet hypersplenický syndrom charakterizovaný destrukcí a akumulací více než jedné řady krevních buněk.
 - obvykle trombocytopenie - normálně je ve slezině deponována cca třetina krevních destiček, ve zvětšené slezině může toto číslo dosáhnout až 90 %.
 - na přetrvávající trombocytopenii u pacientů s cirhózou se podílí také snížená produkce trombopoetinu v játrech (jde o protein ovlivňující produkci destiček).
 - současně je trombopoetin destruován destičkami akumulovanými ve slezině, což přispívá k začarovanému kruhu přetrvávající trombocytopenie u cirhotických pacientů.

Jaterní encefalopatie

- představuje mozkovou dysfunkci zapříčiněnou nedostatečnou funkcí jater nebo porto-systémovými spojkami při cirhóze, jimiž krev ze střeva obtéká játra a dostává se přímo do systémové cirkulace.
- k rozvoji encefalopatie dochází, protože játra nejsou schopna odbourat toxické produkty, zejména amoniak. Z dalších látek jsou to merkaptany, fenoly, mastné kyseliny s krátkým řetězcem a tzv. falošné neurotransmitery (vznikají odchýlným metabolismem aromatických aminokyselin, jejichž množství v plazmě je zvýšeno)
- onemocnění se projevuje širokým spektrem neurologických a psychiatrických abnormalit od mírných poruch chování po kóma a smrt.
- jde o neuropsychiatrický syndrom zahrnující poruchy chování, vědomí, neurologické poruchy, flapping tremor (zvláštní druh třesu prstů), apraxii
- akutní forma jaterní encefalopatie vzniká při fulminantním jaterním selhání, je spojena s rychlou progresí do kómatu, křečovými záchvaty a otokem mozku.

Ascites

- představuje volnou tekutinu (nezánětlivého původu - transsudát) v břišní dutině
- na vzniku ascitu se u hepatopatií podílí:
 - vysoký tlak krve
 - hypalbuminémie při snížené schopnosti cirhotických jater tvořit albumin

- přetížený odtok lymfy z jater
- vazodilatace splanchniku s ovlivněním funkce ledvin s retencí vody a sodíku (sekundární hyperaldosteronismus)