

Vypracované otázky z

PATOLOGIE 2020

2. Speciální patologie

Obsah

1. Vrozené vývojové vady srdce	3
2. Patologie perikardu.....	11
3. Patologie endokardu	13
4. Patologie ischemické choroby srdeční	18
5. Myokarditidy, kardiomyopatie	23
6. Změny tvaru a velikosti srdce	27
7. Ateroskleróza.....	31
8. Vaskulitidy	36
9. Aneuryzmata.....	40
10. Záněty horních cest dýchacích	42
11. Poruchy vzdušnosti plic (atelektáza, kolaps, edém)	46
12. Syndrom respirační tísně dospělých, šoková plíce.....	51
13. Plicní embolizace a infarkt.....	53
14. Plicní fibrózy.....	56
15. Pneumonie.....	60
16. Pleuritidy a pneumothorax.....	65
17. Patologie mediastina.....	67
18. Patologie nenádorových lézí lymfatických uzlin	72
19. Patologie sleziny. Splenomegalie.....	79
20. Gastritidy a ezofagitidy.....	85
21. Vředová nemoc.....	89
22. Střevní záněty	91
23. Hernie, invaginace, volvulus a jiné poruchy polohy průsvitu střev.....	97
24. Malabsorpční syndrom, celiakie	103
25. Patologie žlučníku a žlučových cest	106

26. Patologie pankreatu	110
27. Hepatitidy a hepatodystrofie. Jaterní cirhózy. Toxické poškození jater	115
28. Patologie peritoneální dutiny	125
29. Urolitiáza, záněty odvodných močových cest.....	129
30. Přehled zánětlivých onemocnění ledvin, zejména tubulointersticiální procesy, dif. dg. svraštělých ledvin.....	132
31. Glomerulopatie.....	137
32. Mykobakteriální a spirochetové infekce genitálního traktu.....	146
33. Patologické změny při pozdní gestóze	149
34. Nejčastější patologické nálezy perinatálního období.....	153
35. Diabetes mellitus	161
36. Patologie kostí	170
37. Intrakraniální krvácení.....	183
38. Poruchy krevního oběhu v mozku.....	185
39. Meningitidy a encefalitidy	188
40. Základní kožní patohistologická terminologie s příklady	194
41. Systematika kožních onemocnění.....	202

1. Vrozené vývojové vady srdce

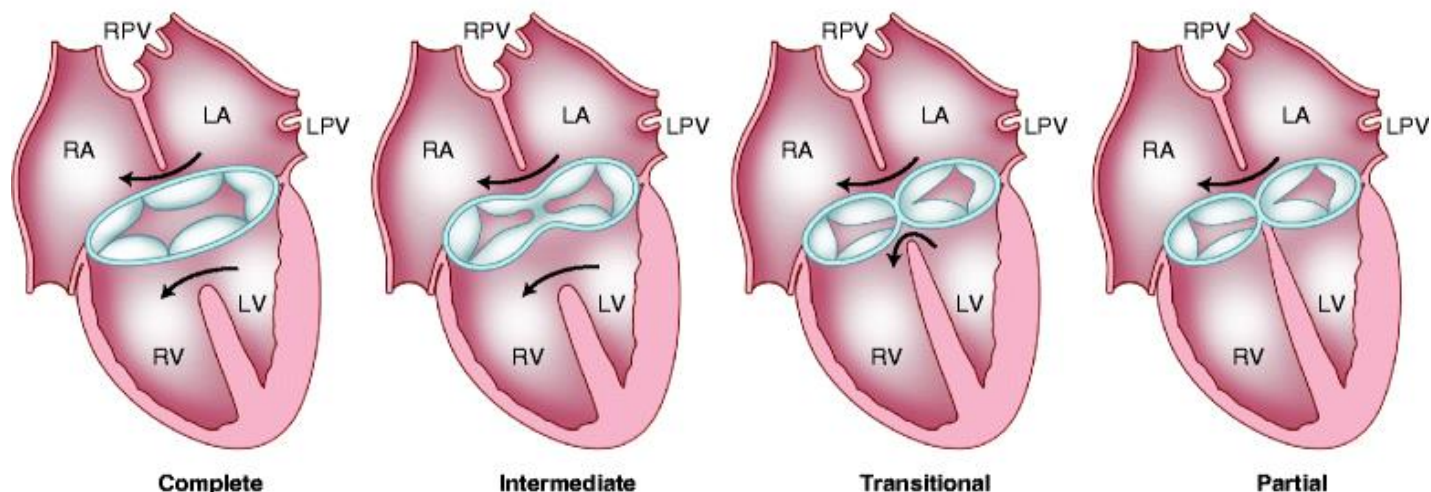
- vrozeně chybné uspořádání srdce nebo velkých cév
- klinické projevy jako šelesty, selhávání srdce, dušnost a modráni se objevují hned po porodu, někdy později v dětském věku, výjimečně až v dospělosti
- některé jsou neslučitelné se životem a vedou ke smrti v novorozeneckém období, jiné během dětství nebo dospívání, některé umožňují přežít i do vyššího věku (příčinou smrti je nejčastěji srdeční dekompenzace, infekční endokarditida a mozkové komplikace)
- srdce se vyvíjí v prvních 12 týdnech embryogeneze (vliv teratogenních faktorů):
- asi u 5% provází srdeční vada chromosomální aberace: Downův, Edwardsův, Patauův a Turnerův syndrom
- u 1-2% vlivy zevního prostředí (zarděnky, léky, alkoholismus)
- ve více než 90% etiologie neznámá, pravděpodobně multifaktoriální
- funkční dělení vad:
 - vady bez zkratu – např. vrozené zúžení nějakého ústí
 - vady se zkratem – krev proudí abnormální komunikací (tzv. shunt) podle tlakových gradientů zprava doleva nebo zleva doprava
- pravolevé zkraty
 - část venózní krve se dostává přímo do velkého oběhu, aniž by prošla plicemi → v arteriálním řečišti pak proudí krev smíšená, nedostatečně nasycená kyslíkem → periferní cyanóza
 - morbus coeruleus (blue baby) – vžitě označení pro cyanotického novorozence
 - cyanotický typ vady
 - u přežívajících dětí útlum růstu a vývoje – dystrophia cordialis, s námahovou a později i klidovou dušností a s rozvojem paličkovitých prstů – pachyacria
- levoprávé zkraty
 - část arteriální krve se dostává do pravé části srdce a opětovně recirkuluje v plicním řečišti → dlouhodobým přetěžováním plicního řečiště se postupně zvyšuje rezistence plicních cév za současného ztlušťování cévní stěny a zužování průsvitu → PK pracuje proti zvýšenému odporu → hypertrofie PK → změnami tlakového gradientu v hypertrofické PK se původně levoprávým zkratem obrací a vzniká pravolevý zkrat s cyanózou
 - necyanotický typ vady
 - Eisenmengerův syndrom: vrozené srdeční vady s původně levo-pravým zkratem, u kterých došlo k rozvoji Eisenmengerovy reakce – k zvýšení odporu plicních cév a obrácení zkratu na pravo-levý s následnou cyanózou

Změny polohy celého srdce

- **Ectopia cordis:**
 - suprathorica (cervicalis)
 - thoracica
 - nejčastější, spojena s neúplným srůstem párových základů sternu – fissura sterni.
 - srdce leží před sternem, buď bez vytvořeného perikardu a kůže (ectopia cordis nuda) nebo je překryto perikardem a vzácně i kůží (ectopia cordis tecta)
 - subthoracica (sternoepigastrioca, abdominalis)
- **Levokardie** (sinistrocardia): uložené srdce převážně v levé polovině hrudníku s orientací srdeční osy doleva
- **Dextrokardie:** uložení srdce v pravé polovině hrudníku s orientací srdeční osy doprava
- **Mezokardie:** poloha srdce uprostřed hrudníku s vertikálním směrem srdeční osy
- Všechny srdeční polohy mohou být izolované nebo jako součást anomální polohy břišních orgánů a plic
- Poloha útrobu může být:
 - normální (situs viscerum solium)
 - obrácená (situs viscerum inversus)
 - neurčitelná (situs viscerum ambiguus – indeterminatus)

Poruchy vývoje srdečních přepážek

- **Defekt síňového septa** – chybění části síňového septa
 - atrium commune – úplné chybění přepážky (aplasie septa), síňová dutina je společná
 - ostium secundum – chybí síňová přepážka v místě fossa ovalis a přilehlých částech septa
 - foramen ovale apertum – menší defekt omezený na fossa ovalis, nedostatečně vytvořená řasa překrývající oválné okénko. Jedná se o patologický stav s mezisíňovou komunikací
 - foramen ovale pervium – překrývající řasa je dostatečně dlouhá a za normálního stavu funkčně uzavírá foramen ovale, není však pevně přirostlá k jeho okrajům → při vzestupu tlaku v pravé síni se může uplatňovat při vzniku paradoxní embolie
 - tyto defekty jsou obvykle spojeny s levoprávním zkratem, dochází tak k recirkulaci krve v plicích a objemovému přetěžování pravé komory. Plicní rezistence se ale zvyšuje jen velmi pomalu, významná plicní hypertenze se rozvine jen asi u 10% případů
- **Defekt atrioventrikulárního septa**
 - kompletní forma
 - kompletní atrioventrikulární kanál
 - atrioventrikulární ústí je společné, je vytvořena obvykle jedna společná pěticípá chlopeč
 - mezi síněmi a komorami je rozsáhlá komunikace umožňující vzájemné mísení krve ze všech čtyř srdečních dutin
 - inkompletní forma
 - není vytvořen úplný atrioventrikulární kanál, ale je v různém stupni naznačeno jeho rozdělení s různou mírou malformace atrioventrikulárních chlopečů
 - jednou z jejích forem je defekt ostium primum – defekt nejspodnější části síňového septa pod fossa ovalis, spojen s malformací předního cípu mitrální chlopeč
 - patří k poměrně častým vrozeným vadám, asi třetina postižených má Downův syndrom



Defekt AV septa různého stupně. První zleva - kompletní AV kanál se společnou malformovanou chlopní. První zprava - defekt ostium primum

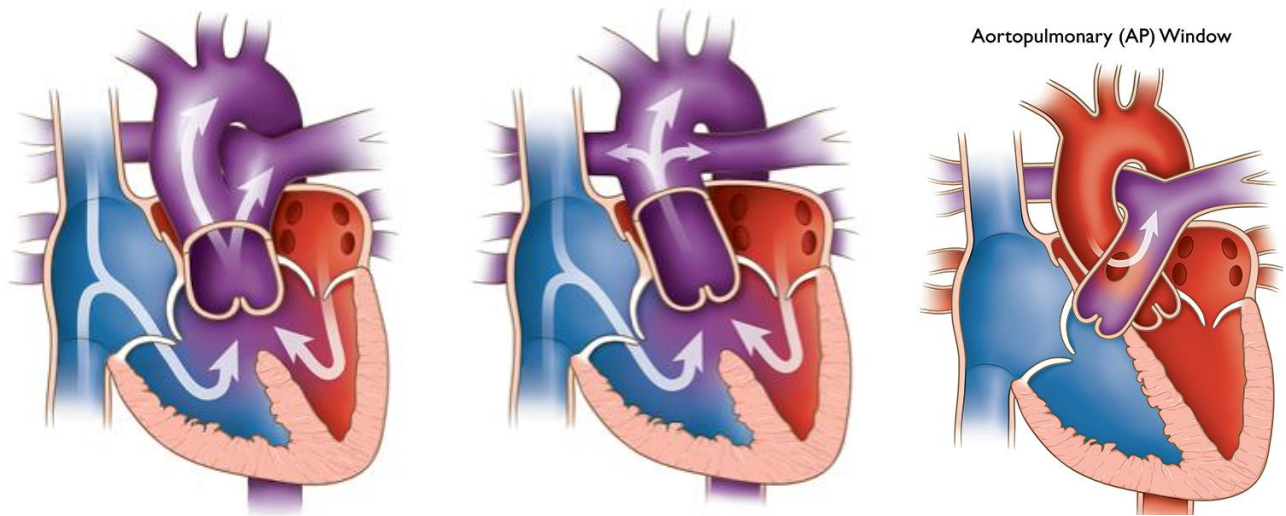
– Defekt septa komor

- nejčastěji vrozená vada, komunikace mezi levou a pravou komorou
- podle lokalizace v části komorové dutiny může přicházet:
 - defekt vtokové části septa pod septálním cípem trojicípe chlopně
 - defekt trabekulární v apikální části septa mezi svalovými trámci
 - defekt výtokový nad supraventrikulární kristou v infundibulární (suprakristální) části komorového septa
- podle struktur podílejících se na ohraničení defektu:
 - perimembranózní: postihuje septum membranosum + okolní svalovinu, při pohledu z LK se tato část septa promítá pod odstup aorty (=defekty subaortické). Menší defekt se může spontánně uzavřít tím, že septální cíp trojicípe chlopně pevně přirůstá k jeho okrajům
 - muskulární: ve svalové části septa (ze všech stran obklopeny svalovinou), nejčastěji v apikální části septa a mohou být mnohotné
 - subarteriální: uložený ve výtokové části septa a svým horním okrajem se dotýkající chlopní plicnice a aorty
- vzácně komorová přepážka téměř úplně chybí a komorová dutina je společná
- o velikosti a směru zkratu krevního proudu rozhodují rozměry komorového defektu a vzájemná poměr mezi odporem ve velkém a plicním oběhu
- velké defekty jsou spojené s významným levoprávním zkratem, zvýšeným plicním průtokem, objemovým přetížením levé síně a levé komory a tlakovým přetížením pravé komory s následným srdečním selháním. Není-li defekt včas řešen, rozvíjí se významná plicní hypertenze a Eisenmengerův syndrom

– Truncus arteriosus

- úplný defekt septa bulbu
- ze srdce odstupuje pouze jediný společný arteriální kmen, který se nerozdělil na plicnici a aortu
- těsně pod chlopní společného arteriálního trunku je defekt komorového septa
- ductus arteriosus nebývá vytvořen
- několik typů průběhu cév:
 - kmen plicnice s oběma větvemi odstupuje nad chlopní společného kmene a truncus dále pokračuje jako oblouk aorty
 - kmen plicnice není vytvořen, a ze společného arteriálního kmene odstupují samostatně pravá a levá větev plicnice

- aortopulmonální okénko:
 - ohraničený defekt septa bulbu
 - ascendentní aorta je spojena s kmenem plicnice defektem uloženým nad chlopněmi obou cév
 - hemodynamicky má stejný účinek jako otevřený ductus arteriosus



Truncus arteriosus. Vlevo je vytvořen kmen plicnice, který odstupuje nad společnou chlopní. V středě – samostatný kmen plicnice není vytvořen. Vpravo – aortopulmonální okénko

Poruchy ventrikuloarteriálního spojení

- je pozměněn normální odstup plicnice z pravé komory a aorta z levé komory
- **Nekorigovaná transpozice**
 - aorta odstupuje z morfologicky pravé komory a plicnice z morfologicky levé komory
 - v místě odstupu ze srdce leží aorta vpravo vpředu a plicnice vlevo vzadu, v dalším průběhu se obě cévy nekříží
 - chybí vazivové spojení mezi chlopní aorty a předním cípem mitrální chlopně, naopak je vytvořeno fibrózní spojení mezi mitrální chlopní a plicnicí.
 - pokud není současně přítomen defekt komorového septa nebo jiná komunikace, zajišťující mísení arteriální a venózní krve (otevřené foramen ovale, ductus arteriosus) → neslučitelné se životem.
 - systémový a plicní oběh jsou u normálního srdce zapojeny v sérii, u transpozice pracují paralelně a nezávisle na sobě
 - okysličená krev z plic → LK → plicnicí znovu do plic, odkysličená krev z těla → PK → aortou znovu do těla.
 - po narození těžká cyanóza
- **Korigovaná transpozice**
 - kromě chybného odstupu velkých tepen z nepříslušných komor (ventrikuloarteriální diskordance) současně přítomna inverze komor (atrioventrikulární diskordance)
 - na pravou síň navazuje morfologicky levá komora, ze které odstupuje plicnice. Na levou síň navazuje morfologicky pravá komora, ze které odstupuje aorta.
 - morfologii PK určuje přítomnost svalového trámce – trabecula septomarginalis
 - z funkčního hlediska je oběh normální, avšak srdce je funkčně anomální – atypický převodní systém, často anomálie chlopní, abnormální průběh koronárních tepen

– Dvojvýtoková PK

- odstup obou tepen z pravé komory, která je hypertrofická
- protože z levé komory neodstupuje žádná tepna, saturovaná krev z levé části srdce vytéká pouze defektem komorového septa do pravé komory.
- defekt komorového septa může být uložen pod aortou nebo pod plicnicí (dojem „nasedání“ plicnice nad defekty, typ Bingův a Taussigové)

Stenóza plicnice a aorty

– Stenóza plicnice

- podle lokalizace zúžení:
 - valvární - postihuje oblast chlopně, která bývá ztlustělá, můžou být pouze dvě vlna semilunaria
 - subvalvární (infundibulární) - stenotické infundibulum pravé komory, v němž je hypertrofická svalovina
 - supravvalvární (vaskulární) - postihuje kmen, někdy i větve plicnice, zúžení může být ohraničené, nebo postihuje difúzně celý kmen (hypoplazie)
- bývá součástí Fallotovy tetralogie

– Atrézie plicnice

- chlopeň plicnice vytváří celistvou membránu
- většinou doprovázena hypoplazií pravé komory
- kmen plicnice těžce hypoplastický, snadno se přehlédne
- silně rozšířená aorta může vyvolat dojem společného arteriálního kmene = pseudotruncus aorticus
- z aorty se část krve dostává do plicního řečiště otevřenou arteriální dučejí

– Stenóza aorty

- stenóza valvární – nejčastější
- subvalvární – zúžení je způsobeno fibrózní tkání pod aortální chlopní
 - muskulární subvalvární – obstrukce výtokové části LK způsobena hypertrofií svaloviny komorového septa u kardiomyopatie
- supravvalvární – zúžení aorty nad chlopní
 - hypoplazie aorty – difúzní zúžení ascendentní aorty

– Atrézie aorty

- vzácná
- aortální ústí je vazivově uzavřeno a ascendentní aorta je hypoplastická
- často doprovázena jinými malformacemi, zejména hypoplazií levé komory (tzv. syndrom hypoplastického levého srdce)
- při atrézii aortální chlopně teče krev z arteriálního duktů hypoplastickou ascendentní aortou retrogradně a slouží jen k zásobení koronárních arterií, odstupujících těsně nad atrézií
- pro výrazné rozšíření a převahu plicnice se tato vada dříve označovala pseudotruncus pulmonalis

Klinické syndromy související s těmito stavy

– Fallotova tetralogie

- jedna z nejčastějších vrozených srdečních vad
- tvoří ji:
 1. stenóza plicnice
 2. defekt komorového septa
 3. dextropozice aorty (nasedá na defekt septa)
 4. hypertrofie PK
- u této vady je výrazný pravolevý zkrat s těžkou cyanózou a s hypoxickými stavy, neboť zúženou plicnicí přitéká do plic málo krve k okysličení.
- pokud je současně otevřená tepenná dučej, množství krve protékající plícemi se zvyšuje a cyanóza je menší
- podobné hemodynamické zlepšení přináší umělá anastomóza mezi podklíčkovou tepnou a větví plicnice podle Blalocka a Taussigové

– Syndrom hypoplastického levého srdce

- jedná se o nejtěžší vrozenou srdeční vadu, která je ve svém přirozeném průběhu neslučitelná se životem
- těžká hypoplazie levého srdce:
 - levá komora je hypoplastická
 - aortální a mitrální chlopeč jsou stenotické či atretické
 - vzestupná aorta až po oblouk bývá silně hypoplastická
- veškerá srdeční práce je vykonávána pravou komorou, která je hypertrofická
- první dny dítě přežívá jen díky perzistenci tepenné dučeje a perzistujícímu foramen ovale.
- bez okamžité léčby dítě do týdne umírá

– Hypoplázie pravé komory srdeční

- obdoba levostranného postižení
- významně hypoplastická pravá komora, stenotické až atretické pulmonální a trikuspidální chlopeč, současně hypoplastická i plicnice a její větvení

Otevřený ductus arteriosus

- ductus arteriosus, spojující isthmickou část aorty s plicnicí, se u donošeného novorozence uzavírá kontrakcí v prvních dnech po narození a zbyde po něm vazivový pruh
- zůstává otevřen u nedonošených dětí, zejména u dětí trpících RDS
- asi v 80 % jde o izolovanou vadu
- šíře otevřeného duktu je variabilní, od několika mm do 1 cm
- podobně variabilní i délka, od pouhého spojení stěny aorty a plicnice (tzv. adossement), po skutečnou cévu dlouhou až několik cm, někdy aneurymaticky rozšířenou
- směr průtoku krve závisí na poměru mezi odporem v plicním a systémovém řečišti
- i původně levoprávní zkrat vede díky plicní hypertenzi k obrácení na pravolevý (tzv. Eisenmengerův sy)
- predispozice pro infekční endokarditidu

Koarktace aorty

- zúžení aorty v místě aortálního isthmu
- podle rozdílné hemodynamiky a klin. obrazu se rozlišuje koarktace s otevřeným nebo uzavřeným duktem
- **Koarktace s otevřeným arteriálním duktem**
 - má hemodynamiku závislou na vzájemné poloze zúžení a aortálního ústí duktu
 - preduktální (dříve infantilní nebo fetální typ)
 - aorta a arterie z ní odstupující jsou před zúžením normálně zásobeny okysličenou krví
 - ductus arteriosus přivádí pravolevým zkratem venózní krev z plicnice do sestupné aorty, což vede cyanóze dolní poloviny těla
 - bez chirurgického zásahu dochází k srdečnímu selhání v prvních týdnech po narození
 - postduktální
 - otevřeným duktem je umožněn levoprávý zkrat okysličené krve z aorty do plicnice, neboť tlak v aortě před stenózou je vyšší než tlak v plicnici
 - postupně dochází k přetěžování plicního oběhu a ke zvyšování rezistence v plicním řečišti
- **Koarktace s uzavřeným ductus arteriosus (dříve adultní typ)**
 - podle stupně zúžení se projevuje v různém věku
 - v blízkosti uzavřeného duktu je lumen aorty zúžený
 - ascendentní aorta se před překážkou někdy rozšiřuje, LK bývá hypertrofická
 - krevní proud obchází překážku pomocí kolaterál, které se vytvářejí především v povodí aa. subclaviae, aa. mammae, aa. intercostales – krev se nimi dostává do sestupné aorty (pod místo koarktace)
 - krevní tlak v horní polovině těla je vyšší než v dolní, tep na a. femoralis špatně hmatný
 - v tepnách odstupujících před zúžením jsou aterosklerotické změny
 - terapie: resekce stenotického úseku

Malformace srdečních chlopní

- malformovaná chlopeň může být vrozeně zúžená (stenóza), neprůchodná (atrézie), nedomyková (insuficience)
- **Dvojčipá chlopeň aorty**
 - pouze dvě vlna semilunaria
 - nemusí být spojena s funkční poruchou
 - na jejím podkladě může vzniknout infekční endokarditida nebo ve vyšším věku kalcifikovaná aortální stenóza
- **Padákovitá mitrální chlopeň**
 - v LK je vytvořen pouze jeden papilární sval, na nějž se upínají oba chlopenní cípy
 - stenóza vzniká z nemožnosti oddálení obou cípů mitrální chlopně od sebe při komorové diastole
- **Dysplazie trikuspidální chlopně (Ebsteinova malformace)**
 - úpon trojčipé chlopně je posunutý z oblasti anulu apikálním směrem do vtokové části PK
 - jednotlivé cípy jsou abnormálně velké s nedokonalými diferencovanými šlašinkami
 - podklad vrozené insuficience trojčipé chlopně, bývá spojen s defektem v síňovém septu a se stenózou plicnice

Anomálie koronárních tepen

- odstup koronárních arterií z jednoho Valsalvova sinu
 - buď z jednoho Valsavova sinu odstupují obě arterie
 - nebo odstupuje pouze jedna společná arterie, která se až v dalším průběhu dělí na pravou a levou větev
- jedna nebo i obě koronární arterie mohou odstupovat z plicnice
 - při anomálním odstupu levé arterie se rozvíjejí známky ischemie až nekrózy myokardu už v kojeneckém věku, při anomálním odstupu pravé arterie nedochází k výrazným změnám myokardu
 - mezi normálně a anomálně odstupující koronární arterií jsou vytvořeny anastomózy, na jejichž bohatosti závisí závažnost poruchy zásobení myokardu
 - protože po narození poklesne odpor v plicním řečišti, uplatňuje se anomální odstup jedné arterie z plicnice jako levoprávní zkrat. Krev přitékající do myokardu z aorty normálně odstupující koronární tepnou odtéká anomálně odstupující arterií do plicnice
- může být přítomna pouze jedna koronární tepna, která zásobuje celý myokard

Anomálie vyústění plicních žil

- **Anomální návrat plicních žil**
 - = vyústění plicních žil mimo levou síň
 - parciální: anomální vyústění jedné nebo několika žil
 - totální: do LS neústí žádná žíla
 - plicní žíly se mohou vlévat:
 - do povodí dutých žil (supradiafragmatický typ),
 - do sinus coronarius nebo přímo do pravé síně (intrakardiální typ)
 - nebo se dostávají společným kmenem pod bránici a končí v oblasti portálního řečiště (subdiafragmatický typ)
 - při totálním anomálním žilním návratu pravá komora postupně hypertrofuje a okysličená krev se dostává do velkého oběhu pouze nepřímou přes zkratky, nejčastěji defektem v síňovém septu
 - levostranné oddíly jsou kvůli sníženému průtoku krve hypoplastické
- **Cor triatriatum**
 - perzistence embryonálního stavu před vtažením plicních žil do stěny levé síně
 - levá síň je rozdělena membránou na dvě části. Horní část tvoří soutok plicních žil, a s dolní částí pod membránou komunikuje úzkým otvorem

Ostatní anomálie aorty

- anomálie aorty a z ní odstupujících větví mohou vytvářet tzv. cévní prstence, jež obkružují dýchací cesty a jícnem a mohou je závažně komprimovat
- nejčastěji se takto projeví:
 - zdvojení aortálního oblouku
 - pravostranně uložený aortální oblouk
 - či anomální odstup pravé podklíčkové tepny (odstupuje za levou a. subclavia z descendentní aorty a směřuje v zadním mediastinu na kontralaterální stranu, tzv. arteria lusoria)

2. Patologie perikardu

- většinou sekundární poruchy při poruchách srdce nebo okolních orgánů, při systémových chorobách

Nahromadění tekutiny v perikardu

- normálně 30 ml řídké čiré žlutavé tekutiny
- za patologických stavů může dojít k nahromadění nezánnětlivé tekutiny, krve či zánětlivého exsudátu
- hydroperikard:
 - serózní výpotek, nejčastěji
 - transsudát při městnavém srdečním selhávání nebo při hypoproteinémii (renální, hepatální či nutriční příčiny)
 - tekutina se hromadí pomalu, nebývá ji více než 500 ml, nepůsobí výraznější klinické potíže
 - na RTG zvětšený srdeční stín
 - zřídka (při velkém množství výpotku ≥ 1 l) vznikají poruchy diastolického plnění srdce (tamponáda) a je nutná evakuační punkce
- chyloperikard
 - charakter lymfy
 - při nádorech mediastina s obstrukcí ductus thoracicus, nebo obsahuje hojné cholesterolové krystaly (při myxedému)
- hemoperikard:
 - nahromadění čisté krve v perikardu (nutno odlišit od hemoragické perikarditidy!)
 - vniknutí krve: ruptura volné stěny LK při akutním infarktu myokardu nebo ruptura intraperikardiálního úseku kořene aorty při disekci aorty
 - rychle se hromadící krev vyplní perikard a vede k náhlé smrti (tamponáda srdce)
 - množství krve bývá 200-400 ml
 - může být způsoben i iatrogeně (perforací stěny srdce při katetrizaci) nebo krvácením po léčbě akutní perikarditidy antikoagulanty (pelentanizací)

Zánět osrdečníku (pericarditis)

- většinou je neinfekční (aseptický):
- vznik:
 - při transmuralním infarktu myokardu (pericarditis epistenocardiaca)
 - při urémii (pericarditis uraemica)
 - po srdečních operacích s perikardiotomií
 - u systémových poruch pojiva (revmatické horečky a SLE)
 - u zhoubných nádorů
 - po ozařování
 - bez známé příčiny (idiopatická perikarditida)

- infekční:
 - vnik infekčního agens do perikardu: hematogenně, lymfogenně nebo přímým přechodem z okolí
 - infekční agens:
 - viry (coxsackieviry A a B, echoviry)
 - hnisavé mikroby (stafylokok, pneumokok)
 - Mycobacterium tuberculosis a mykózy jsou vzácnější
- typy zánětu:
 - fibrinózní:
 - nejčastější forma
 - je-li současně přítomen i výpotek = serofibrinózní
 - u všech perikarditid aseptických a virových, jako fibrinózní zánět obvykle začínají i hnisavé a TBC perikarditidy
 - na povrchu obou listů perikardu bývá různé množství fibrinu, od sotva patrného zkalení lesku serózní blány až po vrstvu silnou několik mm slepující oba listy perikardu
 - povrch srdce má typický MA vzhled - „chléb s máslem“, histologicky má fibrin charakter amorfni silně eozinofilní hmoty
 - granulomatózní zánět (resp. kaseózní): vznik u tuberkulózy, vzácněji u mykóz
 - hemoragický zánět: bývá u nádorové etiologie a někdy i u etiologie uremické a u chronicky dialyzovaných
- klinický projev: bolest na hrudi, teplota, třecí šelest, změny EKG, důkaz echokardiografií
- hojení perikarditidy:
 - vzniklý exsudát se většinou vstřebá beze zbytku, někdy zanechá na povrchu srdce bělavá ložiska lehké fibrózy – „mléčné skvrny“
 - je-li vrstva exsudátu silnější, dochází k jeho organizaci za vzniku perikardiálních srůstů (adhezí) mezi povrchem srdce a osrdečnickovým vakem. Srůsty jsou ložiskové (pruhovité) nebo difúzní (vazivová obliterace perikardiální dutiny), většinou neomezují srdeční činnost
 - klinicky závažné jsou 2 formy zhojené perikarditidy: adhezní mediastinoperikarditida a konstruktivní perikarditida
 - adhezní mediastinoperikarditida:
 - vznik po hnisavé nebo tbc perikarditidě, po srdečních operacích nebo po ozařování mediastina
 - perikardiální vak je vazivově obliterován a zevní povrch perikardu přirůstá k okolí → srdce pak při systolickém stahu táhne za okolní struktury, a musí proto pracovat se zvýšenou námahou → následek srdeční hypertrofie a dilatace
 - konstriktivní perikarditida:
 - při difúzním srůstu osrdečnicku s vystupňovanou fibroprodukcí
 - srdce je obaleno silnou vrstvou vaziva, tloušťky až 5-10 mm
 - často s dystrofickou kalcifikací, je-li výrazná, tvoří se na povrchu srdce jakýsi krunýř z vápenných plátů = pericarditis petrosa („pancéřové srdce“)
 - vzniká po hnisavém nebo kaseózním zánětu, po ozařování a po srdečních operacích
 - konstrikce omezuje diastolickou roztažlivost – plnění obou komor, zužuje ústí dutých žil do pravé síně a snižuje srdeční výdej. Klinicky se vyvíjí obraz selhávání pravého srdce, s velkým městnáním v oblasti dolní i horní duté žíly
 - konstrikce neumožňuje hypertrofii a dilataci, proto srdce nebývá příliš zvětšené

3. Patologie endokardu (bakteriální a abakteriální endokarditidy a jejich následky, věkové změny na chlopních)

Bakteriální endokarditidy

Infekční endokarditida

- zánět endokardu charakterizovaný tvorbou infekčních vegetací (trombus s mikroorganismy) na chlopňovém a nástěnném endokardu
- vyvolávajícím agens mohou být: bakterie (streptokoky, stafylokoky, enterokoky, pneumokoky...), rickettsie, mykózy (Candida, Aspergillus...)
- podmínkou vzniku infekční endokarditidy je přítomnost bakterií v krvi (bakteriemie), jejímž zdrojem může být infekce jinde v těle, předcházející operace, extrakce zubu, instrumentální vyšetření (katetrizace, cévkování), i.v. narkomanie apod.
- infekce vzniká na terénu neutropenie, imunodeficientních stavů, imunosuprese a intravenózní narkomanie
- infekční agens z krve se usadí na chlopni, vede k poškození endotelu, které iniciuje vznik trombu, ve kterém se mikroorganismy ochotně množí
- organismus na infekci reaguje lokálním hnisavým zánětem, jak v samotné vegetaci, tak v přilehlé chlopni a jejím okolí
- klinicky se infekční endokarditida dělí do dvou typů:
 - subakutní - způsobena méně virulentními organismy (streptokoky)
 - postihuje chlopně předem změněné – degenerativní chlopenní vady, porevmatické změny, vrozené srdeční vady
 - provleklý, nespecifický průběh (měsíce)
 - nedochází k výraznému poškození chlopní, jeví známky hojení
 - umožňuje přežití při vhodné terapii
 - akutní - způsobena silně virulentními organismy (stafylokoky)
 - postihuje i normální chlopně
 - prudký septický průběh
 - vzniká nekróza přilehlé tkáně chlopně s její destrukcí, zánět může procházet do okolí
 - vede ke smrti (během dnů až týdnů)
- MI: infekční vegetaci tvoří trombus tvořený fibrinem, trombocyty s různou příměsí erytrocytů, mikroorganismů a zánětlivých buněk (převážně neutrofilů)
- MA: vegetace nepravidelného tvaru, velikosti několika mm až 2-3 cm, hnědočervené, křehké, lokalizovány jsou obvykle na vtokové ploše chlopně při volném okraji
 - 90% v levém srdci, častěji na mitrální než aortální chlopni, méně často na obou. V pravém srdci výjimečně, obvykle je postižena patologicky nezměněná trikuspidální chlopeň - v pravém srdci především u i.v. narkomanie a při dlouhodobě zavedeném katetru do pravého srdce.
 - subakutní – protože je způsobena méně virulentním organismem a vzniká většinou na vazivově ztlustělé chlopni – k destrukci chlopně nedochází, nebo jen v malé míře
 - akutní – silně virulentní mikrob působí na normální chlopeň, často dojde k její destrukci – ulceraci či perforaci cípů, nebo rupturám šlašinek
 - hojení (po ATB terapii) probíhá organizací vegetace granulační tkáně, zůstane po ní vazivový výrůstek, často kalcifikovaný

- komplikace
 - srdeční:
 - porušení funkce chlopní - nedomykavost (z jejich destrukce) nebo stenóza ústí (způsobená objemnými vegetacemi)
 - poškození myokardu -jednak vlastním agens (přímý přechod z vegetace nebo cestou věnčitých cév – septická abscedující myokarditida), jednak jeho toxiny
 - následkem šíření infekce může být i hnisavá perikarditida, postižení srdce v celku vede k městnavému selhávání
 - mimosrdeční:
 - způsobeny embolizací fragmentů vegetace, centrální pyémii a příčinami imunologickými
 - levostranná embolizace do systémových tepen, pravostranná do plic
 - jsou-li emboly sterilní (blandní) nebo obsahují-li jen málo virulentních organismů → vznik infarktů v postižených částech (mozek, ledviny, slezina, končetiny, ev. plíce)
 - jsou-li emboly septické → vznik infikovaných (zhnisaných) infarktů (abscesů)
 - projevem centrální pyémie (hl. u zlatého stafylokoka) je vznik mnohočetných drobných metastatických abscesů v nejrůznějších orgánech – tzv. embolické abscesy
 - v 100% případů vznikají v krvi imunokomplexy → uložení do stěn drobných cév, kde působí fibrinoidní nekrózu a zánětlivou infiltraci (vaskulitidu) a nejrůznější projevy: artritidy, glomerulonefritidy, purpuru, tzv. fenomén třísek pod nehty, při postižení větších tepen (př. v mozku → trombózy nebo zánětlivá aneuryzmata, s možností ruptury a krvácení)
 - orgánové komplikace:
 - neurologické projevy (až 30%): hnisavá meningitida, abscesy mozku, malacie a parenchymatózní nebo subarachnoideální krvácení
 - postižení ledvin: embolické infarkty, mnohotné metastatické abscesy a změny z poškození imunokomplexy (fokální nebo difúzní glomerulonefritida s nefrotickým syndromem či ledvinovým selháváním)
- klinický průběh:
 - subakutní forma – nenápadný začátek a dlouhodobý, často necharakteristický (chřipkovitý) průběh s příznaky, které bezprostředně neukazují na onemocnění srdce (subfebrilie, slabost, ztráta hmotnosti, anemizace, splenomegalie, hematurie, někdy orgánové projevy z embolizace)
 - akutní – prudký začátek a bouřlivý průběh se septickými horečkami, zimnicí, splenomegalií a anémií. Nově vzniklý šelest s měnlivým průběhem – důsledek insuficience/stenózy chlopní
 - vegetace lze prokázat USG
 - 1/3 zemře, 1/3 se vyhojí s reziduálním defektem a 1/3 bez defektu

Nebakteriální endokarditidy

Revmatická endokarditida

- revmatická horečka
 - akutní nehnisavý, imunitně podmíněný systémový zánět, postihuje především děti.
 - vzniká několik týdnů po infekci beta-hemolytickým *Streptococcus pyogenes* (obvykle faryngitida nebo tonzilitida).
 - nejde o přímý infekční vliv streptokoka (tkáňové změny při revmatické horečce jsou sterilní), ani o poškození jeho toxinů. Podkladem je zkřížená reaktivita protilátek proti M-proteinu pouzdra streptokoků s některými autoantigeny
 - postihuje především srdce (pancarditis), velké klouby (arthritis), mozek (chorea minor), kůži a podkoží
 - nejzávažnější je postižení srdce (pro možnost komplikací – vznik porevmatických chlopenních vad a rozvoj infekční endokarditidy), zatímco poškození kloubů odezní obvykle bez následků – „revmatická horečka klouby lůže, srdce hryže“

Akutní revmatické postižení srdce se projevuje akutním zánětem všech tří jeho vrstev = pancarditis

- perikard – pericarditis serosa nebo serofibrinosa
- myokard – revmatická myokarditida
 - charakteristickou lézí jsou tzv Aschoffovy uzlíky. Jde o ložiska fibrinoidní nekrózy kolagenních vláken. Ložiska jsou mnohočetná, oválného nebo vřetenitého tvaru, lokalizovaná v intersticiálním pojivu podél drobných intramyokardiálních cév, ve vazivových septech a v nástěnném endokardu.
 - kolem nekrózy se hromadí nejprve polynukleáry, později modifikované makrofágy - jde jednak o Aschoffovy buňky (větší, bazofilní plazma, 1-3 jádra), jednak o Aničkovy buňky (menší, jádro s centrálně kondenzovaným chromatinem)
 - Aschoffovy uzlíky jsou diagnostické pro revmatickou myokarditidu, mohou však přetrvávat i po řadu let po akutní atace, nežli se vazivově změní v drobné perivaskulární jizvy
- endokard – revmatická endokarditida (valvulitis)
 - postihuje chlopně vystavené vysokému tlaku krve – mitrální a aortální, vzácně trikuspidální, ojediněle pulmonální
 - podél volných okrajů se tvoří drobné (1-2 mm) bradavčité vegetace, hlavně z fibrinu (endocarditis verrucosa) Neobsahují žádné mikroorganismy.
 - chlopně jsou pod vegetacemi edematózní, více vaskularizované, v intersticiu probíhá akutní fibrinózní zánět s ložiskovou nekrotizací

Chronické revmatické postižení srdce

- postižení ve formě chlopenních vad, objevuje se dlouho po revmatické karditidě, minimálně za 10 let
- zejména jizevnatá deformace chlopní, vznikají jako důsledek hojení fibrinoidních nekróz. Poškozené tkáně jsou hojeny granulační tkání, která se následně jizví
- základní změnou je fibrohyalinní ztlustění chlopní
- srůsty komisur, zkrácení (retrakce) cípů, dystrofická kalcifikace. Následkem je ztráta elasticity a deformace chlopně s poruchou její funkce
- základní chlopenní vady – stenóza, insuficience, nebo kombinace obou
- ztlustění mitrálních cípů dává zúženému ústí typický „vzhled kapřích úst“
- šlašinky mohou být ztlustělé, zkrácené a vzájemně srostlé
- chlopenní vada ohrožuje nemocného dekompenzací srdce, embolizací z nástěnných trombů a infekční endokarditidu, která nasedá na poškozenou chlopeň

Nebakteriální trombotická endokarditida

- dříve marantická endokarditida, spíš než o endokarditidu se jedná o chlopenní trombózu
- vznik sterilních trombotických vegetací na srdečních chlopních, nejčastěji na mitrální
- vegetace je jedna nebo vícečetně, 2-10 mm, bradavičitého vzhledu, křehké konzistence
- tvoří se na jinak normální chlopni
- makroskopicky se může podobat inf. endokarditidě, ale nevykazuje žádné známky zánětu, jak ve vegetaci, tak v chlopni
- vznik vegetací je projevem hyperkoagulačního stavu, časté současné žilní tromby a plicní embolizace
- vzniká u generalizovaných zhoubných nádorů (především adenokarcinomů GIT), chronické tromboembolické nemoci, chronických nefropatiích s urémií, CHOPN
- spolu s žilními trombózami a DIC je řazena mezi krevní paraneoplastické syndromy
- nepůsobí žádné místní srdeční projevy, prakticky jedinou komplikací je embolizace z levého srdce do systémových tepen (vznik infarktů – mozek, slezina, ledviny)

Libmanova-Sacksova endokarditida (atypická verukosní endokarditida)

- imunitně podmíněná endokarditida
- provází systémový lupus erythematosus
 - autoimunitní onemocnění, při kterém se tvoří různé typy protilátek, především proti jaderným autoantigenům (ds-DNA, RNA, histony...)
 - ukládají se imunokomplexy a působí poškození různých tkání (imunopatologická reakce III. typu), vč. endokardu)
 - postižení ledvin, kloubů, kůže, hematologické, neurologické poruchy
- zánětlivé změny nacházíme v celém srdci - serózní perikarditida, lymfocytární myokarditida, nebakteriální verukózní endokarditida chlopní (Libman-Sacksova endokarditida)
- tvorba drobných (1-3mm) bradavičnatých výrůstků na kterékoliv ploše cípů (vtokové + výtokové).
- MI tvořeny především destičkami a fibrinem
- vznikají na podkladě reakce imunokomplexů s buňkami imunitního systému

Další patologické změny endokardu

Prolaps mitrální chlopně

- zvláštní chlopenní abnormalita, charakterizovaná zvětšenými, „vytahanými“ cípy mitralis, které se v době systoly padákovitě vyklenují do levé síně
- šlašinky jsou nápadně tenké a elongované, současně dilatace anulus fibrosus
- ve 20-40% je obdobně změněna i trikuspidální chlopeň
- jako druhotní změna (následkem regurgitace krve a tření struktur o sebe) bývá chlopeň vazivově ztlustělá, takže může připomínat revmatické poškození. Nikdy však nejsou srostlé komisury a v chlopni nedochází ke kalcifikaci.
- MI: nejnápadnější změnou v cípech i ve šlašinkách je zmnožení hlenovitých hmot (kyselých mukopolysacharidů) na úkor normálního vaziva = myxoidní degenerace
- etiologie i patogeneze je neznámá, jedná se zřejmě o poruchu kardiovaskulárního pojiva vrozenou, či získanou
- postižená chlopeň ztrácí mechanickou odolnost a stává se nedomykavou

Věkové změny na chlopních

- určité patologické změny srdce jsou specifické pro vysoký věk
- příčina není známa – zřejmě projevy stárnutí a opotřebování struktur srdce z vlivů:
 - mechanických – krevní tlak, opakovaný ohyb chlopní
 - biochemických – hypercholesterolémie, hyperkalcémie
 - imunologických

Kalcifikace aortální chlopně

- proces začíná v bázi chlopenních cípů
- kalcifikací s věkem přibývá a zvětšují se – maximum jich je na výtokové (aortální) ploše chlopně, směrem do Valsavových sinusů
- inkrustované cípy se stávají rigidními, méně pohyblivými, v těžších případech dochází k zúžení aortálního ústí

Kalcifikace prstence mitrální chlopně (anulární kalcifikace)

- tvoří se v úhlu mezi mitrální chlopní a stěnou levé komory, tj. pod místem úponu chlopně – submitrálně
- proces začíná a je nejvýraznější v oblasti zadního cípu
- jde nejprve o drobné vápenné uzlíčky či hřebínky, později však vznikají pod mitralis větší uzel až souvislý vápenný prstenec průměru i více než 10mm
- vlastní chlopeň však bývá normální
- funkční projev těžších forem:
 - mitrální insuficience – ze snížené pohyblivosti chlopenního aparátu
 - vzácněji mitrální stenóza – zúžení ústí objemem prstence
- kalcifikace mohou pronikat i do myokardu LK či septa komor – poškodí-li převodní systém, vzniká blokáda síňokomorového vedení
- klinická dg – přispívá RTG a echokardiografie
- léze je častější u žen než u mužů
- kalcifikace aortální chlopně a anulární kalcifikace se často vyskytují současně
- v patogenezi obou se často uplatňují:
 - zvýšení tlaku v LK (např. u systémové hypertenze, aortální stenózy, hypertrofické kardiomyopatie)
 - diabetes mellitus
 - hypercholesterolémie
 - =faktory, které jsou rizikové i pro vznik aterosklerózy – 1) i 2) považovány za choroby blízké ateroskleróze

Senilní amyloid srdce

- 85% výskyt u osob starších 75 let
- probíhá pod obrazem restriktivní kardiomyopatie
- většinou jen velmi malá depozita, lokalizovaná subendokardiálně v obou síních (izolovaný síňový amyloid), prokazatelná jen speciálními histologickými barveními (saturnová červeň, kongočerveň)
- bílkovinný prekursor izolovaného síňového amyloidu – síňový natriuretický peptid
- izolovaný síňový amyloid pravděpodobně hraje roli v patogenezi fibrilace síní
- u 3% starších osob postižen i myokard komor (systémový srdeční amyloid)
 - dochází k srdečnímu selhávání
 - bílkovinný prekursor – transthyretin (prealbumin)

4. Patologie ischemické choroby srdeční

- skupina příbuzných patologických stavů, jimž je společná ischemie myokardu, z nepoměru mezi poptávkou srdečního svalu po okysličené krvi a její dodávkou věnitými tepnami
- nepoměr způsoben:
 1. zvýšenou potřebou myokardu (tachykardie nebo hypertrofické srdce)
 2. snížené množství kyslíku v krvi (vrozené cyanotické srdeční vady, těžké anémie, otravy CO, náhle vzniklé hypotenze – šok, těžké plicní choroby)
 3. snížený přítok krve koronárními arteriemi, zúženými až uzavřenými sklerotickými pláty
- podle rychlosti vývoje a závažnosti stavu 4 typy:
 - angina pectoris
 - infarkt myokardu
 - chronická ICHS
 - náhlá koronární smrt
- projevem ICHS předchází několik desetiletí dlouhé klinicky němé období, během něhož se koronární tepny pozvolně zužují. ICHS je pozdní manifestací koronární aterosklerózy (pravděpodobně začíná již od narození)

Patogeneze

- nejdůležitější faktor = koronární ateroskleróza
- tíže sklerózy je dána procentem zúžení průsvitu tepny:
 - I. stupeň - do 25%
 - II. stupeň - 26-50%
 - III. stupeň - 51-75%
 - IV. stupeň - 76-100%
- klinicky významný je stupeň IV., v případě hypertrofie levého srdce (např. při aortální stenóze nebo systémové hypertenzi) dochází k tzv. *relativní koronární insuficienci* i při menším stupni stenózy, neboť hypertrofický myokard má vyšší metabolické nároky
- uzávěry se vyskytují více v levé koronární tepně (zde nejčastěji v prvních 2 cm průběhu RIVA a RC) než v pravé (zde nejčastěji v první a třetí třetině jejího průběhu)
- větší koronární arterie mají charakter arterií konečných, tj. uzávěr normální tepny vede k ireverzibilnímu poškození (nekróze) zásobované oblasti myokardu
- existují sice anastomózy mezi jednotlivými zásobovanými oblastmi, ty mají však u zdravých jedinců příliš malý průsvit na to, aby mohly dostatečně zásobit ložisko náhle vzniklé ischemie
- srdce si jako kompenzační mechanismus proti ischemii vytváří kolaterální oběh, který je schopný přivádět krev i do oblastí za stenózou nebo uzávěrem. Stimulem pro vznik funkčních kolaterál je hypoxie myokardu (chronická ischemie) při pomalu (měsíce až léta) skleroticky se zužujícím řečišti
 - intrakoronární – spojky mezi větvemi jedné koronární arterie (pravé nebo levé)
 - interkoronární – spojky mezi pravou a levou koronární arterií
 - extrakoronární – spojky mezi koronárními arteriemi a extrakardiálními tepnami (aa. bronchiales, aa. thoracicae internae)
- existenci kolaterál si vysvětlujeme, proč v některých případech ani úplný uzávěr tepny plátem není provázen infarktem; resp. proč někdy při obdobném sklerotickém uzávěru mohou být projevy na myokardu u jednotlivých pacientů někdy velmi odlišné

Cévní zásobení myokardu

- levá arterie se po krátkém průběhu dělí na
 - ramus interventricularis anterior (RIVA) - běží v sulcus interventricularis anterior až k srdečnímu hrotu, zásobuje přilehlou část předních stěn pravé a levé komory a přední část mezikomorového septa
 - ramus circumflexus (RC) - běží v sulcus coronarius (atrioventricularis) sinister, zásobuje zevní a část spodní stěny levé komory a levou síň
- pravá koronární arterie běží v sulcus coronarius (atrioventricularis) dexter, zásobuje část přední stěny pravé komory, pravou síň a zadní stěnu pravé komory, většinou vydává
 - ramus interventricularis posterior - běží v sulcus interventricularis posterior, zásobuje část spodních stěn pravé a levé komory a zadní a dolní část interventrikulárního septa

- obě koronární arterie se podílejí na zásobení interatriálního a interventrikulárního septa a m. papillaris anterior PK a m. papillaris posterior LK
- zásobení uzlů převodního systému:
 - nodus sinuatrialis – a. nodi sinuatrialis (a. principalis atrialis dextra) – v 60 % z pravé koronární tepny
 - nodus atrioventricularis – a. nodi atrioventricularis (r. septi fibrosi, Haasova arterie) – v 90 % z pravé koronární tepny
- na ischemii jsou nejvíce náchylné:
 - subendokardiální myokard – malé množství koncových úseků tepen, které se větví směrem z epikardu k endokardu, ale možnost difuze kyslíku přímo z krve uvnitř srdečních dutin
 - papilární svaly – zásobeny konečnými větvemi tepen

Angina pectoris

- klinický syndrom - záchvatovitá (paroxysmální) bolest, svírání na hrudi – retrosternálně či prekordiálně, často vyzařování bolesti LHK nebo do krku
- bolest je způsobena reverzibilní ischemií myokardu, která nestačí vyvolat infarkt
- v patogenezi kombinace faktorů
 - ze strany koronárních tepen fixní stenotické léze či akutní změny plátu, vazospasmus a aglutinace destiček
 - ze strany myokardu je to zvýšená potřeba

Stabilní angina pectoris (námaňová)

- vzniká při zátěži, např. rychlé chůzi, častěji ráno a v zimě
- záchvat trvá krátce (do 15 minut) a ustupuje v klidu, rychleji po nitroglycerinu
- příčinou ischemie je zvýšená potřeba kyslíku myokardem (tachykardie) při nedostatečném přitoku větvitými tepnami s fixními stenózami
- hypoxii trpí převážně subendokardiální vrstvy myokardu LK – proto je na EKG obraz deprese ST
- k nekrotickým nedochází

Prinzmetalova angina pectoris (variantní)

- vzniká v klidu, způsobena krátce trvajícím spazmem koronární tepny, většinou nasedajícím na fixní stenózu
- spasmus může odeznít spontánně, či po užití nitroglycerinu, a trvá-li delší dobu, může vést k rozvoji infarktu myokardu
- dochází k transmurní ischemii, na EKG se projevuje elevací ST (jako u infarktu)

Nestabilní angina pectoris (progresivní)

- charakterizována větší četností záchvatů, které vznikají i v klidu
- bolest je intenzivnější a má delší trvání
- příčinou ischemie je náhlé snížení přívodu koronární krve při akutně vzniklé změně plátu
- nejtěžší forma AP, ve spektru ICHS leží mezi stabilní AP a infarktem myokardu
- morfologicky – ruptury sklerotických plátů, tvorba destičkových trombů
- protože je ischemie těžší, dochází ke vzniku drobných nekrotických subendokardiálního myokardu
- na EKG mohou být přítomny deprese ST, nejsou ale přítomny elevace ST a nejsou zvýšené kardioenzymy

Infarkt myokardu

- nejdůležitější forma ICHS
- jde o ložisko akutní ischemické nekrózy myokardu
- základním mechanismem vzniku je ruptura aterosklerotického plátu koronární tepny s následným vznikem nástěnné a posléze obturující trombózy. Vzácně neaterosklerotické příčiny stenózy – koronární embolie (z vegetací při endokarditidě), přechod disekce aorty na koronární tepnu, vzácně koronární vaskulitidy, či vrozené malformace tepen
- v rozvinutých zemích je nejčastější příčinou smrti
- ireverzibilní poškození buněk myokardu (nekróza, infarkt) vzniká po 15-20 min těžké akutní ischemie
- podle původu, morfologie a klinického významu rozlišujeme transmurní (Q infarkt) a subendokardiální (non-Q) infarkt

Transmurální infarkt (Q-infarkt, STEMI)

- častější a závažnější
- postihuje vždy LK, včetně mezikomorového septa, zasahuje i přilehlé oblasti PK a síní (izolovaný infarkt PK prakticky neexistuje)
- postihuje alespoň 3/4 tloušťky stěny LK a má více než 2,5 cm v příčném rozměru
- vzniká trombotickým uzávěrem koronární tepny, na podkladě fisurace nebo zvředovatění sklerotického plátu
- po uzávěru přežívají buňky myokardu zhruba 20 minut, se schopností úplné úpravy při obnovení dodávky kyslíku
- po 20 min začíná nekróza → postupuje od endokardu k epikardu a od centra do periferie ischemizovaného povodí, tento postup trvá 4-12 hod (většinou 6 hod)
- i při transmuralní nekróze zachována tenká vrstva myokardu těsně pod endokardem (difúze kyslíku z krve v lumen komory) a tenká vrstva subepikardiálně (kolaterály z epikardu)
- na EKG elevace ST úseku

Subendokardiální infarkt (non-Q infarkt, NSTEMI)

- postihuje vnitřní třetinu až polovinu stěny LK
- vzniká při neúplném nebo krátce trvajícím uzávěru (např. při časně provedené reperfuzi)
- má formu buď jednoho souvislého ložiska, nebo mnohočetných drobných nekrotických – cirkulární subendokardiální infarkt
- bez ST elevace
- oba typy infarktu mohou vzniknout opakovaně – v intervalu týdnů až let
- místo postižení je závislé na lokalizaci tepenného uzávěru
 - r. interventricularis anterior levé koronární arterie (40-50% všech případů)
 - infarkt přední stěny levé komory a přední části mezikomorového septa – přední infarkt
 - infarkt apikální oblasti
 - uzávěr pravé koronární arterie (30-40% případů)
 - infarkt zadní části LK, zadní části septa, příp. i část PK – spodní (diafragmatický) infarkt
 - uzávěr r. circumflexus levé koronární arterie (15-20%):
 - infarkt boční a části zadní stěny – laterální, ev. posterolaterální infarkt
 - myokard převodního systému bývá postižen při uzávěru r. interventricularis ant. (pravé Tawarovo raménko a přední větve levého raménka), při uzávěru pravé koronární arterie (atrioventrikulární uzel a zadní větve levého raménka)
- přesná lokalizace infarktu i jeho rozsah jsou různé – dáno individuálními odlišnostmi v anatomickém uspořádání koronárního řečiště a v rozsahu kolaterál
- podle rozsahu postižení myokardu LK rozlišujeme infarkty:
 - velké (více než 30% LK)
 - střední (10 – 30%)
 - mikroskopické (méně než 10%)
- myomalacie: je-li ischemie lehčí, nedochází k infarktu, zanikají buňky myokardu, ale buňky intersticia (mezenchymového původu) přežívají

makroskopický vzhled infarktu myokardu

18 – 24 hodin	bledost či cyanóza myokardu, ztenčení stěny levé komory v místě ložiska
3 – 5 dnů	plně rozvinutá koagulační nekróza – žluté ložisko s hemoragickým lemem
1 týden	od periferie ložisko šedne (náhrada nekrotického myokardu granulační tkání)
6 – 8 týdnů	úplná jizevnatá přeměna

mikroskopický vzhled infarktu myokardu

4 – 8 hodin	ztenčení, protažení a zvlnění mrtvých kardiomyocytů (tahem okolní živé svaloviny), edém intersticia
12 – 24 hodin	koagulační nekróza – vzestup eozinofilie cytoplasmy, karyolýza (zblednutí jádra) nebo pyknóza (svrašťování a ztmavnutí jádra), následně jsou buňky změněny na ve svrašťelé bezjaderné útvary, bez příčného pruhování, silně eosinofilní
24 hodin	neutrofily v okolí nekrózy (nejvíce 2. – 3. den)
3. – 7. den	rozpad mrtvých buněk, příliv makrofágů do infiltrátu
5. - 7. den	tvorba granulační tkáně (vlásečnice s endoteliemi, fibroblasty a řídce lymfocyty)
6 týdnů	granulační tkáň se změní v pevnou kolagenní jizvu

- klinický obraz
 - začátek náhlý - krutá bolest za sternem nebo nad srdcem, časté vyzařování do levé ruky nebo do dolní čelisti, studené pocení, bledost, nauzea, zvracení a dušnost. U 20% atypické až nenápadné symptomy (tzv. němý infarkt)
 - na EKG se první změny projeví po 30-120 sek. – elevace či deprese ST úseku, vznik arytmii
 - po 5-20 min – v krvi detekovatelné kardioenzymy, uvolněné z nekrotického myokardu
 - troponin T a I – nejcitlivější, nejspecifičtější – vystoupí během pár hodin, přetrvávají cca 10 dní
 - MB frakce kreatinkinázy (CK-MB), laktátdehydrogenáza (izoenzym LD1), myoglobin
 - poruchy perfuze a funkce myokardu detekovatelné na USG (s dopplerem)
 - 25% umírá záhy, z těch, co se dostanou do nemocnice, má 10-20% nekomplikovaný průběh a 80-90% má různé komplikace (arytmie- extrasystoly, tachykardie, fibrilace a síňokomorové i raménkové bloky, městnavé selhávání LK – edém plic, kardiogenní šok – při nekróze více než 40% myokardu LK, ruptury, trombembolie)
 - terapie spočívá v časně intervenci v podobě koronarografie s odstraněním trombu (trombektomie) či rozpuštěním trombu (trombolýza), často následovanou balónkovou angioplastikou, či implantací stentu (tzv PCI – perkutánní koronární intervence), ideálně do 1 hod. po vzniku obtíží. Farmakologicky antiagregancia a antikoagulancia, betablokátory
- komplikace:
 - Pericarditis epistenocardiaca:
 - fibrinózní nebo serofibrinózní zánět perikardu
 - lokalizovaný nad ložiskem transmurálního infarktu, nebo difúzní
 - objevuje se 2-3 den
 - projev: třecí šelest
 - hojí se buď bez následků, nebo se vznikem perikardiálních srůstů
 - Nástěnné (murální) tromby:
 - tvoří se v dutině LK na endokardu poškozeném ischemií
 - možný zdroj systémové embolizace
 - organizací vznikají vazivová ztlustění endokardu
 - Aneuryzma LK:
 - vzniká vyklenutím stěny nad zevní reliéf srdce při rozsáhlém transmurálním infarktu
 - oslabená nekrotická svalovina je vydouvána nitrokomorovým tlakem
 - v časném stadiu je stěna výdutě tvořena ztenčeným nekrotickým myokardem – akutní aneuryzma
 - přežije-li pacient, infarkt se hojí jizvou a stěna výdutě je pak vazivová, někdy s dystrofickou kalcifikací – chronické aneuryzma
 - akutní aneuryzma má tendenci k ruptuře, chronické aneuryzma obvykle nepraskají, ale v jejich dutině se proudění krve mění na turbulentní – vznik nástěnných trombů
 - vznikají častěji při anteroseptálních a hrotových infarktech
 - Infarkt papilárních svalů:
 - přední i zadní papilární sval LK může propadnou nekróze, je-li infarkt v přilehlé stěně
 - hrozí nebezpečí ruptury papilárního svalu
 - nedojde-li k ruptuře, nekróza se jizví a papilární sval se mění ve vazivový pruh, ztrácí se tak opora mitrální chlopně a vzniká mitrální nedomykavost
 - Ruptura myokardu:
 - zeslabená nekrotická svalovina může prasknout působením nitrokomorového tlaku, téměř vždy smrtelné následky
 - nejčastěji ruptura volné stěny LK s náhlým krvácením do perikardového vaku - vznik tamponády srdce
 - proděravění septa komor vede k levo-pravé komunikaci a akutnímu přetížení PK
 - přetržení papilárního svalu LK má za následek těžkou mitrální insuficienci
 - k rupturám dochází nejčastěji během prvních čtyř dnů infarktu
 - Funkční komplikace:
 - poruchy srdečního rytmu – komorové extrasystoly, komorové tachykardie, fibrilace komor
 - poruchy hemodynamiky – hypotenze, kardiogenní šok

Chronická ischemická choroba srdeční

- většinou starší osoby s anamnézou anginy pectoris, nebo prodělaného IM
- myokard je dysfunkční, je redukována koronární rezerva (schopnost myokardu zvýšit průtok koronárními tepnami), pozvolna dochází k rozvoji srdečního selhání nejprve LK a později i PK
- MA je srdce hypertrofické, dilatované
- v myokardu jsou četné disperzní drobné jizvy – myofibrózy, nebo souvislá jizva po infarktu
- koronární tepny jsou skleroticky stenozované, většinou všechny tři hlavní větve
- nebezpečí akutního infarktu nebo náhlá smrt
- prognózu je možné zlepšit chirurgickou (bypass), či endovaskulární (perkutánní – PCI) revaskularizací myokardu

Náhlá koronární smrt

- neočekávané úmrtí z koronárních příčin během 1 hodiny od začátku akutních symptomů
- obvykle jde o obraz náhlého kolapsu doma, na ulici apod. – tzv. vteřinová smrt, bez projevů akutního infarktu
- příčinou je arytmie – fibrilace komor, která se objeví jako komplikace akutního IM, nebo chronické ICHS. Vyvolávajícím faktorem není převodní systém, ale elektricky nestabilní ischemický myokard
- při pitvě se nachází na koronárních tepnách i na myokardu obdobný obraz jako u chronické ICHS, avšak s akutními změnami plátu – ruptura, destičkové tromby nebo krvácení do plátu

5. Myokarditidy, kardiomyopatie

Myokarditidy

- zánět srdečního svalu, izolovaný nebo spojený se zánětem jinde v těle
- charakteristickými rysy jsou buněčný infiltrát a nekrózy přilehlých svalových vláken
- nepříliš časté onemocnění, postihuje hlavně děti, dospívající a mladší dospělí, většina případů se vyhojí bez následků, někdy rychle progreduje a vede ke srdečnímu selhání i ke smrti
- etiologie:
 - infekční – viry, bakterie, mykózy, rickettsie, protozoa
 - neinfekční - poléková přecitlivělost, systémové choroby pojiva (např. revmatická horečka, SLE), transplantační rejekce
 - idiopatické – příčina neznámá – Fiedlerova, obrovskobuněčná
- může vzniknout téměř při každé infekční chorobě, jako oportunitní infekce přichází u osob se sníženou imunitou
- **Virové myokarditidy:**
 - hlavně adenoviry a enteroviry (poliomyelitis, chřipka), coxsackieviry skupiny B (alternativní myokarditis), předchází jim někdy katar HCD
 - virový původ lze prokázat sérologicky (vzestup titru protilátek); PCR (průkaz virové RNA/DNA) v biotických vzorcích
 - patogeneze virové myokarditidy:
 - přímé poškození buněk virem (cytopatogenní efekt) v první fázi
 - v pozdějších fázích se uplatňují také mechanismy imunologické (autoimunitní)
 - část virových může přecházet do dilatační kardiomyopatie
- **Bakteriální myokarditidy:**
 - většinou následek septikémie (nejč. stafylokok) při infekční endokarditidě (rvmatická myokarditida)
 - charakter embolických abscesů v srdečním svaly
 - nově se objevuje myokarditida při spirochetóze lymeské choroby – borelióze
- **Mykotické myokarditidy:**
 - hlavně kandidové, vznik zejména u imunosuprimovaných osob
- **Protozoární myokarditidy:**
 - toxoplazmóza (zejména u AIDS) a Chagasova nemoc (Trypanosoma cruzi) – v J. Americe
- makroskopický popis u všech forem obdobný:
 - myogenní dilatace všech dutin je srdce zvětšené, kulovitěho tvaru
 - myokard je chabé konzistence, bledý či skvrnitý
 - u virových zánětů je obvykle současně postižen i perikard – myopericarditis
- MI: degenerativní změny či nekróza kardiomyocytů, zánětlivý infiltrát
 - buněčné složení zánětlivého infiltrátu je různé v závislosti na etiologii:
 - viry, imunitně podmíněné, toxické, borelióza - lymfocyty
 - bakterie - neutrofily

- Fiedlerova myokarditida, parazitární - eozinofily
- obrovskobuněčná myokarditida - obrovské vícejaderné buňky, pravděpodobně myogenního původu
- postižení myokardu nemusí být difuzní, může se vyskytovat pouze ložiskově a v různých místech může mít různou intenzitu
- specifický obraz má revmatická myokarditida (Aschoffovy uzlíky) a sarkoidóza (epiteloidní granulomy s obrovskými mnohojadernými buňkami)
- klinický průběh:
 - lehký, asymptomatický, nevýrazné změny na EKG
 - nebo těžší, akutně vzniklé městnavé selhávání + arytmie
 - Fiedlerova myokarditida – rychlý a často smrtelný průběh, postihuje mladé osoby, častěji muže
- pokud pacient přežije, změny v myokardu se buď zcela vyhojí, nebo zanechají mnohočetné disperzně rozptýlené drobné jizvy (myofibróza). U rozsáhlého postižení může vést k městnavému srdečnímu selhání či náhlé smrti

Kardiomyopatie

- definovány jako onemocnění myokardu spojené s dysfunkcí srdce
- lze je rozdělit na:
 - primární – omezené na myokard
 - sekundární – v rámci systémových onemocnění
- mohou být geneticky podmíněné nebo získané
- etiologie – virové infekce (coxsackie viry, echoviry, EBV), poruchy autoimunity, toxické působení endogenního nebo exogenního původu
- dělení kardiomyopatií podle morfologických a funkčních změn – dilatační, hypertrofická, restriktivní

Dilatační kardiomyopatie

- chronické onemocnění myokardu charakterizované dilatací srdečních oddílů, provázené systolickou dysfunkcí LK či obou komor
- postiženy osoby středního věku, muži 3x častěji, častější u černochů
- až třetina má familiární výskyt – obvykle AD dědičnost, vzácně dědičnost vázaná na X chromozom
- etiologie:
 - chronická virová onemocnění myokardu provázená poškozením kardiomyocytů – nejčastější
 - autoimunitní reakce na virová onemocnění
 - familiární a genetické faktory – mutace genů vázaných ke struktuře a funkci jaderné membrány, cytoskeletu a sarkoplazmatického retikula. Typicky u X-vázaných svalových dystrofií způsobených mutací genu pro dystrofin
- alkoholická KMP – nejčastější toxické poškození myokardu. Typicky postihuje muže kolem 40 let, užívající dlouhodobě > 80g alkoholu denně. Uplatňuje se přímá toxicita alkoholu – inhibují interakci vápníku a myofilament, membránový transport i funkce mitochondrií.
- peripartální KMP – příčina není známa, objevuje se vzácně u těhotných v posledním měsíci těhotenství, nebo v prvních měsících po porodu. Častěji se objevuje u mnohočetných gravidit, u multipar a žen starších 30 let. Vysoká mortalita – 30-50%

- MA:
 - dilatace všech srdečních oddílů. Srdce je zvětšené, kulovitého tvaru. Komory jsou hypertrofické, hmotnost kolem 500-700g
 - v srdečních hrotech a síních se často tvoří tromby
 - hypertrofické stěny ale nebývají výrazněji ztlustělé pro současnou dilataci. Prvotním jevem je dilatace, hypertrofie je jevem adaptačním
- MI: obraz necharakteristický. Myokard je hypertrofický s okrsky intersticiální fibrózy, příp. nevýrazným lymfocytárním infiltrátem.
- klinický obraz:
 - manifestuje se mezi 20-50 rokem
 - pomalu se zhoršující srdeční selhávání s levo- i pravostranným městnáním.
 - má obvykle trvale se zhoršující průběh, v průběhu měsíců až let vede ke smrti. Je nejčastější indikací k transplantaci srdce
 - zpočátku nespecifické příznaky spojené s nízkým srdečním výdejem jako únava, slabost, námahová dušnost. Později klidová dušnost, arytmie, tlaková bolest na hrudi
 - na RTG kardiomegalie s kulatým tvarem srdce a plicním městnáním, abnormální EKG
- diagnóza per exclusionem - velké srdce s dilatací a hypertrofií obou komor a oboustranným selháváním, přičemž lze vyloučit všechny známé příčiny kardiomegalie (systémová i plicní hypertenze, ICHS, chlopenní vady, vrozené srdeční vady, myokarditida apod.)

Hypertrofická kardiomyopatie

- onemocnění myokardu charakterizované asymetrickou hypertrofií levé komory a/nebo komorového septa, provázeno diastolickou dysfunkcí
- vyskytuje se v kterémkoliv věku, často familiárně, je jednou z nejčastějších příčin úmrtí mladých sportovců
- většinou geneticky podmíněné, s AD dědičností, způsobena mutacemi genů pro kontraktilní proteiny sarkomer
 - mutace genu pro těžké řetězce β myozinu
 - myozinový vazebný protein C
 - troponiny – mutace troponinu T provázena pouze mírnou hypertrofií svaloviny, ale výraznou dezorganizací kardiomyocytů s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti
- MA:
 - srdce má zvýšenou hmotnost – 500-800g, avšak nebývá příliš zvětšené
 - srdeční komory mají snížený objem
 - k dilataci nedochází
 - nejčastěji bývá postižené komorové septum, jinak difuzní hypertrofie myokardu LK, příp. PK
 - komorové septum bývá zbytněné asymetricky – s maximem při bazi srdeční (pod aortální chlopní). Toto zesílení proximální části septa působí obstrukci výtokové části LK, kde vzniká ztlustění endokardu způsobené opakovaným kontaktem předního cípu mitrální chlopně.
 - pokud je současně mitrální insuficience, bývá dilatována levá síň
- MI: přítomnost hypertrofického myokardu s abnormální stavbou kardiomyocytů a jejich prostorového uspořádání. Kardiomyocyty jsou nepravidelné, větví se, mnohdy bizarního tvaru, mohou se proplétat a tvořit vírovité struktury.
- patofyziologie:
 - základním patofyziologickým rysem je tuhost zbytnělého myokardu. Následkem je jednak hyperkontrakce, jednak diastolická dysfunkce – špatná roztažlivost a vážnutí plnění komor krví ze síní v diastole
 - poruchy koronární rezervy – hypertrofický myokard vykazuje vyšší nároky na kyslík + intramyokardiální

úseky koronárních tepen jsou během systoly komprimovány hypertrofickou svalovinou a během diastoly nejsou schopny dostatečné vazodilatace – srdce není schopno zvýšit průtok krve při zátěži

- zmenšená dutina LK se zúžením v subaortální oblasti, podmíněné asymetricky zbytnělým septem, je podkladem zvýšeného tlakového gradientu mezi LK a aortou
- klinický obraz:
 - nejčastější obtíže – dušnost, snížená tolerance námahy – projev diastolické dysfunkce, kvůli zvýšené tuhosti stěny LK
 - anginózní bolesti na hrudi – ischemie myokardu
 - synkopy, palpitace – souvisejí se vznikem arytmií, v důsledku dezorganizace kardiomyocytů s přispěním intersticiální fibrózy. Asi u 1/4 se vyskytuje fibrilace síní, časté jsou komorové extrasystoly

Restriktivní kardiomyopatie

- vzácný typ kardiomyopatie, charakterizovaný omezením plnění srdečních komor
- komory mají normální objem, obvykle i normální systolickou funkci a k naplnění jsou třeba zvýšené plnicí tlaky
- onemocnění je podmíněno sníženou poddajností stěn LK, PK, nebo obou, nejčastěji v důsledku infiltrativních onemocnění – amyloidóza, hemochromatóza či jiných strádavých chorob
- vzácně primární idiopatická restriktivní kardiomyopatie – postihuje převážně děti, je způsobena intersticiální fibrózou myokardu komor

Arytmogenní kardiomyopatie pravé komory

- speciální typ kardiomyopatie
- postihuje pravou komoru, příčinou je náhrada zanikající svaloviny PK vazivovou a posléze tukovou tkání. V okolním myokardu vznikají chronické zánětlivé a degenerativní změny
- v pokročilých stádiích může postihovat i LK
- stěna komory je postižených místech zeslabena a může se aneuryzmaticky vyklenovat
- asi třetina případů je familiárně vázaná, podíl virové etiologie je nejasný, jejich přítomnost je přisuzována sekundární kolonizací postiženého myokardu s nižší odolností
- choroba se manifestuje arytmií při námaze, či pravostranným srdečním selháním. Může být dlouho asymptomatická a stát se příčinou náhlé smrti

6. Změny tvaru a velikosti srdce.

- srdce dospělého člověka má hmotnost 230 až 340 g
 - u žen: 230-320 g, s průměrem kolem 260 g
 - u mužů: 260-340 g, s průměrem kolem 300 g
- horní hranice normálu pro novorozence je 20 g, pro ženy 350 g a pro muže 400 g
- hmotnost srdce závisí na věku, tělesné výšce a habitu
 - hmotnost dospělého srdce je dosahována mezi 17. a 20. rokem
 - pak v průměru populace stoupá (až o 20 %)
 - od 60 let věku poklesá o 10 % i více
- hmotnost srdce závisí také na objemu srdeční svaloviny, který se zvětšuje podle množství a intenzity dlouhodobé svalové práce člověka
- pravá komora má normální tloušťku stěny 3 - 4,5 mm, levá 12 - 14 mm.

Malé srdce

- hypoplazie srdce
 - hmotnost srdce cca 200 g
 - při celkové konstituční hypoplazii, nanizmu, hypoplazii cévního systému, astenickém habitu
- atrofie srdce
 - atrofie původně normálního srdce
 - při senilním marasmu, inanici, kachexii
 - jeví se jako nápadně úzké a zahrocené srdce, hmotnost pod 150 g, klikatý průběh artérií, výrazná hnědá atrofie myokardu.
- syndrom hypoplastického levého srdce
 - vrozená srdeční vada
 - levá komora je hypoplastická, aortální a mitrální chlopně jsou stenotické či atretické. Vzestupná aorta až po oblouk bývá silně hypoplastická
 - veškerá srdeční práce je vykonávána hypertrofickou pravou komorou
 - první dny dítě přežívá jen díky perzistenci tepenné dučeje a perzistujícímu foramen ovale.
 - bez okamžité léčby dítě do týdne umírá
- hypoplázie pravé komory
 - vrozená srdeční vada, obdoba hypoplázie LK
 - hypoplastická pravá komora, stenotické až atretické pulmonální a trikuspidální chlopně, v různém rozsahu hypoplastická i plicnice a její větvení

Velké srdce

- mechanismy:
 - dilatace – roztažení, rozšíření komory
 - hyperplazie – zmnožení buněk, u myokardu jen prenatálně, po narození se již buňky myokardu nedělí
 - hypertrofie – zbytnění myokardu, zvětšení objemu myocytů. Histologicky má hypertrofické svalové vlákno větší průměr (více než 20 μm) a zvětšené jádro, často nepravidelného tvaru. ELMI lze prokázat zmnožení kontraktálních myofilamentů a mitochondrií. Pokud nenastane současně též dilatace, lze zjistit ztlustění stěny komor
- patofyziologie hypertrofie:
 - tonogenní - srdce pracuje proti zvýšenému odporu, např. chlopenní vada nebo zvýšení tlaku
 - myogenní - při chorobách samotného myokardu, projevujících se hypertrofií kardiomyocytů
 - hypervolemická – při stavech spojených se zvětšením množství cirkulující krve (pletora).
 - hypertrofie srdce u chronických pijáků piva - Mnichovské srdce, nebo vína - Thübingenské srdce
- hypertrofie má dvě fáze:
 - koncentrická hypertrofie = čistá hypertrofie.
 - První fáze hypertrofie. Je to *projev kompenzace* = přizpůsobení zvýšené zátěži. Srdce zvýšenou zátěž zvládá a pacient je bez obtíží. Je to dočasný stav. Pokud neodstraníme vyvolávající příčinu, postupně přejde hypertrofie do druhé fáze:
 - excentrická hypertrofie = hypertrofie + dilatace.
 - 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 a dochází k selhávání.
 - Je to *projev dekompenzace* = selhávání srdce. Srdce přestává zvládat svou práci. Myokard postupně ztrácí schopnost se kontrahovat a vypudit všechnu krev z komor, srdce selhává a přidávají se klinické příznaky
- hypertrofie může postihovat pouze levostranné oddíly (při arteriální hypertenzi – *cor hypertonicum*), či pouze oddíly pravostranné (*cor pulmonale*, které dle rychlosti vzniku dělíme na *cor pulmonale acutum* a *cor pulmonale chronicum*), případně můžeme nacházet zbytnění oboustranné (*cor bilaterale*; pokud je hypertrofie přenesená z levých srdečních oddílů na pravou stranu cestou městnání krve v plicní cirkulaci, hovoří se o *cor translutum*).
- fyziologická hypertrofie
 - u sportovců. Hypertrofie je reverzibilní, při snížení nároků na hypertrofické srdce dojde k její regresi.
- cor hypertonicum
 - koncentrická hypertrofie levé komory jako projev adaptace na tlakové přetížení
 - tloušťka její stěny často přesahuje 20 mm, hmotnost srdce bývá 400-600 g
 - hypertrofický myokard má vyšší nároky na přísuv živin a kyslíku. Při sklerotickém zúžení koronárních tepen dochází k relativní koronární nedostatečnosti – dochází k ischemii, někdy mohou být MI přítomny drobné nekrózy
 - MI: necharakteristický, hypertrofie myocytů, příp. různě vyjádřené dystrofické změny – ložisková degenerace sarkoplazmy, myomalacie, drobné nekrózy a drobné jizvy
 - zpočátku je hypertrofie koncentrická, po čase začíná levá komora selhávat – dochází k dekompenzaci, morfologicky nastává dilatace hypertrofické levé komory (*cor hypertonicum decompensatum*)

- cor aortale
 - hypertrofie levé komory z nehypertenzních příčin - aortální stenóza, koarktace aorty
 - tyto vady zvyšují afterload levé komory, levá komora následně koncentricky hypertrofuje z důvodu tlakového přetížení.
- cor pulmonale chronicum
 - hypertrofie pravé srdeční komory, pravostranná obdoba cor hypertonicum
 - vzniká postupně z dlouhodobé plicní hypertenze při nemocech plic – chronická bronchitida, emfyzém, asthma bronchiale, chronické fibrózy plic, bronchiektázie, cystická fibróza
 - z chorob plicních cév jsou to hlavně sukcesivní embolizace (chronická tromboembolická nemoc) a primární plicní hypertenze
 - neřadí se sem hypertrofie pravé komory při chorobách levého srdce (přenesená) nebo při vrozených srdečních vadách
 - cor pulmonale při kyfoscolióze se označuje *cor kyphoscolioticum*
 - po vyčerpání adaptačních rezerv se hypertrofická komora začne dilatovat, což se klinicky projeví pravostranným selháváním – cor pulmonale decompensatum
 - morfologicky je u cor pulmonale ztlustělá stěna pravé komory, obvykle na 5-8 mm, výjimečně přes 10 mm, takže se blíží tloušťce komory levé
- cor pulmonale acutum
 - akutní dilatace pravé komory při náhlé vzniklé plicní hypertenzi, např. u masivní embolie plicnice nebo u žilní vzduchové embolie
- cor bilaterale
 - současná hypertrofie pravé i levé komory
- cor translatum
 - tzv. přenesená hypertrofie
 - zpočátku jen excentrická hypertrofie levého srdce – chronická levostranná insuficience
 - důsledkem levostranného selhávání dochází k chronické venostáze v plicích – klinicky se projeví jako asthma cardiale (dušnost v noci v leže), patologicko-anatomicky jako hnědá indurace plic.
 - chronická venostáza v plicích vede k plicní hypertenzi, ta má za následek zvýšenou zátěž pravé komory, a proto dochází i k hypertrofii pravé komory srdeční
- cor bovinum
 - konečná fáze oboustranné hypertrofie – excentrická hypertrofie celého srdce, levé i pravé komory
 - váží až 1000 g
- cor mitrale
 - u mitrální stenózy, která bývá následkem revmatické horečky
 - vada způsobuje tlakové přetížení levé síně, které vede k její dilataci, která někdy dosahuje obrovských rozměrů
 - zvýšený tlak v levé síni se přenáší na pravé srdce – dochází k hypertrofii pravého srdce a posléze k jeho dilataci
 - srdce při čisté mitrální stenóze má tedy malou levou komoru, dilatovanou levou síň, a hypertrofické a dilatované pravé srdce
- srdce u dilatační kardiomyopatie
 - chronické onemocnění myokardu charakterizované dilatací srdečních oddílů, provázené systolickou dysfunkcí LK či obou komor
 - kardiomyocyty poškozeny chronickými virovými infekcemi, autoimunitou, toxicky (alkohol), nebo na

základě genetických faktorů (mutace genů pro strukturální proteiny)

- MA: dilatace všech srdečních oddílů. Srdce je zvětšené, kulovitého tvaru. Komory jsou hypertrofické, hmotnost kolem 500-700 g
- hypertrofické stěny ale nebývají výrazněji ztlustělé pro současnou dilataci. Prvotním jevem je dilatace, hypertrofie je jevem adaptačním
- MI: obraz necharakteristický. Myokard je hypertrofický s okrsky intersticiální fibrózy, příp. nevýrazným lymfocytárním infiltrátem
- diagnóza per exclusionem - velké srdce s dilatací a hypertrofií obou komor a oboustranným selháváním, přičemž lze vyloučit všechny známé příčiny kardiomegalie

– srdce u hypertrofické kardiomyopatie

- onemocnění myokardu charakterizované asymetrickou hypertrofií levé komory a/nebo komorového septa, provázeno diastolickou dysfunkcí
- většinou geneticky podmíněné, s AD dědičností, způsobena mutacemi genů pro kontraktilní proteiny
- MA:
 - srdce má zvýšenou hmotnost – 500-800 g, avšak nebývá příliš zvětšené
 - srdeční komory mají snížený objem
 - k dilataci nedochází
 - nejčastěji bývá postižené komorové septum, jinak difuzní hypertrofie myokardu LK, příp. PK
 - komorové septum bývá zbytněné asymetricky – s maximem při bazi srdeční (pod aortální chlopní). Toto zesílení proximální části septa působí obstrukci výtokové části LK
- MI: přítomnost hypertrofického myokardu s abnormální stavbou kardiomyocytů a jejich prostorového uspořádání. Kardiomyocyty jsou nepravidelné, větví se, mnohdy bizarního tvaru, mohou se proplétat a tvořit vírovité struktury.
- zmenšená dutina LK se zúžením v subaortální oblasti, podmíněné asymetricky zbytnělým septem, je podkladem zvýšeného tlakového gradientu mezi LK a aortou

Změny tvaru srdce

– cor pendulum

- rentgenologický pojem popisující tvar srdce na zobrazovacích metodách
- v úzkém dlouhém hrudníku (např. u lidí astenické postavy) má srdce polohu víc podélnou, svislou, okrsek styku srdce s bránicí je menší a srdce vypadá jako zavěšené na velkých cévách
- je-li takové srdce současně relativně malé, označuje se jako kapkovité srdce
- nijak neodráží funkci srdeční

7. Ateroskleróza

- onemocnění tepen, charakterizované ložiskovou tvorbou vazivových plátů intimy, které mají v centru kašovitou hmotu bohatou na lipidy
- postihuje obyvatele celého světa, především ekonomicky vyspělé krajiny, kde došlo během posledního století k významným změnám životního stylu. Běžné se staly potraviny s vysokým obsahem soli, cukru, tuku, fosfátů a dalších aditiv. Společně se sedavým zaměstnáním, nedostatkem spánku, snížením pohybových aktivit dochází k šíření nejen obezity, ale také aterosklerózy.
- rizikové faktory
 - neovlivnitelné
 - věk – časně aterosklerotické změny začínají již v dětství, klinicky se projevuje až v dospělosti
 - pohlaví – muži postiženi více; ženy v produktivním věku chrání estrogen, po menopauze riziko vzrůstá
 - genetické predispozice – familiární hypercholesterolémie s AD dědičností
 - ovlivnitelné
 - dyslipidémie - ↑LDL ↓HDL; vysoká hladina cholesterolu je dána jednak geneticky, jednak dietním režimem – nadměrná spotřeba živočišných tuků, vajec, živočišných bílkovin a jednoduchých cukrů; naopak nízký příjem vysokomolekulárních sacharidů a vlákniny
 - hypertenze - aterogenní faktor ve střední a vyšším věku
 - kouření
 - diabetes – hyperglykemie, hyperinzulinémie
 - homocystein
 - lipoprotein (a)
- protektivní vliv má alkohol – v pravidelných malých dávkách (muži 20-40 g denně = 2-3 dcl vína NEBO 1-2 poldeci NEBO 0,5 l piva, pro ženy dávky asi poloviční). Mechanismus je dán jednak zvýšením koncentrace HDL, jednak antioxidanty zejm. v červeném víně brání oxidaci LDL na jeho aterogenní formu

Patogeneze

- ateroskleróza byla dříve považována za degenerativní onemocnění v důsledku víceméně pasivního ukládání lipidů do stěny tepen, dnes je zřejmé, že se na procesu podílí významně i zánět
- v plátech byly prokázány některé mikroorganismy – Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, Helicobacter pylori, dentální flóra; nelze však říct, zda jde o skutečné etiologické agens, nebo spíš o sekundární kolonizaci plátu
- za základní patogenetický mechanismus aterosklerózy je dnes považována reakce na poškození intimy
- průběh změn lze shrnout do čtyř bodů:
 1. poškození endotelu, s následnou poruchou jeho funkce, zejm. vyšší permeabilitou
 - endotel má významné antitrombotické funkce, představuje bariéru pro prostup složek krevní plazmy do cévní stěny, exprimuje specifické adhezivní molekuly pro bílé krvinky, vytváří některé cytokiny, které ovlivňují stability cévní stěny
 - mechanické, metabolické, zánětové a jiné poškození endotelu narušuje tyto jeho funkce, pro proces aterosklerózy je významné především zvýšení permeability pro lipoproteiny přítomné v plazmě a adheze monocytů a trombocytů
 - mechanické poškozování tlakovými rázy krve, která je do systému arterií vypuzována intermitentně.

- hemodynamické poškození - arteriální hypertenze a změna proudění krve z laminárního na turbulentní
 - místa arteriálních bifurkací jsou proto predilekčními místy pro aterosklerotický proces
 - vlivy součástí krevní plazmy – homocystein, lipoprotein (a),
2. zvýšený průnik lipoproteinů plazmy do cévní stěny – hlavně LDL s vysokým obsahem cholesterolu
- začátek tvorby aterosklerotického ložiska spočívá v průniku lipoproteinů (LDL, VLDL) z plazmy do cévní intimy
 - lipoproteiny jsou nakupeny v mezibuněčné matrix cévní intimy, pod bazální membránou endotelových buněk
 - cholesterol, který je v LDL a VLDL bohatě obsažený, může být pravděpodobně opět z intimy odstraňován plazmatickými lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL)
 - zachycené lipoproteiny jsou strukturně modifikovány vlivem kyslíkových radikálů, případně jinou modifikací, např. neenzymovou glykací navázáním glukózy
 - lipoproteiny, které proniknou z plazmy do intimy, mají zvýšené riziko oxidačního poškození kyslíkovými radikály, protože v intimě je v porovnání s plazmou nižší aktivita antioxidačních procesů
3. buněčná reakce v místě poškození, již se účastní endotelie, krevní monocyty a trombocyty, a hladké svalové buňky z intimy a medie
- v intimě cévní stěny, pod bazální membránou, jsou také normálně přítomny hladké svalové buňky. Předpokládá se, že pozměněné molekuly lipoproteinů mohou ovlivnit genovou expresi v hladkých svalových buňkách, jakož i v přilehlých endotelových buňkách.
 - výsledkem této aktivace je tvorba některých cytokinů a adhezních molekul na endotelových buňkách (VCAM-1, ICAM-1, P-selektin)
 - dalším krokem je zachycení monocytů v tomto místě cévní stěny a jejich proniknutí endotelem a bazální membránou do intimy
 - monocyty se v intimě mění v makrofágy, které fagocytyjí přítomné lipoproteiny, a tím je v místě rozvíjejícího se aterosklerotického procesu koncentrují. Makrofágy mohou pohlcovat lipoproteiny díky receptorům účastnících se na tzv. úklidové reakci (scavenger receptors)
 - nakupené makrofágy s vysokým obsahem fagocytovaných lipoproteinů se označují jako tzv. pěnové buňky
4. proliferace hladkých svalových buněk v intimě se vznikem vazivových plátů
- dalším znakem je zmnožení fenotypově změněných hladkých svalových buněk
 - tyto hladké svalové buňky ztratily schopnost kontrakce a získaly schopnost proliferace a sekrece cytokinů, proteinů a dalších látek tvořících extracelulární matrix. Tvoří zde kolagen, elastin a proteoglykany – podstatu vlastního sklerotického plátu
 - takto změněné hladké svalové buňky mohou v intimě fagocytovat a akumulovat lipoproteiny a lipidy.
 - výsledkem těchto změn je přítomnost ložiska morfologicky změněných makrofágů (pěnových buněk) a hladkých svalových buněk. V ložisku je vysoká koncentrace lipidů a lipoproteinů, bazální membrána intimy může být tímto procesem poškozena, avšak souvislá výstelka endotelovými buňkami bývá nad ložiskem, označovaným jako „tukový proužek“, zachována

- obsahuje-li plát méně lipidů, je tvořen převážně kolagenním vazivem – fibrózní plát. Při vyšším obsahu lipidů má plát v centru ložisko kašovitých ateromových hmot bohatých na cholesterol a jeho estery – ateromový plát.
- na povrchu plátu bývá poškozen endotel a na takovém místě se tvoří trombus, hlavně z destiček a fibrinu. Jde-li o malý murální trombus, může být procesem organizace zabudován do cévní stěny; opakování tohoto děje vede k růstu plátu
- do léze v pokročilém stupni vývoje vrůstají cévy z adventicie (vasa vasorum) a vytvářejí síť mikrocév

Morfologie

– Lipoidní skvrny (tukový proužek)

- žlutavá ložiska v intimě o velikosti 2-10 mm, většinou ve formě proužků v dlouhé ose tepny
- jsou v úrovni intimy nebo jen nepatrně vyvýšené
- bývají vytvořeny již v prvním roce života, převážně v hrudní aortě, do 10 let se objevují i v břišní aortě a ve větších tepnách
- jejich podkladem je ložiskové nahromadění lipofágů – pěnitých buněk v intimě
- význam lipoidních skvrn ve vývoji aterosklerózy není zcela jasný, ne z každé se vyvíjí aterosklerotický plát. Je to patrné mimo jiné ze skutečnosti, že lipoidní skvrny vznikají i v lokalizacích, kde pokročilá ateroskleróza nebývá (vzestupná aorta), a že vznikají i u dětí v populacích, kde se pokročilá forma nevyskytuje (u afrických černochů)
- současný názor je, že lipoidní skvrny představují reverzibilní změnu, která může být prekurzorem aterosklerotického plátu

– Sklerotický plát

- prominuje nad okolní intimu, je základní aterosklerotickou lézí
- různé velikosti, od několika milimetrů po 1-2 cm
- fibrózní plát (stabilní)
 - tvořen hyalinizovaným kolagenním vazivem s málo lipidy, má světle šedou barvu a tuhou konzistenci
 - potencionální ukládání vápenných solí vede k ložiskovým dystrofickým kalcifikacím, cévy jsou pak tuhé a ztrácejí elasticitu.
 - jsou často hemodynamicky významné – mohou výrazně zužovat cévní lumen, tento proces je postupný a je čas pro vytvoření kolaterál. Jsou podkladem stabilní anginy pectoris.
- ateromový plát (nestabilní)
 - na lipidy bohatý, má žlutavou barvu a měkčí konzistenci
 - MI je základem plátu hyalinní vazivo s různým množstvím buněk – vazivových, hladkých svalových, pěnitých, někdy i lymfocytů
 - nakupené pěníte buňky mohou ve středu ateromového ložiska podlehnout apoptóze nebo nekróze – centrální nekrotické ateromové ložisko je tvořeno amorfními hmotami bohatých na lipidy, často se štěrbinovitými krystaly cholesterolu
 - nad ateromem zůstává na vrcholu plátu směrem do lumen tenká vrstva hyalinního vaziva, tzv. vazivová čepička
 - jsou hemodynamicky nevýznamné, 2/3 plátů omezují průsvit tepny o méně než 50%
 - sklon k nestabilitě
 - podkladem nestabilní anginy pectoris

Lokalizace

- maximum aterosklerotických změn je (v sestupném pořadí):
 - dolní břišní aortě a ilických tepnách
 - v počátečních úsecích koronárních tepen
 - ve femorálních a popliteálních tepnách
 - ve vnitřních karotidách
 - v tepnách Willisova okruhu
- naopak poměrně málo bývají postiženy tepny HK, tepny mamární, mezenterální, renální (kromě ústí), vzestupná aorta a její oblouk
- s věkem sklerotických plátů přibývá, zvětšují se a ztlušují. Mají tendenci splývat, takže zejména v břišní aortě mohou být postiženy rozsáhlé úseky intimy
- ve středních a menších tepnách (koronární, mozkové) působí ateroskleróza především zúžení průsvitu
- ve velkých tepnách (aorta, ilické tepny) k zúžení nedochází, projevuje se zde však zeslabení medie – stěna může časem podlehnout působení krevního tlaku (hlavně u hypertoniků), vakovitě se vyklene a vzniká aterosklerotická výduť - aneuryzma

Komplikace

- zvrhovatění (ulcerace)
 - defekt intimálního povrchu plátu
 - může mít různý rozsah – od pouhé praskliny (fisury) vazivové čepičky po rozsáhlou obnaženou plochu
 - disponuje k tvorbě trombů – obnažený subendotelový kolagen má trombogenní vliv
 - malé nástěnné tromby mohou být zabudovány do plátu, velké uzavírající tromby působí ischemií vyživované tkáně, nejčastěji myokardu nebo mozku
- ruptura plátu
 - vyprázdnění ateromových hmot do oběhu s možností jejich embolizace do periferie (cholesterolové emboly)
- krvácení
 - vniknutí krve z lumen fisurou z vazivové čepičky, ruptura cév v plátu
 - v obou případech vede hemoragie k zvětšení objemu plátu s možností uzávěru průsvitu (jeden z mechanismů vzniku infarktu myokardu)
- aneuryzma
 - zejm. ve velkých tepnách (typicky břišní aorta pod odstupem renálních tepen)
- dystrofická kalcifikace
 - většinou pozdější změna, vápenné soli inkrustují hyalinní vazivo nebo ateromové hmoty plátu
 - při masivním postižení se tepna mění v tuhou vápennou rourku

Klinický význam

- ateroskleróza začíná prakticky již od narození, pak se skrytě několik desetiletí vyvíjí, než se klinicky projeví svými komplikacemi
- nejčastější příčinou morbidit i mortality je postižení koronárních tepen – podklad ischemické choroby srdeční (angina pectoris, infarkt myokardu, chronická ICHS, náhlá koronární smrt)
- ateroskleróza mozkových tepen vede k infarktu mozku – encefalomalacii, jde o jednu z forem tzv. mozkové mrtvice
- uzávěr tepen dolních končetin vede ke gangréně prstů i nohy
- prasknutí aterosklerotického aneuryzmatu břišní aorty má za následek smrtelné krvácení do retroperitonea
- zúžení renálních tepen vede k vaskulární atrofii postižené ledviny a rozvoji renální hypertenze

Stabilní aterosklerotický plát	Nestabilní aterosklerotický plát
tuhý, hladký, nesmáčivý a nepoškozený povrch	bývá měkký, plochý
zvýšená fibrózní složka	zvýšená buněčná složka
malé lipidové jádro > jen 12% lipidů	velké lipidové polotekuté jádro > složené převážně z esterů cholesterolu – až 60% lipidů
silná a neporušená fibrózní čepička > tvořenou mnoha kolagenními a elastickými vlákny spolu s hladkou svalovinou	tenký fibrózní kryt > s malým množstvím kolagenu a málo hladkých svalových buněk
málo zánětlivých buněk > asi 5% (makrofágy, lymfocyty)	mnoho zánětlivých buněk produkujících cytokiny > pěníte buňky a T-lymfocyty
jsou často hemodynamicky významné > zužují cévní lumen postupně a je čas pro vytvoření kolaterál > jsou ale po řadu let stálé	hemodynamicky nevýznamné > 2/3 těchto plátů omezují průměr průsvitu tepny o méně než 50%
podkladem stabilní anginy pectoris = chronická ischemie > nemá tendenci k ruptuře s trombózou	sklon k nestabilitě, tendence ke komplikacím > až 80% akutních koronárních syndromů > nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu

8. Vaskulitidy

- vaskulitida – zánět cévní stěny
- symptomy jsou důsledkem kombinace celkových projevů v rámci chronického zánětlivého onemocnění a ložiskových změn vznikajících jako výsledek tkáňové ischemie, která se nejčastěji projevuje nekrózou
- cévní stěna může být poškozena:
 - imunitní mechanismy
 - infekční agens – mykotické infekce, syfilitická aortitida
 - toxiny
 - mechanické trauma
- v užším smyslu je vaskulitida zánět neinfekční, převážně autoimunitní etiologie
- klasifikace (Chapel Hill Consensus Conference 2012)
 - vaskulitidy velkých cév – aorta a její větve
 - vaskulitidy středních cév – svalové arterie středního nebo malého kalibru
 - vaskulitidy malých cév – arterioly, venuly, kapiláry
- rozhodující pro klasifikaci jsou nejmenší postižené cévní kalibry – tj. jsou-li postižené malé cévy, jde o vaskulitidu malých cév, bez ohledu na to, jestli jsou současně postiženy velké cévy

Vaskulitidy cév velkého kalibru

Takayasuova choroba

- granulomatózní zánět aorty a její hlavních větví
- postihuje převážně mladé dívky a ženy ve 2 a 3 deceniu, vyskytuje se především v Japonsku
- je obvykle segmentální, lokalizovaná v oblouku, mohou ale být postiženy i jiné úseky, např. břišní část, příp. i celá aorta
- MA: ztlustění stěny, se zvrásněním a sklerózou intimy. Ztlustění intimy zužuje až uzavírá ústí zde odstupujících tepen, tedy nejčastěji karotid a podklíčkových tepen
- MI: lymfocytární a obrovskobuněčný granulomatózní zánět všech vrstev stěny, s destrukcí elastických lamel a jizvením medie a s fibroprodukcí v intimě a adventicii
- klinicky se projevuje nejčastěji uzávěrem větví aortálního oblouku (syndrom aortálního oblouku) s projevy tepenné nedostatečnosti na horních končetinách (bezpulsová nemoc), dále poruchy zrakové a neurologické

Temporální arteriitida (obrovskobuněčná arteriitida)

- segmentální granulomatózní zánět větších a středních tepen, hlavně větví a. carotis – nejčastěji a. temporalis superficialis; postihuje však i jiné tepny hlavy (např. oční a mozkové)
- onemocnění je poměrně časté, převážně u starších osob
- MI:
 - v akutním stádiu – lymfohistiocytární infiltrace a tvorba granulomů v medii, s rozpadem lamina elastica interna, jejíž fragmenty jsou fagocytovány obrovskými vícejadernými buňkami. Lumen bývá trombozované.
 - v chronickém stádiu – jde o reparaci akutního zánětu, s fibrózou všech tří vrstev stěny tepny. Fibróza a proces organizace trombu vedou k úplné obliteraci lumen, takže tepna se mění v solidní vazivový pruh

- klinický obraz:
 - projevuje se změnami v průběhu a. temporalis, většinou jednostranně. Tepna nápadně promínuje pod kůží, má vlnitý průběh a je palpačně tužší a citlivá. V akutním stádiu je kůže nad ní edematózní a zarudlá
 - stav je provázen bolestí hlavy či obličeje
 - samotné postižení tepny je neškodné, závažné se stává postihne-li větve oční tepny (vede k jednostranné slepotě), či tepny mozkové (vznik malacie)
- onemocnění se považuje za autoimunní, dobře reaguje na léčbu steroidy

Vaskulitidy cév středního kalibru

Polyarteritis nodosa (PAN)

- onemocnění malých a středních tepen, charakterizované akutním nekrotizujícím zánětem celé šíře stěny
- probíhá intermitentně v atakách, a je nápadně ložiskové, nepravidelné
- vede jednak k trombotickým uzávěrům, jednak ke vzniku aneuryzmatických vyklenutí stěny
- mohou být postiženy všechny tkáně těla, s výjimkou plic
- je zřejmě imunokomplexového původu, antigenem bývá často virus hepatitidy B
- MA
 - segmentální léze, jak v průběhu tepny, kdy se střídají postižené úseky s normálními, tak i v příčném průřezu, kde může být postižena jen část obvodu
 - v důsledku segmentálních nekrotizací vznikají mikroaneuryzmata či aneuryzmata, tepna nabývá uzlíkovitého vzhledu
 - trombotické uzávěry tepen vedou v zásobovaných tkáních ke vzniku drobných infarktů, ulcerací či krvácení
- MI:
 - akutní PAN – fibrinoidní nekróza, transmuralní, s výrazným infiltrátem neutrofilů, eozinofilů a mononukleárů (infiltrát zasahuje široce periadventiciálně)
 - stadium hojení – buněčnost mizí, léze cévní stěny se vazivově mění, často s obliterací lumen
 - vedle sebe jsou přítomny změny různého stáří – akutní, hojící i zjizvené = recidivující charakter onemocnění
- klinický obraz:
 - výskyt v každém věku, maximum ve středních letech
 - chronické recidivující horečnaté onemocnění, polymorfní víceorgánové postižení
 - nejzávažnější je poškození ledvin – vede k hypertenzi, renální insuficienci
 - léze GIT – krvácení, ulcerace, perforace
 - bez terapie je smrtelná, terapie vede k remisím a k vyléčení 90% nemocných

Kawasakiho nemoc

- onemocnění kojenců a dětí do 1 roku,
- postihuje arterie středního kalibru včetně koronárních cév, kde se tvoří vícečetná aneuryzmata a uzavírající trombózy
- často bývá současně tzv. mukokutánní syndrom, postihující sliznice a lymf. uzliny – vyrážka kůže, záněty sliznic, spojivek a úst, zvětšení lymfatických uzlin, hlavně krčních
- lepší prognóza než PAN, většinou se sama vyhojí
- nebezpečné postižení srdce, 1-2% dětí umírá na infarkt myokardu, nebo rupturu aneuryzmatu koronární tepny u mladých dospělých

Vaskulitidy cév malého kalibru

a) ANCA pozitivní

- nejčastější systémové vaskulitidy dospělých, představují závažné, život ohrožující onemocnění, při včasné diagnóze léčitelné
- skupina vaskulitid s podobnou morfologií podobných klinickým obrazem a v současnosti také obdobnou odezvou na terapii
- ANCA – protilátky specifické k antigenům granul neutrofilů a lyzozomům monocytů (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)
- typickým rysem ANCA pozitivních vaskulitid je fibrinoidní nekróza cévní stěny arteriol a venul, dále pak kapilaritida, která v ledvinách představuje nekrotizující glomerulonefritidu
- klinické příznaky:
 - nespecifické příznaky systémového onemocnění – teploty, myalgie, artralgie, únava
 - nekrotizující zánět cév způsobuje bolestivé kožní afekce, postižení oblasti ORL, sinusitidy, otitidy, plicní symptomy a abnormální močový nález - proto se tato kategorie chorob označuje jako pulmo-renální syndrom
 - u některých pacientů fulminantní průběh s rychle progredujícím selháním ledvin nebo s krvácením do plic
 - průběh s atakami a spontánními remisemi

Wegenerova granulomatóza (granulomatóza s polyangiitidou)

- onemocnění, vyznačující se triádou:
 1. nekrotizující vaskulitida postihující malé cévy, hlavně v plicích, někdy i v jiných tkáních
 2. nekrotizující granulomy horních dýchacích cest - nos, sinusy, dutina ústní, nosohltan, střední ucho
 3. nekrotizující fokálně-segmentální nebo srpkovitá glomerulonefritida
- granulomy v plicích a horních dýchacích cestách jsou podobné TBC, s centrální nekrózou a lemem z epiteloidních a obrovských vícejaderných buněk
- v séru autoprotilátky cANCA

Churgův-Straussově syndrom (eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou)

- zřídka onemocnění typu PAN, postihující převážně plíce
- může být spojena s tvorbou nekrotizujících granulomů jako Wegenerova granulomatóza
- charakteristické pro syndrom je, že vzniká na terénu atopie – u alergiků s bronchiálním astmatem či sennou rýmou, a že je provázena výraznou eozinofilií v krvi a ve tkáňových lézích

Mikroskopická polyarteriitis nodosa (mikroskopická polyangiitida)

- multisystémové projevy, často ledvinové, nejsou přítomna imunodepozita
- nikdy nejsou přítomny granulomy
- protilátky pANCA

b) Ostatní

Goodpastureův syndrom

- autoimunitní onemocnění, způsobené protilátkami proti komponentám bazální membrány
- IgG protilátky proti kolagenu IV baz. membrán ledvinných glomerulů a plicních alveolů; dochází k poškození těchto struktur, což vede k příznakům nefritidy nebo plicního poškození s hemoragiemi

Henoch-Schönleinova purpura

- onemocnění způsobené imunokomplexy (obsahují IgA protilátky)
- obvykle u dětí, může však být i u dospělých
- klinický obraz – mnohočetná krvácení do kůže (purpura), postižení ledvin (glomerulonefritida s hematurií), krvácení do GIT a postižení kloubů

Speciální jednotky

Bürgerova nemoc (thrombangiitis migrans)

- chronické recidivující zánětlivé a trombotické onemocnění tepen a žil (většinou DK, výjimečně HK)
- zánět začíná na tepně, přechází na přilehlou žílu a doprovodné velké nervy. V pozdním stádiu je v důsledku reparace zánětu i trombózy zabudován celý cévně-nervový svazek ve vazivové tkáni
- uzávěr tepny vede k ischemii končetiny s výraznými klaudikačními bolestmi, posléze k periferní gangréně s nutností amputace
- typické onemocnění těžkých kuřáků, většinou mužů 25-50 let
- nemá vztah k ateroskleróze, v dif. dg. je potřeba vyloučit aterosklerózu, tromboembolii a diabetickou gangrénu

Aortitis luetica (syphilitica)

- vzniká ve 3. stadiu nemoci, 15-20 let po primární infekci; dnes velmi vzácná
- vždy lokalizována v hrudním úseku aorty, s maximem ve vzestupné části a oblouku, vzácně dosahuje pod bránici
- MA: nápadné ztlustění stěny a změny intimy, která má jemně vrásčitý povrch a výrazné aterosklerotické změny se zvředovatěním a kalcifikací plátů
- MI: postižení všech vrstev stěny.
 - adventicie je vazivově ztlustělá, vasa vasorum jsou silnostěnné, s výraznou fibrózou intimy a infiltráty z lymfocytů a plazmatických buněk
 - maximum postižení je v medii – jednak zánětlivá infiltrace, jednak ischemické defekty elastických lamel a hladké svaloviny při obliteraci nutričních cév v adventicii. Hojí se nepravidelnými mapovitými jizvami, které někdy postihují celou šíři medie
- komplikace – defekty elastické složky medie vedou k zeslabení a vyklenutí stěny – jde buď o difuzní ektázii, nebo o aneurysma. Postihuje-li ektázie i vazivový prstenec aortální chlopně, vyvíjí se těžká aortální insuficience, která vede k hypertrofii a dilataci LK a dekompenzaci srdce

9. Aneuryzma

Pravé aneuryzma

- ohraničené vakovité rozšíření tepny (výduť způsobené strukturálními změnami v její stěně)
- příčina - výrazné zeslabení stěny, které neodolá intraluminálnímu krevnímu tlaku
- příčiny zeslabení:
 - vrozené defekty její struktury (Marfanův syndrom, Ehlers – Danlosův syndrom)
 - chorobné procesy samotných tepen (ateroskleróza, záněty)
 - nahodání chorobným procesem z okolí (TBC, zhoubný nádor, absces) nebo z okolí (septický embolus)
 - poranění
- tvar – vakovitý, člunkovitý, vřetenitý, hadovitý
- komplikace
 - ruptura s následným krvácením do postižené oblasti
 - trombóza – kvůli změně proudění krve na turbulentní, trombus může embolizovat do periferie
 - útlak okolních struktur

Aneuryzma aorty

- dvojí původ: luetická jsou už spíš raritou, aterosklerotická jsou častá a jejich výskyt stoupá
- luetická aortitida:
 - typická lokalizace je hrudní aorta, hlavně vzestupná část a oblouk
 - dosahuje značných rozměrů - průměru až 15 cm
 - klinický projev: tlak na hrudní struktury – dýchací cesty, jícen i kosti (aroze žeber, sterna nebo obratlů)
 - prasknutí vede k vykrvácení do hrudníku
- aterosklerotické aneuryzma
 - vyskytuje se od 6. dekády, častěji u mužů, hypertoniků a kuřáků
 - lokalizace téměř výlučně v dolní břišní aortě (=oblast nejpokročilejších sklerotických změn)
 - vzácně při nejtěžší ateroskleróze i v hrudní aortě (konkavita sestupné části oblouku, v oblasti chorda ductus arteriosi)
 - vřetenitý nebo vakovitý až kulovitý tvar, velikost až 15-20 cm, postihuje pak celý úsek od odstupů ledvinových tepen po bifurkaci
 - lumen výdutě je vyplněno vrstevnatě uspořádaným trombem
 - na intimě jsou rozsáhlé splývající zvrhodovatělé ateromové pláty, často s kalcifikacemi, medie je zjizvená a ztenčená
 - klinický projev: hmatná rezistence, která pulzuje, ruptura vede k vykrvácení do retroperitonea
 - aneuryzma postupně roste – až o 4mm ročně; kritická velikost (riziko ruptury) je průměr od 6 cm

Aneuryzmata mozkových tepen

- lokalizace v oblasti Willisova okruhu, hlavně v místě větvení
 - nejčastěji na r. communicans ant., na hlavním větvení a. cerebri media v Sylviově rýze, na spojení a. carotis int. a r. communicans post, a na větvení a. basilaris v aa. cerebri posteriores
- ve 20 – 30% případů jsou vícečetná
- kulovitý tvar, průměr 5-20 mm, mají tenkou vazivovou stěnu, v lumen někdy bývá trombus
- vznikají na podkladě vrozené slabosti svalové vrstvy cévní stěny (nejsou však vrozená), přispívá k nim hypertenze
- většinou se projeví až při prasknutí, vzniká krvácení subarachnoideálně
- klinicky náhlá prudká bolest hlavy, event. s krátkodobou ztrátou vědomí
- lumbální punkcí se zjistí hemoragický likvor, lokalizace se určí pomocí arteriografie a CT
- úmrtnost při ruptuře asi 50%, pokud přežijí, jsou v následujících dnech ohroženi ještě vznikem spazmů mozkových tepen – vznik mozkových infarktů
- mikroaneuryzmata mozku – průměr 50-150 µm, vyvíjí se účinkem vysokého krevního tlaku, jsou zdrojem masivního krvácení do mozku – apoplexie u hypertoniků

Zvláštní formy

- název aneuryzma se někdy používá i pro cévní lézi, která není pravým aneuryzmatem (an. verum)
- nepravé aneuryzma (pseudoaneuryzma, an. spurium)
 - následek perforace stěny tepny nejružnějšího původu, kdy díky místním anatomickým poměrům dojde k ohraničení krevního výronu a zástavě krvácení - vznik periarteriálního hematomu, který je časem organizován a vazivově opouzdřen, takže vypadá jako tepenná výduť
 - narozdíl od pravého má úzké hrdlo (=otvor původní perforace) a stěna jeho vaku je tvořena pouze vazivem, bez přítomnosti struktur cévní stěny
- hadovité aneuryzma (an. serpentinum)
 - oslabení medie aterosklerózou nevede k rozšíření tepny v příčném směru, tj. dilataci průsvitu, ale ve směru podélném, tj. k prodloužení tepny → nadměrně dlouhá tepna pak nabývá vlnitého průběhu
 - nejčastěji na a. lienalis při jejím průběhu podél pankreatu
- arteriovenózní aneuryzma
 - je vlastně abnormální komunikace mezi tepnou a žílou, buď založená jako vrozená malformace, nebo získaná
 - vrozené má vzhled chaoticky uspořádaného klubka cév typu tepen, žil i vlásečnic různého kalibru, nápadně silnostěnné. Lokalizovány kdekoliv, často v mozku, kde je zdrojem krvácení
 - získané má charakter píštěle mezi tepnou a přilehlou žílou, vznik nejspíše provalením tepenného aneuryzmatu do žíly, penetrujícím poraněním, které postihne obě cévy, nebo zánětlivou nekrózou přilehlých cévních stěn. Projevuje se jako arteriovenózní zkrat zatěžující srdce a vedoucí k jeho selhávání
- disekující aneuryzma
 - disekce aorty či jiné tepny, nevýstižný název
 - intramurální hematom, který proniká trhlinou v intimě do medie a dále se šíří cévní stěnou na různou vzdálenost, anterográdně i retrográdně

10. Záněty horních cest dýchacích

Dutina nosní a vedlejší dutiny nosní

Akutní rinitida

- nejčastější zánětlivé onem. většinou virového původu (agens: rinovirus, adenovirus, virus parainfluenzy)
- katarální zánět - zarudnutí a zduření sliznic, serózní exsudace (často komplikace sekundární infekcí pyogenními bakteriemi)
- zánětlivé změny se mohou šířit do hltanu (nazofaryngitida), nebo do vedlejších dutin nosních (sinusitida)

Alergická rinitida (senná rýma)

- vzniká na podkladě přecitlivělosti vázané na IgE (hypersenzitivní reakce I. typu)
- vyvolávají ji nejrůznější alergenů, z vnitřního prostředí (výměšky roztočů a domácích zvířat, plísň a kvasinky), vnějšího prostředí (pyly stromů, plevelů, travin), nebo pracovního prostředí (latex)
- klinický obraz – pocit ucpaného nosu, kýchání, svědění, vodnatá sekrece
- MI: hyperémie, edém, zánětlivé infiltráty s výraznou příměsí eozinofilů
- komplikace – chronická rinosinusitida, vznik nosních polypů, riziko vzniku asthma bronchiale (sdílí s alergickou rinitidou stejnou etiopatogenezi)

Chronická katarální rinitida

- důsledek opakované (nedoléčené) akutní rinitidy, podle definice trvá déle než 12 týdnů
- predisponující faktor – primární ciliární dysfunkce – porucha funkce řasinek respiračního epitelu (např. u cystické fibrózy, dále u syndromů primární ciliární dyskineze = dědičné stavy)
- morfologicky 2 formy:
 - atrofická – ztenčení nosní sliznice, dlaždicová metaplasie, vymizení žlázek
 - hypertrofická – sliznice zbytnělá (zmnožení vaziva a žlázek), někdy komplikace s vytvořením polypů
- MI: chronický zánětlivý infiltrát tvořený lymfocyty a plazmatickými buňkami
- nosní polypy
 - okrsky hyperplastické sliznice, důsledek chronického (často alergického) zánětu
 - mohou být mnohočetné, oboustranné, většinou vyrůstají z laterální stěny
 - představují překážku ventilace nosních průduchů, mohou zhoršovat drenáž vedlejších dutin nosních
 - chirurgické odstranění
 - MI: vazivové zbytnění edematózní sliznice, hyperplastické hlenové žlázy, smíšený zánětlivý infiltrát s výraznou příměsí plazmocytů a lymfocytů, event. eozinofilů

Granulomatózní chronická rinitida

- většinou na podkladě specifických zánětlivých procesů (např. sarkoidóza, TBC, Wegenerova granulomatóza)
- chronický ulcerózní proces může být projev lues (výrazná devastace nosního skeletu)

Sinusitida

- častá komplikace akutní rinitidy nebo v souvislosti s akutním zánětem zubního lůžka
- predisponující faktory ke vzniku chronické sinusitidy: deviace nosní přepážky, posttraumatické změny, systémová onem. (cystická fibróza, Kartagenerův sy, imunosuprimovaní pacienti)
- uzávěr komunikace postranní nosní dutiny s nosními průduchy vede ke vzniku dutiny naplněné hlenem – tzv. mukokéla; porucha odtoku hnisu – empyém sinusu
- může být komplikovaná tvorbou polypů

Nekrotizující a chronické zánětlivé procesy horních cest dýchacích

- **rhinoscleroma**
 - Klebsiella rhinoscleromatis, často v Africe
 - MI: vakuolisované makrofágy obsahující Klebsielly (Mikuliczovy buňky)
- **mucormycosis**
 - plísňové onemocnění zejména u pacientů s dekompenzovaným diabetem a u imunosuprimovaných
 - větvičí se hyfy plísní s tendencí k invazi do cév, současně vyvolávají nekrózu okolní sliznice
- **Wegenerova granulomatóza**: nekrotizující granulomatóza s nekrotizující a granulomatózní vaskulitidou

Hrtan

Edematózní laryngitida (angioneurotický edém)

- akutní laryngeální edém neinfekčního původu; venostatický či lymfostatický edém podslizničního vaziva většinou v oblasti epiglottis a v subglotické krajině
- často vzniká na hypersenzitivním podkladě zprostředkovaném IgE – např. po bodnutí hmyzem, po požití některých potravin (oříšky, korýši, mléko), nebo polékově (některá ATB nebo NSAID);
- u imunitně podmíněných chorob (urtikárie), může být indukován chladem, fyzickým či psychickým stresem
- může vést brzy k obstrukci dýchacích cest
- hereditární forma: AD, mutace genu pro C1 inhibitor esterázy ovlivňující intravaskulární aktivaci komplementu

Akutní katarální laryngitida

- etiologie: infekce - vir parainfluenzy a influenzy; chemické dráždění, termická iritace
- většinou probíhá současně, nebo navazuje na infekci horních dýchacích cest
- zanícená sliznice je zduřelá, překrvená, pokrytá hlenem, který se časem změní v hlenohnisavý exsudát
- klinické příznaky: bolest v krku, chrapot, zpočátku suchý kašel, později s expektorací hlenu

Chronická katarální laryngotracheitida

- komplikace opakovaného akutního katarálního zánětu infekčního původu
- může být následkem chronické iritace při práci v prašném prostředí a chronického kouření nebo souvisí s přepínáním hlasu (v takovémto terénu snadnější usídlení mikroorganismů)
- na sliznici chronické katarální změny hypertrofického či atrofického charakteru
- MI:
 - kulatobuněčná celulizace stromatu sliznice, u hypertrofické formy proliferace fibroblastů a tvorba papilárních výrůstků
 - povrchový cylindrický epitel se může díky chronické iritaci ložiskovitě měnit v epitel dlaždicový, nerohovějící i rohovovějící
 - okrsky ztlustělého rohovovějícího dlaždicobuněčného epitelu makroskopicky bílé, ostře kontrastují s okolní sliznicí – tzv. leukoplakie (pachydermie); někdy provázeno dysplastickými změnami epitelu

Subglotická laryngitida (pseudocroup)

- onemocnění batolecího věku, většinou způsobené virem influenzy, parainfluenzy
- projeví se většinou v noci, kdy je vyraženo pomocné dýchací svalstvo
- v dětském hrtanu s malým průsvitem vzniká edém v řídkém podslizničním vazivu v subglotické oblasti, ke kterému přispívá reflexní laryngospasmus
- dítě má výrazný štěkavý kašel, stridor, těžkou inspirační dušnost
- kritické období trvá pouze několik hodin, onemocnění do 1 týdne odezní

Akutní epiglottitida (supraglotická laryngitida)

- onemocnění předškolního věku, infekce H. influenzae typu b, v dospělosti spíše S. pyogenes
- v důsledku infekce vzniká flegmóna epiglottis, která je edematózní a zarudlá a uzavírá vchod do hrtanu
- klinicky se projeví rychle progredující dušností s možností laryngospasmu a bolestí při polykání (odynofagie)
- v přibližně 1/2 případů v prvních kritických 24h nutná intubace
- podobně jako u subglotické laryngitidy odeznívá do 1 týdne

Pseudomembranózní laryngotracheitida

- výraznější poškození sliznice – eroze, ulcerace, s následnou tvorbou bělavých pablán zakotvených v různé hloubce
- dříve v souvislosti se záškrtem, dnes častou komplikací spály, spalniček, chřipky či důsledkem usídlení sekundární bakteriální flóry (především streptokoků, stafylokoků u imunosuprimovaných)
- někdy důsledkem chronického mechanického dráždění či iritace chemickými látkami
- hojení odlučováním pablán:
 - mohou způsobit ucpání laryngu a zadušení postiženého
 - mohou být vykašlány (vzniklý drobný ulcerózní defekt se hojí regenerací epitelu ze zachovalých okrajů)
 - hluboké vředy po odtržení pablány se hojí větší jizvou, deformující postiženou oblast
- podobné změny mohou být také způsobeny mechanickým poškozením sliznice při intubaci

Ulceroflegmonózní laryngotracheitida

- vzniká při proniknutí pyogenních bakterií do řídkého pojivového stromatu hrtanu, hnisavý zánět probíhá v submukóze
- může se komplikovat hnisavou perichondritidou laryngeálních chrupavek (někdy dojde až k nekróze chrupavek v důsledku odtržení perichondria, event. následně k zhroucení laryngeálního skeletu)

Tuberkulózní laryngotracheitida

- komplikace otevřené plicní TBC nebo se vyvíjí v souvislosti s kaseózní lymfadenitidou komplikovanou lymfadenotracheální fistulou
- na zadní ploše a okrajích epiglottis, zadní straně laryngu mezi hlasovými vazami, nebo přímo na hlasových vazách vznik vředovitých defektů zpočátku povrchového charakteru, časem pronikají do hloubky a mohou rozrušit i přilehlé chrupavkové struktury
- v případech s převahou proliferativních specifických změn vznikají tumoriformní útvary tvořené specifickou granulační tkání, které někdy napodobují nádorový proces

Dolní cesty dýchací – bronchy

Akutní bronchitida

- katarální: sliznice zarudlá, na povrchu exsudát s příměsí hlenu, event. hnisu
- fibrinózní: na povrchu sliznice pablány, nebo může být průsvit bronchů vyplněn fibrinovým exsudátem, který může tvořit odlitkové válce
- ulcerózní: vznik vředů, s následným usídlením sekundární mikrobiální infekce
- putridní: infekce hnilobnými bakteriemi, při aspiraci infikovaných cizích těles, rozpadlých nádorových hmot, kariézního zubu apod.

Chronická bronchitida

- vzniká jako důsledek opakovaných akutních infekčních zánětů průdušek, které mnohdy souvisejí s přetrvávající chronickou sinusitidou, nebo mnohem častěji trvalým drážděním z kouření nebo pobytem v zaprášeném pracovním prostředí
- definována jako chronický produktivní kašel, trvající alespoň 3 měsíce v období dvou po sobě následujících let
- MA: sliznice bronchiálního stromu ložiskovitě nebo difúzně překrvená, zmnožení hlenového nebo hlenohnisavého sekretu
 - hypertrofická forma: sliznice ztlustělá, vytváří drobné polypózní útvary
 - atrofická forma: sliznice natolik ztenčená, že pod ní prosvítají prstence chrupavky a snopce svalových vláken
- MI: kulatobuněčný zánětlivý infiltrát sliznice, zmnožení pohárkovitých buněk, event. i žlázek
- komplikace:
 - rozvoj emfyzému
 - vede k dilataci bronchů s rozvojem především cylindrických bronchiektázií
 - peribronchiální fibrózy jako následek opakovaných peribronchitid
 - dlaždicová metaplazie epitelu bronchů u kuřáků

Asthma bronchiale

- syndrom sestávající z epizod záchvatovité dušnosti, při které je ztížené především exspirium
- při těžkém průběhu dochází k nahromadění záchvatů – tzv. status asthmaticus, může končit i smrtí
- extrinzické astma:
 - vzniká v souvislosti s hypersenzitivní reakcí 1. typu, v 90% se jedná o děti s atopií, u nichž je výrazně zvýšena hladina IgE.
 - nejčastějším alergenem je domácí prach (roztoci), pyl a srst zvířat
 - vazba IgE na membránu žírných buněk vede k uvolnění řady mediátorů, které způsobují konstriktci dýchacích cest, zvýšenou permeabilitu cév (edém) a nadměrnou sekreci hlenu
 - současně dochází k aktivaci eozinofilů, které se uplatňují v pozdější fázi hypersenzitivní reakce, provázené poškozením epitelu
- intrinzické astma:
 - u pacientů s hyperreaktivitou horních cest dýchacích, kteří netrpí atopií
 - záchvat může být vyprovokován různorodými vlivy – námaha, chlad, léky, různé plyny, psychické faktory
- MA: u pacientů, kteří zemřeli v průběhu status asthmaticus – plíce mají zvětšený objem v důsledku akutní rozedmy, po otevření hrudníku nekolabují. V drobných bronších a bronchiolách se najdou zátkovité útvary tvořené zahoustlým hlenem, které bronchiální cesty obturují
- MI:
 - lumen jednotlivých oblastí bronchiálního stromu zablokována epitelovým hlenem s příměsí serózního exsudátu. Exsudát obsahuje značné množství eozinofilů a regresivně změněný epitel
 - bronchiální a bronchiolární sliznice výrazně edematózně zduřelá, v důsledku spazmu hladké svaloviny zřasená
 - typicky ztlustění bazálních membrán epitelu
 - v epitelu hyperplazie mucinózních žlázek a pohárkových buněk
 - sliznice s kulatobuněčnou celulizací s příměsí eozinofilů, někdy výskyt Charcott-Leydenových krystalů

11. Poruchy vzdušnosti plic (atelektáza, kolaps, edém)

Atelektáza a kolaps

- nevzdušnost plicní tkáně, spojená se snížením jejího objemu a otevřením AV spojů, kdy nedostatečně okysličená krev obchází plicní alveoly → imbalance mezi ventilací a perfúzí s následnou hypoxií
- plicní tkáň v různém rozsahu nevzdušná, lehce pod okolní úrovní, červenofialové barvy a tužší konzistence
- osud nevzdušné plicní tkáně se liší podle příčiny a terapeutického postupu:
 - pokud je příčina včas odstraněna, dojde k rozvinutí plicní tkáně
 - déletrvající nevzdušnost může vyústit v **kolapsovou induraci plic = splenizace** (plicní tkáň svou barvou i konzistencí připomíná tkáň sleziny): ireverzibilní stav, kdy naléhající stěny kolabovaných alveolů postupně srostou
- v kolabované plicní tkáni podmínky pro usazení sekundární infekce a rozvoj plicních zánětů
- navíc zde někdy vznikají sekundární bronchiektázie

Atelektáza

- u novorozenců, kdy po narození nedojde k normálnímu rozvinutí plicní tkáně (plíce nikdy nebyla rozvinuta!)
- zejm. u nezralých novorozenců (nedostatečná produkce surfaktantu pneumocyty 2. řádu)
- jindy souvisí s poruchami ventilace v důsledku poškození CNS nebo při některých deformacích hrudníku, příčinou může být i masivní aspirace plodové vody v průběhu komplikovaného porodu

Kolaps

- sekundární nevzdušnost původně vzdušné plicní tkáně
- obstrukční kolaps: vzniká v souvislosti s uzavřením bronchu cizím tělesem, nádorem, nahromaděným sekretem nebo krevním koagulem, bronchus může být také stlačen zvětšenou lymfatickou uzlinou nebo aneurysmaticky rozšířenou tepnou
 - vzduch původně přítomný ve sklípcích se resorbuje a plicní tkáň kolabuje – může být postižena celá plíce, lalok nebo plicní segment
- kompresivní kolaps: důsledek vytlačení vzduchu z plicní tkáně v souvislosti s nahromaděním tekutiny, krve nebo vzduchu v pleurální dutině
 - u ležících pacientů především v paravertebrálních oblastech plic při vysokém stavu bránice (hl. u ascitu)

Emfyzém (rozedma plic)

- zvýšení vzdušnosti plic
- příčina zmnožení objemu vzduchu v plíci:
 - nadměrně rozepjaté plicní sklípky (alveolární emfyzém)
 - vzduch nahromaděný v abnormální lokalizaci – alveolárních septech a interlobulárním nebo subpleurálním vazivu (intersticiální emfyzém)

Alveolární emfyzém

- akutní alveolární emfyzém: nejsou destruovány struktury alveolárních přepážek (vhodnější proto říkat distenze/hyperinflace plic), např. u utopenců
- kompensatorní emfyzém: není výrazná destrukce alveolárních sept, vznik po resekci části plíce nebo po jednostranném odstranění celého křídla v plíci kontralaterální
- kongenitální emfyzém: podobná situace, rozvíjí se po narození na podkladě chybného vývoje chrupavčité tkáně lobárních bronchů
- fokální kompensatorní emfyzém: vznik v sousedství ložisek fibrózy (např. při pneumokonióze)
- senilní emfyzém: výrazná atrofie plicní tkáně se ztrátou elasticity a z toho vyplývající zvýšení podílu reziduálního vzduchu v alveolech
- chronický emfyzém: permanentní rozšíření dýchacích cest distálně od terminálních bronchiolů, spojeno s destrukcí alveolárních sept; patří spolu s chronickou bronchitidou a bronchiectázií pod CHOPN:
 - základním znakem progredující dušnost s ireverzibilní obstrukcí CD
 - chronická bronchitida předchází rozvoj některých forem emfyzému
 - patologické léze se vyskytují i samostatně, i když se uplatňuje jejich společný etiopatogenetický mechanismus – kouření
- MA: charakteristický, zejména u panacinárního emfyzému - soudkovitý hrudník, nadměrně rozepjaté plíce, které nekolabují ani po otevření dutiny hrudní, předními okraji překrývají srdce; bránice běžně uložena níže a žebra probíhají horizontálním směrem
- MI:
 - ztenčení alveolárních přepážek a jejich destrukce → vznik větších vzduchových prostor, do kterých ční zbytky původních alveolárních sept
 - terminální a respirační bronchioly deformovány, neboť jsou drženy v původní poloze kompletními alveolárními septy. V důsledku toho během expirace často kolabují → obstrukce vzduchových cest
 - v respiračních bronchiolích lze zaznamenat známky chronického zánětu (hl. u kuřáků), u horníků provázen mírnou fibrózou a množstvím koniofágů v sousedství bronchiolů
 - při nástřihu plicního řečiště zjistíme podstatnou redukci jeho objemu
- etiologie a patogeneze:
 - nejasná, především souvislost s narušením rovnováhy dvou systémů (proteázového/antiproteázového a oxidativního/antioxidativního)
 - u 1% pacientů prokázána existence **α_1 -antitrypsinové deficience** (geneticky podmíněna).
 - α_1 -antitrypsin je antiproteáza, normálně přítomná v séru, neutrofilech a makrofázích – blokuje v dostatečně míře všechny proteázy uvolňované z granul neutrofilů a makrofágů během zánětlivé reakce v plicní tkáni.
 - nízká hladina α_1 -antitrypsinu nestačí na zablokování proteázových aktivit → destruují elastiku plicní tkáně s následným rozvojem emfyzému
 - k narušení proteázové/antiproteázové rovnováhy přispívají i účinky cigaretového kouře (zejm. u centroacinozního emfyzému)
 - hladina α_1 -antitrypsinu normální, nikotin však přispívá k aktivaci a migraci neutrofilů do plicní tkáně → uvolnění proteáz (elastáza, proteináza 3 a katepsin G) → narušení rovnováhy proteáz/antiproteáz v prospěch proteáz, s následnou destrukcí plicní tkáně

- to platí i pro makrofágy, které jsou v alveolech u kuřáků vždy zvýšeny
- tabákový kouř obsahuje množství volných radikálů, které naruší oxidační/antioxidační rovnováhu; zmnožení ROS také přispívá k inaktivaci přirozených antiproteáz (i u pacientů bez enzymové α_1 -antitrypsinové deficience)
- klinický obraz:
 - dyspnoe s prodlouženým expiriem
 - pokud nejsou postiženy bronchioly zánětlivým procesem, hyperventilací udržována výměna plynů na normální úrovni. Pacient je typicky dušný, dlouze vydechující, s růžovou kůží (*pink puffers*)
 - pacienti se současnou chronickou bronchitidou obvykle vykašlávají sputum, dyspnoe méně nápadná, ale retence CO_2 vede k hypoxii a cyanóze; záhy dochází k rozvoji srdečního selhání – cor pulmonale chronicum (*blue bloaters*)
- komplikace:
 - zhoršení expirační fáze dýchání kvůli ztrátě elastických komponent plicní tkáně
 - destrukce interalveolárních přepážek = snížení difúzní kapacity plic, omezení výměny plynů
 - snížená ventilace jednotlivých oblastí plic vede k hypoxemii, která přispívá k vazokonstrikci plicních arteriol s následným zvýšením tlaku v plicních tepnách → dlouhotrvající přetlak vyvolá cor pulmonale s dekompenzací
 - retence CO_2 vede k cyanóze
 - smrt výsledkem plicní nedostatečnosti s respirační acidózou a hypoxemií s následným kómatem, nebo dojde k dekompenzaci cor pulmonale
- klasifikace emfyzému dle distribuce patologických změn v lobulu a acinu:
 - základní morfologickou jednotkou plic je acinus. Nachází se distálně od terminálních bronchiolů, sestává z bronchiolů, z alveolárních duktů a z vlastních alveolů; 3–5 acinů tvoří tzv. lobulus

1. Proximální acinární (centroacinární, centrolobulární) emfyzém

- postižení proximálních částí acinů včetně respiračních bronchiolů, distální partie normální
- maximum změn vázáno na horní laloky, především do jejich apikálních oblastí
- přichází bez/v souvislosti s inhalací prachů, především u horníků jako důsledek pneumokoniózy a u chronických kuřáků
- *industriální emfyzém*: nález pigmentace plicní tkáně uhelným prachem u uhlokopů. Respirační bronchioly dilatovány, v jejich okolí depozita uhlého prachu, většinou vázaná na makrofágy (spojeno s určitým stupněm fibrózy)
- *neindustriální emfyzém*: podobné změny v plicní tkáni vznikající v souvislosti s kouřením a s tím souvisejícím chronickými zánětlivými změnami bronchů a bronchiolů, které jsou částečně zúžené
- inspirium vcelku snadné, ztížená expirace (zánětlivě změněné bronchy se uplatňují podobně jako ventil)

2. Panacinární (panlobulární) emfyzém

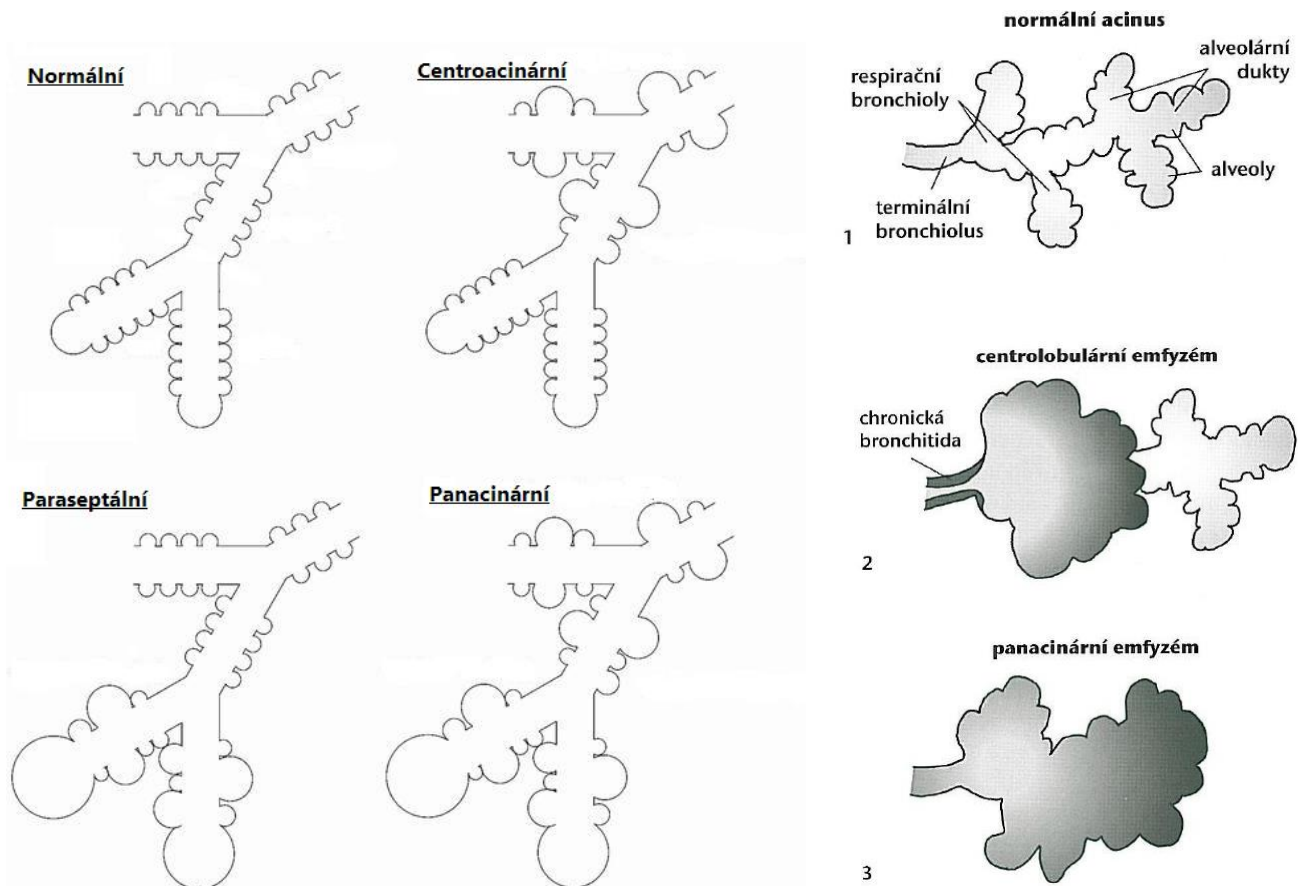
- postižení proximální i distální části acinů
- MA: plíce zvětšené a po otevření dutiny hrudní nekolabují, výrazné změny v dolních lalocích
- MI: totální dezorganizace základní struktury acinů, alveoly jsou nahrazeny velkými tenkostěnnými a nepravidelnými vzduchovými prostory
- hl. u pacientů s α_1 -antitrypsinovou deficiencí

3. Distální acinární (paraseptální) emfyzém

- proximální části acinů normální, patologické změny v distálních oblastech
- maximum změn v subpleurálních oblastech a v partiích blízkých septům, vázány zejm. na horní části plic
- změny přicházejí v plicní tkáni se známkami fibrózy, jizvení nebo atelektázy
- charakteristickým nálezem **emfyzematózní buly** – četné bublinovité útvary
- často u mladých jedinců (při ruptuře některé z bul opakovaně vzniká spontánní pneumothorax)

4. Iregulární emfyzém

- vznik v souvislosti s jizvením plicní tkáně po proběhlých patologických procesech
- většinou nejsou plicní funkce podstatněji poškozeny



Intersticiální emfyzém

- vznik v důsledku proniknutí vzduchu do vazivové tkáně alveolárních přepážek a sept plic, do mediastina, event. s následným průnikem do podkožní tkáně
- vývin spontánně i při náhlém vzestupu intraalveolárního tlaku, prudkém kašli nebo zvracení → vznik trhlin s narušením intersticia a s následným průnikem vzduchu
- nejčastěji však u pacientů, kteří dýchali za pomoci respirátoru, nebo při poranění hrudníku spojeném s frakturou žeber
- nález drobných bublinek vzduchu pod pleurou a v interlobárních septech → proces se může šířit přes mediastinum až na struktury podkožní tkáně krku a hrudníku (třaskání při pohmatu)
- ve většině případů se vzduch vstřebává, pokud se místo defektu zacelí

Edém plic

- intersticiální tekutina vzniká filtrací plazmy v plicních kapilárách podle Starlingovy rovnice. Intenzita této filtrace závisí jednak na hydrostatickém tlakovém gradientu mezi krví v plicních kapilárách a intersticiální tekutinou v alveolo-kapilární membráně, jednak na rozdílu onkotických tlaků mezi těmito dvěma systémy, a dále na propustnosti kapilární stěny pro vodu a proteiny
- posune-li se rovnováha mezi filtrací tekutiny do intersticia a jejím odváděním ve prospěch filtrace, začne se zvyšovat obsah tekutiny v intersticiu, které se rozšiřuje nad svoji normální tloušťku $< 2 \mu\text{m}$
- faktory, které zvyšují pronikání tekutiny z plazmy do plicního intersticia:
 - zvýšení hydrostatického kapilárního tlaku
 - zvýšení propustnosti kapilární stěny
 - snížení onkotického tlaku krevní plazmy
 - zvýšení povrchového napětí alveolů, což snižuje hydrostatický tlak v intersticiu

Hemodynamický edém

- vzestup tlaku v plicních kapilárách, nejčastěji u levostranného srdečního selhávání
- doprovází také všechny stavy spojené se snížením systémového onkotického tlaku – nefrotický syndrom, urémie, popáleniny, hypervolémie (renální selhání, nadměrný objem podávaných infuzí)
- neurogení edém – forma hemodynamického edému, kdy je tonus cév patologicky ovlivněn centrálně – např. při traumatu mozku, intoxikacích
- MA:
 - edematózní plíce jsou zvětšené, prosáklé, těžké (700-800g oproti normálu 350-400g)
 - z řezu vytéká velké množství zpěněné tekutiny – transsudát smíšený se vzduchem
 - u chronického edému hnědá indurace plic. Indurace je podmíněna zmnožením vaziva v rozšířených septech, rezavé zbarvení nahromaděním siderofágů v alveolech
- MI: v septech patrně rozšířené, vinuté a krví přeplněné vlásečnice, v luminech alveolů homogenní růžová tekutina. Některé dilatované vlásečnice praskají – dochází k drobným krvácením do alveolů, z rozpadajících erytrocytů vzniká hemosiderin, který je pohlcován alveolárními makrofágy (siderofágy)

Cytotoxický edém

- příčinou je poškození stěny kapilár, jednak z exogenních příčin (inhalace toxických látek, horký vzduch, traumatické zhmoždění parenchymu), nebo z endogenních (šok, autoimunita, záněť)
- MI: obraz podobný, kromě toho však nacházíme v intersticiu a později v alveolech četné zánětlivé buňky (převaha NEU), poměrně často i kapilární mikrotromby. Při výrazném poškození alveolokapilární membrány uniká z cév velké množství vysokomolekulárních látek, zvláště fibrin, tvoří se tzv. hyalinní blanky (vrstva bílkoviny na stěně alveolu)
- klinický obraz:
 - tekutina v intersticiu a alveolech značně omezuje až znemožňuje přestup dýchacích plynů
 - dušnost, kašel, poslechové dýchací fenomény
 - v případě přítomnosti bílkovin a erytrocytů je edémová tekutina při vykašlávání narůžovělá, zpěněná
- komplikace:
 - resorpce prostého plicního edému je rychlá, tekutina se beze zbytku vstřebá
 - obsahuje-li edémová tekutina větší množství bílkovin a buněčné elementy, dochází k reparačnímu mechanismu – bílkovina je organizována granulační tkání, která posléze vytrvá ve vazivu. Následně dochází k fibrotizaci plicního parenchymu – tzv. karnifikace plic, to vede k progredující ireverzibilní dušnosti
 - u tlakově přetěžovaných drobných plicních cév dochází k hypertrofii jejich svaloviny, což vede k rozvoji plicní hypertenze – dochází k hemodynamické zátěži P srdce (cor pulmonale chronicum)

12 Syndrom respirační tísně dospělých, šoková plíce

ARDS (adult respiratory distress syndrome)

- též šoková plíce, traumatická vlhká plíce, posttraumatická vlhká insuficience, kongestivní atelektáza, nekardiální edém plic, paraquatová plíce, progresivní plicní konsolidace
- popsán poprvé v roce 1967 v průběhu války ve Vietnamu u vojáků, kteří díky zlepšení resuscitační péče přežili traumatický šok, avšak později umírali na následky difuzního alveolárního poškození
- velmi těžký akutní stav v pneumologii, přes terapeutický pokrok má více jak 50 % letalitu
- etiologie:
 - u nemocných v šokovém stavu (šok septický, traumatický)
 - po inhalaci toxických plynů
 - aspirace žaludečního obsahu, vody při topení
 - poškození medikamenty, drogami, herbicidy (bleomycin, amphotericin B, kolchicin, heroin, paraquat)
 - poškození radiací, při uremii, diabetická ketoacidóze, masivní embolii tukové a řadě dalších.
- prvořadou úlohu hraje poškození kapilárních endotelií a alveolárních pneumocytů 1. typu, s následným extrémním zvýšením permeability alveokapilární membrány. V důsledku toho přestupuje velké množství tekutiny obsahující bílkoviny do intersticia a alveolů plic.
 - destrukce alveolární výstelky vede ke snížené produkci surfaktantu
 - v některých případech (zejm. inhalace toxinů, vysoký parciální tlak O₂) dochází k přímému poškození alveolárních pneumocytů 1. typu
 - jindy, zvláště u stavů šokových, je odpovědná za vývoj změn především aktivace komplementu jež vyústí v stagnaci neutrofilních leukocytů v plicních kapilárách s následným uvolněním kyslíkových radikálů a hydrolytických enzymů, které poškozují endotel kapilár plic.
 - mnohdy se však patogenetické mechanismy mohou uplatňovat současně
- s ohledem na to, že etiologie je velmi mnohotvárná, ale patologicko-anatomický obraz uniformní, používá se též často širšího názvu „difuzní alveolární poškození“.
- MA: plicní tkáň nápadně těžká, tužší konzistence a tmavě červené barvy, její vzdušnost je výrazně snížena. Na řezu z plicní tkáně vytéká značné množství lehce zpeněné edémové tekutiny
- dle MI obrazu rozlišujeme 2 fáze:
 1. **exsudativní fáze** (v prvních 7 dnech)
 - patrné překrvení alveolárních kapilár, intersticiální a intraalveolární edém, často s příměsí fibrinu
 - někdy provázený hemoragiemi s regresivními změnami alveolární výstelky
 - v kapilárách leukostáza, mohou se nacházet fibrinové mikrotromby
 - během 48 hod se vytváří tzv. hyalinní blanky, které lemují vnitřní plochu alveolů. Pozostávají z bílkovinného materiálu, smíšeného se zbytky nekrotických pneumocytů
 - nález podobný změnám u sy respirační tísně novorozenců
 2. **proliferativní fáze** (2. týden)
 - regenerace alveolární výstelky, zejména pneumocytů 2. typu (regenerace pneumocytů 1. typu minimální)
 - likvidování zbytků hyalinních membrán v alveolech za účasti plicních makrofágů

- fibrin v alveolech a plicním intersticiu je organizován granulační tkání a posléze vazivem, postupně se rozvíjí fibróza intersticia s následnou karnifikací plíce
 - při menším stupni poškození se mohou léze zcela zhojit resorpcí alveolárního exsudátu a hyalinních membrán
 - reepitelizaci poškozené alveolární výstelky zajišťují pneumocyty II typu, které jsou méně specializované a limitně funkční oproti původním pneumocytům I. typu.
 - v peribronchiolární oblasti alveoly reepitelizuje respirační epitel původem z terminálního bronchiolu se vznikem oblastí vystlaných metaplastickým bronchiálním, či dokonce dlaždicovým epitelem, který se nemůže podílet na alveolokapilární výměně plynů – tzv. bronchiolizace alveolů
 - Intersticiální fibróza, hyperplazie pneumocytů 2. typu a inkorporace organizovaných hyalinních membrán do alveolárních sept vyústí v různý stupeň ztlustění alveolární stěny, v pokročilých případech event. až do obrazu „voštinové plíce“ (mnohočetné cystické prostory lemované pneumocyty 2. typu, bronchiolárním či dlaždicovým epitelem, oddělené od sebe fibrózní tkání).
- klinický průběh:
- destrukce plicního parenchymu vede k rozvoji těžké chronické respirační insuficience, těžké plicní hypertenze a cor pulmonale
 - poškozená plicní tkáň je výrazně náchylná vůči infekčním patogenům
 - přežití plně rozvinutého ARDS je spojeno s těžkou invaliditou, poměrně často i s nutností chronické umělé plicní ventilace, a jedinou léčebnou modalitou je pak společná transplantace srdce a plic

RDS novorozenců

- postihuje zejména nezralé novorozence (60 % narozených před 28. gestačním týdnem), děti diabetických matek (tvorba surfaktantu je ovlivňována řadou hormonů včetně inzulinu)
- RDS je způsoben nedostatkem surfaktantu v plicích alveolech
- surfaktant je vytvářen a secernován pneumocyty II typu (po 35. týdnu gestace), obsahuje několik specifických proteinů společně s fosfolipidy. V alveolech snižuje povrchové napětí, a to více, když se velikost alveolu zmenší (při exspiru). Surfactant tím významně snižuje statické dechové odpory a umožňuje plicní ventilaci při malých transpulmonálních tlakových změnách. U novorozenců usnadňuje první rozvinutí alveolů a jejich naplnění vzduchem po porodu
- morfologické změny v plicích při RDS:
 - při časném úmrtí: nekrózy v terminálních bronchiolech a alveolárních duktech, alveolech, hypoxická nekróza alveolárních bb.
 - úmrtí pozdější: hyalinní membrány v bronchiolech, alveolárních duktech, alveolech, hypoxická nekróza alveolárních bb.
 - u přežívajících > 48 hodin se rozvíjejí reparativní změny v plicích
- terapie RDS (oxygenoterapie za použití mechanické ventilace) může vyústit v obraz tzv. bronchopulmonální dysplazie

13. Plicní embolizace a infarkt

Plicní embolie

- plicní embolie – zavlčení částic nebo materiálu krevním proudem ze systémových žil přes pravé srdce do větví a. pulmonalis
- etiologie:
 - trombotická embolie – krevní sraženina (trombus) – trombózy DKK
 - vzduchová – poranění krčních žil, iatrogeně při operacích či punkci žil (zvláště krčních). Embolie čistým dusíkem nastává jako komplikace potápění – kesonová nemoc.
 - tuková embolie – traumata dlouhých kostí, zhmoždění tukové tkáně v rámci polytraumatu, při popáleninách
 - embolie kostní dřeně – fragmenty krvetvorné tkáně se do oběhu dostávají při traumatech kostí axiálního skeletu, zvláště při resuscitaci z polámaných žeber a sterna
 - embolie plodové vody – při porodnických komplikacích. Tento stav je často doprovázen těžkým šokem – epitelie plodu jsou antigeně inkompatibilní s organismem matky a spolu s dalšími působky v plodové vodě vyvolají těžkou systémovou reakci
 - embolizace pevných těles – při nitrožilních výkonech (embolizace částí katétrů), nebo u i.v. narkomanů
 - nádorová embolie – fragmenty nádoru při prorůstání nádoru do cév (hepatocelulární karcinom, karcinom ledviny)
- nejčastěji jde o uzávěr plicních tepen tromboembolem
 - zejm. u hospitalizovaných pacientů
 - zdrojem nejčastěji trombóza hlubokých žil dolních končetin (hlubokých lýtkových, stehenních, kyčelních)
 - zdrojem může být i trombóza žilních pletení malé pánve (paravaginálních, periprostatických), dutých žil a pravého srdce (globulózní vegetace ouška při pravostranné srdeční insuficienci)
 - někdy (při tromboflebitidě) dochází k infikování těchto trombů a embolizací pak mohou vznikat abscesy
 - ke vzniku trombóz DK obecně disponuje zpomalení krevního proudu a poruchy vnitřního mechanismu srážení krve
 - dlouhodobý pobyt na lůžku – imobilní pacienti, chirurgické operace (zejm. ortopedické na DK), úrazy (popáleniny, vícečetné zlomeniny)
 - prevencí (trombózy i embolie plicnice) časná mobilizace pacientů po operacích a po porodu, elastické bandážování lýtek, cvičení svalů nohou u ležících, preventivní antikoagulační terapie
- projevy embolizace závisejí na velikosti a množství embolů, ale též na celkovém stavu krevního oběhu
- dvěma hlavními následky jsou
 - 1) zvýšení tlaku v plicnici mechanickou bloádou krevního řečiště (přispívá však i vasospasmus tepen podmíněný neurogenními mechanismy – uvolnění mediátorů serotoninu a tromboxanu A)
 - 2) ischemie plicní tkáně za uzávěrem

Typy embolizace:

1. **masivní embolie** (5 –10 %)

- způsobena hadovitým odlitkem velké žíly (dlouhým i několik cm)
- obvykle vytvoří klubko a zcela ucpe kmen či obě hlavní větve plicnice
- následkem je náhlý vzestup tlaku před uzávěrem a selhání (akutní dilatace) pravé komory – cor pulmonale acutum - náhlá (vteřinová) smrt

2. **submasivní embolizace**

- uzavírá více než 60 % plicního řečiště
- jde buď o 1 velký či mnohočetné menší tromby
- klinicky - těžký šokový stav připomínající akutní IM
- rozvoj akutní plicní hypertenze s tlakovým přetížením PK, která selhává. Dochází k dilataci pravé komory i síně, následkem je trikuspidální insuficience. Nepřečerpaná krev se hromadí v systémových žilách (venostáza). Pacient je dušný, má zvýšenou náplň krčních žil a edém periferních tkání

3. **drobná embolizace (mikroembolizace)**

- menší, obvykle vícečetné emboly se zaklíňují až intrapulmonálně – ve větvích středního/malého kalibru
- tlak v plicním řečišti výrazně nestoupá, k ischemii parenchymu většinou nedochází (nutriční oběh, kolaterály)

4. **sukcesivní embolizace**

- opakující se méně významné či klinicky němé tromboembolie
- pomalá redukce plicního řečiště, postupný vývoj plicní hypertenze a chronické cor pulmonale – chronická tromboembolická nemoc
- v plicním řečišti emboly různého stáří - čerstvé emboly nelnou ke stěně cévy na rozdíl od embolů starších, které mohou být již částečně organizovány

– klinický obraz:

- 60–80 % plicních embolií klinicky němých, takový embolus je rychle (za 30 hod.) úplně rozpuštěn fibrinolýzou
- větší embolus se však organizuje prorůstáním granulační tkáně (vazivová přeměna, příp. rekanalizace). Výsledkem je buď ložiskové ztluštění stěny cévy, nebo nitkovitá, provazcovitá či síťovitá formace přemostující cévní lumen – postembolizační můstek plicnice
- uzávěr středně velkých tepen vede k nevelkému krvácení do alveolů, s projevy bolesti na hrudi, dušnosti a hemoptýzy
- v asi 10% vzniká za uzávěrem ischemická nekróza – plicní infarkt

– paradoxní embolie:

- u osob s perzistujícím foramen ovale
- v první fázi embolizace plicnice - ucpáním části plicního řečiště stoupá tlak v pravém srdci. Jakmile tlak v pravé síni převýší 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
- podmínkou pro paradoxní embolizaci je jednak perzistující foramen ovale (20-25% populace) a jednak současná embolizace plicnice

Plicní infarkt

- uzávěr menších periferních tepen, které mají charakter konečných větví
- dvojí arteriální zásobení plicní tkáně (funkční přes a. pulmonalis, nutritivní přes aa. bronchiales) přispívá k tomu, že plicní infarkt se často vůbec nevyvine, musí být postiženy oba systémy současně (popří trombotizaci nutné i městnavé srdeční selhávání)
- tvoří se většinou v dolních lalocích a je obvykle vícečetný
- MI: hemoragická koagulační nekróza,
- MA:
 - různá velikost, od několika mm až po větší část laloku. Běžně 3-5 cm
 - klínovitý tvar s bazí při pleuře a vrcholem směřujícím k hilu
 - plicní tkáň nevzdušná, tužší konzistence, tmavě červenofialová barva – hemoragický infarkt
 - po několika dnech se infarkt začne organizovat, erytrocyty se rozpadají (vzniká hemosiderin) a nekrotická plicní tkáň je nahrazována vazivem, infarkt bledne, konečným výsledkem je vznik jizvy
 - na přilehlé pleuře bývá fibrinózní zánět
 - vzácně – infarkt v oblasti se současně probíhajícím zánětem plic – tzv. bílý infarkt
- vniknou-li do plicní tkáně bakterie, dochází k proměně infarktu v rozpadovou dutinu charakteru abscesu – zhnisaný, septický infarkt
- klinické projevy – dušnost, hemoptýza, pleurální bolest

14. Plicní fibrózy

- intersticiální plicní fibrózy patří mezi restriktivní plicní nemoci – dochází ke snížení plicního objemu a ke snížení oxygenační difúzní kapacity plic
- projevy - progresivní dušnost, postupná respirační insuficience, rozvoj cor pulmonale chronicum
- etiologie:
 - primárně chronický zánět plicního parenchymu (chronické intersticiální pneumonie), kdy reparací zánětu dochází k fibrotizaci intersticia (idiopatická plicní fibróza, nespecifická intersticiální pneumonie, chronická hypersenzitivní pneumonie)
 - část intersticiálních plicních onemocnění může probíhat pod obrazem akutní pneumonie a při včasné léčbě k fibrotizaci dojít nemusí. Nicméně vzhledem k náročnosti diagnostiky a výrazně limitovaným možnostem cílené léčby mají tato onemocnění často opakované ataky a k postupné fibrotizaci stejně dochází (hypersenzitivní pneumonie, lymfocytární intersticiální pneumonie, organizující se pneumonie)
 - dále se vyčleňují vzácné intersticiální plicní nemoci – plicní histiocytóza z langerhansových buněk a intersticiální pneumonie asociované s kouřením

Idiopatická plicní fibróza

- primárně fibrotizující zánět plicního intersticia, nejčastější a nejzávažnější chronická intersticiální pneumonie
- nejčastěji u starších lidí
- v průběhu několika měsíců až několika málo let vede k destrukci plicního parenchymu (terminální fibróza), která není-li léčena transplantací plic, končí respirační insuficiencí a úmrtím
- etiopatogeneze neznámá, zřejmě multifaktoriální (imunologické, infekční, genetické faktory), zřejmě asociována s kouřením
 - v současnosti se soudí, že vlivem porušené rovnováhy cytokinů dochází k nadměrné aktivaci makrofágů a neutrofilů, jejich degranulace vede k poškození alveolokapilární membrány a dochází k chronickému zánětu, jehož následkem je postupná fibrotizace s jizevnatou destrukcí plicního parenchymu
- MI:
 - charakteristický obraz nazývaný „běžná intersticiální pneumonie“ – není specifický pouze při IPF (např. u revmatoidní artritidy, SLE, chronická hypersenzitivní pneumonie apod.)
 - hlavní znak – ložisková intersticiální fibróza – střídají se relativně nepostižené okrsy s okrsy postiženými fibrózou – jizevnatými úseky. Lokalizovány zejména subpleurálně a paraseptálně
 - fibroblastické fokusy – příznak aktivity onemocnění, nacházejí se na rozhraní nepostiženého parenchymu a jizvy
 - není přítomna výraznější zánětlivá infiltrace
 - postupná progresie vede k jizvení plicního parenchymu, k jeho remodelaci a destrukci architektiky (bronchiektázie, emfyzém), v konečné fázi k tvorbě cystických prostor, které mají obraz tzv. voštinovité plíce
- klinický obraz: progresivní dušnost, suchý kašel, paličkovité prsty
- prognóza špatná, střední doba dožití je 4-6 let, bez cílené léčby úmrtí do 2 let, jediná dlouhodobě perspektivní léčba je transplantace plic

Nespecifická intersticiální pneumonie

- zánětlivé onemocnění plicního intersticia asociované buď s idiopatickým postižením plicního parenchymu, nebo s postižením plic v rámci autoimunitních onemocnění
- intenzita zánětu se v čase mění, postižená tkáň postupně fibrotizuje – podle zastoupení zánětlivé infiltrace a fibrotizace se rozlišuje buněčná fáze a fibrotická fáze

- MI:
 - difuzní postižení plic
 - zánětlivá infiltrace výrazná, chronický převážně lymfocytární zánět
 - relativní zachování architektiky plicního parenchymu
- klinický průběh – dušnost, kašel; na CT bilaterální postižení s obrazem tzv. opacit mléčného skla (jemné zastření plicní tkáně)
- prognóza příznivější, více jak 80% pacientů přežívá 5 let

Hypersenzitivní pneumonie (extrinická alergická alveolitida)

- intersticiální zánětlivé onemocnění plic, které je asociováno s expozicí nejrůznějším agens způsobujících alergickou reakci
- průběh může být akutní až chronický
- zánět je vyvolán alergenem, který se do plic dostává inhalační cestou. Zánět je dán kombinací hypersenzitivního zánětu III. typu (sdruženého s imunokomplexy) a IV. typu (zprostředkovaný buňkami)
- senzibilizujícím agens může být cokoliv:
 - farmářská plíse – plísně (plesnivé seno)
 - bagassóza – termofilní aktinomykety (plesnivá drť cukrové třtiny)
 - plíse pěstitelů hub – termofilní aktinomykety (kontaminovaná půda)
 - plíse chovatelů ptáků – ptačí proteiny
 - plíse sladovníků – plísně *Aspergillus* (plesnivý ječmen)
 - cracková plíse – kokain
- MI:
 - akutní fáze – neutrofily a eozinofily v alveolech a respiračních bronchiolích, jak v lumen, tak v intersticiu
 - chronická fáze
 - skupiny aktivovaných makrofágů v blízkosti bronchiolů, drobné histiocytární granulomy bez centrální nekrózy – jak v okolí bronchiolů, tak v intersticiu alveolů
 - vždy přítomna lymfocytární infiltrace bronchiolů (bronchiolitida)
 - postupně dochází k úbytku infiltrace, zánětem poškozená tkáň fibrotizuje
- klinicky se projevuje atakou dušnosti, kašlem a horečkou po expozici alergenu
- pokud pacient přichází opakovaně do styku se senzibilizující látkou, tak dochází ke zhoršování symptomů

Organizující se pneumonie

- nespecifické postižení plicního parenchymu, kterým plicní tkáň uniformně reaguje na různé druhy poškození bez ohledu na vyvolávající agens
- vznikají jako zánětlivá reakce nejčastěji na výraznější poškození infekcí, po inhalaci toxického materiálu, působením léků, růstem nádoru, při systémových onemocněních, může být idiopatická (tzv. kryptogenní organizující se pneumonie)
- MI:
 - alveolární prostory a bronchioly vyplněny organizující se granulační tkání a řídkým kolagenním vazivem; smíšená zánětlivá infiltrace
 - massonův polyp – granulační tkáň obliterující celý alveolus s propagací do bronchiolu, má polypovitý, laločnatý tvar
 - postupně dochází ke snižování zánětlivé infiltrace, granulační tkáň se vyhojí bez výraznějšího poškození plicního parenchymu; v části parenchymu však zůstávají rezidua ve formě fokální fibrotizace intersticia
 - nikdy však nedochází ke kompletní destrukci architektiky plicní tkáně s tvorbou voštiny
- klinický projev – dušnost, kašel, horečka
- terapie kortikoidy, které zabraňují tvorbě vaziva z granulační tkáně a potlačují zánět

Lymfoidní intersticiální pneumonie

- vzácné onemocnění spojené s výraznou chronickou zánětlivou infiltrací plicního intersticia
- součástí projevů při systémových autoimunitních onemocněních (nejč. Sjögrenův syndrom, HIV)
- úzce asociována s hematologickými malignitami, rizikový stav pro rozvoj MALT lymfomu
- MI: difúzní infiltráty lymfocytů, plazmocytů, makrofágů v alveolárních septech. Shluky agregovaných makrofágů mohou vytvářet až drobné histiocytární granulomy bez nekrózy. Agregáty lymfoidních buněk mohou být relativně nenápadné, jindy dochází k výrazné hyperplázii lymfoidní tkáně, která tvoří lymfoidní folikuly jak v plicním intersticiu, tak v okolí bronchů a bronchiolů

Intersticiální plicní nemoci asociované s kouřením

- do této skupiny patří:
 - deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP)
 - bronchiolitida respiračních bronchiolů (RB)
- MI: akumulace tzv. kuřáckých makrofágů (makrofágy s hnědým pigmentem v cytoplazmě)
 - RB: diskrétní obraz, makrofágy v lumen respiračního bronchiolu
 - DIP: nález výrazný, alveolární prostory téměř kompletně vyplněné makrofágy, místy dochází ke ztlustění alveolárních sept a vzniku intersticiální fibrózy

Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk

- postihuje většinou mladší dospělé kuřáky
- výrazně zmnožené Langerhansovy buňky
- MI: infiltráty obsahují shluky Langerhansových buněk, aktivované makrofágy, eozinofily. Při progresi zánětu dochází k fibrotizaci a jizvení, a následně k tvorbě cystických dutin

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
- amorfni 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 plicích alveolech alveolárními makrofágy, krystalky jsou však pro ně toxické, takže zanikají – přitom se uvolňují fibrogenní faktory spouštějící fibroplastický proces (lyzosomální hydrolázy, IL-1, toxické radikály)
- uvolněné krystalky jsou znovu fagocytovány makrofágy → progresse 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 plic 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 plice náchylné k tbc – *silikotuberkulosa*

Azbestóza

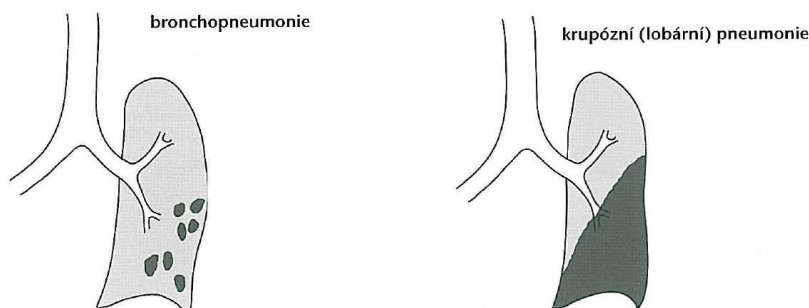
- vzniká při inhalaci prachu obsahujícího vlákna některého ze šesti druhů azbestu
- na vlákna se mohou adsorbovat i toxické látky z ovzduší (př. tabákový kouř)
- projevuje se komplexními změnami především u pracovníků zpracovatelského průmyslu
- dlouhá tenká vlákna tohoto minerálu se zachycují v distálních 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

15. Pneumonie

- pneumonie jsou velmi časté chorobné stavy, mnohdy vedoucí ke smrti (zejména u oslabených jedinců)
- jako primární onemocnění nebo komplikace jiného základního onemocnění
- etiologie: bakterie, viry, rickettsie, mykoplasmata, někdy protozoa; vlivy fyzikální a chemické
 - diagnostika bakteriálními a virologickými vyšetřeními
 - MI mnohdy nejde určit – jedno agens může vyvolávat různé formy zánětlivého procesu a různá agens mohou způsobit podobné/identické změny

Klasifikace

- podle etiologie – bakteriální (nejčastější), virové, plísňové, parazitární
- podle rozsahu
 - lobární – postihuje celý plicní lalok (krupózní pneumonie)
 - alární – celé plicní křídlo – tedy celou jednu plíci (krupózní pneumonie)
 - ložiskový – ložiska jsou rozseta obvykle podél větvení bronchů (bronchopneumonie)
- podle charakteru zánětu
 - katarální (bronchopneumonie)
 - katarálně hnisavý (bronchopneumonie)
 - fibrinózní (krupózní pneumonie)
 - specifický (TBC)
- podle lokalizace zánětlivého exsudátu
 - povrchové – exsudát lokalizován v alveolech, nejčastější typ (bronchopneumonie, krupózní)
 - hluboké (intersticiální) – exsudát je lokalizován v intersticiu



Povrchové pneumonie

Bronchopneumonie

- důsledek šíření zánětu z bronchů do alveolárních prostorů plicního parenchymu.
- změny ložiskového charakteru, ložiska zánětu jsou rozprostřena podél větvení bronchů, tvar a rozsah ložisek odpovídá plicním lalůčkům. V jednotlivých lalůčkách zánětlivý exsudát různého charakteru
- MA:
 - výrazné prosáknutí a překrvení plicní tkáně, která je méně vzdušná
 - nepravidelně rozmístěná šedožlutá/šedočervená nevzdušná ložiska (cca 1mm), nejčastěji v zadních částech dolních laloků
 - po zatlačení na plicní tkáň se v oblasti zánětem postižených bronchiolách většinou objeví kapénky hnisu

- MI: exsudát různého charakteru (serózní, fibrinový, až hnisavý). Strukturální ohraničení sklípků zůstává nezměněno (pouze u abscedující bronchopneumonie rozrušení těchto přepážek procesem kolikvace)
- indurativní pneumonie (karnifikace plic): u déletrvající bronchopneumonie je možné zaznamenat známky probíhající organizace nevstřebaného, především fibrinového exsudátu, který je nahrazován granulační tkání a vytváří zátkovité formace uvnitř alveolů
- etiologie - infekční
 - infekce streptokoků, stafylokoků, Haemophilus influenzae, klebsiely
 - bakteriální infekce často přidružená k virové infekci (např. chřipka) nebo komplikuje jinou probíhající základní chorobu (zejm. u dětí a starých lidí)
 - stafylokoková nákaza: často spojena se vznikem plicních abscesů
 - klebsielová pneumonie: často nekrotizující charakter, jako nozokomiální nákaza nebezpečná
 - pseudomonádovová infekce - u lidí s cystickou fibrózou
 - legionelová pneumonie: nebezpečí nákazy pro imunosuprimované jedince, kteří inhalovali aerosol kontaminovaný bakteriemi pomnoženými v systému vzduchotechniky. Nejvíce ohroženi pacienti po transplantacích
 - MA: splývající bronchopneumonie s fibrinózní pleuritidou
 - MI: alveolární exsudát obsahující značné množství fibrinu s příměsí neutrofilů a makrofágů
- etiologie a patogeneze
 - adnatní pneumonie: lalůčkovitý zánět plic, vyvinutý u novorozence do 48 hod po narození, někdy v souvislosti s aspirací infikované plodové vody
 - aspirační pneumonie: následek aspirace žaludečního obsahu, jehož zbytky lze identifikovat v alveolech, občas s náznaky obrovskobuněčné reakce typu z cizích těles
 - pooperační bronchopneumonie: po těžkých chirurgických zákrocích provázených dlouhou narkózou a event. v souvislosti s útlumem reflexního kašle
 - bronchostenotická bronchopneumonie: rozvine se za překážkou zužující bronchiální lumen, většinou spojena s větším nahromaděním lipofágů v plicních alveolech
 - kolapsová pneumonie: často komplikace kolapsu plicní tkáně, u které je sníženo provzdušňování
 - hypostatická pneumonie: u dlouho ležících pacientů s oběhovou nedostatečností se zánět většinou vyvine v paravertebrálních částech dolních plicních laloků v místech hypostázy
- běžnou komplikací je přestup zánětu na pleuru, event. vznik abscesů v plicním parenchymu; může se vyvinout i septický stav

Krupózní pneumonie

- povrchový exsudativní fibrinózní zánět, hromadění exsudátu bohatého fibrinem v nitrech alveolů, postihuje typicky celý plicní lalok (lobární pneumonie), případně celé křídlo plicní (alární pneumonie)
- agens Streptococcus pneumoniae, příp. Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, stafylokoky a streptokoky
- nepředchází mu zánět bronchů (na rozdíl od bronchopneumonie)
- predispozice:
 - snížená rezistence organismu (imunodeficit, intoxikace, alkoholismus, jiné základní onemocnění)
 - hypersekrece a stagnace hlenu (chrání pneumokoky proti fagocytóze)
 - edém plic
 - poranění hrudníku

- klinický obraz:
 - onemocnění začíná z plného zdraví, horečky, bolesti na hrudníku, kašel, dušnost
 - rovnoměrné postižení celého plicního laloku, který je konsolidován
 - provázena fibrinózní pleuritidou a bronchopulmonální lymfadenitidou
- probíhá ve 4 stádiích (dle makroskopických změn, před zavedením ATB vznikaly v plicní tkáni typické patomorfologické změny):
 - 1. stádium zánětlivé kongesce = zánětlivého edému**
 - během prvních 24 hod
 - plice výrazně překrvená, na řezu vlhká, (vytéká z něj zpěněná tekutina)
 - MI: dilatace kapilár se serózní exsudací do sklípků (alveolární edém), edematózní i stěny alveolů (intersticiální edém)
 - exsudát chudý bílkoviny
 - 2. stádium červené hepatizace**
 - vývin změn do 48 hod
 - plicní tkáň tuhá, nevzdušná, na řezu má zřetelně červenou barvu (připomíná jaterní tkáň)
 - MI: přetrvává dilatace kapilár, alveolární prostory obsahují hustou síť fibrinu s četnými neutrofily
 - 3. stádium šedé hepatizace**
 - plicní tkáň nevzdušná a šedá. Změnu barvy vyvolala anemizace tkáně – stlačením kapilár v alveolárních septech velkým množstvím fibrinového exsudátu nahromaděného v alveolech
 - alveolární exsudát obsahuje kromě velkého množství fibrinu i makrofágy a neutrofily
 - 4. stádium rezoluce**
 - 8.–9. den, pouze v případě vytvoření protilátek
 - pacientovi se výrazně uleví, prudký pokles teploty
 - exsudát zkapalněn (enzymy neutrofilů) a resorbován do lymfatických cév:
 - aktivované makrofágy - fagocytóza pneumokoků a složek exsudátu, spolu s neutrofily uvolňují proteázy s fibrinolytickým účinkem – rozpuštění polymerovaného fibrinu (aktivátor plazminogenu)
 - nezkapalněné části vykašlávány spolu se zkapalněným exsudátem, za příznivých podmínek postupně kompletní vyčištění alveolů a obnovení původních alveolárních prostor (narušená výstelka regeneruje, zhojení ad integrum)
 - v některých případech není exsudát odstraněn úplně (např. když lymfatika nedostatečně drainují bílkoviny bohatý exsudát) a je pak organizován nespecifickou granulační tkání (je projevem hojení zánětu, fibrinová vlákna představují vodící strukturu pro granulační tkáň), která vyplňuje alveoly a postižený úsek plice získává konsistenci masa (tzv. karnifikace)
- komplikace:
 - pleuritida, někdy se vznikem empyému
 - abscesy, dochází k destrukci plicní tkáně, hojení jizvením
 - indurativní pneumonie s následnou alveolární plicní fibrózou – při nedostatečné fibrinolýze
 - V takto poškozené oblasti již nedojde k obnovení vzdušnosti plicní tkáně
 - bakteriémie s následnou bakteriální endokarditidou nebo se vznikem metastatických abscesů ve vzdálených orgánech (např. mozek)
 - respirační a oběhové selhávání: zvětšení odporu plicního řečiště, zvláště při karnifikaci (vznik cor pulmonale chronicum)

Intersticiální pneumonie

Infekční intersticiální pneumonie

- etiologie: především viry, mykoplazmata, pneumocystová infekce
- tzv. atypické pneumonie, jejichž označení bylo odvozeno od atypického klinického průběhu pneumonie vyvolané *Mycoplasma pneumoniae* (klinické příznaky a fyzikální vyšetření relativně nespecifické, v rozporu s pokročilým nálezem na RTG). Později se začalo toto označení používat pro všechny intersticiální záněty plic.
- společné histopatologické znaky:
 - edém a rozšíření alveolárních sept, kde jsou přítomny lymfoplazmocelulární infiltráty (na rozdíl od bakteriálních infekcí, kde je maximum změn uvnitř alveolu)
 - současné intraalveolární změny vyplývají z poškození alveolární výstelky infekčním agens.
 - lze pozorovat i cytopatické efekty virové infekce – virové inkluze nebo vznik obrovských mnohojaderných buněk
 - poškození pneumocytů a fibrinová exsudace někdy vedou k tvorbě tzv. hyalinních blanek – eozinofilní materiál tapetující vnitřní plochu alveolů
- v některých případech jsou morfologické změny velmi charakteristické a umožňují vcelku spolehlivý diagnostický závěr. Jedná se o skupinu inkluzních pneumonií, které je možno rozlišit podle charakteru inkluzí a cytopatologických změn pneumocytů:
 - cytomegalovirus: výrazné zvětšené pneumocyty 2. typu s typickými bazofilními intranukleárními inkluzemi s periferním halo.
 - varicella, adenovirus: také přítomny intranukleární inkluze
 - spalničky: obrovskobuněčná pneumonie Honlova-Hechtova s výskytem mnohojaderných buněk v alveolech i bronchiolech, v buňkách velké nukleární inkluze a malé cytoplazmatické inkluze (tzv. Warthin-Finkeldeyovy buňky)
 - respirační syncytiální virus: často poškozuje výstelku bronchiolů, kde vznikají drobné intrabronchiolární polypózní útvary
 - pneumocystová pneumonie: parazit *Pneumocystis jirovecii*, u imunosuprimovaných osob (AIDS, transplantace). Hyperplázie pneumocytů 2. typu; alveoly vyplněny řídkou bílkovinnou hmotou a pěnitými makrofágy. Pneumocysty (drobné rohlíčkovité mikroorganismy) nalézáme jak v makrofázích, tak v alveolech, lze je nastříbřit
 - koronaviry: SARS, převažuje difúzní alveolární poškození za přítomnosti obrovských vícejaderných buněk. Začíná kašlem, myalgiemi a horečkami, velká část nemocných umírá za příznaků těžké dyspnoe
- klinický průběh: kašel, dušnost; obvykle lehčí průběh, častá komplikace sekundární bakteriální infekcí
- většinou se hojí ad integrum, po těžším průběhu může přetrvávat postižení ve formě obliterující bronchiolitidy či destrukce bronchiolů s následnou bronchiektázií; může se rozvinout fibróza

Neinfekční intersticiální pneumonie

- viz. ot. Plicní fibrózy

Rozpadové intersticiální pneumonie

- plicní absces a gangréna
 - podobně jako abscesy v jiných lokalizacích – dutina, která vznikla kolikvaci původní plicní tkáně v souvislosti s akutním hnisavým zánětem, především stafylokokovým nebo klebsiellovým
 - bronchogenní abscesy: vznikají v místech bronchiektázií, nebo v oblasti kde došlo k zaklínění aspirovaného infikovaného předmětu
 - abscesy hematogenního původu: při periferní pyémii, z ložiska v jiné lokalizaci (např. hnisavý zánět v kůži)
- nekrotizující záněty plic
 - v souvislosti s těžkou virovou nákazou – chřipka, spalničky, herpes, adenovirus, varicella
 - u imunosuprimovaných jedinců, např. při útlumu kostní dřeně
- gangrenózní záněty plic
 - souvisejí s aspirací potravy infikované hnilobnými bakteriemi, jako jsou spirily, spirochéty, proteus a jiné; mohou také vzniknout přechodem gangrenózního zánětu z okolí
 - plicní tkáň je rozpadlá, zelenavě hnědé barvy a hnilobně páchne

16. Pleuritidy a pneumothorax

Pleuritidy

- záněty pleury nespecifického či specifického původu, charakterizovány hromaděním zánětlivého exsudátu v pleurální dutině
- většinou vzniká jako reakce na záněty orgánů v okolí (zejména plic), ale také v rámci systémových onemocnění
- klinický obraz – ostrá píchavá bolest při nádechu, je-li množství exsudátu značné, přidávají se příznaky z komprese orgánů
- **serózní pleuritida**
 - většinou doprovází různé záněty v okolí, zejména bronchopneumonie, někdy virové pneumonie
 - vstřebání exsudátu, dobrá prognóza
- **fibrinózní pleuritida**
 - vzniká buď lokálně jako komplikace fibrinózních zánětů plic, nebo nad plicním infarktem, ale také jako komplikace systémových onemocnění (např. SLE, revmatoidní artritida) nebo po terapeutickém ozáření hrudníku.
 - následkem fibrinózního exsudátu je organizace fibrinu granulační tkání za vzniku pleurálních adhezí (srůstů)
- **hnisavá pleuritida a empyém pleury**
 - vzniká nejčastěji jako komplikace hnisavých zánětů v plíci – buď přestupem na pleuru, nebo mechanickým provalením hnisu z plicního abscesu; vzácně přestup zánětu ze subdiafragmatického abscesu nebo abscesu jater
 - při punkci pleurální dutiny vytéká hustý zelenožlutý hnis
 - hojí se organizací granulační tkání za vzniku pleurálních srůstů
- **granulomatózní zánět**
 - v rámci generalizace primární TBC (miliární tuberkulóza), nebo jako komplikace postprimární TBC plic – buď indukci nad ložiskem TBC v plíci, nebo při provalení kolikvované kaseifikační nekrózy z plic do pleurální dutiny
- nahromadění exsudátu většího objemu vždy spojeno se vznikem parciálního/kompletního kolapsu plíce postižené strany
- hojení bez vypuštění pleurálního výpotku a cíleného podání ATB nemožné
 - pouze serózní exsudát se může vstřebat
 - ostatní se hojí vznikem vazivových srůstů:
 - ***pleuritis fibrosa***: celá pohrudniční dutina srůsty obliterována
 - ***pleuritis callosa***: srůsty vytvoří na parietální/viscerální pleuře souvislý silný vazivový obal
 - ***pleuritis petrosa, calcificans***: vazivové srůsty kalcifikují a mění se v tvrdý krunýř

Pneumothorax

- přítomnost vzduchu v pleurální dutině
- vždy spojen s parciálním nebo kompletním kolapsem plic
 - normálně jsou plíce rozepjaté díky nižšímu tlaku v pleurální dutině oproti prostředí, průnikem vzduchu do pleurální dutiny nastává vyrovnání tohoto tlakového gradientu a plíce se díky vlastní elasticitě smršťují k hilu
- etiologie:
 - spontánní – vzniká spontánně u jinak zdravého jedince, ruptura tzv. emfyzematózní buly (subpleurální nahromadění vzduchu)
 - traumatický – poranění hrudní stěny, plic, jícnu, bronchů, fraktura žeber
 - iatrogenní – komplikace invazivních výkonů (kanylace v. subclavia, umelá plicní ventilace, punkce výpotku)
- typy pneumothoraxu:
 - uzavřený – nekomunikuje s prostředím, jednorazové vniknutí vzduchu do pleurální dutiny, nedochází k jeho dalšímu doplňování. Kolaps plic částečný nebo úplný. Pacienta ohrožuje nejméně
 - otevřený – pleurální dutina komunikuje přímo s okolní atmosférou, objem vzduchu není stálý. Většinou úplný kolaps plic.
 - tenzní – zvláštní typ otevřeného pneumothoraxu, vzniklá komunikace má ventilový mechanismus – při nádechu se množství vzduchu v pleurální dutině zvětšuje, k úniku vzduchu při výdechu však nedochází. Vážný stav, hrozí smrt. Nutný okamžitý terapeutický zásah – punkce pleurální dutiny a změna tenzního pneumothoraxu na otevřený.
- klinický průběh
 - pokud plíce výrazněji nekolabují – asymptomatický průběh
 - nejčastěji dušnost, ostrá bolest na postižené straně, suchý kašel
 - při kompletním kolapsu – cyanóza, tachykardie
 - u tenzního pneumothoraxu – vlivem narůstajícího tlaku v pleurální dutině nastává posun mediastina na zdravou stranu – útlak zdravých plic, komprese v. cava
- terapie
 - malé množství vzduchu se spontánně vstřebá
 - aspirace vzduchu, hrudní drenáž

17. Patologie mediastina

- mediastinum – prostor mezi oběma pleurálními dutinami, ohraničený zepředu sternem, vzadu páteří a laterálně mediastinální pleurou. Kraniálně mediastinum vymezuje horní hrudní apertura a distálně bránice
- obsahuje řadu důležitých nitrohrudních orgánů – srdce a velké cévy, jícen, tracheu s odstupy obou hlavních bronchů
- vpředu thymus, lymfatické uzliny, a zejména vzadu nervové svazky a ganglia; mediastinum vyplněno vazivovou tkání

Záněty mediastina

Akutní mediastinitida

- nejčastěji hnisavý zánět
- nejčastěji vzniká jako komplikace jiných poruch - přestupem hnisavého zánětu z jiných orgánů mediastina, nebo sestupem z orofaryngu, vzácně i odontogenních zánětů a zánětů kolem čelisti
- nejčastější příčinou je perforace jícnu (85-90%),
 - ta bývá nejčastěji traumatická, kromě iatrogenních perforací při endoskopiích může být poraněn i v rámci polytraumat
 - k perforaci jícnu může dojít také v místě růstu karcinomu
 - případně v terénu dehiscence chirurgické anastomózy
 - pokud dojde k průniku potravy z jícnu do mediastina, může zánět nabýt gangrenózního charakteru
- mediastinitida bývá také komplikací sternotomie při hrudních chirurgických výkonech
- hnisavý zánět se kvůli absenci přirozených anatomických bariér v mediastinu rychle flegmonózně šíří v řídké pojivové tkáni od místa prvotního porušení celistvosti dutých orgánů a vede k rozvoji sepse
- komplikace – trombofobitida horní duté žíly s pyémií; hnisavá pleuritida či perikarditida
- klinický projev – febrilie, dráždivý kašel, výrazná retrosternální bolest
- vysoká smrtnost i přes intenzivní léčbu

Chronická sklerozující mediastinitida

- vzácné život ohrožující chronické zánětlivé onemocnění, při kterém dochází k proliferaci fibroblastů s depozicí kolagenu a jizevnatou přeměnou vaziva v mediastinu
- projeví se syndromem horní duté žíly a dalšími příznaky z konstriktce mediastinálních orgánů
- etiologie je nejasná, bývá udávána spojitost s infekcemi (většinou mykózy, mykobakteriální infekce)

Jiné postižení mediastina

Emfyzém mediastina

- vzniká, pokud do mediastina pronikne vzduch:
 - traumata hrudníku – poranění trachey, bronchů nebo jícnu
 - iatrogeně – perforace při endoskopii
 - spontánně při arozi stěny dutých orgánů mediastina nádorem
- vzduch se pod tlakem v mediastinu rychle šíří, proniká do podkoží zejm. hlavy a krku, kde je patrný na pohled i pohmat
- vzduch může způsobit příznaky z útlaku mediastinálních struktur
- samotná přítomnost vzduchu v mediastinu by neměla zásadní dopady na pacienta, vzhledem ke společné etiologii však emfyzém mediastina bývá předzvěstí závažné a často smrtelné akutní mediastinitidy

Nádory mediastina

Klinické projevy

- při nádorovém nebo jiném expanzivním postižení mediastina dochází v důsledku nádorového růstu k mechanickému utlačování či infiltraci mediastinálních orgánů, což se projeví charakteristickými mediastinálními syndromy
- **Přední mediastinální syndrom – Syndrom horní duté žíly**
 - skupina příznaků, které vznikají v důsledku sníženého průtoku krve horní dutou žílou do pravé síně
 - projeví se edémem a cyanózou omezenou na obličej, krk a HK
 - na hrudníku bývá zvýrazněna žilní kresba způsobena venostázou
 - dušnost; městnání krve v mozkových cévách vyvolává bolesti hlavy; často epistaxe
- **Střední mediastinální syndrom**
 - příznaky z útlaku trachey a velkých bronchů – kašel, dušnost, stridor, příp. plicní kolaps
 - příznaky z poškození n. laryngeus recurrens (poruchy funkce hlasivek); dráždění n. vagus (suchý kašel); postižení n. phrenicus (ochrnutí bránice, škytavka)
- **Zadní mediastinální syndrom**
 - polykací obtíže z utlačení jícnu
 - kořenové paravertebrální bolesti a mezižeberní neuralgie
 - porucha sympatiku projevující se Hornerovou triádou – mióza, ptóza, enoftalmus

Nenádorové expanzivní procesy

- **Mediastinální cysty**
 - většinou jako důsledek embryonální poruchy větvení tracheobronchiálního stromu, poruchy vývoje faryngeální vychlípky, primárního střeva nebo malformace pleuroperikardiálních membrán
 - v důsledku toho vznikají různě velké cysty (občas tendence k růstu), jejichž výstelka odpovídá embryonálnímu základu léze – bronchogenní cysty, ezofageální, gastroenterogenní, perikardiální cysty.
- **Ektopické tkáně v mediastinu**
 - jejich patologické změny mohou imitovat nádor
 - *Retrosternální struma* – ektopicky uložena štítná žláza se při hyperplazii projeví jako mediastinální expanze
- **Reaktivní lymfadenitidy**
 - klinicky významné zvětšení mediastinálních uzlin
 - nejčastěji granulomatózní lymfadenitidy – především sarkoidóza

Nádory předního mediastina

- **Nádory thymu**
 - thymomy a thymické karcinomy – epitelové nádory thymu
 - lymfomy – nejčastěji Hodgkinův lymfom, primární mediastinální velkobuněčný B lymfom
- **Extragonadální germinální nádory**
 - z retence zárodečných buněk při migraci v průběhu embryonálního vývoje
 - histopatologické typy obdobné jako v gonádách – seminomy, neseminomové nádory (teratomy, embryonální karcinom, nádory ze žloutkového váčku, choriokarcinom)

Nádory středního mediastina

- dominují nádory zde přítomných lymfatických uzlin
- nejčastěji metastázy (bronchogenní karcinomy)
- primární nádory – lymfomy, nejčastěji DLBCL

Nádory zadního mediastina

- nejčastější neuroektodermové tumory
- vycházejí z periferních nervů (n. vagus, n. laryngeus recurrens, n. phrenicus, interkostální nervy), dále z ganglií a paraganglií sympatiku
- schwannomy, neurofibromy, maligní nádory z pochvy perif. nervů
- ganglioneurom, ganglioneuroblastom, děti – neuroblastom

Patologie thymu

- thymus –centrální lymfatický orgán, má kritickou roli v diferenciaci T-lymfocytů, aby byly schopny reagovat na přítomnost antigenu způsobem označovaným jako buněčná imunita
- po porodu váží 10-35g, do puberty se zvětšuje, poté nastává jeho fyziologická involuce
- prethymické lymfocyty vznikají v kostní dřeni a osidlují kůru thymu (exprese TdT a CD1). Vlivem thymického mikroprostředí (epitelové buňky, makrofágy a interdigitující buňky) zrají v thymické lymfocyty
- ve dřeni jsou T-lymfocyty, které jsou již zralé a prošly thymickým „školením“ a selekcí, která odstraňuje lymfocyty bez autotolerance. (exprimují CD4 nebo CD8 a ztrácejí TdT a CD1). Postthymické lymfocyty pak cirkulují v periferní krvi a osidlují T-zóny periferních lymfatických orgánů.
- ve dřeni vytvářejí epitelové buňky zvláštní keratinizující dlaždicobuněčné útvary – Hassalova tělíska, jejichž fyziologická funkce dosud nebyla odhalena

Hypoplazie, ageneze, atrofie thymu

- dysgeneze thymu: součást primárních imunodeficientních stavů (např. DiGeorgův syndrom), thymus buď chybí, nebo je nahrazen vazivem
- fyziologická involuce (lipomatózní atrofie): thymus začíná involvovat po pubertě se současným hromaděním lipocytů. Snižuje se počet thymocytů, zhušťují se epitelia, kalcifikují Hassalova tělíska. Thymus zcela nezanikne, jeho lipomatózně atrofické reziduum lze nalézt i v dospělosti
- akutní involuce thymu: zprostředkována steroidy (především nadledvin), vzniká při stresu různého původu – zhoubných nádorech, těžkých infekcích, podávání cytostatik, hladovění. Dochází ke shlukování a fragmentaci kortikálních thymocytů, zmnožení makrofágů, lymfocyty postupně mizí

Hyperplazie

- charakterizovaná tvorbou lymfatických folikulů ve dřeni (normální thymus lymf. folikuly nemá)
- imunohistochemicky lze prokázat, že obsahují hodně imunoglobulinů
- charakteristická pro pacienty s myasthenia gravis, SLE a revmatoidní artritidou
- u myasthenie stimulují T-lymfocyty zrající v thymu produkci autoprotilátek tvořených B-lymfocyty v lymfatických folikulech, které jsou zdrojem autoimunitní reakce s acetylcholinovými receptory na postsynaptické membráně motorické ploténky. Thymektomie může způsobit zmírnění příznaků.

Nádory thymu

Thymom

- vychází z epitelových buněk thymu, vždy obsahuje příměs nenádorových lymfocytů
- podle velikosti lymfocytární příměsi se dělí na lymfocytární, smíšené a epitelové
- v 80% benigní
- maligní thymom může být cytologicky benigní, ale biologicky agresivní, lokálně invazivní (typ I), nebo cytologicky i biologicky agresivní (typ II)
- typ II kromě invaze do okolí metastazuje, především do plic

- MI: epitelové buňky podobné epitelu thymu, mohou být protažené až vřetenité
- MA: oválný tumor v předním horním mediastinu, opouzdřený
- velká část asymptomatické, bývá náhodným nálezem
- asi v 20% sdruženy s myasthenia gravis

Neuroendokrinní nádor thymu – vzácný, mívá strukturu karcinoidu nebo malobuněčného karcinomu

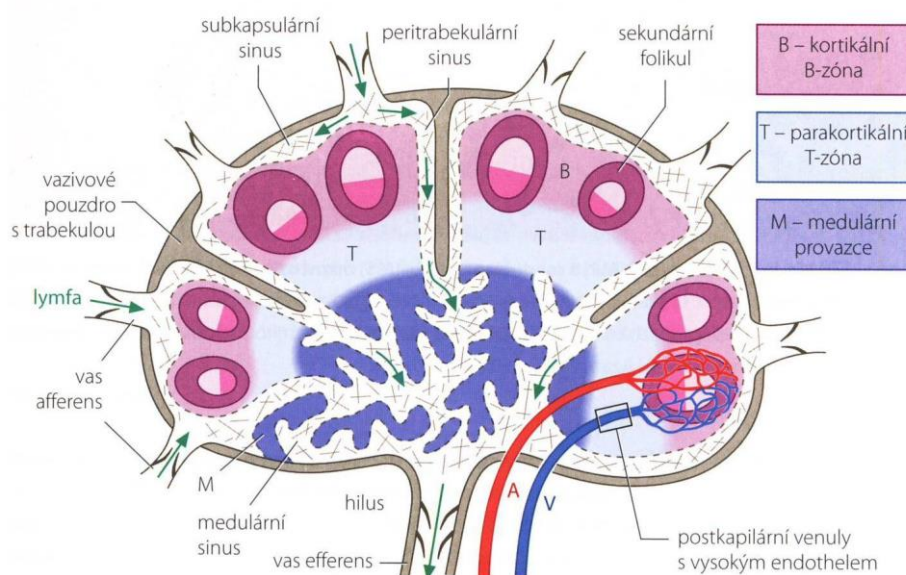
Teratomy a seminom thymu – většinou benigní, cystické (dermoidní cysty)

Maligní lymfom thymu – buď primární nebo sekundární (z mediastinálních uzlin)

18. Patologie nenádorových lézí lymf. uzlin

Anatomická stavba a funkce lymf. uzlin

- lymfatické uzliny – malé, oválné útvary, velikosti od několika mm po 1-2 cm. Jsou vloženy do průběhu lymf. cév a slouží jako filtr pro lymfu. Po obvodu do uzliny vstupují aferentní lymfatické cévy, zpravidla jedna eferentní céva opouští uzlinu v hilu
- pouzdro uzliny tvořeno vazivem, vycházejí z něj trabekuly, které rozdělují uzlinu na menší lalůčky. Parenchym tvořen retikulárním vazivem. Retikulum – prostorová síť, tvořená retikulárními buňkami a retikulárními vlákny
- parenchym se rozděluje na povrchovou kůru - kortex a vnitřní dřeň.
 - kůra se dále dělí na:
 - zevní - obsahuje lymfatické folikuly. Obsahuje B-lymfocyty
 - vnitřní – tzv. parakortex, neobsahuje folikuly, tvořena difúzní lymf. tkání. Obsahuje T-lymfocyty
 - dřeň - tvořena medulárními trámci, mezi nimiž probíhají sinusy
- sinusy – kapilární prostory, štěrby v lymforetikulární tkáni. Aferentní cévy ústí do subkapsulárního (marginálního) sinusu, protékajícího mezi pouzdem a vlastní lymfatickou tkání uzliny. Z něj směřují paprskovitě skrz kůru peritrabekulární sinusy, z nichž se ve dřeni stávají široké medulární sinusy. Jejich splynutím se v oblasti hilu utváří eferentní lymfatická céva.
- primární folikuly – obsahují klidové B-lymfocyty, které nebyly stimulovány antigenem. Sekundární folikuly obsahují v centru světlejší oblast s menším množstvím malých lymfocytů (tzv. zárodečné centrum), vzniká po antigenní stimulaci a obsahuje větší stimulované lymfocyty, bývají zde mitózy.
- lymf. uzliny slouží jako filtr lymfy, který zachycuje drobné částice a antigeny pomocí makrofágů a retikulárních buněk; odstraňují se také zaniklé buňky včetně erytrocytů.
- antigeny, které se dostávají do uzlin, zachycují folikulární dendritické buňky (antigen prezentující buňky), následně se aktivuje imunitní systém. T-lymfocyty aktivují pomocí cytokinů B-lymfocyty k proliferaci. K aktivaci B-lymfocytů dochází v zárodečných centrech a v parakorteksu; B-lymfocyty migrují do zárodečných center, kde se dělí, zvětšují a transformují na centroblasty a imunoblasty. Imunoblasty se následně transformují na plazmatické buňky, ty migrují ze zárodečného centra do dřene, kde syntetizují protilátky
- lymfatické uzliny, které reagují na antigenní stimulaci se zvětšují, zárodeční centra mohou být několikanásobně větší, než v klidovém stavu



Regresivní změny

– Infarkt uzliny

- koagulační nekróza
- nejčastěji u lymfomů, metastatického postižení uzlin, i po tenkojehlové aspirační biopsii
- nekróza celé uzliny se objevuje zřídka, obvykle bývá zachována úzká subkapsulární zóna
- trombóza přívodné arterie poměrně vzácná
- častěji ložiskové nekrotické změny v souvislosti se záněty – např. nemoc z kočičího škrábnutí, lymphogranuloma venereum, histoplazmóza, kaseifikační nekróza u TBC

– Atrofie

- poměrně častá
- pod pouzdrem uzliny vyvrála tuková tkáň, pouze s úzkým proužkem zachovalé tkáně lymfatické uzliny

– Fibrotizace

- drobné ložiska vaziva ve tkáni uzliny, nebo výraznější fibrotizace postihující celou uzlinu
- poměrně často v inguinálních uzlinách a hilových plicních uzlinách u koniofibróz

Lymfadenitidy

- zánětlivá onemocnění lymfatických uzlin, akutní nebo chronické, odpověď na nejrůznější patogeny
- zvláště u akutních uzliny zvětšené, překrvené a prosáklé
- MA mohou probíhat jako imunitní, neimunitní granulomy; nebo nespecifické zánětlivé projevy s nekrózami, tvorbou abscesů, fibrózami
- etiologie: viry, bakterie, patogenní houby, protozoa

Virové lymfadenitidy

– Infekční mononukleóza

- etiologie: EBV
- inkubační doba 30-40 dní; dospívající, mladí dospělí, ale i staré osoby
- klin.obraz: horečka, faryngitida, zvětšení tonzil a krčních uzlin, někdy generalizovaná lymfadenopatie, bělavý povlak patrových mandlí (pseudomembranózní zánět), bolestivé polykání; někdy hepatosplenomegalie; v periferní krvi leukocytóza, ve 2.týdnu lymfocyty a atypické lymfocyty, většinou i v nějaké míře hepatitida
- MI: v tonzilách a lymf. uzlinách hyperplastické lymfatické folikuly, struktura uzlin je pozměněná, ale není setřelá. V germinálních centrech mohou být nekrózy. Charakteristické je postižení parakortexu nebo kortexu, což ukazuje na změny v zóně T-buněk. Výrazně proliferují imunoblasty, někdy tvoří pruhy. Místy se nacházejí velké jedno nebo vícejaderné buňky připomínající Hodgkinovy a RS buňky

– Cytomegalovirová lymfadenitida

- etiologie – cytomegalovirus
- MI: v jádrech buněk inkluze, kolem virionu se objevuje světlý proužek – tzv. halo
- změny v lymf. uzlinách nespecifické, připomínají postižení EBV. Lymf. folikuly jsou hyperplastické, objevují se pruhy imunoblastů, také buňky vzhledu RS buněk, parakortikální T-oblast je rozšířená.

- **Herpes simplex lymfadenitida**
 - viry herpes simplex typu 1 (HSV-1) a typu 2 (HSV-2)
 - MI: v uzlinách rozšíření parakorteksu, který komprimuje lymf. folikuly v okolí, ty mohou atrofovat. Ložiskovitě nekrotická ložiska, které připomínají mikroabscesy nebo infarkty. V některých lymfoidních buňkách intranukleární inkluze s halo. Ojediněle výskyt dvoujaderných buněk vzhledu RS buněk.
- **HIV lymfadenitida**
 - HIV má silný tropismus především k CD4 T-lymfocytům, monocytům a dendritickým buňkám (kvůli silné vazbě HIV s lymfocytárním proteinem gp120)
 - 3 histologické typy lymfadenitid, které korespondují s klinickým stavem – akutním, chronickým, vyhaslým
 - Histologický obraz A
 - folikuly zvětšené, hyperplazie zárodečných center s apoptózou jednotlivých buněk a fagocytózou jaderných zbytků.
 - někdy malé lymfocyty pronikají do zárodečných center a vedou k jejich zničení – folikulolýza
 - přítomny centroblasty, zvýšená mitotická aktivita
 - plášťová zóna kolem zárodečných center je zúžená nebo chybí
 - interfolikulární oblasti jsou prokrvácené a objevují se zde agregáty monocytoidních buněk
 - v sinusech nacházíme granulocyty
 - vyskytují se řídce roztroušené vícejaderné velké buňky typu Warthinových – Finkeldeyových buněk, které jsou charakterizovány hroznovitým nakupením jader v cytoplazmě
 - Histologický obraz B
 - přechod mezi obrazy A a C
 - struktura folikulů je setřelá, síť dendritických buněk a zárodečných center je potrhaná a nespojitá
 - množství malých lymfocytů je sníženo, ve větším rozsahu se objevují plazmatické buňky a dochází k proliferaci krevních cév ve folikulech a kolem lymfatických folikulů
 - Histologický obraz C
 - uzliny jsou atrofické, zárodečná centra jsou značně zmenšená až vymizelá a v pozdějších stádiích může uzlina fibrotizovat a hyalinizovat
 - v interfolikulárních oblastech množství lymfocytů sníženo a objevuje se výrazná vaskularizace, plazmatické buňky ve velkém množství

Bakteriální lymfadenitidy

- infekce způsobuje akutní a nespecifické záněty, anebo jde o chronické granulomatózní záněty na imunitním podkladě
- poškození uzlin je vyvoláno kombinací hnisavých, nekrotických, proliferativních a sklerozujících procesů
- **Hnisavé lymfadenitidy**
 - etiologie - běžně se vyskytující bakterie (streptokoky, stafylokoky)
 - postižení regionálních uzlin v souvislosti např. s dentálními abscesy, infekcí ran, apendicitidou, tuboovariálními abscesy
 - postiženy jsou povrchové uzliny, např. krční, axilární, inguinální
 - rozsah změn různý, od drobných fokálních abscesů po těžkou destrukci uzliny hnisavým procesem
 - méně akutně probíhající lymfadenitidy mohou doprovázet další inf. nemoci, např. yersinióza, tularémie, melioidóza, listerióza, infekce patogenními houbami
 - akutní gonorea bývá doprovázena těžkou rychle se vyvíjející inguinální lymfadenitidou

- **Lymfadenitida u nemoci z kočičího škrábnutí**
 - nekrotizující granulomatózní lymfadenitida
 - etiologie – Bartonella henselae, obvykle po drobném poranění kočkou, méně často psem, opicí
 - v časných fázích jsou folikuly zvětšené, folikulární hyperplazie. V kůře a později ve dřeni dochází k fokálním nekrotázám, tyto úseky jsou pak hojně infiltrovány neutrofily
 - ve vyvinutých případech se nahromadí makrofágy kolem abscesů a vytvářejí ohraničení vrstvičkou epiteloidních buněk, někde i s velkými vícejadernými buňkami Langhansova typu
- **Lymfadenitida u lymphogranuloma venererum**
 - etiologie – Chlamydia trachomatis, sexuálně přenosné onemocnění
 - regionální uzliny zvětšené, měkké. V uzlinách jsou nekrotické ložiska s množstvím granulocytů. Krátce po akutní fázi se kolem nekrotizace objevují plazmatické buňky a lymfocyty. Později jsou na periferii i palisádovitě postavené epiteloidní buňky, někdy s vícejadernými obrovskými buňkami a makrofágy (makrofágy cytoplazmě obsahují velké vakuoly s fagocytovanými mikroby)
 - někdy z povrchových uzlin kožní píštěle
- **Syfilitická lymfadenitida**
 - etiologie – Treponema pallidum
 - onemocnění probíhá ve 3 stádiích
 - již u prvního stádia mohou být zánětem postižené inguinální uzliny
 - 5-6 týdnů po vzniku tvrdého vředu se objevuje generalizovaná lymfadenitida; současně mívají pacienti syfilitické změny na kůži a sliznicích
 - zánět je vyvolán přítomností spirochet ve tkáních a také v lymfatických uzlinách, ty způsobují trvalou antigenní stimulaci
 - MI: hyperplastické folikuly, někdy bizarního tvaru, často přítomny sekundární/terciární folikuly, někdy může hyperplazie připomínat lymfom. Pouzdro uzliny je vazivově ztlustělé a objevuje se perilymfadenitida. V tkáni kolem uzlin se nacházejí zánětlivě pozměněné cévy a drobné arterie. T-oblasti uzlin jsou rozšířené a jsou zde přítomny četné imunoblasty. Dochází k výrazné proliferaci plazmatických buněk převážně ve dřeni uzliny. Mohou se také vyskytovat roztroušené nekaseifikující granulomy a izolované, samostatně ve tkáni ležící vícejaderné buňky.
- **Tuberkulózní lymfadenitida**
 - etiologie – Mycobacterium tuberculosis
 - zánět může mít v uzlinách charakter kaseózní fibroproduktivní lymfadenitidy, nebo miliární tuberkulózy
 - při hojení uzliny fibrotizují a kalcifikují, mykobakteria v nich mohou i tak přetrvávat po léta
- **Netuberkulózní mykobakteriální lymfadenitida**
 - etiologie – Mycobacterium avium-intracellulare
 - uzliny jsou zvětšené, architektura uzliny je částečné nebo zcela setřená. Neobjevuje se kaseózní nekróza
 - normální struktura a buněčná populace uzliny jsou prostoupeny pruhy velkých bledých histiocytů s množstvím pěnivé cytoplazmy a s malými tmavými jádry
- **Lymfadenitida u Whippleovy choroby**
 - etiologie – Tropheryma whipplei
 - projevuje se horečkami, průjmy, snížením tělesné váhy, bolestmi kloubů a postižením CNS (bolesti hlavy, diplopie, deprese). Asi u 90% pacientů se projevuje malabsorpce

- lymfatické uzliny jsou zvětšené, obsahují množství pěníých jednojaderných buněk, které se mohou vyskytovat jednotlivě nebo ve skupinkách v sinusech uzlin – jde o histiocyty, které obsahují PAS pozitivní mukopolysacharidové substance – zřejmě fagocytované a degenerované mikroby. Mukopolysacharidová depozita mohou být i intercelulárně, někdy obklopena granulomatózní reakcí s epiteloidními buňkami a vícejadernými buňkami

Lymfadenitidy jiné etiologie

– Toxoplazmová lymfadenitida

- etiologie – prvok *Toxoplasma gondii*
- folikuly jsou hyperplastické, zárodečná centra jsou zvětšená, objevuje se množství roztroušených epiteloidních buněk nebo jejich skupinky, v kůře i parakortexu. Charakteristickým rysem je jejich přítomnost ve folikulech i zárodečných centrech.
- přítomny skupinky monocytoidních buněk, ty jsou v sinusech a kolem nich
- nevytvářejí granulomatózní ložiska, nenacházejí se zde velké vícejaderné buňky, v centrech skupin epiteloidních buněk nejsou nekrózy a nedochází k fibrotizaci
- toxoplazmová triáda – reaktivní folikuly, skupinky epiteloidních buněk a monocytoidních elementů
- člověk se nakazí kontaktem s kočkami nebo infikovaným masem, infekce je obvykle asymptomatická

– Kryptokoková lymfadenitida

- v uzlinách četné, místy splývající nekaseifikující granulomy. Jsou tvořeny lymfocyty, epiteloidními a velkými vícejadernými buňkami, které obsahují kryptokoky
- *Cryptococcus neoformans* – vytváří kvasinkovité formace, člověk se infikuje většinou kontaminovanou půdou. Infekce postihuje plíce, mozek, kůži, hematogenním rozsevem vzniká viscerální kryptokokóza

– Histoplazmová lymfadenitida

- v uzlině granulomy tvořené epiteloidními buňkami a velkými vícejadernými buňkami. V plazmě buněk se nachází infekční agens v podobě malých kulatých vakuol. Makrofágy, které histoplazmu pohltnou nejsou schopny je destruovat, takže se v nich mikroorganismy replikují. Později makrofágy zanikají, uvolněné histoplazmy jsou pak fagocytovány dalšími makrofágy
- ložisko nekrotických buněk může být relativně velké a bývá obklopené vazivem
- etiologie – *Histoplasma capsulatum*
- u zdravé populace infekce latentní, u imunosuprimovaných se projevuje horečkami, ztrátou hmotnosti a dalšími nespecifickými symptomy

– Pneumocystová lymfadenitida

- etiologie – *Pneumocystis carinii*, napadá především nezralé novorozence, děti s malnutricí, pacienty s imunodeficiencemi
- nejčastěji je onemocnění omezeno na plíce, kde vyvolává těžkou oboustrannou intersticiální pneumonii. Uzliny jsou infikovány méně často (v mediastinu a retroperitoneu)
- uzliny zvětšené, nepravidelného tvaru, objevují se nekrózy s eozinofilními PAS+ vlákny fibrinu, mezi kterými jsou pneumocysty

Lymfadenopatie

- v širším smyslu lze za lymfadenopatii považovat jakýkoli proces postihující lymf. uzliny (tedy i záněty výše).
- **Reaktivní lymfoidní hyperplazie**
 - patří k nejčastějším změnám lymf. uzlin
 - projevuje se zvětšením uzlin nebo jiných lymfatických orgánů, které je způsobeno množením některých nebo všech buněk
 - etiologie – infekce (bakterie, viry), chemické látky, léky, antigeny a alergen
 - histologický obraz není jednotný, zpravidla se objevuje jeden ze 4 typů – folikulární, sinusový, difúzní, smíšený
 - Folikulární typ: výrazně zvětšené folikuly, nejen v kůře, ale také v parakortexu nebo dřeni (sekundární a terciární folikuly). Jsou různé velikosti a tvaru, zpravidla jsou dobře odlišitelná zárodečná centra od pláštěvé zóny. Zárodečná centra jsou výrazně hyperplastická. Obsahují směs velkých a malých lymfocytů, je zde přítomno množství makrofágů s fagocytovanými zbytky zaniklých buněk. U pacientů s HIV, revmatoidní lymfadenopatie, často však bez příčiny.
 - Sinusový typ: široce dilatované sinusy, které utlačují okolní folikuly. Objevuje se v uzlinách, které drénují např. ložiska chronického zánětu, výrazně u Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci)
 - Difúzní typ: základná struktura uzliny je setřelá. Folikuly nejsou zřetelné, rovněž zárodečná centra nejsou patrná. V uzlině jsou malé aktivované lymfocyty s imunoblasty a místy makrofágy.
 - Smíšený typ: kombinace všech 3 typů, obvykle u infekční mononukleózy.
- **Rosaiovo – Dorfmanovo onemocnění** (sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií)
 - etiologie neznámá, zpravidla postihuje děti a dospívající
 - objevuje se výrazné nebolestivé zvětšení uzlin převážně v krční oblasti
 - klinicky se projevuje horečkami a chronickým průběhem, spontánně může dojít k regresi
 - uzliny jsou zvětšené, objevuje se fibrotizace pouzdra a okolní tkáně. Sinusy jsou extrémně dilatované. Jsou vyplněny lymfou a směsnou populací buněk - převážně však sinusové histiocyty, dále lymfocyty, plazmatické buňky, granulocyty. Sinusové histiocyty obsahují v cytoplasmě fagocytované lymfocyty, erytrocyty nebo eozinofily.
 - v některých případech se objevuje fenomén označovaný jako „emperipolesis“ – živé buňky prostupují cytoplazmou velkých histiocytárních elementů aniž by byly fagocytovány, leží intaktní ve vakuole, která je chrání před cytoplazmatickými enzymy
- **Kikuchiho – Fujimotova lymfadenopatie** (histiocytární nekrotizující lymfadenopatie)
 - subakutní nekrotizující lymfadenopatie, postihuje převážně mladé ženy v Asii
 - klinicky se objevuje nebolestivá lymfadenitida, mírné horečky
 - etiologie neznámá, podezřívá se virová infekce
 - uzliny mají zčásti zachovalou strukturu, objevují se ložiska apoptoticky rozpadlých převážně histiocytárních buněk, ložisko je výrazně prostoupeno fibrinem. Na periferii kolem ložiska bývá lem histiocytů.
 - nekrózu indukují aktivované cytotoxické T-lymfocyty, ty jsou
 - ložisko připomíná absces, nejedná se však o granulocyty, ale apoptoticky rozpadlé buňky

– **Lymfadenopatie u sarkoidózy**

- systémové granulomatózní onemocnění, u pacientů horečky, ztráta hmotnosti, na kůži erythema nodosum
- etiologie neznámá
- histologický obraz se podobá tuberkulóznímu zánětu, přítomny četné dobře ohraničené granulomy, tvořené epiteloidními buňkami a velkými vícejadernými buňkami Langhansova typu. Na periferii granulomů se epiteloidní buňky koncentricky vrství. Na rozdíl od TBC se v centrech granulomů nenachází kaseifikační nekróza, mohou se avšak objevit malé ložiska fibrinoidní nekrózy
- v cytoplazmě velkých vícejaderných buněk se mohou nacházet asteroidní inkluze (tvořené komplexními lipoproteiny) a Schaumannovy inkluze (koncentricky vrstvená tělíska tvořena proteinovou matrix, impregnovanou soli kalcia a ionty železa)

– **Dermatopatická lymfadenopatie**

- charakterizovaná reaktivní parakortikální hyperplazií
- u pacientů s chronickými kožními onemocněními (dermatitidy, psoriáza, mycosis fungoides), postižené uzliny jsou ve svodní oblasti kožních lézí (obvykle axilární nebo inguinální uzliny). Jde o aktivaci T-lymfocytů na základě prezentace antigenů dendritickými buňkami
- lymf. folikuly a zárodečné centra jsou v časných fázích hyperplastická. V pozdních stádiích onemocnění mohou být stlačená nebo atrofická v důsledku výrazného rozšíření parakortexu – v něm bývají četné interdigitující retikulární buňky a Langerhansovy buňky
- v kůře široce dilatované sinusy a velké množství světlých histocytů, které obsahují fagocytovaný melanin z rozpadlých buněk obsahujících melanin (melanocyty, keratinocyty), ten je viditelný i makroskopicky na řezu, jako černé proužky

– **Castlemanova lymfadenopatie (angiofolikulární hyperplazie)**

- etiologie neznámá
- 2 formy – lokalizovaná (solitární, převažující forma), multicentrická
- 2 histologické typy: hyalinně vaskulární, plazmocytární
- hyalinně vaskulární: uzlina zvětšená, hyalinizovaná germinální centra, do kterých proliferují kapiláry. Kolem zárodečných center (v plášťové zóně) se koncentricky vrství řady malých lymfocytů. Dalším znakem je absence lymfatických sinusů
- plazmocytární: objevují se velmi četné plazmatické buňky v interfolikulární oblasti, někdy s hojnými Russelovými tělísky.
- klinicky se projevuje buď jako solitární zvětšení lymfatických uzlin, nebo v multicentrické formě jako generalizovaná lymfadenopatie. Solitární forma je častá v mediastinu, na krku, ale i jinde na těle, i extranodálně (nazofarynx, meningy, podkoží, svalovina). Jednotlivé útvary připomínají nádor, mohou dosahovat i 10 cm.
 - plazmocytární varianta provázena systémovými projevy – anemizace, horečky, zvýšená sedimentace, hypergamaglobulinémie, hypoalbuminémie; téměř vždy je multicentrická. V malém počtu případů u tohoto typu vznikají lymfomy

– **Lipidová lymfadenopatie**

- reakce uzliny na lipid, který se objevuje u obézních, pacientů s diabetem a hyperlipidémií, v okolí nekrotické tukové tkáně, hematomů a depozit cholesterolu. Postiženy bývají i uzliny drénující žlučovody, nebo v okolí žlučníku
- lipidy jsou fagocytovány velkými vícejadernými buňkami a mohou se objevovat až lipogranulomy – ty jsou tvořeny histocyty a velkými vícejadernými buňkami v okolí kapiček lipidů

19. Patologie sleziny. Splenomegalie

Stavba a funkce sleziny:

- má hmotnost cca 150 g, je uložena intraperitoneálně v levé brániční klenbě.
- sestává z měkké pulpy, na povrchu je kryta tuhým vazivovým pouzdem. Z pouzdra odstupují do nitra sleziny vazivové trámce, které neúplně člení parenchym pulpy
- na řezu jsou patrné světlé, cca 1 mm široké lymfatické folikuly (v souhrnu tvoří bílou pulpu), rovnoměrně rozložené mezi tmavočervenou houbovitou tkání červené pulpy (obklopuje tedy bílou pulpu a tvoří cca 75% objemu celé sleziny)
- krevní cévy:
 - v hilu vstupuje do sleziny 4-6 větví a. lienalis, které se dále větví na trabekulární arterie, probíhající do nitra orgánu uvnitř vazivových trabekul.
 - od výstupu z trámce jsou tepénky provázeny vrstvou lymf. tkáně – periarteriální lymf. pochvou, tyto tepénky pak vstupují do lymfatických folikulů
 - po výstupu z uzlíků bíle pulpy už kolem tepénky není periarteriální pochva, a tepénka se větví do červené pulpy jako aa. penicillatae – štětičkovité tepénky. Na každé z tepének tohoto štětečku je krátký úsek ztlustění – Schweiggerovo-Seidelovo pouzdro (z retikulárních buněk), tepénka v tom místě má jen endotel, a buňky pouzdra zastupují ostatní vrstvy cévní stěny
 - po výstupu z pouzdra pokračuje tenká prekapilární tepénka a ta se otevírá do sinus lienalis
- bílá pulpa – největší periferní lymfatický orgán, reaguje na antigeny cirkulující v krvi, nejvýraznější reakce při septikémii, 2 části:
 - periarteriální provazec obklopující arteriolu: převaha Th lymfocytů
 - lymfatické folikuly (Malpighiho tělíska): obsahují převážně B-lymfocyty. Lymfatické folikuly se během života aktivují a nabývají vzhledu sekundárních folikulů se zárodečnými centry. Podobají se folikulům v lymfatických uzlinách, ale na rozdíl od nich je zde fyziologicky zřetelná marginální zóna, zevně od plášťové zóny. Folikuly jsou místem tvorby lymfocytů a plazmatických buněk, a místem produkce protilátek IgM – tím folikuly zabezpečují obranyschopnost při celkových infekcích
- červená pulpa – prostoupěna venózními sinusy, mezi nimi Billrothovy provazce
 - sinusy = široké venózní kapilární prostory, vystlány endotelovými buňkami, mezi nimiž jsou štěrby. Bazální membrána je nesouvislá (připomíná obruče sudu). Ze sinusů vychází vény, které probíhají skrz slezině trámce k hilu
 - Billrothovy provazce = sestávají z řídké sítě tvořené retikulárními buňkami, v této síti je smíšená buněčná populace (erytrocyty, granulocyty, plazmocyty, monocyty, trombocyty)
 - funkce: hematopoéza v prvním trimestru, zásobárna krve v dospělosti + destrukce starých a abnormálních krevních buněk
- funkce:
 - článek imunitní obrany organismu
 - dochází v ní k syntéze protilátek – dendritické buňky bíle pulpy sleziny zachycují antigeny a předávají je T-lymfocytům. Následná interakce s B-buňkami vede k tvorbě protilátek
 - krevní filtr s velkým množstvím makrofágů - pohlcují a destrukují poškozené nebo zanikající erytrocyty, leukocyty, bakterie a další materiál
 - fyziologicky krvetvorba ve fetálním období. Za patologických stavů může ve slezině vzniknout extramedulární hematopoéza (při některých hemolytických anémiích nebo u myeloproliferativních onemocnění)
 - rezervoár krve

Splenomegalie

- zvětšení sleziny, může dosahovat i několika kg
- normální slezina měří podélně kolem 10 cm
 - zvětšení nad tuto velikost do 20 cm – mírná až střední splenomegalie
 - nad 20 cm – extrémní splenomegalie
- hmotnost sleziny je i fyziologicky variabilní, od 50-200 g
 - hmotnost nad 400-500 g – už se považuje za splenomegalii
 - nad 1000g – masivní splenomegalie
- palpačně je slezina hmatná až když je výrazně zvětšena
- splenomegalie může být přechodná (např. při celkových zánětech), nebo dlouhodobá (chronické stavy)
- klinický projev: tahavé pocity v levém podžebří, pocity plnosti a tlaku na žaludek, zejména po jídle, příznaky hypersplenismu; riziko ruptury a krvácení
- hypersplenismus: slezina fyziologicky zadržuje až 30% trombocytů, zadržuje též určité množství granulocytů. Tyto funkce mohou být při její zvětšení vystupňovány natolik, že způsobí trombocytopenii a leukopenii. Projevem může být i mírná anémie
- hyposplenismus: změny po splenektomii – přechodné (někdy i trvalé) zvýšení trombocytů v krvi, přechodné zvýšení granulocytů, zvýšené riziko infekčních onemocnění a zhoršení jejich průběhu (zejména u dětí)
- MA různý vzhled:
 - mohutně rozšířená červená pulpa homogenního vzhledu: př. různé typy leukémií (s výjimkou chronické lymfocytární leukémie, lymfom z malých B-bb. – postihuje hlavně bílou pulpu), difúzní velkobb. B-lymfom, histiocytóza z Langerhansových bb., myeloidní metaplasie (př. idiopatická myelofibróza), amyloidóza, chronická venostáza, infekční mononukleóza
 - neostře ohraničená solitární nebo mnohotná ložiska obvykle červené nebo tmavočervené barvy s dalšími malými uzlíky nebo bez nich, př. difúzní velkobb. B-lymfom, folikulární lymfom grade III, periferní T-bb. lymfom, Hodgkinův lymfom, splenický hamartom, zánětlivý pseudotumor
 - disperzně v celé slezině jsou rozeté malé uzlíky velikosti několik málo cm, př. miliární TBC, amyloidóza (postihuje bílou pulpu), folikulární lymfom, chronická lymfocytární B-leukémie, lymfom z malých B-bb., lymfom z bb. plášťové zóny, lymfom z bb. marginální zóny

Kongestivní splenomegalie	Portální hypertenze (cirhózy, hepatitidy) Pravostranné srdeční selhání Trombóza portální, lienální žíly
Sekvestrace krevních elementů	Korpuskulární hemolytické anémie
Infekce	Endokarditidy, brucelóza, tyfus, mononukleóza, HIV, malárie, TBC
Neinfekční imunitní příčiny	Sarkoidóza Systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida
Infiltrace nenádorová	Extramedulární hematopoeza Metabolická střádavá onemocnění – Gaucherova choroba, Nieman-Pickova choroba Amyloidóza Cysty
Infiltrace nádorová	Myeloproliferativní onemocnění Leukémie (např. leukémie z vlasatých buněk), non-Hodgkinovy i Hodgkinovy lymfomy Metastázy jiných nádorů (melanom)

Vrozené vady

Asplenie, hyposplenie

- asplenie vzácná, častější je hypoplázie. Většinou sdružené s jinými vrozenými vadami

Lien accessorius:

- asi u 10% osob
- může být jedna, nebo se vyskytuje mnohotně; velikost zpravidla nepřekročí 4 cm
- nejčastěji v hilové oblasti sleziny nebo v tukové tkáni kolem kaudy pankreatu
- stejná morfolgie jako normální slezina
- při splenektomii může částečně převzít funkci odstraněné sleziny, může prodělat kompenzatorní hyperplázii

Regresivní změny

Ruptura sleziny

- traumatická ruptura: nejčastěji po silném tupém traumatu, u předem nezměněné sleziny
- spontánní ruptura: u patologicky změněné sleziny po zdánlivě neškodném úderu nebo i bez zjevné příčiny; nejčastěji splenomegalie u akutních infiltrativních nádorových onemocnění (akutní leukémie), u infekční mononukleózy, tyfu, malárie, u amyloidózy. Pouzdro sleziny je napnuté, ztenčené a snadno praská.
- nastává krvácení do peritoneální dutiny, může vést k posthemoragickému šoku nebo vykrvácení
- v některých případech (cca 15%) je ruptura dvoudobá – nejprve vzniká subkapsulární hematoma, a ve druhé době praskne i pouzdro a rozvíjí se hemoperitoneum. Časový odstup může činit desítky hodin i několik dní
- ruptura se nejčastěji vyskytuje v oblasti dolního pólu nebo hilu sleziny
- kromě krvácení se může do peritoneální dutiny dostat i vlastní tkáň sleziny, ta se může implantovat v peritoneální dutině, opouzdří se a imponuje jako ektopická tkáň sleziny (splenóza), může připomínat akcesorní slezinu
- chronicky se rozvíjející splenomegalie s fibrotizací pouzdra k ruptuře tolik náchylné nejsou

Kongestivní splenomegalie (městnavá slezina)

- příčiny:
 - u venózního městnání – při pravostranném srdečním selhávání, portální hypertenzi (cirhóza)
 - trombóza portální žíly – při zpomalení průtoku krve játry, zejména u cirhózy; při přechodu zánětu v dutině břišní do žilní stěny, nebo po tupých traumatech; nádorová trombóza při invazi karcinomu jater do v. portae
 - trombóza v. lienalis - při infiltraci karcinomem pankreatu nebo žaludku
- MA: konzistence je tužší, pouzdro je ztlustělé, barva je tmavočervená. Hmotnost dosahuje obvykle 300-700g, ale může přesáhnout i 1000g.
- MI: sinusy jsou široce rozšířené a vyplněné krví. Výrazné překrvení stírá normální strukturu sleziny. Bílá pulpa je málo zřetelná. Mohou se objevovat ložiska krvácení s hemosiderózou. Při organizaci ložisek krvácení dochází k fibrotizaci. Ve vazivových úsecích jsou depozita hemosiderinu a mohou zde být i soli kalcia (tzv. Gandiho-Gamnova tělíka)

Infarkt sleziny

- objevují se běžně v slezinách pozměněných patologickým procesem, např. u sekundární hematopoézy u pacientů s myelofibrózou, nebo v případě infiltrace leukémií
- u nezměněné sleziny je to nejčastěji embolie, zpravidla ze srdce
- vznikají uzavřením a. lienalis nebo jejích větví
- MA:
 - podle stupně prokrvácení nekrotického ložiska se rozlišují infarkty bílé, červené a smíšené
 - typicky má infarkt trojúhelníkový tvar s bazí pod pouzdem a s vrcholem směřujícím do parenchymu
 - na pouzdru se objevuje fibrinový exsudát

Záněty

Akutní septický tumor (septická aktivace, splenitis acuta)

- reakce na celkovou infekci
- u sepse, u nemocných s nekrotizujícími nádory nebo velkými hematomy
- MA: slezina mírně zvětšena, má napjaté pouzdro. Tkáň je měkké konzistence až kašovitá; na řezu se měkká tkáň sleziny stírá nožem (=snadno ulpívá na noži)
- MI: rozšířená červená pulpa – překrvená a velmi buněčná. V dilatovaných sinusech neutrofilů; zmnožené bývají i makrofágy
- u těžkých sepsí a pyémií mohou být přítomny až drobné abscesy v červené pulpě
- hemoragická nekrotizující splenitida u antraxu

Chronický zánětlivý tumor

- u chronických infekcí (např. subakutní endokarditida, tuberkulóza, chronická osteomyelitida)
- MA: tkáň sleziny tužší, nestírá se nožem
- MI: zmnožena červená i bílá pulpa
- malárie – slezina extrémně zvětšená, dosahuje až 2kg, tkáň je křehká a snadno dochází k ruptuře, barva červené pulpy se mění na břidlicově šedou až černou (depozice tzv. malarického pigmentu – hematin)
- TBC – v miliární formě, vede ke splenomegalii
- infekční mononukleóza – splenomegalie, MI zmnožení imunoblastů, ojediněle buňky vzhledu Reedové-Sternbergových buněk
- AIDS – splenomegalie; MI hyperplazie bílé pulpy, epiteloidní granulomy. Onemocnění je často komplikované oportunní infekcí, která se rovněž podílí na zvětšení sleziny

Jiné nenádorové stavy

Perisplenitis cartilaginea

- ložiskové nebo difúzní ztlustění pouzdra sleziny, které připomíná cukrovou polevu – tzv. polevová slezina
- objevuje se u starších lidí jako náhodný nález
- etiologie neznámá

Nádory sleziny

Cysty sleziny

- parazitární – echinokokové, při cysticercóze
- cysty s epitelovou dlaždicovobuněčnou výstelkou
- mezotelové cysty - vystlané plochým epitelem, v subkapsulární oblasti
- pseudocysty – souvislost s hojením hemoragii a infarktů

Zánětlivý pseudotumor

- etiologie: infekce – EBV, mykobakterie
- MA: neopouzdržené tumorózní ložisko s bělavými vazivovými pruhy; mohou zde být nekrózy a krvácení
- MI: v podstatě jde o granulační tkáň s přítomností protáhlých fibroblastů, myofibroblastů, lymfocytů a plazmatických buněk; často se objevují granulomy s velkými vícejadernými buňkami

Hamartom (splenom)

- výrazný růst strukturálně neorganizované tkáně sleziny
- poměrně vzácná tumorózní malformace
- na řezu se projevuje jako homogenní neopouzdržené ložisko. Je tvořeno nepravidelně uspořádanou červenou pulpou bez přítomnosti bílé pulpy. V lézi jsou nepravidelně vinuté, stlačené krevní kapiláry.
- MI může připomínat hemangiom.
- postupně dochází k proliferaci vaziva a jeho sklerotizaci, takže později může připomínat benigní vazivový tumor

Nádory cév sleziny

- vycházejí z endotelu, který vystýlá cévy
- kavernózní hemangiomy, kapilární hemangiomy – dosahují velikosti od 1 mm po několik cm
- difúzní hemangiomatóza – tkáň sleziny je difúzně prostoupena krevními cévami různého kalibru
- vzácněji lymfangiom; angiosarkom (u starších lidí, splenomegalie s následnou rupturou)

Lymfomy sleziny

- Splenický B-buněčný lymfom marginální zóny
 - asi 1% všech lymfomů, průměrný věk postižených 50 let
 - nádorové buňky se vyskytují nejen ve tkáni sleziny, ale také v periferní krvi
 - cirkulující buňky mohou mít na povrchu cytoplazmatické výběžky – na rozdíl od hairy-cell leukémie jsou rozložené nepravidelně a někdy polarizované (leží na opačných pólech buňky)
 - zvětšení sleziny, infiltrace kostní dřeně a jater
 - někdy se objevuje hemolytická anémie nebo trombocytopenie
 - pozvolný průběh onemocnění, 70% nemocných přežívá 10 let, provádí se splenektomie
 - MA: na řezu patrné četné neostře ohraničené uzlíky miliárního vzhledu
 - MI: nápadné rozšíření bílé pulpy
 - agresivní varianta: přežívání pacientů se výrazně snižuje

- Leukémie z vlasatých buněk
 - v periferní krvi buňky s vlásky, ty jsou patrné v nátěrech periferní krve nebo v ELMI
 - výrazná splenomegalie (dosahuje až 1kg), uzliny nebývají zvětšené
 - klinicky se projevuje únavou, dyspnoí, pocitem plnosti břicha, infekcemi
 - terapie: splenektomie, interferon
 - MA: na řezu je slezina homogenně červené barvy, tužší konzistence
 - MI:
 - difúzní infiltrace červené a bílé pulpy. Nádorové buňky jsou středně velké, jádra jsou ledvinovitého tvaru, mohou být lobulizována
 - cévní stěny sleziny jsou výrazně infiltrována nádorovými buňkami
 - charakteristické jsou tzv. pseudosinusy – různě velká nepravidelná jezírka krve obklopená leukemickými buňkami, obraz může připomínat kavernózní hemangiom
- Hodgkinova nemoc
 - v současnosti se díky moderní chemoterapii objevuje ve slezině málo
 - v minulosti se v MA obraze střídala ložiska nekrózy a nádorové infiltrace
- Systémová mastocytóza
 - infiltrace sleziny, lymfatických uzlin, kostní dřene a jater žírnými buňkami, někdy i infiltrace kůže
 - nejčastěji u mužů nad 60 let
 - klinické projevy: alergické reakce, bolesti kostí, fraktury (způsobené osteolytickými ložisky), průjmy, respirační potíže, cytopenie, hepatosplenomegalie
 - řada těchto symptomů je způsobena uvolňováním histaminu z žírných buněk

20. Gastritidy a ezofagitidy

Gastritidy

Akutní gastritida

- krátkodobý průběh se spontánním hojením
- vznik - uplatňování faktorů:
 - exogenních - dietetické (silně kořeněná strava, alkohol), působení léků (kys.acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika, protinádorové léky), kouření, stres a infekce
 - endogenní - urémie, šokové stavy, ischemie
- MA: sliznice je překrvená a edematózní, někdy drobné eroze (akutní erozivní gastritida), jindy sliznice výrazně prokrvácená (akutní hemoragická gastritida)
- MI: hyperémie, spojená s krvácením, edém, smíšená zánětlivá infiltrace lamina propria mucosae, hlavně v oblasti foveol. Povrchový epitel vykazuje regresivní změny s ložiskovou deskvamací, často také povrchové slizniční eroze, které se rychle hojí díky zvýšené aktivitě progenitorových bb. v oblasti krčků žlázek
- **toxická gastritida:** podmíněna lokálním působením chemických látek na sliznici – alkohol, dráždivé jídla, poleptání při požití žiravin
- **stresová gastritida:** způsobena cirkulační insuficiencí vedoucí k ischemii žal. sliznice. Cirkulační porucha může být lokální, nebo součást šoku. V těžších případech dochází k tvorbě vředů – riziko krvácení, perforace.
- **flegmonózní gastritida:** způsobena pyogenními bakteriemi. Difúzní hnisavá infiltrace sliznice, submukózy, příp. i hlubších vrstev. Je často fatální, ale poměrně vzácná.

Chronická gastritida

- chronický zánět v žaludeční sliznici, může vést k atrofii sliznice, vzniku intestinální metaplasie a dysplazie se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu
- MA: (většinou nekoreluje s rozsahem a MI obrazem zánětlivých změn) - erytém, edém, tečkovité hemoragie, eroze
- MI: základní změnou je různě intenzivní zánětlivá celulizace lamina propria mucosae, v infiltrátu vždy mononukleáry (lymfocyty a plazmocyt); v různé míře neutrofilní granulocyty (známka aktivity zánětu), eozinofilní granulocyty
- obraz chr. gastritidy dále zahrnuje alterace epitelových struktur žaludeční sliznice → častou změnou je reaktivní rozšíření oblasti krčků žlázek, které obvykle nepravidelně proliferují; dále atrofie a metaplasie
- atrofie
 - souvisí s výrazným úbytkem bb. tvořících žlázovou vrstvu žaludeční sliznice
 - na rozvoji se podílí také snížená aktivita progenitorových bb.
 - MI: redukce, případně až úplné vymizení žlázové vrstvy a zmnožení vazivového stromatu
- intestinální metaplasie
 - náhrada epitelu žaludeční sliznice epitelem střevního typu
 - vznik je následkem poruchy diferenciací progenitorových bb, která zřejmě souvisí se změnou prostředí v zánětlivě změněné sliznici (působení zánětlivých mediátorů a odlišných místních růstových faktorů)
 - podle způsobu diferenciací bb. tvořících ložiska metaplastického epitelu a typu hleny (který tyto buňky produkují) se rozlišuje:
 - intestinální metaplasie kompletní (typ I)
 - **kompletní typ I:** napodobuje sliznici tenkého střeva, úseky metaplastického epitelu jsou zde tvořeny pohárkovými bb. (obsahující sialomuciny), absorpčním cylindrickým epitelem a Panethovými bb.
 - nekompletní (typ II a III, tzv. kolický typ)
 - **nekompletní typ II:** jsou zde přítomny pohárkové bb. obsahující sialomuciny a hlenotvorné epitelie obsahující buď neutrální hlen, nebo sialomuciny
 - **nekompletní typ III:** nepravidelné větvičky se krypty tvořené cylindrickými bb. produkujícími sulfomuciny, menší počet pohárkových bb. (produkují buď sialomuciny, nebo sulfomuciny)
 - prekancerózní stav (kompletní metaplasie – nízké riziko, nekompletní typ III – vysoké riziko)

- etiologie: H. pylori (80-90%), autoimunita, léky a chemikálie, radiační záření, mechanické dráždění
- v průběhu chronického zánětu se mohou na sliznici vyskytnout dysplastické změny epitelu, charakterizované cytologickými atypiami a nepravidelnostmi v uspořádání. U části pacientů se vyvíjí adenokarcinom žaludku, vyšší riziko vzniku karcinomu je u nemocných s autoimunitní chronickou atrofickou gastritidou
- klasifikace:
 - chronická neutrofická gastritida (superficiální)
 - chronická atrofická gastritida
 - o typ 1 – autoimunitní chronická atrofická gastritida
 - o typ 2 – multifokální chronická atrofická gastritida
- Chronická neutrofická gastritida (superficiální)
 - morfologicky: mononukleární infiltrát, převážně v oblasti foveol a krčků žlázek
 - intenzita zánětu i alterace epitelových struktur jsou značně variabilní
 - příměs neutrofilů v infiltrátu značí o aktivitě onemocnění
 - v hlubších úsecích sliznice bývají ložiskové husté infiltráty sestávající převážně z malých lymfocytů, častěji se mohou vyskytnout i lymfatické folikuly
 - tento typ dnes výlučně spojován s infekcí H. pylori
 - intenzivnější zánětlivé změny v oblasti antra, zánět v korporální sliznici mírnější
- Multifokální chronická atrofická gastritida
 - nejčastěji vyvolána infekcí H. pylori
 - intenzita zánětlivého infiltrátu bývá méně výrazná
 - postižena je jak oblast těla, tak antrum
 - vyjádřeny reaktivní změny epitelových struktur, někdy dochází k tvorbě erozí
 - ložiska s atrofickou sliznicí a s intestinální metaplazií začínají v oblasti incisura angularis a šíří se proximálně i distálně, jejich distribuce je nepravidelná – multifokální atrofická sliznice
- Autoimunitní chronická atrofická gastritida
 - vzniká na podkladě produkce protilátek proti mikrosomům parietálních buněk a většinou proti vnitřnímu faktoru, produkovaného parietálními buňkami
 - v patogenezi genetické faktory
 - postižena převážně oblast fundu a těla
 - autoagresivní reakce vede k postupné destrukci žaludečních žlázek až k úplnému vymizení žlázové vrstvy
 - vymizení korporálních žlázek znamená zástavu produkce HCl, což se projeví achlorhydrií
 - nepřítomnost vnitřního faktoru vede k rozvoji perniciózní anémie
 - achlorhydrie stimuluje G buňky v antrální oblasti k sekreci gastrinu, jehož hladina proto dlouhodobě stoupá; Takto zvýšená hladina gastrinu stimuluje ECL buňky produkující histamin, který zvyšuje produkci HCl v parietálních buňkách. Dlouhodobá (a při absenci parietálních buněk neúčinná) stimulace ECL buněk vede k jejich hyperplázii.
 - MA: sliznice difúzně snížená a vyhlazená, s vymizením řas
 - MI: patrná pokročilá atrofie žaludeční sliznice s výraznou redukcí nebo chyběním žlázové vrstvy a s rozsáhlými ložisky intestinální metaplazie. Hyperplazie ECL buněk svědčí pro hypergastrinémii při achlorhydrii.
- Helicobacter pylori
 - G- zakřivená tyčinková bakterie, adaptována na prostředí žaludeční sliznice
 - po vstupu do organismu musí překonat agresivní kyselé prostředí - produkuje ureázu – štěpí endogenní močovinu na amoniak s lokálním vzestupem pH
 - bičíky → pohyb v žaludečním hlenu na povrch sliznice, adheziny → ulpění na foveolárních epitelích
 - samotné poškození žaludeční sliznice:
 - o přímý cytopatický efekt na epitelové buňky (lipopolysacharid, cytotoxiny cagA, vacA)
 - o nepřímo, stimulací zánětlivé reakce
 - akutní fáze infekce probíhá většinou subklinicky, většinou přechází do chronické gastritidy
 - časná fáze chronické gastritidy typicky postihuje antrum, protože za běžných podmínek je zde nejsnadněji dosažitelné mikroprostředí s optimálním pH. Morfologicky je zánětlivý infiltrát lokalizovaný zprvu

v povrchové zóně. Pro chronický průběh zánětu svědčí přítomnost plazmocytů, pro jeho aktivitu přítomnost granulocytů (projev defenzivní zánětlivé reakce organismu proti bakterií). Výrazem rozvoje imunitní odpovědi proti helikobakterům je tvorba lymfatických folikulů v proprii. Tato fáze odpovídá v klasifikaci chronické superficiální gastritidě.

- pokročilá fáze chronické gastritidy je projevem poškození epitelu foveol a žlázek, které vede k atrofii a intestinální metaplazii antrální sliznice. Protože atrofické a metaplastické žlázy neposkytují helikobakteru vhodné mikroprostředí, ten postupně z atrofických oblastí mizí a dochází k ústupu aktivity zánětu. Helikobakter migruje do těla a fundu, což dále stimuluje šíření zánětu na sliznici celého žaludku. Ve výsledku morfologicky dominují atrofické změny antrální nebo korporální oblasti, s nepravidelnou ložiskovou distribucí. Obraz odpovídá multifokální chronické atrofické gastritidě.
- kolonizace žaludeční sliznice může být jen ložisková → odběr více biotických vzorků

Ezofagitidy

– etiologie:

- polykání příliš horkých pokrmů
- silné chemikálie a jiné dráždivé látky
- mechanicko-toxické působení katétrů při dlouhodobé intubaci
- radiační záření
- při urémii
- infekce – bakteriémie, virové infekce (herpes simplex, cytomegalovirus)
- oportunní mykotické organismy (*Candida albicans*) u imunosuprimovaných

Refluxní ezofagitida

– zvláštní typ chemicky indukovaného zánětu, vzniká při patologickém gastroezofageálním refluxu

– etiopatogeneze:

- poruchy normální funkce dolního jícnového svěrače
- změny anatomického uspořádání gastroezofageální junkce (např. skluzná hiátová hernie)
- porucha vyprazdňování žaludku

– stupeň a charakter zánětlivých změn závisí na řadě faktorů:

- pH refluxátu
- jeho složení – enzymy, žluč. kyseliny
- délka expozice
- rezistence dlaždicového epitelu sliznice jícnu

– MA: změny nejvíce v distální oblasti jícnu. V lehčí formě sliznice překrvená, na povrchu žlutě povleklé úseky sliznice s rudým okrajem (eroze). Těžší formy – tvorba splývajících až cirkulárních erozí, v nejtěžších případech s jizvením a stenózou

– MI:

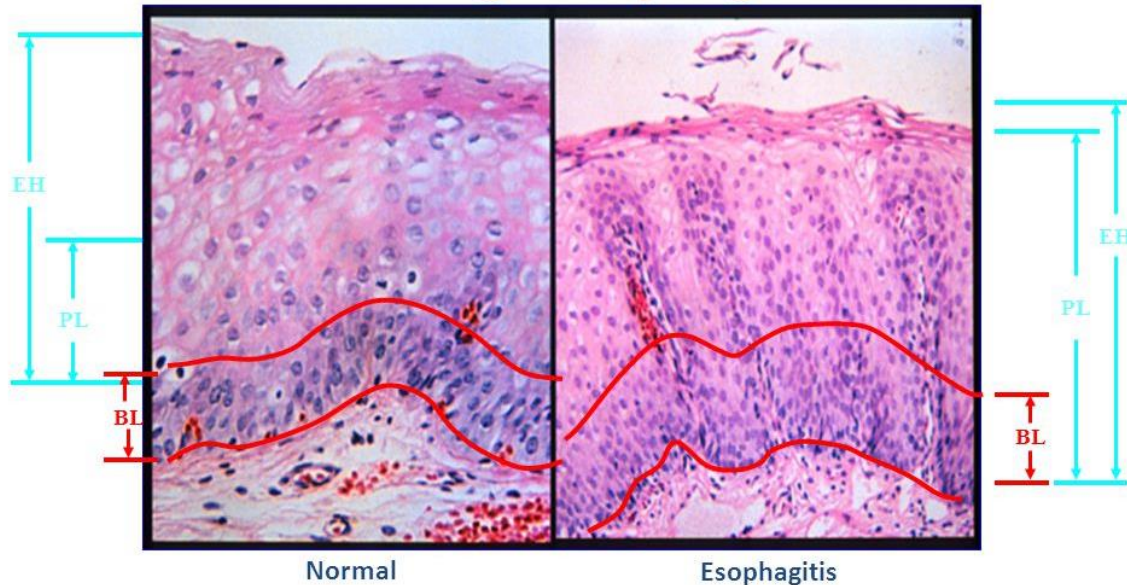
- reaktivní změny dlaždicového epitelu – a) rozšíření bazální zóny; b) prodloužení stromálních papil do povrchové 1/3 epitelu (normálně zasahují do 2/3) – viz. obrázek
- ve slizničním stromatu je smíšená zánětlivá infiltrace s příměsí eozinofilů
- může docházet k tvorbě povrchových erozí, příp. hlubších ulcerací. V případe těchto slizničních defektů vzniká často vazivové ztlustění stěny jícnu s možností stenózy

– klinický průběh: nejčastěji pyróa, dysfagie, regurgitace kyselého refluxátu do úst. Vzácněji bolest na hrudi napodobující stenokardie při ischemické chorobě srdeční

– komplikace:

- peptická ulcerace – krvácení (projev se jako hemateméze, meléna)
- stenóza
- Barretův jícen

Pathologic esophagitis



EH, epithelial height; PL, papillary layer; BL, basal layer

Normal: PL ~ 40% of epithelial height; BL ~ 15%

GERD: PL ~ 90% of epithelial height; BL ~ 30%

– Barretův jícen:

- jedna z nejzávažnějších komplikací chronické refluxní ezofagitidy
- náhrada dlaždicového epitelu terminálního úseku jícnu specializovaným cylindrickým epitelem s pohárkovými buňkami (intestinální metaplasie).
- MA: jeví se jako červené jazyky nebo skvrny zasahující z gastroezofageální junkce orálním směrem
- prekanceróza, možnost rozvoje dysplastických změn a relativně vysoké riziko vzniku adenokarcinomu

Jiné ezofagitidy

– Korozivní ezofagitida

- požití žíravín, zejm. kyselin a louhů, někdy se používá i pro poškození velmi horkým nápojem
- MI: nekróza (koagulační – kyselina, kolikvační – louh),
- v lehčích případech jizevnatá stenóza jícnu
- v těžkých případech může vést k perforaci jícnu s krvácením, mediastinitidou a často fatálním koncem
- s odstupem času může v tomto terénu vznikat karcinom jícnu (až 3000x vyšší frekvence)

– Postaktinická ezofagitida

- nežádoucí účinek radioterapie u pacientů s malignitou v oblasti hrudníku
- klinicky: dysfagie, odynofagie
- morfologicky: hyperémie, ulcerace, později fibróza a tvorba jizevnatých stenóz

21. Vředová nemoc.

Žaludeční eroze

- akutní povrchový ostře ohraničený defekt, nepřesahuje lamina muscularis mucosae
- klasifikace podle rozsahu – povrchové, foveolární, hluboké (zasahují až do žlazové vrstvy)
- průměr erozí je často jen několik milimetrů, jejich množství a distribuce závisí na vyvolávajících faktorech
- *hemoragické eroze*: v těle žaludku - při úporném zvracení, stresu, šokových stavech; v celém žaludku – alkohol a nesteroidní antiflogistika
- *nehemoragické eroze*: většinou antrum, při chronické gastritidě (vyvolané duodenogastrickým refluxem nebo helicobacterem)
- kromě uvedených faktorů se na jejich vzniku dále podílejí
 - acidóza, hypoxie, stimulace n.vagi
 - lokální porucha mikrocirkulace s rupturou kapilár a krvácením do sliznice
- MI: nekróza sliznice, spodina kryta fibrinem, příměs neutrofilů, někdy hemoragie; v okolí jen řídká smíšená zánětlivá infiltrace
- hojí se regenerací epitelu během několika dní

Peptický vřed

- od eroze se liší hloubkou defektu - vřed proniká přes lamina muscularis mucosae do submukózy a někdy i do hlubších vrstev žaludeční stěny
- eroze jsou často vícečetné, vřed se obvykle nachází jen jeden (méně dva nebo více)
- podle průběhu se dělí na akutní a chronické

Akutní peptický vřed

- úzký vztah k hemoragickým erozím, liší se od nich velikostí – průměr až několik cm, a hloubkou
- MA: okrouhlý ostře ohraničený defekt zasahující do submukózy → dále může pronikat až celou stěnou žaludku
- pokud se nevyskytnou komplikace (krvácení, perforace), může mít klinický němý průběh
- hojí se granulační tkání a regenerací sliznice postupným přerůstáním epitelu z okrajů

Chronický peptický vřed

- většinou solitární hluboký defekt sliznice
- nejčastěji je ve středním věku a u starších osob, více muži
- podle lokalizace se rozlišuje vřed žaludku a vřed duodena:
 - žaludeční vřed
 - faktory vzniku: věk, pohlaví, genetické predispozice, abúzus alkoholu, kouření, emoční stres
 - tři etiologické skupiny:
 - na podkladě hypersekrece kyseliny solné (př. Zollingerův-Ellisonův sy)
 - v souvislosti s terapií nesteroidními antiflogistiky
 - v souvislosti s infekcí *Helicobacter pylori*
 - uvedené agresivní faktory působí narušení ochranné bariéry žaludeční sliznice, následně rozpad tkáně
 - lokalizace: oblast antra a malá křivatura.
 - na velkém zakřivení a na zadní nebo přední stěně žaludku častěji ulcerovaný karcinom!

- vřed duodena
 - souvisí s helicobakterovou gastritidou postihující antrální oblast a s působením žaludeční šťávy, která má při gastritidě odlišné složení, na sliznici proximálního úseku duodena. V důsledku změny prostředí dochází ke vzniku žaludeční metaplasie
 - lokalizace: pars superior, zejména v bulbu
- MA: okrouhlý, ostře ohraničený defekt sliznice průměru většinou kolem 2 cm s navality okraji, k nimž se radiálně sbíhají řasy okolní sliznice. Zasahuje vždy do submukózy, případně i do hlubších vrstev žaludeční stěny
- MI: na spodině chronického peptického vředu je několik zón
 - povrchový úsek je pokryt exsudátem z fibrinu a granulocytů
 - pod ním je buněčný detritus (odloupané epitellie, odumřelé části,...) a fibrinoidní nekróza vznikající působením žaludeční šťávy na obnaženou tkáň
 - dále zóna nespecifické granulační tkáně, na kterou navazuje jizevnaté vazivo
- u hlubších vředů přerušuje vazivová tkáň svalovou vrstvu a vytahuje ji k okrajům vředu
- cévy na spodině vředu vykazují vazivové ztlustění intimy, jejich lumen je zúžený nebo uzavřený trombem
- nervové pleteně v této zóně bývají zbytnělé, někdy se vyskytují struktury odpovídající amputačnímu neuromu
- fibroproduktivní a zánětlivé změny zasahují i na serózu, která je vazivově ztlustělá
- může docházet také k vazivovým srůstům s okolními orgány, zejména se spodní plochou jater a s mesocolon transversum
- klinické projevy: bolest v epigastriu (žaludeční vřed – častěji po jídle, duodenální vřed- nalačno, v noci), pyróza, zvracení, v 10% asymptomatický, často až příznaky z komplikací
- komplikace: perforace, penetrace, krvácení, jizvení, stenóza a maligní zvrát
 - perforace
 - mohou perforovat akutní i chronické vředy, lokalizované především na přední straně žaludku, v duodenu a v oblasti pyloru
 - perforace do dutiny břišní s následnou difúzní nebo ohraničenou peritonitidou
 - seróza v okolí perforace je překrvená, krytá fibrinózním exsudátem, který může vytvářet slepeniny s okolními orgány, nejčastěji s omentum majus
 - penetrace
 - pronikání vředu mimo žaludeční stěnu do sousedních orgánů v místě vytvořených adhezí
 - vředy penetrují nejčastěji do hlavy pankreatu nebo do jater (ulcus penetrans)
 - v přilehlém úseku pankreatické tkáně se může vyvinout ohraničená pankreatitida
 - krvácení
 - vznik z arodovaných (nahlodaných) cév na spodině vředů akutních i chronických
 - postihuje přibližně třetinu nemocných, někdy může být prvním projevem vředu
 - masivní krvácení může být příčinou smrti (zejm. arteriální)
 - jizvení:
 - intenzivní fibroproduktivní změny na spodině chronického peptického vředu
 - může vyústit ve stenózu nebo deformaci žaludku spojenou s poruchou pasáže
 - klinicky nejvýznamnější je jizevnatá stenóza pyloru a duodena
 - jizvící se vřed ve středním úseku žaludku může vyvolat deformaci „žaludek tvar přesýpacích hodin“
 - maligní zvrát
 - v žaludku vzácný, není znám u vředu duodena
 - uvažuje se spíše o současném výskytu peptického vředu a ulcerovaného nádoru ve stejné lokalizaci, kdy oba vznikají na podkladě stejného prekurzorového onemocnění

22. Střevní záněty

– klasifikace:

- dle lokalizace – celé střevo (enterocolitis), oddíl (enteritis, colitis), určitý úsek (duodenitis, sigmoiditis, proctitis, appendicitis)
- dle rozsahu změn – difúzní, segmentální
- dle etiologie – infekční, z jiných endo-a exogenních příčin, idiopatické

Infekční záněty

– Virová gastroenteritida

- rotaviry, enterické adenoviry, koronaviry, kalciviry
- KL: zvracení, vodnaté průjmy
- MI: katarální zánět s překrvením sliznice, regresivními změnami až rozpad epitelu, zánětlivá infiltrace a edém lamina propria
- rotaviry mohou u dětí vyvolat obraz celiakie

– Enteritis catarrhalis acuta

- vyvolána bakteriálními enterotoxiny, které působí zvýšenou sekreci tekutin a elektrolytů ve střevní sliznici
- *Vibrio cholerae* (asijská cholera), *E.coli*, stafylokoky, salmonely
- KL: průjmy, vedoucí k dehydrataci. Při extrémní dehydrataci - vrásčitá kůže, vpadlé oči, špičatý nos (facies cholericus, hippocraticus)
- u prudkých zánětů (cholera) – ve střevě hojná vodnatá tekutina s bělavými vločkami (připomíná vodu ze spařené rýže)
- MA: sliznice je zduřelá, edematózní, tečkovité hemoragie
- někdy nápadné zvětšení lymf.folikulů = enteritis follicularis – rozpadem epitelu nad folikuly vznikají drobné vřídky
- seróza narůžovělá, nápadně lepkavá
- MI: v akutní fázi není moc změn – v překrvené a edematózní sliznici a submukóze je nevýrazná smíšená zánětlivá celulizace, epitel na povrchu klků – mírné regresivní změny, bývá pozorováno odchlípení epitelu od bazální membrány
- má obvykle akutní průběh, hojí se ad integrum
- závažné u novorozenců a kojenců – kvůli větší propustnosti střevní sliznice pro toxiny → celková intoxikace (enterotoxikóza) – provázena křečemi (eklampismus)

– Enteritis pseudomembranosa et ulcerosa

- vyvolána především působením cytotoxinů, které poškozují epitelové buňky sliznice
- bacilární a amébová dysenterie, antrax, yersiniové infekce, stafylokokové infekce
- morfolgie: typický pablánový zánět, zánětlivá celulizace (neutrofily, makrofágy), později ulcerace

– Enteritis phlegmonosa et abscondens

- intersticiální hnisavý zánět, vzniká působením pyogenních bakterií, které pronikly porušenou sliznicí do submukózy (vzniká jako komplikace zánětů ulcerózních)
- střevní stěna silně ztlustělá, edematózní, hnisavě infiltrovaná; seróza zarudlá
- komplikace – přechod na serózu – vznik hnisavé peritonitidy

– **Bacilární dyzenterie (úplavice)**

- Shigely, přenos fekálně orální cestou
- zánětem postižen hlavně sestupný tračník a esovitá klička
- MA: pablány na střevní sliznici = drobné šedé povlaky + hyperemický lem – zpočátku na vrcholcích slizničních řas. Mohou časem splývat a krýt větší plochy sliznice
- MI: pablány tvořeny fibrinem zakotveným v nekrotické sliznici. V zevním úseku pablány hojné bakterie, pod pablánou zánětlivý infiltrát (neutro, makrofágy)
- později uvolnění pablán → vředy (někdy až do submukózy) – krvácení
- u protrahovaného zánětu – polypozní zbytnění sliznice mezi vředy (colitis ulceropolyposa)
- v chronickém zánětu - zbytnění tunica muscularis

– **Pseudomembranózní kolitida**

- Clostridium difficile
- komplikace při léčbě širokospektrými ATB – vymýcení střevní flóry
- bolesti břicha, nauzea, průjemy, horečka, leukocytóza
- MA: sliznice tlustého střeva je hyperemická, s adherujícími žlutými povlaky
- MI: fibrinové pablány, pod nimi nekróza sliznice v celé její šíři

– **Typhus abdominalis**

- Salmonella typhi abdominalis
- celkové onemocnění - bakteriémie, sepse, aktivace mononukleárního fagocytárního systému → zvětšení lymf.uzlin, sleziny, jater
- *stádium dřevňové infiltrace*: zvětšení lymf.folikulů a zduření Peyerových plátů – vyčnívají nad okolní sliznici
- MI ve střevní lymf.tkáni makrofágy (tzv.tyfové buňky – obsahují fagocytované erytrocyty a bakterie)
- *stádium nekrózy*: během dalších 14 dnů nekróza Peyerových plátů
- *stádium vředů*: tvorba protáhlých vředů souběžně s osou střeva
- *stádium čištění vředů*: 4. týden – eliminace zbytků nekrotické tkáně
- *stádium hojení vředů*: převrstvení vředů novotvořenou sliznicí
- komplikace: krvácení, perforace stěny (→ difúzní peritonitida), zvětšená slezina, křehká → ruptura → krvácení do břišní dutiny
- v průběhu rekonvalescence se objevuje tyfové hnisání v různých lokalizacích (osteomyelitida, cholecystitida, pneumonie, artritida, pyelonefritida)
- chronická kalkulózní cholecystitida spojena s kolonizací žlučníku S.typhi → bacilonosičství

– **Tuberkulóza střeva**

- v podobě primárního infektu a hematogenní tbc velmi vzácné
- sekundární tbc – relativně častí komplikace otevřené plicní tbc, spolýkáním sputa s mykobakteriemi (deglutiční cesta)
- tbc proces lokalizován obvykle v distálním ileu
- typický nález: tuberkulózní vřed – vzniká rozpadem epitelu nad kaseifikovaným lymf.folikulem nebo plátem → postupně zvětšování vředů → šíří se po obvodu střeva
- u kaseózní formy dochází k rychlému rozpadu, který zasahuje až do hlubokých struktur stěny → možnost perforace → peritonitida
- většinou ale produktivní forma → tendence k hojení a následnému jizvení → může být až stenóza střeva
- další typický nález - šedavé uzlíky na viscerálním peritoneu, sledující průběh lymfatických cév od spodiny vředu do mezenteria
- zvětšené mezenterální uzliny, se změnami odpovídajícími tbc lymfadenitidě

Záněty z jiných endo- a exogenních příčin

– **Chemicky způsobená kolitida**

- léky (nesteroidní antiflogistika)
- MA: zánětlivé změny, někdy ulcerace
- MI: v lamina propria smíšený infiltrát (často větší příměs eozinofilů), v kryptách zmnožené apoptotické epitelové buňky

– **Radiační kolitida**

- hlavně u žen (léčba gynekologických tumorů)
- akutní – během prvních týdnů ozařování
 - KL: průjem, někdy s krví, bolesti břicha
 - MA: edematózní sliznice
 - MI: apoptotický zánik epitelových bb., eroze, nepravidelná regenerace reziduálního epitelu
- chronická – vzniká několik měsíců/let po ozařování
 - KL: bolest břicha, poruchy vyprazdňování s krvácením
 - MA: zánětlivé změny, ulcerace – zejména na přední straně rekta, někdy i striktury a píštěle
 - MI: kromě vředů i změny pojivové tkáně - hyalinizace s neovaskularizací a s atypickými fibroblastoidními bb, často obliterované cévy

– **Nekrotizující kolitida**

- novorozenci – nezralí, nízká porodní váha
- vznik připisován nezralosti slizničního imunitního systému a nepřiměřené reakci na endotoxin bakterií při zahájení perorální výživy
- zánětem postiženo hlavně terminální ileum a vzestupný tračník,
- v časném stadiu: edematózní sliznice s ložisky krvácení, fokální nekrotizace
- pozdější fáze: nekrotizace celé stěny, rozvíjí se gangréna

Idiopatické střevní záněty

- chronická rekurující zánětlivá onemocnění trávicího traktu nejasné etiologie
- v patogenezi hraje roli neadekvátní odpověď slizničního imunitního systému. Na jeho narušené regulaci se podílejí genetické faktory, střevní mikrobiální flóra a enviromentální vlivy.
- do této skupiny patří 2 základní nozologické jednotky:
 - Crohnova choroba – CD
 - Ulcerózní kolitida - UC

– **Crohnova choroba** (regionální enteritida, terminální ileitida)

- chronické segmentální nebo plurisegmentální systémové zánětlivé onemocnění GIT, v typických případech s granulomatózní složkou
- distribuce patologických změn je segmentální
- zánětlivé změny se mohou vyskytnout v kterémkoli úseku trávicí trubice, od dutiny ústní až po anus
- nejčastěji postiženo terminální ileum (odtud starší název „terminální ileitis“)
 - izolované postižení tenkého střeva (40%)

- tenké a tlusté střevo zároveň (30%)
- jen tlusté střevo (25%)
- izolované postižení anorektální oblasti (5%)
- zánětlivé změny postihují celou stěnu střeva (transmurální zánět), což vede k jejímu ztluštění a zúžení průsvitu
- klinický obraz:
 - první příznaky: mezi 10. a 30. rokem života
 - opakující se průjemy, bolesti břicha a váhový úbytek
 - manifestace i sideropenickou anémií (chronické krevní ztráty) nebo teplotami trvajících dny až týdny
 - po první atace většinou spontánní nebo léčbou podmíněná remise
 - další vývoj může být progresivní, stabilní nebo regresivní
- MA:
 - postižený úsek střeva ostře ohraničený proti okolní tkáni
 - v případech, kdy je postiženo více segmentů střeva, je střevo mezi těmito úseky normální – tzv. přeskočené léze
 - v postiženém úseku stěna ztlustělá, rigidní, překrvená
 - v časných stadiích - ve sliznici drobné aftózní vřídky se žlutavým centrem a hyperemickým lemem, lokalizované nad hyperplastickými lymf. folikuly
 - s progresí dochází k jejich zvětšování a splývání v protáhlé serpentinní (hadovité) vředy, orientované souběžně s dlouhou osou střeva
 - vzhledem k hloubce zánětlivého postižení mohou vznikat i značně hluboké šterbinovité fisurální vředy, pronikající hluboko do stěny střeva (až po serózu), a ve formě píštělí pronikat do přilehlých orgánů či peritoneálních adhezí
 - kombinace ulcerací a méně postižených úseků vede k typické změně jejího reliéfu, připomínající obraz dlažebních kamenů (obraz kočičích hlav)
 - postupná fibrotizace vede k zúžení průsvitu střeva - stenózy
 - seróza vazivově ztlustělá, časté jsou pruhovité nebo plošné adheze
- MI:
 - ve všech vrstvách stěny zánětlivé a fibroproduktivní změny
 - ve sliznici hyperémie, edém a smíšená, převážně kulatobuněčná infiltrace měnlivé intenzity
 - v okrajích vředů četnější neutrofily
 - v celém rozsahu střevní stěny hyperplastické lymf. folikuly nebo fokální lymfoidní infiltráty
 - některé cévy s obrazem vaskulitidy
 - u 40-60% nalezeny nekaseifikující granulomy (charakteristický rys CD) – zejména v rozšířené submukóze a v subserózním vazivu; stejné granulomy bývají i v lymfatických uzlinách
 - v pokročilých fázích zvýrazněna fibroprodukce – nápadné vazivové rozšíření submukózy
 - u dlouhotrvajícího onemocnění se mohou objevit dysplastické změny = prekanceróza
- komplikace
 - intestinální obstrukce, zejména tenkého střeva
 - perforace střeva s peritonitidou
 - masivní krvácení
 - píštěle komunikující s okolními orgány (sousedící kličky střeva, močový měchýř, vagina)
 - vznik karcinomu
 - AA amyloidóza
- vzácné i obdobné projevy mimo GIT – ve sliznici dutiny ústní, v laryngu, v kůži.
- výskyt společně s dalšími stavy spojenými s poruchami imunity: ankylozující spondylitida, sakroileitida, migrující polyartritida, uveitida, primární sklerotizující cholangitida, erythema nodosum

– **Ulcerózní kolitida** (idiopatická proktokolitida)

- chronický vředovitý zánět konečníku a přilehlé části (nebo i celého) tračníku, v jehož průběhu se střídají akutní ataky (relapsy) s ústupem zánětlivých projevů a remisemi
- zánět má difúzní charakter, postihuje vždy rektum a šíří se na další části tlustého střeva (někdy až do terminálního ilea)
- klinicky se projevuje rektálním nebo kolitickým syndromem.
 - rektální syndrom: nutkavé pocity na stolici, při němž se defekuje nepřiměřeně málo stolice (tenesmus alvi)
 - kolitický syndrom: tenezmy, řídké průjmy s příměsí krve nebo hlenu, bolesti břicha, střevní dyspepsie
- MA:
 - **floridní období** (aktivní průběh)
 - *krvácivé stadium*: sliznice překrvená, kyprá a nápadně křehká, s četnými krevními výrony
 - *stadium vředů*: ve sliznici jsou mnohočetné ploché mapovité vředy, spodina vředu je kryta pablánami. Ulcerace postihují převážně sliznici, mohou pronikat až do submukózy
 - *ulceropolypózní stadium*: sliznice mezi vředy tvoří ostrůvky, později ze zbytků sliznice vzniknou polypózní útvary, často bizarních tvarů (pseudopolypy)
 - **klidové období**
 - *stadium zrnité* - sliznice je zarudlá, jemně zrnitá, křehká
 - *stadium úpravy* – vzhled sliznice se MA normalizuje
 - v průběhu hojení se mohou na sliznici objevit polypózní útvary (pozánětlivé slizniční výčnělky – pseudopolypy) – *stadium polypů*
- MI:
 - **floridní období:**
 - obraz aktivní kolitidy – hyperémie, smíšená zánětlivá infiltrace lamina propria mucosae, neutrofilní granulocyty pronikají do dilatovaných krypt a vytvářejí tzv. kryptové abscesy (pseudoabscesy, = dilatované žlásky s hnisem), na spodině vředu je nespecifická granulační tkáň krytá fibrinózně hnisavým exsudátem
 - **přechod do klidového období:**
 - úbytek neutrofilů v zánětlivém infiltrátu, vymizení kryptových abscesů. Regenerující se krypty jsou kratší, nepravidelně uspořádané, často se větví, mezi bazí zkrácených krypt a lamina muscularis mucosae je zánětlivý infiltrát, ve kterém převažují plazmocyty (tzv. bazální plazmocytoza)
 - **klidové období (remise):**
 - výrazná redukce zánětlivého infiltrátu, v lamina propria jsou jen řídce rozptýleny mononukleáry. Krypty atrofické - zkrácené a nepravidelně uspořádané
- po mnohaletém průběhu: dysplastické změny ve sliznici s vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu. Dysplazie může mít MA charakter polypózních lézí nebo plošných nerovných útvarů
- komplikace:
 - toxická dilatace tlustého střeva (toxické megakolon) – pokud se zánětlivý infiltrát šíří až do tunica muscularis mucosae - poškození hl. svaloviny a nervového plexu. Výrazná dilatace střeva se ztenčením jeho stěny, s rozvojem paralytického ileu a metabolického rozvratu
 - krvácení
 - perforace – následně difúzní peritonitida
 - karcinom
- mimostřevní komplikace – ankylozující spondylitida, primární sklerozující cholangitida, erythema nodosum, iriditis

Crohnova choroba	Ulcerózní kolitida
Segmentální postižení	Difúzní
Kdekoli v GIT	Vždy konečník a část tračníku
Transmurální	Sliznice a submukóza
Granulomy	-
„Přeskočené oblasti“	-
Srůsty a píštěle	-
Vředy hluboké, úzké	Vředy omezené na sliznici/submukózu, široké
Dochází k rigidnímu ztluštění a stenózám lumina	-

Další infekční střevní záněty (etiologicky podle Zámečníka) – viz. ot. Střevní infekce v obecné pat.

23. Hernie, invaginace, volvulus a jiné poruchy polohy a průsvitu střev

Hernie

- vakovité vychlípení peritonea obsahující menší nebo větší část břišních orgánů (od výhřezu se liší souvislou peritoneální výstelkou – výjimku tvoří skluzná hernie)
- vznik v místě oslabení břišní stěny
- ke vtlačování přilehlého orgánu do zeslabeného místa dochází zejména při zvýšení nitrobřišního tlaku (fyzická námaha, chronický kašel, nasazení břišního lisu)
- snížení odolnosti stěny dáno anatomickými poměry, proto hernie vznikají v typické lokalizaci
 - v místech, kde jsou štěrby mezi svaly
 - vnitřní hernie se tvoří v místě peritoneálních recesů
 - vrozené malformace (př. pupečnicková hernie a šikmá tříselná kýla při neúplně uzavřeném processus vaginalis peritonei)
 - k získaným zeslabením stěny břišní patří především pooperační jizvy
- u každé kýly se rozlišuje:
 - kýlní branka (krátký prstenec nebo kanálek spojující kýlní vak s peritoneální dutinou)
 - kýlní vak
 - obsah kýly (pohyblivé orgány dutiny břišní, nejčastěji omentum – epiplokéla a tenké střevo – enterokéla). Orgány mohou být v kýlním vaku uloženy volně (hernia libera) nebo mohou srůst s jeho stěnou (hernia accreta)
- *skluzná hernie*: vzniká, kdy obsahem je část střeva (př. céka), která je fyziologicky přirostlá k břišní stěně → nástěnné peritoneum sklouzává do hernie s příslušnou částí střeva. Kýlní vak je zčásti tvořen nástěnným peritoneem, zčásti i peritoneem kryjícím střevo, které je v hernii uloženo paralelně s kýlním vakem
- hlavní nebezpečí je uskřínutí – inkarcerace
 - *elastické uskřínutí*: při prudkém zvýšení nitrobřišního tlaku (namáhavý tělesný výkon) může do kýlního vaku proniknout otevřenou kýlní branou intraperitoneální orgán (nejčastěji kličky tenkého střeva) → když břišní lis povolí, branka se díky své elasticitě stáhne a kličky se zaškrtnou
 - Littréova (nástěnná) hernie: do branky vnikne jen část obvodu střeva (většinou tlustého) a v ní se uskřine
 - *chabá (obstipační) inkarcerace*: v hernii se širokou brankou, její vývoj je postupný → střevní kličky, které jsou obsahem kýly se přeplní obsahem nebo plyny a následně dojde ke stlačení přívodné a odvodné kličky v brance. Někdy se uplatňuje ventilový mechanismus (umožňuje vnik střevního obsahu dovnitř, ale znemožňuje jeho odchod)
 - *retrográdní inkarcerace*: obsah hernie tvoří dvě střevní kličky a část střeva mezi nimi zůstává mimo hernii v dutině břišní → elastický/obstipační mechanismus uskřínutí → nebezpečí je v tom, že postihuje právě úsek střeva mimo hernii
- při uskřínutí dochází k obstrukci střeva a rozvíjí se strangulační ileus (strangulace = zaškrtení)
- stlačení mezenteria s přívodnými cévami v kýlní brance → porucha krevního oběhu v uskřínutém úseku střeva, hemoragická infarzáce → riziko ileu a gangrény střeva s jeho perforací → sterkorální peritonitida - může být omezena jen na kýlní vak (tzv. peritonitis herniaria), většinou ale přechází do dutiny břišní
- volvulus in hernia: otočení kliček střevních v hernii kolem dlouhé osy, následky stejné jako u uskřínutí

Vnější hernie

- Hernia inguinalis externa, obliqua = vnější (šikmá) tříselná kýla
 - sleduje cestu, kterou při normálním vývoji sestupuje varle z dutiny břišní do šourku
 - vznik souvisí s perzistencí processus vaginalis → je-li zachován v celé délce, tvoří sám kýlní vak a kýlním obsahem je i varle (hernia vaginalis testicularis), perzistuje-li jen v malé části, proniká kýla podél funiculus spermaticus a s tunica vaginalis testis v šourku nekomunikuje (hernia vaginalis funicularis)
 - zpočátku má charakter malého vyklenutí při zevním ústí tříselného kanálu, později může sestoupit až do šourku (hernia scrotalis)
 - u žen se vyskytuje vzácněji (chybí processus vaginalis) → kýla může sestoupit podél ligamentum rotundum až do labium majus (hernia labialis)
- Hernia inguinalis directa = vnitřní (přímá) tříselná kýla
 - proniká štěrbinou ve svalech a tlačí před sebou příčnou fascii → pod kůži vstupuje v místě zevního vyústění tříselného kanálu
 - nikdy není vrozená, vzácnější než šikmá, u mužů po 40. roce, může být i oboustranná
- Hernia femoralis (cruralis) = stehenní kýla
 - začíná pod Poupartovým vazem (lig. inguinale), mediálně od femorální vény → místem průchodu je canalis femoralis
 - nejčastěji u žen vyššího věku, není moc velká, často se uskřínuje pod obrazem bolestivého útvaru v třísle
- Hernia obturatoria
 - proniká kanálem v m. obturatorius, kde probíhají arteria et nervus obturatorii → pod kůži se dostává ve fossa ovalis
 - vzácná, postihuje spíše ženy
 - obsahem může být tenké střevo, hrozí nástěnné uskřínutí
- Hernia umbilicalis = pupeční kýla (vzniká postfetálně! x pupečnicková kýla (hernia funiculi umbilicalis))
 - v dětském věku je její varianta enterokéla: branka umístěná mezi umbilikální vénou a horním okrajem pupečnickového prstence → většinou obsahuje střevo, její uskřínutí je vzácné
 - varianta u dospělých je epiplokéla: postihuje skoro výhradně ženy – příčinou je roztažení a vyklenutí pupeční jizvy, následkem opakovaných těhotenství nebo obezity → většinou obsahuje část omenta, které srůstá s vakem. Obsahuje-li tenké střevo, může se uskřínout
- Hernia in cicatrice = hernie v břišní jizvě
 - možný vznik v jizvě po laparotomii, zejm. při hojení per secundam
 - obvykle jde jen o vyklenutí jizvy (příp. i břišní stěny), jen vzácně se vytvářejí hernie s brankou
- Hernia epigastrica = nadbříšková kýla
 - proniká štěrbinami v aponeuróze spojující oba muscoli recti od pupku k processus xiphoideus
 - může být vrozená, ale většinou vznik u žen následkem rozestupu přímých břišních svalů po těhotenství

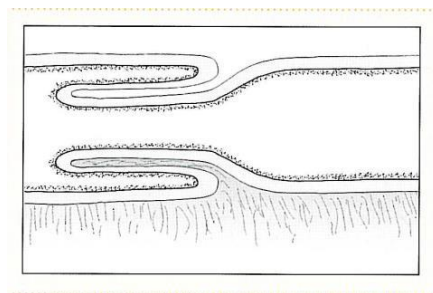
Vnitřní hernie

- vznik pronikáním kliček střeva do peritoneálních recesů, zevně nejsou patrné
- Hernia mesocolica = Treitzova hernie
 - tvoří se v recessus duodenojejunalis
 - vak hernie leží za peritoneem zadní stěny břišní vlevo od páteře, obsahuje tenké střevo
 - pokud nedojde k uskřínutí, které je vzácné, nepůsobí potíže

- Hernia bursae omentalis
 - vznik zasunutím tenkého nebo tlustého střeva do omentální burzy
 - jde vlastně o výhřez, vzhledem k tomu, že není ohraničena kýlním vakem
- Hernia diaphragmatica = brániční kýla
 - vrozená nebo získaná, pravá nebo nepravá
 - *vrozená brániční hernie pravá* – je vytvořen vak, je vzácná
 - *brániční kýla nepravá* – častější, odpovídá výhřezu břišních orgánů (střevo, žaludek, slezina) defektem bránice do dutiny hrudní. Utlačená plíce je hypoplastická, přitlačena k hilu

Poruchy polohy střev

- Invaginace (intususcepcce)
 - vznik vsunutím úseku střeva do sousední části → zasunutý úsek je sliznicí obrácen navenek (v místě invaginace má střevo trojitou stěnu)
 - morfologie:
 - zevní část = invaginans (intususcipiens),
 - zasunutý úsek = invaginatum (intususceptum)
 - štěrbinovitý prostor mezi nimi je vystlán viscerálním peritoneem a obsahuje příslušnou část mezenteria
 - vchlípení se uskutečňuje ve směru sestupném (prográdním) nebo vzestupném (retrográdním)
 - intravitálně vzniklá intususcepcce je vždy sestupná → vznik je vysvětlován vchlípením dočasně kontrahovaného úseku střeva při zvýšené peristaltice → dochází k němu často, ale většinou se brzy spontánně upraví
 - trvá-li invaginace delší dobu:
 - rozvíjejí se v zasunutém úseku střeva druhotné změny → důsledek stížení cév dochází k pasivní hyperémii až hemoragická infarzace
 - tvorba vazivových srůstů brání spontánní úpravě (intususcepcce fixovaná)
 - lokalizace:
 - invaginatio enterica (tenké střevo je zasunuto do tenkého střeva),
 - invaginatio ileocaecalis (vchlípení ilea do céka – nejčastější nemoc),
 - invaginatio colica (invaginace kolická, tlusté střevo se zasunuje do tlustého střeva)
 - invaginace jsou častější v dětském a kojeneckém věku, u dospělých většinou příčina polypózní útvar, který je při peristaltických pohybech zachycen intususcipientem, a to pak tahem za polyp do sebe vtáhne intususceptum
- Prolaps (výhřez)
 - vystoupení střeva mimo peritoneální dutinu v místě, kde je porušena souvislost peritonea nebo i celé břišní stěny
 - vždy má téměř traumatický původ
 - bez včasné operace nastává brzy infekce peritoneální dutiny

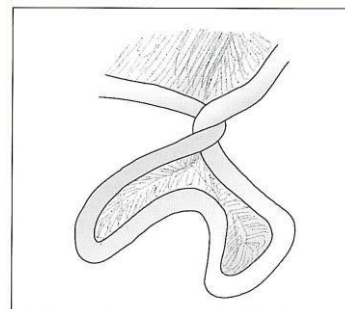


– Evaginace (vychlípení)

- stav, kdy rektum vystupuje análním otvorem a je z poloviny obráceno naruby (sliznicí ven) = úplný rektální prolaps
- pokladem vychlípení je povolení tonu řitního svěrače
- prolapsus ani = vychlípení pouze sliznice bez svaloviny

– Volvulus

- vzniká otočením střeva a přilehlého úseku mezenteria nebo mezokola kolem osy probíhající mezi vrcholem otočené kličky a kořenem mezenteria, resp. mezokola
- otáčení postihuje buď jednu kličku, nebo celý konvolut střeva
- podmínka vzniku: příliš dlouhé a úzké mezenterium
- k otočení dochází z mechanických příčin (např. při přeplnění kliček tráveninou provázeném meteorismem a usilovnou peristaltikou)
- otočení o 180° nevede k závažnějším poruchám, spontánně se reponuje, přesáhne-li 270°, dochází k zaškrcení cév mezenteria a k těžké oběhové poruše, až hemoragická infarzace
- nejčastěji k němu dochází na tenkém střevě, céku a sigmoideu



– Strangulace (vnitřní uskřínutí) = zaškrcení střeva

- může k němu dojít ve vnější nebo vnitřní hernii nebo tím, že úsek střeva vnikne do patologické štěrbině nebo pod abnormální pruhovitý peritoneální srůst
- vrozená štěrbina mezenteria – nejčastější ze štěrbin, bývá v místě Meckelova divertiklu
- vrozené pruhy – nejčastěji perzistující omfaloenterická dučej (ductus omphaloentericus)
- získané pruhovité srůsty – častější, vznik v souvislosti se zánětlivými procesy nebo operačními zákroky v dutině břišní
 - srůst hrotu appendixu s mezenteriem, ovariem nebo dělohou,
 - srůst dělohy a adnex
- následek: hemoragická infarzace střeva a střevní obstrukce
- *arterio mezenterická uzávěr (strangulace) duodena*
 - vznik zaškrcením duodena mezenterickým pruhem v místě, kde probíhá a. mesenterica sup.
 - rozšířený a vzedmutý žaludek vyplňuje větší část dutiny břišní, kličky tenkého střeva jsou prázdné a skleslé do pánve

– Úhlovité ohnutí střeva

- v konvolutu střevních kliček srostlých v malé pánvi (následkem zánětů, nádorů ženského genitálu)
- příznaky obstrukce nebo zúžení střeva

– Enteroptóza (Glenárdova nemoc)

- pokles břišních orgánů

Změny průsvitu střeva

- Obstrukce – zmenšení průsvitu
 - způsobena změnou polohy střeva (invaginací, evaginací, volvulem, strangulací a úhlovitým ohnutím), stenózou, obturací, kompresí zvenčí a spazmem střeva.
 - všechny uvedené stavy vyvolávají střevní neprůchodnost (ileus) s dilatací střeva
 - Obturance – ucpání průsvitu střeva
 - nádorem prominujícím do lumen, tuhé části potravy, zahuštěný střevní obsah (koprolit), cizí tělesa
 - Stenóza – zúžení střeva
 - nádorem (hl. cirkulárně rostoucím), jizevnatou strikturou při chronických střevních zánětech (Crohn, ischemická kolitida)
 - nad zúženým úsekem dochází k chronickému městnání obsahu ve střevním lumen a k dilataci střeva, někdy spojené s kompenzatorní hypertrofií svaloviny
 - Komprese – stlačení střeva zvenčí
 - hl. při extraintestinálních nádorech (gynekologické nádory v pánevní oblasti)
 - Spasmus
 - souvisí s poruchou inervace, výskyt u otrav (olovo), poruch metabolismu (akutní intermitentní porfyrie), psychické poruchy (hysterie nebo neurastenie)
- Dilatace – rozšíření průsvitu
 - může být způsobena prostým roztažením lumina jeho obsahem, zejm. nahromaděním plynů (meteorismus)
 - atonie = dilatace střeva při ochrnutí svaloviny. Vzniká nad překážkou působící obstrukci průsvitu, střevo v počáteční fázi reaguje zvýšenou peristaltikou, později však ochabuje a dilatuje
 - vlivy: toxické látky vznikající abnormálními bakteriálními a rozpadovými pochody ve stagnujícím střevním obsahu; záněty peritonea (hl. u difúzní hnisavé peritonitidy), reflektoricky při poruchách CNS

Ileus

- stav, při kterém dochází k zástave pasáže obsahu střeva, hromadí se a dilatuje trávicí trubici
- podle mechanismu vzniku se rozlišují dva základní typy ileu:
 - ileus mechanický: příčinou jsou organické poruchy vedoucí k zúžení nebo obstrukci střeva
 - ileus dynamický: vzniká v důsledku poruchy motility střeva
- Mechanický ileus
 - způsoben přítomností morfologicky patrné poruchy, která vede k obstrukci.
 - Strangulační ileus
 - důsledkem strangulace – zaškrcení střeva s jeho závěsem
 - vzniká náhle, v případech zaškrcení střeva vazivovým pruhem (peritoneální srůsty), při inkarceraci kýly, invaginaci a volvulu
 - kromě strangulace, která působí obstrukci střeva, je zaškrceno také mezenterium s cévami → cirkulační poruchy → hemoragická infarzace
 - Obturační ileus
 - vyvolán ucpáním střevního průsvitu obsahem - cizím tělesem, žlučovým kamenem, cizopasníky (např. askaridami - ileus verminosus)

- může být vyvolán také patologickými procesy ve stěně střevní (nádory, jizvení) = stenotický ileus, nebo také kompresí střeva zvenčí (intestinálními nádory) = ileus z komprese
- Dynamický ileus
 - má charakter funkční poruchy střevní motility při absenci morfologické překážky pasáže
 - Paralytický ileus
 - vznik ochrnutím střevní svaloviny, dochází k atonii střeva a jeho dilataci
 - atonie má za následek zástavu pasáže střevního obsahu (podobně jako obstrukce průsvitu)
 - nejčastěji vzniká z příčin toxiinfekčních - otravy (alkaloidy) nebo jako komplikace podávání léků (př. vincristin).
 - toxiny mohou způsobit buď přímé poškození svaloviny, nebo vyvolávají poruchu inervace působením na periferní nervové plexy nebo nervová ústředí
 - pravidelně vzniká u hnisavé peritonitidy, při hemoragické infarzaci střeva
 - reflexně po břišních operacích, úrazech břicha, u ledvinovité koliky
 - vývin i v pokročilých fázích ileu mechanického
 - Spastický ileus
 - vzácný
 - vyvolán spazmem střevní svaloviny
 - k poruše peristaltiky se připojuje i ztížení průchodnosti střeva v kontrahovaném úseku
 - příčiny toxické – (otrava olovem), metabolické (při porfyrii) nebo neurologické (u některých mozkových chorob)
- MA:
 - vzednutí břicha, vysoké postavení bránice, dilatace trávicí trubice nad případnou obstrukcí
 - kličky jsou stejnoměrně rozšířené, obsah střev je tekutý, s příměsí plynu
 - seróza překrvená a zkalená, v dutině břišní bývá menší množství exsudátu
- MI: Střevní stěna je prosáklá, křehká, ve sliznici smíšená zánětlivá celulizace
- klinický průběh: zástava odchodu stolice, pocit nadmutí břicha (v pokročilém stavu i viditelné vzednutí navenek), bolest břicha, nauzea, zvracení (dehydratace, metabolický rozvrat, alkalóza)
 - obturační ileus: v úvodní době peristaltika nad překážkou zvýšena, což je příčina kolikovitých bolestí. Po vyčerpání snahy o překonání překážky dochází ke střevní atonii a vymizení peristaltiky a zvukových fenoménů
 - paralytický ileus: od počátku vymizení peristaltiky, nebývají kolikovité bolesti
- při protrahovaném ileu malabsorpční syndrom
- nejtěžší průběh má ileus při uzávěru náhlém, úplném a vysoko sedícím (orální úsek) = tzv. vysoký ileus
 - zvracení žaludečního a duodenálního obsahu, rychle se vyvíjí metabolický rozvrat spojený s dehydratací a alkalózou
- lokalizace překážky níže: nápadné vzednutí břicha, zvracení nabývá fekulentního rázu, dehydratace, toxémie
- na vážnosti celkového stavu se podílejí: toxické a bakteriální vlivy, ztráta tekutin a elektrolytů
- komplikace:
 - v rozšířeném střevě může dojít k distenční nekróze s následnou perforací
 - zvýšení permeability střevní sliznice pro bakterie a jejich toxiny – peritonitida, toxémie, seps

24. Malabsorpční syndrom, celiakie.

- soubor příznaků u chorob spojených s poruchami trávení (maldigesce), vstřebávání (malabsorpce), sekrece nebo motility trávicí trubice, zejm. tenkého střeva
- v 60 letech snaha zavést termín malabsimilační syndrom, který v sobě zahrnoval jak vlastní malabsorpci, tak ostatní příčiny
- klinické příznaky: průjem, celková slabost, úbytek váhy a anémie, poruchy růstu (děti), nechutenství
- obtíže vyplývají jednak z nedostatku složek potravy v organismu, jednak z jejich perzistence v lumen trávicího traktu

Složka potravy	Projev
Proteiny	hubnutí, svalová atrofie, edémy
Sacharidy	flatulence, průjem
Tuky	hubnutí, steatorea, nedostatek vit. rozp. v tucích (vit. K – hemoragická diatéza, vit. D – rachitida, osteomalacie)
Vitamín B12	atrofická glositida, neuroanemický syndrom
Železo	mikrocytární sideropenická anémie
Vápník	tetanie, poruchy mineralizace

- klasifikace:
 - primární = vrozená nebo získaná porucha enterocytů
 - sekundární = porucha mimo enterocyty

Primární malabsorpční syndrom

- zahrnuje několik poruch enterocytů, jako jsou defekty enzymů kartáčového lemu, poruchy syntézy transportních proteinů a poškození enterocytů imunitními reakcemi

Deficity enzymů kartáčového lemu enterocytů

- jsou příčinou selektivní malabsorpce, mohou být vrozené nebo získané
- deficit disacharidáz:
 - hlavně laktázy, dále sacharázy, izomaltázy nebo trehalázy
 - při deficitu laktázy není laktóza štěpena v tenkém střevě a dostává se do střeva tlustého, kde ji štěpí mikrobiální laktázy → vzniklé monosacharidy se stávají substrátem pro další mikrobiální enzymy → tvorba množství krátkých MK → ty jsou vysoce osmoticky aktivní a vyvolávají průjem
 - vrozený deficit laktázy – projev se nesnášenlivostí mléka, obtíže začínají od okamžiku, kdy je dítěti podáno mléko. Projevy: průjmy, dehydratace a neprosávání
 - získaný deficit funkce laktázy – po 6. roce života, dochází k ní geneticky podmíněným postupným snížením její exprese
 - morfologický obraz sliznice tenkého střeva u primárních enzymových deficitů je obvykle normální
- chybění enteropeptidázy (enterokinázy):
 - způsobí, že se neaktivuje trypsinogen
 - pankreatické enzymy zůstávají na úrovni proenzymů, bílkoviny se neštěpí a nemohou se vstřebávat

Vrozené deficity transportních mechanismů

- vrozená malabsorpce monosacharidů:
 - glukóza, galaktóza (používají stejný přenašeč)
 - těžké průjmy začínající několik dnů po narození a dehydratace; vzácná AR dědičná nemoc
- abetalipoproteinémie:
 - AR dědičná porucha transportu TAG z enterocytů do lymfatických cév
 - v enterocytech nedochází k syntéze proteinů nezbytných pro tvorbu lipoproteinových komplexů a chylomikronů
 - MI: cytoplazma enterocytů má pěnívý vzhled (souvisí s hromaděním neutrálních lipidů, které můžeme prokázat histologicky)

Celiakie

- způsobena nepřiměřenou imunitní reakcí na gluten (lepek), resp. jeho štěpných produktů – gliadinů. Lepek je bílkovina obsažená v zrnech obilovin ječmen, oves, žito, pšenice
- v patogenezi onemocnění se uplatňují:
 - zevní vlivy – příjem lepku v potravě, infekce lidským adenovirem (jeden z jeho proteinů má primární strukturu shodnou s α -gliadinem)
 - genetické faktory – prakticky všichni pacienti nositeli alely HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8
 - imunologické faktory – přítomnost protilátek proti gliadinu, účastí se humorální i buněčná imunitní reakce (zmnožení lymfocytů v postižené sliznici)
- rozvíjejí se zánětlivé změny ve sliznici tenkého střeva, doprovázené výraznou alterací epitelových struktur
- nemocní mají vysokou koncentraci sérových protilátek proti gliadinu (třídy IgA), protilátky proti retikulinovým vláknům a proti endomysiu hladkého svalstva. Vyšetření hladin protilátek patří k základním dg. metodám.
- klinický obraz: projev většinou v dětském věku, může i v dospělosti (mezi 30.-40. rokem). Průjmy se známkami steatorey, váhový úbytek, celková slabost a anémie
- MA: dilatace střevních kliček, stěna střevní je prosáklá, snížení až ztráta příčných cirkulárních řas, viditelná cévní kresba sliznice
- MI:
 - změny nejvíce vyjádřeny v proximálním úseku tenkého střeva
 - základní obraz sliznice tenkého střeva: zvýšený počet intraepitelových lymfocytů, zánětlivá infiltrace v lamina propria mucosae, atrofie klků a reaktivní hyperplazie krypt
 - zánětlivý infiltrát - hlavně plazmocyty a T-lymfocyty, dále eozinofily, neutrofil, žírné buňky
 - diagnosticky nejvýznamnější změnou je zvýšení počtu T-lymfocytů rozptýlených mezi epitelovými bb. střevní sliznice (intraepitelových lymfocytů), převážně CD8+
 - zvýšeno procento T-lymf. exprimujících TCR-1 tvořený polypeptidovými řetězci gama a delta (lymfocyty v normální střevní sliznici exprimují antigenový receptor TCR-2 tvořený řetězci alfa a beta)
 - změny epitelových struktur: rozšíření a snížení klků (tzv. subtotální atrofie) nebo jejich vymizení (totální atrofie). Buňky povrchového epitelu vykazují poruchu diferenciaci a regresivní změny, s vakuolizací cytoplazmy
 - redukován a nepravidelně uspořádaný mikroklyk kartáčového lemu, poškozené mitochondrie
 - snížení aktivity enzymů kartáčového lemu (zejm. disacharidáz a peptidáz)
 - v kryptách dochází k reaktivním změnám, jejichž podkladem je aktivace progenitorových epitelových buněk. Prodloužené hyperplastické krypty jsou tvořeny nediferencovanými a méně diferencovanými (přechodnými) buňkami, které vykazují vyšší mitotickou aktivitu
 - po odstranění lepku z diety morfologické změny ustupují

- dermatitis herpetiformis Duhring
 - asi u 10% pacientů, často je prvotní manifestací celiakie
 - jde o svědivé papulovezikulární onemocnění kůže, které je vyvoláno přímo glutenem indukovanou imunitní reakcí, nejde tedy o příznak malabsorpce
 - depozita IgA v bazální membráně epidermis, i v bazální membráně střevní sliznice
- komplikace:
 - vyplývají z dlouhodobé iritace střevní sliznice a oslabení imunitního systému
 - maligní nádory - lymfom (převážně z T-buněk), adenokarcinom tenkého střeva
 - refrakterní sprue – problémy přetrvávají i přes bezlepkovou dietu

Tropická (poinfekční) sprue

- klinicky i morfologicky podobné celiakii
- výskyt endemicky ve Střední Americe, východní Asii, střední Africe
- faktory: působení enterotoxigenických bakterií (E.coli, Klebsiella, Enterobacter), kvantitativní a kvalitativní poruchy výživy
- projevy malabsorpce se objeví několik dnů nebo týdnů po průjemovitém onemocnění
- snížení váhy, glositida, hypoalbuminémie, edémy, později megaloblastová anémie
- po terapii širokospektrými ATB a kys. listovou projevy mizí

Sekundární malabsorpční syndrom

- může vzniknout u řady onemocnění tenkého střeva, ale i jiných orgánů trávicího systému, která vedou k poruše trávení a vstřebávání
- střevní záněty, poškození tenkého střeva fyzikálními a chemickými vlivy, postižení tenkého střeva při systémových chorobách (Whippleova choroba, kolagenózy, amyloidóza), parazitózy, endokrinopatie a nedostatek živin (kwashiorkor)
- k projevům malabsorpce mohou vést i choroby jater, pankreatu a žaludku spojené s poruchou trávení (hepatální, pankreatogenní, gastrogenní malabsorpce)

Whippleova choroba

- vzácné systémové onemocnění vyvolané tyčinkovitou G+ bakterií Tropheryma whipplei
- klinika: malabsorpce (průjmy, hubnutí, steatorea, bolesti břicha), febrilie, artritida, pleuritida, ascites, polyneuritida
- primárně postiženo střevo (jejunum a duodenum)
- MI: rozšíření klků způsobené nahromaděním makrofágů s pěnitou cytoplazmou (prokazatelná PAS-pozitivní srpkovitá tělíska = heterolysosomy obsahující bakterie), v makrofázích i extracelulárně v lamina propria jsou tukové kapénky
- podobné změny postihují i tlusté střevo, včetně rekta; dále klouby, plíce, CNS, srdeční chlopně a slezinu
- mezenterální lymfatické uzliny jsou zvětšené, s chylektáziemi (rozšíření lymf.cév) a tuberkuloidními granulomy tvořenými makrofágy s pěnitou cytoplazmou obsahující PAS-pozitivní tělíska
- hlavní příčinou malabsorpce zřejmě blokáda lymfatické drenáže, také pravděpodobně oploštění sliznice vedoucí k omezení resorpční plochy

25. Patologie žlučníku a žlučových cest.

Extrahepatální žlučové cesty a žlučník

– Atrézie žlučových cest

- postihuje žluč. cesty v celé délce, nebo jen segmentálně
- lumen extrémně zúžené, nebo zcela uzavřené, uzávěr se časem zvětšuje
- manifestuje se od narození – cholestáza, obstrukční ikterus, v krátké době se může vyvinout sekundární biliární cirhóza

– Cholesterolóza žlučníku

- častá, bez valného významu
- MA: mnohočetná drobná žlutá ložiska v červené stěně žlučníku (jahodový žlučník)
- MI: žlutá ložiska jsou tvořena nakupením makrofágů s vysokým obsahem esterů cholesterolu (ze žluče)

– Cholelitiáza

- přítomnost konkrementů ve žlučových cestách, 10-20% populace
- etiopatogeneze:
 - vyšší koncentrace kamenotvorné látky ve žluči
 - hypomobilita žlučníku – usnadní apozici dalších látek
 - hypersekrece hlenu – přispívá k agregaci
- rizikové faktory:
 - ženské pohlaví
 - vyšší věk
 - rodinná anamnéza
- cholesterolové kameny
 - velmi časté, ženy, obezita, steroidy, hyperlipidemie
 - solitární, ovoidní, průsvitné, nažloutle světlé, hladký povrch, na lomné ploše mají paprscitou krystalickou strukturu
 - vznikají při ↑ poměru cholesterolu ku žlučovým kyselinám a fosfolipidům:
 - při zvýšené sekreci cholesterolu - hypercholesterolémie
 - snížená sekrece žlučových kyselin - terapie estrogeny, perorální antikoncepce, progresivní familiární cholestáza
 - ŽK tvoří s fosfolipidy a nerozpustným cholesterolem micely koloidního roztoku → při překročení meze syčení micel cholesterol krystalizuje
- pigmentové kameny (tvořeny bilirubinem)
 - obsahují bilirubinát vápníku v glykoproteinové hmotě
 - *hnědé kameny*: bilirubin + MK
 - jsou větší, měkké, jejich vznik má vztah k bakteriální infekci
 - *černé kameny*: bilirubin + fosfáty a uhličitany;
 - vícečetné, drobné, tvrdé, okrouhlého tvaru, drsný povrch. Vznikají bez infekce při zvýšené poměru bilirubinu a ŽK (př. při zvýšeném vylučování bilirubinu u hemolýzy nebo při sníženém vylučování ŽK u cirhózy)
- smíšené kameny
 - obsahují cholesterol (tvoří vnitřní část) + bilirubinát vápníku + fosfáty, velikost až několik cm, soudkovitý nebo facetovaný tvar

- klinický projev: většina asymptomatické; příznaky související se zánětem žlučníku, nebo s vycestováním kamene mimo žlučník – v obou případech bolest v pravém podžebří, v návaznosti na příjem potravy, doprovázená nauzeou nebo zvracením; občas kolikovitá (spasmy stěny při pohybu kamene)
- lokalizace: žlučník (cholecystolitíáza), v choledochu (choledocholitíáza), v hepatických dukttech (hepatikolitíáza), v intrahepatálních žlučovodech (hepatolitíáza)
- komplikace:
 - cholecystitida (vždy doprovází cholecystolitíázu)
 - zaklínění větších kamenů:
 - v hepatických dukttech nebo choledochu vyvolávají cholestázu (popř. ikterus)
 - zvyšují nebezpečí ascendentní infekce a hnisavé, někdy abscedující cholangitidy s cholangiogenní sepsí, abscesem jater
 - vznik dekubitálních vředů žlučníku – hluboké dekubity ve spojení se zánětem a srůsty umožňují průchod kamenů do adheřujících orgánů – duodenum, tračník, kde může zablokovat pasáž (biliární ileus)
 - při trvalém zaklínění kamene v krčku se obsah žlučníku několikanásobně zvětší – naplní se řídkou nebo hlenovitou tekutinou (hydrops žlučníku), nebo hnisem (empyém žlučníku)
 - častější výskyt karcinomu žlučníku - spojen s chronickým drážděním a zánětem
- léčba: odstranění kamenů

Záněty

- **Akutní cholangitida** = akutní hnisavý zánět vývodných žlučových cest
 - vzniká většinou jako ascendentní bakteriální infekce v terénu poruchy žlučové drenáže (kameny, nádory, stenózy)
 - snadno se šíří do jater za vzniku cholangiogenních abscesů (abscedující cholangitida) a cholangiogenní sepse
 - KL: horečka s třesavkami, ikterus, bolest v pravém hypochondriu; v pokročilých stavech příznaky sepse s hypotenzí a septickým šokem
 - závažný stav, snadno přejde v život ohrožující stav se septickým šokem, je nutno obnovit odtok žluči a léčit sepsi
 - občas se vyvine jako komplikace ERCP (1-3%), méně ohrožující – téměř vždy je pod kontrolou
- **Chronická cholangitida** = chronický zánět
 - při překážkách ve žlučových cestách
 - nehnisavý s fibrózou, možné exacerbace
 - klinický průběh: intermitentní průběh s epizodami subfebrilií, ikteru, někdy sepse
 - komplikace: fibrotické stenózy, popřípadě vznik sekundární biliární cirhózy
- **Akutní cholecystitida** = akutní zánět žlučníku
 - žlučník je zvětšený, překrvený, s ložiskovými hemoragiemi, na zevním povrchu s fibrinem nebo hnisem a po několika dnech i s adhezemi
 - sliznice je buď jen zduřelá a překrvená nebo s rozsáhlými nekrózami a vředy
 - obsah žlučníku je zkalen hnisem a krví
 - ve velké většině odtok žluči je blokován zaklíněným kamenem
 - empyém žlučníku: hromadění hnisu
 - gangrenózní cholecystitida: zelenočerné měkké stěny
 - MI: neutrofily + regresivní změny v souladu s MA vzhledem

- akutní kalkulózní cholecystitida:
 - častá, rizikové faktory stejné jako u litiázy – ženy, vyšší věk, obezita
 - vyvolána kamenem, po zaklínění kamenu se zvýší tlaku uvnitř žlučníku - stlačení stěn a cév – ischémie a nekrózy → zánětlivá reakce
 - k zánětu přispívá i reakce agresivních komponent žluči s tkání + často bakteriální infekce (pravděpodobně sekundární kontaminace; E.coli a jiné střevní bakterie)
 - akutní akalkulózní cholecystitida:
 - vzácná
 - MI: neliší se od akutní kalkulózní
 - výskyt při sepsi, popáleninách, šokových stavech, kardiovaskulárních nemocech, po operacích
 - hlavní patogenetický činitel - ischémie sliznice
 - KL: bolest a citlivost v oblasti žlučníku, celkové projevy zánětu, zvětšení žlučníku
 - komplikace: ruptura s peritonitidou při gangrenózní cholecystitidě
 - bakterie však mohou prostupovat narušenou stěnou na peritoneum i bez zjevné ruptury
 - léčba: chirurgická
- **Chronická cholecystitida** = chronický zánět žlučníku
- častá, obvykle spojena s cholecystolitiázou
 - MA je zvětšený/svráštělý, někdy kalcifikovaný; stěny jsou ztlustělé/ztenčené, často vazivové srůsty s okolními orgány, často jsou kameny, sliznice je hyperplastická nebo vyhlazená, někdy se nekrózou nebo s vředy
 - MI: mononukleární zánětlivý infiltrát, fibróza, metaplasie sliznice (typu žaludečního antra, může být i střevní nebo dlaždicová)
 - patogeneze: opakovaná mírná akutní cholecystitida, mírná infekce, traumatizace sliznice kameny a tlakem obsahu žlučníku
 - zvýšený intraluminální tlak je dokládán pseudodivertikulózními výčlipkami sliznice do svaloviny (tzv. Aschoffovy-Rokitanského sinusy)
 - komplikace: fibroprodukce (ztluštění stěny, adheze), dystrofická kalcifikace (porcelánový žlučník – riziko vzniku karcinomu), hydrops
 - klinický obraz: necharakteristický, obvykle jen mírné obtíže s požití tučných potravin – bolest v pravém hypochondriu, někdy s nauzeou a zvracením
 - rozlišení cholecystolitiázy a chronické cholecystitidy není možné bez histologického vyšetření
 - léčba je chirurgická

Intrahepatální žlučové cesty

- **Primární biliární cirhóza (primární biliární cholangitida)**
- chronický idiopatický destruktivní zánět malých intrahepatálních žlučodů, který cestou chronické cholestázy progreduje k cirhóze biliárního typu
 - v počátečních stádiích je v portálních prostorech (v epitelu žlučodů méně) zánětlivých infiltrát (mononukleáry + granulocyty). Následuje těžké zánětlivé poškození a destrukce intrahepatálních žlučodů (biliární léze a duktopenie). Charakteristické jsou epitelioidní granulomy vázané na žlučodovy.
 - další nálezy shodné s nálezy u chronických hepatitid: piecemal nekrózy, intralobulární zániky hepatocytů, aktivace Kuppferových buněk)
 - stáza cholátů a zánětlivé intralobulární změny vedou k zániku periportálních hepatocytů, ke vzniku P-P a později P-C sept → přestavba jaterní architektiky na strukturu cirhotickou
 - znaky stázy cholátů přetrvávají i v cirhotickém stádiu: periportální edém, světlá cytoplazma hepatocytů,

střádání mědi a methalothioneinu, Malloryho hyalin

- hlavně ženy středního věku, autoimunitní podklad – antimitochondriální protilátky
- koexistence: Sjögrenův syndrom, celiakie, atřítida, autoimunitní tyreoiditida
- příznaky: část asymptomatická; jinak typický svědění (chronická cholestáza), osteoporóza (ve střevě chybí žluč nezbytná pro vstřebávání vit. rozp. v tucích), dále běžné komplikace cirhózy
- prognóza: do 10 let selhání jater; terapie: transplantace jater

– Sekundární biliární cirhóza

- postižení jater, ke kterému dojde vždy při protražované obstrukci extrahepatálních žlučových cest
 - atrezie, litiáza, útlak nádorem (nádor hlavy pankreatu), komplikace po chir. výkonech

– Primární sklerozující cholangitida

- chronický progresivní zánět žlučových, žlučovody jsou obkloповány a nahrazovány jizevnatou vazivovou tkání
- přetrvávající chronický aktivní zánět žlučových, je následován tvorbou vaziva, které vede ke stenózám a jizvení žlučových, a může skončit kompletním uzávěrem lumen - jizvou
- postihuje extrahepatální i intrahepatální žlučovody
- morfologicky patrné segmentální stenózy a rozšíření větších žlučových
- mikroskopicky zpočátku podobné primární biliární cirhóze, ale chybí granulomy
- později - peribiliární fibróza a jizvy v místech žlučových, následně vývoj biliární cirhózy
- příznaky: zpočátku němé, někdy se projeví komplikacemi (bakt. cholangitidou), v pozdních stádiích se projevuje příznaky související s chronickou cholestázou – svědění kůže, chronický ikterus
- v dospělosti i dětství, častěji muži
- autoimunitní; koexistence – ulcerativní kolitis, Crohnova choroba
- komplikace:
 - ascendentní infekce jater – dilatace nad stenózou je místem pomnožení infekčních agens
 - 160x vyšší riziko cholangiocelulárního karcinomu

26. Patologie pankreatu.

Malformace

- pankreas vzniká splynutím ventrálního (část hlavy) a dorzálního základu (tělo, kauda).
- **Akcesorní (aberrantní) pankreas**
 - heterotopie pankreatické tkáně (určitá tkáň objeví v tkáni jiného typu, a to na nepatřičném místě)
 - pankreas ve stěně duodena, žaludku, jejunu, méně často Meckelův divertikl, žlučové cesty, játra
- **Pancreas annulare**
 - vzniká z chybné migrace ventrálního základu (směrem dorzálním)
 - obkružuje duodenum jako kompletní nebo inkompletní prstenec → stenóza duodena, někdy úplná atřezie (neprůchodnost);
 - nejčastěji u Downova syndromu
- **Pancreas divisum**
 - nedochází k napojení vývodu odvádějícího pankreatické šťávy z těla a kaudy slinivky na ductus pancreaticus maior (Wirsungi), který ústí na Vaterské papile, a drénuje tak pouze původní ventrální segment
 - většinu pankreatické šťávy tedy odvádí ductus pancreaticus accessorius (Santorini), který ústí nad Vaterskou papilou
 - papilla duodeni minor (Santorini) bývá úzká vzhledem k nárokům slinivky na odtok šťáv, a tak zde může docházet k vážnutí pankreatického sekretu, čímž se pancreas divisum stává predispozicí pro vznik pankreatitid.
- **Pravé cysty**
 - vznikají chybným vývojem pankreatických vývodů
 - mohou být solitární nebo mnohotné – cystóza
 - kubická nebo oploštělá výstelka
 - velikost je od několik mm až k velkým cystám unilokulárním nebo multilokulárním
 - cystóza pankreatu: součást tzv. splanchnocystózy v kombinaci s cystózou ledvin a jater
 - Lindau-von-Hippel nemoc: orgánová cystóza se zde kombinuje s angiomy v retině, mozečku nebo mozковém kmeni

Cystická fibróza

- **Cystická fibróza (mukoviscidóza, cystická pankreatofibróza)**
 - abnormálně viskózní sekret všech exokrinních žláz (mukoviscidóza)
 - geneticky podmíněné onemocnění (AR), abnormální gen CFTR
 - funkce CFTR je tkáňově specifická:
 - potní žlázy: CFTR zodpovědný za reabsorpci luminálních chloridů a cestou regulace funkce sodíkového kanálu a za reabsorpci Na. Ztráta jeho funkce vede k produkci hypertonického potu s vysokým obsahem NaCl
 - dýchací cesty, GIT: CFTR je cestou pro aktivní luminální sekreci chloridů. Ztráta funkce zde vede k chybějící či snížené sekreci chloridů do lumina, a současně ke zvýšené reabsorpci sodíku,

s následným zvýšením reabsorpce vody z lumen. To vede k zahuštění sekretu a jeho zvýšené viskozitě.

- abnormálně viskózní hlen na všech sliznicích → zahuštění sekretu v pankreatických vývodech vede k jejich obstrukci s následnou dilatací acinů → ty se mění v četné cysty s kubickou výstelkou → postupující atrofie exokrinní složky je doprovázena progredující intersticiální fibrózou → cystická pankreatofibróza
- v pokročilých případech ve zmnožené fibroadipózní tkáni leží pouze rozptýlené Langerhansovy ostrůvky
- důsledky:
 - chybí pankreatické enzymy - těžká malabsorpce, zejm. tuků (nedostatek lipázy), nerozštěpené tuky odcházejí se stolicí (ta je kopízní, mastná a páchne = steatorea)
 - nedostatek vit. rozpustných v tucích (hypovitaminóza A vede k dlaždicové metaplazii na sliznicích s cylindrickým epitelem)
 - zvýšená viskozita střevního obsahu u novorozenců → vznik hlenových zátek ve střevě → příčina obstrukce a mekoniového ileu (spojený s intrauterinní perforací střeva a s rozvojem mekoniové peritonitidy)
 - obstrukce žlučových vod viskózním hlenem → cholestáza → poškození jater s rozvojem biliární cirhózy
 - rozsáhlá fibrotizace pankreatu vede i k redukci Langerhansových ostrůvků – rozvoj diabetu asociovaného s CF
- analogické změny ve slinných žlázách a slzných žlázách – viskózní sekret stagnuje ve vývodech, které cysticky dilatují a působí atrofii žlázy provázenou fibrotizací
- obstrukce vývodů semenných váčků a ductus deferens → azoospermie (nepřítomnost spermií v ejakulátu) a mužská sterilita; až u 95% pacientů
- postižení plic – klinicky nejzávažnější, příčina úmrtí 90% pacientů s CF; retence viskózního hlenu v dých. cestách s metaplastickými změnami epitelu napomáhá vzniku opakovaných infekcí. Pacienti trpí těžkou chronickou bronchitidou s rozvojem bronchiektázie, recidivujícími bronchopneumoniemi a plicními abscesy (nejčastější původce je *S.aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*)
- cirkulační systém je postižen sekundárně jako cor pulmonale, u malých dětí se může rozvinout nekróza myokardu – vznik těchto změn není spolehlivě objasněn

Regresivní změny

– Atrofie pankreatické tkáně

- může doprovázet těžké kachektické stavy
- při zužování průsvitu menších arterií a arteriol (nejč. u diabetu) - ložiskový zánik parenchymu doprovázen proliferací vmezeřené pojivové tkáně (v níž je převážně chronická zánětlivá celulizace) → vzniká nerovný povrch = granulární atrofie
- občas jsou přítomny známky regenerace okolního parenchymu ze strany vývodů
- proces se podobá jaterní cirhóze, někdy označován jako cirhóza pankreatu
- *lipomatózní atrofie*: pokud je mezi lalůčky atrofické pankreatické tkáně zmnožené tukové vazivo (pankreas může být i zvětšený)
- *duktogenní atrofie*: při uzavření pankreatického vývodu vzniká sekundární atrofie
 - nejčastěji uzavření kamenem nebo nádorem → tlak nad stenózou vede k cystické dilataci vývodu – ranula pancreatis → atrofie postihuje pouze exokrinní složku, atrofické aciny jsou obklopeny proliferujícím vazivem intersticia, Langerhansovy ostrůvky jsou zachovány a vzhledem k atrofii jsou blíže u sebe, což se může jevit jako jejich zdánlivé zmnožení
- pokročilá atrofie vede ke snížení jeho funkce a ke známkám malabsorpce

– Nekróza pankreatu

- vzniká uzávěrem arteriálních větví, má ložiskový charakter
- hemoragická nekróza vznikající na podkladě samonatravení žlázy, se řadí pod záněty (akutní hemoragická pankreatitida), i když zánětlivé změny jsou obvykle sekundární

Záněty

– Akutní intersticiální nehnisavá pankreatitida

- většinou klinicky benigní
- vzniká v průběhu různých bakteriálních a virových infekcí (spála, sepse, spalničky, cytomegaloviroza), nebo po exogenních a endogenních intoxikacích
- tkáň je edematózní (pancreatitis serosa), v edematózním intersticiu přítomna zánětlivá celulizace (lymfocyty, granulocyty)
- změny reverzibilní, vzácně může proces přejít do obrazu akutní hemoragické nekrotizující pankreatitidy

– Akutní intersticiální hnisavá pankreatitida

- vzácná, vzniká buď hematogenně (při pyémii) nebo ascendentní cestou ze střeva přechodem hnisavého zánětu na pankreatické vývody
- ve tkáni mohou vznikat abscesy nebo flegmóna
- sekundárně navazuje na akutní hemoragickou nekrózu (může jí ale i předcházet)

– Akutní hemoragická pankreatitida

- relativně častá, maximum ve středním věku
- vznik: únik aktivovaných pankreatických enzymů do parenchymu žlázy → rozsáhlá destrukce a hemoragie pankreatické i okolní tukové tkáně → následný zánět
- etiologie:
 - překážka odtoku žluče kamenem (nebo spazmem Oddiho svěrače, stenózou papily) vede ke zvýšení tlaku ve žluč. cestách → reflux žluče, duodenálního obsahu do pankreatických vývodů → aktivace enzymů
 - samotná mechanická překážka vyvolává i bez refluxu žluče zvýšenou pankreatickou sekreci se vznikem intersticiálního edému. Zhoršení krevního průtoku v edematózní tkáni pak může vést k ischemickému poškození acinárních buněk s předčasnou aktivací acinárních proenzymů
 - alkoholismus – toxický vliv na aciny
 - trauma, virové infekce i bakteriální, ischemie tkáně (vyvolaná vaskulitidou, trombózou nebo embolií), léky, hormonální preparáty (sulfonamidy, kortikosteroidy, antikoncepce), radiační protinádorová léčba
- patogeneze: vzniká samonatravením (autodigescí) tkáně pankreatu působením aktivovaných pankreatických enzymů
- reakcí na celulární poškození je cytokiny zprostředkovaná lokální a systémová zánětlivá reakce. Následuje kaskáda na sebe navazujících změn, výsledkem je proteolýza, lipolýza a zeslabení cévních stěn s doprovázející zánětlivou reakcí
- různé teorie začátku děje:
 - 1. Aktivace pankreatických enzymů při obstrukci vývodů
 - 2. Přímé poškození acinů vyvolané virem, léky nebo traumatem s následnou aktivací enzymů
 - 3. Primární poruchy intracelulárního transportu proenzymů s jejich intracelulární aktivací lyzozomálními hydrolázami

- aktivovaný trypsin → role v aktivaci ostatních enzymů
 - aktivace fosfolipáz - poškozování buněčných membrán
 - elastáza - rozrušení cév → hemoragie
 - pankreatická lipáza → nekrózy okolní tukové tkáně
 - proteolytické enzymy → destukce acinární tkáně
- aktivací kininového systému, komplementu a Hagemanova faktoru se otevírá koagulační kaskáda s rozvojem DIC – podklad celkové šokové reakce organismu
- aktivované pankreatické enzymy pronikají do krevního oběhu:
 - nekrózy tukové tkáně vznikají i v místech vzdálených (podkožní tuk, kostní dřeň)
 - fosfolipázy cirkulující v krvi se mohou interferencí s plicním surfaktantem podílet na vzniku ARDS
- MA:
 - pankreas je zduřelý a edematózní, vznikají naředlé ložiskové nekrózy, jež kolikvují a stávají se hemoragickými, někdy mohou splývat a zasahovat i do okolí
 - v peritoneální dutině serózní až hemoragický exsudát
- MI:
 - v čerstvé fázi nekrotická tkáň ohraničena leukocytárním lemem
 - u těžkých případů nekróza celého pankreatu, v retroperitoneu se pak najde rozsáhlý hematom se zbytky nekrotické tkáně
 - v okolní tukové tkáni (i v mezenteriu, v omentu) - žlutobílá ložiska nekrózy, tzv. Balzerovy nekrózy. Vznikají intracelulárním štěpením tuku na glycerol a MK; MK vazbou s Ca^{2+} vytvářejí vápenatá mýdla (může nastat rozvoj hypokalcémie). Časem dojde k jejich vazivovému opouzdření
 - následný rozvoj sekundární zánětlivé odpovědi s přítomností četných neutrofilů
- klinický obraz:
 - náhlá bolest v epigastriu, zvracení
 - těžší formy – akutní stav, obraz náhlé příhody břicha
 - přítomnost hemoragií a vstup kininů do oběhu vedou k šokovému stavu s periferním cirkulačním selháním
 - může být mírný ikterus, DIC
 - zvýšení amylázy (0.-3.den) a lipázy (od 3. dne) v séru, někdy glykosurie (z poruchy funkce Langerhansových ostrůvků), hypokalcémie (z precipitace vápenatých mýdel v nekrózách tukové tkáně)
- prognóza:
 - mortalita u těžké pankreatitidy 20-40%
 - při adekvátní terapii většina přežívá; reziduální jizvení v pankreatické tkáni
- resorpcí nekrotické tkáně vznikají postnekrotické pseudocysty, jejichž stěnu tvoří granulační tkáň a později jizevnaté vazivo. Rozměrné pseudocysty se mohou projevovat tlakem na okolní orgány
- u 40-60% pacientů infekce nekrotické tkáně → hnisavá pankreatitida s tvorbou abscesů

– Chronická pankreatitida

- trvale progredující zánětlivý proces, charakterizovaný fibrózou pankreatu s úbytkem až zánikem vlastního žláзовého parenchymu, což se projeví funkčními poruchami exo- a někdy endokrinní složky
- MI: zmnožené intersticiu s kulatobuněčnou zánětlivou celulizací; ložiskovitě stenózy nebo dilatace vývodů – dochází v nich k zahuštění sekretu a někdy k tvorbě pankreatických kamenů
- proces může být difuzní nebo ohraničený na určitou oblast pankreatu
- MA: postižená oblast tužší, může imponovat jako nádor
- při lokalizaci v hlavě pankreatu může vznikat zúžení choledochu s obstrukčním ikterem
- etiologie (TIGARO):
 - toxicko-metabolická: alkoholismus – nejčastější příčina

- idiopatická
- genetické faktory – AD mutace PRSS1, AR mutace SPINK1
- autoimunita
- rekurentní - následek opakovaných akutních pankreatitid, často subklinických
- obstrukční - často doprovází nemoci žluč. cest, zejména spojeny s cholelitiázou
- klinický projev: variabilní, nejčastěji bolest (stálá, trvající hodiny až dny, klasicky v okolí pupku s šířením pod oba oblouky žeberní a do zad, dostavující se po jídle); dále hubnutí, při obstrukci ikterus; někdy ascites nebo diabetes
- prognóza: bezprostředně pacienta neohrožuje na životě, zvýšené riziko karcinomu pankreatu, zejm. u hereditární formy
- chronická kalcifikující pankreatitida – často vzniká u alkoholiků, vede k obrazu „vyhořelé“ žlázy. Ve zmnoženém, chronicky zánětlivě infiltrovaném intersticiu se najdou pouze zbytky lobulů. Četné jsou kalcifikace v dilatovaných vývodech. Epitel ductů jeví známky atrofie i dlaždicové metaplasie. Langerhansovy ostrůvky nebývají alterovány
- hereditární chronická pankreatitida – AD forma způsobena mutací genu pro trypsinogen-1 (PRSS1). Následkem je zvýšená autoaktivace trypsinogenu nebo rezistence k jeho inaktivaci, projevující se opakovanými atakami akutní pankreatitidy, s přechodem do chronické formy. AR forma pro inhibitor trypsinu SPINK1.
- autoimunitní pankreatitida – typ 1: pankreatický projev systémového sklerozujícího onemocnění, typ 2 – postihuje pankreas izolovaně

27. Hepatitidy a hepatodystrofie. Jaterní cirhózy. Toxické poškození jater.

Příznaky onemocnění jater

- jaterní testy
 - ALT (alaninaminotransferáza), AST (aspartátaminotransferáza) se uvolňují do krve z hepatocytů zpravidla při nekróze
 - ALP (alkalická fosfatáza) – zdrojem je poškozený biliární pól
 - GMT (gama-glutamyltransferáza) – poškození žlučodů, nebo rozsáhlejší poškození hepatocytů
 - bilirubin – vyšší hodnoty ukazují na poruchu metabolismu bilirubinu v játrech, nebo mimo játra, zvýšení konjugovaného bilirubinu odpovídá poruchám hepatobiliárního systému. Nekonjugovaná hyperbilirubinémie může vzniknout v játrech i mimo ně, ne však ve žluč. cestách. Důsledek - ikterus
 - hypoalbuminémie – snížená proteosyntetická aktivita u hepatopatií, hladovění, ztrátách bílkovin močí
- portální hypertenze
 - tlak v portální žíle >10 mm Hg
 - vzniká blokádami portální žíly a jejích intrahepatálních větví, blokádami sinusoidních kapilár i jaterních žil
 - příčiny se klasifikují jako prehepatální, hepatální, posthepatální; intrahepatální
 - portokavální anastomózy – jícnové varixy, caput medusae
 - jícnové varixy – nejdůležitější komplikace, široce dilatované portokavální zkraty ve sliznici a submukóze dolního jícnu. Při tlaku >12 mm Hg jsou jejich ruptury zdrojem krvácení
 - caput medusae – zkraty v oblasti pupku, především diagnostický význam
 - ascites – volná tekutina nezánnělivého původu (transsudát) v břišní dutině. Na jeho tvorbě se podílí kromě portální hypertenze také přetížený odtok lymfy z jater a hypoalbuminémie
 - portokavální zkraty jsou důležité také přímým transportem látek střevního původu do systémového oběhu – amoniak, sirné produkty bakterií
- krvácivost
 - důsledek snížené syntézy koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy v játrech
 - syntéza vit. K dependentních koag. faktorů (protrombin, faktory VII, IX, X) je snížena také při poruchách vylučování žlučových kyselin a vstřebávání tuků
 - testy – protrombinový čas, aktivovaný parciální tromboplastinový čas, počet trombocytů
 - faktory V a VII jsou při své krátké životnosti ukazateli akutního poškození jater
- hyperestrogenémie
 - důsledek snížené deaktivace estrogenu
 - skvrnitě zčervenání dlaní i chodidel (erytém), pavoučkovité névy v kůži
 - u mužů gynekomastie, atrofie varlat, snížené libido
 - u žen atrofie vaječníků, amenorea
- jaterní fetor
 - zápach vydechaného vzduchu, koreluje se stupněm poškození jater a portokaválními spojkami
 - působení střevních bakterií na methionin, z kterého vznikají merkaptany
- snížená imunita
 - z vyřazení Kupfferových buněk portokaválními zkraty
- jaterní koma
 - nejvyšší stupeň jaterní encefalopatie
 - změna vnitřního prostředí organismu s poruchami nervového a neuromuskulárního přenosu
 - důležitou roli hraje amoniak – jeho detoxikace v poškozených játrech je nedostatečná, nebo při obcházení jater portokaválními zkraty

– Akutní jaterní selhání

- syndrom vznikající při zániku hepatocytů z různých příčin (na podkladě masivní nekrózy a steatózy)
- definováno jako přítomnost koagulační poruchy s jakýmkoli stupněm encefalopatie bez přítomnosti cirhózy
- etiologie: otravy houbami, předávkování paracetamolem, virové hepatitidy, autoimunní hepatitida, Wilsonova choroba
- symptomy bývají nespecifické – ikterus, slabost, nauzea, bolesti břicha; mohou být jiné symptomy podle etiologie
- bývá hypoglykémie, časté je těžké krvácení
- encefalopatie důsledkem edému mozku (na rozdíl od chronické, kde se uplatňuje amoniak)
- časový odstup kómatu od vzniku ikteru je prognosticky důležitý
- přežití asi 25%, s možností jaterní transplantace 70%

– Chronické jaterní selhání

- při progredujících chronických hepatopatiích, zejména cirhóze a fibróze

Regresivní změny jater

– Nekróza a apoptóza

- příčiny: oběhové, toxické
- při oběhových poruchách vzniká nekróza koagulační
- virové infekce, alkohol, některé toxické látky vedou k hydropické degeneraci (balónovitá, vakuolární) s extrémní dilatací endoplazmatického retikula, světlou cytoplazmou, zakulacováním a praskáním hepatocytů – lytická nekróza
- fokální nekróza - nekróza jednotlivých hepatocytů (individuální nekrózy) nebo skupinky hepatocytů uvnitř lalůčku
 - resorptivní uzlík - představuje individuální nekrózu se zánětlivou komponentou (Kupfferovy buňky, lymfocyty)
 - Councilmanovo tělísko – apoptotické tělísko, eozinofilné reziduum
 - po zániku hepatocytů se k sobě přikládají vrstvy retikula, původně oddělené jaterními buňkami (kolaps retikula)
- splývající nekróza: odpovídá sousedícím skupinám zanikajících hepatocytů
- přemostující nekrózy: jsou-li nekrózy rozsáhlejší, mohou vytvářet pruhovité splývající nekrózy a spojuvat jednotlivé oblasti/zóny:
 - centro-portální (C-P) – centrální žílu s portálním prostorem
 - centro-centrální (C-C) – sousední centrální žíly
 - porto-portální (P-P) – sousední portální prostory
- zonální nekrózy: postihují-li nekrózy převážně některé určité oblasti
 - perivenulární nekróza - okolo centrální žíly, typická pro alkoholickou hepatopatii, otravy, venostázu, hepatitidy
 - periportální nekróza – na periférii lalůčku, typická pro retenci žluč. kyselin, eklampsii
 - piecemeal nekróza (interface hepatitis) – imunitně podmíněná apoptóza na periférii lalůčku (rozhraní mezi okrajem lalůčku a peripotální zónou)
- panlobulární (panacinární) nekróza – postihuje celý lalůček
- submasivní nebo masivní nekróza: v případě rozsáhlého poškození mohou být nekrózy plošné, zahrnující všechny oblasti, projeví se fulminantním selháním jater.

- regenerační schopnost hepatocytů je mimořádně vysoká a je schopna restituovat jaterní parenchym ad integrum (s výjimkou rozsáhlých přemostujících a panlobulárních nekrotů)
- u chronických onemocnění, spojených s postupným odumíráním hepatocytů, se regenerace kombinuje s fibrózou. Kupfferovy a jiné buňky pomocí TGF- β dlouhodobě aktivují perisinusoidální buňky. Perisinusoidální buňky se mění na myofibroblasty, jejichž produkty se ukládají v Disseho prostorech.
 - kolagen I je podkladem perisinusoidální či pericelulární fibrózy
 - kolagen III, IV, laminin, fibronectin – dávají vznik bazální membráně endotelu sinusoidálních kapilár. Ubývá v něm fenestrací, mění se imunofenotyp, sinusoidní kapiláry se mění na kapiláry obvyklého typu = kapilarizace. Na krevním pólu hepatocytů ubývá mikrokrevních cév.
- vzhledem k tomu, že se nekrotů vlivem různých činitelů (např. místní zvláštností krevního oběhu a metabolické zonality) vyskytují častěji v určitých lokalizacích, vznikají následně i obdobné reparační fibrotické změny – vznik perivenulárních, periportálních fibróz; vznikají vazivová P-C, P-P nebo C-C septa; v jiných místech může převažovat regenerace hepatocytů
- progredující onemocnění s poškozením hepatocytů, ohraničováním částí parenchymu septa a s uzlovitou regenerací vazivem separovaných skupin hepatocytů směřuje k přestavbě původní lalůčkovité architektiky jater na uzlovitou strukturu a k chronické insuficienci jater (cirhóza)
- u rozsáhlých přemostujících a panlobulárních nekrotů je možnost regenerace hepatocytů malá. Po úklidové reakci zbývají velké oblasti kolabovaného retikula, mezi vlákny jsou dilatované cévy a často hemoragie.
- na okrajích nekrotů je funkčně a morfolologicky nedostatečná proliferace epitelových buněk vycházejících z periferie přežívajících lobulů či skupin hepatocytů. Vznikají kanálikovité pokroucené, občas anastomozující struktury s cytologickými vlastnostmi žlučovodů i hepatocytů. Později se přidává jizvení.
- na počátku se submasivní a masivní nekrotů projevují překrvěním a zvětšením jater. Později se játra zmenšují, mají svraštělé pouzdro, a sníženou konzistenci.
 - bilirubin jim poskytuje nazelenalý odstín (akutní masivní či submasivní nekrotů)
 - steatóza při otravě hepatotoxickými látkami barvu žlutou (žlutá hepatodystrofie)
 - ve fázi kolabovaného retikula s dilatací cév a hemoragiemi jsou játra červená (subakutní masivní či submasivní nekrotů; červená hepatodystrofie)
 - jestliže nemocný žije i bez transplantace jater, objevuje se šedá barva vaziva (chronická masivní či submasivní nekrotů, šedá hepatodystrofie)

– Steatóza

- steatóza jater je morfolologicky patrné strádání lipidů v cytoplazmě hepatocytů
- tukové vakuoly obsahují triacylglyceroly, vzácně fosfolipidy, estery cholesterolu nebo sfingolipidy
- MA mají játra nažloutlou až žlutou barvu, bývají zvětšená
- patogeneze: nadměrný přívod a retence tuků
- velkokapénková steatóza:
 - jediná velká vakuola, jádro na periferii buňky
 - častá, obvykle méně závažná
 - jako alkoholická steatóza, při diabetu 2. typu, obezitě, hepatitidě C, po některých lécích (kortikosteroidy, methotrexát)
- malokapénková steatóza:
 - vícečetné malé vakuoly, centrální poloha jádra
 - méně častá, závažnější, většinou akutní, možnost selhání jater
 - vážné poruchy metabolismu – poruchy β -oxidace MK
 - většinou toxické afekce – otravy houbami, akutní nadměrný příjem alkoholu; nebo součást vrozeného mitochondriálního defektu

Hepatitidy

- difúzní intersticiální nehnisavé záněty jater, v užším smyslu zánětlivá onemocnění poškozující hlavně hepatocyty
- převažující postižení žlučovodů charakterizuje cholangitidy
- submasivní až masivní nekróza (resp. hepatodystrofie) odpovídá těžké akutní hepatitidě se selháváním jater (fulminantní hepatitida)
- MA:
 - nepříliš zvětšená játra, mírně tužší, s hladkým povrchem a napjatým pouzdrém, červenohnědá barva je zachovaná (někdy načervenalá), při steatóze je barva žlutá, při stáze bilirubinu nazelenalá
 - fibróza zvyšuje tuhost u chronických případů
 - při přechodu k cirhóze vznikají na povrchu jater nerovnosti, ve stadiu cirhózy pak uzly
- MI:
 - regresivní změny hepatocytů, zánětlivý infiltrát v portálních prostorech i v lalůčcích a aktivace Kupfferových buněk, popř. regenerační změny,
 - v chronických případech fibróza s uzlovitou přestavbou (cirhóza)
 - zánětlivá celulizace bývá mononukleární s převahou T-lymfocytů
- klinický obraz: nekonstantní subjektivní příznaky, palpační nález na játrech a slezině, změny jaterních testů (zvýšená ALT a AST), akutní hepatitidy (smíšená hyperbilirubinémie, popř. ikterus), zvýšení ALP a GMT ukazuje poškození biliárního pólu hepatocytů nebo žlučovodů (ukazuje na exkreční poruchu), poruchy hemokoagulace, hypoalbuminémie
- rozlišení akutní a chronické hepatitidy
 - klinicky: déle jak 6 měs.
 - morfologický znak:
 - fibróza
 - typický hustý zánětlivý infiltrát portálních prostorů s výskytem lymfatických folikulů
 - tzv. interface hepatitis (klasická „piecemeal“ nekróza): obtížně odlišitelná od tzv. periportální nekrózy
- **Akutní hepatitida**
 - převaha intralobulárních změn - zánětlivý infiltrát (mononukleáry, polynukleáry, aktivace Kupfferových buněk), hydropická až balónovitá degenerace hepatocytů, uvolňování hepatocytů ze svazu a fokální až splývající apoptózy či nekrózy
 - v hepatocytech kapénky tuku (steatóza) nebo žluči (cholestáza), častá kanalikulární stáza žluči
 - široké přemostující nekrózy a nepočetné panlobulární nekrózy jsou zdrojem fibrózy
 - etiologie: hepatotropní viry hepatitidy A, B, D, E (akutní hepatitida C je vzácná)
 - obraz akutní hepatitidy může mít také autoimunitní hepatitida nebo vzácně Wilsonova nemoc, polékové hepatopatie, herpetické infekce, alkoholické steatohepatitidy
 - MA: zduřelá, červená játra
 - dobré předpoklady k restituci ad integrum
 - Fulminantní hepatitida
 - Při masivní, submasivní nekróze
 - MA: měkká konzistence, svraštění kapsuly
 - MI: téměř kompletní nekróza parenchymu (hepatocytů)
 - Průběh: selhání jater – smrt, nebo regenerace – postnekrotická cirhóza

– Chronická hepatitida

- změny převážně v portálních polích
- zánět se z oblasti portálních polí dostává mezi hepatocyty, a dlouhodobě nebo opakovaně v atakách poškozuje periportální oblast (interface hepatitis = „piecemeal“ nekróza)
- v lalůčkách jsou zánětlivý infiltrát a apoptózy představovány fokálními nebo splývajícími nekrotizacemi
- dlouhodobé poškození hepatocytů vede k fibróze - může dojít až k přestavbě původní jaterní architektury na uzlovitou strukturu
 - reparací piecemeal nekrotizací se cípatě zvětšují portální prostory (periportální fibróza) a vznikají P-P septa
 - septa oddělují části lalůček nebo skupiny lalůček
 - uzlovitá regenerace vazivem ohraničených skupin hepatocytů mění lalůčkovitou architekturu na strukturu cirhotickou
- fibróza a cirhóza charakterizují stádium nemoci (stage)
- infiltrát v portálních polích – lymfocyty, histiocyty, plazm. buňky, eozinofily, někdy lymf. folikuly
- etiologie: nejčastěji virem hepatitidy C a B, méně autoimunitou nebo léky
- podobný klinický obraz a morfologii mají: primární biliární cirhóza, primární sklerozující cholangitida, Wilsonova choroba, deficit alfa1-antitrypsinu)

Virové hepatitidy

– Hepatitida A

- etiologie: RNA virus patřící mezi Picornaviry (HAV - virus hepatitidy A)
- inkubace 15-45 dnů
- přenos fekálně-orální cestou (nemoc špinavých rukou), vysoce infekční, vyvolává epidemie
- virus se replikuje v játrech, je vylučován do stolice (1-2 týdny před manifestací)
- vyvolává akutní hepatitidu, většinou lehčího typu. Fulminantní forma hepatitidy s rozsáhlými nekrotizacemi je vzácná. V klinickém obraze dominuje nejprve únava, slabost a zvýšená teplota. Následně se přidává bolest v pravém podžebří, dyspepsie a ikterus. Během několika týdnů onemocnění odezní.
- Nepřechází do chronického stadia a zanechává celoživotní imunitu.
- vyvolává protilátkovou odpověď – IgM se objevují brzy a přetrvávají 3-6 měsíců, IgG se objevují s klinickými příznaky a přetrvávají po celý život

– Hepatitida B

- etiologie: obalený DNA virus patřící do skupiny Hepadnavirů, virus hepatitidy B (HBV).
- inkubace 50-180 dnů
- přenos parenterální cestou (infikovanou krví, sexuálně), transplacentárně (z nemocné matky na plod v posledním trimestru těhotenství).
- v krvi prokazujeme několik typů antigenů
 - HB_eAg – HBV early antigen, průkaz tohoto antigenu, znamená infekčnost nositele.
 - HB_cAg – antigen nukleokapsidy („core antigen“). Kompletní virus tvoří tělo viru (DNA + DNA polymeráza
 - HB_sAg – povrchový (surface) antigen, bílkovinný obal viru (tzv. Australský antigen) Nález tohoto antigenu neznamena, že je pacient infekční, protože se jedná pouze o obal viru.
- způsobuje akutní hepatitidu, 5-10% prochází do chronické hepatitidy, popř. progresuje až k cirhóze
- asymptomatické nosičství viru s nebezpečím superinfekce virovou hepatitidou D
- existuje vakcinace

– Hepatitida C

- etiologie: RNA virus, patřící mezi Flaviviridae, virus hepatitidy C (HCV).
- inkubace 50 dnů
- přenos parenterální cestou
- akutní hepatitida obvykle lehká, někdy úplně inaparentní
- až 90% přechází do chronické hepatitidy s následnou cirhózou jater, popř. hepatocelulárním karcinomem
- chronická infekce probíhá po mnoho let s minimálními příznaky
- očkování neexistuje

– Hepatitida D

- etiologie: deltavirus - malý defektní RNA virus, který potřebuje obal z HB_sAg. Jenom obalený Australským antigenem (obalový materiál viru hepatitidy B) může proniknout do jater a vyvolat následně hepatitidu.
- ohrožuje tedy pouze pacienty s hepatitidou B
- vyvolává akutní hepatitidu, mírnou až těžkou, u některých pacientů fulminantní průběh
- může přecházet do chronické hepatitidy s rychlým vývojem cirhózy
- přenos parenterální, sexuální

– Hepatitida E

- etiologie: RNA virus, virus hepatitidy E (HEV)
- inkubace 15-45 dnů
- přenos fekálně-orální cestou, u nás se prakticky nevyskytuje, působí epidemie v Indii, Pákistánu, Africe
- mírná až středně těžká akutní hepatitida (podobně jako hepatitida A), méně infekční než HAV
- nebezpečný v graviditě, infekce vede k vysoké mortalitě matky i plodu
- nepřechází do chronicity, není asociován s hepatocelulárním karcinomem

Ostatní hepatitidy

– Autoimunitní hepatitida

- chronické zánětlivé onemocnění jater, častější u žen, ve 4 a 5. dekádě
- v séru antinukleární protilátky, autoprotilátky proti hladkosvalovému aktinu, cytosolu hepatocytů apod.
- může být součástí jiných systémových autoimunitních chorob (SLE), nebo může mít pacient jinou izolovanou autoimunitní nemoc (Hashimotova tyreoiditida, Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, IBD)
- morfologicky: zánět, který navazuje na úseky s těžkým poškozením hepatocytů s tvorbou rozsáhlých nekrotických oblastí i centrolobulárně, plazmocytární zánětlivý infiltrát
- může probíhat fulminantně, při nižší agresivitě se mohou nekrózy rychle zjizvit a progresivně do cirhózy
- příznaky nespecifické (únava, nechutenství)

– Tuberkulóza jater

- téměř vždy miliární při hematogenním rozsevu
- tuberkuly s kaseózním centrem obklopeným cytologicky charakteristickým lemem
- biliární kaverna - kaseózní ložisko zbarvené žlučí

– Sarkoidóza

- neliší se od nálezů v jiných lokalizacích, není vzácná
- nekaseifikující epitelioidní granulomy s příměsí obrovských mnohojaderných buněk jsou většinou v portálních prostorech a periportálních částech lalůček
- při postižení žlučových cest je velká podobnost s primární biliární cirhózou, granulomy následuje jizvení

Cirhóza

- přestavba původní lalůčkové architektiky jater v uzlovitou. Regenerující hepatocyty jsou uspořádány do nepravidelných uzlů (tzv. pseudoacinů), které jsou odděleny pruhy vaziva. Je narušeno napojení na krevní cévy i žlučovody, proto je narušena celá funkce jater.
- MA: játra jsou tuhá, na povrchu nerovná až uzlovitě hrbolatá. Mohou mít normální nebo zvětšenou velikost, s postupující nemocí se často zmenšují
- na řezu patrné uzly, podle jejich velikosti se rozeznává cirhóza:
 - malouzlová (mikronodulární): uzly < 3mm
 - velkouzlová (makronodulární): > 3mm
 - smíšená
- vývoj cirhózy umožňuje u téhož pacienta přechody mezi jednotlivými formami
- cirhóza je terminální stadium různých chronických onemocnění, při kterých zanikají hepatocyty
- etiologie:
 - alkoholická cirhóza – bývá mikronodulární
 - posthepatická – na podkladě chronické hepatitidy, bývá mikronodulární a smíšená
 - biliární – hromadění žluč. kyselin v hepatocytech; při autoimunní destrukci intrahepatálních žlučovodů (primární biliární cirhóza), nebo při déletrvající obstrukci žluč. cest (sekundární biliární cirhóza)
 - posttoxická – např. po otravě houbami, bývá makronodulární
 - metabolická – Wilsonova choroba, deficit α 1-antitrypsinu, galaktosémie, tyrosinémie, glykogenóza IV
 - kongestivní – u chronické venostázy v játrech
 - kardiální – při pravostranné srdeční insuficienci, Buddově-Chiariho syndromu, konstriktivní perikarditidě
 - kryptogenní – nepoznané příčiny
- dlouhodobě se aktivují perisinusoidální buňky, vyvíjí se perisinusoidální fibróza s kapilarizací sinusoidálních kapilár. Skupiny regenerujících hepatocytů jsou oddělovány vazivovými septy, mění se mikrocirkulace a celkový průtok krve játry, vážne výměna látek mezi krví a hepatocyty.
- změny v mikrocirkulaci:
 - destrukce hepatocytů je následovaná tvorbou vaziva (periportální fibróza – chronické hepatitidy, centrolobulární fibróza – poškození alkoholem), vazivo proniká do jaterní tkáně, vytváří vazivová septa.
 - novotvořené vazivo je vždy velmi cévnaté s arteriálním zásobením. Nové cévy jsou jednak propojeny s arteriemi původních portálních polí, jednak z vazivových sept nově drobné arterie a arterioly pronikají do okolí (do sinusů) a dramaticky v nich zvyšují krevní tlak = tzv. arterializace oběhu
 - důsledkem zvýšeného krevního tlaku v sinusoidech je reakce endotelu sinusoid, který ztrácí fenestrace = kapilarizace sinusoidních kapilár.
 - současně jsou dlouhodobě aktivovány hvězdčité buňky v Disseho prostorech, začnou produkovat kolagen, který je podkladem perisinusoidální fibrózy. Tím se ztratí kontakt hepatocytů s krevním proudem a hepatocyty jsou vyřazeny z funkce
 - také jsou vytvořeny spojky/shunty, které komunikují přímo s centrolobulárními žilami a obcházejí jaterní parenchym
- změny v mikrocirkulaci mají za následek fixování cirhózy = stav se stává ireverzibilním (narozdíl od stádia fibrózy, které je ještě reverzibilní)
- arterializace oběhu v játrech způsobuje tvorbou a uvolňováním různých metabolitů farmakologicky obtížně ovlivnitelnou vazodilataci splanchniku, kterou se organismus snaží snížit tlak v arterii na přítoku a do jater. To má za následek hypoperfuzi orgánů dutiny břišní včetně ledvin, což vede k dalším komplikacím
- MI:
 - v játrech původní strukturu nahrazují uzlovité regeneráty, oddělené nestejně širokými pruhy vaziva
 - u malouzlové cirhózy připomínají uzly tvarem i velikostí normální lobuly, z těchto důvodů se označují jako

pseudolobuly. Trámce pseudolobulů mají nepravidelný průběh a jsou tvořeny dvěma řadami hepatocytů. Podle toho, která část lalůčku zůstala zachována a regeneruje, obsahuje pseudolobulus centrální žílu nebo naopak portobiliární prostor, případně žádnou z těchto struktur

- uzly velkouzlové cirhózy sestávají z několika hyperplastických více nebo méně zachovaných lobulů, oddělených neúplnými septy (*nekompletní septální cirhóza*), nebo jsou prostoupeny vazivovými pruhy, mezi nimiž se původní struktura ztrácí
- ve vazivových septech mezi uzly se vytvářejí četné arteriovenózní anastomózy, nepříznivě ovlivňující krevní zásobení tkáně – v uzlech se často pozoruje hypoxická steatóza a ložiskové nekrózy
- cholestáza je podmíněna chybným napojením žlučových kapilár na vývody
- klinický průběh – variabilní, dokud je kompenzovaná, může probíhat skrytě. Nespecifické symptomy – únava, slabost, nechutenství apod.
- diagnostika: zobrazovací metody, sonografie břicha s elastografií (umožňuje stanovení elasticity jaterní tkáně)
- komplikace:
 - portální hypertenze
 - portokavální anastomózy – caput medusae, jícnové varixy (možnost vážného krvácení)
 - ascites
 - splenomegalie
 - městnání v žaludku a střevech
 - hepatopulmonální syndrom
 - poruchy jaterních funkcí
 - snížená srážlivost krve – podílí se na krvácení z varixů
 - snížená detoxikační kapacita (spolu s portokaválními zkraty vedou k jaterní encefalopatii)
 - poruchy exkrece žluči – příčina dalších regresivních změn hepatocytů, ikterus
 - hypoalbuminémie – tvorba edémů, přispívá k ascitu
 - snížená imunita – vztah ke zvýšenému výskytu sepse
 - hepatocelulární karcinom – často v cirhotických játrech
- pacienti s dekompenzovanou cirhózou mají vysoké riziko dalších komplikací a úmrtí – příčinou úmrtí může být jaterní selhání, komplikace portální hypertenze (krvácení z jícnových varixů) nebo vznik hepatocelulárního karcinomu
- pacienti s kompenzovanou cirhózou – transplantace jater

Toxické poškození jater

Poškození jater alkoholem

- existuje velká variabilita individuální citlivosti k toxicitě alkoholu, ne všichni alkoholici vyvinou závažné poškození jater
- etanol je primárně metabolizován v játrech enzymem alkoholdehydrogenázou na acetaldehyd (toxický pro hepatocyty)
- acetaldehyd je dále v mitochondriích metabolizován na acetát, (enzym acetaldehyddehydrogenáza).
- alkoholdehydrogenáza je kromě jater také v žaludku (eliminace 10-15%) a její množství je nižší u žen, což znamená, že u žen se dostane větší množství etanolu do jater a to může představovat zvýšené riziko poškození
- dalším metabolickým systémem, který se uplatňuje pouze při vyšších koncentracích, je MEOS (mikrozomální etanol oxidační systém).
- přibývání redukováné formy NADH je spojeno se sníženou oxidací mastných kyselin a zvýšenou syntézou triacylglycerolů – následkem je steatóza.

- při chronickém abúzu alkoholu dochází k adaptivnímu zvýšení aktivity mikrozomálních cytochromů P-450. Lze tím vysvětlit rostoucí toleranci k alkoholu a jeho rychlejší odbourání u alkoholiků. Zvyšuje se také metabolismus xenobiotik (zvýšená tolerance některých léků, do jejichž metabolismu je P-450 zapojen – např. paracetamol), současně se zvyšuje peroxidace lipidů.
- oxidanty dále poškozují hepatocyty. Zvýšený metabolismus xenobiotik může být při akutním vzniku toxických metabolitů fatální.
- chronické poškozování hepatocytů s aktivací Kupfferových buněk a porucha metabolismu lipidů a vitamínu A aktivují perisinusoidální buňky. Následuje perisinusoidální fibróza, změny mikrocirkulace a přechod od fibrózy k cirhóze

– **Alkoholická steatóza**

- je velkokapénková, v mírnějších formách perivenulární, v těžších translobulární (může postihnout až 80% hepatocytů)
- MA: játra zvětšena, nažloutlá, měkčí
- prostá alkoholická steatóza vzniká poměrně rychle, vymizí po 2-4 týdnech abstinence
- nemá žádnou klinickou manifestaci a může být rozpoznatelná jen některými zobrazovacími metodami

– **Alkoholická steatohepatitida**

- definována steatózou nebo balónovitou degenerací hepatocytů, zániky hepatocytů, smíšeným mononukleárním a neutrofilním infiltrátem v parenchymu, perivenulární a perisinusoidální fibrózou.
- představuje závažný stav
- část hepatocytů je silně zvětšených, protože akumulují substance, které by normálně exportovaly z buňky
- některé metabolicky silně poškozené hepatocyty podlehnou nekróze, na což navazuje zánětlivá celulizace
- silně alterované hepatocyty mají poruchu cytoskeletu, která se projeví akumulací cytokeratinových filament, což v mikroskopu vypadá jako eozinofilní cytoplazmatické inkluze (tzv. Malloryho hyalin).
- na oblasti nekrózy a Malloryho hyalinu navazuje infiltrát z mononukleárů a neutrofilů
- může ji doprovázet fibróza, která je nejprve lokalizována centrolobulárně (perivenulárně), postupně zužuje lumen centrálních žil
- někdy se objevují fibrózní stenózy malých větví jaterních žil (venookluzivní léze). Spolu s perivenulární a perisinusoidální fibrózou zhoršuje cirkulaci v játrech, čímž dále přispívá ke vzniku cirhózy
- klinický průběh: obvykle se projeví náhle vzniklým ikterem, teplotami, nauzeou a únavou.
- zvýšené hodnoty ALT, AST, bilirubinu
- mortalita 30-40% v horizontu do 3 měsíců
- spojováním perivenulární fibrózy s ložisky perisinusoidální fibrózy a s portálními prostory vznikají přemostující septa, která oddělují větší skupiny hepatocytů, původní architektura jater se mění na cirhotickou
- nealkoholická steatohepatitida: vzniká při obezitě, diabetu, náhlém váhovém úbytku obézních, po některých lécích. Vývoj fibrózy až do cirhózy je v tomto případě vzácnější.

– **Alkoholická cirhóza**

- klasicky začíná jako mikronodulární cirhóza, MA jsou játra velká, tuková, s hmotností více než 2kg
- během let se játra zmenší na méně než 1kg, steatóza ustoupí, a cirhóza se může změnit na makronodulární formu (podobnou postnekrotické cirhóze)

Léková a další toxická poškození jater

- léky představují běžnou příčinu poškození jater, lze je rámcově rozdělit do dvou skupin
 - hepatotoxiny – jejich účinky na játra jsou známa a lze je předpovědět, jsou závislé na dávce
 - léky, na které má pacient individuální citlivost (idiosynkrazie)
- hepatotoxické preparáty:
 - riziko je dobře známé a závislé na dávce, benefit léčby ale převažuje riziko potencionálního poškození. Toxický může být přímo lék nebo jeho metabolit a poškození jater lze u těchto preparátů navodit v experimentu
 - některé chlorované uhlovodíky a jedovaté houby = nekróza, steatóza
 - alkohol, vysoké dávky tetracyklinu = steatóza
 - paracetamol = nekróza
 - anabolické steroidy, kontraceptiva = interferují s transportem na krevním a pravděpodobně i biliárním pólu hepatocytů za vzniku jejich funkčních poruch, někdy s cholestázou
 - u moderních léků se při správné aplikaci hepatotoxicita téměř neprojevuje, může však být potencována jinými léky, alkoholem, kouřením, virovou infekcí ap.
 - např. cytochrom P-450 2E1 (CYP2E1) indukovaný alkoholem se účastní v metabolismu paracetamolu. Zvýšenou aktivitou potom může vyvolat hepatotoxicitu již při nízkých dávkách léku
 - paracetamol – vysoké dávky vedou k nekrotickým jater. U většiny pacientů jde o otravu z předávkování z neznalosti. Lidé netuší, že preparáty s různými názvy a různým způsobem použití obsahují naprosto stejnou základní látku
 - houby - toxiny močomůrky zelené – tyto mykotoxiny mají enterohepatální oběh, takže po prvním vstřebání se znovu dostávají do střeva s uvolněním ze žluče; proto poškozují nejen játra, ale také sliznici střeva, která je v pokročilých případech kompletně destruována. V játrech se rozvíjí malokapénková steatóza, později plošné, převážně centrolobulární nekrózy hepatocytů
- idiosynkrazie:
 - většina léků poškozuje játra idiosynkraticky, tj. jen vzácně a u jedinců se zvláštní dispozicí, nezávislé na dávce. Idiosynkrazie se zakládá na individuální odchylce v metabolismu se vznikem hepatotoxických metabolitů (metabolická idiosynkrazie) nebo na přecitlivělosti (imunologická hypersenzitivní idiosynkrazie)
 - podkladem metabolické idiosynkrazie bývají individuální vlastnosti genů pro cytochromy P-450 (polymorfismus genů)
 - např. vysoká krvácivost po antikoagulační léčbě nízkými dávkami warfarinu, nebo malokapénková steatóza a nekróza jater po valproátech při léčbě epilepsie
 - imunologická idiosynkrazie se projevuje až po latenci nutné k senzibilizaci. Bývá provázená celkovými příznaky přecitlivělosti a v játrech eozinofilním infiltrátem nebo granulomy. Principem je vznik nových senzibilizujících antigenů po vazbě normálního nebo abnormálního reakčního produktu na proteiny hepatocytu
 - např. fulminantní hepatitida po phenytoinu; lékové hepatitidy po methyldope, nitrofurantoinu,
- morfologie postižení jater způsobené léky a dalšími preparáty je neuvěřitelně pestrá a obecně může mít prakticky jakékoliv znaky. Po vysazení léku se u velkého počtu nemocných stav upraví.
- pro některé preparáty jsou morfologické nálezy charakteristické:
 - těžké regresivní změny – hepatotoxiny nebo metabolická idiosynkrazie
 - centrolobulární nekrózy - paracetamol
 - blandní cholestáza – steroidní kontraceptiva, anabolika
 - cévní změny – protinádorová a imunosupresivní léčba

28. Patologie peritoneální dutiny.

Patologický obsah v dutině břišní

– Ascites

- čirá nažloutlá tekutina charakteru transsudátu
- za normálních okolností je v břišní dutině přítomno maximálně 25 ml tekutiny, dolní hranicí pro klinickou diagnózu ascitu je objem nad 150 ml
- zvýšením tlaku v portálním řečišti
 - zejména cirhóza, dále rozsáhlá nádorová infiltrace jater, trombóza jaterních žil
- snížením onkotického tlaku v kapilárách (hypoalbuminémie)
 - jaterní insuficience, nefrotický syndrom, malabsorpční syndrom
- omezením odtoku krve z jater
 - pravostranná srdeční insuficience, nádorová infiltrace jat. žil, Budd-Chiariho syndrom
- omezením přítoku portální krve do jater
 - trombóza portální žíly
- MA: břicho vzedmuté, na kůži se objevují distenční strie, bránice vytlačena kraniálně (často vede ke kompresivnímu kolapsu bazálních úseků plic)

– Ascites chylosus (chyloperitoneum, chylascos)

- akumulace lymfy, tekutina je mléčně zkalená kvůli vysokému obsahu tukových kapének
- při porušení stěny lymfatických cév, které odvádějí lymfu ze střeva
 - traumatická ruptura ductus thoracicus, obstrukce toku lymfy

– Cholascos

- nahromadění žluči v peritoneální dutině
- při perforaci žlučníku
- přítomnost žluči v břišní dutině je dále doprovázena chemickou serofibrinózní peritonitidou

– Hemoperitoneum (haemascos)

- přítomnost tekuté nebo koagulované krve
- při traumatech, jak ostrých, tak tupých (ruptura jater nebo sleziny, pravděpodobnost ruptury sleziny zvyšuje splenomegalie)
- z netraumatických příčin nejčastěji ruptura aneuryzmatu abdominální aorty; vzácněji ruptura kavernózního hemangiomu jater, hepatocelulárního adenomu nebo extrauterinní gravidity
- menší množství tekuté krve se poměrně rychle vstřebává, koagula se organizují

– Pneumoperitoneum

- přítomnost plynu v peritoneální dutině
- známka perforace trávicí trubice (peptický vřed, perforace střevní stěny)
- vzhledem k tomu, že při perforaci trávicí trubice bývá únik plynu doprovázen i dalším obsahem GIT, rozvíjí se většinou zároveň i peritonitida

– Pseudomyxoma peritonei

- přítomnost hlenovitého materiálu v peritoneální dutině, napodobuje rosolovité hmoty myxomu
- jde o stav způsobený peritoneálním rozsevem mucinózního nádoru (většinou apendix)

Peritonitida

– Chemická peritonitida

- doprovází přítomnost žaludeční šťávy, žluči, pankreatických enzymů nebo moči v peritoneální dutině
- v čisté formě má serózní nebo serofibrinózní charakter, v případě bakteriální kontaminace má i hnisavou komponentu
- při chemické peritonitidě vyvolané pankreatickými enzymy se navíc v tukové tkáni vyskytují Balserovy nekrózy; v těžkých případech akutní pankreatitidy je v peritoneálním obsahu i příměs krve
- přítomnost neinfekčního cizorodého materiálu, který se do dutiny břišní může dostat při operacích (např. talku) má většinou za následek tvorbu granulomů typu z cizích těles a fibroprodukcí, která může mít za následek vznik peritoneálních srůstů
- granulomatózní reakce a fibroprodukce také doprovází peritonitidu indukovanou obsahem prasklého zralého cystického teratomu ovaria

– Bakteriální peritonitida

- do peritoneální dutiny se dostává nejčastěji při patologických procesech postihujících břišní orgány
- nejčastější agens: běžná střevní mikroflóra (E.coli, enterokoky, G- tyčky), dále streptokoky, stafylokoky
- bakterie se do peritoneální dutiny mohou dostat:
 - proniknutím neporušenou střevní stěnou – peritonitida z vycestování
 - při ischémii střeva
 - z patologických procesů v břišní stěně nebo břišních orgánech
 - salpingitida, provalení jaterního abscesu,
 - perforací stěny daného orgánu
 - při apendicitidě, perforace peptického vředu nebo divertiklu
 - zvenčí penetrujícím poraněním
 - hematogenní cestou – vzácně
- sterkorální peritonitida: může vzniknout při perforaci střeva, kdy se do peritoneální dutiny dostává střevní obsah
- spontánní bakteriální peritonitida: vzniká u pacientů s ascitem při jaterní cirhóze. Zdrojem infekce je většinou GIT, vyvolavatelem běžná střevní mikroflóra; dochází k přestupu bakterii skrz makroskopicky intaktní sliznici. Tento přestup je u cirhotiků usnadněn zvýšením permeability střevní sliznice při narušení její mikrocirkulace při portální hypertenzi, přispívá k tomu snížená imunita (u cirhotiků běžná)
- indukovaná peritonitida: označuje se tak peritonitida vznikající přestupem zánětu na peritoneum per continuitatem přes bránici z perikardiální nebo pleurální dutiny
- morfologie se mění v závislosti na délce trvání
 - za 2-4h po průniku bakterií se vytrácí přirozený lesk peritonea
 - postupně dochází k jeho zkalení, zpočátku se objevuje serózní exsudát, který se v dalším období mění na fibrinózně hnisavý
 - vytvořením fibrinových spletek může dojít k ohraničení zánětlivého procesu (peritonitis circumscripta), čímž jsou dány podmínky pro jeho pozdější vazivové opouzdrnění
 - ohraničená peritonitida lokalizovaná nejčastěji v periapendikulární krajině, Douglasově prostoru, v okolí žlučníku a v podjaterní a subdiafragmatické oblasti
 - většinou se však zánět rychle šíří po celém peritoneu a rozvíjí se difúzní peritonitida (peritonitis diffusa)
 - peritoneum je překrvené, v peritoneální dutině se nachází hnisavý nebo fibrinózně hnisavý exsudát, který ulpívá na seróze
 - zánět má povrchový charakter, k jeho šíření do hlubších vrstev nedochází

- peritoneum představuje rozsáhlou resorpční plochu, dochází k masivní resorpci bakteriálních toxinů a zároveň k uvolňování velkého množství zánětlivých mediátorů. Následkem toho se záhy vyvíjí celková intoxikace a šokový stav z paralýzy kapilár
- pravidelnou komplikací difúzní bakteriální peritonitidy je paralytický ileus
- hojení:
 - zánětlivý exsudát je rozpuštěn a resorbován, bez fibroproduktivní reakce
 - ohraničení procesu za vzniku peritoneálního abscesu – může se časem buď vyhojit, nebo může být zdrojem infekce v dalším období
 - zánětlivý exsudát se může organizovat – vazivové ztlustění peritonea, vznik adhezí (peritonitis productiva)

– Produktivní peritonitida

- charakterizovaná vystupňovanou fibroprodukcí, která vede ke ztlustění peritonea a ke vzniku peritoneálních srůstů mezi přilehlými strukturami
- nejčastěji je sekundárním následkem hojení exsudativní peritonitidy, ať již chemické nebo bakteriální
 - přítomnost fibrinových vláken v exsudátu umožňuje jeho organizaci s následnou maturací granulační tkáně ve vazivo
- primární produktivní peritonitida – vzácné onemocnění neznámé etiologie, při kterém dochází k difúznímu nebo disperznímu fibrohyalinnímu ztlustění peritonea
- někdy je tento proces omezen na izolované orgány, nejčastěji na slezinu (polevová slezina)
- může být samostatným onemocněním, nebo součástí Curschmannovy choroby, při níž jsou fibrohyalinně ztlustělé zejména pouzdra jater a sleziny, a současně je přítomna fibroproduktivní perikarditida a pleuritida

– Tuberkulóza peritonea

- může vzniknout buď hematogenně při miliární diseminaci, nebo častěji přestupem infekce z některého orgánu břišní dutiny – střevo, tuba, lymfatické uzliny, ledviny
- MA miliární rozsev uzlíků provázen serózně hemoragickým výpotkem, sekundární TBC má charakter produktivního zánětu s tvorbou tuhé fibrózní tkáně a s rozsáhlými adhezemi, slepujícími vzájemně střevní kličky

Nádory peritonea

– Solitární papilární mezoteliom

- benigní, vzácný; keříčkovitý uzlík o průměru 0,5 cm
- asymptomatický, bývá náhodným nálezem

– Adenomatoidní tumor

- benigní nádor, vzniká z mezotelu tvořící serózní povrch vnitřních pohl. orgánů – u muže v nadvarleti, u žen v děloze a děložních adnexech
- jeho hlavní nebezpečí – možná záměna za maligní nádor, což může vést ke zbytečně radikální operaci

– **Mezoteliom**

- primární nádor, maligní, identický s mezoteliomem vyskytujícím se na pleuře
- jeho vznik se dává do souvislosti s expozicí azbestu
- vyznačuje se difúzním růstem po peritoneu

– **Metastatické nádory**

- ve srovnání s primárními nádory mnohem častější
- každý maligní nádor prorůstající na serózu dutiny břišní se může rozesít po peritoneu
- nejčastěji ovariální karcinomy, karcinomy GIT – žaludek, žlučník, pankreas
- peritoneum je poseto malými nádorovými uzlíky, které mohou splývat ve větší plochy – karcinóza peritonea
- nádorový rozsev je většinou provázen serózně-hemoragickou exsudací – karcinomatózní peritonitida
- pseudomyxoma peritonei: zvláštní typ metastatického postižení peritonea, jedná se o peritoneální rozsev mucinózního nádoru. Distendovaná břišní stěna je vyplněna hlenovitou hmotou připomínající rosol. Nejčastější příčiny – mucinózní nádory apendixu, dále mucinózní karcinomy žaludku, tlustého střeva, pankreatu.

29. Urolitiáza, záněty odvodných močových cest

Urolitiáza

- tvorba kamenů (konkrementů) v močových cestách
- močové kameny se mohou tvořit ve kterékoli části vývodných cest močových se zjevnou převahou v pánvičce a měchýři
- častější u mužů (naopak cholelitiáza častěji u žen), obvykle se projeví mezi 2. a 3. dekádou
- velikost kamenů je různá: od tzv. močového písku po větší močové kameny (tvaru kulovitěho nebo jsou oploštělé); při delším průběhu mohou narůst apozicí dalších látek, až zcela vyplní dutý prostor (odlitkové kameny)
- klasifikace podle lokalizace:
 - v pánvičce – nefrolitiáza
 - v močovodu - ureterolitiáza
 - v močovém měchýři – cystolitiáza
 - v oblasti uretry – uretrolitiáza
- klinický obraz:
 - často klinicky němé s pouze mikroskopickou hematurií
 - příznaky zánětu, makroskopická hematurie
 - sestup menších kamenů močovými cestami vyvolává krutou bolest (renální kolika). Vystřeluje do beder, popř. inguiny, často s neurovegetativními příznaky. Způsobena spazmem hladké svaloviny ureteru vyprovokovaným pohybujícím se konkrementem
 - obstrukce, doprovází ji hydronefróza
- patogeneze
 - 1.) zvýšené koncentrace kamenotvorné látky (bývá normální součástí moče) – diatezové kameny
 - a. oxalát, cystin, xanthin
 - b. uráty (hyperurikemie) – léčba cytostatiky, masitá strava...
 - c. kalcium (hyperkalcemie) – nadprodukce parathormonu, zvýšená absorpce Ca^{2+} ve střevě, hypervitaminóza D (nadměrný příjem, sarkoidóza)
 - 2.) vysoce koncentrovaná moč – např. při dehydrataci organismu
 - 3.) stagnace moče
 - 4.) alkalizace moče (hlavně při zánětech účinkem bakterií, např. rod *Proteus*, které mění močovinu na amoniak – zánětlivé kameny) – při vzniku kalciových, oxalátových a fosfátových kamenů
 - 5.) acidifikace moče – při vzniku urátových, cystinových kamenů
 - 6.) snížení koncentrace látek v moči, které působí proti krystalizaci (např. citrát)
 - 7.) výskyt krystalizačních jader v moči – bakterie, nekrotické, příp. kalcifikované buňky, cizí tělesa..
- typy močových kamenů
 - 1.) oxalátové – 70%, jsou drobné, ostnité, tvrdé, tmavohnědé (s příměsí krevních barviv), tvoří je oxalát vápenatý
 - 2.) kalciumfosfátové – solitární, jde o fosfát vápenatý, hořečnatý nebo amonný, jsou šedobílé až křídové, měkké, velké (bývají podkladem odlitkových kamenů), vznikají při alkalizaci moči
 - 3.) urátové – kulaté, hladké, rezavě hnědé, měkké i tvrdé, vznikají jednak při hyperurikemii, jednak při acidifikaci moče
 - 4.) cystinové, xanthinové – vzácné
 - 5.) smíšené

- komplikace
 - během litiázy dochází v močových cestách vždy k tvorbě zánětu, před léčbou zánětu nutno nejdříve vyřešit litiázu
 - při obstrukci – hydronefróza (patologické rozšíření pánvičky a kalichu), může vést k atrofii renálního parenchymu
 - pyelonefritida, může vyústit v urosepsi

Záněty odvodných močových cest

- vznikají nejčastěji ascendentní cestou uretritis a urocystitis s možnou progresí až do renálního parenchymu
- rizikové faktory:
 - žena – krátká močová trubice, gravidita
 - muž – hyperplazie prostaty a prostatitida, divertikly či pseudodivertikly vývodných cest (hlavně močového měchýře)
 - obě pohlaví – celkový stav (např. diabetes)
- etiologie: infekce - E.coli, Proteus, Enterococcus, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia, Mycobacterium tuberculosis
- další faktory:
 - dietetické faktory - abúzus vit. C
 - iatrogenní - radiace
 - mechanické vlivy - cévkování, litiáza
- klinický obraz: dysurie (obtížné močení provázené pálením a řezáním) a polakisurie (opakovaná evakuace malého objemu moči v krátkých časových intervalech), často s horečkami
- MA: v moči příměs krve (hematurie) nebo hnisu (pyurie, zkalená moč), sliznice je zarudlá, zánět může být:
 - katarální – sliznice edematózní, hyperemické
 - hnisavý - zkalená moč s velkým obsahem leukocytů (pyurie)
 - pseudomebranózní – špinavě žluté ulpívající pablány, tvořené fibrinem, leukocyty a nekrotickou tkání, v moč. měchýři se často inkrustují vápennými solemi. Po odloučení ulcerace
 - flegmonózní zánět- přechod zánětu hlubokými ulceracemi na vnější stěnu, komplikace: perforace stěny moč. měchýře
 - gangrenózní - následek rozpadu nádorů, píštělí do rekta apod.
- komplikace: šíření do okolí, zvláště přilehlých žlázek a okolních intersticiálních struktur v podobě flegmóny nebo periuretrálních abscesů

Akutní cystitida

- etiologie: bakterie, viry (jen zřídka)
- klinický projev: dysurie, polyurie, hematurie (vždy mikroskopická, často makroskopická), horečka, zvýšená frekvence močení
- MA: sliznice je edematózní, zarudlá
- MI: překrvení a edém sliznice, infiltrát z lymfocytů, u bakteriálních zánětů s neutrofily; vzácně alergické záněty s eozinofily

Chronická cystitida

- vyvine se u přetrvávajícího zánětlivého podnětu, urolitiáze, nebo opakované infekci
- většina příznaků akutní cystitidy, ale klinický obraz je méně vyhraněný
- MA: sliznice je edematózní, zarudlá
- MI: v urotelu se objeví reaktivní změny, někdy spolu s hyperplazií, jindy dlaždicová nebo hlenová metaplasie.
- chronicky zánětlivě drážděný urotel může vytvářet hlubší proliferace zvané Brunovy čepy, často luminizované
- metaplasie urotelu jsou podkladem pro méně časté nádory vývodných cest (dlaždicový karcinom, adenokarcinom)
- v oblasti uretrálního ústí se může chronickou zánětlivou iritací sliznice vytvořit pseudotumorózní hyperplastický útvar – caruncula urethralis
- malakoplakie
 - typ chronického zánětu vývodných cest močových
 - MA na sliznici žlutavé plošky, někdy polypózní ložisko
 - MI chronický zánět s nahromaděním makrofágů, které mají objemnou granulární cytoplazmu obsahující PAS-pozitivní inkluze (Michaelisova-Gutmannova tělíka)
 - nejčastěji reakce na kolibacilární infekci

Radiační cystitida

- komplikace terapie maligních nádorů pánve
- prochází všemi znaky akutního i chronického zánětu s konečnou fibroprodukcí a jejími následky
- ve sliznici mohou přetrvávat vředy, které bývají zdrojem úporného krvácení

Gonokoková uretritida

- etiologie – *Neisseria gonorrhoeae*
- nejprve začíná v pars spongiosa urethrae jako katarálně hnisavý zánět s hojnou sekrecí hnisu, který volně vytéká navenek, sliznice je překrvená a zduřelá s ložiskovými povrchovými erozemi.
- gonokoky se drží hlavně v Littréových žlázkách a Morgagniho lakunách, které jsou vyplněny hnisem. Při porušení stěny těchto útvarů pronikne infekce rychle do intersticia a vznikají periuretrální abscesy
- při delším trvání se zánět šíří ascendentně až do moč. měchýře
- komplikace
 - vznik vaziva s následným jizvením – deformuje a zužuje se průsvit uretry
 - porogenní šíření do prostaty, nadvarlete, může být příčinou sterility

30. Přehled zánětlivých onemocnění ledvin, zejména tubulointersticiální procesy, dif. dg. svraštělých ledvin.

Onemocnění tubulů a intersticia

- většina chorob postihuje obě složky najednou – tubulointersticiální nemoci
- hlavní kategorie chorob lze rozdělit do dvou skupin:
 - ischemické, event. toxické – akutní tubulární nekróza
 - zánětlivé – tubulointersticiální nefritida

Akutní tubulární nekróza

- patogeneze:
 - ischemie – pokles krevního zásobení jakékoliv etiologie
 - toxické vlivy – tubulární buňky mají vysoké nároky na O_2 a jsou velmi citlivé k různým toxinům, např. těžkým kovům, lékům, ATB
- ATN představuje 50% všech akutních renálních selhání u hospitalizovaných pacientů, především v souvislosti s předcházejícím komplikovaným chirurgickým výkonem, traumatem nebo cirkulačním kolapsem
- klinicky charakterizována poklesem až ztrátou renálních funkcí (akutní renální selhání)
- morfologicky jde o různý stupeň poškození tubulárních buněk, od zduření přes ztrátu kartáčového lemu až k apoptóze a nekróze
- MI: poškození tubulárních buněk se nejprve projeví oploštěním výstelky tubulů, zánikem jednotlivých buněk až rupturou tubulárních bazálních membrán. Současně edém intersticia, který utlačí krevní cévy a situace tubulů se ještě zhorší
- MA: ledvina je zduřelá, s nápadně bledou kůrou
- klinický průběh:
 - různý, závisí na základním onemocnění a stavu organismu jako celku
 - nejsou-li závažné komplikace, představuje léčená ATN (část pacientů vyžaduje dialýzu) benigní onemocnění s obnovením ledvinových funkcí, které probíhá ve třech fázích:
 1. Iniciální stadium: snížení prokrvení ledvin (chirurgický výkon, důvody šoku s omezením splanchnického prokrvení)
 2. Oligurické stadium: snížená tvorba moči → retence soli a vody, vzestup dusíku močoviny, hyperkalémie a metabolická acidóza
 3. Polyurické stadium: regenerace epitelu tubulů → není plně funkční a nedokáže koncentrovat primární moč, množství nekoncentrované moči přesahuje 3l/den a dochází ke ztrátám Na^+ , K^+ i H_2O

Tubulointersticiální nefritida

- představuje různorodou skupinu onemocnění, pro která je společná zánětlivá reakce v intersticiu a různě rozsáhlé poškození tubulárního epitelu
- etiologie
 - bakteriální infekce – akutní pyelonefritida, tuberkulóza
 - toxické reakce na léky – TIN po léčbě antibiotiky
 - metabolické změny – různá onemocnění s tvorbou krystalů

– Akutní pyelonefritida

- relativně běžný hnisavý zánět ledvin
- etiologie:
 - ascendentní infekce - rozvíjí se jako komplikace zánětu močových cest (G- tyčinky: E.coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Streptococcus faecalis)
 - hematogenní cestou - méně časté, může komplikovat inf. endokarditidu (hlavně G+ bakterie – S. aureus, Pseudomonas)
- postižena může být jedna nebo obě ledviny
- hnisavý zánět ve tkáni, vytváří různý počet různě velkých abscesů. Při ascendentní infekci odpovídá šíření zánětu průběhu nefronů a postižená tkáň je ve tvaru kužele, špičkou orientovaná do pánvičky
- MA: různě velká ložiska nažloutlé nebo nazelenalé barvy, tkáň je rozpadlá, s vytékajícím hnisem. U hematogenního šíření - větší abscesy, stejnoměrně rozložené
- MI: nález se neliší od abscesů jiných lokalizací - rozpad tkáně s nahromaděnými neutrofily, edém intersticia
- predispozice vzniku:
 - jakákoli obstrukce (zvětšená prostata, kameny)
 - zákrok na močových cestách (katetrizace)
 - těhotenství, DM
 - vezikoureterální reflux
 - poruchy inervace močového měchýře,
 - pohlaví - častěji u žen
- komplikace:
 - pyonefros - hromadění hnisu v rozšířených močových cestách při obstrukci v distálních partiích močových cest
 - perirenální absces - pokud je hnisání rozsáhlé a provalí se do okolních tkání
 - ve dření ledviny může dojít k sekvestraci papil (hnisavá nekróza papil, komplikace u DM, nehnis. nekrózy papil jsou součástí projevů analgetické nefropatie)
- s potlačením infekce se abscesy mohou resorbovat za vzniku pozánětlivých pseudoxantomů – tzv. xantogranulomatózní pyelonefritida (typ chronické pyelonefritidy). MA (ložiska žluté barvy) i MI (světlé buňky. – makrofágy) připomíná karcinom ledviny
- při klinické symptomatologii s odpovídající léčbou má akutní pyelonefritida benigní průběh
- pokud dojde k rozsáhlému postižení, jsou pacienti ohroženi sepsí nebo urosepsí
- klinický obraz: zimnice třesavka, horečka, bolesti v boku, nauzea, renální kolika, hematurie, bakteriurie, granulární válce

– Chronická pyelonefritida

- morfologicky charakterizovaná zánětlivou celulizací v intersticiu, atrofií tubulů, jizvením parenchymu ledviny, které vede k deformaci kalichů
- etiologie:
 - následek opakovaných infekčních zánětů ledvin různé intenzity
 - komplikací obstrukce močových cest nejčastější etiologie
 - součástí refluxní nefropatie
- MA: postiženy různě velké úseky jedné nebo obou ledvin; deformace kalichů (tým se odlišuje od těžkého isch. postižení), může být rozšířená pánvička, ploché jizvy.
- MI: fibróza intersticia, atrofie tubulů s hyalinními válci (obraz štítné žlázy), periglomerulární fibróza, vaskulární skleróza
- klinika: známky obstrukce, refluxu; mírná proteinurie (pod 1g/den), poruchy koncentrační schopnosti, v sedimentu granulární válce; v pozdějším průběhu pravidelně hypertenze

– Tubulointersticiální nefritida indukovaná léky

- léčba antibiotiky a NSAID (non-steroid antiinflammatory drugs)
- často vede k akutnímu renálnímu selhání
- morfolgie: edém intersticia a různě intenzivní smíšená zánětlivá celulizace, často příměs eozinofilů
- vynechání příslušného léku a podpurná terapie vedou k úpravě renálních funkcí s návratem stavu před onemocněním
- Analgetická nefropatie
 - u pacientů užívající velké množství analgetik
 - morfolgie: analgetická mikroangiopatie (hyalinóza stěn drobných cév v tunica propria sliznice kalichů a pánevičky) a nekrózy papil
 - v dalším vývoji může dojít ke kalcifikaci nebo k sekvestraci nekrotických papil, které se dále chovají jako močový kámen → může vést k obstrukci a hydronefróze
 - patogeneze: přímý toxický vliv na papily v kombinaci s ischemickým poškozením
 - komplikace: vyšší výskyt urotelového karcinomu vývodných močových cest
- Balkánská nefropatie a nefropatie indukovaná léčivými čaji
 - alkaloid v některých léčivých čajích (na hubnutí) a podobné onemocnění endemicky na Balkáně
 - morfologicky dominuje výrazná fibróza intersticia
 - během krátké doby se vyvine progresivní intersticiální fibróza vedoucí k renálnímu selhání
 - zvýšené riziko karcinomu močových cest

Diferenciální diagnostika svráštělých ledvin

Svráštělé ledviny konečného stadia

- terminální fáze chorob ledvin (end stage kidney)
- příčiny:
 - glomerulonefritidy
 - chronické pyelonefritidy
 - poruchy cévního zásobení
 - diabetes
 - hypertenze
 - myelomová ledvina
- mívá prakticky totožný vzhled, takže mnohdy nelze rozpoznat původní proces
- tuto uniformitu podporuje skutečnost, že pokud zničí základní choroba tolik parenchymu, že glomerulární filtrace trvale poklesne pod 30-40% normální hodnoty, progreduje poškození ledvin různým tempem dále, i když základní choroba je stacionární (mechanismus ablační nefropatie)
- existují situace, kdy je svráštělá pouze jedna ledvina – u zúžení ledvinné tepny sklerotickým procesem nebo na podkladě dlouhodobého jednostranného bakteriálního zánětu močových cest
- MA: ledviny silně svráštělé, malé, často váží obě dohromady méně než 100g. Povrch je bledý a granulovaný, na pohmat jsou tuhé. V některých případech je možné přece jen rozeznat větší, více vtažené jizvy chronické pyelonefritidy od difúznějšího poškození po glomerulonefritidách. Na řezu bývá kůra zúžená na 1-2 mm, hranice kůry a dřeně je nezřetelná.

- MI: počet glomerulů i tubulů je snížený, glomeruly jsou většinou změněné v hyalinní kuličky. Glomeruly se zachovaným trsem bývají zvětšené hyperfiltrací, takže jsou veliké, buněčné, někdy segmentálně sklerotické se srůsty kapilár. Tubuly jsou převážně atrofické, některé jsou současně dilatované a vyplněné homogenními válci, takže v některých zorných polích vidíme „obraz štítné žlázy.“ Intersticiem je vždy fibrózně zmnožené, často s drobnými ložisky lymfocytární celulizace.
 - klinicky je u těchto pacientů obraz chronického ledvinového selhání
 - hypertenze
 - hromadění velkého množství dusíkatých sloučenin
 - acidóza
 - anemie
 - gastrointestinální a neurologické příznaky
 - renální osteopatie
 - mikroskopická hematurie, různý stupeň proteinurie
 - v dif. dg. je důležité zjistit příčinu onemocnění, a současně odlišit chronické onemocnění ledvin od akutního poškození
-

Myelomová ledvina

- přichází ve více než polovině případů mnohotného myelomu
- průchod lehkých řetězců (Bence-Jonesova bílkovina) do moče s následným srážením vede k tvorbě četných válců, které zaviní hydronefrózu (blokádu odtoku moče uvnitř renálního parenchymu)
- lehké řetězce, zejm. lambda poškozují výstelku kanálků, která je v jejich okolí atrofická a často jeví známky atypické regenerace
- válce, nejhojnější v distálních tubulech a ve sběrných kanálcích jsou vrstevnaté, lomivé, vzácně i krystalické, silně světlolomné
- v místech, kde chybí epitel, se tvoří obrovské mnohojaderné buňky
- další typy poškození:
 - lehké řetězce, zejména lambda vytvářejí primární AL amyloid, který se ukládá do glomerulů i do peritubulárního vaziva.
 - glomerulopatie z lehkých řetězců kappa – vzácná. Glomeruly jsou značně zvětšené a mají ztlustělou stěnu kapilár PAS pozitivní hmotou, která se imunofluorescenčně určí jako řetězce kappa

Vaskulární nefroskleróza

- arteriosklerotická nefroskleróza: při celkové arterioskleróze, hlavně břišní aorty, bývají v obou ledvinách hrubší vtaženiny tvaru V, způsobené sklerotickými změnami v intraparenchymatózních větvích ledvinové arterie
- arteriolosklerotická nefroskleróza: vyvolána ztlustěním stěny a zúžením aferentních arteriol a drobných interlobulárních arterií. Přichází u většiny pacientů s esenciální hypertenzí, ale vyskytuje se i u starších osob s normálním krevním tlakem, zřejmě jako projev stárnutí – benigní nefroskleróza
- MA jsou ledviny při obou typech nefrosklerózy symetricky zmenšené, jejich povrch je hrubě či jemně granulovaný, červený. Kůra obou ledvin je zřetelně zúžená, až na 2-3 mm. Stupeň zmenšení ledvin v těchto případech neodpovídá značné redukci parenchymu, protože okolí pánvičky vyplní zmnožená tuková tkáň.
- MI: postupná sklerotizace skupin povrchních glomerulů, které jsou zásobovány až konečnou částí interlobulárních arterií. Se zánikem jejich kapilár souvisí vaskulární atrofie kanálků. Maximum těchto změn

bývá na povrchu kůry, kde ložiskovitě téměř mizí vrstva tubulů a sklerotické glomeruly se ocitají přímo pod fibrózním pouzdem ledviny. Změny doprovází mírné zmnožení intersticia a ložiskovitá lymfocytární celulizace. Nepostižené sousední nefrony hypertrofují, což se projevuje zvětšením glomerulárních trsů a dilatací tubulů s nápadně vysokým eozinofilním epitelem.

31. Glomerulopatie

Fyziologie ledvin a klinické syndromy postižení ledvin

- strukturální jednotkou ledviny je nefron. Každý nefron je tvořen jedním glomerulem a tubulárním systémem. V glomerulu se vytváří ultrafiltrát, který je v tubulech upraven a přetvořen na moč
- Glomerulus: glomerulární trs vytváří síť glomerulárních kapilár, které se stýkají ve vaskulárním pólu. Okolní močový prostor obklopuje Bowmanovo pouzdro, naproti hilu je odstup do proximálního tubulu.
- Kapilární stěna v glomerulu představuje filtrační bariéru a je tvořena následujícími strukturami: a) Tenkou vrstvou fenestrovaných endoteliálních buněk. b) Glomerulární bazální membránou (GBM), která je tvořena elektrondenzní centrální vrstvou (lamina densa) a dvěma tenčími periferními vrstvami (lamina rara externa a interna). Hlavní komponentou GBM je kolagen IV.
- Viscerálními epitelálními buňkami (podocyty). Podocyty jsou největšími buňkami v glomerulu, kryjí zevní vrstvu glomerulární kapilární stěny. V přímém kontaktu s GBM jsou výběžky podocytů tzv. pedicely. V oblasti mezi pedicelami je vytvořena tzv. filtrační bariéra (nefrin, podocin a další komponenty s návazností k cytoskeletu podocytů). Narušení filtrační bariéry, na které se mohou podílet vrozené nebo získané defekty těchto proteinů, vede k významné proteinurii, která se v morfologii projeví jako tzv. splynutí pedicel podocytů.
- Celý glomerulární trs má kostru tvořenou mesangiem. Mesangium představuje mesangiální matrix s mesangiálními buňkami. Ve vaskulárním pólu mesangium přesahuje do oblasti tzv. extraglomerulárního mesangia juxtaglomerulárního aparátu. Jde o renin produkující orgán, který je lokalizován v oblasti mezi hilovými arterioly a macula densa distálního tubulu.
- **Akutní renální selhání** se vyvíjí rychle, většinou během několika dnů (až týdnů). Je charakterizováno oligurií nebo anurií, azotémií a poruchou minerálů. Většinu případů tvoří onemocnění, u kterých při odpovídající terapii dojde k obnovení renální funkce. Část pacientů vyžaduje přechodně dialyzační léčbu. Akutní renální selhání může být prerenální (ztráta krve, dehydratace), renální (nemoci glomerulů, tubulointersticiální nefritidy, vaskulitidy) nebo postrenální (obstrukce močových cest).
- **Chronické renální selhání** může být mírného či středního stupně, nebo se může jednat o nevratné CHRI (end-stage kidney). Progredující renální selhání se projevuje převážně laboratorně - nárůstem sérového kreatininu, dusíku močoviny a poklesem glomerulární filtrace. Nevratné selhání se projevuje urémií.
- **Nefrotický syndrom** (NS) je stav charakterizovaný těžkou proteinurií a souvisejícími komplikacemi.
 - 1.masivní proteinurie (více než 3,5g/24 hod. u dospělých)
 - 2.hypoalbuminemie (albumin má malou molekulu a patří mezi proteiny, které jsou ztráceny mezi prvními)
 - 3.generalizované edémy (dolní končetiny a často také v obličeji, v oblasti očních víček)
 - 4.hyperlipidémie a lipidurieTěžká proteinurie vede ke ztrátám sérového albuminu, které překračují kompenzatorní možnosti zvýšené syntézy v játrech. Albumin je hlavním nositelem koloidního osmotického tlaku, jeho ztráta přispívá ke vzniku edémů. Při těžké proteinurii se ztrácejí také další, hlavně malé molekuly imunoglobulinů, zvl. IgG a proteiny koagulační kaskády. Výsledkem je snížená obranyschopnost proti infekcím a tvorba tromboembolických komplikací.
- **Nefritický syndrom** je výsledkem akutního poškození kapilárních kliček glomerulů. V moči se objeví krev a různé množství bílkoviny, stav je doprovázen poklesem renálních funkcí.
 - 1.hematurie (obvykle makroskopická).
 - 2.proteinurie (bývá rozdílná - od mírné po významnou)
 - 3.hypertenze
 - 4.oligurie (snížené množství moči, které nestačí vyloučit dostatečné množství zplodin-následkem je č.5↓)
 - 5.azotemie a minerálová dysbalance
- **Postižení glomerulů** může být **difúzní** (nadpoloviční většina glomerulů), **fokální** (některé glomeruly), **globální** (celý glomerulus), **segmentální** (část glomerulu). Glomeruly při akutním postižení jsou často hypercelulární a to buď intrakapilárně (tj. mesangiálně a endokapilárně) a nebo extrakapilárně. Extrakapilární proliferace je tvořena tzv. srpkami, což jsou buněčné elementy v normálně prázdném močovém prostoru. Tyto epitelové srpky se během několika týdnů jizví a mění se na fibroepitelové nebo fibrózní.

Glomerulopatie

- glomerulonefritidy (glomerulopatie) představují největší část chorob v nefrologii a tvoří jednu z hlavních příčin, které vedou k chronickému renálnímu selhání
- na poškození glomerulů se podílejí nejrůznější faktory: od vaskulárních (hypertenze), přes metabolická onemocnění (diabetes) a hereditárně vázané choroby (alportův sy) k imunitně podmíněným onemocněním
- imunologicky podmíněné poškození:
 - imunitními komplexy, které mohou být vytvořené:
 - v periferní cirkulaci (cirkulující imunokomplexy): bakteriální nebo virové antigeny (akutní postinfekční glomerulonefritida)
 - v ledvině – neglomerulární antigen, v glomerulu se usadí díky svému náboji
 - v ledvině – antigen je normální součástí glomerulu, v patologickém stavu je odkryt a rozpoznán
 - autoprotilátkami – ANCA, protilátky proti endotelu, proti C3b konvertáze atd.
- ablační nefropatie – model poškození ledvin hemodynamickými faktory. Po subtotální nefrektomii u zvířete vyvinou zbývající glomeruly kompenzatorní hypertrofii, jeví známky přetížení a postupně začnou jejich části kolabovat a sklerotizovat. Tím je nastartován začarovaný kruh postižení – zánik dalších glomerulů představuje podnět pro kompenzatorní hypertrofii, která vede k další sklerotizaci a úbytku glomerulů
 - poškození glomerulů naruší systém renin-angiotensin s následným rozvojem renální hypertenze
 - => poškození ledvin jakékoli etiologie, pokud přesáhne kompenzatorní možnosti tkáně, může dále progredovat
 - => hypertenze jakékoli etiologie významně akceleruje progresi renálního onemocnění

1. Glomerulopatie projevující se proteinurií nebo nefrotickým syndromem

Nemoc minimálních změn

- nejčastější příčina nefrotického syndromu u dětí (80%), obvykle diagnostikována ve věku 3-4 let
- u dospělých často doprovází užívání nesteroidních antiflogistik (NSAID), nebo lymfoproliferativní choroby
- renální funkce jsou normální
- klinicky je onemocnění definováno, jako na léčbu steroidy reagující nefrotický syndrom
- neprogreduje do renálního selhání
- MI mají glomeruly normální morfologii
- diagnóza per exclusionem
 - imunofluorescence – bez depozit
 - ELMI – splynutí pedicel podocytů

Fokální segmentální glomeruloskleróza

- původně rozpoznána u dětských pacientů, kteří nereagovali na léčbu steroidy a progredovali do renálního selhání
- morfologicky plně vyvinutá segmentální skleróza postihuje jen úsek glomerulu a je tvořena kolapsem kapilárních kliček s expanzí mesangia. Doprovázeno uložením bílkovinného eosinofilního materiálu (hyalinu) v lumen kapilár
- postižení glomerulů doprovází intersticiální fibróza a tubulární atrofie
- postiženy jsou jen některé glomeruly (fokální), a jen jejich úseky (segmentální)
- morfologie je nezánětlivá, nepostižené glomeruly nejeví žádné patologické změny

- etiologie:
 - vrozené příčiny – různé mutace proteinů filtrační štěrby (nefrin, podocin atd.)
 - vývin v průběhu infekcí nebo intravenózní užívání drog (heroin)
 - stejné morfologické změny se postupně vyvinou u všech pokročilých sklerotizujících lézí, které nasedají na onemocnění nejrůznější etiologie (sekundární FSGS). Jde o obecný patofyziologický proces, probíhající při významné redukci glomerulů jakékoliv etiologie (princip ablační nefropatie)

Membranózní glomerulopatie

- autoimunitní proces s protilátkami proti ledvinovým autoantigenům (součásti membrány podocytů)
- postiženy všechny glomeruly (difúzně) a celé glomeruly (globálně)
- glomeruly mají podél glomerulární bazální membrány (GBM) granulární depozita (subepitelově, mezi GBM a podocyty)
- MI: difúzně globálně ztlustělé GBM. Mesangium nevykazuje změny, bez zánětlivé reakce v glomerulech a intersticiu
- průběh onemocnění je variabilní – 1/3 spontánní remise, 1/3 dlouhodobá proteinurie a vyžadují léčbu, 1/3 progreduje do renálního selhání

Amyloidóza

- amyloidóza – skupina onemocnění různé etiologie; extracelulární ukládání patologické formy proteinu
- postižení ledvin je u všech forem časté, projeví se jako proteinurie nebo nefrotický syndrom
- většinou jsou nejprve identifikována malá depozita v mesangiu a subendoteliálně v přilehlých úsecích GBM. Současně bývají postiženy cévy. Až u pokročilých stavů bývají depozita i v intersticiu
- toto platí jen orientačně, rozložení depozit amyloidu v ledvině je různorodé a postižení různých složek ledviny může být vyjádřeno v různé míře
 - v některých případech dominuje masivní postižení cév všech kalibrů s malým postižením glomerulů; obráceně můžeme zastihnout významné postižení glomerulů s minimálními depozity v cévách

Diabetická nefropatie

- onemocnění ledvin se vyvine u cca 40% diabetiků
- nejběžnější onemocnění ledvin z celosvětového pohledu
- výsledkem diabetické glomerulosklerózy je terminální selhání ledvin, většina pacientů ale zemře dříve na kardiovaskulární onemocnění
- na počátku dochází k hyperfiltraci, posléze k rozvoji albuminurie a proteinurie, k poklesu filtrace a nakonec k terminálnímu selhání
- charakteristické morfologické znaky diabetické nefropatie se vyvíjejí postupně
 - diabetická glomeruloskleróza
 - 1-2 roky: ztlustění bazálních membrán tubulů i glomerulů (následkem ukládání produktů abnormální glykosylace do těchto struktur). Projevuje se jako porucha filtrační bariéry s albuminurií a proteinurií
 - cca 5 let: zmnožení mesangiální matrix, nejprve difúzní – mesangium je buněčnější a celý glomerulus je větší (difúzní interkapilární glomeruloskleróza), později s tvorbou nodulárních formací – tvořené téměř homogenní eosinofilní hmotou, která utlačuje mesangiální buňky (nodulární interkapilární glomeruloskleróza Kimmelstiel-Wilsonova) Obě formy jsou běžně přítomny současně a vedou postupně k zániku glomerulů

- cévní změny:
 - hyalinní arterioloskleróza se stenózami jejich lumen (=ischémie glomerulů a intersticia)
 - akcelerace aterosklerózy (stenózy arterií), většina diabetiků má současně hypertenzi.
 - proto změny v intersticiu jsou většinou ischemického charakteru – na konci řečiště v oblasti dřeňových papil může dojít k ischemickým nekrotickým tkáně
- zánětlivé komplikace – pyelonefritidy (s léčbou ATB význam manifestních pyelonefritid poklesl)

2. Glomerulopatie projevující se izolovanou nebo převažující hematurií

IgA nefropatie

- jde o autoimunitní proces, kdy u lidí s chybně glykosylovanými úseky v molekule IgA dojde k tvorbě a navázání protilátek proti těmto antigenům. Vytvořené protilátky jsou třídy IgA nebo IgG, vznikají imunokomplexy IgA-IgA nebo IgA-IgG. Komplexy IgA-IgG jsou posléze díky své velikosti a náboji vychytány a deponovány v mesangiu, kde vyvolají proliferaci mesangiálních buněk a zánět
- nejedná se primárně o nemoc ledvin, ale o sekundární poškození glomerulů
 - dokázáno v transplantační medicíně. IgA GN po transplantaci pravidelně rekuruje, ale pokud pacient bez IgA GN dostane ledvinu dárce s IgA GN, tato depozita během cca 3 týdnů kompletně vymizí
- klinický průběh je velmi variabilní, od pomalu progredujícího onemocnění až po stavy vedoucí k rychlému renálnímu selhání
- typicky asymptomatická mikroskopická hematurie, nebo epizody makroskopické hematurie, obvykle v návaznosti na běžnou respirační infekci
- MI: proliferace mesangia různého stupně a depozita IgA v mesangiu. S progresí dochází ke sklerotizaci a klinicky ke proteinurii. Živění glomerulů doprovází fibróza intersticia.

Henochova-Schönleinova purpura

- jde o vaskulitidu s dominujícími depozity IgA, která postihuje malé cévy; nemusí vždy zahrnovat poškození ledvin
- morfologický obraz ledviny je neodlišitelný od IgA glomerulonefritidy
- odlišení od IgA GN a jiných vaskulitid – kožní biopsie, imunofluorescence

Alportův syndrom

- mutace genu pro kolagen IV, typický pro struktury bazálních membrán
- tvoří se defektní řetězce, které jsou rychle degradovány, glomerulární bazální membrána si uchová složení z doby časného embryonálního vývoje – je zranitelnější k proteolýze, což je podkladem postupně se vyvíjejících morfologických změn, charakterizovaných rozvlákněním glomerulární bazální membrány a kombinací její rozšířených a zúžených úseků
- klinický obraz: hematurie, postupný rozvoj renálního selhání s progredující proteinurií. Také poruchy sluchu a zraku (kolagen IV je součástí struktur oka a vnitřního ucha)
- morfologie: s věkem přibývá sklerotických segmentů v glomerulech i fibrózy v intersticiu. V intersticiu se mohou nacházet pěníte makrofágy.

3. Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem

- z morfologického hlediska jde v této skupině většinou o proliferativní glomerulonefritidy
- společným morfologickým rysem je zvýšená buněčnost glomerulů, spojována s expanzí mesangia a zmenšením prostoru lumen kapilárních klíčků trsů

Akutní difúzní endokapilární proliferativní glomerulonefritida (postinfekční GN)

- skupina imunokomplexových onemocnění, nejčastěji v souvislosti se streptokokovou infekcí
- kdysi typicky postihovalo děti, v posledních dekádách spíš dospělé a starší lidi
- onemocnění následuje 1-4 týdny po streptokokové infekci nazofaryngu nebo 4-6 týdnů po kožní infekci
- klinický obraz variabilní: od asymptomatických forem, přes mikroskopickou hematurii, po plně vyvinutý syndrom s makroskopickou hematurií, proteinurií, hypertenzí, otoky (periorbitálně) až po akutní selhání ledvin
- MI: difúzní postižení glomerulů, vykazují zvýšenou buněčnost v mesangiu i intrakapilárně. Kapilární klíčky mohou být okludované zduřenými endoteliemi a zánětlivými elementy.
- komplikace – může dojít k dekompenzaci srdečního selhávání – nedostatečně fungující ledviny zadrží vodu a sůl a přetíží oběh.
- kompletní obnovení funkce je jen u 45% dospělých, a jen u 22% pacientů nad 75 let.

Membranoproliferativní glomerulonefritida

- nesourodá skupina onemocnění, dříve se rozdělovala na typ I, II a III. V současnosti jsou považované za nemoci s abnormalitami komplementu, klasifikace stojí na detekci Ig a frakcí komplementu (C3) v biopsii. Podle toho se onemocnění klasifikují jako imunokomplexové GN a C3 nefropatie (zahrnují C3 GN a nemoc denzních depozit)
- morfologie všech je obdobná – glomeruly jsou zvětšené a zvýšená buněčnost v mezangiu a kapilárních klíčcích vede k tzv. lobulárnímu členění kapilárních trsů.
- Imunokomplexové glomerulonefritidy
 - zánětlivá/proliferativní morfologie, jsou detekovány imunoglobuliny IgG a současně C3
- C3 glomerulonefritida
 - protilátky proti C3 nebo C5 konvertáze, faktoru H nebo B. Protilátky zvyšují poločas rozpadu normálně krátkodobě aktivních komponent komplementu a tím udržují zánětlivou reakci
 - klinické projevy od asymptomatické hematurie a proteinurie po akutní selhání
 - v séru snížená hladina C3
- Nemoc denzních depozit
 - dříve typ II, vzácné onemocnění
 - má depozita C3 dominantně lokalizována v GBM

Rychle progredující glomerulonefritidy

- představují klinicko-patologický syndrom, charakterizovaný klinickými známkami glomerulonefritidy (hematurie, proteinurie) s rychlým poklesem renální funkce
- morfologicky jsou všechny RPGN podobné. Charakteristickým znakem je ruptura GBM, ta vede k úniku obsahu kapilár do močového prostoru a tvorbě tzv. srpku. Srpek utlačuje glomerulus, kolabovaný glomerulus nemůže filtrovat, proto jsou GN se srpkou charakteristické akutním selháním ledvin.
- Jako RPGN se projevuje nesourodá skupina onemocnění, kde nejčastěji zastoupené jsou:
 - GN v rámci systémových vaskulitid: ANCA pozitivní GN
 - anti-GBM GN
 - morfologii a klin. projevy rychle progredující GN může vyvinout jakákoli GN, např. IgA, postinfekční, Henochova - Schönleinova purpura, membranoproliferativní, GN při SLE apod.
 - velmi malá část pacientů s RPGN nemá v současnosti prokazované protilátky ani jiné ledvinné onemocnění, tzv. idiopatické srpkovité GN

4. Postižení glomerulů/ledvin při nemocech cév

Systémové vaskulitidy

- vaskulitida – zánět cévní stěny, může být postižena céva jakéhokoliv kalibru, jakékoliv lokalizace. Velmi často jsou postiženy ledviny – v ledvinách je velké množství cév různého kalibru a glomerulus je v podstatě síť kapilár
- v současnosti jsou rozpoznány 3 hlavní mechanismy vzniku vaskulitid:
 - vaskulitida způsobena přímo protilátkami – např. vaskulární poškození protilátkami proti glomerulární bazální membráně u Goodpasturovho syndromu
 - vaskulitida způsobena imunitními komplexy – imunitní komplexy lokalizované v cévních stěnách a poškozující cévy, např. Hensch-Schonleinova purpura, kryoglobulinémie
 - vaskulitida spojená s ANCA protilátkami - protilátky proti komponentám cytoplazmy neutrofilů a lyzozomům monocytů

ANCA-pozitivní glomerulonefritidy

- skupina onemocnění s podobnou morfologií a klinickým obrazem
- morfologicky je typická fibrinoidní nekróza stěny arteriol a kapilár. Zpočátku jsou nekrózy kapilárních klíčků jen v segmentech, postupně nekrotizuje celý kapilární trs včetně Bowmanova pouzdra. Reakcí na rupturu GBM jsou srpky. =Nekrotizující glomerulonefritida se srpky), event. se sklerotizací, v imunofluorescenci bez depozit
- *Wegenerova granulomatóza*
 - často nespecifické příznaky – teplota, artralgie, myalgie, únava
 - více než 90% nemocných má postižení horních cest dýchacích, u cca 80% abnormální moč. nález, dále kožní a oční symptomy
 - může mít fulminantní průběh se selháním ledvin nebo život ohrožujícím plicním postižením
- *Mikroskopická polyangiitida*
 - stejné jako u Wegenerovy granulomatózy může být velmi různorodé orgánové postižení
 - v biopsiích ledvin bývají častěji chronické sklerotizující léze
- *Syndrom Churgův-Straussův*
 - obdobná morfologie, navíc přítomnost periferní eozinofilie a astmatu

Anti-GBM glomerulonefritida

- autoimunitní onemocnění, přítomnost protilátek proti komponentě kolagenu IV bazálních membrán
- navázání anti-GBM protilátky vede k aktivaci komplementu a systému proteáz, které se podílejí na narušení filtrační bariéry a vedou k rupturám glomerulární bazální membrány
- je-li součástí onemocnění poškození ledvin a plic, choroba je označována jako Goodpasturov syndrom

Henoch-Schönleinova purpura

- vzhledem k tomu, že v nefrologické oblasti se projeví nejčastěji hematurií, a také vzhledem k morfologii neodlišitelné od IgA nefropatie, zařazuje se ke glomerulonefritidám projevujícím se izolovanou nebo převažující hematurií

Kryoglobulinémie

- kryoglobuliny jsou cirkulující imunoglobuliny, které v chladu precipitují a po zahřátí se opět rozpustí
- doprovází lymfoproliferativní onemocnění, nebo chronickou hepatitidu C
- kryoglobulinemická vaskulitida je zapříčiněna depozity kryoglobulinů v cévních stěnách
- nejčastější manifestací je purpura, artralgie a nefritida
- progredující glomerulonefritida je nejčastější příčinou morbidity u pacientů s kryoglobulinémií

Postižení ledvin při hypertenzi

Benigní (kompenzovaná) hypertenze – hypertenzní nefroskleróza

- poškození všech struktur je mírné, neohrožuje bezprostředně na životě
- poškození arteriol: na rozdíl od arterií nemají souvislou elastiku, proto po poškození endotelu může dojít k průniku plazmatických bílkovin do jejich stěny – jde o eozinofilní insudáty označované jako hyalinní arterioloskleróza
- tyto insudáty 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

Postižení ledvin při maligní hypertenzi

- maligní hypertenze – akcelerovaný proces s nekrotizací stěn arteriol, pojem nefroskleróza se nepoužívá, protože nesklerotizuje
- morfologie je reakcí na velmi vysoký tlak, který poškodí endotel ve větším rozsahu – v malých cévách dochází k tvorbě trombů a k průniku plazmatických proteinů do cévní stěny, což vede k fibrinoidní nekróze stěny arteriol
- nekrózy mohou přesahovat do glomerulů a nasedající trombózy ischemii v glomerulech ještě zhorší, protože průsvit arteriol úplně uzavřou. Pokud je uzávěr na vstupu – ischemický kolaps glomerulu, pokud je uzávěr na vasa efferens – hemoragická nekróza glomerulu
- změny intersticia (ischemie) svým rozsahem kopírují změny v glomerulech
- svalové arterie mají souvislou elastiku a tak zde maligní hypertenze nezpůsobí fibrinoidní nekrózu, ale rozsáhlý edém intimy s poškozením endotelu – tzv. mukoidní prosáknutí intimy
- v arteriolách se postupnou fibrotizací vyvine tzv. hyperplastická arterioloskleróza – cirkulární uspořádání vaziva, které připomíná slupky cibule
- v arteriích splaskne edém a vytvoří se tzv. fibroelastóza intimy, která vede k ischemii periferie
- MA: ledvina zduřelá, na povrchu s červenými tečkami nebo ploškami (odpovídají krvácení do glomerulů nebo infarktům)

Trombotická mikroangiopatie

- skupina onemocnění, která jsou charakterizována tvorbou destičkových trombů v systémové mikrocirkulaci, spolu s poškozením endotelu a erytrocytů
- morfologie je u obou typů stejná: tvoří se mikrotromby v arteriolách a někdy též v glomerulech. Pokud je postižená vstupní arteriola, dojde k ischemickému kolapsu glomerulu. Pokud je postižena arteriola na výstupu, dojde k jeho hemoragické nekróze. V intersticiu jsou u obou typů známky tubulárního ischemického poškození

Trombotická trombocytopenická purpura

- autoimunitní onemocnění s protilátkami proti enzymu ADAMTS13
- při poškození endotelu normálně dojde k aktivaci von Willebrandova faktoru a tvorbě jeho multimerů. Multimery vytvoří v lumenech cév síť, do které se zachycují destičky, které formují definitivní trombus. Enzym ADAMTS13 za normálního stavu štěpí multimery vWF
- protilátky zablokují funkci enzymu a nedojde k rozštěpení sítě trombu

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)

- epidemická forma HUS je vázaná na infekci, nejčastěji E. coli produkující verotoxin (u hovězího dobytka). Po požití infikované potravy toxin adheruje ke střevní sliznici, odtud se dostává do krevního oběhu a naváže se na

receptory endotelu malých cév, kde blokuje syntézu proteinů, indukuje apoptózu a zánětlivé změny. Na poškozeném endotelu se tvoří mikrotromby. Nejvíc těchto receptorů mají cévy ledvin, proto jsou poškozeny vždy.

Infarkt ledviny

- běžná embolická komplikace při nástěnných nebo chlopenních trombech v levém srdci nebo aortě, vzhledem k absenci kolaterál dochází k rozvoji ischemické nekrózy v zásobované oblasti
- MA: klínovité ložisko orientované hrotem ke kalichu, různé barvy podle stáří – červená, žlutá, bílá
- MI: koagulační nekróza

Stenóza renální arterie (Goldblattův typ hypertenze)

- renovaskulární hypertenze, přichází při stenóze renální arterie jakéhokoli původu
- nejprve vede k poklesu tlaku v glomerulárních kapilárách. Juxtaglomerulární aparát následně reaktivně zvýšeně produkuje renin, nastává vzestup krevního tlaku, což poškozuje i druhostrannou, jinak nepostiženou ledvinu
- ledvina postižena chronickou ischemií (stenóza) postupně atrofuje, dochází k zániku glomerulů, atrofii tubulů a fibrotizaci intersticia.

5. Postižení glomerulů/ledvin při SLE

- systémový lupus erythematodes je multisystémové autoimunitní onemocnění, postihuje především ženy, klinická manifestace je velmi variabilní
- v průběhu SLE jsou pravidelně postiženy ledviny, v některých případech to může být první projev SLE
- projevy postižení ledvin při SLE jsou vysoce variabilní, a to nejen případ od případu, ale také v průběhu onemocnění u jednoho pacienta
- projevy od velmi mírných s minimálními nálezy po akutní selhání
- obecně jde o postižení glomerulů, intersticia a cév, pro které byla formulována speciální WHO klasifikace zahrnující šest tříd:
 - I. Minimální mesangiální GN: onemocnění s malou aktivitou, s minimálním počtem depozit imunokomplexů v mesangiu, je prakticky bez zánětu
 - II. Mesangioproliferativní GN: aktivnější onemocnění, s depozity v mesangiu a s mírnou mesangiální proliferací
 - III. Fokální proliferativní GN:
 - IV. Difúzní proliferativní GN: společně s III. třídou představují aktivní závažné onemocnění ledvin s velkým množstvím depozit v různých lokalitách v glomerulech. Třídy se liší především rozsahem postižení (u třídy III <50% glomerulů; u třídy IV většina glomerulů). Depozita jsou lokalizována především subendoteliálně, proto snadno aktivují komplement a vedou k zánětlivé morfologii, kterou doprovází významný pokles renální funkce. Někdy je množství depozit masivní a lemují GBM, které jsou ztlustělé a terminologicky se popisují jako tzv. drátěné klíčky.
 - V. Membránózní GN: depozita jsou z vnější strany GBM (subepiteliálně), což odpovídá morfologii membránózní GN. V této lokalizaci depozita neaktivují komplement a onemocnění je nezápětlivé, jeho klinickým projevem je významná proteinurie nebo nefrotický syndrom.
 - VI. Pokročilá sklerotická nefritida, bez reziduální aktivity: neaktivní pokročilé onemocnění se sklerotickými glomeruly

6. Chronická glomerulonefritida = end stage kidney

- není specifickou jednotkou, ale označuje terminální fázi různých glomerulárních onemocnění
- téměř každé onemocnění glomerulů představuje chronické onemocnění, které může progredovat do terminálního selhání (výjimkou je postinfekční GN a nemoc minimálních změn)
- rychlost progresu je u jednotlivých poruch různá, přispívají k ní i faktory mimo ledvinu – kouření, hypertenze, ateroskleróza
- morfologie jednotlivých chorob se v terminálních stádiích neliší a splývá do stejného obrazu
- většina glomerulů je zaniklých a ve zbývajících jsou různé objemné sklerotizace, což překryje všechny další znaky
- zániku glomerulů odpovídá poškození intersticia s atrofií kanálků (ischémie) a fibrózou intersticia se zánětlivou celulizací
- parenchym kůry se významně ztenčí a může tvořit jen 3-5 mm
- významné vaskulární změny odpovídají změnám při hypertenzi
- MA: ledviny významně zmenšené, povrch je granulovaný, tkáň ledviny je obvykle bledá

32. Mykobakteriální a spirochetové infekce genitálního traktu

Mykobakteriální infekce – urogenitální forma tuberkulózy

- Urogenitální tuberkulóza je nejběžnější mimoplicní formou tuberkulózy
- Představuje 2–7 % tuberkulózních infekcí ve vyspělých zemích, v rozvojových zemích se nachází u 15–20 % nemocných.
- je rovnoměrně rozložena mezi pohlavími (nepostihuje tedy muže dvakrát častěji, jako je tomu u forem ostatních).
- Infekce je vždy sekundární z plicních nebo kostních ložisek, nejčastěji vzniká hematogenním rozsevem.
- K rozvoji urogenitální formy tuberkulózy dochází zpravidla mnoho let po primární infekci, mnohdy za 10–15 let.
- Rozlišujeme formu
 - exsudativní – zánětlivý edém a kolikvace
 - fibroproduktivní – tvorba uzlíků a tuhých infiltrátů
- Obě formy nezřídka vyúsťují ve spontánní nehojící se píštěle.

Postižení močového traktu

- Ledviny
 - miliární tuberkulóza:
 - mykobakterie se dostanou do ledvin hematogenní cestou v rámci generalizace plicního primárního komplexu
 - v obou ledvinách rovnoměrně rozesety četné uzlíky, které podstatně neovlivňují funkci ledvin
 - chronická kaseosně kaverosní tuberkulóza:
 - představuje podobné ohnisko porogenní infekce jako plicní kaverna
 - vzniká jako izolovaná hematogenní metastáza, která se aktivuje až po létech
 - vytvoří se specifický granulom, který obsahuje Langhansovy obrovské buňky, ohraničené lymfocyty a fibroblasty
 - Pokud je zastavena intracelulární reprodukce mykobakterií, léze se hojí fibrózní tkání a kalcifikacemi.
 - Při pokračujícím množení propadá centrum granulomu kaseózní nekróze
 - Zvětšující se kaseózní ložiska, uložená především v papílách dřeně, se mohou otevřít do dutého systému ledviny – do pánvičky. Tím vzniknou podmínky pro sestupné šíření tuberkulózy močovými cestami.
 - Zprvu granulomatózní a posléze ulcerózní postižení krčků kalichů, pánvičky a pyeloureterálního přechodu se hojí fibrózním jizvením. To pak způsobuje striktury kalichových krčků, sekundární dilataci kalichů, redukci objemu pánvičky a jizevnaté zúžení pelvioureterálního přechodu.
 - nodózní tuberkulóza
 - méně nebezpečná forma se vznikem tuberkulomu, který představuje uzavřenou formu bez komunikace s pánvičkou
- Močovod
 - Postižení močovodu je vždy následkem kanalikulárního šíření renální mykobakteriální infekce.
 - Při postižení celého močovodu je jeho stěna difúzně poškozena ulceracemi, fibrózními lézemi a strikturami.
 - Nefroureterektomie je v takových případech jediným možným řešením.

- Močový měchýř
 - infekce většinou sestupnou cestou při TBC ledvin; je možná i vzestupná cesta při TBC mužského genitálu
 - na sliznici měchýře se tvoří tuberkulózní uzlíky, které posléze splývají ve větší ložiska a následně se ulcerózně rozpadají.
 - po jejich rozpadu je sliznice močového měchýře nepravidelně ulcerovaná, povrchní vředy s centrálním zarudnutím jsou ohraničené granulacemi. Zánět může progredovat do stěny měchýře, kde hojení nahrazuje svalovinu fibrózní tkání.
 - Maximum fibrózních změn je vždy okolo ureterálních ústí, které ztrácejí antirefluxní vlastnosti, stávají se rigidními a nabývají tvaru golfové jamky.
 - Mohou být přítomny kalcifikace a až pseudotumorózní slizniční změny.
 - Následkem vazivové přestavby tkáně dochází k vytvoření tuberkulózního svrašťelého měchýře.
- Uretra
 - K infekci dochází descendentním šířením z horních močových cest nebo při pokročilé TBC penisu.
 - Projevuje se přítomností granulomů a ulcerací na sliznici a následně tvorbou vícečetných striktur.

Postižení genitálního traktu u mužů

- Nadvarle
 - způsobena hematogenní infekcí, současná renální tuberkulóza není tedy podmínkou.
 - Onemocnění obvykle začíná v oblasti kaudy, díky bohatšímu cévnímu zásobení.
 - MI: splývající tuberkulózní uzlíky, které po čase zesýrovatí a mohou nadvarle zcela destruovat
 - Projevuje se obvykle jako úporná epididymitida, nereagující adekvátně na zvyklou antibiotickou terapii.
 - Neléčená tuberkulóza nadvarlete přechází sekundárně na varle.
 - hojení se děje jizvením, někdy i s kalcifikacemi
 - Tuberkulózní granulomy s centrálními kazeózními nekrózami se mohou provalit navenek a projevit se kožními píštělemi.
- Varle
 - TBC varlete je vždy sekundární při postižení nadvarlete v důsledku hojného a společného cévního zásobení obou orgánů.
- Prostata
 - tuberkulózní prostatitis je nejčastějším projevem mužské genitální tbc
 - většinou jde o solitární hematogenní metastázu, nejčastěji plicní tuberkulózy, vzácně dochází k porogennímu šíření z uretry v rámci rozsáhlých forem urogenitální tuberkulózy
 - MA: kaseózně-kolikvativní charakter. Přítomnost granulomů, s tvorbou kaveren a kaseózní nekrózou
 - hojení jizvením může palpačně připomínat karcinom
 - Tuberkulózní infekce často přechází do semenných váčků, kde se obvykle projevuje jako empyém nebo svrašťelé, fibrózně změněné vezikuly.
- Penis
 - Tuberkulóza penisu je velmi vzácná, ačkoliv před mnoha lety byla celkem běžnou komplikací rituálních cirkumcizí.
 - Primární infekt penisu se objevuje po koitu s partnerkou, trpící aktivní genitální formou TBC.
 - Infekce se projevuje povrchovými vředy na glandu, vyvolávajícími často podezření na maligní etiologii. Někdy se tuberkulóza penisu projevuje nodulárními změnami nebo i ulcerací kavernózních těles.

Postižení genitálního traktu u žen

- vzniká obvykle hematogenním šířením.
- Podezření na tuberkulózu může vyplynout z makroskopického nálezu při hysteroskopii nebo laparoskopii provedené z jiných důvodů (nejčastěji pro neplodnost nebo pro ovariální tumor provázený vzestupem Ca 125, což je u tuberkulózního zánětu běžné). Případně může být důvodem k vyšetření nespecifická genitální symptomatologie u ženy léčené na tuberkulózu jiné lokalizace.
- Vejcovod
 - nejčastěji (asi 90 %) postižený orgán ženské genitální tuberkulózy
 - vzniká nejčastěji jako jedna z časných solitárních hematogenních metastáz; vzácně vzniká lymfogenně např. při TBC střev, nebo per continuitatem při TBC peritonitidě
 - bývá často oboustranná
 - tuberkulózní perisalpingitis – s diseminací miliárních uzlíků na seróze tuby
 - tuberkulózní endosalpingitis
 - uzlíkovitá forma – s diseminací produktivních nebo kaseózně produktivních ložisek ve sliznici tuby,
 - kaseózní forma – s rozsáhlou kaseifikací sliznice zevně lemovanou specifickou granulační tkání. V zachovaných částech sliznice dochází k nápadné tubulárně papilární proliferaci epitelu. Lumen může být zcela vyplněno kaseózními hmotami, někdy s kolikvaci a značnou dilatací tuby (tzv. tuberkulózní pyosalpinx)
 - proces se často šíří na jiné části genitálního traktu, zvláště dělohu (přes 50%) a ovarium (10%), ale též na peritoneum malé pánve (pelveoperitonitis tuberculosa)
 - závažnou komplikací bývá sterilita
- Ovarium
 - může rovněž vzniknout hematogenní cestou nebo přestupem per continuitatem z vejcovodu. Ovarium je postiženo asi v 10 % případů genitální tuberkulózy.
- Děloha
 - cca v 70–80 % genitální tuberkulózy
 - nastává většinou přestupem infekce z vejcovodu.
 - Miliární forma postihuje povrchní vrstvy sliznice, která se při menstruaci odloučí, ale následně dochází k opětovné infekci z vejcovodu. Někdy se projeví metroragií. Při přestupu zánětu do lamina basalis se změny stávají ireparabilními, může vzniknout kaseometra (hromadění kaseózních hmot v děložní dutině), či pyometra (při bakteriální superinfekci), konečným stadiem je úplná destrukce endometria s ireverzibilní amenoreou.
 - Pokročilejší formy tuberkulózní endometritidy jsou pochopitelně provázeny sterilitou, nicméně u lehkých forem může někdy k otěhotnění dojít a plod pak může být postižen adnatní tuberkulózou.
 - Tuberkulózní infekce cervixu, pochvy nebo vulvy je vzácná. Klinicky napodobuje maligní nádor

Spirochetové infekce genitálního traktu

- spirochéty jsou spirálovité bakterie, aktivně pohyblivé.
- obsahuje 8 rodů, z nichž medicínsky jsou důležité tři – Borrelia, Treponema a Leptospira
- původcem infekcí genitálního traktu je rod Treponema
 - Trepanoma pallidum vyvolává onemocnění zvané Syfilis (viz. samostatnou otázku v obecné patologii)

33. Patologické změny při pozdní gestóze

Preeklampsie

- synonyma: těhotenská toxikóza, pozdní gestóza, EPH gestóza (**E**démy, **P**roteinurie, **H**ypertenze).
- stav, vznikající v souvislosti s těhotenstvím, který je definovaný systémovou hypertenzí matky spojenou s orgánovými projevy především v ledvinách, játrech, mozku a placentě.
- základní symptomy:
 - Hypertenze – pokud se systola zvýší o 30 a diastola o 15 Torr nad normu před koncepcí.
 - Edémy – celková akumulace tekutiny ve všech tkáních, projevuje se jako otok obličeje a končetin.
 - Proteinurie – ztráta víc jak 300 mg/den
 - příčiny – renální glomerulární endotelióza (hyalinní a tuková degenerace glomerulu).
- vyskytuje se u 5% těhotenství
- preeklampsii rozdělujeme na
 - lehčí (TK od 135/85 do 160/110, s denní ztrátou bílkovin do 3 g)
 - těžkou (TK nad 160/110, s denní ztrátou bílkovin nad 3 g)
- rizikové faktory preeklampsie jsou:
 - prvorodičky, vícečetné těhotenství,
 - výskyt preeklampsie v rodině, preeklampsie v minulé graviditě,
 - mola hydatidosa,
 - hypertenze, diabetes, metabolický syndrom
 - chronická renální onemocnění,
 - nutriční faktory - obezita, avitaminózy.
- komplikace preeklampsie a eklampsie u plodu se odvíjejí z dysfunkce placenty, což může vyústit v intrauterinní růstovou retardaci plodu, předčasný porod, potrat, příp. smrt plodu

Patogeneze

- systémová reakce organismu na abnormálně utvářenou placentu.
- Mechanismem chybného vývoje placenty je nejspíše porušená diferenciací cytotrofoblastu a příliš mělká trofoblastická invaze, která je omezena na deciduu a nedosáhne do myometria. Nedojde tedy k odpovídajícímu endovaskulárnímu průniku trofoblastu, remodelaci myometriálních úseků spirálních arterií a přeměně cévního řečiště s vysokým odporem a nízkou kapacitou na řečiště s nízkým odporem a vysokou kapacitou. Cévy v oblasti placenty zůstávají zúžené a nemají schopnost zajistit dostatečné krevní zásobení placenty, což vyúští v chronickou hypoperfuzi a placentární ischemii.
- oxidativní stres v ischemické placentě vede ke vzniku kyslíkových radikálů, které dále zhoršují placentární funkci.
- do mateřské cirkulace se uvolňují aktivní substance, které ovlivňují periferní cévní rezistenci, novotvorbu cév (angiogenezi) a krevní srážlivost a které mohou poškozovat endotel. V oběhu se zvyšuje koncentrace vazokonstrikčních, antiangiogenetických a tromboplastických faktorů.
- Dochází také ke zvýšení citlivosti receptoru pro angiotensin II, který je konečným aktivním produktem systému renin-angiotensin-aldosteron. Výsledkem těchto dějů je konstrikce muskulárních arterií, zvýšení

periferního odporu v mateřské cirkulaci a retence vody v organismu, což vede ke vzniku systémové hypertenze a k hypoperfuzi orgánů

- endoteliální léze v kapilárních kličkách glomerulů může vést k proteinurii různé intenzity, snížení glomerulární filtrace a retenci vody. Vznik edémů je kombinovaným důsledkem zvýšení kapilární permeability při poškození endotelu, retence vody a hypoproteinémie při proteinurii.
- Sklon k trombózám v cévách malého kalibru (arterioly a kapiláry), poškození endotelu a zvýšená agregace trombocytů vyústí v diseminovanou intravaskulární koagulaci s rizikem vzniku ischemických nekróz a hemoragií.
- eklampsie je variantou hypertenzní encefalopatie, která je doprovázena ztrátou regulačních mechanismů mozkové perfuze a zvýšenou permeabilitou cév, což vede k edému mozku, ischemickým změnám a vzniku křečí

Patogeneze – shrnutí

- systémová reakce organismu na abnormálně utvářenou placentu
- placenta: porušena diferenciací cytotrofoblastu, příliš mělká trofoblastická invaze – důsledkem je narušena remodelace krevního řečiště v placentě, čímž dochází k její hypoperfuzi a ischemii
- do cirkulace matky se uvolňují aktivní substance, které ovlivňují periferní rezistenci, krevní srážlivost a poškozuje endotel. Dochází k zvýšení citlivosti receptoru pro angiotensin II. To vede ke vzniku hypertenze
- poškození glomerulů vede k proteinurii, snížení glomerulární filtrace a retenci vody. Vznik edémů je kombinovaným důsledkem zvýšení kapilární permeability při poškození endotelu, retence vody a hypoproteinémie při proteinurii.
- sklon k trombózám v malých cévách, poškození endotelu a zvýšená agregace trombocytů – rozvoj DIC a vznik ischemických nekróz a hemoragií
- eklampsie – narušení regulace mozkové perfuze = vznik edému, ischemické změny, vznik křečí

Morfologie

- generalizovaný edém, včetně ascitu a výpotku v hrudní dutině. Může vzniknout alveolární edém v plicích.
- placenta:
 - porušená perfuze placenty vede k chronickým ischemickým změnám choriových klků, vznik placentárních infarktů
 - v důsledku ischemie může být placenta menší
 - závažnou komplikací je vznik placentární abrupce s rizikem vzniku retroplacentárního hematomu
- ledviny:
 - dominuje poškození endotelu – endotelové buňky jsou edematózní, zužují lumen kapilár glomerulu a zanikají fenestrace.
 - v glomerulech depozita fibrinu
 - při vzniku DIC jsou v lumen kapilár patrné fibrinové tromby
 - v nejtěžších případech nekrózy kůry ledvin
- mozek, hypofýza, myokard, játra, nadledviny
 - trombózy v drobných cévách s ložisky ischemické nekrózy a mikroskopickými a makroskopickými hemoragiemi. U pacientek s eklampsii edém mozku.
- plod
 - z důvodu placentární insuficience je ohrožen potratem, intrauterinní růstovou retardací, nízkou porodní hmotností, předčasným porodem. Může dojít k intrauterinní smrti

Diagnostika

- Systémová hypertenze
 - $\geq 140/90$ mm Hg (nebo vzestup SYS o 30 mm Hg, vzestup DIA o 15 mm Hg)
 - ve 2. polovině těhotenství (po 20.t.g)
 - mimo mola hydatidosa
- Proteinurie
 - $\geq 300\text{mg/den}$
- Edémy
- další:
 - Hyperurikémie - $320\text{ }\mu\text{mol/l}$
 - Trombocytopenie - $150 \times 10^9/\text{l}$
 - Pokles plazmatických bílkovin
 - Hemokoncentrace
 - Vzestup jaterních testů
 - Hyperkreatinémie - $88\text{ }\mu\text{mol/l}$
 - Doppler a. uterina
 - Změny na očním pozadí

Komplikace

- preeklampsie může přejít ve velmi nebezpečnou eklampsii, při které dojde k narušení průtoku krve mozkem, což je spojeno s poruchami vědomí a vznikem křečí, které mohou připomínat epileptický záchvat.
- dalším závažným stavem je tzv. HELLP syndrom.
- ženy s preeklampií mají vyšší riziko rozvoje předčasného odloučení placenty.

Eklampsie

- záchvat tonicko-klonických křečí s následným komatózním stavem navazující na předchozí těžkou preeklampsii
- Existují i formy
 - bez preeklampsie (eclampsia sine preeclampsia)
 - bez křečí, jen bezvědomí (eclampsia sine eclampsia).
- obvykle se dostaví u žen s příznaky pozdní gestózy a po předcházejících alarmujících symptomech preeklamptického stavu, ale někdy i bez nich, zcela neočekávaně
- častěji propuknou křeče koncem těhotenství (35 %) a za porodu (40 %), méně často po porodu (25 %)
- komplikace:
 - cerebrální krvácení, otok mozku, kardiální selhání, předčasné odloučení lůžka s rozvojem DIC, anemie a hepatorenální selhání
 - po zvládnutí akutního stavu je nutno pacientku sledovat na JIP
- Příčinou eklampsie je generalizovaný spasmus v CNS, který vede k hypoxii a poté k edému mozku, což má za následek morfologické změny mozkové tkáně.

Záchvat má 4 fáze:

1. Fáze prodromů - neklid, záškuby v obličeji, stáčení bulbů a hlavy ke straně, silné bolesti hlavy, nauzea, bolest v epigastriu, zvracení.
2. Fáze tonických křečí - postihují žvýkácké svaly, svaly hrudníku (apnoe), zádočné svaly, horní končetiny (boxerské postavení HK), stav trvá několik vteřin a přechází do 3. fáze
3. Fáze klonických křečí - tělo se zmítá v nekoordinovaných pohybech, toto stadium může trvat i několik minut, až do kómatu
4. Kóma - po ústupu křečí přechází žena do hlubokého kómatu s mydriázou zornic, hlubokým dýcháním. Po probuzení má úplnou amnézii → při neléčení může vzniknout status eclampticus

HELLP syndrom

- HELLP syndrom je velmi vážná komplikace těhotenství s výraznou mortalitou a morbiditou (až 40 %).
- Název vznikl z anglických slov **Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets**.
- Je popisován buď jako samostatné onemocnění, nebo jako komplikace preeklampsie.
- Jedná se o stav těžké preeklampsie komplikovaný hemolýzou, trombocytopenií, abnormálním nátěrem periferní krve a patologickými jaterními testy.
- Incidence- u 2–12 % preeklampií, nejčastěji u multipar kolem 25. roku, nejčastěji ve 36. týdnu, v 70 % před porodem, ve 30 % po porodu.
- **Klin obraz:** dominuje bolest v epigastriu a v pravém podžebří, nauzea a zvracení. Prodromy – nespecifické, chřipkovité (malátnost, únava). Pokročilé stadium se projevuje krvácením (hematurie, krvácení do GIT). Hmotnostní přírůstek s otoky, hypertenze s proteinurií, někdy ikterus. Plně rozvinutý HELLP imituje DIC.

34. Nejčastější patologické nálezy perinatálního období.

- perinatální období se dělí na 3 etapy:
 - intrauterinní období – plod je ohrožen zejm. hypoxií, poruchami růstu, vznikem malformací
 - porod – porodní asfyxie, porodní poranění
 - časně neonatální období – při poruchách adaptace na zevní prostředí, zejm. u nedonošených s nezralostí plic
- normální délka těhotenství je 38-42 týdnů
 - nedonošené děti – narozené před dokončením 37.týdne
 - přenášené dítě – narozené po 42. týdnu
- základní terminologie:
 - živě narozené dítě (novorozenec): má známky života, porodní hmotnost alespoň 500g (i méně pokud přežije více jak 24h)
 - porod mrtvě rozeného dítěte: neprojevuje známky života – dech, akce srdeční, aktivní pohyb svalstva, pulsace pupečníku, hmotnost 1000g a více
 - potrat (abortus): mrtvě narozený plod < 1000g, i živé dítě pod 500g – pokud nepřežije do 24h po porodu
- klasifikace dle zralosti
 - Fetus immaturus non vitalis – porod do 28.týdne gravidity, neschopný samostatného života, s hmotností do 1000g,
 - Fetus immaturus vitalis – obvykle mezi 29. a 37.týdnem, nedonošený, ale určitá schopnost samostatného života; hmotnost 1000-2500g
 - Fetus maturus – porod mezi 37.-42.týdnem, hmotnost 2500-4500g, měří kolem 50cm,
 - Fetus permaturus (přezrálý plod) – narozený po 42.týdnu gravidity, nad 4500g
- klasifikace úmrtnosti:
 - prenatalní smrt:
 - vzniká před porodem (mors intrauterina) nebo během porodu (mors intra partum)
 - nejsou přítomny žádné známky života (pohyby, akce srdeční, dýchání)
 - plíce jsou nevzdušné, rychle se rozvíjí macerace – plodová voda prostupuje odumřelé tkáně plodu (posmrtná difúze tekutin), které v důsledku hemolýzy získávají červenohnědé zbarvení
 - známky macerace jednoznačně svědčí pro intrauterinní smrt
 - 1. stupeň: kůže na povrchu bělavá, změkklá, cárovitě se odlupuje
 - 2. stupeň: pokročilá autolýza vnitřních orgánů, získávají tmavočervenou barvu; mozek nabývá kašovitě konzistence
 - 3 stupeň: dochází k rozvolnění vazivových ligament a kloubních spojů
 - perinatální úmrtnost:
 - mrtvě narozené děti + časná novorozenecká úmrtnost (do 1 týdne)
 - v ČR dlouhodobě pod 5‰

Patologie plodu před porodem

- porovnání hmotnosti plodu s gestačním věkem
 - eutrofický plod - hmotnost přiměřená věku
 - hypotrofický plod:
 - SGA (small for gestational age), IUGR (intrauterinní růstová retardace);
 - růst plodu zaostává za hodnotami obvyklými pro příslušný gestační věk
 - proporcionální hypotrofie – symetrická, s normálními tělesnými proporcemi, vzniká v časnější fázi těhotenství; příčiny genetické, vývojové vady, intrauterinní infekce
 - disproportionální hypotrofie – asymetrická, s nepoměrem tělesných částí (relativně větší hlava oproti tělu), vzniká v pozdní fázi těhotenství, při poruchách funkcí placenty, malnutrice matky
 - hypertrofický plod
 - LGA (large for gestational age)
 - abnormálně velké k danému věku
 - příčina – diabetes mellitus, obezita matky
- příčiny intrauterinních poruch plodu
 - ze strany plodu – metabolické vady, geneticky podmíněné poruchy, chromozomální aberace, vrozené malformace, vrozené nádory
 - ze strany matky – diabetes mellitus, preeklampsie, nikotin, alkohol, drogy, poruchy výživy, léky (thalidomid, vitamin A), androgenní hormony (virilizující nádory), cytostatika, radiace, věk matky
 - poruchy placenty – předčasné odloučení placenty, trombózy a infarkty placenty, placenta praevia,
 - poruchy pupečníku – normální délka 50cm, komplikace častěji u delšího – může se zauzlit (uzel pupečníku), omotat kolem částí plodu (krku, končetiny, trupu) a může dojít k jeho zaškrcení (strangulace). Dále různé anomálie – zvýšené vinutí cév, aplázie umbilikální arterie, poruchy úponu pupečníku
 - předčasná ruptura vaku plodových blan s odtokem plodové vody – umožní vnik infekce a vyvolání předčasného porodu, u jednovaječných dvojčat rozvoj fetofetální transfuze
 - intrauterinní infekce – ascendentní (možné i při porodu – adnatní pneumonie, kapavka, herpes simplex), hematogenní (transplacentární), TORCH

Intrauterinní infekce

- podle cesty přenosu se dělí na ascendentní a descendentní
- ascendentní
 - mnohem častější, většinou bakteriální
 - infekce se porodními cestami dostává na plodové obaly – vzniká chorioamnionitida, často hnisavá
 - plodová voda zkalená, obaly jsou překrvené, může být na nich patrný hnis
 - komplikací je ruptura plodových obalů a předčasný porod
 - zánět může přejít na pupečník (funisitida) se vznikem hnisavé vaskulitidy a hypoxie plodu
 - plod na hypoxii reflexně reaguje dýchacími pohyby a aspiruje infikovanou plodovou vodu – vzniká tzv. adnatní pneumonie
- hematogenní (transplacentární)
 - TORCH – toxoplasmóza, other (jiné viry a bakterie), rubeola, cytomegalovirus, herpesvirus
 - v závislosti na agens mohou být postiženy různé orgány (mozek, játra, plíce, myokard, oko)
 - typicky dochází k hydrocefalu a mikrocefalii, k mikroftalmii nebo srdečním vývojovým vadám
 - dále retardace růstu, fetální hydrops, předčasný porod
 - po porodu běžný opožděný psychomotorický vývoj

Fetální hydrops

- těžké edematózní prosáknutí plodu
- maximum podkožního edému v oblasti šíje (má tumoriformní vzhled – hygroma colli)
- imunitní fetální hydrops
 - způsobený inkompatibilitou krevních skupin matky a plodu
 - matka imunizovaná proti erytrocytům plodu tvoří protilátky, které se transplacentárně dostanou do plodu a způsobí hemolytickou anémii
 - dojde k selhání srdce, k hypoalbuminémii a následnému hydropsu
 - imunizace může být na různé složky krevních skupin, nejčastěji však u Rh- matky s plodem Rh+
 - fetální erytrocyty se dostávají do cirkulace matky zejm. během posledního trimestru, kdy je oslabena cytotrofoblastická bariéra, anebo přímo při porodu
 - dochází k imunizaci matky, nejdříve s tvorbou protilátek IgM (neprostoupí placentou), ohrožen je proto až další plod, kdy se produkují IgG, které již placentou prostoupí
 - IgG pak způsobují hemolýzu fetálních erytrocytů, zpočátku je kompenzována zvýšením krvevotvorby plodu (v játrech, slezině, uzlinách, ledvinách, plicích). Při progresi hemolýzy kompenzace přestane stačit, do krve se začnou vyplavovat nezralé elementy, anémie se prohlubuje, dochází k hypoxii orgánů a k srdečnímu selhání; v játrech se sníží produkce proteinů – vzniká hydrops kardiálního i onkotického původu
 - MA: plod anemický – bledý, hydropický, s hepatosplenomegalií. Často hemolytický ikterus. U plodů s nedostatečně vyvinou hematoencefalickou bariérou – jádrový ikterus (Kernikterus; přestup nekonjugovaného bilirubinu do šedé hmoty mozkové – zejm. bazálních ganglií – MA žlutá barva, nekróza neuronů, důsledky většinou fatální)
- neimunitní fetální hydrops
 - hydrops vzniká z mnoha neimunitních důvodů, nejč. poruchy srdce plodu, metabolické choroby, neimunitní anémie, fetofetální transfuze
 - vrozené vady srdeční se mohou projevovat samostatně, nebo jsou součástí syndromů s chromozomálními aberacemi – Downův, Edwardsův syndrom. U Turnerova syndromu se na vzniku hydropsu kromě srdeční vady podílí i vrozená porucha lymfatické drenáže, typicky s lokalizací na šíji (hygroma colli). Po vstřebání otoku po stranách krku přetrvává široká kožní řasa – pterygium colli
 - neimunitní anémie původu dědičného (α -talasémie) nebo infekčního (anémie po transplacentární infekci parvovirem B19)
 - fetofetální transfuze: nebezpečná komplikace u jednovaječných monochoriálních dvojčat, které sdílejí společnou placentu. Cirkulace obou plodů v ní může komunikovat drobnými anastomózami. Pokud převažují anastomózy s průtokem jedním směrem (tj. od jednoho z dvojčat ke druhému), dochází k fetofetální transfuzi. Donor s hypovolémií omezuje diurézu a rozvine oligohydramnion. Recipient s hypervolémií má naopak polyurii, polyhydramnion, hypertenzi se srdečním selháváním a může rozvinout hydrops. Dochází k asymetrickému růstu, recipient je větší, u donora je přítomna intrauterinní růstová retardace. Úmrtím jsou ohrožena oba dvojčata

Intrauterinní asfyxie (dušení)

- v důsledku nedostatku kyslíku u mrtvě narozeného plodu, jenž neprojevil žádné spontánní známky života a nepodařilo se ho zresuscitovat
- MA:
 - serózy s petechiemi, zejm. na pleuře, epikardu a pod pouzdrém thymu
 - vnitřní orgány překrvené, zejm. v plicích a ledvinách mohou být hemoragie
 - plíce nerozepjaté a nevzdušné (atelektáza)
 - mozek edematózní, s drobnými subependymálními hematomy, jejichž rupturou může vzniknout hemocefalus

- MI:
 - v plicích lze kromě atelektázy najít aspiraci plodové vody (drážděním nervových center při asfyxii se mohou objevit předčasné dýchací pohyby in utero). V alveolech je eozinofilní tekutina s obsahem amniálních i dlaždicových epitelů, někdy mázek nebo lanugo
 - podobně může dojít k předčasné střevní peristaltice a vyprázdněním smolky do plodové vody, což vede k jejímu nazelenalému zbarvení. V alveolech pak najdeme navíc mekoniová tělíska (aspirace mekonie)
 - při intrauterinní infekci plodové vody se může v plicích vyvinout adnatní pneumonie

Patologie plodu při porodu

Časný asfyktický syndrom (porodní asfyxie)

- asfyxie = kombinace hypoxie, hyperkapnie a metabolické acidózy, její příčinou je omezení či přerušení dodávky kyslíku do organismu
- nastává již několik minut po porodu (skóre podle Apgarové)
- může navazovat na intrauterinní asfyxii – projevuje se změnou srdečního rytmu plodu (brady-, tachykardie)
- nejvíce však spojen s těžkou nedonošeností a nezralostí plodu – plíce atelektatické – nezralost plicní tkáně s nedostatkem surfaktantu, nezralost dechového centra
- i při masivní aspiraci plodové vody, při aspiraci krve při porodu nebo při adnatní pneumonii
- příčiny porodní asfyxie na různých úrovních:
 - porod – komplikované, prodloužené porody, nadměrné kontrakce, vícečetná těhotenství
 - plod – i fyziologický porod je zátěží pro plody, které jsou patologické, zejm. hypoxické
 - pupečník – strangulace
 - placenta – abrupce placenty, rozsáhlé infarkty
 - matka – nízký arteriální tlak, šok, preeklampsie, útlm anestezií
- morfologie: obraz podobný intrauterinní asfyxii. Typické petechie na serózách (pleura, epikard), orgány překrvené, v alveolech známky aspirace plodové vody (dráždění dech. centra vyvolá předčasné dýchací pohyby)
- klinický obraz: vitalita a adaptabilita novorozence se hodnotí skórem podle Apgarové. Asfyktický novorozenec má skóre nízké – je na první pohled cyanotický, má poruchy dýchání, chabý tonus, poruchy srdeční akce. Metabolická acidóza s nízkým pH v pupečnickové krvi. V dalším průběhu vzniká multiorgánové selhávání (zejm. srdce a ledviny), při postižení CNS se rozvíjí neurologické poruchy – křeče, kóma
- Syndrom aspirace mekonie
 - předčasně se aktivuje střevní peristaltika a vyloučí se smolka do plodové vody
 - nejčastěji souvisí s hypoxií, dochází k tomu těsně před porodem nebo v průběhu porodu
 - aspirovaný materiál omezuje dýchání a prohlubuje hypoxii, mekonium navyše chemicky dráždí plicní tkáň, dochází k degradaci surfaktantu a k zánětu plic
 - morfologie: nazelenalé zbarvení plodové vody, obalů i plic plodu. MI se v alveolech prokáží tzv. mekoniové tělíska – hrudky žlutavě nazelenalé barvy
- Hypoxicko-ischemická encefalopatie
 - poškození mozku plodu hypoxií a ischemií
 - může vzniknout kdykoli v perinatálním období – před porodem (intrauterinní hypoxie), během porodu (porodní asfyxie), méně často i po porodu (při respiračním nebo kardiálním selhávání z různých příčin)
 - v mozku dochází postupně k edému, nekróze, gliové reakci a později k vzniku pseudocysty

- rozsah lézí v mozku závisí na délce a intenzitě hypoxie, a na citlivosti dané oblasti k hypoxii
- bílá hmota – poškozená převážně u nezralých plodů; vznik tzv. periventrikulárních leukomalacií.
- šedá hmota – u zralých plodů jsou na hypoxii nejcitlivější neurony mozkové kůry, zejm. III. a V. vrstvy, ve kterých vznikají laminární nekrózy, popř. může dojít i k nekrotickým v celé šířce kůry. Kromě kůry může být postižena i šedá hmota bazálních ganglií a mozkového kmene
- následky hojení
 - u menších lézí patrné drobné mikroskopické gliové jizvy; ulegyrie již odpovídá většímu postižení jizvením a atrofií, které je makroskopicky patrné jako zprohýbání a zúžení závitů
 - velká nekrotická ložiska se hojí vznikem pseudocysty. Pokud jsou rozsáhlá a vícečetná, celý mozek je prostoupen dutinami – tento stav se označuje jako multifokální cystická encefalopatie. Někdy může defekt penetrovat celou šíří hemisféry (porencefalie), případně může celá hemisféra chybět (nebo i obě) a místo ní je jen dutina krytá tenkou blankou (hydranencefalie)
- klinické důsledky: relativně častý výskyt s vysokou mortalitou. U přežívajících je to hlavní příčinou dětské mozkové obrny s motorickým postižením (spastické a dyskinetické příznaky, parézy). K dalším následkům patří mentální retardace a epilepsie; u lehčího postižení dochází k hyperkinetickým poruchám s nesoustředěností a hyperaktivitou

Porodní poranění

- hrozí především při abnormální poloze plodu, při porodech překotných i protrahovaných, při nepoměru mezi velikostí porodních cest a plodu, u plodů nedonošených jejichž tkáně jsou křehčí
- **Poranění měkkých pokrývek lebky**
 - caput succedaneum
 - nejčastější porodní trauma vůbec, běžně vzniká i při fyziologickém porodu (tzv. porodní nádor).
 - jde o edematózní prosáknutí podkoží kštice, často s krvavou příměsí (červené zbarvení nebo modřina). Je neostře ohraničené, lokalizované v místě nasedání hlavičky na porodní kanál, nejčastěji v oblasti temene.
 - po zmáčknutí prstem se v něm utvoří důlek (obdobně jako při podkožním edému v jiné lokalizaci)
 - rychle se spontánně vstřebá většinou během 1 dne.
 - subperiostální hematom (kefaloheatom)
 - je vždy omezen na příslušnou lební kost a nepřekračuje hranice švů
 - kůže nad ním není červeně zbarvená, na pohmat je pružný, po zmáčknutí se netvoří důlek
 - resorbuje se během několika týdnů
 - rovněž nemá větší klinický význam, je ale nutné vyloučit průvodní zlomeninu lebky
 - subgaleální hematom
 - vzácný rozsáhlý hematom, lokalizovaný mezi galea aponeurotica a periostem
 - krev se v tomto prostoru může šířit od horních okrajů orbit až do okcipitální oblasti
 - může být zdrojem významných krevních ztrát, vést k anemizaci a hyperbilirubinémii
- **Zlomeniny lebky**
 - vznikají při komplikovaných porodech, zejména instrumentálních
 - nejčastěji postihuje parietální kost, může být skryta pod kefalohematomem
 - šupiny lebeční kosti novorozence jsou pružné a někdy může dojít k jejich vpáčení, tzv. „ping-pongové“ fraktuře (připomínající otlak na míčku)
 - pokud nejsou zlomeniny rozsáhlé a spojené s nitrolebním krvácením, jejich prognóza je dobrá, mají tendenci k spontánnímu zahojení

– Intrakraniální krvácení

- extracerebrální krvácení (subarachnoidální i subdurální)
 - mohou souviset s posunem lebních šupin v oblasti švů při porodu, vznikají nejčastěji nad hemisférami natržením povrchových mozkových vén v blízkosti přechodu do splavu
 - masivní krvácení vzniká při natržení Galenovy žíly, dále dochází k rupturám splavů v duplikaturách tvrdé pleny, zejm. v oblasti tentoria. Masivní krvácení v této oblasti se propagují do subdurálních prostor zadní jámy lební s nebezpečím komprese mozkového kmene
- intraventrikulární krvácení
 - typicky u nezralých novorozenců, kteří v periventrikulární lokalizaci mají dosud přítomnou zárodečnou vrstvu (germinální matrix), která má velmi měkkou konzistenci. Germinální matrix je tvořena nezralými neuroblasty, které postupně vyžívají a migrují mimo tuto oblast.
 - matrix je náchylná ke krvácení, které při porodech způsobuje mechanismus nitrolební komprese a dekomprese s výkyvy cirkulace a hypoxie
 - vzniklý subependymální hematoma je od komory oddělený ependymem. Pokud dojde k jeho perforaci, krvácení přechází do postranní mozkové komory, šíří se dále komorovým systémem až do subarachnoidálních prostor (intraventrikulární krvácení, hemocefalus). Komory jsou dilatované, vyplněné hematoma. Dochází k nitrolební hypertenzi a průběh je většinou smrtelný
 - u hemoragií menšího rozsahu může organizující se hematoma s reaktivní gliózou v okolí vytvořit překážku v proudění mozkomíšního moku a vést k obstrukčnímu hydrocefalu

– Další porodní poranění

- paréza n. facialis: způsobena zhmožděním nervu, prognóza většinou dobrá, nervová vlákna mají tendenci časem zregenerovat a obnovit funkci
- fraktura klíční kosti: nejčastější porodní zlomenina, rychle se hojí, dobrá prognóza
- paréza plexus brachialis: s různým rozsahem postižení, většinou se zhojí bez následků
- subkapsulární hematoma jater: vzniká traumatem, s účastí asfyxie; při ruptuře je zdrojem krvácení (hemoperitoneum)

Patologie po porodu

Pozdní asfyktický syndrom (RDS, syndrom hyalinních membrán)

- pneumopatie vznikající v důsledku neschopnosti nezralé, event. hypoxií poškozené plicní tkáně produkovat a udržet surfaktant
- postihuje především nedonošené novorozence, z donošených jsou ohroženy děti diabetiček a děti porozené císařským řezem
- surfaktant je lipoprotein pokrývající povrch alveolů, vzniká v pneumocytech 2. typu. Obsahuje především lecitin a sfingomyelin. Snižuje povrchové napětí a usnadňuje rozepjetí alveolů při vdechu, zároveň brání jejich úplnému kolapsu při výdechu.
- produkce surfaktantu se výrazně zvyšuje po 35. týdnu gestace
- jeho syntéza je hormonálně regulovaná
 - pozitivně ji stimuluje zejména kortizol – proto některé stavy, které vedou k intrauterinnímu stresu paradoxně snižují riziko této choroby. Podobně působí thyroxin a samotný normální porod, což vysvětluje zvýšený výskyt RDS u dětí narozených císařským řezem
 - snižuje ji inzulin – ohroženy jsou děti diabetiček, i normálně donošené

- při nedostatku surfaktantu alveoly kolabují, na jejich rozepjetí je vyžadováno nepřiměřené úsilí, dýchání se tak stává namáhavým, plíce se nedokonale provzdušňují, vznikají rozsáhlé atelektázy.
- prohlubující se hypoxie vede k poškození alveolární výstelky a cévního endotelu, což má za následek zvýšenou propustnost kapilár pro únik plazmy do lumen alveolu.
- tekutina bohatá na fibrin se pak jako silně eozinofilní homogenní vrstva hromadí na stěně alveolů a místy jsou v ní přítomny i zbytky nekrotických alveolárních epitelů – vytváří se charakteristický obraz hyalinních membrán, které představují bariéru pro výměnu plynů
- prohlubuje se hyperkapnie a hypoxémie, jež dále zhoršují produkci surfaktantu, vzniká tak bludný kruh
- hyperkapnie a acidóza vyvolávají v plicích vazokonstrikci, při zvyšující se rezistenci v plicním řečišti se znovu otevírají fetální spojky (foramen ovale, arteriální dučej), navrací se fetální typ cirkulace a objevuje se cyanóza
- komplikace:
 - nasedající zánět plic
 - barotrauma křehkých dýchacích cest může vést ke vzniku intersticiálního emfyzému, prasknutím subpleurálních bublinek vzduchu vzniká pneumothorax
- prenatalně lze vyšetřit přítomnost surfaktantu v plodové vodě a případně urychlit jeho produkci kortikoidy; po porodu lze aplikovat exogenní surfaktant intratracheálně. Klasicky se využívá umělá plicní ventilace a oxygenoterapie, při dlouhodobém podávání ve vysokých koncentracích avšak způsobuje komplikace – v plicích bronchopulmonální dysplazii a v očích retinopatii
- bronchopulmonální dysplazie:
 - chronické poškození plic, má zčásti iatrogenní etiologii. Uplatňuje se jednak primární anoxické poškození tkáně, jednak umělá plicní ventilace s intermitentním pozitivním tlakem a dlouhá expozice vysoké koncentraci kyslíku (ty jsou však při léčbě RDS nezbytné)
 - vzniklé změny zahrnují hyperplazii a dlaždicobuněčnou metaplazii bronchiálního epitelu, peribronchiální a intersticiální fibrózu, vazivovou obliteraci některých bronchiolů i hyperexpanzi některých alveolů
 - u nejmenších nedonošenců je dále výrazně utlumena další diferenciace nezralé plicní tkáně, což vede k celkovému sníženému počtu alveolů
 - v nejtěžších případech může proces vyústit do rozsáhlé plicní fibrózy s voštinovitou strukturou tkáně
- retinopatie nedonošených:
 - rozvíjí se především se změnami v působení vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), který se uplatňuje při angiogenezi
 - rozvíjí se ve dvou fázích – při nasazení léčby a pak při jejím vysazení
 - během fetálního vývoje fyziologicky probíhá vaskularizace sítnice postupně z centra do periferie, do úseků s nižší hladinou kyslíku, která tento proces reguluje
 - 1. fáze: výrazné zvýšení koncentrace kyslíku při nástupu léčby způsobuje v retině zástavu nedokončené vaskularizace (množství VEGF se hyperoxií sníží)
 - 2. fáze: návrat k normální atmosférické ventilaci znamená ve srovnání s obdobím hyperoxie relativní hypoxii, což stimuluje zvýšenou tvorbu VEGF, a tím je indukována neovaskularizace retiny
 - tato neovaskularizace je provázena jizvením s tvorbou fibrotizovaných pruhů a membrán, které mohou způsobit odchlípení sítnice a těžké poruchy zraku, až jeho úplnou ztrátu

Nekrotizující enterokolitida

- závažná choroba především nezralých novorozenců
- etiologie s největší pravděpodobností multifaktoriální:
 - intestinální ischemie – buď generalizovaná hypoperfuze (asfyxie), nebo selektivní redukce krevního průtoku ve střevě v zájmu zachování oxygenace životně důležitých orgánů
 - zahájení perorální výživy, osídlení střevními bakteriemi – poškození nedostatečně vyvinuté slizniční bariéry
- postižení je segmentální, nejčastěji zasaženo terminální ileum, caecum, a ascendentní colon
- MA: střevo je distendované, překrvené, nabývá až gangrenózního vzhledu. Snadno perforuje, což vede k rozvoji peritonitidy
- MI: nekróza slizniční vrstvy nebo transmurně celé střevní stěny; přítomnost ulcerací i s koloniemi bakterií
- klinický průběh: nafouklé břicho, krvavá stolice. Bakterie mohou intramurně produkovat objemné bubliny plynu, které tvoří charakteristický nález na zobrazovacích metodách (pneumatosis intestinalis)
- vysoká mortalita, často vyžaduje chirurgickou resekci nekrotického úseku

Umbilikální sepse

- při nesterilním ošetření pupečního pahýlu, dnes se téměř nevyskytuje
- zánětlivé změny se projeví zarudnutím a edémem měkkých tkání pupku – omfalitida
- přechod infekce na peritoneum vede k rozvoji hnisavé peritonitidy
- prostupem zánětu na stěnu pupečnickových cév vzniká k hnisavá trombarteriitida a tromboflebitida
- v současnosti vzniká tromboflebitida umbilikální vény a umbilikální sepse při katetrizaci pupečnickové žíly, zejm. po delší dobu

Hemoragická nemoc novorozence

- souvisí s fyziologicky sníženou hladinou vit. K (nezbytný pro koag. faktory II, VII, IX, X)
- v prvních dnech po narození hemoragická diatéza s krvácením do různých orgánů a tkání, zejm. do GIT, kůže a CNS
- predispozice – chybění střevní bakteriální flóry, nezralost jater

Syndrom náhlého úmrtí dítěte (SIDS – sudden infant death syndrome)

- náhlé úmrtí dítěte do jednoho roku bez vysvětlitelné příčiny
- v ČR incidence kolem 20/100 000 porodů
- tzv. postýlková smrt – jde totiž typicky o smrt v nočních hodinách, častěji v spánku na břiše
- statisticky významné rizikové faktory:
 - často předčasně narozené děti
 - častěji chlapci, věk 2-4 měsíců
 - spíše v zimě
 - úmrtí často předchází banální infekce horních cest dýchacích
 - častěji děti mladších matek, ze sociálně slabších rodin
- prevence: zamezit dalším rizikovým faktorům - spánku na břiše, společnému spánku s matkou, přetopené místnosti, příliš měkká podložka na spaní, kouření matek během těhotenství, spánek v zakouřeném prostředí, abúzus alkoholu a drog u rodičů
- morfologie: většinou drobné petechie na pozdrů thymu a serózách (pleura, epikard). Nález není charakteristický, úkolem pitvy je vyloučit jiné příčiny smrti, SIDS je diagnosis per exclusionem

35. Diabetes mellitus

- diabetes mellitus je chronické onemocnění, které vzniká v důsledku absolutního či relativního nedostatku inzulínu
- glukóza u diabetu není optimálně transportována z krve do buněk a přetrvává v extracelulární tekutině – hlavním projevem je chronická hyperglykemie, která je zároveň hlavním faktorem rozvoje komplikací
- pro všechny typy diabetu platí, že k rozvoji hyperglykemie mohou vést dvě situace:
 - nedostatečná produkce inzulínu (absolutní či relativní inzulínopenie – dysfunkce β -buněk)
 - nedostatečný efekt inzulínu ve tkáních – periferní rezistence k inzulínu

Fyziologie inzulínu a glukózy

- glukóza
 - glukóza v extracelulárních tekutinách pochází buď z potravy, nebo je uvolňována z jater či ledvin (glykogenolýza deponovaného glykogenu, nebo glukoneogeneze z nesacharidových zdrojů)
 - v období po jídle (postprandiálně) je její hlavním zdrojem potrava, po 5h hladovění začíná tuto funkci přebírat produkce a uvolňování vlastní glukózy
- účinek inzulínu:
 - umožnění vstupu glukózy do buněk – inzulín-dependentní GLUT4 transportéry glukózy v svalových buňkách a adipocytech
 - v hepatocytech blokuje glukoneogenezi
 - inhibice lipolýzy – po jídle má organismus dostatek energie z jídla, šetří energii uloženou v tuku
 - podporuje proteosyntézu (anabolický efekt)
 - prostřednictvím IGF1 je silným růstovým faktorem pro buňky
- sekrece inzulínu z β -buněk Langerhansových ostrůvků probíhá ve dvou fázích
 - *bazální sekrece* – asi polovina z celkového denního inzulínu je trvale uvolňována průběžně během dne
 - *postprandiální sekrece* – po stimulaci jídlem

Typy diabetu

- diabetes mellitus není jednou chorobou, ale spíše heterogenní skupinou onemocnění, která má společného jmenovatele – hyperglykémii
 - normální glykemie nalačno: 3,4 – 5,6 mmol/l
- prediabetes – zahrnuje dvě skupiny mírnějších poruch, tzv. hraniční poruchy glukózové homeostázy
 - porušená glukózová tolerance (IGT = impaired glucose tolerance) – je zvýšena glykemie po zátěži glukózou, ale nedosáhne hodnot diagnostických pro diabetes
 - zvýšená glykemie nalačno (IFG = impaired fasting glucose)
- diabetes mellitus – současná klasifikace zahrnuje 4 skupiny diabetu:
 - DM 1. typu (asi 10% případů) – charakterizovaný absolutním nedostatkem inzulínu, způsobeným destrukcí β -buněk pankreatických ostrůvků, většinou na autoimunitním podkladě. Pacienti jsou závislí na léčbě inzulínem
 - DM 2. typu (80-90%) – vzniká díky progresivní poruše v sekreci inzulínu na pozadí inzulínové rezistence (tj. poruchy působení inzulínu v cílových tkáních)
 - Ostatní specifické typy diabetu
 - tzv. monogenní diabetes – zahrnuje několik desítek geneticky podmíněných syndromů vedoucích k hyperglykémii, nejčastěji mutace genů ovlivňujících funkci β -buněk, nebo jeho účinek v periferních tkáních

- tzv. sekundární diabetes – stavy, kdy je DM způsoben chorobami jiných orgánů než endokrinního pankreatu
 - onemocnění exokrinního pankreatu, zejm. chronická pankreatitida, cystická fibróza
 - různé endokrinopatie – např. Cushingův syndrom, akromegalie
 - infekční choroby se sekundární destrukcí β -buněk – např. cytomegaloviry, coxsackie B
 - DM vyvolán léky nebo některými chemikáliemi
- Gestační diabetes – vyvolán přechodným nárůstem periferní inzulínové rezistence v graviditě, po porodu by měl zcela vymizet

Diabetes mellitus 1. typu

- patogeneze: destrukce β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, což vede k absolutnímu deficitu inzulínu v organismu
- zničeny většinou autoimunitním zánětem – tzv. autoimunitní inzulitidou
- za iniciační spouštěcí mechanismus jsou považovány různé virové infekce – coxsackie B, viry příušnic, spalniček, možná i chřipky a parainfluenzy. Autoimunitní zánět pravděpodobně vzniká na podkladě zkřížené reakce proti virovým antigenům
- dále byly u pacientů s DM1 popsány změny střevního mikrobiomu ve smyslu jeho menší diverzity a větší nestability
- vlastní zánět je zprostředkovaný převážně T-lymfocyty (zejm. CD8+ cytotoxickými buňkami, v menší míře CD4+ buňky a makrofágy)
- v séru detekovatelné autoprotilátky proti glutamátdekarboxyláze (GADA), tyrosinofosfatáze (IA2) a proti inzulínu (IAA). Jsou prokazatelné ještě před manifestací diabetu.
- je nutná také genetická predispozice – asociace s HLA DR3 a DR4
- může se vyskytnout kdykoliv v průběhu života
- klinický průběh:
 - autoimunitní inzulitida probíhá několik měsíců nebo roků před manifestací diabetu, první projevy se objevují, pokud se sníží počet β -buněk na 10-20% původního množství
 - hyperglykemie vede k osmotické diuréze, vzniká polyurie, redukuje se objem extracelulární tekutiny, rozvíjí se dehydratace s pocitem žízně a následnou polydipsií
 - nedostatek inzulínu nestačí blokovat lipolýzu, mastné kyseliny jsou zvýšeně uvolňovány z tukové tkáně a transportovány do jater. Přítomnost ketokyselin ze zvýšené lipolýzy vede k metabolické acidóze – ketoacidóze. V dechu může být cítit aceton – foetor acetonaemicus.
 - při prohloubené acidóze dochází ke stimulaci dech. centra v oblongatě, dechová frekvence se zvyšuje a dechy se prohlubují – tzv. Kussmaulovo dýchání.
- morfolgie: v pankreatu nekonstatní změny bez dg. hodnoty; nejcharakterističtější časnou lézí je lymfocytární infiltrace Langerhansových ostrůvků (autoimunitní inzulitida). Při chronické zánětu dochází k depleci β -buněk a k numerické atrofii Langerhansových ostrůvků. Na rozdíl od DM 2. typu nedochází k tvorbě amyloidu.
- terapie: substituce inzulínu humánními inzuliny, nebo inzulinovými analogy. Potřeba bazální sekrece se zajišťuje střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulinem, dále je přidáván preprandiální rychle působící inzulin.
- LADA (latent autoimmune diabetes in the adults): pozvolný a mírný průběh autoimunitně podmíněné destrukce β -buněk v dospělosti; zpočátku podezření na DM 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu

- vzniká spolupůsobením 2 faktorů:
 - rezistence periferních buněk na inzulin
 - dysfunkce β -buněk (nedostatečná postprandiální sekrece inzulinu vyčerpanými β -buněkami)
- DM 2. typu je značně závislý na způsobu života, závisí také na genetických predispozicích
- dominantním metabolickým rysem je snížená odpověď (až rezistence) periferních tkání na inzulin.
 - má přímou spojitost nadváhou nebo obezitou, v riziku jsou zejména jedinci s tzv. androidním (viscerálním, centrálním) typem obezity. Tuková tkáň je významný aktivní prvek, který se svými metabolickými i hormonálními produkty podílí na regulaci metabolismu (prostřednictvím leptinů, rezistinů, adiponektinů)
- v důsledku inzulinové rezistence dochází ke sníženému příjmu glukózy zejména kosterními svaly (svalstvo zodpovídá za odsun 60-80% glukózy z krve), což vede k rozvoji hyperglykémie
- zároveň vzniká kompenzatorní hyperinzulinémie, která zpočátku udržuje homeostázu glukózového metabolismu
- hyperinzulinémie pravděpodobně ovlivněním aktivity sympato-adrenálního systému napomáhá zvýšení hladiny triglyceridů, nízké hladině HDL a hypertenzi. Tento soubor projevů se společně s inzulinovou rezistencí nazývá metabolický syndrom
- dlouhodobá hyperinzulinémie řadou molekulárních mechanismů vede ke snížení počtu periferních inzulinových receptorů. Dochází tak postupně k rozvoji relativního nedostatku inzulinu, ačkoli jsou zpočátku koncentrace inzulinu v cirkulaci vysoké
- zvyšuje se hladina volných mastných kyselin (FFA – free fatty acids), které se dále podílejí na rozvoji inzulinové rezistence – vstupují do svalových buněk, v nichž jednak aktivují tvorbu reaktivních forem kyslíku, jednak aktivací proteinkinázy C vedou k abnormální fosforylaci inzulinového receptoru = důsledkem je inhibice receptorové signalizační kaskády a tedy snížení transportu glukózy do inzulin-dependentních buněk.
- FFA jsou současně toxické pro β -buňky (tzv. lipotoxicita)
- dysfunkce β -buněk:
 - inzulinová rezistence klade na β -buňky zvýšené sekreční nároky, nejsou ji schopny kompenzovat dlouhodobě
 - glukotoxický efekt glukózy: chronicky zvýšená koncentrace glukózy vyvolává zhoršenou sekreční odpověď β -buněk
 - dalším faktorem, který může vést k poruše β -buněk jsou depozita amyloidu, který se v ostrůvcích dlouhodobě formuje
 - všechny tyto děje (společně s lipotoxicitou FFA) se později projeví úbytkem β -buněk, většinou na podkladě apoptózy, a sekreční kapacita β -buněk tak definitivně selhává
- klinický průběh: onemocnění se rozvíjí pozvolna, hyperglykemie či glykosurie mohou být nalezeny náhodně při jiném vyšetření u zcela asymptomatických osob, někdy se DM 2. typu diagnostikuje až při komplikacích (neuropatie, retinopatie)
- morfolgie: obdobně jako u DM 1. typu jsou morfologické změny nekonstantní a nediagnostické. Nebývají známky inzulitidy, numerická atrofie Langerhansových ostrůvků nebývá tak výrazná jako u DM 1. typu. U části pacientů lze v ostrůvcích pankreatu detekovat depozita amyloidu (tvoří ho amylin, polypeptid secernovaný β -buněkami společně s inzulinem).
- terapie:
 - léčba hyperglykemie zahrnuje i léčbu hypertenze, dyslipidémie a obezity, důraz se klade na nefarmakologická dietní a režimová opatření.
 - perorální antidiabetika – buď zvyšují sekreci vlastního inzulinu (deriváty sulfonylurey, nebo glinidy), nebo zvyšují citlivost tkání k vlastnímu inzulinu a blokují glukoneogenezi v játrech (biguanidy – metformin)
 - léky, které působí na jaderných receptorech svalových a tukových buněk a snižují inzulinovou rezistenci (glitazony)
 - antidiabetika založena na inkretinovém efektu – endogenní stimulaci β -buněk k vyšší produkci inzulinu

Monogenní diabetes

- až 5% diabetu vzniká vrozenou mutací některého z genů, jejichž proteinové produkty hrají důležitou roli při syntéze či při uvolňování inzulínu, nebo ovlivňují účinek inzulínu v periferních tkáních
- tyto formy diabetu často nejsou životně závislé na inzulínu (na rozdíl od DM 1. typu)
- **Novorozenecký diabetes**
 - vzniká těžkou poruchou sekrece inzulínu do půl roku věku
 - asi 2/3 případů lze geneticky objasnit jako vrozený defekt některé podjednotky sulfonylureového receptoru β -buněk
 - velkou část těchto poruch lze léčit deriváty sulfonylurey, které jsou jinak běžnými léky v terapii DM 2. typu, není třeba injekční inzulín
- **MODY diabetes**
 - MODY (maturity onset diabetes of the young) – diabetes dospělého typu objevující se u mladých
 - diabetes s AD typem dědičnosti, časným začátkem
 - vyvolán různými genetickými defekty β -buněk pankreatu - v současnosti známo 14 genů, jejichž mutace mohou MODY způsobovat
 - jednotlivé typy se liší ve věku při manifestaci, tíži symptomů, terapii i prognózou
 - glukokinázový diabetes:
 - nejčastěji diagnostikovaný monogenní diabetes
 - mutace genu kódujícího glukokinázu, která je senzorem β -buněk pro glukózu
 - β -buňky zahajují sekreci inzulínu až při vyšších glykemiích než je fyziologické
 - pacienti mají trvalou mírnou hyperglykémii, kterou však většinou není nutné léčit
 - HNF diabetes:
 - mutace v genech pro transkripční faktory β -buněk – diabetes transkripčních faktorů (HNF – hepatocytární nukleární faktor)
 - závažnější forma monogenního diabetu s velkým rizikem chronických diabetických komplikací, nutnost farmakologické léčby

Akutní metabolické komplikace

- v průběhu onemocnění se může rozvinout několik život ohrožujících akutních komplikací
- před objevem inzulínu byla akutní dekompenzace diabetu (ketoacidotické nebo hyperosmolární koma) hlavní příčinou úmrtí diabetiků 1. typu
- po objevu inzulínu se objevila další poměrně častá komplikace – hypoglykémie, nežádoucím účinkem léčby některými antidiabetiky může být rozvoj laktátové acidózy
- **Diabetická ketoacidóza**
 - může se rozvinout jako akutní komplikace ketogeneze při významnějším deficitu inzulínu (hlavně u DM 1. typu) a může být jedním z prvních příznaků rozvoje onemocnění
 - podkladem pro vznik metabolické acidózy je vystupňovaná tvorba ketolátů v játrech – významný nedostatek inzulínu totiž nestačí inhibovat lipolýzu, mastné kyseliny jsou pak zvýšenou měrou uvolňovány z tukové tkáně do krevního oběhu a transportovány do jater, kde jsou oxidovány v mitochondriích na ketolátky
 - konečný produkt oxidace mastných kyselin – acetylkoenzym A, není využíván v citrátovém cyklu, ale

kondenzací jeho molekul vznikají silné organické kyseliny – acetoacetát a 3-hydroxybutyrát

- hyperglykemie je příčinou vystupňované osmotické diurézy vedoucí k hypovolémii a extrémní dehydrataci pacienta, která společně s těžkou metabolickou acidózou vede ke kómatu
- přítomna je rovněž minerálová dysbalance – výrazný deficit K^+ , který je laboratorně maskován přestupem z ICT do ECT
- bez terapeutického zásahu dochází ke smrti
- v minulosti nejčastější příčinou úmrtí diabetiků do 20 let
- ke ketoacidóze dnes dochází jen při závažných režimových chybách, či výrazné hyperglykemii, která může vzniknout v rámci akutních situací (těžší infekce, úrazy, chir. zákroky – vyplavování stres. hormonů zvyšujících glykemii)
- klinický projev:
 - hyperglykemie vede ke glykosurii, osmotické diuréze, těžké dehydrataci (polyurie, polydypsie, hypotenze)
 - dehydratace vede k hyperosmolaritě plazmy, která může vést k poruše vědomí až kómě (hyperglykemické ketoacidotické kóma)
 - ketonémie vede k metabolické acidóze – hyperventilace, zvracení, bolesti břicha, Kussmaulovo acidotické dýchání
 - acetonemický pach dechu – vydechování acetonu, který vzniká spontánní dekarboxylací acetoacetátu

– Hyperosmolární syndrom

- hyperosmolární (neketoacidotický) syndrom je akutní komplikací především DM 2. typu
- extrémní hyperglykemie (až 50 mmol/l) s těžkou dehydratací a hyperosmolaritou plazmy, s rizikem vzniku prerenálního selhání ledvin a s poruchami vědomí
- ketoacidóza není přítomna, protože deficit inzulinu je pouze relativní a zbytková inzulinová sekrece dostičkuje k zablokování vzniku ketogeneze v tukové tkáni a játrech
- klinický projev:
 - plně rozvinutému syndromu předchází různě dlouhé období žízně a polyurie s postupnou dehydratací a různými poruchami vědomí.
 - terminálně je pacient v kómatu (hyperosmolární neketoacidotické kóma)
 - v období před tím bývá somnolentní, mohou se objevit křeče nebo jiné neurologické příznaky
 - snížený turgor kůže, suché lepkavé sliznice v důsledku dehydratace; dochází k tachykardii a arteriální hypotenzi, což může vést do oběhového selhání
 - smrtnost i při adekvátní terapii vysoká, i více než 50%

– Hypoglykemie

- nežádoucí komplikací léčby diabetiků, zejména DM 1. typu
- vzniká nerovnováhou mezi příjmem sacharidů a hypoglykemizující léčbou (inzulin)
- asi 30% diabetiků léčených inzulinem prodělá alespoň jednou v životě hypoglykemické kóma, dnes však jen vzácně smrtelné následky
- klinické projevy:
 - zpočátku zvýšená aktivita sympatiku – neklid, třes, pocení, tachykardie, pocit hladu, příp. psychické změny se zvýšenou agresivitou
 - dále symptomy z porušené funkce CNS – pokles psychomotorických funkcí, poruchy vědomí až kóma (při něm přítomny i křeče)
 - v extrémním případě vede až ke smrti

– Laktátová acidóza

- vzácnější; zejména u pacientů s DM 2. typu léčených perorálními antidiabetiky na bázi biguanidů
- začíná často nespecifickými příznaky – celková nevolnost, zvracení; časně se přidružují dezorientace, oběhová nestabilita a hyperventilace
- pokud není včas rozpoznána, rozvíjí se těžká alterace celkového stavu, metabolická acidóza se vzestupem laktátu
- smrtelnost kolem 50% i přes komplexní péči

Chronické komplikace

- hlavním problémem dlouhodobé léčbou nekompenzované hyperglykemie je rozvoj závažných komplikací
- chronické komplikace diabetu se tradičně člení do několika skupin:
 - specifické komplikace DM – přímý důsledek dlouhodobé hyperglykemie (tj. vznikají jen u diabetiků). Dochází k změnám struktury a funkce pojivových tkání; změny ve struktuře stěny cév v mikrocirkulaci (diabetická mikroangiopatie) jsou podkladem diabetické retinopatie, nefropatie a neuropatie
 - nespecifické komplikace DM – nejsou specifické jen pro diabetiky, objevují se u nich ale častěji a výrazněji. Patří sem diabetická makroangiopatie, což je synonymum pro akcelerovaný rozvoj aterosklerózy. Ta vede k projevům ischemické choroby srdeční, k cévním mozkovým příhodám a k ischemické chorobě dolních končetin
 - diabetici mají sklon k infekcím – zejména močových cest, pyodermiím či mykózám
 - diabetická noha – typická chronická komplikace špatně léčeného diabetu, v její patogenezi se uplatňuje hned několik z výše uvedených mechanismů
- hlavním patogenetickým faktorem je toxický efekt dlouhodobé hyperglykemie
- v současnosti známy tři metabolické pochody, kterými se projevuje glukotoxický efekt hyperglykemie:
 - neenzymatická glykosylace proteinů - mění vlastnosti proteinů, hlavní příčina cévních změn při diabetu, neboť významně postižuje pojivovou tkáň (ztluštění bazální membrány cév, akcelerace aterogeneze)
 - aktivace polyolové cesty - postižení čočky a nervů, glukóza se v těchto tkáních mění na sorbitol, který osmoticky nasává vodu do těchto tkání a působí jejich změny; zvyšuje se jejich citlivost k oxid. stresu
 - aktivace proteinkinázy C
- neenzymatická glykosylace proteinů:
 - glukóza se při dlouhodobé hyperglykemii kovalentně váže na aminoskupiny různých intracelulárních a extracelulárních proteinů.
 - Iničiální produkty (tzv. Schiffovy báze) jsou labilní a rychle disociují, postupem času ale vznikají stabilní a ireverzibilní komplexy – AGE (konečné produkty pokročilé glykosylace), které trvale mění strukturu i funkci postižených proteinů
 - AGE se vážou na specifické receptory (RAGE) exprimované několika typy buněk, následná aktivace jejich signalizačních kaskád vede k několika následkům:
 - makrofágy v intimě cév zvýšeně produkují různé cytokiny a růstové faktory
 - endotelové buňky začnou generovat volné kyslíkové radikály
 - zvyšuje se prokoagulační aktivita endotelových buněk a makrofágů
 - hladkosvalové buňky cévní stěny zvýšeně proliferují a syntetizují extracelulární matrix – ta dokáže vychytávat a zadržovat LDL, což vede k akceleraci aterogeneze
 - AGE dokážou zesíťovat různé proteiny extracelulární matrix nefyziologickými meziproteinovými vazbami, což vede k postupnému ztlušťování bazálních membrán arterií a kapilár
 - neenzymatická glykosylace proteinů nitrooční čočky akceleruje rozvoj šedého zákalu

- glykosylovaný hemoglobin – využívá se k monitorování kompenzace diabetu, vzhledem k životnímu cyklu erytrocytů vypovídá o hladinách glykemie v průběhu 90-120 dní
- aktivace polyolové cesty:
 - v buňkách, ve kterých není transport glukózy závislý na inzulinu (Schwannovy buňky, buňky oční čočky, ledviny, cévy), dochází při diabetu k intracelulární hyperglykemii a intracelulárnímu edému
 - glukóza je v těchto buňkách metabolizována na sorbitol (polyol), případně na fruktózu. Tato reakce využívá jako kofaktor NADPH, který je zároveň nutný při regeneraci redukováného glutationu, což je významný antioxidační reaktant
 - porucha regenerace redukováného glutationu vede ke zvýšené náchylnosti buněk k poškození oxidativním stresem
 - akumulace sorbitolu a fruktózy má osmotické účinky, způsobuje prostup vody do buňky, její edém a destrukci
- aktivace proteinkinázy C (PKC)
 - hyperglykemie v buňkách stimuluje produkci diacylglycerolu a tím spouští aktivaci PKC
 - aktivace PKC je klíčová pro zvýšení exprese různých proangiogenních molekul (zejm. VEGF), které se podílejí např. na novotvorbě cév při diabetické retinopatii.
 - dále vznikají profibrogenní molekuly, zejména TGF- β , které způsobují patologicky zvýšenou tvorbu molekul extracelulární matrix a bazálních membrán
 - přispívá k oxidativnímu stresu zvýšením aktivity NADPH oxidázy
- hyperglykemie dále zvyšuje riziko vaskulárních změn také působením na hemokoagulační systém – zvyšuje agregaci destiček, snižuje fibrinolytickou aktivitu plazmy – vzniká prokoagulační stav

Specifické komplikace diabetu

- jsou způsobeny změnami na úrovni tkáňové mikrocirkulace – diabetická mikroangiopatie
- ztlustění bazálních membrán drobných cév a kapilár, což vede k poruše jejich funkce
- **Diabetická nefropatie**
 - asi u 30% pacientů po 20 letech trvání DM, nejčastější příčina chronického renálního selhání
 - na poškození se podílí jak mikroangiopatie glomerulárních kapilár, tak makroangiopatie na větších cévách
 - větší arterie – ateroskleróza a vaskulární atrofie ledvin
 - glomeruly – diabetická glomeruloskleróza
 - arterioly – hyalinní ateroskleróza aferentních i eferentních arteriol glomerulu
 - intersticiium – atrofie tubulů a fibrotizace
 - zvýšené riziko pyelonefritidy
 - typickým časným projevem je mikroalbuminurie, která progreduje v proteinurii, může vyústit až do nefrotického syndromu
 - konečným stadiem je chronické selhání ledvin s nutností dialýzy nebo transplantace
- **Diabetická retinopatie**
 - asi u 90% pacientů po 30 letech DM, nejčastější příčina slepoty v dospělém věku
 - rozeznávají se 2 typy retinopatie: neproliferativní a proliferativní
 - neproliferativní:
 - vznikají v důsledku oslabení cévní stěny, mikroangiopatie sítnice
 - degenerace pericytů, částečný zánik endotelových buněk
 - vznikají mikroaneuryzmata arteriol, vznik trombů a okluze cév
 - tečkovité hemoragie v hlubších vrstvách sítnice (vznikají diapedezí erytrocytů)
 - mikroinfarkty sítnice ve vrstvě nervových vláken. Skotomy (výpadky částí zorného pole) způsobeny degenerativními změnami nervových vláken a gangliových buněk

- proliferativní:
 - dlouhodobá těžká ischemie a chronická hypoxie vedou k sekreci angiogenních faktorů buňkami sítnice, což vede k novotvorbě cév a fibrotizaci
 - novotvořené cévy jsou fragilní a mají tendenci krvácet – hemoragie do sklivce
 - fibrovaskulární a gliová tkáň stahuje a smršťuje sítnici – to zapříčiňuje odchlípení sítnice od pigmentového epitelu

– Diabetická neuropatie

- k poškození axonů i Schwannových buněk dochází částečně z vaskulárních příčin při mikroangiopatii, částečně kvůli změněnému metabolismu buněk periferních nervů při chronické hyperglykemii
- vzniklé AGE v nervových vláknech interferují s funkcí řady proteinů a vedou k axonální degeneraci
- intracelulární hyperglykemie ve Schwannových buňkách způsobuje jejich zvýšenou osmolaritu s intracelulárním edémem a aktivací polyolové cesty, na jejímž konci je poškození Schwannovy buňky volnými kyslíkovými radikály
- může mít senzitivní, motorický i vegetativní charakter:
 - senzomotorická neuropatie: nejčastější forma, senzitivní nervy bývají poškozeny více než motorické. Klinicky dominují parestázie, dysestázie, poruchy vnímání bolesti. Typické jsou noční neuropatické bolesti zejména na dolních končetinách. Při poškození motorických nervů se rozvíjí svalová atrofie
 - autonomní neuropatie: způsobují množství funkčních poruch
 - kardiovaskulární systém – srdeční arytmie, bezbolestný průběh IM, posturální hypotenze
 - GIT – zhoršená evakuace žaludku, změna frekvence defekace, zhoršené vyprazdňování žlučníku (stáza žluči)
 - urogenitální systém – zpomaluje se vyprazdňování močového měchýře (zvýšené riziko infekce močových cest), erektilní dysfunkce

Nespecifické komplikace diabetu

- jejich podkladem je akcelerace aterosklerózy – diabetická makroangiopatie
- komplikace aterosklerózy se neliší od nediabetiků – ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin
- incidence aterosklerózy je u diabetiků vyšší a klinická manifestace časnější a výraznější
- k akceleraci aterosklerózy vede jak vlastní diabetes s glykosylací a glykoxidací lipoproteinů, tak současně častá hypertenze a dyslipidémie

– Diabetická noha

- syndrom diabetické nohy definován jako ulcerace nebo destrukce tkání na nohou (distálně od kotníku) u diabetiků v důsledku infekcí, diabetické neuropatie a ischemické choroby dolních končetin
- vzniká především v důsledku diabetické neuropatie na tonus svalstva udržujícího nožní klenbu. V důsledku toho dojde k poklesu klenby a ke zvýšení tlaku zejména hlavic metatarsů proti podložce; prsty nohou se dostávají do drápovitého postavení
- významně se uplatňuje i hypostézie s vyšším rizikem nerozpoznání traumatu
- k ischemizaci přispívá jak diabetická makroangiopatie (ischemická choroba dolních končetin), tak porucha mikrocirkulace způsobená diabetickou mikroangiopatií postihující vasa nervorum
- na místech, kde kosti tlačí na ztenčenou kůži, se vytvářejí otlaky a posléze ulcerace. Ty jsou často hluboké, zasahující až ke kostem, což často způsobuje přestup infekce do kosti s rozvojem osteomyelitidy
- důsledkem je flegmóna až gangréna prstů či celých akrálních částí končetin
- v pokročilých stádiích nevyhnutelná amputace dolní končetiny různého rozsahu

Tab. 7.3. Postižení orgánových systémů u diabetu

Orgány a tkáň	Poškození
cévní systém	ztluštění cévních bazálních membrán, okluzivní ateroskleróza dolních končetin
srdce	koronární ateroskleróza
oko – sítnice	mikroaneuryzmata, krvácení, exsudace/edém, proliferace – diabetická retinopatie
oko – čočka	katarakta
střevo	autonomní dysfunkce, malabsorpční syndrom
periferní nervy	fokální demyelinizace, diabetická polyneuropatie
ledvina	Kimmelstielova-Wilsonova glomeruloskleróza, nekrotizující papilitida (a pyelonefritida)

36. Patologie kostí

Metabolické poruchy kostí

Rachitis/osteomalacie

- rachitis (křivice) a osteomalacie (měknutí kostí) patří do skupiny metabolických kostních chorob jejichž podstatou je porušená mineralizace kostní tkáně.
- Rachitis:
 - v klasické podobě vzniká jako hypovitaminóza nebo avitaminóza D u dětí v období růstu skeletu – porucha mineralizačního procesu v místech kde probíhá enchondrální, endostální a periostální osifikace.
 - proces enchondrální osifikace prakticky zcela dezorganizován. Buňky chrupavky proliferují normálně, ale nedochází k provizornímu zvápenatění základní chrupavčité hmoty. Chrupavka zasahuje i do oblastí, kde již měla být nahrazena kostní tkání. Ta se tvoří jen v malé míře, a navíc má pouze charakter nemineralizovaného osteoidu
 - projevy:
 - měknutí lebky (craniotabes rhachitica) spojené s opožděným uzavíráním švů, následkem je vznik deformit (caput quadratum)
 - deformity hrudníku - ptačí nebo nálevkovitý hrudník
 - zduření kostochondrálního spojení (rachitický růženec)
 - předozadně oploštělá pánev
 - deformity dlouhých kostí - coxa et genua vara et valga
 - pozdní erupce zubů, zvýšená kazivost
 - podání vitaminu D vede k obnovení normální mineralizace (deformity již vzniklé, ale spíše zůstávají)
- Osteomalacie
 - pouze u dospělých – ztráta pevnosti kostní tkáně v důsledku její demineralizace
 - MA: kosti ohebné (u pokročilých forem až možné krájet nožem), deformace skeletu jako vpáčený hrudník, kyfoskolióza, předozadní oploštění pánve, rybí obratle...
 - na RTG tzv. Looserovy zóny = připomínají fraktury (tzv. pseudofraktury)
 - MI: normálně cca 2 % kostní hmoty jsou nemineralizována, u osteomalacie jsou tyto hodnoty mnohonásobně zvýšeny. Na povrchu kostních trámců jsou lemy nemineralizované kostní tkáně (osteoid) = tzv. osteoidní lemy, které u těžkých forem pokrývají veškeré povrchy kostních trámců, a tak zůstává mineralizována pouze jejich centrální část.
 - celkový objem kostních trámců (mineralizované + nemineralizované části) zůstává nezměněn, nebo může být dokonce zvýšen v důsledku nadměrné tvorby nemineralizovaného osteoidu
 - příčiny:
 - nedostatečný příjem vitaminu D (vegetariáni, staří lidé...), nedostatečný sluneční osvit, poruchy trávicího ústrojí s omezením resorpce tuků a vitaminu D (celiakie, resekce žaludku, choroby žlučových cest, pankreatu)
 - porucha metabolismu vitaminu D – nedostatečná 25-hydroxylace v játrech (cirhóza, enzymový defekt) a 1 α -hydroxylace v ledvinách (enzymový defekt)
 - deplece fosfátů – tzv. hypofosfatemická osteomalacie, např. ztráty fosfátů u enzymové poruchy vedoucí k nedostatečné tubulární resorpci spojené se ztrátou kalcia, při familiární hypofosfatemii nebo součást Fanconiho syndromu.
 - inhibice procesu mineralizace – negativně se uplatňuje zejména fluor, aluminium, difosfonáty
 - některé léky – kterýmkoliv výše zmíněným mechanismem

- ve všech výše uvedených případech (až na ten první pochopitelně) podání vitamínu D nebude účinné = vitamin D-rezistentní osteomalacie
- onkogenní osteomalacie: v souvislosti s nádorovým onemocněním (benigní mezenchymový nádor, maligní nádor např: malobuněčný karcinom). Tyto nádory produkují fosfaturickou substanci (fosfatonin), vyvolávající fosfaturii s následnou hypofosfatemickou osteomalácií. Odstranění benigního nádoru vede k úplnému vyléčení.

Möllerova-Barlowova choroba (infantilní skorbut)

- změny skeletu jako následek nedostatku vitamínu C se vyskytují pouze u dětí v období růstu
- vitamín C se uplatňuje při hydroxylaci aminokyselin (prolin, lyzin), které jsou součástí molekuly prokolagenu. Tato porucha vede ke snížené sekreci kolagenu fibroblasty a osteoblasty s následnou zvýšenou krvácivostí z cév a poruchou výstavby nově vznikající kostní tkáně
- v procesu enchondrální i intramembranózní osifikace vážně především tvorba osteoidu, a částečně proliferace chrupavky, zatímco jejich mineralizace jsou prakticky normální
- trámečky nové spongiózní kosti i periost jsou velmi tenké, snadno vznikají infrakce či fraktury, především v subepifyzárních oblastech. Jsou často spojeny s dislokací epifýz a s odtržením periostu.
- u dospělých má hypovitaminóza C za následek horší hojení kostních defektů

Fibrózní osteodystrofie

- kostní komplikace primární hyperparathyreózy - adenomy (90%), primární hyperplázie, vzácně u karcinomu příštítných tělísek
- nadprodukce parathormonu - generalizovaná demineralizace, známky přestavby a ložiska subperiostální resorpce. To má za následek ztrátu pevnosti kostí, což se projevuje vznikem zlomenin a deformit charakteru ohnutí kostí, bikonkávních „rybích“ obratlů, platybasie lebky, event. uvolňováním zubů
- MA:
 - kosti nápadně lehké se ztenčeným kortexem, který je někdy spongiózně přestavěn.
 - vlastní spongióza má zřetelně prořídou trámčinu, dřeňové prostory obsahují růžovou vazivovou tkáň.
 - kosti jsou poddajné na mechanické působení a v pokročilých případech je lze krájet nožem.
- MI – změny podle pokročilosti členěny do 3 stádií:
 - počáteční fáze: převažuje osteoklastická resorpce. Parathormon působí skrz osteoblasty na zmnožené osteoklasty, ty resorbují kostní hmotu – na povrchu a v centru trámců
 - fibrózní fáze: k resorpci se připojuje vystupňovaná náhrada kostní dřené vazivovou tkání. V této tkáni často nově vznikají jemné trámečky kosti, která má však charakter méně hodnotné nezralé pletivové kosti, nekompletně mineralizované – tyto změny vedou ke snížené pevnosti kostí, se vznikem fraktur provázených krvácením
 - cystická fáze: organizací hematomů se ve dřeňových prostorech vytvoří pseudocysty, které výrazně oslabují strukturu kosti
- v pokročilých případech vznikají ve skeletu mnohotná nádorovitá osteolytická ložiska se zmnoženými osteoklasty – tzv. hnědé nádory. Jejich barva je podmíněna zmnožením hemosiderinu, který představuje zbytky krevního barviva hematomů.

Renální osteopatie

- změny kostí u nemocných se sníženými ledvinnými funkcemi nebo se známkami nezvratné ledvinové nedostatečnosti, vyskytují se především u dialyzovaných
- patogeneze: kombinace osteomalacie (z nedostatku vit. D) a fibrózní osteodystrofie (z hyperparathyreózy)
 - pokles glomerulární filtrace – retence fosfátů s hyperfosfatémií.
 - současně vzniká hypokalcémie, kvůli nízké hladině 1,25-dihydroxyvitaminu D, který je za norm. podmínek aktivován hydroxylací v ledvinných tubulech
 - nízká hladina vit. D snižuje resorpci kalcia ve střevě a vážne mineralizace kostní hmoty
 - hypokalcémie stimuluje příštítná tělíska – jejich hyperplazie má za následek vznik sekundární hyperparathyreózy spojené s vyplavováním kalcia ze skeletu (kvůli zvýšené aktivitě osteoklastů)
- hliníková osteopatie: zvláštní forma renální osteopatie, vzniká v souvislosti s vysokou hladinou hliníku v séru. Druhotně se ukládá v kostní tkáni (zejm. na hranici mineralizované a nemineralizované hmoty). Depozita hliníku negativně ovlivňují osteoblasty, především při procesu mineralizace osteoidu.

Atrofie, osteopenie, osteoporóza

- všechny 3 termíny vyjadřují úbytek kostní tkáně následkem vystupňované osteoklastické resorpce nebo snížením osteoblastové aktivity (možná i kombinace)
- Atrofie
 - spíše lokalizovaný úbytek kostní tkáně – zmenšení objemu postižené kosti, např: při imobilizaci končetiny
- Osteopenie
 - mírná osteoporóza, klinický termín používaný k úbytku kostní tkáně, který nevedl ke zlomeninám
- Osteoporóza
 - difúzní onemocnění skeletu charakteru vystupňované atrofie (úbytek kostní tkáně), vedoucí ke vzniku zlomenin bez většího traumatu
 - většinou postihuje skelet jako celek, intenzita postižení různých oblastí se však může lišit jiná (diafýzy dlouhých kostí bývají dlouho nezměněné)
 - na RTG při pokročilé osteoporóze „rybí obratle“; při sekci je možno u pacientů snadno jednou rukou zlomit žebra otevřeného hrudníku
 - MI: výrazný úbytek v šířce kortexu, redukce počtu i objemu trámčů spongiózní kosti. Na rozdíl od normální kosti trámečky nejsou navzájem propojeny v souvislou síť, ale leží jakoby samostatně. Kostní tkáň má přitom zcela normální lamelární úpravu a její mineralizace není snížena. U pokročilých forem může úbytek kostní tkáně činit 30-50% z celkového objemu skeletu
 - I. typ primární osteoporózy
 - u žen (ve věku 50-65 let), často v souvislosti s menopauzou
 - hormonální vlivy (nízká hladina estrogenů → zvýšená sekrece IL-1, 6 a TNF zvýšeně stimulují osteoklasty), sedavý způsob života, kouření, strava chudá na kalcium a vit. D
 - II. typ primární osteoporózy
 - postihuje rovnou měrou obě pohlaví, přichází ve věku nad 75 let v souvislosti s fyziologickou involucí skeletu (stařecká osteoporóza)
 - sekundární osteoporóza
 - vznik souvisí s jiným základním onemocněním nebo podáváním léků (kortikosteroidy, thyroxin, heparin)
 - lokalizovaná osteoporóza
 - pravidelně u pacientů s chronickou revmatoidní artritidou a je vázána na kosti v sousedství kloubů s ankylózou

Nekróza kosti

- odumření kostní tkáně i struktur kostní dřene v důsledku lokální ischemie většinou traumatického původu
- MI: nekrotické osteocyty, jejichž jádra se nebarví. Později charakteristické prázdné lakuny po odumřelých osteocytech kostních trámců a kortikální kosti. Vazivo a tuková tkáň kostní dřene bývají v různém rozsahu nekrotické (což se v iniciálních fázích projeví edémem)
- traumatická nekróza: vzniká v místě zlomenin nebo chirurgických zákroků
- netraumatické nekrózy: ozáření, uzávěr cév, kesonova nemoc, podávání některých léků
- idiopatické aseptické nekrózy: u alkoholiků nebo jako lokální nekrózy vázané pouze na určité oblasti skeletu. Např. Leggova-Calvého-Perthesova choroba, Kohlerova choroba
- hojení je zdlouhavé a je provázeno řadou přestavbových změn v postižené oblasti. Do dřevných prostor prorůstá cévnatá vazivová granulační tkáň s pluripotentními mezenchymovými buňkami – obnovuje se cévní zásobení a současně dochází k fibrotizaci těchto prostor. Nekrotické trámce jsou resorbovány osteoklasty. Současně se tvoří nové jemné trámečky pletivové kosti ve vazivu dřevných prostor.
- v průběhu onemocnění je stabilita a pevnost kosti narušena, někdy dochází ke zborcení struktur kosti s následným vznikem deformací blízkého kloubního povrchu a rozvojem artrózy; jindy vznikají infrakce či zlomeniny. Ve starých kostních infarktech je nutno počítat i s možností vzniku maligního nádoru.

Záněty kostí

Periostitis (osteoperiostitis)

- aseptický reparativní zánětlivý proces, který se vyvíjí v souvislosti s hojením subperiostálního hematomu, nebo po opakované tupé traumatizaci povrchu kosti
- provázena vznikem osteoplastických nárůstků charakteru osteofytů, které se vytvoří pod periostem
- hnisavá forma vzniká především v souvislosti s hnisavou osteomyelitidou

Osteomyelitis purulenta (hnisavá osteomyelitida)

- etiologie: pyogenní bakterie, většinou Stafylokoky, dále Neisserie, E. coli, Salmonely apod.
 - u dospělých proniknutí patogenů zvenčí při operaci, traumatu nebo přechodem infekce z okolních struktur (kariézní zuby, záněty paranasálních dutin)
 - u dětí převážně hematogenně při bakteriémii, sepsi, či pyémii, kdy se bakterie nejčastěji zachytí a pomnoží v metafýzách dlouhých kostí (z anatomických důvodů zde dochází ke zpomalení krevního proudu, což napomáhá infekci)
- v akutní fázi má proces charakter akutního hnisavého intersticiálního flegmonózního a abscedujícího zánětu probíhajícího v intertrabekulárních prostorech
- hnisavý exsudát se přitom hromadí pod tlakem, což má za následek stlačení tenkostěnných cév příslušné oblasti, někdy se vznikem trombóz a nekros kostních trámečků
- proces se může šířit Haversovými kanálky, především pod periost → subperiostální absces
 - vznik větších abscesů je spojen s oddělením periostu od kosti s následným porušením cév zásobujících kortikální kost, která propadne nekróze.
 - hromadění hnisavého exsudátu pod periostem většinou časem vede k provalení hnisu přes kůži píštělí
- ATB terapie má velmi pozvolný účinek kvůli pomalému pronikání ATB do kostní tkáně. Bez chirurgického ošetření osteomyelitida nezdědká přetrvává a přechází do chronické fáze
- v subakutní a chronické fázi se začínají uplatňovat reparativní pochody.

- dochází k ohraničení abscesů pyogenní membránou
- granulační tkáň společně s osteoklasty postupně rozrušují kostní tkáň, až dojde k oddělení nekrotických okrsků, které se vydělí ve formě sekvestrů různé velikosti. Ty mohou být součástí hnisu, pokud jsou drobné, dojde k jejich vyloučení píštělí spolu s hnisem navenek.
- chronická iritace periostu v této oblasti má za následek vystupňování reaktivní novotvorby kostní tkáně pletivového charakteru, která postupně vytvoří jakési pouzdro, které obklopuje uvolňující se sekvestr – tento proces se označuje jako zarakvení sekvestru.
- osteomyelitida je v této fázi bez chirurgického zásahu prakticky nezvládnutelná, neboť průnik ATB do chronických abscesů je obtížný. Hnisavý zánět se může v takto změněné kosti udržovat po léta, občas se aktivuje a píštěle se znovu otvírají
- v případě pomalu probíhající osteomyelitidy je zánětlivé ložisko ohraničeno novotvořenou postupně sklerotizující kostní tkání – vzniká tzv. Brodieho absces, který může být zdrojem latentní infekce
- klinický průběh: bolest postižené oblasti, systémové projevy zánětu (zvýšená teplota, schvácenost, únava)
- komplikace:
 - sepse
 - akutní hnisavá artritida spojená s destrukcí kloubních chrupavek
 - patologická zlomenina
 - u dětí poškození růstové chrupavky s následnými deformitami
 - v chronických případech vznik amyloidózy (AA)
 - dlouhodobá zánětlivá iritace kosti i kůže v okolí píštěle zvyšuje riziko vzniku dlaždicového karcinomu (postihuje cca 1% pacientů, s latencí klidně až 40 let)

Tuberkulóza kostí (ostitis tuberculosa)

- důsledek hematogenní propagace mykobakterií do kostí
- v současnosti se ve vyspělých zemích vyskytuje pouze u pacientů s imunosupresí, u narkomanů, pacientů s AIDS, u kterých dochází k reaktivaci metastatického ložiska založeného v minulosti
- především v oblasti páteře – v hrudní a bederní části; dále v metafýzách a diafýzách dlouhých kostí
- exsudativně kaseózní forma:
 - tvorba kaseifikovaných ložisek charakteru tzv. studených abscesů (na rozdíl od hnisavé osteomyelitidy není vznik abscesů provázen vysokými teplotami)
 - tuberkulózní hnis se přitom může šířit podobným způsobem pod periost, kde vzniká tuberkulózní periostitida s následnou tvorbou píštělí.
 - při postižení obratlových těl hrozí propagace procesu podél páteře a po povrchu psoas major až do inguinální krajiny (tzv. sběhlý absces)
- proliferativní forma:
 - převažuje tvorba specifické granulační tkáně s typickými tbc uzlíky.
 - dochází při tom k rozrušení původních struktur, bez ohledu na jejich charakter, vč. kostních trámečků.
 - v obraze dominuje výrazná destrukce kosti, aniž by se tvořily větší sekvetry.
 - i v této formě může dojít ke kaseifikaci a kolikvaci ložisek, pak se obraz přibližuje předchozí formě.
- hojivé pochody: obdobně jako v jiných tkáních. Kaseifikovaná ložiska mohou po opouzdření vazivem zvápenatět a kost v okolí sklerotizuje. Narušení struktur kosti je spojeno s řadou komplikací – v oblasti páteře zborcení těl obratlů se vznikem deformit se vznikem hrbu (gibbus) nebo poškozením míchy.

Syfilis kostí

- vrozená syfilis: manifestovala se jako osteochondritida, především růstových plotének dlouhých kostí, které měly rozšířenou zónu provizorního zvápenatění ve formě MA patrného žlutého proužku. Zároveň byl v této oblasti proužek zánětlivě celulizované granulační tkáně, což bylo spojeno s poruchami novotvorby kosti. U přežívajících – změny v oblasti periostu charakteru reaktivní periostitidy vedoucí k tvorbě druhého kortexu (zdvojení linie kostí)
- získaná syfilis: buď charakter negumózní periostitidy s postižením lebky a tibie, nebo gumózní syfilitická periostitida a osteomyelitida destruktivního charakteru – vznik defektů v lebce, s proděravěním patra a kompresivními zlomeninami obratlů

Ostatní onemocnění kostí

Pagetova choroba

- postihuje jedince starší 60 let obojího pohlaví, především bělochy. Souvislost s genetickými faktory a infekcí viry
- může být postižena jediná kost (monoostotická forma), nebo několik kostí (polyostotická forma)
- převažuje postižení axiálního skeletu – lebka, páteř, pánev; a končetin – femur, tibia, humerus
- probíhá ve třech fázích
 - lytická fáze: vystupňována osteoklastická resorpce, dochází k narušení kortexu postižených kostí
 - osteoblastická fáze: aktivace osteoblastů – novotvorba kostní tkáně, narůstá objem kosti
 - inaktivní fáze: útlum aktivity kostních buněk, postižené partie skeletu zůstávají objemnější, event. deformované, s nižší pevností
- MI:
 - lytická fáze: na povrchu kostních trámců četné a nápadně velké osteoklasty s enormním počtem jader, která jsou často hyperchromní. ELMI lze v jádrech prokázat virové částice. Vznikající resorpční lakuny i okolní intertrabekulární prostory jsou vyplňovány výrazně vaskularizovanou vazivovou tkání.
 - osteoblastová fáze: aktivované a zmnožené osteoblasty, převažuje novotvorba kostí nad jejich resorpcí. Dlouhodobý proces resorpce a výstavby vede ke vzniku tzv. mozaikovitě kosti. Abnormální objemné „sukovité“ trámce sestávají z mozaiky nepravidelně tvarovaných ostrůvků lamelární kosti, jednotlivé ostrůvky jsou navzájem odděleny bazofilními cementovými liniemi. V rámci jednoho ostrůvku lamely probíhají paralelně, avšak s kostními lamelami sousedních ostrůvků svírají různý úhel – vzniklá kost je sice objemnější, ale křehčí.
 - inaktivní fáze: perzistují široké trámce mozaikovitě kosti, pouze ložiskově rezidua osteoklastů a osteoblastů
- klinický obraz:
 - u poloviny asymptomaticky. Jinak většinou bolest a progredující deformita postižené oblasti (lukovité ohnutí femuru či tibie, nárůst objemu kalvy)
 - známky zvýšeného obratu kosti – zvýšená hladina i exkrece hydroxyprolinu a hydroxylyzinu jako důsledek zvýšeného odbourávání kolagenu. Zvýšená alkalická fosfatáza v séru jako důsledek aktivity osteoblastů.
- komplikace:
 - menší pevnost – vznik fraktur
 - v 1% vznik maligních mezenchymových nádorů – osteosarkom, fibrosarkom, chondrosarkom
 - nárůst kostní tkáně v oblasti kraniálních otvorů – útlak nervů či cév – poruchy zraku nebo sluchu

Degenerativní onemocnění kloubů

Artróza (Osteoartritis, Osteoarthritis deformans)

- nezánettivé kloubní onemocnění charakterizované poškozením anatomických struktur kloubu, zejména artikulární chrupavky, a tvorbou osteofytů – kostěných a chrupavčitých výrůstků v místech, kde kloubní chrupavka přechází v kost a synoviální membránu
- typicky postihuje velké přetěžované klouby – koleno, kyčel, méně rameno; vyskytuje se také v interfalangeálních kloubech ruky a karpometakarpálních kloubech
- nejčastěji diagnostikována u starších dospělých, trpí jí více než polovina jedinců starších 65 let
- sekundární osteoartróza: vzniká v souvislosti s předešlým poškozením kloubu (traumatem, zánětem, opakovaným krvácením); postihuje mladší pacienty
- dochází k degradaci hyalinní kloubní chrupavky s následným poškozením subchondrální kosti, synoviální membrány, menisků, ligament i periartikulárních tkání
- MA:
 - rozvláknění (fibrilace) kloubní chrupavky, a vznik trhlin (fisur).
 - vlivem eroze chondroidní matrix se postupně chrupavka ztenčuje, až nakonec v nejvíce zatěžovaných oblastech zcela vymizí, čímž je odhalena kost epifyzy
 - pokračující mechanická zátěž v místech, kde chrupavka chybí, vede k aktivaci osteoblastů, které tvoří sklerotický lem v kosti (apozici nové kostní tkáně na stávající trámce a kortex). Sklerotizace novotvořených trámů kosti při osteoartritidě se označuje jako „eburnace“
 - v poškozené subchondrální kosti může vzniknout pseudocysta až do průměru 2 cm, pravděpodobně v důsledku fokální ischemické osteonekrózy
 - podél okraje kloubu se tvoří různě velké chrupavčité výrůstky (chondrofyty), které postupně osifikují (osteofyty). Osteofyty lokalizované v distálních interfalangeálních kloubech se nazývají Heberdenovy uzly
 - obrousáváním osteofytů i pokračující fisurací kloubní chrupavky vznikají volná nitrokloubní tělíška – tzv. kloubní myšky. Ty dále dráždí kloubní tkáň a způsobují progresi zánětu
 - synoviální membrána je ztlustělá. V menisku dochází k fibrilaci a vzniku trhlin.
 - v pokročilé fázi je kloubní hlavice výrazně deformovaná, kloubní chrupavka ztenčená, místy vymizelá, subchondrální kost je sklerotická a meniskus je výrazně poškozený, nebo zcela chybí, kloubní štěrbina je zúžená
- MI:
 - mezi první změny patří degenerativní změny chondrocytů, které jsou nejvíce vystaveny mechanickým vlivům, časem zanikají nekrozou.
 - to bývá spojeno s úbytkem proteoglykanů a fibrilací – rozvlákněním mezibuněčné hmoty, s patrnými podélnými i vertikálními štěrbinami.
 - synoviální membrána je hypertrofická i hyperplastická, edematózně prosáklá, překrvená, při kloubním povrchu prostoupená chronickým zánětlivým infiltrátem, někdy jsou přítomny úlomky nekrotické kosti s okolní obrovskobuněčnou reakcí typu kolem cizích těles
- klinický průběh:
 - progrese bývá pomalá, probíhá v řádu několika let či dokonce dekád.
 - prvním symptomem bývá bolest, zprvu vázaná na přetěžování kloubu, postupně dochází k omezování rozsahu pohybu. Bývá přítomna ranní ztuhlost, která do půl hodiny odeznívá
 - kloub může být oteklý, někdy je přítomný nitrokloubní výpotek, chybí však zarudnutí či vyšší teplota kůže nad kloubem.
 - v pokročilém stadiu deformita kloubu a atrofie okolních svalů

Spondylóza a spondylartritida (spondylartróza)

- oba pojmy označují degenerativní změny kloubů páteře (v páteři více než 130 kloubů – intervertebrální disky, meziobratlové klouby, kostovertebrální klouby)
 - spondylartritida: analogie osteoartrity kloubů končetin, postihuje kloubní výběžky (pedikly) oblouku obratlového těla. Etiopatogenezi, MA i MI nálezem se neliší od osteoartrity
 - spondylóza: zprvu převažují patologické změny intervertebrálních disků, na které navazuje poškození paravertebrálních ligament a vznik vícečetných osteofytů po okraji obratlových těl. Postupně se přidružuje postižení apofyzeálních (facetových) kloubů typu spondylartrity
- degenerativní změny meziobratlových plotének se většinou vyvíjejí z dvou důvodů – s přibývajícím věkem ubývá jejich pružnosti a snižuje se turgor nucleus pulposus.
- vyhřeznutí ploténky:
 - pokud při chronickém přetěžování vzniknou drobné trhliny fibrózního prstence, dochází k výhřezu nucleus pulposus směrem dopředu, vertikálně nebo posterolaterálně
 - obdobné změny mohou vzniknout i v rámci akutní traumatizace – při současné torzi a nadměrné kompresi páteřního segmentu (zvedání těžkých břemen z předklonu)
 - takto poškozená ploténka (diskopatie) se stává zranitelnější i na mikrotraumatizaci, a její součásti pak snadněji opakovaně protrudují nebo vyhřezávají
 - vyhřezávající nucleus pulposus v horizontální rovině může akutně tláčit na podélné vazy nebo stlačit míšní kořeny – vznik bolestivých syndromů, které odezní po nápravě anatomických poměrů
 - trvalá deformace ploténky spojená s odtlačováním podélných vazů a periostu má za následek vznik kostních nárůstků – osteofytů na okraji obratlových těl. Ty mají zobáčkovitý tvar a jsou patrné na RTG. Jsou výsledkem reaktivní subperiostální osteoplazie v místech odtlačovaného periostu obratlových těl
 - výhřez vertikálním směrem – možné vtlačení materiálu meziobratlové ploténky do kortikální kosti těla sousedního obratle – tzv. Schmorlovy uzly. Na řezu obratlem jsou vidět jako uzlovité šedavé útvary uložené v kostní tkáni obratlového těla, MI jsou tvořeny chrupavčitou tkání, v jejímž okolí probíhají přestavbové změny kostní tkáně
- etiologie:
 - u primárních osteoartróz: změny související se stárnutím chrupavkové tkáně a zvýšenou mechanickou zátěží; hormonální vlivy (=častější u žen)
 - u sekundárních: opakovaná mikrotraumata a nadměrné zatěžování; u některých chorob je kloubní chrupavka méně odolná a má menší regenerační schopnost – např. diabetes, nebo u depozice patologických materiálů v chrupavce – fenylketonurie, dna, amyloidóza, pseudodna
- klinický průběh:
 - typicky omezená hybnost a bolest.
 - při výhřezu ploténky posterolaterálně – neurologická symptomatologie z útlaču míšního kořene – prudká bolest a parestézie (mravenčení) v příslušném kořenovém okrsku (dermatomu)

Metabolické onemocnění kloubů

Dnavá artritida (Dna, Arthritis uratica)

- nejčastější projev poruchy metabolismu kyseliny močové
- v důsledku vysoké koncentrace metabolitů purinů v krvi (hyperurikémie) dochází k vypadávání krystalků monosodiumurátu v kloubní chrupavce, v synoviální membráně a v měkkých tkáních, především v juxtaartikulárních oblastech

- to je spojeno se vznikem ložisek chronického zánětu – tzv. dnavých tofů, které jsou hmatné především v podkoží. Mají bělavý obsah, ten může pod kůží prosvítat a někdy se spontánně vyprázdnit píštělí
- uráty jsou hůře rozpustné při nižších teplotách, proto se akutní dnavá artritida nejvýrazněji projeví v periferních kloubech
- patogeneze:
 - primární dna: nadprodukce kys. močové – z neznámých důvodů nebo při enzymovém defektu
 - sekundární dna – vážné exkrece kys. močové (u chronických onemocnění ledvin) nebo se jedná o zvýšený obrát purinů v důsledku rozpadu buněk při leukémii
- akutní dnavá artritida:
 - charakter akutní synovitisy
 - rozvíjí se v souvislosti s krystalizací močanu v synoviální tekutině a synoviální membráně
 - močany chemotakticky ovlivní přiliv neutrofilů, které se po fagocytóze krystalů rozpadají a uvolňují volné radikály, prostaglandiny, leukotrieny a lysozomální enzymy poškozující kloubní tkáň a vyvolávající zánětlivé změny
- chronická dnavá artritida:
 - výsledek dlouhodobé precipitace krystalků urátů v prostorech i ve tkáních kloubů, spolu s opakovanými atakami akutního vzplanutí zánětu
 - dochází k inkrustaci povrchových vrstev chrupavčité tkáně, kde depozita urátů vytvářejí maltovitě bílé povlaky
 - depozita jehličkovitých krystalků solí urátů sestavených v hvězdčité útvary se tvoří i v synoviální membráně, v subchondrální kosti a periartikulárně, což je provázáno obrovskobuněčnou zánětlivou reakcí typu z cizích těles, představující charakteristikou součást dnavých tofů. Na zánětlivé reakci se podílejí i makrofágy, lymfocyty, plazmocyty, fibroblasty.
 - v rozsahu dnavého tofu vznikají defekty chrupavčité i kostní tkáně a v synoviální membráně dojde k jizvení a perzistuje zde chronická zánětlivá celulizace
 - i po úspěšné léčbě jsou defekty kloubních chrupavek trvalé a přispívají k rozvoji artrózy
- klinické projevy: noční bolestivé dnavé záchvaty, většinou po námaze nebo dietní chybě. Dojde k nápadnému zánětlivému zduření postižené oblasti, zarudnutí, a lokálně zvýšené teplotě nad postiženým kloubem. Nejčastěji postižení metatarzofalangového kloubu palce nohy (podagra). Zánět spontánně nebo po podání léků odezní, ale recidivy jsou běžné a časté

Chondrokalcinóza (Pseudodna, Arthritis calcinosa)

- nepravá nebo vápenná dna (pseudodna)
- 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..

Ochronóza

- ukládání kys. homogentisové a jejích derivátů ve formě černého pigmentu do kloubních chrupavek, které jsou nápadně černě zbarvené
- následkem je porucha metabolismu této tkáně, je vulnerabilnější, proto se v poměrně nízkém věku vyvíjí artróza
- tmavě zbarvené jsou též žeberní a bronchiální chrupavky, šlachy, vazy, meziobratlové ploténky – rovněž rychleji degenerují
- MI: v kloubní chrupavce černý granulární pigment

Infekční záněty kloubů

- rozlišujeme je podle zánětlivého exsudátu na serózní, fibrinózní, hnisavé, lymfoplazmocytární ap.
- podle počtu postižených kloubů – monoartritida, polyartritida
- podle lokalizace – coxitis (zánět kyčelního kloubu), gonitis (kolenního kloubu), omarthrititis (rameního kloubu)

Arthritis serosa

- doprovází řadu jiných základních onemocnění, např. sérová nemoc, sepse
- zmnožení serózního exsudátu v kloubní dutině bývá provázáno překrváním synoviální membrány a nevýraznou smíšenou zánětlivou celulizací
- zpravidla odezní bez následků

Arthritis suppurativa (Hnisavá artritida)

- nejčastěji vyvolána pyogenními koky (Streptokoky, Stafylokoky, Hamophilus), vč. gonokoků; u narkomanů např. i pseudomonádami
- vstup infekce:
 - zvenčí při otevřeném zranění nebo terapeutickém zákroku
 - hematogenně – bakteriémie, sepse
 - přímé šíření – ze sousední osteomyelitidy
 - lymfogenně – při zánětu měkkých tkání v okolí kloubu
- MA: postižený kloub je oteklý, teplý, zarudlý.
- MI: synovialis je zduřelá a překrvená, na povrchu pokryta fibrinózně hnisavým exsudátem
- při bouřlivém průběhu se kloub může zcela vyplnit hnisem – pyarthros, který se hromadí pod tlakem, a pokud není odstraněn punkcí, může se spontánně provalit navenek píštělí
- komplikace:
 - pokud se nepodaří proces včas zastavit, proteolytické enzymy neutrofilů a produkty bakterií postupně rozruší vrstvu chrupavky a může dojít k obnažení kosti, event. k přechodu zánětu na sousední kostní tkáň.
 - Hojení bývá v těchto případech zdlouhavé. Do kloubní dutiny prorůstá granulační tkáň, kde vznikají vazivové srůsty. Při kompletním vyplnění kloubní dutiny nově vznikajícím vazivem dojde ke znehybnění kloubu (vazivová ankylóza), pokud toto vazivo zosifikuje, vzniká kostěná ankylóza
- klinický průběh: prudká bolest a významně omezena hybnost postiženého kloubu, kloub je výrazně oteklý
- klostridiové artritidy: s myonekrózami; u diabetiků, kterým byly intraartikulárně aplikovány kortikosteroidy

Tuberkulózní artritida

- přechod hematogenně z primárního komplexu, přímo do synoviální membrány nebo do kostní epifýzy
- pokud se proces v dětském věku nemanifestuje a dojde k jeho stabilizaci, zůstává skrytý a může vzplanout teprve v dospělosti v rámci orgánové tbc u dospělých
- MA: kloub je zduřelý a obsahuje sérofibrinózní exsudát, chybí však zarudnutí (tumor albus)
- MI: v synoviální membráně granulomy se známkami kaseifikace, nebo bez nich. Dojde-li ke kolikvaci, je kloubní dutina vyplněna tuberkulózním hnisem.
- specifická granulační tkáň destruuje nejen struktury synoviální membrány, ale i kloubní chrupavku a přilehlou kost – vznikají vředovité defekty zasahující do obnažené kostní tkáně

Imunitně podmíněné záněty kloubů

Revmatická artritida (arthritis rheumatica)

- vzniká jako součást komplexu sterilních následků streptokokových nákaz
- má charakter stěhovavé polyartritidy, značně bolestivé, postihuje především velké klouby
- přes poměrně bouřlivou symptomatologii nezanechává žádné následky
- MA: klouby nápadně zduřelé a zarudlé
- MI:
 - klouby obsahují sérofibrinózní exsudát s příměsí neutrofilů
 - synoviální membrána je zarudlá a zduřelá, obsahuje kulatobuněčný infiltrát lokalizovaný perivaskulárně
 - později zde vznikají revmatické uzlíky Aschoffova typu – shluky modifikovaných histiocyty kolem drobné fibrinoidní nekrózy, hojí se jizvou
- při léčbě salicyláty, event. kortikosteroidy příznaky během několika týdnů kompletně vymizí
- někdy se v periartikulárním podkožním vazivu vytvoří větší hmatné revmatické uzly s fibrinoidní nekrózou v centru, a s palisádou histiocyty na periferii, které se neliší od uzlů revmatoidních. Tato forma se označuje jako rheumatismus nodosus

Revmatoidní artritida (arthritis rheumatoides)

- chronické systémové autoimunitní onemocnění, charakterizováno perzistující symetrickou polyartritidou
- především v malých kloubech končetin, může se však manifestovat v jakémkoli synoviálním kloubu
- typicky u žen středního věku, první příznaky mezi 4. a 6. dekadou
- etiopatogeneze:
 - abnormálně zvýšená produkce některých cytokinů: TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, interferon γ , FGF
 - genetické faktory: HLA-DR1, HLA-DR4
 - vliv infekce: mykoplazmata, EBV, zarděnky
 - vliv pohlavních hormonů: onemocnění je 3x častější u žen
- až v 95% případů se v séru prokáže revmatoidní faktor – má charakter protilátek IgM proti Fc-fragmentu IgG, s nímž vytváří imunitní komplexy. Ty cirkulují v séru, jsou přítomny v synoviální tekutině a ukládají se do synoviální membrány
- MI:
 - v iniciační fázi charakter sérofibrinózní artritidy se značnou příměsí neutrofilů – ty se objevují při každém novém vzplanutí procesu
 - postupně synoviální membrána zbytnuje, její povrch je nápadně klkovitý
 - na povrchu synoviální membrány nálety fibrinu a zmnožení synovialocytů
 - ve vazivu synoviální membrány jsou zánětlivé kulatobuněčné lymfoplazmocytární infiltráty; jsou buď difúzně, nebo perivaskulárně;
 - někdy lze pozorovat tvorbu lymfatických folikulů
 - v plazmatických buňkách infiltrátu lze prokázat IgG a IgM, vytvářejí valnou část revmatoidního faktoru
 - někdy přítomny granulomatózní uzlíky v synoviální membráně, a juxtaartikulární uzlíky jako u revmatické artritidy
 - komplexy revmatoidního faktoru a IgG se deponují v synoviální membráně i v kloubní chrupavce, při jejich uvolnění do synoviální tekutiny dochází k aktivaci komplementu, který chemotakticky ovlivňuje příchod nových neutrofilů a makrofágů

- MA:
 - zánětlivě celulizovaná synoviální membrána zbytněje proliferací vaziva i cév, a proniká ve formě jazykovitého povlaku (pannus) po povrchu kloubních chrupavek do volných kloubních prostorů
 - šíření pannusu po povrchu kloubních chrupavek je spojeno s jejich destrukcí – z buněk zánětlivého infiltrátu jsou uvolňovány proteolytické enzymy
 - někdy pannus pronikne celou vrstvou chrupavčité tkáně až do subchondrální tkáně kostní a současně zcela vyplní kloubní dutinu. Postupně pannus i synoviální membrána fibrotizují a kloub se přemění ve vazivovou ankylózu. Pokud zosifikuje, vzniká kostěná ankylóza
- komplikace:
 - v extrémních případech kostěné ankylózy se postupně spojí všechny články prstu a dojde k vytvoření jediného nefunkčního kostěného útvaru
 - u méně pokročilých případů – pouze ohraničené intraartikulární adheze omezující hybnost
 - kosti v okolí znehybněných kloubů jsou často osteoporotické a svaly atrofují
- klinický projev:
 - začíná se projevovat nenápadně, ranní ztuhlostí kloubů
 - později jejich zduření a bolestivost, což vede ke zhoršení hybnosti
 - při progresi procesu vznik deformit
 - zhoršující se hybnost kloubů může vyústit v jejich kompletní znehybnění (ankylózu), vedoucí k invaliditě
- juvenilní revmatoidní artritida: v chronické podobě u dětí, postihuje především velké klouby. Malé morfologické rozdíly oproti dospělým, revmatoidní faktor se většinou neprokáže. Prognóza velmi příznivá

Séronegativní artropatie

- skupina imunitně podmíněných artropatií postihující hlavně páteř, dříve byly považovány za variantu revmatoidní artritidy, nelze však prokázat revmatoidní faktor v séru
- preferenčně postihují axiální skelet, zejména v místě úponu ligament, současně jsou postiženy šlachy a fascie
- mezi extraartikulární projevy patří uveitidy a idiopatické střevní záněty (crohnova choroba, ulcerózní kolitida)
- často je prokázán HLA-B27
- typickým zástupcem ankylozující spondylitida, dále Reiterův syndrom
- **Ankylozující spondylartritida** (Bechtěrevova choroba, spondylitis ankylosans)
 - chronické zánětlivé onemocnění postihující páteř
 - postihuje převážně muže mladého a středního věku
 - postiženy jsou zejména úpony ligament ke kosti, konkrétně úpony podélných vazů k obratlovým tělům, a meziobratlové ploténky. Vlivem probíhajícího zánětu dochází k postupné fibrotizaci a následné osifikaci vazů a intervertebrálních disků. Páteř se tak v pokročilém stadiu mění v jednolitý kostěný útvar připomínající bambusovou tyč.
 - MI:
 - zánětlivá infiltrace podélných vazů a v přilehlé kostní tkáni. Později dochází k tvorbě granulační tkáně, fibrotizaci a následné osifikaci. Vznikající kostní tkáň postupně nahradí celé ligamentum
 - současně zánětlivé změny v anulus fibrosus meziobratlových plotének. Chrupavčitá tkáň meziobratlových plotének kalcifikuje a osifikuje
 - klinický průběh: začíná bolestmi v některém úseku páteře a v oblasti sakroiliakálního spojení. Při progresi se postupně snižuje pohyblivost jednotlivých úseků páteře, která se u pokročilých případů může proměnit v nepohyblivý monolitický útvar s vymizelou lumbální lordózou, a zvýrazněnou hrudní kyfózou. Pacient se pohybuje v mírném předklonu, s dolními končetinami pokrčenými v kolenech

– **Reiterův syndrom**

- patří mezi reaktivní artritidy, kterým většinou předchází střevní nebo urogenitální infekce
- možná etiologie: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Campylobacter, Salmonella, Shigella
- klinicky se projevuje tzv. Reiterovou triádou:
 - negonokoková uretritida
 - postinfekční séronegativní artritida
 - konjunktivitida
- artritida má prolongovaný charakter, často s recidivami. Později se rozvine sakroiliitida a spondylartropatie, klinicky neodlišitelné od ankylozující spondylitidy

37. Intrakraniální krvácení.

- mozkové obaly: dura mater, arachnoidea, pia mater
- **epidurální krvácení**
 - prostor mezi lebkou a dura mater
 - trauma, fraktura lební kosti a rupturou větve a. meningeae media, po ruptuře splavů
 - hematoma se rozvíjí pomalu, v průběhu několika dnů dochází k útlaku mozku
 - pitva: tmavě červená krevní sraženina lnoucí k duře o tloušťce až 3 cm
 - akutní příhoda, vyžaduje urgentní neurochirurgický zásah s drenáží hematomu. Je-li krvácení včas zastaveno odstraněno, je prognóza dobrá, jinak je smrtelné.
- **subdurální krvácení**
 - prostor mezi dura mater a arachnoidea, lokalizace: konvexity hemisfér
 - poranění tenkostěnných přemostujících žil, které procházejí z mozkových hemisfér přes arachnoideu a subdurální prostor do venózních splavů
 - traumatického původu (úrazy spojené s prudkým úhlovým zrychlením hlavy)
 - **akutní subdurální hematomy (trvání do tří dnů)**
 - směs krve a mozkomíšního moku
 - zpravidla frontoparietální oblast
 - rozsáhlé subdurální krvácení může utlačovat obě hemisféry
 - menších rozměrů se může zhojit (granulační tkáň) nebo může přejít v chronický subdurální hematoma
 - **chronický subdurální hematoma (starší než 21 dní)**
 - správnější výraz je posthemoragická pseudocysta
 - jeho podkladem je ložisko staré hemoragie, jehož obsah zkapalní
 - MA: ložisko opouzdřené vazivovou blankou, s četnými cévami ve stěně, vyplněné hnědavou nebo čirou tekutinou (tzv. subdurální hygroma)
 - obsah hygromu má vyšší osmolaritu a pseudocysta má tendenci nasávat tekutinu z okolí
 - pozvolné zvětšování a pomalu rostoucí útlak mozkové tkáně, změny se rozvíjejí v průběhu týdnů, měsíců
 - klinický průběh: vzhledem k venóznímu charakteru krvácení je méně bouřlivý než u arteriálních hemoragií. Většinou se projevuje v průběhu 48h od poranění, buď lokalizovanými neurologickými příznaky, nebo nespecificky – bolest hlavy, zmatenost. Někdy může být průběh asymptomatický a projeví se až efekt expanzivního chování subdurálního hygromu po několika týdnech – např. epileptický záchvat
- **subarachnoideální krvácení**
 - etiologie:
 - prasknutí arteriálního aneuryzmatu (cévy Willisova okruhu) – většinou spojeno s náhlým vzestupem nitrolebního tlaku (rozčílení, defekace, zvedání břemen, pohlavní styk);
 - prasknutí drobného aneuryzmatu u neléčené hypertenze
 - méně často cévní malformace nebo trauma (ruptura kortikomeningeálních cév)
 - kromě narůstající nitrolební hypertenze situaci zhoršuje i rozvoj ischemického poškození mozku, neboť krev přítomná v subarachnoidálním prostoru vyvolává vazospasmy okolních cév
 - KO: náhle vzniklé bolesti hlavy s rychlou progresí do kómatu, dále zmatenost, zvracení, ztráta vědomí, meningismus, srdeční arytmie
 - nebezpečí opakované hemoragie
 - později dochází k reabsorpci krevních elementů meningeální tkáně a chorioidálním plexem s účastí neutrofilů a makrofágů
 - rozpadem erytrocytů se uvolňuje bilirubin a hemosiderin (reziduální pigmentace)
 - hojení vede k fibrotizaci plen, což může vést k poruše cirkulace likvoru a rozvoji hydrocefalu

– intracerebrální krvácení

- masivní krvácení vzniká náhle a následky bývají velmi vážné (ictus apopleticus)
- etiologie:
 - ruptura cévy při arteriální hypertenzi (a. lenticulostratia – kapsulolentikulární krvácení), častěji postihuje levou stranu
 - méně často zdrojem krvácení arteriální aneuryzmata (krvácení vznikají přímo nebo šířením subarachnoideálního krvácení do mozkové tkáně), hemangiomy, a různé jiné cévní malformace, krvácivé choroby, traumata, starší encefalomalacie, tumory, abscesy
- ložisko krvácení se skládá z krve a zbytků tkáně, má nepravidelný tvar
- okolní tkáň bývá stlačená, zčásti malatická a prokrvácená
- doprovázejí ji nitrolební hypertenze a edém
- rozsáhlá krvácení se mohou provalit do mozkových komor (hemocefalus)
- pokud postižený přežije, vzniká pseudocysta s rezavou pigmentací stěny a okolní reparativní proliferací astroglie = tento proces trvá 2-3 měsíce
- prognóza: může být smrtelné jednak svou destruktivní podstatou, jednak vzniklou nitrolební hypertenzí. Dříve vysoká úmrtnost, s rozvojem diagnostických možností (CT) je v současnosti úmrtnost 30-40%, prognóza závisí na lokalizaci.
- kromě rozsáhlých krvácení existuje krvácení kapilárního původu, dávající obraz mozkové purpury
 - příčiny: krevní onemocnění (př. leukémie), imunologické poruchy spojené s demyelinizací (akutní hemoragická encefalomyelitida Hurstova), tuková embolie, infekce (postihující endotel – rickettsioózy, malárie), otravy (arsen, antikoagulancia), trauma hlavy, úpal, septikémie, DIC
 - stav je provázen těžkou poruchou mozkových funkcí (kóma)

38. Poruchy krevního oběhu v mozku.

- hlavní příčiny poruch krevního oběhu CNS jsou:
 - poruchy cév (ruptura stěny, uzávěr lumen, anatomické anomálie, ischemické poškození endotelu)
 - poruchy hemokoagulace, anémie, dehydratace
 - systémový pokles TK (šokové stavy, arytmie)
 - zvýšení intrakraniálního tlaku
- poruchy krevního oběhu se projevují jako ischemie nebo hemoragie

Ischémie mozku

- **Kompletní ischémie**
 - při somatické smrti
 - nastupující autolytické pochody
- **Globální ischémie**
 - nastává po zástavách krevního oběhu, hypotenzi při šokových stavech, po úrazech nebo artymiích
 - rozsah poškození záleží na:
 - délce trvání ischemické epizody
 - stavu cév
 - věku postiženého
 - jeho tělesné teplotě (např. podchlazení při topení vede k menšímu rozsahu poškození)
 - následky: amnézie, kortikální slepota, motorické postižení
 - podkladem změn jsou mnohočetná malatická ložiska, vlivem reperfúze často hemoragického charakteru
 - po velmi krátké epizodě ischémie může dojít k úplnému obnovení původních funkcí
 - u některých pacientů může i mírná přechodná ischémie vyvolat poškození některých neuronů, které jsou zvýšeně citlivé k ischémii (tzv. selektivní neuronální nekróza) – zejména pyramidové neurony v 3. a 5. vrstvě kůry a v hipokampu, Purkyňovy buňky v mozečku. Mechanismem jejich poškození je pravděpodobně excitotoxicita glutamátu nadměrně uvolněného z tkáně při ischémii
 - u těžké a déle trvající ischémie dochází k rozsáhlým nekrotickým neuronům i mimo tyto náchylné oblasti, a tito pacienti mohou mít těžké neurologické následky, nebo dokonce zůstat v tzv. vegetativním stavu
 - nejtěžším následkem je tzv. mozková smrt:
 - těžké, zpravidla celkové ischemické poškození mozku, následované mozkovým edémem. Následkem edému dojde k vzrůstu nitrolebního tlaku (intrakraniální tlak může být vyšší, než je tlak systolický) a k dalšímu omezení krevního průtoku mozkem
 - na omezení průtoku krve mozkem se podílí také ischemické poškození a zduření endotelií kapilár, které vede k zúžení průsvitů
 - angiografický průkaz omezeného průtoku krve mozkem se využívá k průkazu mozkové smrti pro účely orgánové transplantace.
 - V dalším vývoji dochází k částečnému obnovení krevní perfúze, avšak ischemické změny jsou již ireverzibilní a rozvíjí se *autolytické pochody*, charakterizované povšechným změknutím mozkové tkáně. Pokud se daří udržet krevní oběh (zpravidla za pomoci přístrojů), může tento stav trvat i delší dobu – tzv. respirátorový mozek.
 - u Kesonové nemoci může dojít k mnohočetnému uzávěru kapilár na podkladě uvolnění v krvi rozpuštěného N

- morfologie:
 - během ischemie dochází k rozvoji difúzního cytotoxického edému mozku – gyry jsou oploštělé, rýhy zúžené, může dojít k setření hranice mezi kůrou a bílou hmotou.
 - mezi 12-24h po infarktu lze pozorovat regresivní změny neuronů zvýšeně citlivých k ischemii: zvýšená eozinofilie cytoplazmy, pyknózy jádra – tzv. červené neurony
 - do tkáně postupně exsudují neutrofily
 - vzhledem k selektivní citlivosti neuronů ve středních vrstvách kůry může být přítomna proužkovitá nekróza kůry se zachováním jejích svrchních a spodních vrstev – laminární nekróza

– Regionální ischemie — mozkový infarkt (encefalomalacie)

- zpočátku má charakter koagulační nekrózy provázené reperfúzí a následované reaktivními pochody z okolí
- šedá hmota: mozkové infarkty mají hemoragický charakter (červená encefalomalacie)
- doprovodný edém mozku, často asymetrický
- příčiny: cévní změny (ateroskleróza, poškození endotelu, traumata, spojené s trombembolickým uzávěrem cévního lumen), tuková nebo vzduchová embolie
- rozsah a distribuce ischemických lézí bývají ovlivněny:
 - místem okluze (hemisferické infarkty při závěrech větší a. carotis interna, infarkty báze mozkové při uzávěrech větví arterií vertebrálních a arterie bazilární)
 - rychlostí vzniku uzávěru (čím rychlejší uzávěr, např. při embolizaci, tím bývá poškození těžší)
 - možnostmi kolaterálního oběhu (zejména přes a. ophthalmica, circulus arteriosus Willisii, event. kortikomeningeální anastomózy)
- podle morfologie se rozeznávají 2 typy infarktu:
 - nehemoragický (bílý) infarkt – vzniká akutním cévním uzávěrem a může být léčen trombolytickou terapií. V etiologii se uplatňuje zejména trombóza
 - hemoragický (červený) infarkt – trombolytická léčba je kontraindikována. Vzniká reperfúzí ischemické tkáně, buď kvůli kolaterálnímu oběhu, nebo po rozpuštění embolu
- pokud pacient přežije, následují reparační pochody
 - v prvních hodinách se infarkt makroskopicky jeví jen jako ložiskový edém, MI lze pozorovat ischemické změny neuronů (červené neurony), edém postižené tkáně a rozvolnění struktury myelinu
 - během 2-10 dní: postižená tkáň je ostře ohraničená od okolí, změkklá, později nabývá kašovitě konzistence
 - z okolních cév vystupují neutrofily, poté makrofágy, které fagocytují nekrotickou tkáň bohatou na myelin (jeví proto steatózu - tzv. zrnčkové buňky)
 - proces končí vytvořením dutiny různé velikosti, někdy s dorezava zbarvenou stěnou (hemosiderin z rozpadlých erytrocytů), vyplněné čirou tekutinou - postencefalomalatická pseudocysta
 - na periferii léze proliferují astrocyty, které po několika týdnech až měsících zpevní stěnu postmalatické pseudocysty gliózou
- klinický průběh závisí od lokalizace a rozsahu poškození
 - hemiparéza, rozsáhlé motorické a senzorické deficity, porucha řeči
- příčinou smrti u pacientů s infarktem mozku může být jak destrukce důležitých mozkových center ischemickou nekrosou, tak zvýšení nitrolebního tlaku v důsledku infarktu s výrazným perifokálním edémem
- k infarktům dochází také vlivem venózní okluze (trombóza splavů nebo v. Galeni). Často jde o následek infekce (celkové i lokální, např. postupující thrombophlebitis při hnisavé cheilitidě nebo otogenní osteomyelitidě), dehydratace

- venostatické infarkty mají výrazně hemoragický charakter
- postižení mozku při hnisavých leptomeningitidách je částečně též ischemického původu: dochází k zánětlivým trombózám drobných cév spojujících leptomeninx a kůru mozkovou -> rozvoj ischemických korových infarktů

– Chronické ischemické změny

- vznikají mnohočetnými uzávěry drobných cév
- mozek: bývá atrofický (komory dilatované — hydrocefalus e vacuo, závity zúžené), akutní příznaky nebývají vyznačeny
- mozková tkáň (hlavně baz. ganglia: drobné dutiny — status lacunaris (po drobných encefalomalaciích), zvětšené prostory v okolí cév — status cribrosus bazálních ganglií, granulární atrofie mozkové kůry, mnohočetný fokální zánik gangliových buněk s proliferací glie — status verminosus kůry mozkové, drobná ložiska gliózy
- příčiny: ateroskleróza drobných cév, opakující se mnohočetné trombembolizace ateromových hmot z velkých tepen

– Prenatální ischemické poškození

- vznik následkem drobných trombembolizací z placenty nebo i ze zaniklého druhého plodu

39. Meningitidy a encefalitidy

- přestup infekčního agens do CNS:
 - krevní cestou – nejčastěji
 - přímým přestupem z okolních struktur
 - ascendentně podél nervů
 - přímou infekcí při otevřeném traumatu - vzácně
- CNS je před přístupem infekce z měkkých tkání chráněn souvislým kostním obalem, a před přestupem z krve hematoencefalickou bariérou
- infekce CNS méně časté než v jiných lokalizacích, vstoupí-li však infekce do CNS, má obvykle rychlý průběh, často se závažnými následky

Meningitidy

Leptomeningitidy

- **Purulentní meningitida**
 - etiologie: pyogenní bakterie:
 - Novorozenci – E.coli, streptokoky skupiny B, Proteus sp.
 - kojenci nad 4 měsíce – Haemophilus influenzae
 - děti, mladé osoby – Neisseria meningitidis
 - bez ohledu věku – pneumokoky, stafylokoky, streptokoky
 - průběh je pravidelně akutní
 - průchod mikroorganismů:
 - ze vzdáleného místa – krevní, lymfatická cesta
 - z okolí – středoušní zánět, sinusitida
 - zevní prostředí – otevřené poranění lebky
 - MA: pia mater překrvená, prosáklá, prostoupená hnisem. Likvor hnisavě zkalený, plexus chorioideus překrvený, často pokrytý hnisavě zkalenou vrstvou fibrinu. Možný též pyocefalus = zánětlivý exsudát v komorách. Na mozku je edém, kůra může být prokrvácená, někdy přítomny korové nekrózy
 - meningokoková meningitida – maximum zánětlivých změn na bazi a míše
 - pneumokoková meningitida – převážně nad konvexitou hemisfér
 - MI: plena prostoupena neutrofily a aktivovanými histiocyty, v likvoru neutrofily a fibrin. Infiltrát se šíří podél Virchowových-Robinových prostorů i do mozkové kůry. Později převládají lymfocyty, plazmatické buňky, fibroblasty
 - zánětlivě změněné arterie a cévy mohou být obliterovány tromby – drobné korové infarkty – trvalé psychomotorické poruchy (i s přechodem zánětu na mozkovou tkáň)
 - organizace exsudátu v mozkovodu může vést ke vzniku pozánětlivého hydrocefalu
 - zánětlivá infiltrace mozkových nervů a míšních kořenů způsobí jejich částečnou demyelinizaci
 - po zhojení hnisavé leptomeningitidy jsou měkké pleny často vazivově ztlustělé – leptomeningitis chronica productiva
 - klinický průběh: horečka, schvácenost, nitrolební hypertenze (bolesti hlavy, nauzea, zvracení), známky meningeálního dráždění (ztuhlost šíje)
 - meningokoková meningitida může mít fulminantní průběh. Během bakteriémie dojde vlivem uvolnění endotoxinu k rozvoji septického šoku s DIC, během které se často rozvíjí letální krvácení do nadledvin (Waterhousův-Friderichsenův syndrom)
 - diagnostika – lumbální punkce, nález v likvoru – hnisavý

- **Lymfocytární meningitida** (nehnisavá)
 - etiologie: virus příušnic, coxsackie, echoviry, EBV, HSV2:
 - plena lehce zduřelá, překrvená; MI prostoupená lymfocyty
 - zánět převážně serózní nebo lymfocytární, tekutina se po ustoupení zánětu beze zbytku vstřebá
 - v likvoru lymfocytóza, lehce zvýšené proteiny, bakteriologická kultivace je negativní = aseptická meningitida

- **Granulomatózní meningitida**
 - etiologie: Mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, vzácně brucelóza, lues
 - Meningitis tuberculosa:
 - do zavedení antituberkulotik častá
 - převážně na mozkové bazi (tuberculosis basilaris)
 - exsudativní typ: baze mozku a mozečku pokryta rosolovitou žlutozelenou vrstvou (MI jsou zastoupeny Orthovy buňky, lymfocyty, fibrin, neutrofily a mykobakterie)
 - proliferativní typ – rosolovitý exsudát prostoupen bělošedými uzlíky tvořených specifickou granulační tkání – při jejich splývání vznik až 1cm tlusté, tumoru podobné vrstvě
 - častější u dětí, vzniká pravidelně hematogenně z plicní lokalizace
 - po vyléčení pleny vazivově ztlustělé – vazivo může uzavřít foramina rhombencephali za vzniku obstrukčního hydrocefalu

Mozkový absces

- etiologie: pyogenní bakterie
- do mozkové tkáně se dostávají:
 - embolizací ze vzdálených zánětlivých procesů – většinou vícečetné abscesy, následek centrální pyémie při inf. endokarditidě
 - přímým šířením z okolí – střední ucho, sinusitidy
 - abscesy v temporálním, parietálním laloku – přechod infekce ze středního ucha
 - abscesy mozečku – přechod z proc. mastoideus
 - otevřeným traumatem
- asi v 20% idiopatické
- vzhledem k reaktivním změnám glie a vzhledem k nepatrnému množství řídkého perivaskulárního vaziva v CNS je stěna mozкового abscesu odlišná než v jiných orgánech
- absces začíná jako ohraničená změna typu drobné nekrózy s mikrotrombózami v kapilárách a leukocytární reakcí na periferii (ohraničená encefalitida, cerebritida)
- v centrální části vyvinutého abscesu je hnisavý obsah – kolikvační nekróza s neutrofily
- vlastní stěna je tvořena 3 vrstvami:
 - vnitřní vrstva – alterované neutrofily a fibrin
 - střední vrstva – granulační tkáň
 - periferní vrstva – edémem prosáklá mozková tkáň s hypertrofickými astrocyty (polymorfii jader připomínají tumor); může být tlustá 1cm i více, přechází plynule do okolí
- velikost abscesu kolísá, velké abscesy mohou nahrazovat celý lalok a klinicky imponují jako tumor
- absces způsobuje zvýšení nitrolebního tlaku, otok mozku a tlakovou atrofii přilehlé mozkové tkáně,
- klinický průběh – horečka, bolesti hlavy, nauzea, různé neurologické ložiskové příznaky
- vzácně provalení abscesu do subarachnoidálního prostoru (hnisavá meningitida), nebo do komor (pyocefalus)

Encefalitidy

- klasifikace:
 - primární – způsobené neurotropními viry. Postihují primární nervový systém, jsou na člověka přenášeny ze zvířat. Morfologicky jsou charakterizované poškozením neuronů, perivaskulární infiltrací lymfocytů, plazmatickými buňkami a reaktivními změnami glii. V neuronech, méně v glii, jsou často typické intranukleární nebo cytoplazmatické inkluze
 - sekundární – mozek je postižen nekonstantně jako komplikace celkového základního onemocnění. V etiologii rovněž viry, rickettsie, parazity, bakterie, spirochety

Časté virové encefalitidy

- bez ohledu na typ viru mají virové encefalitidy řadu společných znaků
- MA: edém a překrvení
- MI: perivaskulární infiltráty z lymfocytů, makrofágů, plazm. buněk. Kolem nekrotických neuronů se hromadí fagocytující buňky (mikroglie, astrocyty) – neuronofagie. Infiltráty v pia mater, různý stupeň poškození neuronů až jejich destrukce, reakce mikroglie s tvorbou drobných jizev (mikrogliových uzlíků), charakteristické inkluze
- **Vzteklina (rabies)**
 - primární encefalitida způsobená lyssavirem
 - rezervoár masožravé šelmy (u nás lišky), vzácně býložravci, v Jižní Americe netopýři
 - přenos slinami pokousáním, replikace viru v příčně žíhaném svalu, vniká do periferního nervu, retrogradní přenos po axonu do míchy a spinálních ganglií
 - inkubační doba: 3–8 týdnů
 - MA: mozek překrvěný, zduřelý, drobné subarachnoidální hemoragie, pia mater infiltrována lymfocyty. Postižena především mícha, mozk. kmen a spin. ganglia, méně kůra a mozeček
 - MI: Negriho tělíčka – cytoplazmatické eozinofilní inkluze
 - symptomy: nejdříve nespecifické – bolesti hlavy, teplota; později výrazná excitabilita nervového systému a křeče, ty jsou nejvýraznější v oblasti faryngeální svaloviny (hydrofobie). Progrese do kómatu, smrt v důsledku resp. selhání
- **Herpetická encefalitida**
 - etiologie: Herpes simplex 1 nebo 2
 - MA: zánět má hemoragicko-nekrotický charakter. Nekrózy převážně v kůře frontálních laloků, ty jsou prokrvácené, okolní tkáň je edematózní. Nekrózy připomínají hemoragické infarkty, rozsáhlejší jsou při infekci typem 2, kdy jsou i v bílé hmotě.
 - MI: v plénách perivaskulární infiltrát z lymfocytů, plazmocytů a makrofágů. V okolí nekrosů jsou v jádrech neuronů a glii intranukleární eozinofilní inkluze složené z virionů
 - k postižení CNS může dojít v rámci primoinfekce (mladí pacienti), nebo při reaktivaci viru (nejč. 60-65 let)
 - klinický průběh dramatický, příznaky vznikají z plného zdraví. Horečka, známky nitrolební hypertenze (bolesti hlavy, nauzea, zvracení, zmatenost), ložiskové příznaky – epileptické záchvaty, poruchy paměti, agresivita, poruchy chování
- **Poliomyelitis acuta anterior** (přenosná dětská obrna)
 - etiologie: poloviry (ze skupiny enterovirů); také coxsackeviry, echoviry
 - infekce alimentárně, replikace viru v sliznici orofaryngu a tenkého střeva, pak z lymfatické tkáni vniká do krve
 - počáteční fáze může být klinicky němá nebo s mírnými nespec. příznaky
 - v 80-90% je infekce zastavena na úrovni enterální fáze, jen asi u 10% vzniká postižení CNS

- virus vykazuje afinitu k motorické šedi CNS (přední rohy míšní, motorické formace mozk. kmene, gyrus praecentralis), napadeny mohou být i jiné oblasti mozku a míchy, vč. bílé hmoty
- nejzávažnější je postižení míchy – zduřuje, přední rohy nápadně překrvené. MI perikapilární i difúzní infiltráty (lymfocyty, plazmocyty), neurony nekrotické obklopené smíšeným infiltrátem (neutrofily, lymfocyty, plazmocyty). Nekróza je sledována neuronofagií a množením glie. V jádrech neuronů jsou intranukleární inkluze
- zánik motorických neuronů vede k atrofii přísl. svalové skupiny. V nejhorším případě dochází k poškození motorických neuronů mozkového kmene a paralýze dechových svalů a smrti.

- Klíšťová encefalitida

- přenos infikovaným klíštětem, rezervoárem jsou drobní hlodavci. Výjimečně požitím infikovaného masa nebo mléka
- klinicky probíhá ve dvou fázích. 1 fáze s nespecifickými příznaky – horečka, bolesti hlavy, malátnost. Asi u 2/3 pacientů dochází k uzdravení, další 1/3 přechází po 2-5 dnech asymptomatického období do další fáze, kde se objevují příznaky z postižení CNS
- změny mohou být v šedé i bílé hmotě, nejčastěji baz. ganglia, mozeček, prodl. mícha, krční mícha
- 3 formy
 - meningeální – serózní meningitida
 - meningoencefalická – příznaky z postižení kůry – dezorientace, poruchy spánku, vědomí, rovnováhy
 - encefalomyelitická – postižení předních rohů krční míchy – rozvoj chabých obrn, větší postižení proximálních sval. skupin. Tyto formy mají trvalé následky
- MI perivaskulární infiltráty (lymfocyty, plazmocyty), infiltráty měkké pleny
- u 10% pacientů s klinicky zřetelnou nemocí trvalé následky – zánik neuronů a drobné fokální uzlíkovité nekrózy prostoupené množnou mikroglií.

- Encefalitida u AIDS

- u poloviny nemocných AIDS, způsobena virem HIV
- má několik forem:
 - aseptická meningitida
 - subakutní encefalitida – změny v bílé hmotě hemisfér a mozečku, méně v baz. gangliích. Jde o fokální redukci myelinizovaných vláken a fokální výskyt mnohojaderných obrovských buněk, makrofágů a lymfocytů. Nález koreluje se syndromem AIDS demence
 - vakuolární myelopatie – vakuolizace myelinových pochev, postupný zánik axonů a přítomnost makrofágů
- postupná atrofie mozkového parenchymu
- MI v kůře zřetelná aktivace mikroglie s tvorbou mikrogliových uzlíků, a ložisek gliového jizvení s degenerací neuronů, většinou v blízkosti cév. V těchto uzlících z makrofágů vznikají obrovské mnohojaderné buňky a zánět nabývá granulomatózního vzhledu. Kromě toho často dochází k ložiskům demyelinizace a gliózy v bílé hmotě

Prionové encefalopatie

- charakterizována nálezem spongiformní vakuolizace neuronů a jejich výběžků, ve vakuolách jsou depozita patologického prionového proteinu
- změny vedou k zániku neuronů a k relativnímu množení astrocytů a mikroglie
- klinicky dominuje progresivní demence spojena s pyramidovými a extrapyramidovými změnami
- způsobeny proteinem s patologickou konformací (=patologický prion), který je zároveň infekční

- Creutzfeld-Jacobova choroba

- vzácné onemocnění, 1-2/1 milion obyvatel; u pětiny případů je výskyt familiární
- výskyt hlavně v 7. dekadě, velmi rychle progredující demence, pacienti umírají do 1 roku
- patogenese:
 - prionový protein PrP je normální součástí bun. membrán neuronů, jejich fyziologická funkce zatím není známa
 - k onemocnění dochází, pokud PrP projde konformační změnou na patologickou formu PrP^{CJD}
 - patologické priony neumí buňka metabolizovat, hromadí se v ní a vedou k jejímu poškození.
 - tyto patologické částice jsou infekční, vnikají do dalších neuronů a indukují v nich rovněž tvorbu patologických PrP^{CJD} místo PrP.
 - změnou konformace se ale nemění primární sekvence aminokyselin, proto není imunogenní a patologický proces zůstává bez povšimnutí imunitního systému
- MI: dochází k tzv. spongiformní transformaci šedé hmoty (zejména kůry, ale také baz. ganglií, thalamu, mozečku). Její podkladem je přítomnost drobných vakuol v neuropilu, nebo intracelulárně v těle a výběžcích neuronů, zánik neuronů a zmnožení glie.
- MA: mozek v různé míře atrofický
- onemocnění je přenosné na jiné jedince – použitím chir. nástrojů, transplantací

- Nová varianta Creutzfeld-Jacobovy choroby

- početný výskyt ve Velké Británii od 1995
- postihuje mladé osoby (průměr 26 let), progres je pomalejší (v průměru 2 roky)
- morfologicky byly pozorovány početné kortikální amyloidní plaky, obklopené spongiformními změnami, plaky připomínají Alzheimerovy drúzy
- je pravděpodobný etiologický vztah k bovinní spongiformní encefalopatii s přenosem patologického prionového proteinu z hovězího dobytka na lidi

- Kuru

- u domorodců v Papui-Nové Guinei
- probíhá progresivně několik let, končí demencí a kachexií
- dříve šlo o časté onemocnění, v přenosu hrál významnou roli kanibalismus, s jeho ústupem výskyt kuru prudce poklesl

Ostatní encefalitidy

- Subakutní sklerotizující panencefalitida

- infekce s velmi dlouhým obdobím latence, klinický nálezn neodpovídá typickému průběhu encefalitidy
- u dětí a mladých lidí
- průběh je progresivní, vede ke smrti během několika měsíců až 2 let
- začíná poruchou psychiky, pokračuje přes ztrátu volných pohybů k demenci a decerebrační rigiditě s celkovou kachexií
- vzniká za několik let po běžných spalničkách, patogenese není zcela jasná
- MI intranukleární inkluze v neuronech které vyplňují téměř celé jádro. V kůře postupně mizí neurony, v bílé hmotě demyelinizace, v okolí cév lymfo-plazmocytární infiltráty
- MA: vzniká postupně atrofie, komory jsou rozšířené, konzistence mozku je tuhá

- **Rickettsiové encefalitidy**

- etiologie: Rickettsia prowazeki
- encefalitida je součástí celkové infekce
- infekce přenášená vší, napadá endotelie a množí se v nich
- morfologie: známky edému, drobné hemoragie. Endotelie kapilár nekrotizují, lumen uzavřena trombem. V okolí kapilár nakupené histiocyty a mikroglie vytvářejí typický perikapilární uzlík. Trombózy podmiňují fokální nekrózy
- nejvíce postižena oblongata, pons, baz. ganglia, hluboké vrstvy kůry

- **Neurosyfilis**

- ve 2. a 3. stadiu choroby
- 2 formy:
 - meningovaskulární: pleny difúzně zánětlivě infiltrované, s maximem změn na mozkové bazi
 - parenchymatózní: postižení vlastní mozkové a míšní tkáně, klinickým korelátem je progresivní paralýza a tabes dorsalis
- progresivní paralýza: dnes vzácná, pouze u neléčené lues. Ztlustění plen, arteriitida, přítomnost hemosiderinu v plenách, mírná atrofie mozku (zejm. nad čelními laloky). Kůra zúžená, hemosiderinem zbarvená červenohnědě, Nepravidelný úbytek neuronů stírá typickou korovou laminaci. Úbytek neuronů je sledován zmnožením astrocytů. V mozkové tkáni lze prokázat treponemy. Ependym je zrnitě zhrubělý.
- tabes dorsalis: charakteristická změna míchy, klinicky probíhá jako syndrom zadních provazců. V zadních provazcích bílé hmoty jsou nervová vlákna demyelinizovaná a degenerovaná, postupně jsou nahrazována zmnoženou astroglií.
- mozkové gumma: kaseózní nekróze podobná masa, klinicky imponuje jako tumor.

- **Reyeův syndrom**

- akutní encefalopatie u dětí, sdružená s tukovou degenerací parenchymatózních orgánů, především těžkou steatózou jater
- jde o mitochondriální dysfunkci, vzniká u vnímavých jedinců pravděpodobně po kys. acetylsalicylové
- morfologie: mozkový edém, delirium, stupor i kóma
- u vyléčených mohou přetrvávat trvalé znaky poškození mozku

40. Základní kožní patohistologická terminologie s příklady

Normální stavba kůže

- kůže je orgán pokrývající povrch těla, složená ze tří základních vrstev:
 - epidermis (pokožka)
 - dermis (korium, škára)
 - tela subcutanea (subcutis, podkoží)
- **epidermis**
 - derivována z ektodermu, představuje nepovrchnější a nejtenčí část kůže
 - skládá se z keratinocytů, které jsou uspořádány do pěti vrstev:
 - stratum basale – jedna vrstva cylindrických buněk, které leží přímo na bazální membráně. Je zdrojem nových keratinocytů, k mitózám dochází normálně pouze v této vrstvě.
 - stratum spinosum – 2 až 5 vrstev polygonálních buněk
 - stratum granulosum – cca 3 vrstvy, v buňkách zřetelná granula keratohyalinu
 - stratum lucidum – přechodní stadia mezi vitálním keratinocytem a zrohověnou buňkou
 - stratum corneum – zrohovělá vrstva, nejsou v ní již ani jádra, ani jiné organely. Zrohověné buňky jsou polygonální destičky spojené navzájem modifikovanými desmosomy. Má 25 vrstev, v kůži s hmatovými lištami (palmární, plantární oblast) může mít až 100 vrstev. Po rozvolnění corneodesmosomů se zrohovělé buňky jednotlivě odlupují (deskvamace)
 - dohromady vytvářejí vícevrstevný dlaždicový rohovějící epitel
 - časový úsek od vzniku keratinocyty v str. basale až k jeho odloučení jako zrohovělé buňky trvá asi 4 týdny
 - kromě keratinocytů se zde nacházejí také melanocyty, Langerhansovy buňky (antigen prezentující buňky, dendritické buňky epidermis) a Merkelovy buňky (mechanoreceptory)
 - melanocyty
 - pocházejí z neurální lišty a do epidermis vcestovaly, jsou odpovědné za pigmentaci kůže
 - syntetizují tmavě hnědý pigment melanin ve specializovaných organelách – melanosomech, které předávají keratinocytům spodních vrstev. Nové (primární) melanosomy vznikají v centru buňky, transportují se do dendritů melanocytů a jsou celé odovzdávány keratinocytům.
 - melanin absorbuje UV záření a chrání tím mitoticky aktivní buňky bazální vrstvy
 - rasové rozdíly nejsou způsobeny zvýšeným počtem melanocytů, ale vyšším počtem melanosomů v keratinocytech
 - dermoepidermální juncční zóna - přechod epidermis do dermis
 - výběžky epidermis do dermis – epidermální lišty (rete ridges)
 - superficiální část dermis vyčníhající do pokožky – dermální papily
- **dermis**
 - stratum papillare – uložena těsně pod epidermis, tvořena řídkým kolagenním vazivem, vytváří výběžky (papily), které jsou bohatě vaskularizované a obsahují nervová zakončení
 - stratum reticulare – tuhé neuspořádané kolagenní vazivo se silnými kolagenními vlákny a elastickými vlákny, propůjčuje kůži její mechanickou odolnost
 - jsou zde lokalizována kožní adnexa – vlasové folikuly, mazové žlázy, apokrinální a ekrinní žlázy
- **tela subcutanea**
 - nejhlubší vrstva, připojuje kůži k okolním orgánům
 - složena z tukové tkáně, uspořádané do lalůčků, oddělených navzájem vazivovými septy

Základní kožní patohistologická terminologie

Makroskopické projevy kožních nemocí

- *eflorescence* – obecně tak označujeme jednotlivé kožní projevy onemocnění
 - *primární* – jsou prvotním projevem onemocnění
 - *sekundární* – vznikají buď vývojem z primární, nebo jako druhotný projev na primárních ložiscích
- *exantém* – soubor kožních eflorescencí; *enantém* – projevy na sliznicích
- *chorobné plochy* – vznikají splýváním jednotlivých eflorescencí
- *výsledné stavy* – změny, které představují trvalé důsledky některého chorobného procesu

- *Primární eflorescence:*
 - **makula** (skvrna) – ohraničená změna barvy v úrovni kůže
nejčastěji výrazem zánětlivého erytému (roseola syphilitica), změnami pigmentace (piha, vitiligo), krvácení do kůže (petechie, purpura)
 - **papula** (pupínek) – vyvýšená ohraničená skvrna, velikosti do 1 cm; podmíněna patologickými změnami v epidermis nebo v horním kóriu
např. bradavice, mozol, lichen ruber planus
 - **tuber** (hrbol) – papula větších rozměrů (nad 1 cm), prominuje nad okolní kůži.
např. změny zánětlivé (furunkl), nebo nádorové (lipom)
 - **vezikula** (puchýřek) – dutina v kůži menší než 1 cm vyplněná čirou tekutinou (tkáňový mok). Později se může hnisavě zkalit příměsí leukocytů nebo získat hemoragický charakter příměsí erytrocytů
povrchové subkorneální u impetiga; intraepidermální u ekzému, herpesu, pemfigu; subepidermální u pemfigoidu, dermatitis herpetiformis
 - **bula** (puchýř) – čirou tekutinou vyplněná dutina větší než 1 cm
 - **pustula** (neštovička) – puchýř vyplněný hnisem
primárně u psoriasis pustulosa, často vzniká sekundárně zhnisáním obsahu puchýřků (impetigo vulgaris)
 - **pomfus** (kopřivkový pupen, urtica) – narůžovělé ploché vyvýšení kůže, podmíněné nezánětlivým edémem koria, trvá krátce, obvykle svědí
např. kopřivka, bodnutí hmyzem nebo popálení kopřivou
 - **nodulus** (uzel) – tužší okrouhlý, ohraničený útvar, který vzniká změnami koria nebo podkoží. Může být pouze palpovatelný pod povrchem kůže, nebo může být vyvýšený
podmíněn zánětlivým procesem – erythema nodosum, nebo nádorem - lipom
- *Sekundární eflorescence*
 - **eroze** – povrchový defekt zasahující jen část tloušťky epidermis, při obnažení stratum spinosum eroze mokvají
 - **ulcus** (vřed) – hluboký defekt kůže, vždy zasahuje do koria nebo hlouběji
 - **exkoriace** (oděrka) – povrchové mechanické poškození kůže se stržením epidermis. Vzniká nejčastěji škrábáním svědivých kožních onemocnění
 - **squama** (šupina) – destička odlupující se rohoviny
častá u poruch rohovění a zánětlivých kožních chorob – psoriáza, ichtyóza

- **krusta** (strup) – vzniká na povrchu eflorescencí zaschnutím tekutých sekretů (krev, hnis, tkáňový mok)
- **eschara** (příškvár) – neodloučená nekrotická část kůže zasahující do korie až podkoží. Později se ohraničuje demarkačním zánětem, pozvolna se odlučuje, vzniklý vřed se hojí jizvou
vzniká z různých fyzikálních a chemických příčin – teplo, chlad, kyseliny, louhy; dále také u poruch oběhu - ischémie.
- **ragáda** (rhagas, trhlina) – lineární přerušení kontinuity kůže. Postihuje zpravidla kožní ohyby, bývá bolestivá
např. praskání tvrdé kůže pat, dlaní, ústních koutků

– Chorobné plochy (plošné změny)

- **erythema** (erytém, zarudnutí) – plocha jasně červeně zbarvené kůže, vyvolána aktivní hyperemií, která může být nezánettlivého, nebo častěji zánětlivého původu
- **livedo** (cyanosis, sinavost) – červenomodrá až fialová plocha, obraz pasivní hyperemie s cyanotickým prosvítáním podkožních žilek
- **madidatio** (mokvání) – plošné prosakování tkáňového moku z obnaženého stratum spinosum
např. akutní ekzém
- **exfoliace** (deskvamace, olupování) – olupování rohové vrstvy ve velkých plochách
- **lichenifikace** – zhrubění a zvýraznění kožního reliéfu a prohloubení kožních rýh (tzv. políčkování), podmíněné především hyperplázií epidermis a horního korie (hyperkeratóza, akantóza, papilomatóza)
Vzniká na podkladě chronického mechanického dráždění kůže (např. škrábáním při svědění), nebo dlouhodobého zánětlivého procesu.
- **vegetace** – shluky papulí rozprostřených do plochy (bradavčité měkké proliferace povrchu). Podkladem je vždy zánět
např. condylomata acuminata

– Výsledné stavy

- **atrofie** – projevuje se ztenčením kůže, připomíná cigaretový papír, snadno se řasí, s prosvítajícími cévami. Atrofie primární (senilní) je fyziologická ve vyšším věku, sekundární je způsobena patologickými procesy
např. primární - stařecká kůže, sekundární - lichen sclerosus et atrophicus
- **cicatrix** (jizva) – zmnožení kolagenních vláken, vzniká přeměnou granulační tkáně (úbytek fibroblastů a kapilár), čerstvá jizva je růžová, starší je bělavá. Jizva může být atrofická (vtažená), hypertrofická (vyvýšená nad okolí), či keloidní (až nádorovitě bují a přesahuje okraje jizvy)
- **sklerotizace** (ztuhnutí) – ztuhnutí kůže vyvolané zmnožením kolagenního vaziva a otokem v korii. Sklerotická kůže je bělavá, lesklá, palpačně tužší.
- **elefantiasis** – zhrubění a ztlustění kůže po recidivujících zánětech či následkem městnání lymfy
- **incrustatio** (inkrustace) – usazování látek endogenního původu
např. kalcifikace, kys. močová
- **impregnatio** (impregnace) – vniknutí cizích látek zvenčí
např. tetování

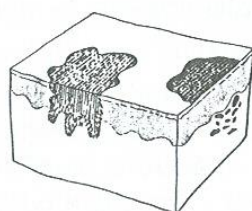
Mikroskopické projevy kožních nemocí

- **atrofie** – úbytek různých vrstev epidermis (hlavně str. spinosum) s vymizením epidermálních čepů, takže mizí zvlněná hranice mezi epidermis a dermis.
nejčastěji následkem zánětlivých procesů, sklerodermie, tlaku nádoru, nebo fyziologicky stárnutím kůže
- **akantóza** – rozšíření epidermis podmíněné množением buněk stratum spinosum s prodloužením rete ridges (epidermálních výběžků vůči dermis);
např. prstovitá u psoriázy, pilovitá u lichen ruber
- **hyperkeratóza** – rozšíření stratum corneum (zesílení rohové vrstvy). Jedná se jen o kvantitativní změnu rohovění buď z nadměrné tvorby rohoviny, nebo ze zpomaleného odlučování
např. tyloma = mozol (rozšířeno také str. granulosum), ichthyosis (rozšíření str. granulosum chybí)
- **parakeratóza** – nedokonalé rohovění se zachováním jader keratinocytů ve stratum corneum;
např. u psoriázy (ložisková, střídá se s hyperkeratózou), verruca vulgaris (sloupcovitá parakeratóza)
- **dyskeratóza** – předčasné rohovění jednotlivých buněk či jejich skupin v různých vrstvách epidermis (na úrovni str. spinosum či granulosum), tvoří se rohová zrna nebo tělíska;
např. u morbus Darieri (benigní dyskeratóza), spinocelulární karcinom a m. Bowen (maligní dyskeratóza)
- **papilomatóza** – prodloužení papil koria směrem k povrchu kůže.
např. verruca vulgaris
- **akantolýza** – ztráta soudržnosti keratinocytů důsledkem rozrušení jejich intercelulárních spojů (desmosomů), vede ke vzniku intraepidermálního puchýře
např. pemfigus
- **epidermolýza** – rozrušení spojení mezi epidermis a dermis vedoucí ke vzniku subepidermálního puchýře
např.
- **spongióza** – intercelulární edém epidermis
např. ekzém
- **vakuolární degenerace** (hydropická degenerace) – intracelulární edém projevující se přítomností vakuol v cytoplasmě buněk
např. verruca vulgaris
- **balónová degenerace** – intracelulární edém keratinocytu; příčinou bývá porušení integrity buněčné membrány nebo neschopnost buňky udržet osmotickou rovnováhu s jejím následným zduřením
např. herpes simplex
- **imigrace** (exocytóza) – pronikání zánětlivých buněk z koria do epidermis, spojené s intercelulárním edémem – spongiózou
např. ekzém

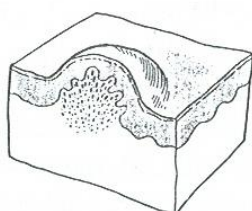
Další pojmy z wordu z moodlu

- **Munroovy mikroabscesy** – větší skupinky leukocytů či jejich fragmentů v parakeratotických lamelách;
např. u psoriázy
- **Pautrierovy mikroabscesy** – intraepidermální skupiny lymfocytů a atypických histocytů
u mycosis fungoides

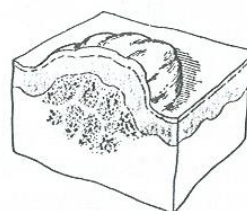
- **incontinentia pigmenti** – vymizení melaninu z bazální vrstvy epidermis a nahromadění v horním korigu v melanofázích, event. extracelulárně. Přichází u všech chorob, kde je přítomna vakuolární degenerace bazální vrstvy epidermis
např. lichen ruber planum, LE
- **edém** – prosáknutí korigu a průsvitnost tkáně, nejčastěji v papilách nebo perivasálně; *např. u kopřivky*; v některých případech dochází k alternaci vaziva se setřením jeho struktury, mluví se o edematózní homogenizaci – *např. u lichen sclerosus*
- **rohovění disruptní** – plynulé; *u spinocel. karcinomu*; **abruptní** – náhlé; *u bazaliomu*



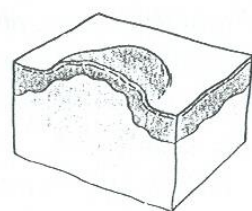
macula



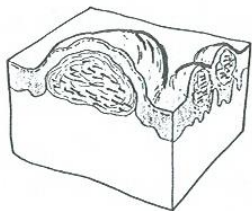
papula



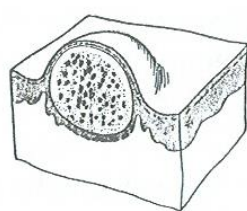
tuber



pomphus

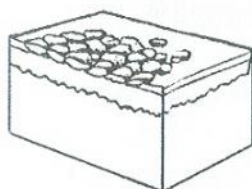


vesicula

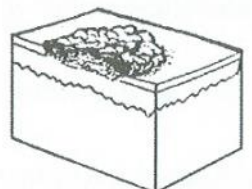


pustula

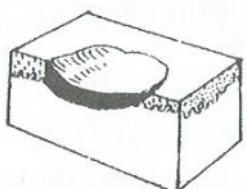
VI. Schéma primárních eflorescencí



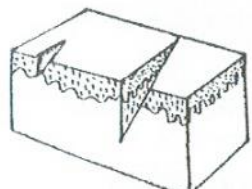
squama



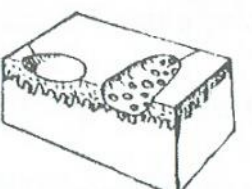
crusta



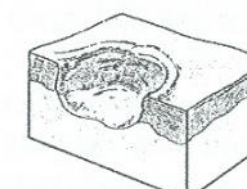
eschara



rhagades, fissura

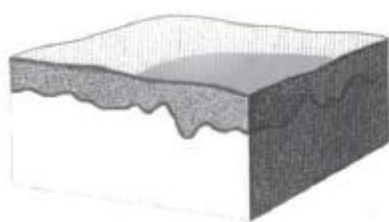


erosio, excoriatio

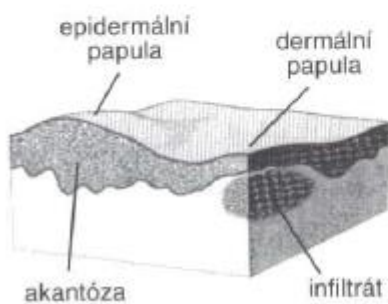


ulcus

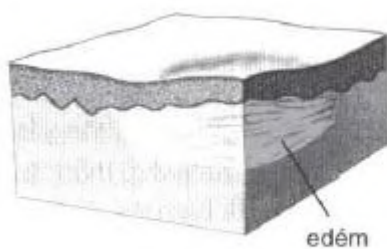
VII. Schéma sekundárních eflorescencí



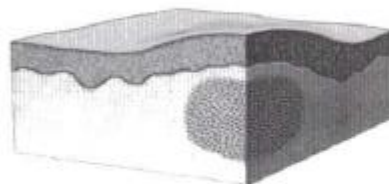
Obr. 3.1. Makula



Obr. 3.2. Papula

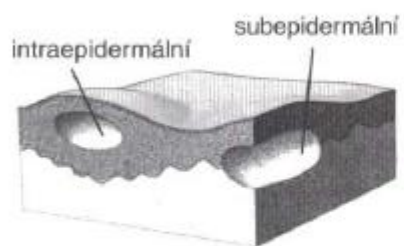


Obr. 3.3. Pomphus, urtica, pupen

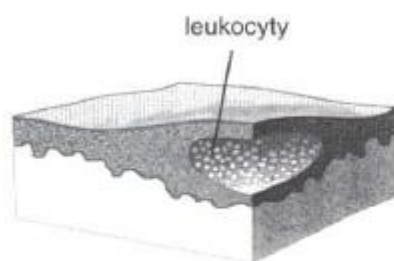


Obr. 3.4. Nodulus

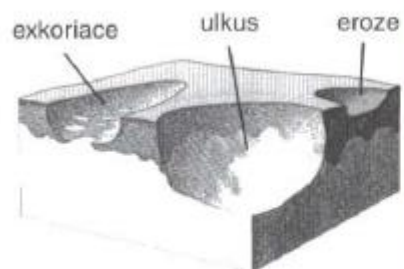




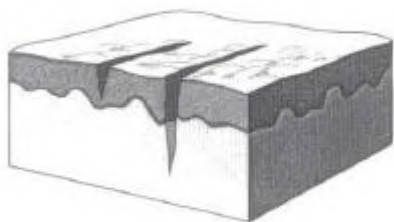
Obr. 3.5. Vesicula, bulla



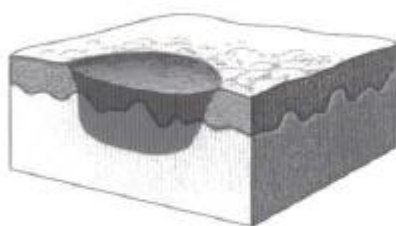
Obr. 3.6. Pustula



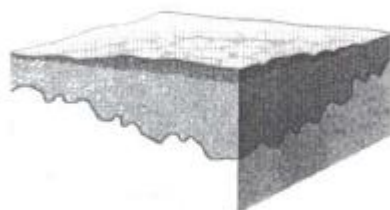
Obr. 3.7. Exkoriace: a) eroze a exkoriace b) ulkus



Obr. 3.8. Ragáda, fisura



Obr. 3.9. Eschara s demarkačním zánětem v okaji



Obr. 3.10. Lichenifikace



41. Systematika kožních onemocnění

Dermatózy/dermatitidy – obecné rysy

- dermatóza je obecný pojem, kterým lze označit jakékoliv onemocnění kůže
- dermatitida – jde-li o zánětlivé onemocnění kůže
- řada etiologicky zcela odlišných dermatóz má velmi podobné mikroskopické projevy, zároveň řada patogeneticky podobných poruch může mít zcela odlišné klinické projevy
- proto je nezbytná pečlivá korelace mezi klinickým a histologickým nálezem v kožní biopsii; její interpretace vyžaduje rozpoznání hlavních histologických znaků, podle kterých jsou dermatózy dále klasifikovány. Tyto základní mikroskopické znaky jsou dány kombinací dvou faktorů – typem tkáňového poškození a charakterem zánětlivé infiltrace (distribuce a složení)
- typ tkáňového poškození:
 - lichenoidní: poškození bazální membrány s vakuolární degenerací a apoptózou buněk v epidermis, lineární lymfocytární zánětlivý infiltrát v superficiální dermis naléhající na dermoepidermální junkci. Hlavní zástupce – lichen ruber planus
 - psoriaziformní: akantóza v podobě rovnoměrného protažení epidermálních lišt, hlavním zástupcem je psoriáza (lupénka)
 - spongiotické: hlavním mikroskopickým znakem je spongióza, neboli intercelulární edém v epidermis. Hlavním zástupcem je ekzém
 - puchýřnaté (vezikulobulózní): projevují se subkorneálními, intraepidermálními a subepidermálními puchýřky
 - granulomatózní: dominují zánětlivé změny v dermis s tvorbou granulomů
 - vaskulární: změny primárně v kožních cévách
- složení zánětlivého infiltrátu: liší se podle typu a fáze onemocnění, přičemž jednotlivé buněčné typy souvisejí s vyvolávajícími faktory onemocnění
 - neutrofilní granulocyty: akumulují se jak v epidermis, tak v kůři; např. u infekčních – stafylokokové impetigo v epidermis, kožní absces v dermis. Neinfekční v epidermis – psoriasis vulgaris; v dermis – dermatitis herpetiformis Duhring
 - eozinofilní granulocyty: typický výskyt v dermis, ale mohou pronikat i do epidermis. Jsou typické např. pro bulózní pemfigoid, kontaktní alergický ekzém či reakce na poštípání hmyzem
 - lymfocyty: u většiny chronických dermatitid převažují CD4+ T-lymfocyty; výrazné infiltráty bývají také hematoonkologických onemocnění
 - histiocyty: u granulomatózních onemocnění. U infekčních – TBC, mykobakteriózy, mykózy, paraziti. U systémových – sarkoidóza, granuloma annulare, rosacei, necrobiosis lipoidica
 - plazmatické buňky: široké spektrum dermatóz. Jejich nápadná účast je zejména u syfilis, dále typicky u kožních projevů boreliózy
 - žírné buňky: jejich zvýšený počet u kopřivky; abnormálně zvýšené množství typické pro onemocnění ze skupiny mastocytóz.
- distribuce zánětlivého infiltrátu je také pro některé dermatitidy charakteristická. Může být superficiální (většinou s akcentací perivaskulárně), i hluboká, centrovaná kolem folikulů (folikulitida, perifolikulitida), či postihovat podkožní tukovou tkáň (panikulitida)

Lichenoidní dermatózy

- představují širokou skupinu chorob
- L: exantémy tvořené svědivými růžově zbarvenými plochými papulami
- MI je typická tzv. vakuolární degenerace bazální vrstvy keratinocytů s hustým pruhovitým lymfocytárním infiltrátem subepiteliálně naléhající na dermoepidermální junkční zónu
- bazální vrstva má pilovitý (cípatý) vzhled, buňky jsou vakuolizované a přítomny jsou často apoptotické formy keratinocytů – tzv. Civatteho tělíka

- **Lichen ruber planus**
 - etiologie nejasná, nejspíše způsobené autoimunitní reakcí T cytotoxických lymfocytů proti buňkám bazální vrstvy epidermis
 - nejčastěji postihuje jedince středního věku
 - L: silně svědivé ploché lesklé červenohnědé papuly, často mohou být patrné hyperpigmentace jako následek tzv. inkontinence melaninu do koria při poškození bazální vrstvy epidermis. Kožní léze jsou mnohočetné a symetricky distribuované
 - typicky lokalizované na zápěstích, předloktí, v křížové krajině, nártách a hleznech
 - mohou být postiženy i sliznice dutiny ústní a genitálu
 - MI: charakteristická hyperkeratóza, fokálně výrazné stratum granulosum a pruh hustého zánětlivého lymfocytárního infiltrátu v horní dermis, pronikající do stratum basale epidermis. Epidermis je pilovitě akantotická a dermo-epidermální rozhraní je neostré (lichenoidní infiltrát). V epidermis jsou roztroušeny apoptotické keratinocyty, především blízko bazální vrstvy (Civatteho tělíka)

- **Lupus erythematoses**
 - autoimunitní onemocnění s tvorbou imunokomplexů, které jsou lokalizovány podél bazální membrány epidermis
 - poškození epidermis je iniciováno exogenními faktory, např. expozice UV záření
 - typicky bývají postiženy ženy středního věku
 - diskoidní lupus:
 - chronická kožní forma LE, nejsou identifikovány autoprotilátky v séru
 - manifestuje se kolem šíje, tváře, skalpu a uší
 - typický motýlovitý exantém v obličeji a fotosenzitivita
 - L: nafialovělý papulózní exantém s hrubými šupinami keratinu na povrchu
 - ložiska mívají diskoidní tvar s hyperkeratotickými okraji a depigmentovaným centrem
 - projevy nesvědčí ani nebolí
 - MI: bývá přítomna vakuolární degenerace bazální vrstvy, hyperkeratóza a narušení maturace epidermis. V povrchové i hluboké dermis jsou perivaskulární a periadnexální lymfocytární infiltráty
 - imunofluorescenčně prokazujeme depozita imunokomplexů podél dermo-epidermální junkce, i v klinicky nepostižené kůži
 - subakutní kožní lupus:
 - kromě kůže může postihnout i muskuloskeletální systém a ledviny
 - L: začíná papulomatózním šupinatým načervenalým exantémem, který se postupně rozšiřuje a splývá; změny jsou patrné na hrudníku, horní části zad a extenzorech paží
 - systémový lupus:
 - přibližně u 80% pacientů se vyvinou kožní příznaky, z nichž nejtypičtější je motýlovitý exantém na obličeji, společně s glomerulonefritidou a polyartritidou

- dále se mohou vyskytnout serozitidy, křeče, psychózy a orální ulcerace
- exantém se často vyvíjí po expozici UV záření

– **Lichen sclerosus** (Lichen sclerosus et atrophicus)

- chronické progredující kožní onemocnění, může se vyskytnout v kterékoli lokalizaci, s predispozicí na zevním genitálu a s možnými závažnými komplikacemi, které jsou způsobeny jizvením a strikturami (hlavně uretry)
- L: bělavé ložiska porcelánového vzhledu, která postupně splývají a objevují se ragády
- v korigu dochází k pásovité homogenizaci kolagenu pod epitelem
- MI: výrazný edém v horní dermis, se zvláštní homogenizací korigu, subepidermální štěrbin, vakuolární degenerace bazální vrstvy, hyperkeratóza a často také atrofie epidermis
- v terénu genitálního lichen sclerosus může vzniknout tzv. skvamózní intraepiteliální neoplazie, která je prekancerózou

Psoriaziformní dermatózy

- tuto skupinu charakterizuje ztlustění epidermis s akantózou a papilomatózou
- onemocnění doprovází porucha maturace epidermis s tvorbou parakeratotických šupin

– **Psoriasis vulgaris** (psoriáza, lupénka)

- postihuje cca 3% populace, muži a ženy jsou postiženi stejně často, nemoc začíná většinou mezi 10. a 30. rokem života
- multifaktoriální onemocnění, na kterém se podílejí genetické predispozice a vnější faktory – infekce, stres, kouření, některá léčiva (beta-blokátory)
- při psoriáze dochází k abnormální proliferaci stratum spinosum, proliferace není omezena na bazální vrstvu a mitotická aktivita je mnohonásobně zvýšena. Keratinocyt maturuje od bazální vrstvy k parakeratotické šupině během několika dní.
- vznik onemocnění iniciuje CD4+ a CD8+ T lymfocyty, které infiltrují dermis a epidermis, kde produkují řadu cytokinů a růstových faktorů, což indukuje hyperproliferaci keratinocytů
- MI: epidermis je ztlustělá (akantóza) s pravidelným protažením rete ridges spolu se suprapapilárním ztenčením epidermis. Dermální papily horního korigu jsou blízko povrchu, a jsou v nich zmnožené a dilatované cévy. Stratum granulosum je snížené až vymizelé (tzv. hypogranulóza až agranulóza). Zvýšená proliferace a porucha maturace epidermis vede ke tvorbě splývajících parakeratotických šupin, ve kterých se akumulují skupinky neutrofilů (tzv. Munroovy mikroabscesy).
- L: dobře ohraničené růžové plaky pokryté odlupujícími se stříbrnými šupinami
- stupeň postižení kolísá, od několika ložisek až k exfoliativní dermatitidě
- nejčastěji bývá postižena kůže extenzorových stran končetin v oblasti loktů a kolen, v lumbosakrální krajině a na skalpu
- Auspitzův příznak – tečkovité hemoragie po seškrábnutí šupin, způsobené bohaté vaskularizovanými dermálními papilami, které jsou blízko povrchu epidermis
- prognóza: psoriáza je chronické onemocnění probíhající v atakách a remisích. Průběh nemoci je individuální, někteří nemocní jsou postiženi jen lokalizovaným sporadickým výsevem, u jiných probíhá jako téměř trvalý, rozsáhlý výsev s postižením nehtů a někdy i kloubů

– Lichen simplex chronicus (Vidal)

- sekundární onemocnění kůže, projevující se jejím zhruběním, nejčastěji v důsledku opakované mechanické iritace (tření, škrábání)
- patogeneze není zcela jasná, pravděpodobné jde o hyperplázii epidermis indukovanou chronickou traumatizací
- L: načervenalé, vyvýšené a šupinaté plochy, které připomínají kůru stromů

Spongiotické dermatitidy

- do této skupiny spadají choroby, které mají často alergický podklad
- MI: v akutních fázích je charakterizuje spongióza neboli intercelulární edém epidermis
- L: výrazně svědivý erytém a papuly, někdy též vezikuly s mokváním a tvorbou krust
- olupování vede k exkoriacím a sekundární lichenifikaci

– Ekzém-dermatitidy

- ekzém je široký klinický pojem, který zahrnuje podobné kožní změny různé etiologie
- L: časné léze mají formu svědivých, splývajících červených papul, někdy i puchýřků, které vedou k deskvamaci povrchu a vznikem krust. Starší léze jsou naopak charakterizovány vyvýšenými plochami s povrchovými šupinami
- vzhled a stupeň kožních změn se liší podle klinických typů ekzému
- alergická kontaktní dermatitida
 - jedná se o hypersenzitivní imunitní reakci T-lymfocytů na alergen, např. nikl, některé rostliny, topické medikamenty
 - asi týden po kontaktu s alergenem vznikne svědivá reakce, při opakovaných expozicích do 48h
 - L: drobné vezikuly, později krusty, hojí se do 3 týdnů
 - MI: spongióza, intraepidermální vezikuly, lymfocytární infiltrát s příměsí eozinofilů
- iritovaná kontaktní dermatitida
 - reakce na expozici chemickým a fyzikálním látkám přímo poškozujícím kůži – různá mýdla, detergenty, průmyslové oleje a další
- atopický ekzém
 - IgE hypersenzitivní reakce kůže, často geneticky podmíněna
 - podstatou bývá porucha kožní bariéry a kůže se tím stává citlivější ke spouštěcím faktorům
- seboroická dermatitida
 - nejasná etiologie, postihuje asi 2% populace
 - postihuje okrsy kůže bohaté na přítomnost mazových žláz – kštice, obočí, čelo, tváře
 - L: erytematózní papuly a plakety s mastnými žlutavými šupinami na povrchu
 - predisponujícím faktorem je zvýšená činnost mazových žláz, hormonální vlivy (androgeny), klimatické faktory (zhoršení v zimě), obezita, DM.
 - patří k nejčastějším kožním manifestacím AIDS
- mikrobiální ekzém
 - kožní projevy nejsou přímo podmíněny činností mikroorganismů, předpokládá se přecitlivělost na produkty bakteriální flóry (nejč. stafylokoky), či na látky uvolněné působením infekce na postižené tkáni (tzv. autosenzibilizace).
 - neinfekční a tudíž nepřenositelné zánětlivé onemocnění kůže
 - L: kulaté, šupinaté léze ve tvaru mince, velikosti kolem 5 cm, které později splývají a tvoří rozsáhlejší mokvajících plochy

- nejčastěji postiženy ruce, bérce, hýždě, okolí chronických ran
- nummulární ekzém-dermatitida
 - chronické onemocnění
 - L: solitární nebo početné načervenalé ložiska, typicky ve tvaru mince (lat. mince = nummulus), někdy s puchýřky
 - nejčastěji postižena kůže dolních končetin, předloktí a dorzálních stran rukou
 - etiopatogeneze neznáma, zřejmě přecitlivělost na zevní iritanty a léky, určitou roli má i chronická infekce (podobně jako u mikrobiálního ekzému), může se jednat o infekční ložiska i ve vzdálených orgánech (tonzila, zuby, žlučník)
- fotodermatitida
 - přehnaná kožní reakce na ozáření UV, je třeba ji odlišit od solární dermatitidy, která je normální reakcí kůže na nadměrné vystavení se slunci

Puchýřnaté dermatitidy

- L: tvorba intraepidermálních a subepidermálních puchýřů různé velikosti
- podle patogeneze vzniku puchýře se rozdělují na několik podtypů:
 - spongiotické puchýře – vznikají vystupňováním spongiózy, tj. intercelulárního edému epidermis. Typickým příkladem jsou puchýřky u akutní ekzém-dermatitidy
 - puchýře z balónové degenerace – vznikají vystupňováním intracelulárním edémem s následným rozpadem keratinocytů, např. při herpetických infekcích
 - akantolytické puchýře – typicky intraepidermální, vznikají ztrátou kohezivity keratinocytů způsobenou rozrušením desmozomálního spojení; např. skupina pemfigů
 - puchýře z epidermolýzy – lokalizované subepidermálně následkem porušení dermoepidermálních adhezí; např. bulózní pemfigoid
- **Pemphigus vulgaris**
 - autoimunitní onemocnění s tvorbou IgG autoprotilátek proti intercelulárním desmosomálním proteinům. Vazba protilátky způsobuje aktivaci proteáz, rozpad epidermis a tvorbu akantolytických puchýřů
 - život ohrožující choroba, nejčastěji se objevuje ve věku 40-70 let
 - L: velké puchýře po celém těle i na sliznicích
 - pacienti trpí ztrátou tekutin a bílkovin a v plochách po stržených puchýřích je nebezpečí infekce
 - terapie se provádí kortikosteroidy, cytostatiky. Bez terapie je prognóza špatná
 - MI: intraepidermální puchýře z akantolýzy, umístěné suprabazálně, zánětlivý infiltrát s eozinofily v puchýři i ve spodině
 - Pemphigus foliaceus: puchýře jsou lokalizovány subkorneálně
- **Bulózní pemfigoid**
 - autoimunitní onemocnění, kde se IgG protilátky vážou na lamina lucida bazální membrány. Vazba protilátek vede k aktivaci komplementu, poškození tkáně a vzniku puchýřů
 - jedná se o dosti časté onemocnění, postihuje pacienty zpravidla přes 60 let
 - L: velké puchýře s pevnějším krytem, praskají méně snadno než puchýře u pemfigu
 - výskyt na trupu a končetinách
 - MI: subepidermální puchýře, ve spodině puchýře zánětlivý infiltrát s eozinofily. Puchýř obsahuje eozinofily a variabilní množství neutrofilů a lymfocytů; obsahuje tekutinu s příměsí fibrinu
 - imunofluorescenčně prokazujeme depozita IgG a C3 podél bazální membrány

– **Dermatitis herpetiformis Duhring**

- autoimunitní onemocnění, postihuje spíše mladší jedince, často asociované s celiakií
- L: drobné intenzivně svědící papuly a posléze puchýřky. Puchýřky se mohou seskupovat a tak imitovat herpetickou infekci, často po nich zůstávají drobné jizvy
- v oblasti kolen, loktů a hýždí
- MI: subepidermální puchýře a mikroabscesy (obsahují neutrofilie) ve špičkách dermálních papil
- imunofluorescenčně prokazujeme granulární depozita IgA v bazální membráně epidermis ve špičkách papil
- onemocnění reaguje dobře na bezlepkovou dietu (podobně jako celiakie)

– **Epidermolysis bullosa congenita**

- velmi vzácné, vrozené a dědičné onemocnění, které je dosud nevyléčitelné
- označuje se jako „nemoc motýlích křídel“, skupina onemocnění, kde se puchýře tvoří rozvolněním struktury bazálních keratinocytů
- příčinou je mutace genů kódujících různé cytokeratiny a proteiny bazální membrány, které jsou zodpovědné za mechanickou stabilitu epidermis
- projevuje se výrazně zvýšenou fragilitou kůže a sliznic s tvorbou puchýřů, které často vznikají i po drobném působení tlaku či tření
- L: od mírných změn až po rozsáhlé kožní léze. Puchýře se objevují krátce po narození, typicky vznikají po minimálním traumatu. U těžších případů jizvení kůže a sliznic, u těžkých forem i jizvení vnitřních orgánů, dochází ke srůstu prstů, tuhnutí kloubů, vzniká osteoporóza, objevují se potíže s polykáním a vyprazdňováním
- častou komplikací je spinocelulární karcinom, a to již okolo 20. roku života

Granulomatózní dermatitidy

- granulomy v kůži vznikají jako ložiskové akumulace epitelioidních makrofágů v reakci na nerozpustné nebo intracelulární antigeny.

– **Sarkoidóza**

- systémové onemocnění neznámé etiologie, které může postihnout téměř každý orgán, a tudíž mívá velmi variabilní klinickou manifestaci. Kožní projevy se objevují asi u 1/3 pacientů se systémovou sarkoidózou.
- sarkoidní granulomy jsou epitelioidního typu, bez kaseifikační nekrózy, často bez periferního lemu lymfocytů (tzv. nahé granulomy)
- L: nejčastěji načervenalé papuly nebo noduly lokalizované v dermis nebo podkoží, léze mohou někdy být tak výrazné, že imitují nádorový proces

– **Granuloma annulare**

- etiologie neznámá, může vznikat v souvislosti s diabetem, nemocemi štítné žlázy, dyslipidémií, či u pacientů s boreliózou
- charakterizované tvorbou palisádovitých nekrobiotických granulomů v kůži. Nekrobióza (neboli kolagenolýza) je označení pro ložiskovou degeneraci kolagenních vláken dermis
- L: načervenalé prstenčité, centrálně vkleslé plakety
- MI: v dermis oblasti nekrobiózy obklopené palisádujícími histiocyty

– **Necrobiosis lipoidica**

- nekrotizující kožní onemocnění
- L: okrouhlé zarudlé ložiska s tužším okrajem a centrální atrofií, někdy s povrchovými ulceracemi
- zejména na bérkách
- častá spojitost s diabetem nebo revmatoidní artritidou, tvorba lézí může být iniciována lokálním traumatem
- MI: denzní perivaskulární infiltráty v korigu a podkoží, tvořené lymfocyty, plazmocyty a histiocyty

– **Erythema nodosum**

- L: vícečetné vyklenuté tužší bolestivé zarudlé podkožní uzly, velikosti mezi 1-5 cm
- léze během 2-6 týdnů spontánně regredují
- nejčastěji na bérkách
- MI: zánět centrováný na vazivová septa mezi lalůčky tukové tkáně, přítomny jsou neutrofily, později skupinky makrofágů, formujících obrovskobuněčné granulomy
- etiologie nejasná, zřejmě imunitní reakce na řadu antigenů – bakterie, viry, léky (sulfonamidy, orální kontraceptiva); popsána byla spojitost s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou
- postiženy bývají hlavně ženy středního věku

– **Kožní tuberkulóza**

- vyskytuje se v několika formách
- BCG vakcinace: lokálně prorůstající granulační tkáň se vznikem keloidní jizvy
- skrofuloderma: kolikvační forma tuberkulózy, vzniká postižením kůže prostupem infekce per continuitatem nejčastěji z přilehlých lymf. uzlin. Typicky lokalizovaná na krku, kde vznikají podkožní uzly a později píštěle a vředy
- lupus vulgaris: proliferativní forma TBC s tvorbou pigmentovaných skvrn; později různé hluboké ulcerace, nejčastěji v obličeji

Vaskulární nemoci kůže

– kožní změny při chorobách cév jsou velmi pestré, někdy představují první příznak systémového onemocnění

– **Kopřivka (urticaria)**

- často, zejména v případě akutní urtikárie, je vyvolána alergickou reakcí. Nealergické příčiny zahrnují reakce na chlad či horko, léky, tlak, stravu, cvičení či stres
- patogeneze: degranulace mastocytů s uvolněním vazoaktivních mediátorů, což vede ke zvýšené permeabilitě cév a následnému edému koria
- L: vystouplá svědivá zarudlá vyrážka – lokalizované nebo generalizované pomfy
- pomfy se vyvíjejí rychle během minut a mizí do 24h; u chronické kopřivky přetrvávají více než 6 týdnů
- MI: edém zejména kolem venul koria, s variabilně intenzivním zánětlivým infiltrátem (neutrofily, eozinofily, lymfocyty, žírné buňky)

– **Kožní alergická vaskulitida (leukocytoklastická vaskulitida)**

- vaskulitida malých cév, vyvolána cirkulujícími imunokomplexy, které se usazují ve stěně cév
- dochází k aktivaci komplementu, chemotaxi neutrofilů s uvolněním jejich enzymů, což vede k poškození

endotelu a depozici fibrinu v cévní stěně

- projevy pouze kožní, bez orgánových projevů vaskulitidy či glomerulonefritidy
- etiologie často neznámá, většinou se jedná o reakci na infekční onemocnění nebo léky
- L: hmatné uzlíky červenavé barvy (purpura) – papuly 2-4 mm velké; projevy někdy mohou splývat, tvoří se hemoragické puchýře a drobné ulcerace
- spíše na dolních končetinách
- MI: lumina kožních cév zúžená nebo obliterována, mohou být přítomny i drobné tromby; endotel je zduřený, v stěně cév fibrinoidní nekróza s akumulací fibrinu. V cévních lumenech i v okolním koriu jsou hojné neutrofily, které se často rozpadají – v okolí jsou patrné drobné fragmenty rozpadajících se jader (leukocytoklasie)

Infekční dermatitidy

Bakteriální kožní infekce

- od povrchových hnisavých infekcí (impetigo, záněty pilosebaceózní jednotky – folikulitida, acne vulgaris) po hlubší dermální abscesy (způsobeny pseudomonády či anaeroby, zejména v důsledku bodných poranění)
- **Impetigo**
 - povrchová intraepidermální infekce způsobená Stafylokoky nebo Streptokoky
 - nejčastěji u dětí v návaznosti na drobné porušení kůže
 - L: rozsáhlé, ploché, medově zbarvené kožní eroze, místy s krustami na povrchu. Existuje vzácná bulózní varianta s tvorbou větších čirých puchýřů – způsobují ji stafylokoky produkující exfoliativní toxiny
 - změny zejména na obličeji, rukou a pažích
 - MI: dochází k akumulaci neutrofilů pod stratum corneum. Postupně vznikají subkorneální puchýře nebo buly, při jejichž ruptuře dochází k mokvání a tvorbě krust.
- **Folikulitida**
 - hnisavý zánět vlasových folikulů
 - etiologie: stafylokoky
 - nemoc vzniká nejčastěji na podkladě traumatizace folikulů, např. při holení nebo iritaci oděvem, potem, kosmetikou
 - při porušení integrity vlasového folikulu může proces přejít v intersticiální abscedující zánět – furunkl, či ještě v rozsáhlejší abscedující zánět – karbunkl
- **Acne vulgaris**
 - časté androgen dependentní onemocnění, postihuje kůži v seboroických oblastech, nejčastěji během dospívání
 - v patogenezi se nejprve uplatňuje excesivní hormonálně indukovaná tvorba mazu a abnormální rohovění folikulárního epitelu, což vede k cystické dilataci folikulů – tak vznikají komedony (komedon = uzavřené ústí vlasového folikulu a mazové žlázy) jako primární nezánettivé afekce, které jsou buď zavřené (na povrchu bílé) nebo otevřené (černé). Tím se vytvářejí podmínky pro sekundární infekci bakterií *Propionibacterium acnes* a vyvíjí se hnisavý zánět
 - L: variabilní, závisí na pokročilosti změn. S rozvojem zánětu vznikají papuly, pustuly, noduly, cysty, pak reparativní jizvení, které může být poměrně výrazné.
 - MI: pustula, později dochází k ruptuře folikulu a vyvíjí se perifolikulární abscedující zánět
 - akneloid: splývající projevy akné na šíji s tvorbou keloidních jizev

– Rosacea (růžovka)

- chronické zánětlivé onemocnění kůže střední části obličeje (zejm. nos a tváře), častěji postihuje ženy ve věku 40-60 let
- etiopatogeneze nejasná, typicky souvislost s roztoči, je zesílena horkem, alkoholem, a jinými vazodilatanci
- L: mírná forma – přechodný erytém a postupný vznik teleangiektázií v postižené kůži. Později vznikají papuly, nález připomíná akné (bez komedonů). Těžká forma - zhrubění a zesílení kůže zejm. na nose – vzniká rhinophyma (nos připomíná květák)
- Ml: hyperplazie mazových žlázek, chronické zánětlivé periadnexální infiltráty

Kožní mykózy

– Povrchové mykózy (dermatomykózy)

- velmi rozšířené, často způsobené poruchou kožního mikroprostředí – lokální či systémové kortikosteroidy, diabetes, excesivní pocení
- mykotické organismy kolonizují povrchové části epidermis
- dermatofytózy (tinea)
 - podle lokalizace: tinea capitis (kštice), tinea corporis (trup, šíje, paže, nohy), tinea manus (ruce), tinea pedis (nohy), tinea unguim (nehet – onychomykózy)
 - agens: Microsporum canis, Microsporum species, Trichophyton
- kandidózy
 - agens: Candida albicans, Candida parapsilosis, Trichosporon mucoides
 - vznikají v teplém a vlhkém prostředí (tzv. místa vlhké zápařky)
 - často v blízkosti orificií (cheilitis angularis, vulvovaginalis, perianální kandidóza)
- keratomykózy:
 - postihují pouze rohovou vrstvu epidermis, příkladem je pityriasis versicolor
 - agens: kvasinka Malassezia furfur, přenáší se osobním kontaktem, nebo např. infikovaným prádlem
 - k onemocnění predisponuje hyperhidróza (nadměrné pocení), těsný oděv, poruchy imunity
 - L: světle hnědé makuly na nepigmentované kůži a naopak bílé makuly na pigmentované kůži
 - často recidivuje, ale nezpůsobuje větší potíže

– Hluboké mykózy

- vzácné, často provázejí těžké imunodeficientní stavy
- mikroorganismy typicky infiltrují dermis, kam se dostávají hematogenně nebo lymfogenně, nejč. z plic, méně často traumatickou inokulací
- L: bolestivé dermální uzly, často s nekrózou a granulomatózním zánětem

Virové infekce

- zejména lokální proliferace epidermis – virové bradavice; dále generalizovaný exantém s celkovým febrilním stavem – spalničky, zarděnky, plané neštovice

– Herpes

- svými projevy se řadí mezi puchýřnaté dermatitidy
- vyvolána různými formami herpesviru: Herpes simplex (labialis, genitalis) vyvolává lokalizované léze,

Herpes varicella-zoster vyvolává léze generalizované při rekurentních výsevech

- MI: u všech forem prakticky shodný. Typické vícejaderné keratinocyty s homogenním jádrem, někdy obsahujícím eozinofilní inkluzi. Některé buňky silně zvětšené intracelulárním edémem, praskají a zanikají za tvorby intraepidermálních vezikul z balónové degenerace. Ve spodině puchýře je lymfocytární zánětlivý infiltrát a někdy i krvácení a známky vaskulitidy

– Verruca vulgaris

- bradavice způsobené infekcí keratinocytů nízkorizikovými typy HPV (lidský papilomavirus)
- lokalizace zejm. na rukou (verruca palmaris), nebo na ploskách nohou (verruca plantaris), ale mohou se vyskytnout kdekoli, jednotlivě i mnohočetně
- L: papule s drsným povrchem, tvořeným navrstvenou rozpraskanou rohovinou, velikosti od několika mm až po několik cm v průměru.
- MI: epidermis akantoticky rozšířená, s papilomatózou, povrchovou hyperkeratózou a tzv. stromečkovou parakeratózou. V buňkách rozšířeného str. granulosum jsou hrubá bazofilní keratohyalinní granula. V oblasti horní části str. spinosum a str. granulosum jsou patrné koilocyty (virově alterované buňky se svraštělým jádrem a perinukleárním projasněním).

– Molluscum contagiosum

- agens: poxviry; častá infekce dětského věku, která se získává přímým kontaktem s infikovanou osobou nebo kontaminovaným předmětem; také autoinokulace – jedinec sám přenáší viry z jednoho místa na kůži na místo jiné; vzácněji se může vyskytnout i u dospělých. Inkubační doba cca 2 týdny
- nejčastěji se objevují na obličeji, víčkách, v podpaží, na stehnech a v anogenitální oblasti
- L: mnohočetné papuly s centrální vkleslinou, při jejich zmáčknutí lze vytlačit bělavou hmotu
- MI: epidermis rozšířená, hruškovitého tvaru, s centrální dutinou; v cytoplazmě keratinocytů jsou silně oxyfilní inkluze, které často vyplňují celou buňku a zvětšují její objem (tzv. molusková tělíska)

Poruchy keratinizace epidermis

– Darierova choroba

- vrozené onemocnění, geneticky podmíněné s různými formami defektní keratinizace spojené s akantolýzou
- L: hyperkeratotické papuly na větších plochách kůže
- MI: hyperkeratóza a různé formy dyskeratotických buněk; suprabazálně se tvoří akantolytické šupiny

– Ichthyosis

- skupina kongenitálních poruch rohovění se suchostí a různým stupněm olupování kůže; některé patrné hned po narození, jiné se rozvíjejí postupně
- L: hyperkeratóza, str. granulosum může být buď ztenčené až vymizelé (ichthyosis vulgaris), nebo naopak rozšířená (sex-linked ichthyosis)

Onemocnění pojiva

– Sklerodermie

- skupina chronických autoimunitních onemocnění, u nichž dochází k zánětem indukované fibrotizaci v kůži a někdy i v jiných orgánech
- může se projevit jako lokalizované postižení kůže (morfea, lineární sklerodermie), nebo jako difúzní forma (systémová sklerodermie)
- morfea:
 - nejčastější forma, vyskytuje se na kůži trupu, prsou, končetinách
 - L: bělavé tuhé ložiska s nafialovělými okraji
 - atrofie a fibróza mohou vést k deformitám kůže, někdy vznikají povrchové ulcerace a kalcifikace
 - etiologie nejasná, byly prokázány protilátky proti boreliím, někdy antinukleární protilátky
- lineární sklerodermie:
 - sklerotické oblasti kůže se projevují ve formě lineárních pruhů
 - lokalizace na trupu, končetinách, na hlavě, typicky frontoparietálně, někdy připomíná jizvu po ráně šavlí („en coup de sabre“)
 - MI: nápadné ztluštění kolagenu s rozšířením sklerotického vaziva do tukové tkáně podél fibrózních sept. Nápadná je atrofie epidermis a zánik kožních adnex v postižené oblasti
- systémová sklerodermie:
 - méně častá varianta, projevuje se kromě ztuhnutí a ztluštění kůže postižením vnitřních orgánů (ledviny, jícen, plíce, myokard)
 - projevy na kůži se výrazně liší, od mírného akrálního postižení až po difúzní progresivní formu

– Dermatomyozitida

- systémové autoimunitní onemocnění, postihuje zejména kůži a svaly, hlavně dospělé mezi 40-60 roky, juvenilní forma také děti mladší 10 let
- u více než poloviny kožní nález předchází svalovému postižení
- L: v akutní fázi tzv. heliotropní erytém (červenofialový otok víček), později erytémy na trupu a končetinách; postupně se tvoří atrofické plaky, dochází k ukládání kalcia, což může vést k ulceracím
- MI: u akutní formy obraz vakuolární degenerace na dermoepidermální junkci s řídkým pásovitým lymfocytárním infiltrátem pod epitelem; později se může objevit ztluštění kolagenových vláken v dermis

– Solární degenerace elastiky koria

- postihuje slunci vystavenou kůži, změny jsou ireverzibilní
- kůže je atrofická, zřasená, změny jsou patrné u starších osob, při častém opalování i u mladších
- MI: elastická vlákna degenerují, rozpadají se a tvoří homogenní bazofilní pruh v horní dermis

Onemocnění postihující podkoží

– Panikulitida

- záněty podkožní tukové tkáně, podle převažující distribuci zánětu se dělí na septální a lobulární
- septální: zánět centrováný na septa tvořené pojivovou tkání, např. erythema nodosum (popsáno mezi granulomatózními záněty)
- lobulární: zánět zejména v oblasti lobulu. Mají širokou etiologii, patří sem chladová panikulitida (při expozici chladu), pankreatická panikulitida (při zánětech a nádorech pankreatu), postteroidní panikulitida (komplikace terapie kortikosteroidy)