

*Academic lectures for general medicine  
Summer course 3rd year  
Updated 2001- 2011*

## **GENERAL PATHOPHYSIOLOGY**

# **CHRONICKÝ ZÁPÁL**

R. A. Benacka, MD, PhD, prof.  
Department of Pathophysiology Medical faculty,  
Safarik University, Košice

*Figures and tables in this presentation were adapted from various printed and electronic resources and serve strictly for educational purposes.*

# Charakteristika

## Df: Ako je chronický zápal definovaný ?

- trvanie: zápalové ochorenie pretrvávajúce viac ako 8 týždňov, mesiace, roky; subakútny zápal (2-8 týždňov)
- priebeh: aktívny zápal s tkanivovou alteráciou a hojenie - regenerácia idú simultánne, resp. cyklicky, alternáciou;
- histológia: neprítomnosť Ne, prevaha Mo/Mf, T- Ly, plazmatických bb., Fib, prítomnosť zvláštnych buniek u granulomatózneho zápalu (epiteloidné, gigantické bb.)

- A) Chronický zápal = pokračovanie neukončeného akútneho zápalu;  
B) Dlhodobý proces s rekurenciami rôzne intenz. akútnych vzplanutí;  
C) Od začiatku ide o „iný ako akútne zápal“, prebiehajúci inziduózne, s nízkou intenzitou ( low –grade), často asymptomaticky.

## Pa: Morfológické zvláštnosti:

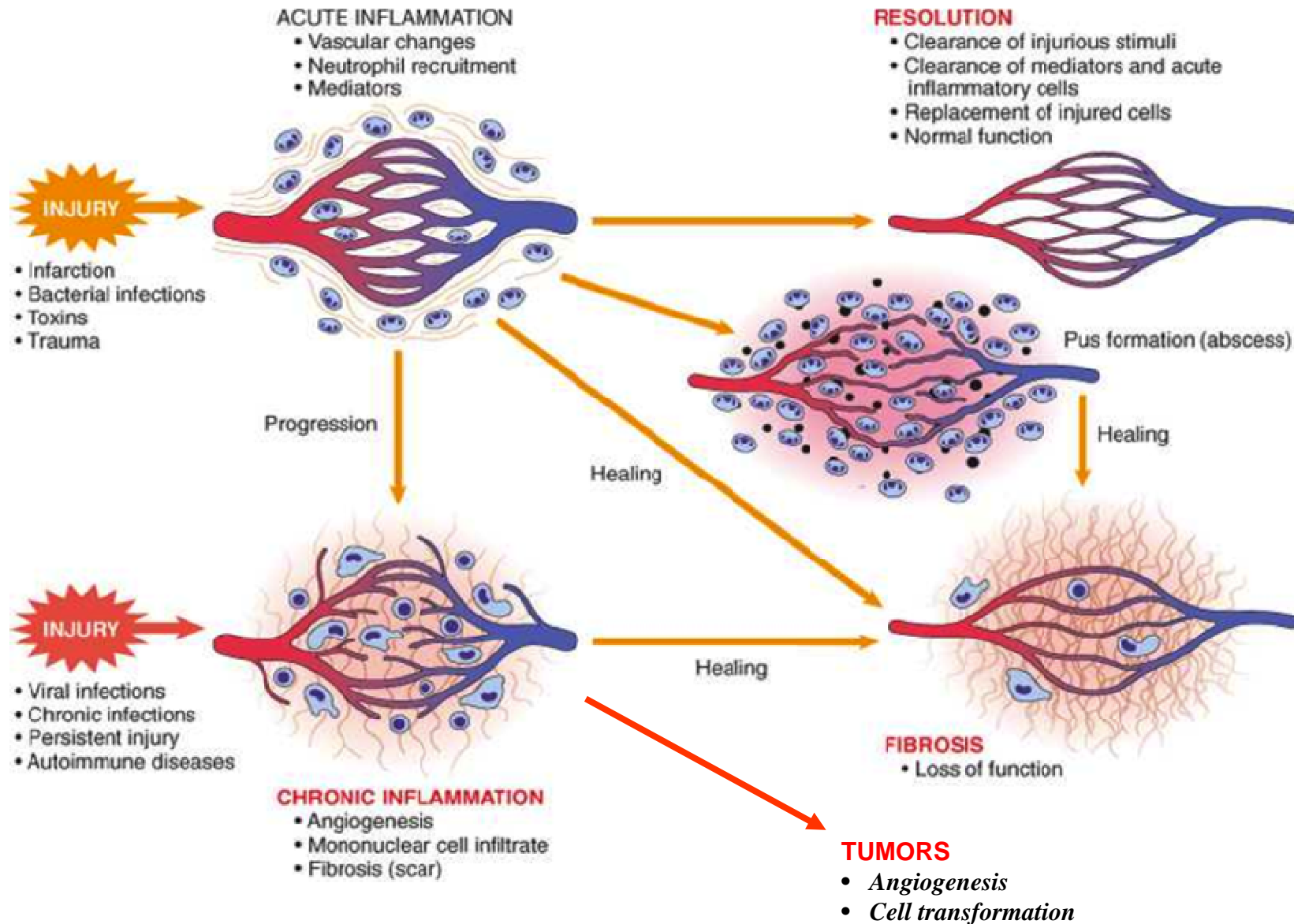
- Menej výrazné vaskulárne zmeny, extracelul. hmota (slabé začervenanie, tuhý indurát, fibrotizácia),
- Bludný kruh: repetitívne cykly -> deštrukcia – reparácia; tkanivová alterácia je výraznejšia ako u akútneho zápalu; prejavy hojenia, náhrada (angiogenéza, fibróza).

*Celý rad tzv. civilizačných ochorení dneška je v podstate nepovšimnutým chronickým zápalom. Vie o tom i magazín Time, málo študenti lekárske fakúlt a lekári. Je možné že celý rad „low-grade“ zápalov má svoju mikrobiálnu alebo imunitnú príčinu.*



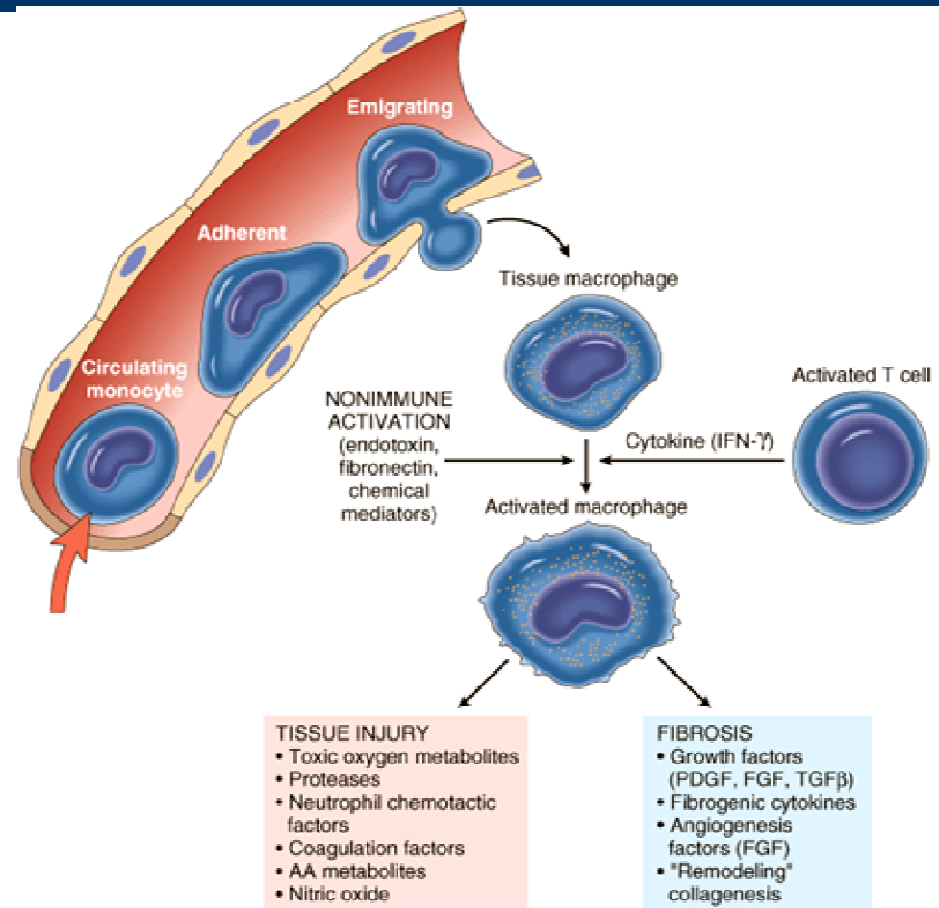
Dr. Barry Marshall, Dr. Robin Warren s Nobelovou cenou za medicínu za presadenie myšlienky že príčinou chronickej vredovej choroby môže byť H. pylori. Teraz oslavujú, predtým by ich ubili čapicami.

# Chronický zápal- náväznosť

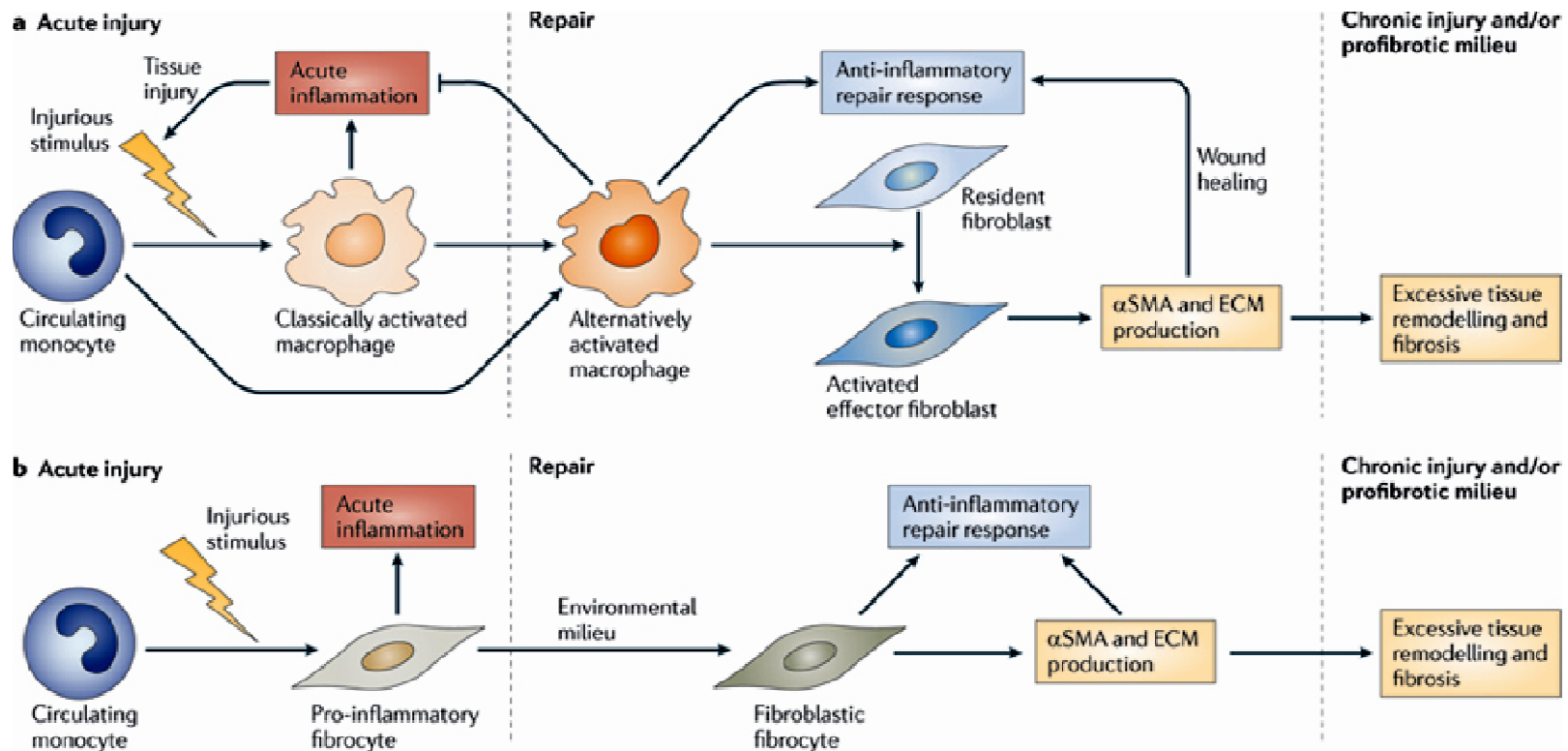


# Fenotyp chronického zápalu

- Monocyty, makrofágy, T-lymfocyty, B-lymfocyty, Fibroblasty
- Masívna monocytárna infiltrácia; leukocytóza, monocytóza; aktivované makrofágy = prevažne sekréčnej nad fagocytárnou aktivitou + mitotická stimulácia
- Transformácia buniek – granulomatózny zápal (gigantické bunky, vretenovité bunky), ATS (penovité bunky), Kupferove bunky, atď.
- Vystupňovaná mitotická aktivita !!! (angiogénéza, tvorba spojiva -> frotizácia, celularizácia)



# Aktivácia chronickej zápalovej odpovede



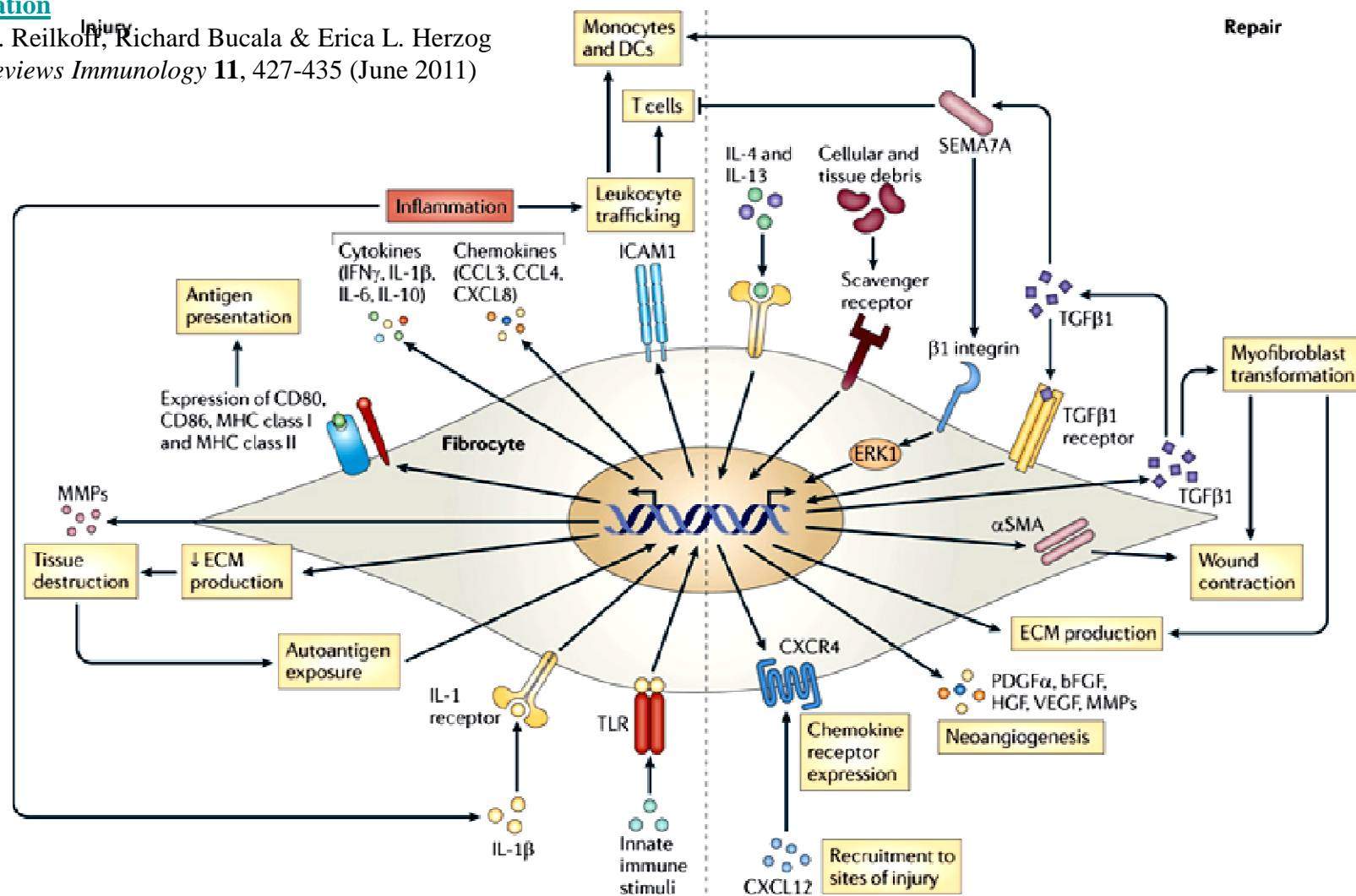
Nature Reviews | Immunology

A Acute inflammation Activated macrophages infiltrate diseased organs. Macrophage phenotype shifts: stimulate resident fibroblasts to expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA) and enhanced extracellular matrix (ECM) production. In the setting of severe or persistent injury, or a **profibrotic milieu**, this fibrosis. **b** | This proinflammatory fibrocytes have properties of both macrophages and fibroblasts. As damage subsides, fibrocytes respond to local cues to downregulate their inflammatory responses and adopt a fibroblastic phenotype to promote repair and, in some pathological conditions, remodelling and fibrosis.

# Aktivácia fibrocytov

## Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation

Ronald A. Reilkoff, Richard Bucala & Erica L. Herzog  
*Nature Reviews Immunology* **11**, 427-435 (June 2011)



# Príčiny chronického zápalu

- *Perzistentné infekcie určitými mikróbmami*: nízka toxicita, rezistencia, oneskorená hypersenzitivita, typ IV, granulomatózna reakcia
  - *Baktérie*: Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoea, Listeria monocytogenes, Legionella, Borrelia burgdorferi (Lymská choroba). Helicobacter pylori
  - *Vírusy* Hepatitis v. A, C, E; Herpes simplex 2, Epstein -Barrovej v.; *Huby* Candida, Aspergillus, Actinomyces ; *Prvoky* Coccidiosis, a pod.
  - *Parazity* Mrľa ľudská (Enterobius vermicularis), Bičíkovec tenkohlavý (Trichuris trichiura), Škrkavka detská (Ascaris lumbricoides), Pásomnica (Taenia saginata,
- *Dlhodobá expozícia na endogénne, exogénne toxické agens*: iritabilný, nedegradovateľný materiál,
  - *Exogénne depozity, toxíny*: *Koža a podkožné väzivo*: tetovanie, kúsky kovu, dreva, popáleninové a implantačné jazvy, *Zaprášenia pľúc*: pneumokoniózy (uhlie), silica-kremičitany (silikóza), azbestóza, berylióza, farmárske pľúca; *Iné tkanivá*: implantáty, intrauterinné telieska,
  - *Endogénne depozity*: ateroskleróza (lipoperoxidy), arterioskleróza, reumatoidná artritída, dna
- *Imunologické ochorenia*: *Autoimunitné ochorenia* (reumatoidná artritída, lupus erythematoses a príbuzné kolagenózy vaskulitídy; *Hypersenzitivita*,

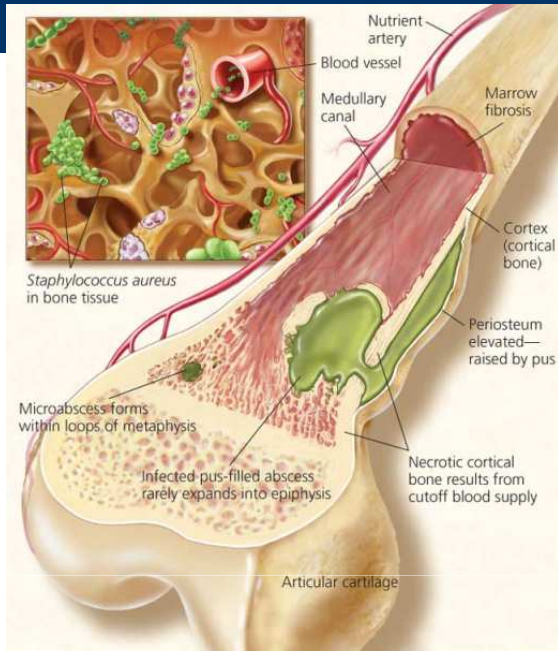


# 1. Perzistentný supuratívny zápal

- Typický príklad proťahovaného akútneho pyogénneho zápalu s nedokončeným zhojením: **chronický absces**
- Chronický absces (na rozdiel od akútneho) môže byť málo bolestivý alebo bezbolestný, bez horúčky, opuchu; infekcia je obalená viac a viac fibróznym vakom tvoriac granulóm uprostred s neinfekčným tkanivom bez hnisu alebo hnisom ( akútne exacerbácie)
- Príčiny: a ) Imunodeficiencie: nedostatočný počet leukocytov in situ, granulocytárne funkčné defekty (vr. DFA1 & 2, humorálny imunodeficit, b) Nadmerná infekcia ( rezistentné baktérie) , c) Nedegradovateľný materiál ( napr. sutury, kúsky dreva. kovu, tetovanie + infekcia); d) slabá drenáž ;
- Predisponujúce ochorenia : diabetes mellitus, vyčerpávajúce chronické ochorenia , AIDS
- Príklady: **periodentálne (odontogénne) abscesy (lokusy) v stomatológii**; **abscesy mäkkého spojiva (perianálne, podkožné, pemphigus )**, **pleurálna dutina (empyém)**, **plúcny abscess kosti vrátane čelustí (osteomyelitída)**, **mozgové abscesy** ( anaeróbne org.; Neisseria meningitis); Staphylococcus aureus, Streptococci, Anaeróby (mycobacteria, neisseria, clostridium perfringens), apendicitída, divertikulitída, v istom čase je na škodu aj ochranný fibrózny obal abscesu;
- Liečba: „uni pus ibi evacua“
- Obligatórne anaeróby: (Bacteroides, Clostridium, ne-sporulujúce a sporulujúce striktné anaeróby, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Porphyromonas, Prevotella, Veillonella, Propionibacterium, Actinomyces; Staphylococcus spp., Escherichia coli, Shewanella oneidensis, and Listeria spp.
- Fakultatívne anaeróby: Enterobacteriaceae (oportunisti (E.coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia); patogénne (Salmonella, Shigella & Yersinia pestis), Vibrionaceae (Aeromonas , Vibrio), Pasteurellaceae (Pasteurella, Haemophilus)



# Absces



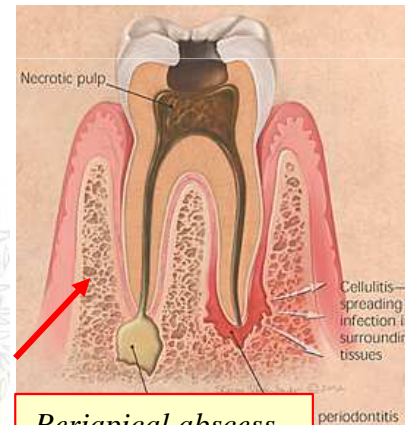
*Osteomyelitída*



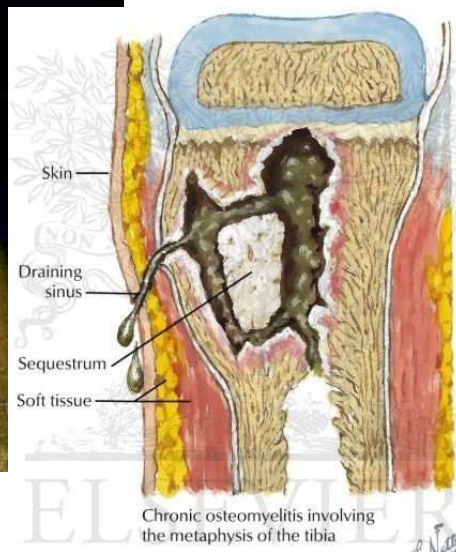
*Periapical abscess*



*Gingival abscess*



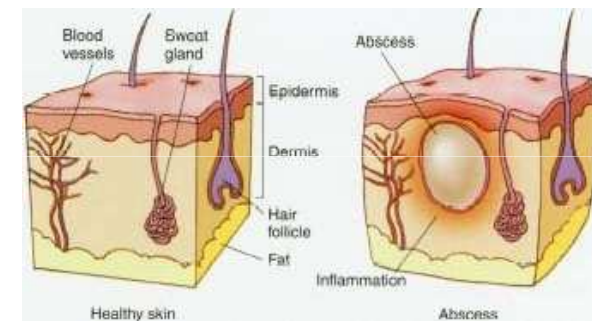
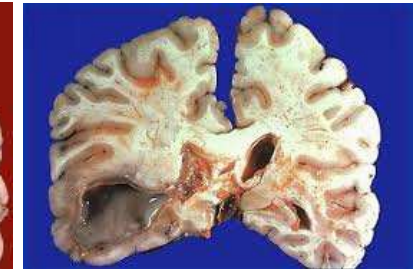
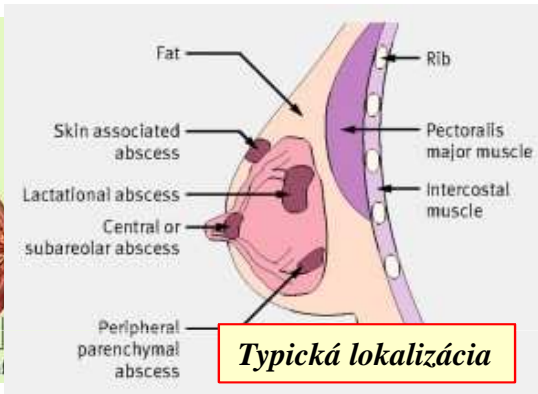
*Periapical abscess  
Apical periodontitis*



# Absces

## Mozgové abscesy

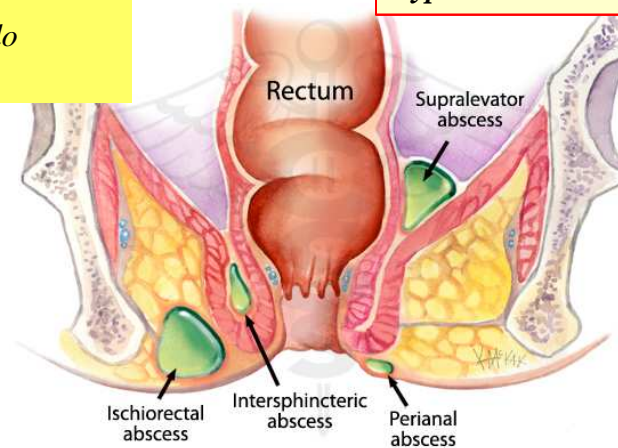
## Abscesy prsnej žľazy



Akútne perianálne abscesy a fistuly pri črevných zápaloch (IBD) môžu prejsť do chronicity



## Typická lokalizácia



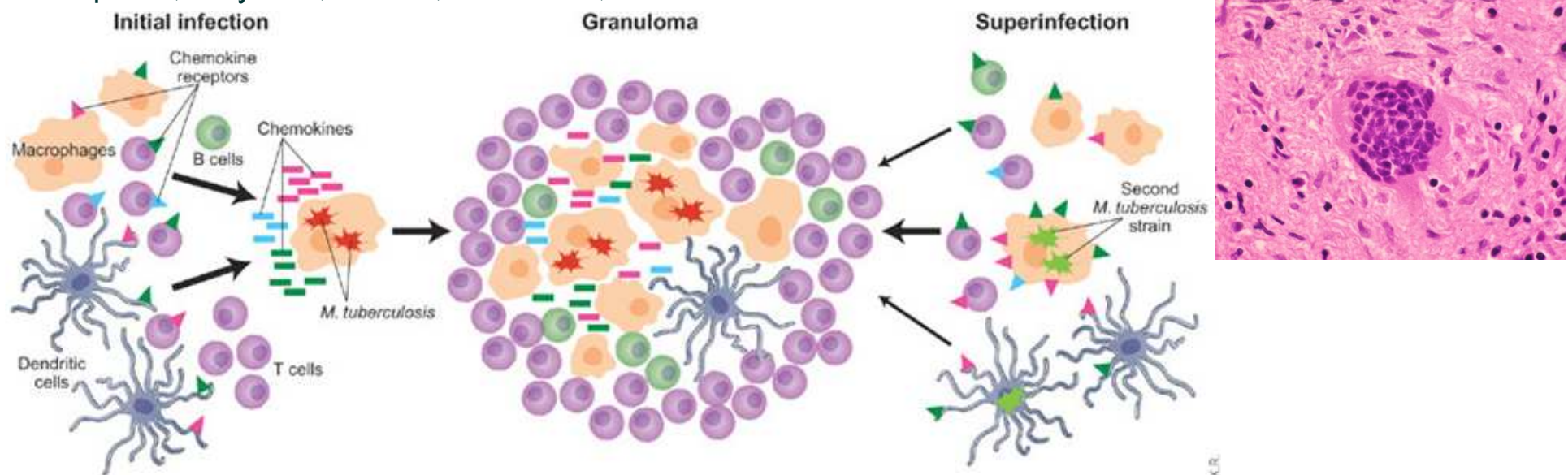


## 2. Granulomatózny zápal

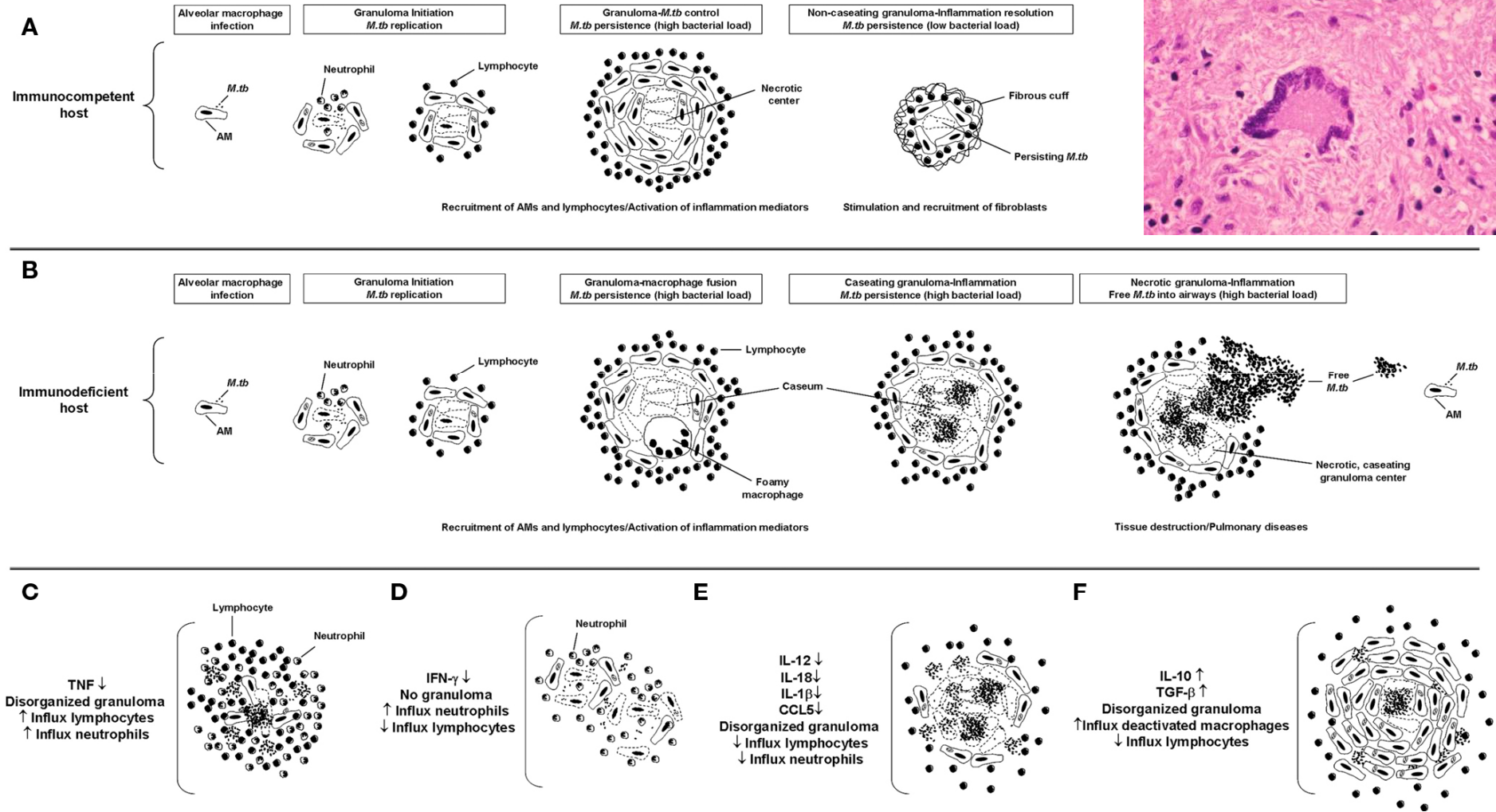
- špecifický histologický obraz; epiteloïdné bunky; gigantické bunky = fúzia viacerých buniek; ( 20 a viac jadier) usporiadané periférne (Langhanov-typ buniek) alebo neusporiadane (foreign body-type giant cell) ; gigantické bunky sú na periférii alebo v centre granulómu

### Typy:

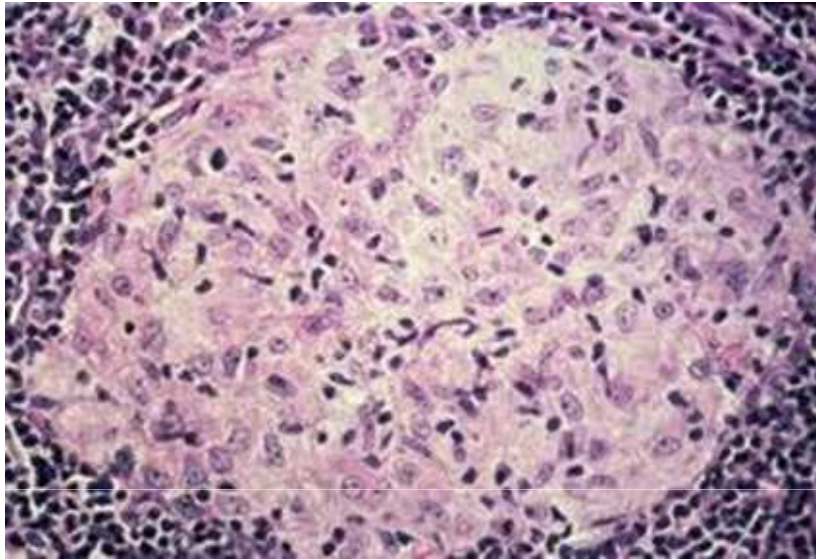
1. **Imunitné granulómy** : nerozpustné častičky indukujúce celú odpoveď; Mf transformované na epiteloïdné bunky a mnohojadrové gigantické bunky **Príklady**: Baktérie: Tuberkulóza. Lepra, Parasites (Schistosomiáza); Huby: Histoplasmóza, Blastomykóza
2. **Granulóm z cudzích telies**: slabá zápalová odpoveď, epiteloïdné a gigantické bunky nie sú v strede ale na kraji lézie a obsahujú cudzie telieska v centre granulómu **Príklady**: Kovové častičky, prach, berylióza, sliškóza, azbestóza,



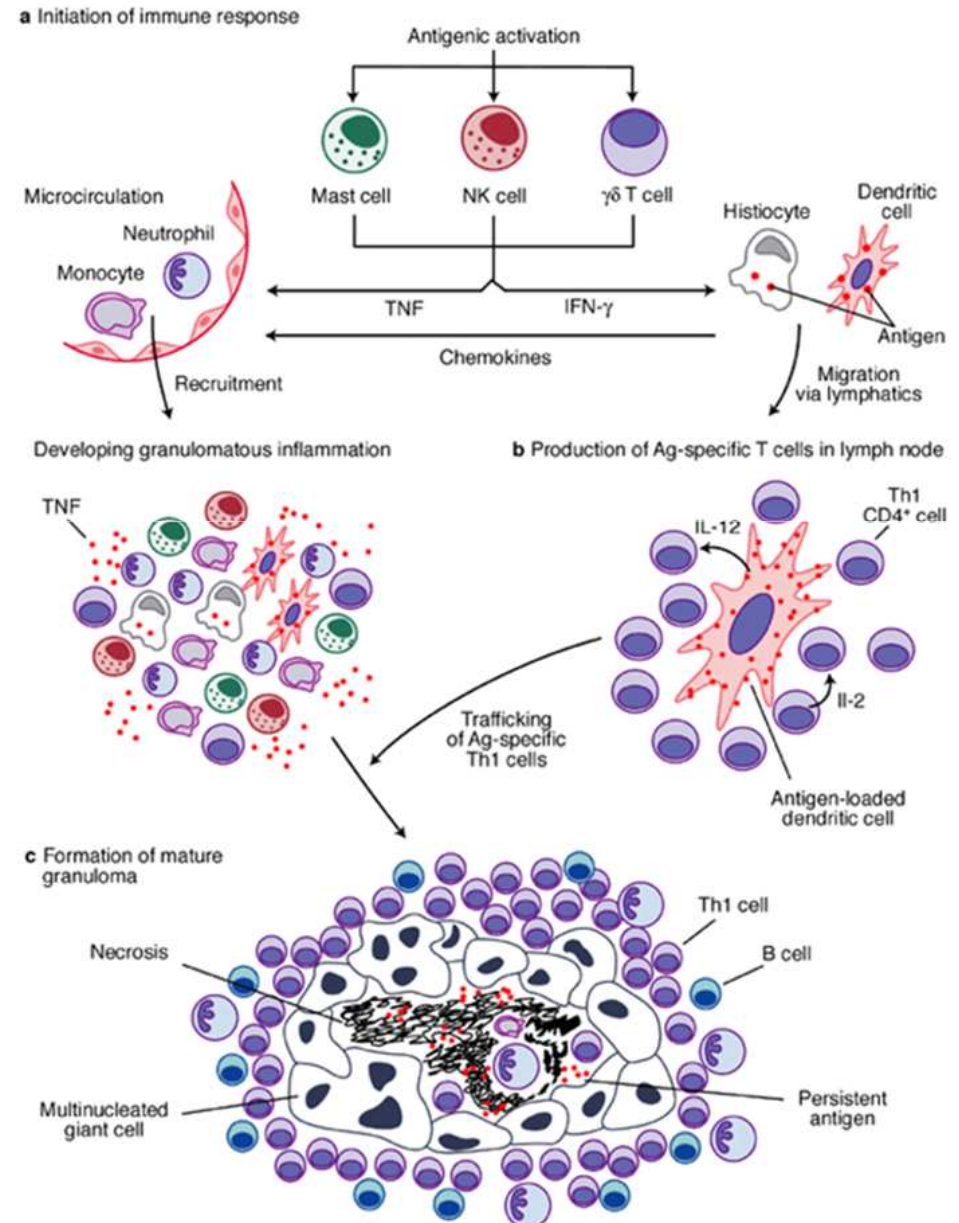
# Tuberculoma



# Granulóm



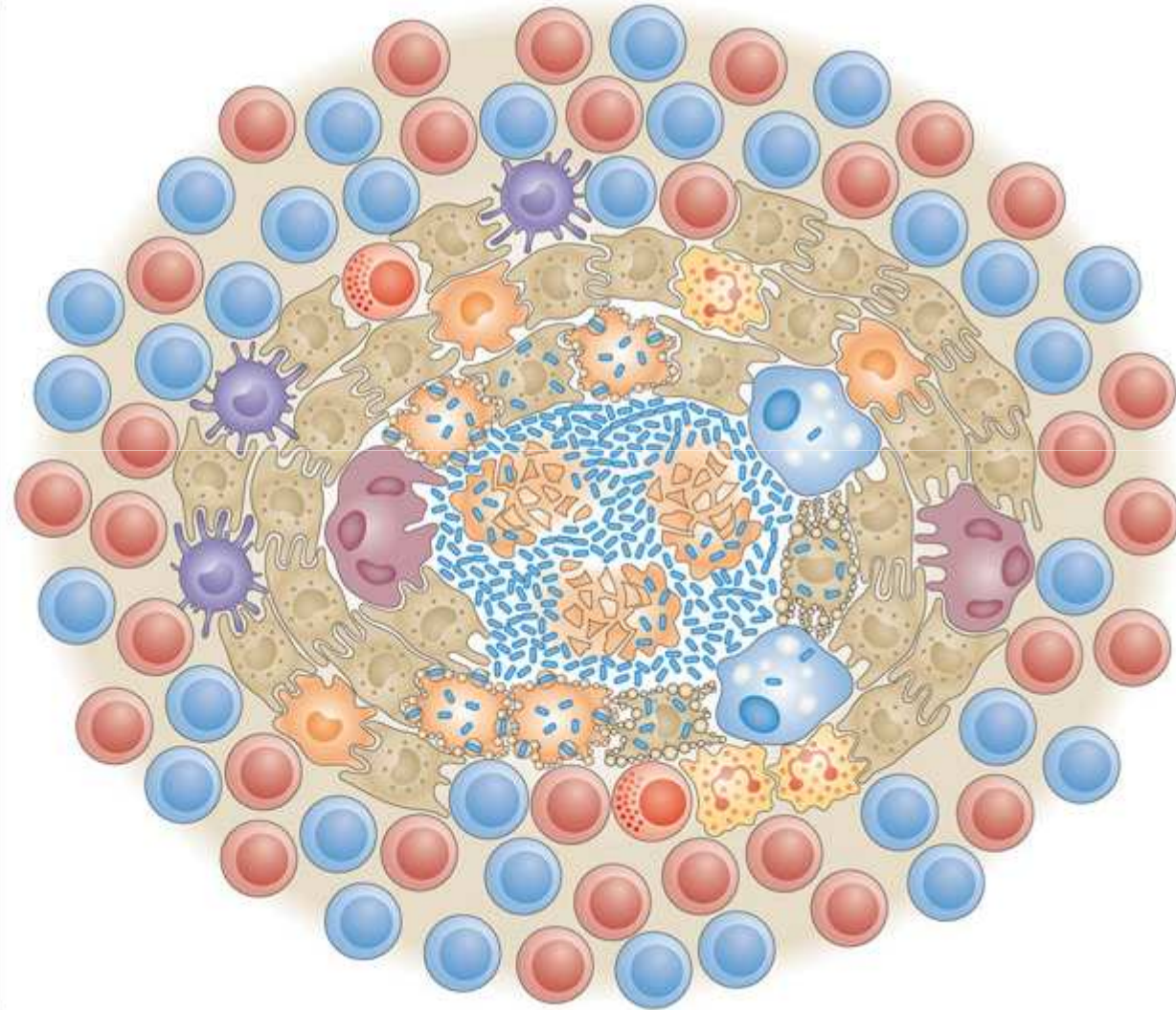
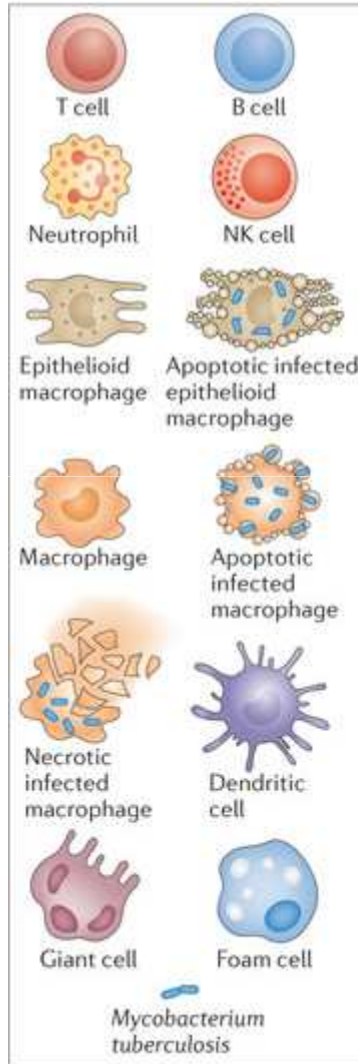
- Th1 bunky, Tc bunky, B bunky,
- Mnohoadrové gigantické bunky, vretenovité bunky, fibroblasty
- Nekrotické zvyšky tkaniva, zvyšky bakterií, makrofágov,
- Atenuované baktérie





# Granulóm

Ramakrishnan L.: Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology* 12, 352-366, 2012



### 3. Chronická zápalová stresová odpoveď (CISR)

- Rekurentné akútne zápaly v mladosti ; bacilonosiči – perpetuácie infekcie; nedoliečené infekcie – škola, zamestnanie; oslabenie imunity ( relatívna resp. absolútna imunodeficiencia na pozadí nárokov
- Stres, málo spánku; vysoko zaneprázdnení, úspešní i neúspešní ľudia; stres; neschopnosť vypnúť ( ukončiť zápal);
- Pretrvávajúca „zápalová“ mobilizačná odpoveď odpoveď nízkej úrovne (small camp fire - out of control forest fire) – „bursts off“
- Genetické pozadie, osobnostná typológia

#### „Burst- out“

- Ateroskleróza (coronary heart disease, ischemická ceivna mozgová príhoda);endokarditídy, myokarditídy, Hypertenzia
- Nádory – chronický zápal je zrejme hlavným „spúšťačom“ vzniku (?) progresie nádorov
- Autoimunitné ochorenia (ulcerative colitis, Crohn's disease, Rheumatoid arthritis, psoriasis. Vaskulitídy, Wegenerova granulomatóza, Sarkoidóza
- Alergie ( asthma), urtikária
- Metabolický X syndróm, Steatóza, Typ 2 DM, Obezita,

#### Sy:

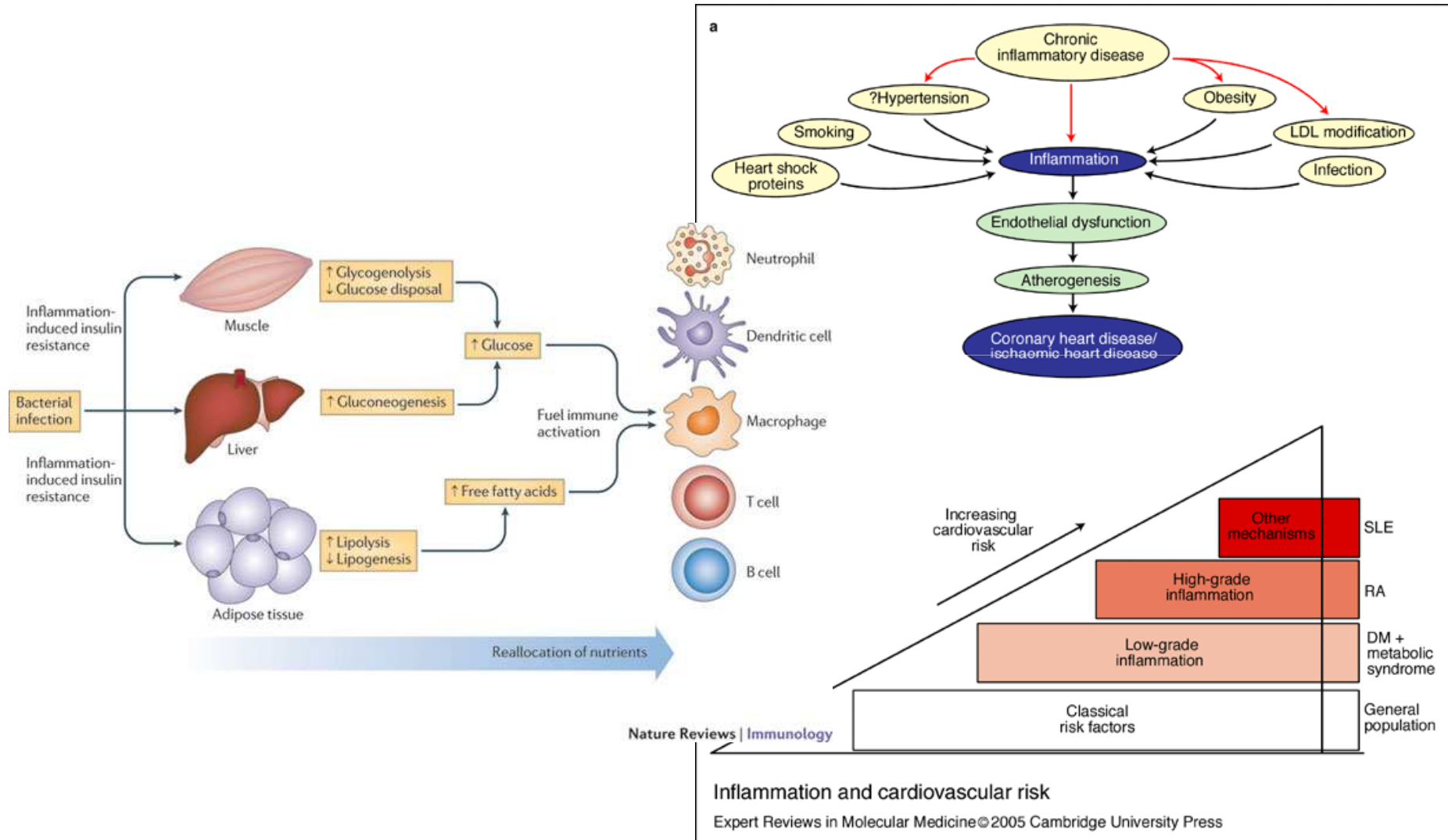
- *Skin problems or red, bloodshot eyes*
- *Bolesti klbov, svalov*
- *Pretrvávajúci kašel (spasticita až prejavy astmy), plný nos po akut. respir. inf.*
- *Hypertenzia , hyperglykémia*
- *Sy. dráždivého čreva (konstipácia, hnačka)*
- *Únava, spavosť letargia*

#### La:

- ↑ High Sensitivity C-Reactive Protein (HS-CRP) > 10x (norma < 10 mg/l).
- ↑ ESR (FW, Fahræus Westergren)  
♂ (mm/h) ≤ age / 2; ♀ (mm/hod) ≤ (age + 10) / 2.
- ↑ Homocysteine, Ferritin
- ↑ HDL, cholesterol
- ↑ Monocytes (secondary indicator of inflammation)
- Hyperglykémia > 6,4 mmol/l
- Hypertenzia 130/85 mmHg
- *Nádorové ochorenia riešené protizápalovými liekmi pokles rizika o 33% Pokles váhy znižuje riziko nádorov i chronických zápalov všeobecne*
- *Distribúcia tuku na páse (oproti bokom) indikuje pro.zápalový stav pro-inflammatory state;*
- *Kumulácia tuku okolo orgánov a abdomin. Dutine pri strese ( kortizol)*

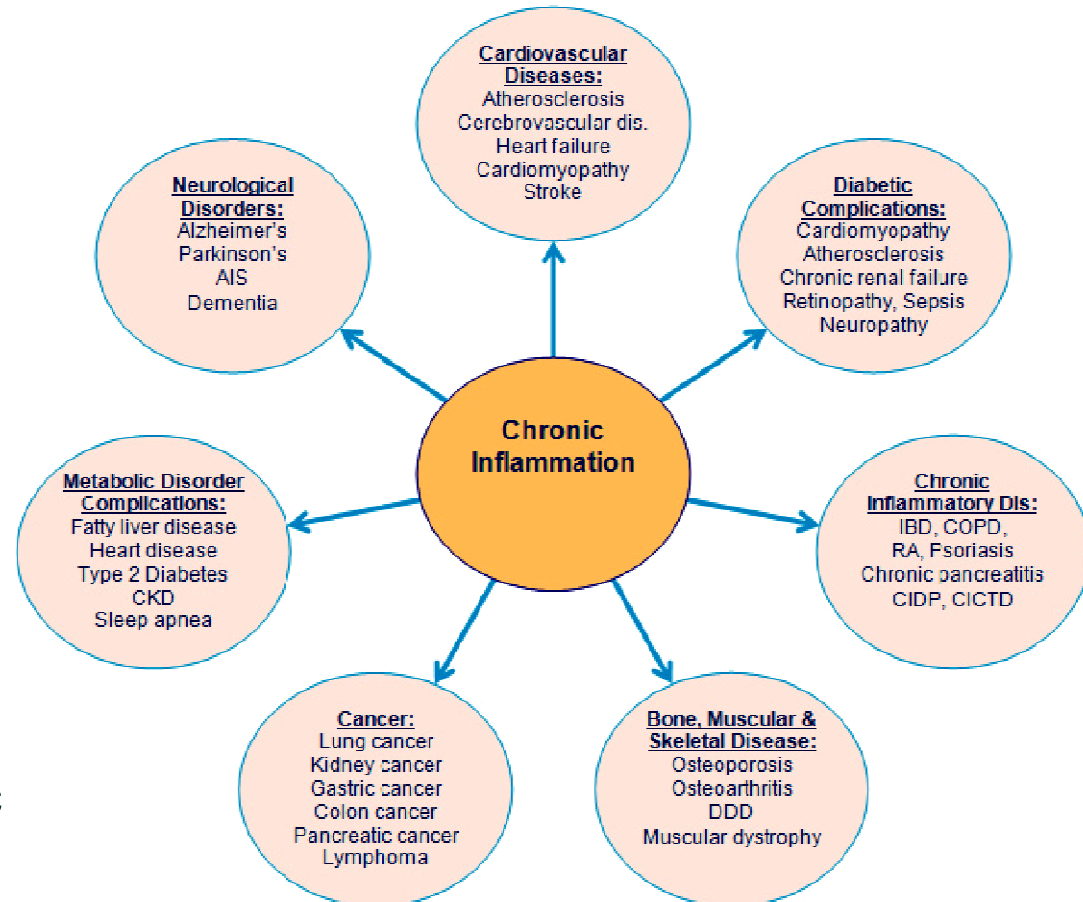


# Chronický zápal nízkej úrovne v patogenéze



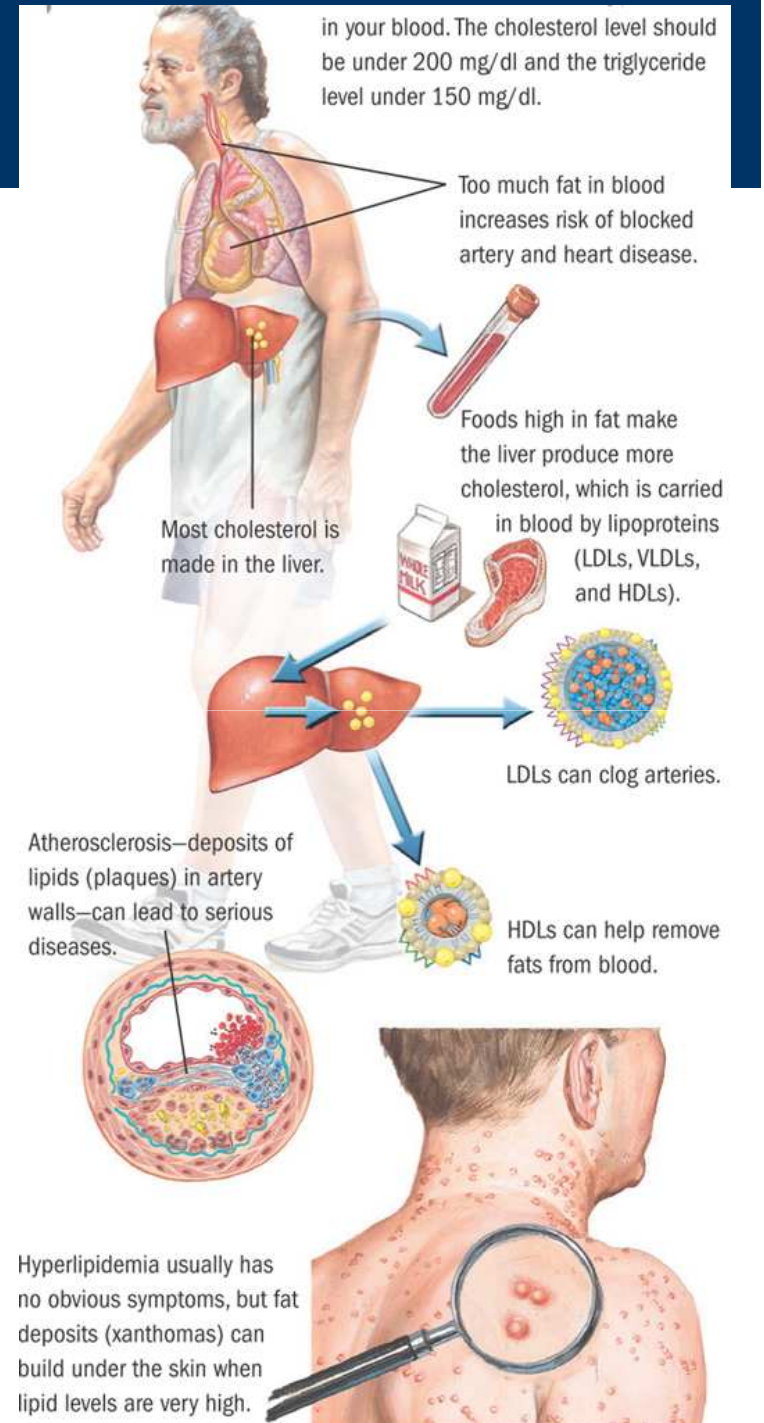
# Ochorenia na podklade chronického zápalu

- Chronická aktívna hepatitída
- Chronická pankreatitída, cholelitiáza
- Chronická gastritída, peptický vredová chorba žalúdka a duodena
- Lupoidná (autoimunitná) hepatitis
- Endokraditída, myokarditída, kardiomyopatie
- Chronická obštrukčná bronchopulmonárna choroba
- Chronická nasosinusitída, faryngitída
- Chronická periodontitída
- Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba
- Chronická obštrukčná choroba pľúc
- Chronická perionditída
- Lupus erythematoses,
- Sclerosis multiplex



# Ateroskleróza

- Aterogenéza je **chronický zápalový proces**: obsah plátu - depozity amorfných lipidov), monocyty, makrofágy, transformované bunky (penové), T lymfocyty,
- Postihuje vybrané typy ciev: **veľké a stredne veľké elastické a muskulárne artérie**, (vény stredného kalibru) ateroskleróza nie je arterioskleróza
- Tvorba plakov nie je proces zriedkavý; i u detí, dorast
- „**Premývanie**“ ciev tukmi vrátane cholestrolu (lipidizácia) je proces normálny, zvyšuje nepriepustnosť; prvým krokom je skôr endotelialna dysfunkcia než poškodenie, denudation, toto je však hybnou silou progresie
- **evidentné „rizikové faktory“** : zvýšené hladiny modifikované LDL, voľné kys. radikály (napr. fajčenie), hypertension, diabetes, genetické alterácie, zvýšená hladina homocysteínu, herpesviruses, Chlamydia pneumoniae
- Lokálne zvýšenie adhezitivity pre Leu a Tro; nárast permeability, skôr prokoagulačné ako antikoagulačné nastavenie

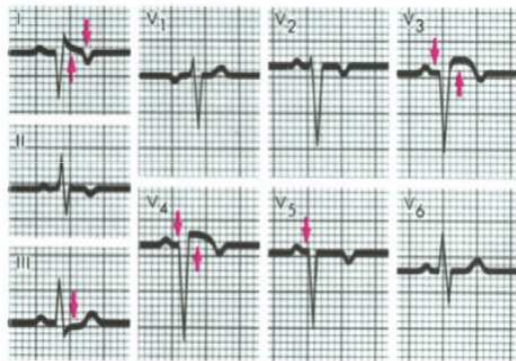




# ATEROSKLERÓZA



Pain is often described as crushing, heavy, or pressurelike.



The doctor will examine you and take blood samples. The doctor will also order electrocardiography (ECG), which may show areas of the heart that have been damaged.



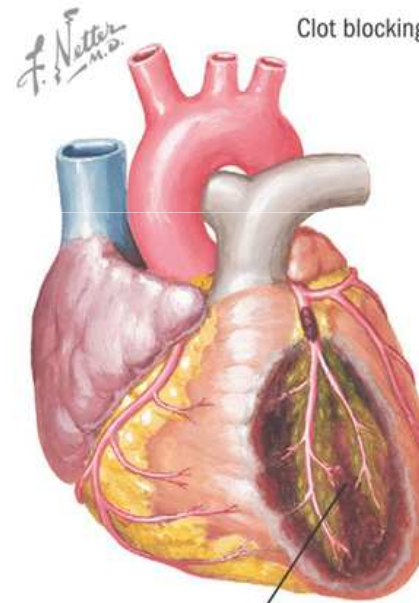
Eat a low-fat diet.



Try to m  
ideal bc

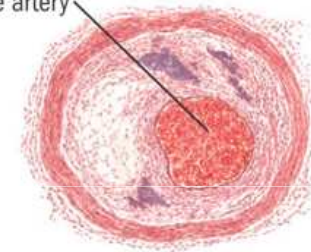


The blood clot that blocked the coronary artery is treated, usually first by clot-busting medicines. You may take other drugs, including aspirin and cholesterol-lowering drugs (statins).



Dead muscle (infarct)

Clot blocking the artery

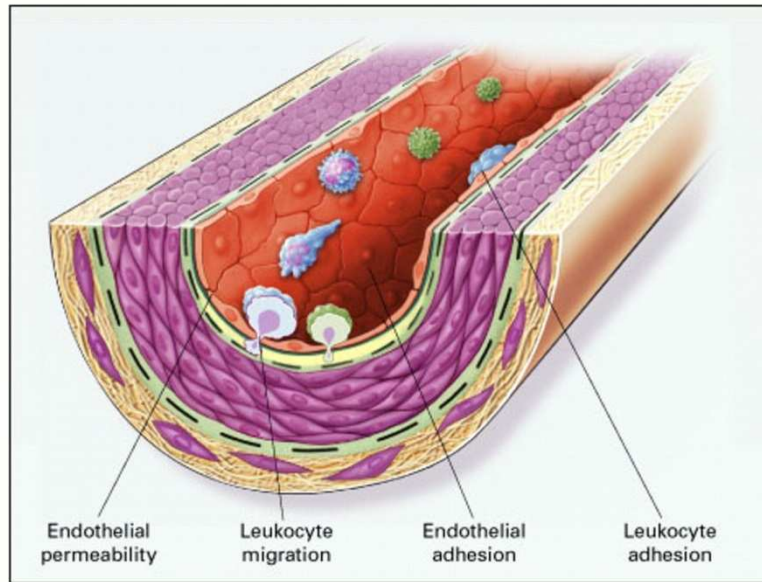


A heart attack, or MI, occurs when arteries carrying blood to your heart muscles are blocked. Then heart muscles don't get enough oxygen and are injured or die.

Chest pain is the most common symptom.

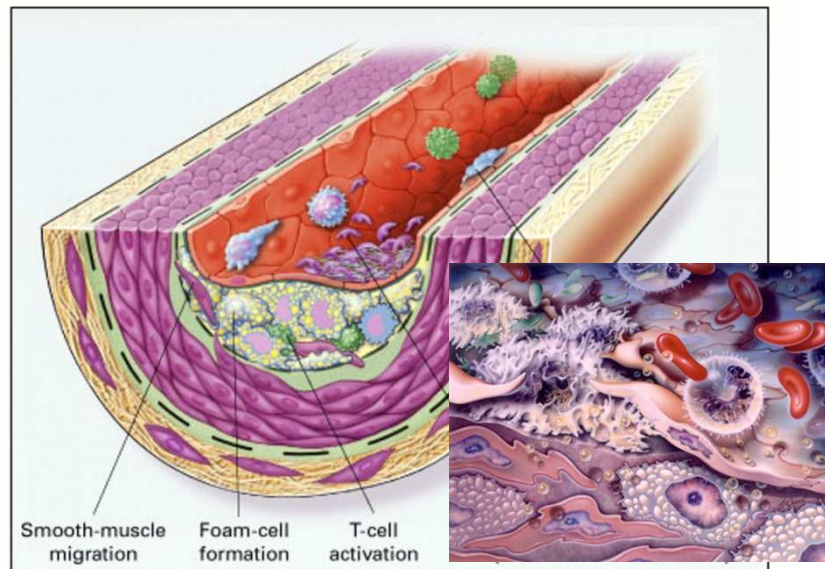


# Aterogenéza



## 1. Endoteliálna dysfunkcia

- zvýšenie permeability pre lipoproteíny a iné plazmatické proteíny cestou: NO, PGI<sub>2</sub>, PDGF, angiotenzínu II, endotelín.
- zvýšenie expresie adhezívnych molekúl: L-selektín, integrínov, doštičkové, endoteliálne adhezíny (E a P-selektín, ICAM 1, VCAM 1).
- migrácia Leu stimulovaná cestou oxidovaného LDL; monocytárneho chemotactického proteínu 1, IL-8, PDGF, Mf-CSF, osteopontinom.

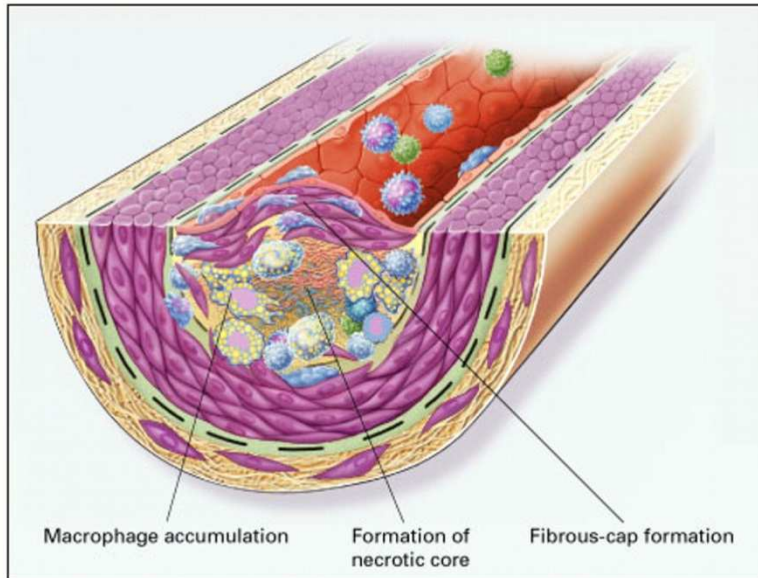


## 2. Tvorba aterómu

- ukladanie esterifikovaného cholesterolu; penové bunky (Mo(Mf)): oxLDL, Mf-CSF, TNF $\alpha$  IL-1
- migrácia lissomyocytov : PDGF, FGF 2, TGF  $\beta$ ;
- aktivácia T-Ly : TNF $\alpha$ , IL-2, GM-CSF
- adherencia a agregácia Tro: Int, Sel-P fibrín, TXA<sub>2</sub>.

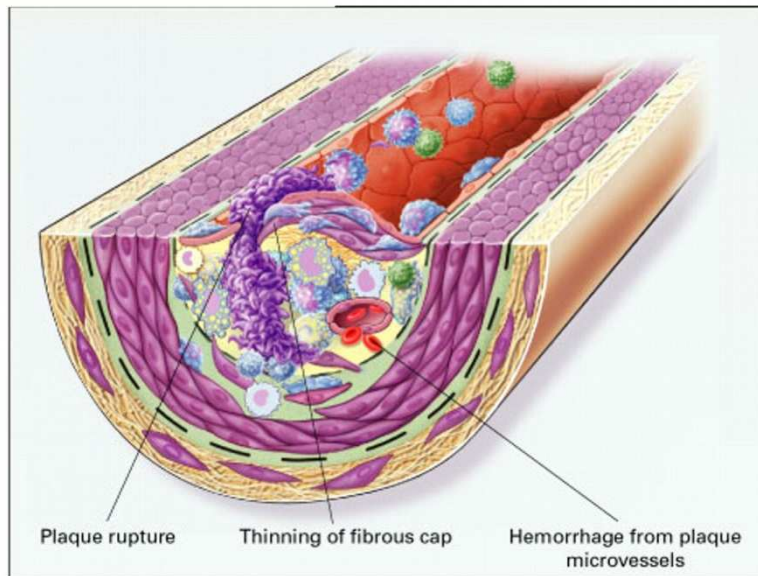


# Aterogenéza



## 3. Pokročilá komplikovaná lézia

- tvorba fibrózneho uzáveru depozity fibrínu a polyaminoglykánov, aktivita PDGF, TGFbeta, IL-1, TNFa, osteopontínu
- nekroticko - apoptický proces, proteolýza
- kontinuálna invázia Mo/Mf na popud Mf CSF, Mo chemotaktínu 1 a oxi LDL



## 4. Nestabilný plát

- ruptúra fibrózneho uzáveru, ulcerácia, aterotrombóza v dôsledku proteolytického na trávania (Mf – metaloproteinázy)
- degradácia matrix; krvácanie z vasa vasorum alebo z lumenu cievy, tvorba trombu a oklúzia artérie

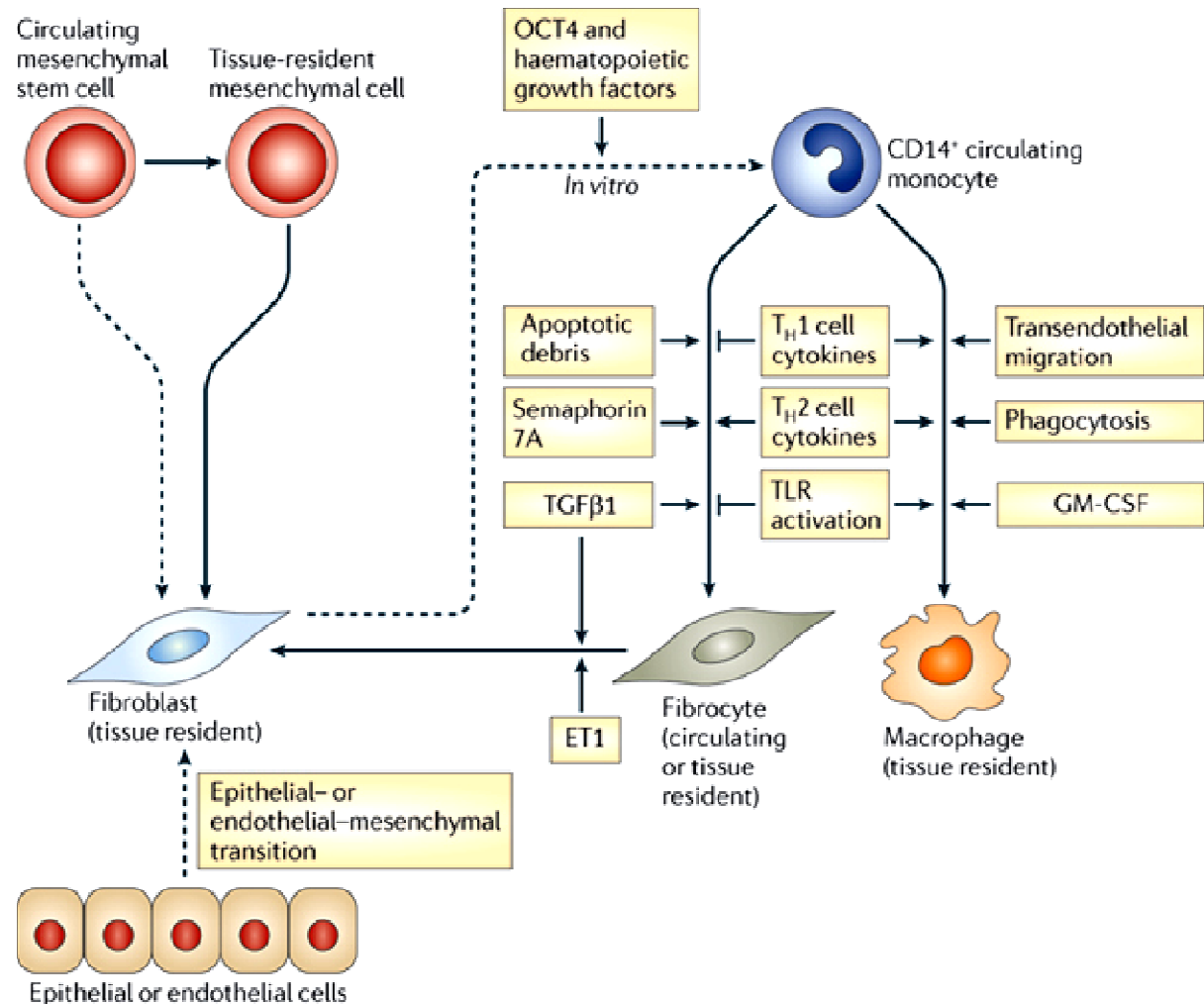
# Chronický zápal – Trasformácie buniek

**Fibrocyty i makrofágy:** prekursor CD14+ (cirkulujúci pool)

**Mo- Mf** (GM-CSF) Toll-like receptor (TLR) aktivácia, phagocytosis, TH1 cytokíny; transendoteliálna migrácia

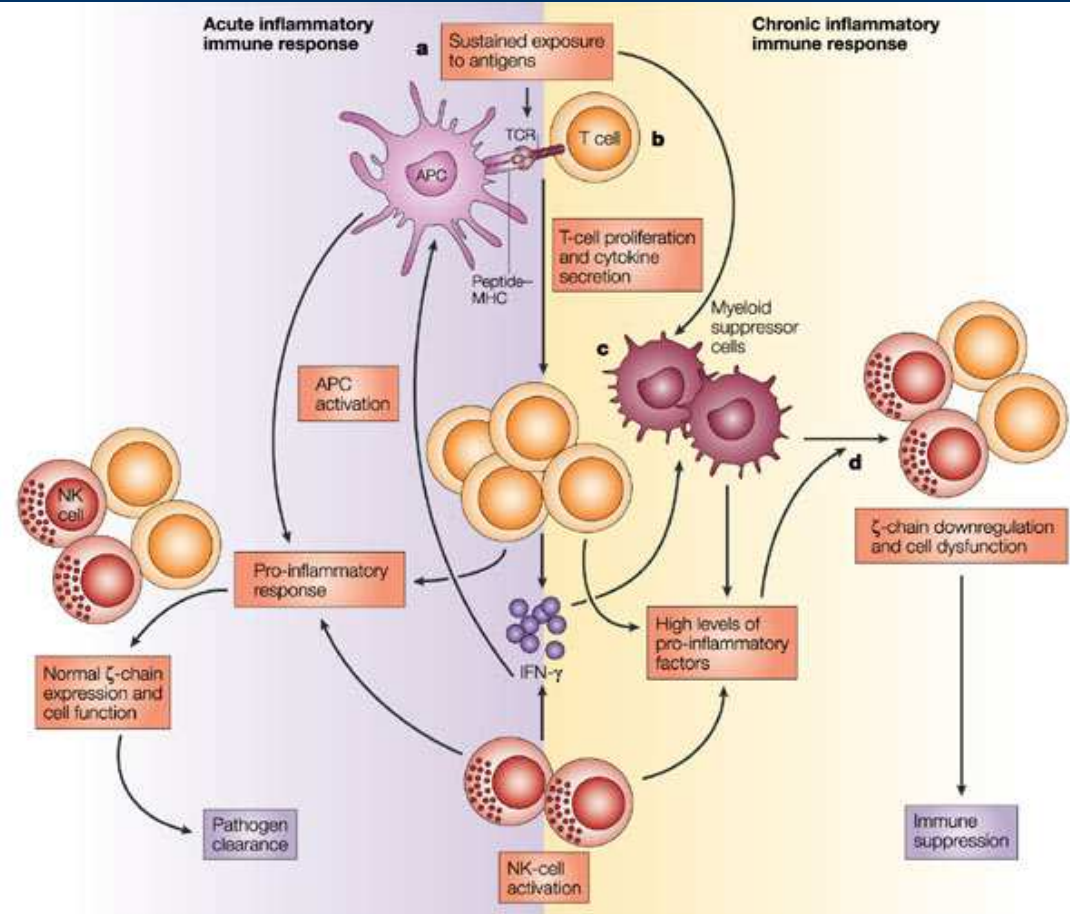
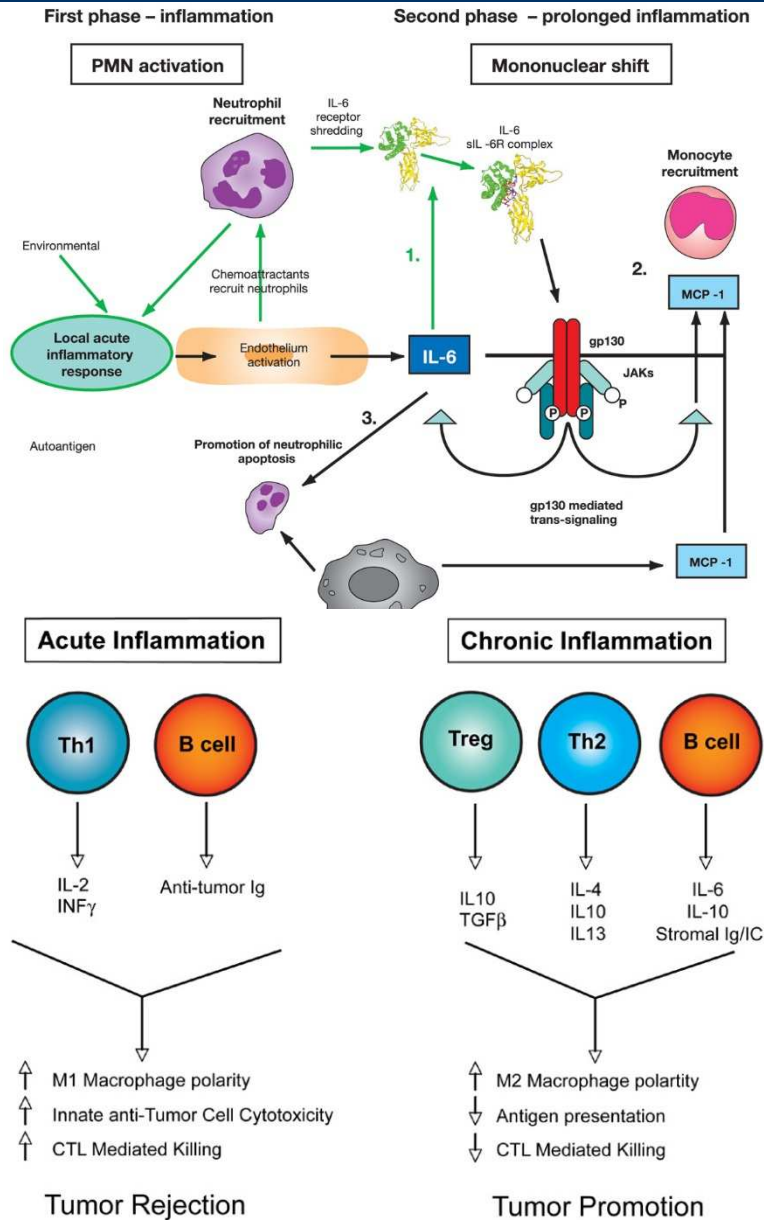
**Mo-fibrocyte:** TH2 cytokíny, TGFβ1, semaforin 7A a apoptotické bunky; α-smooth muscle actin; fibroblastické prechody

Fibroblasty reprogramované na hematopoetické kmeňové bunky a rediferencované na myeloidné bunky






# Chronický zápal – cesta k nádorom



# Chronic systemic inflammation (SI)

- chronic activation of the innate immune system, udržovaná produkcia pro-inflammatory cytokines
  - result of external (biological, chemical agents) or internal (genetic mutations/variations) factors.
  - lack of control by tolerogenic dendritic cells and T-regulatory cells (Treg) When a DC presents an antigen to a Treg cell, a signal is then sent to the nucleus of the DC, resulting in the production of Indoleamine 2,3- Dioxygenase (IDO). IDO inhibits T cell responses by depleting tryptophan and producing kynurenine, which is toxic to the cell.
  - Individuals susceptible to developing chronic systemic inflammation appear to lack proper functioning of Treg cells and TDCs. In these individuals, a lack of control of inflammatory processes results in multiple chemical and food intolerances, autoimmune diseases and many other symptoms and diseases.
- 
- Chronic fatigue syndrome
  - Systemic vasculitis e.g. SLE, PAN
  - Sarcoidosis – a disease that mainly affects the lungs, brain, joints and eyes, found most often in young African-American women.
  - Diabetes mellitus – an imbalance in blood glucose (sugar) levels.
  - Ulcerative colitis - an inflammatory bowel disease
  - Hypertension (high blood pressure)
  - Metabolic syndrome
  - AIDS – a disease caused by a virus that cripples the body's immune defenses.
  - Grave's disease – a thyroid disorder, most often in women, which can cause a goiter (swelling in the front part of the neck) and protruding eyes.
  - Systemic lupus erythematosus – a connective tissue disorder involving mainly the skin, joints and kidneys.
  - Rheumatoid arthritis