

Akademické prednášky
3r. Lekárska fakulta
2r. Prírodovedecká fakulta
2017- 2025

**VŠEOBECNÁ
PATOFYZIOLÓGIA**

IMUNOPATOLÓGIA **(vybrané témy)**

R. Beňačka
Ústav Patologickej fyziológie
Lekárska fakulta UPJŠ

Figures, photos and tables herein were adapted from various printed or electronic resources and can only serve for teaching or educational purposes

Poznámka

- Uvedená prednáška je autorským dielom, ktoré čerpá z iných autorských diel. Slúži len na edukačné účely, na zobrazenie, pripomenutie a rozšírenie poznatkov. Nie je plnou náhradou učebného textu.
- Prednáška je poskytnutá autorom tak ako je. Nemusí byť autentickým záznamom z realizovanej prednášky, kde ide o verbálnu výpoveď. Odporúča sa preto navštevovať prednášky.
- V zmysle nariadení EU prednášku si možno zobrazíť, ale nesmie byť kopírovaná, sťahovaná (a tým pádom rozmnožovaná) z úložiska.
- Zdroje:



Imunopatológia - Aktuálne otázky

- Imunológia ako výskumná oblasť v humánnej a veterinárnej medicíne, a v biológii a existuje aj ako lekárska špecializácia;
- V patofyziológii nadväzuje na zápal → imunopatológia sa zaoberá abnormitami zápalových reakcií. Špeciálnou oblasťou je transplanačná imunológia.
- Pokým chorobnosť populácie na infekčné ochorenia zaznamenala rapídny pokles, vrátane komplikácií, počet imunopatologických procesov stúpa. V mnohých rozvinutých krajinách → nárast výskytu potravinových alergií, ekzémov a alergickej rinitídy. Významne sa zvýšil aj počet hospitalizácií z dôvodu anafylaxie súvisiacej s potravinami.
- „Hygienická hypotéza“: čistejšie prostredie a menšie rodiny; znížená expozícia infekciám a mikróbom (slabý tréning imunitného systému)
- Zmeny prostredia, stravy: znečistenie; zmeny v stravovaní: zvýšená konzumácia širšej škály potravín (z cudziny) – interakcie – vznik alergénov; trvalý príjem počas roka re-expozícia bez sezónnosti
- Liečba: včasné používanie ATB + protizápal. liekov, imunostimulanty; zvýšené používanie cisárskych rezov → zmena mikrobiálnej kolonizácie u dojčiat, a pod.

Imunitné ochorenia - imunopatológia

Klasické členenie:

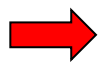
1. Reakcie precitlivenosti (alergia)
hypersenzitivita
2. Autoimunitné poruchy
3. Imunodeficiencie

"Poruchy imunitného systému" sa v ničom nelíšia od kapitoly "Zápal". Nie je to iný svet, nepodieľajú sa na tom iné mechanizmy. Jedná sa o zápal, ktorý sa stal nadbytočný alebo nedostatočný a tým škodlivý pre organizmus.

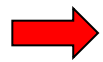
Hypersenzitivita a autoimunita sú obvykle zbytočné inokedy potrebné ale excesívne zápalové imunitné reakcie na bežné, v zásade obvykle neškodné stimuly alebo dokonca vyrobených či virtuálnych nepriateľov na ktorých iní neútočia, tolerujú ich.

Členenie podľa typu reakcie :

Hyperergný imunitný stav
(nadmerná alebo autoagresívna reakcia, zápal)



Hypersenzitivita = vonkajšie (cudzie) antigény



Autoimunita = vnútorné (vlastné) antigény

U oboch sú Coombsove & Gellove imunopatologické reakcie

Hypoergný imunitný stav
(nedostatočné reakcie, zápal)



Imunodeficiencie

Imunopatofyziológia

1

Repetitórium

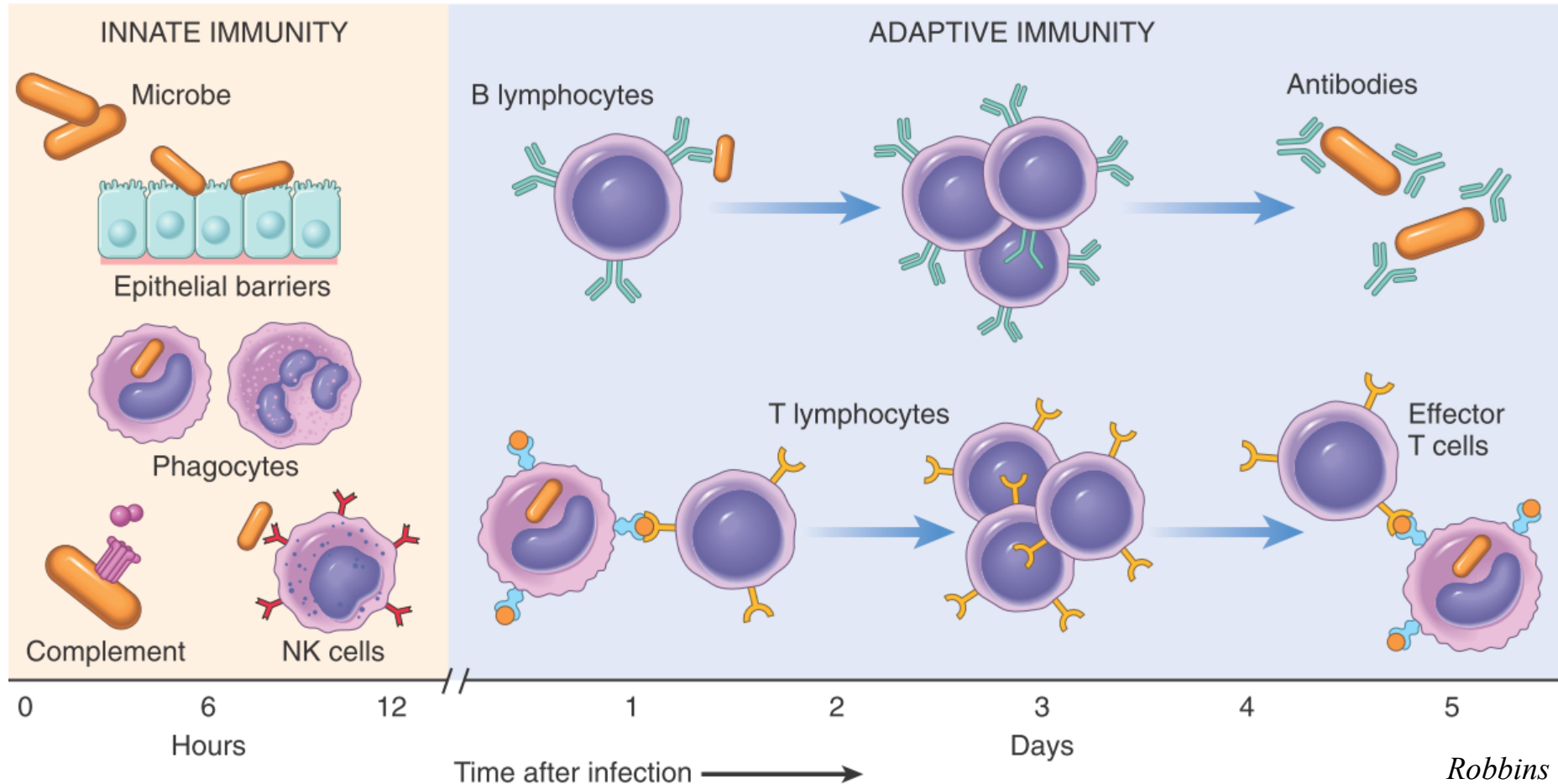
Úlohy vrodenej a získanej imunity

Vrodená (prírodzená) imunita

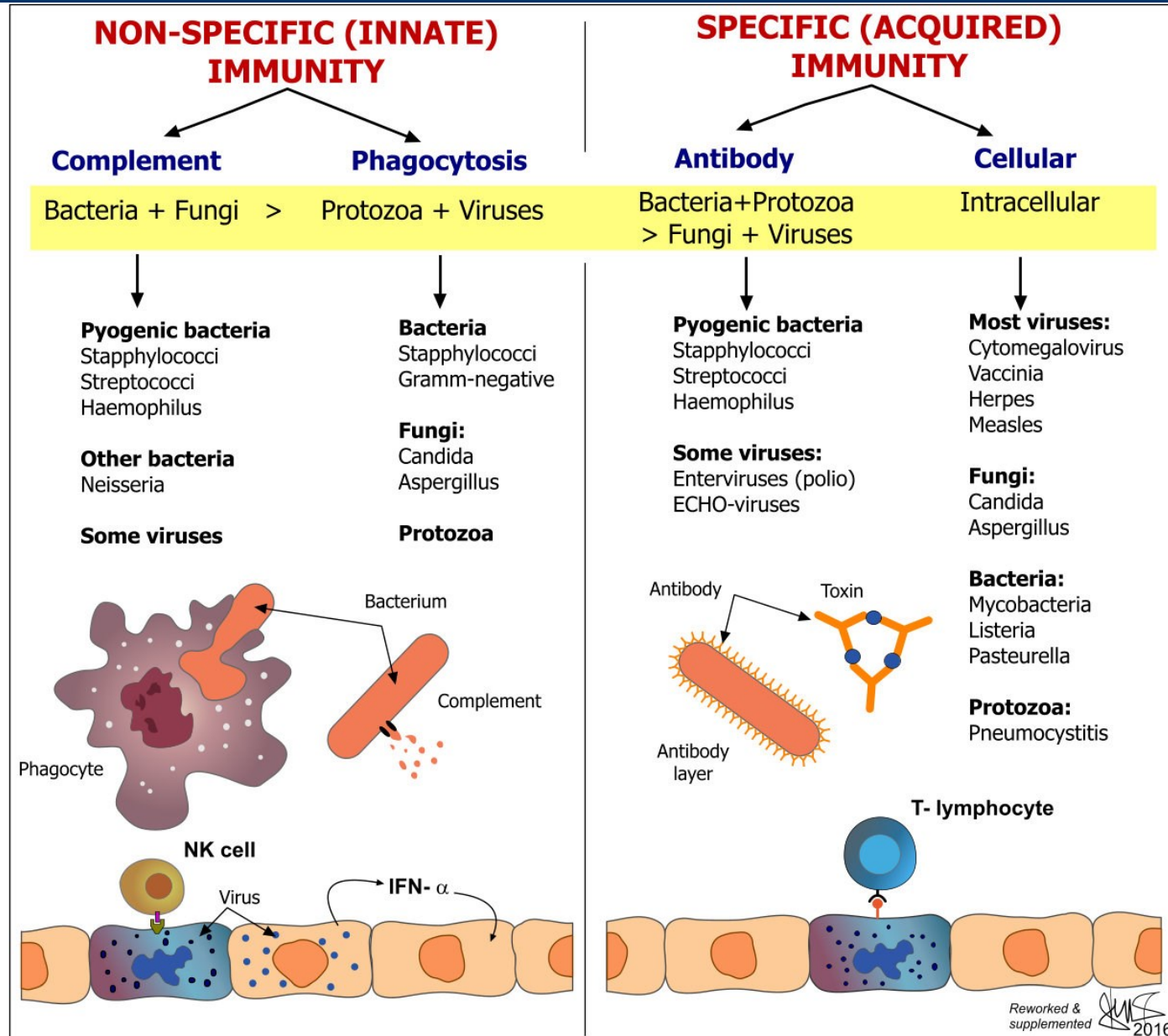
- prvá línia obrany
- rýchla; nezávisle na predchádzajúcej expozícii patogénu
- spoločná pre všetkých z daného druhu

Získaná imunita

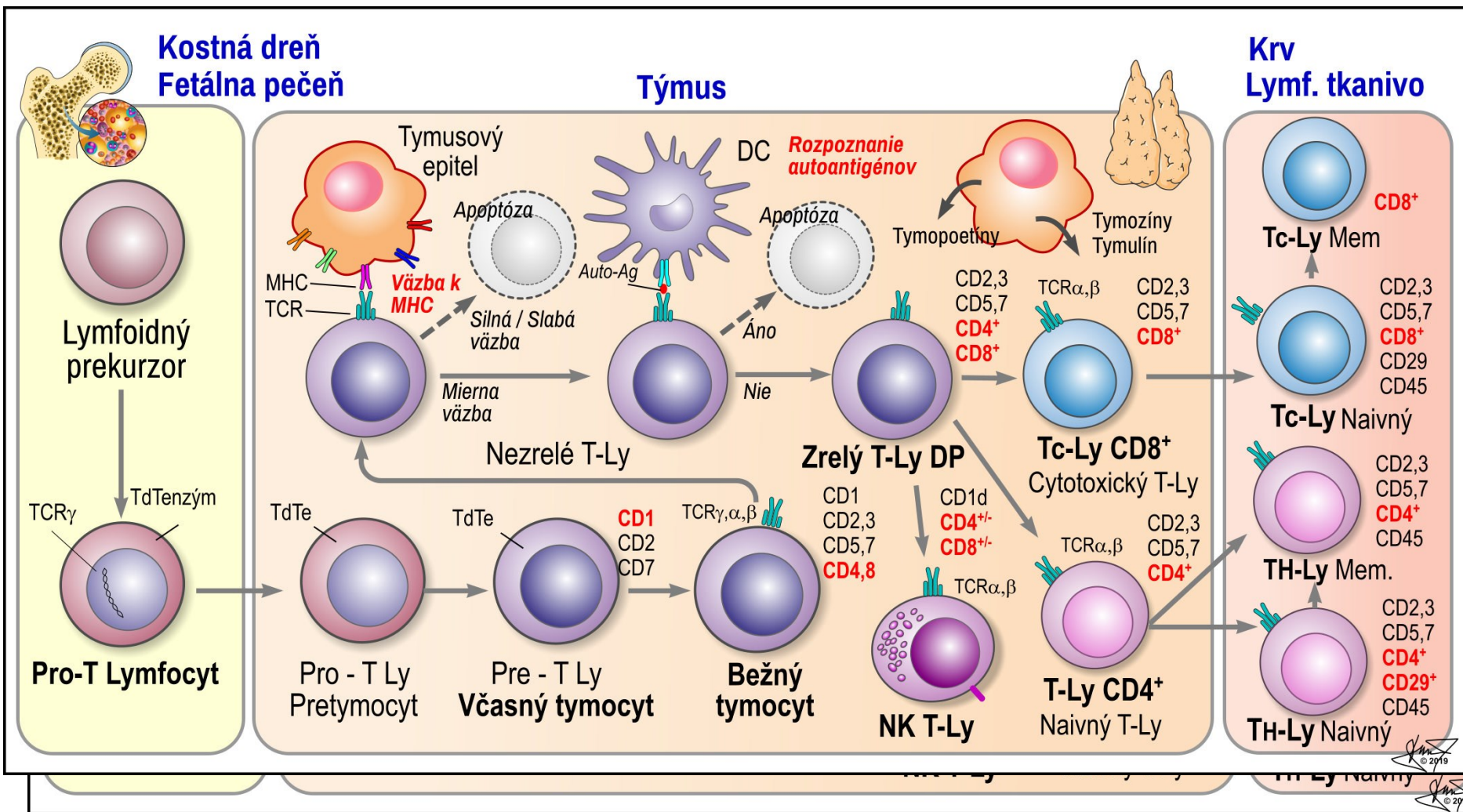
- vyvolaná predchádzajúcou expozíciou cudzorodého antigénu
- špecifická pre každú antigénne látku
- pamäť



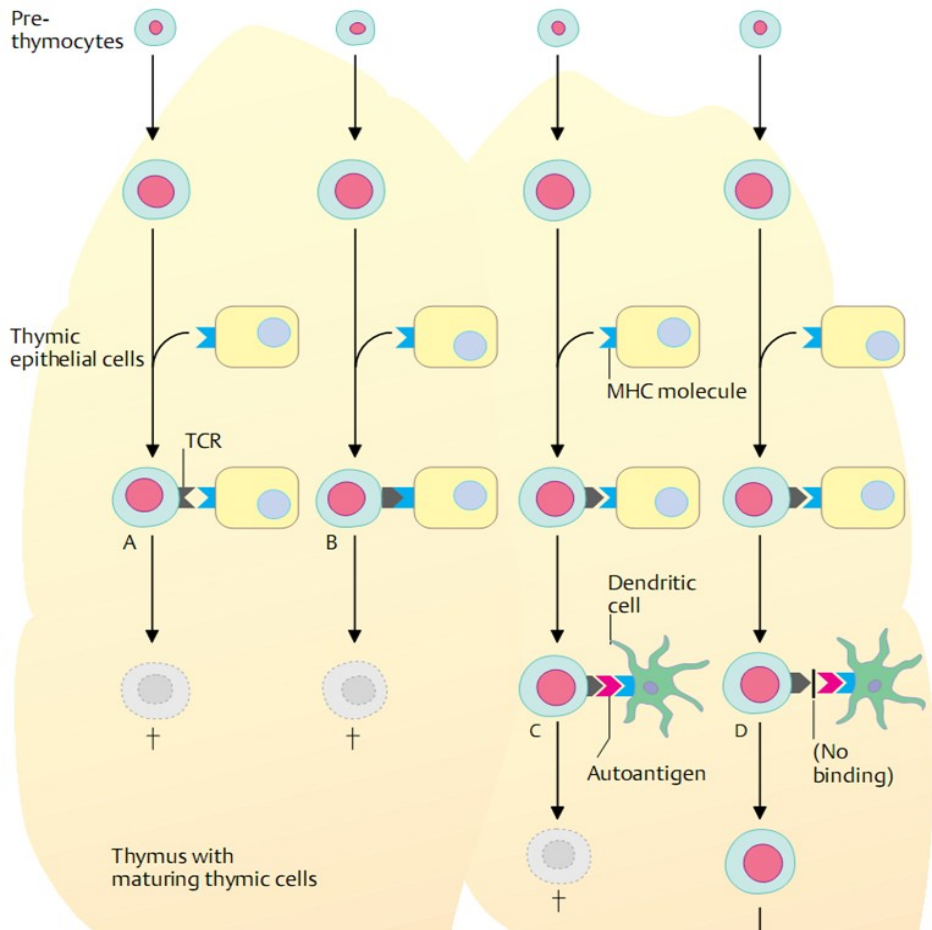
Úloha rôznych súčastí na imunitnej obrane



Vývoj T-lymfocytov

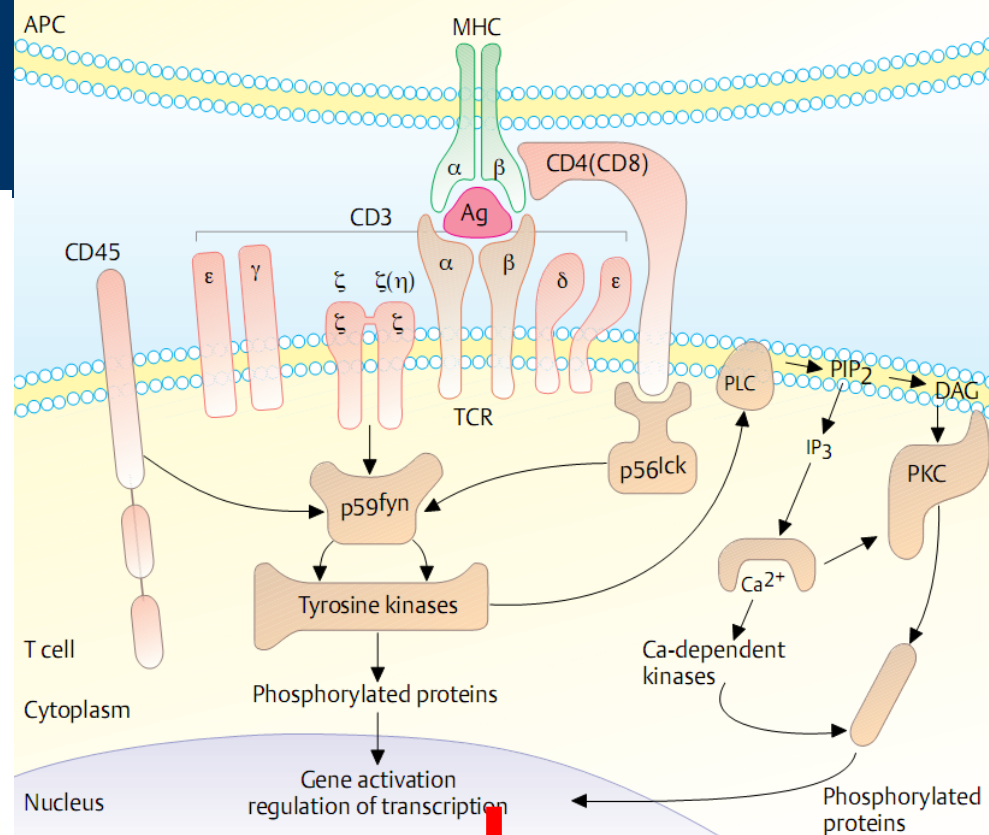


T-Ly selekcia



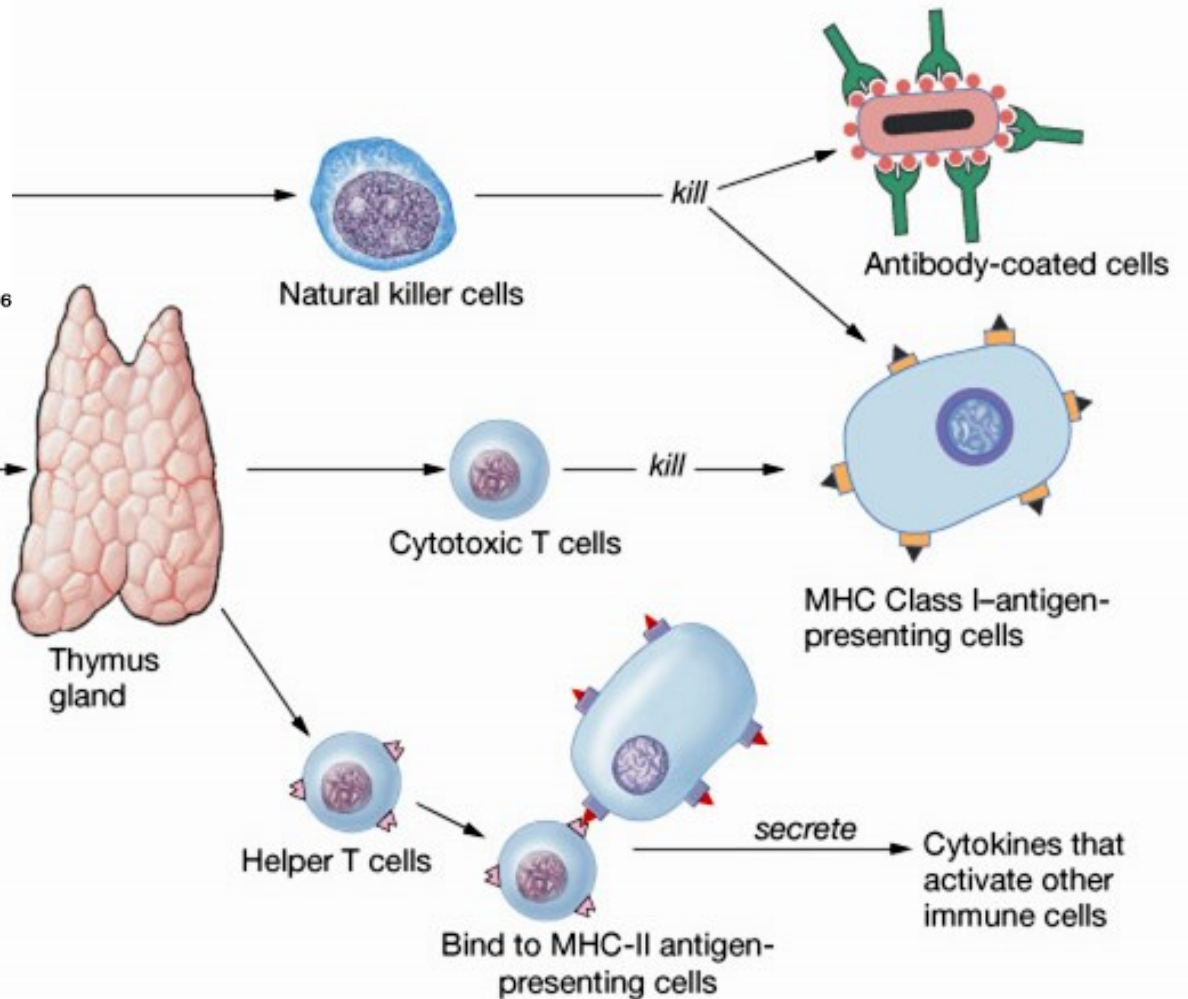
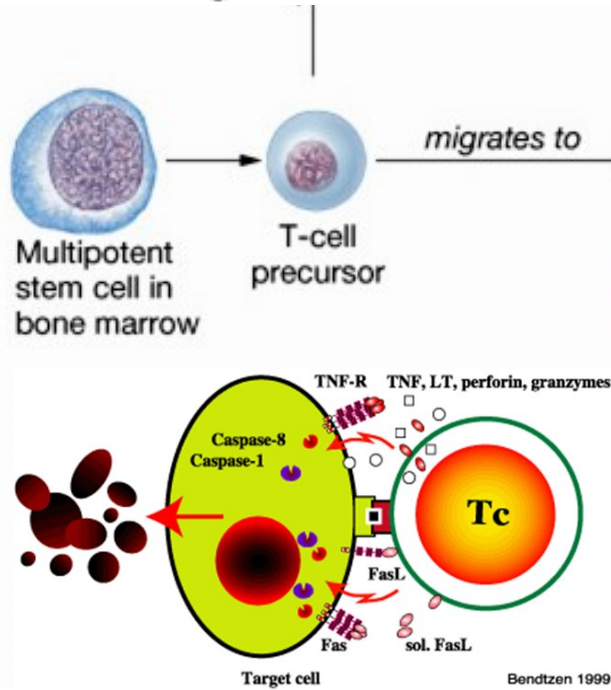
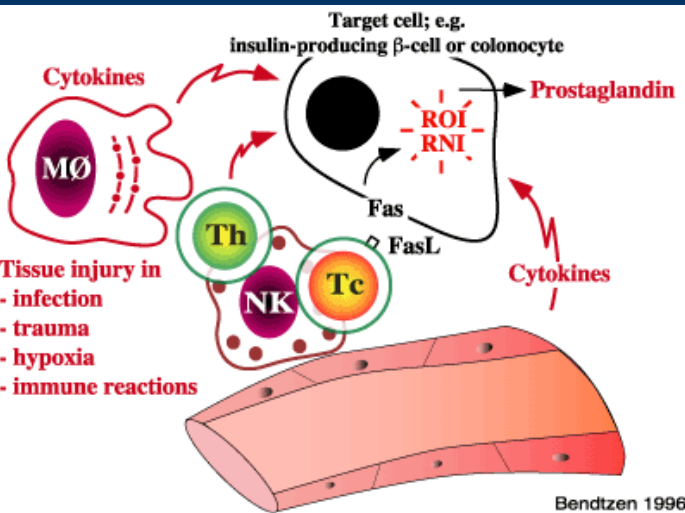
Thymocyte (type)	Self-MHC binding	Autoantigen recognition	Fate
A	Missing or weak	-	Cell death †
B	Strong	-	Cell death †
C	Moderate	Yes	Cell death †
D	Moderate	No	Complete maturation

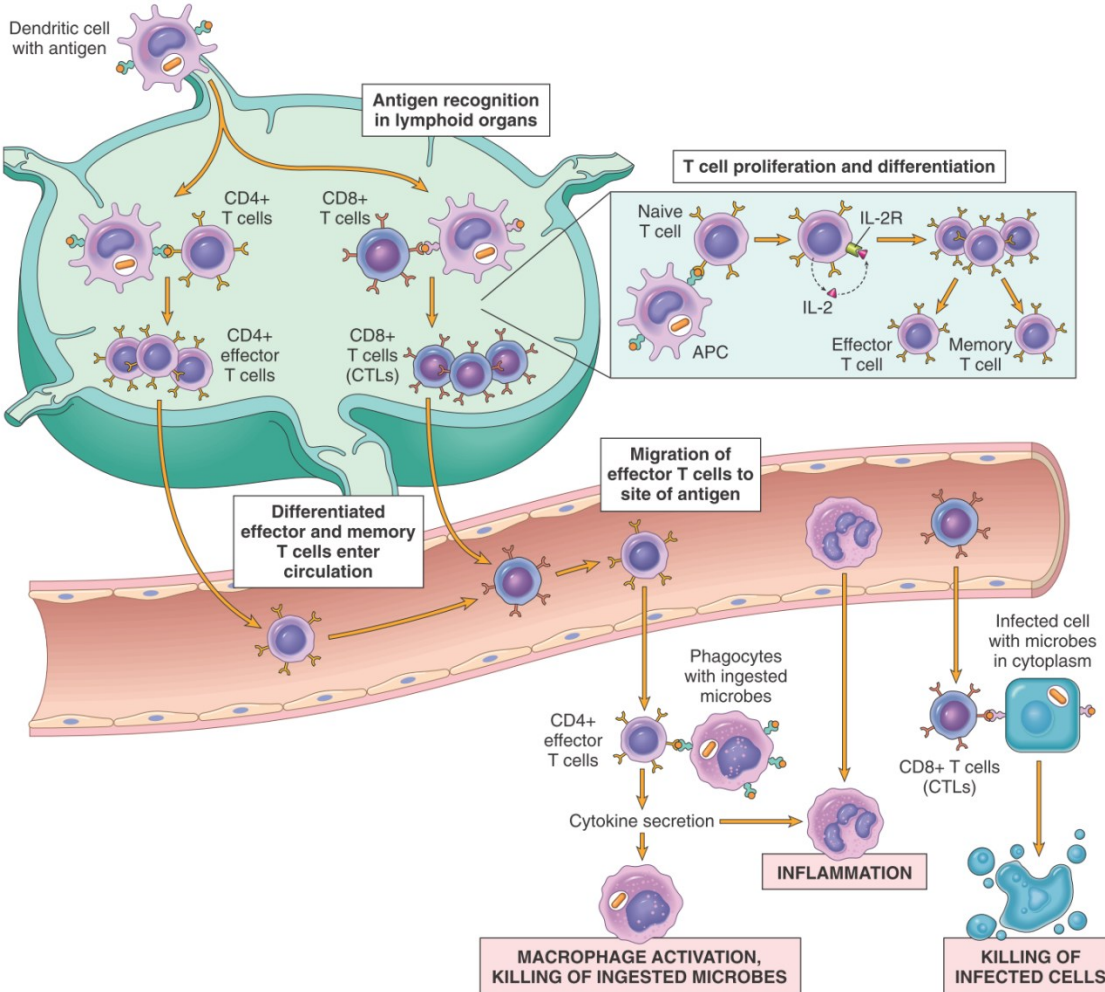
Mature immuno-competent T cell



Proto-oncogenes	c-fos		c-myc	
Nuclear binding proteins	NFAT-1		NFκB	
Minutes	15		30	
Cytokines	IFN-γ IL-2	TGF-β IL-3	IL-4 IL-5 IL-6	GM-CSF
Receptors	Insulin-R	IL-2R	Transferrin-R	
Activating antigens	CD69			
Enzymes, intracellular proteins	ODC	Actin	Cyclin	Transferrin
Hours	1	2	3	4
MHC	HLA-DR			
Cytokines	Rantes			
Adhesion proteins	VLA-4		VLA-1	
Days	2		4	

Celulárna imunita





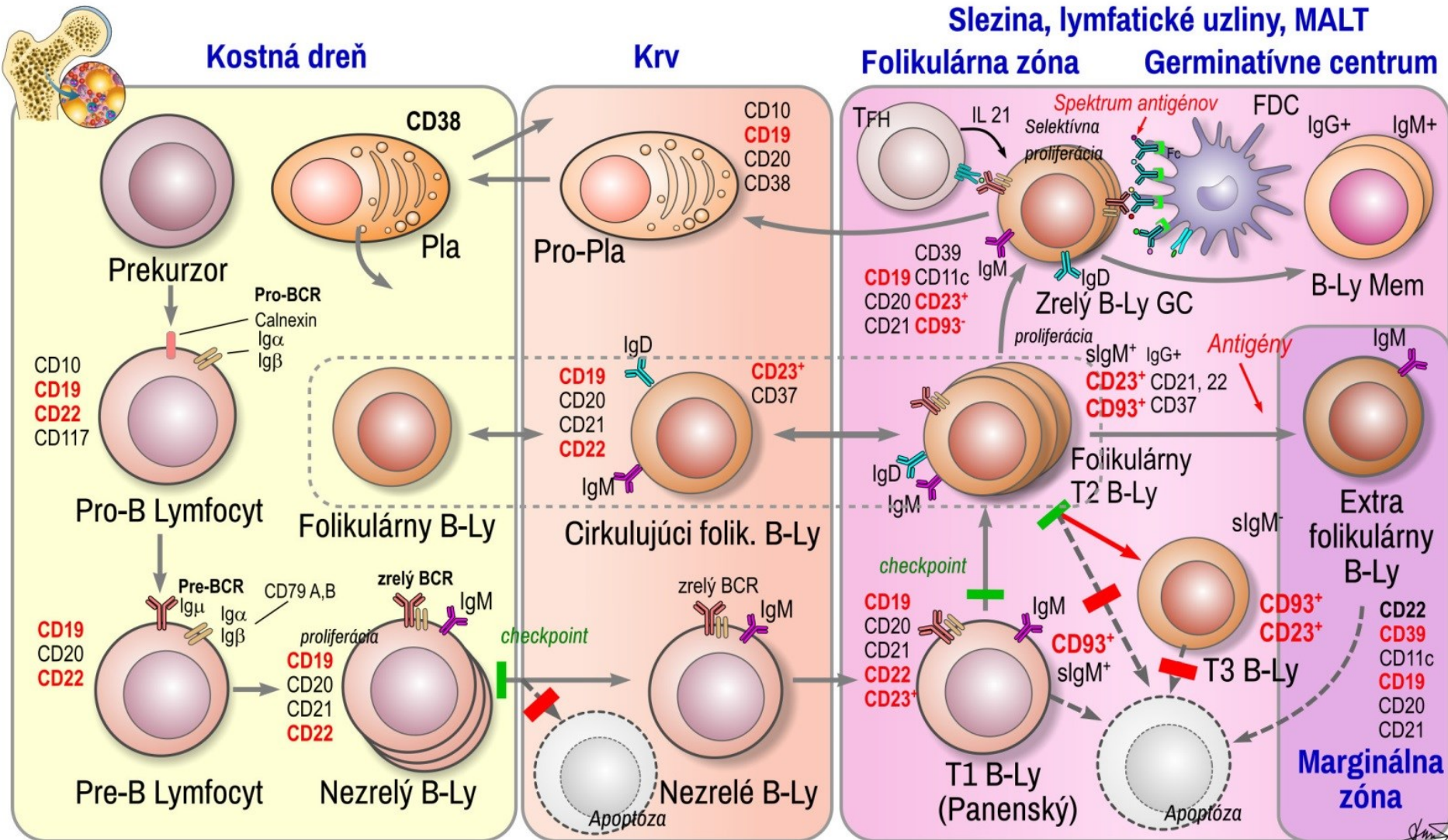
Bunková imunita

- Dendritické bunky prichádzajú školiť do uzlín → TH (CD4+) → Tefektor (CD4+) + Tc (CD8+) → Teefektor (CD4+)

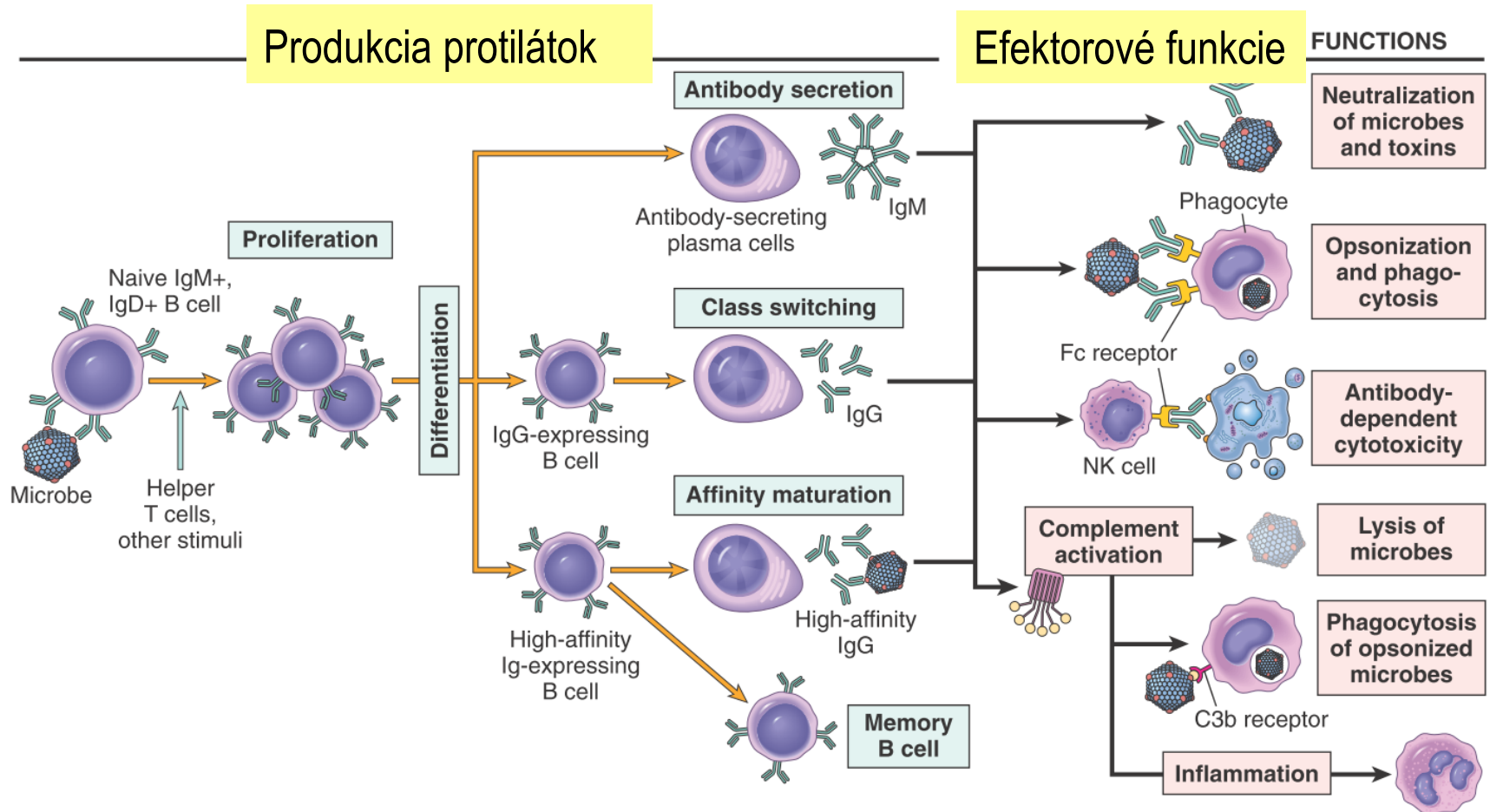
	TH1	TH2	TH17
Cytokines produced	IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22, chemokines
Cytokines that induce this subset	IFN- γ , IL-12	IL-4	TGF- β , IL-6, IL-1, IL-23
Immunologic reactions triggered	Macrophage activation, stimulation of IgG antibody production	Stimulation of IgE production, activation of mast cells and eosinophils	Recruitment of neutrophils, monocytes
Host defense against	Intracellular microbes	Helminthic parasites	Extracellular bacteria, fungi
Role in disease	Immune-mediated chronic inflammatory diseases (often autoimmune)	Allergies	Immune-mediated chronic inflammatory diseases (often autoimmune)

Figure 4-5 Subsets of CD4+ effector T cells. In response to stimuli (mainly cytokines) present at the time of antigen recognition, naive CD4+ helper T cells may differentiate into populations of effector cells that produce distinct sets of cytokines and perform different functions. The types of immune reactions elicited by each subset, and its role in host defense and immunological diseases, are summarized. Two other populations of CD4+ T cells, regulatory cells and follicular helper cells, are not shown.

Formovanie B- lymfocytov



Humorálna imunita



Imunopatofyziológia **2**

Hyperszenzitivita

Imunopatologické reakcie Coombsa a Gella

Typ	Alternatívne názvy	Antigén	Poruchy / ochorenia		Hlavní aktéri
I	Včasný typ; humorálny Anafylaktoidný typ	Externý	Anafylaxia, Astma, Atopický ekzém, Potravinová alergia, Liečivá		Sekrečný IgE /IgG4 (Ma, Ba, Eo)
		Autoantigén	Žiadny		
II	Cytotoxický, závislá od protilátky, ADCC	Externý	Erythroblastosis fetalis (Rh), Blood incompatibility, Thrombocytopenia		Membránovo viazané IgM / IgG (Komplement) NK, Neu, Mf
		Autoantigén	Cytotoxická	Autoimunitná hemolytická anémia, Pemphigus vulgaris Goodpasturov syndróm, Membranózna nefropatia, Bulózný pemfigoid, Idiopatická trombocytopenická purpura, Reumatická horúčka, Vaskulitída spôsobená ANCA	
			Receptorový subtype V	Gravesova choroba, Myastenia gravis. Perniciózna anémia	
III	Imunokomplexový	Externý	Henoch-Schönleinova purpura, Arthusova reakcia, Reaktívne artritída, Farmárske pľúca, Post-streptokoková glomerulonefritída, Sérová choroba, Exogénne alergická alveolitída (pneumónia)		Sekrečný IgG – Ag komplex (komplement (Neu))
		Autoantigén	Lupusová nefritída, Subacute bakteriálna endokarditída Systémový lupus erythematosus (SLE), Rheumatoidná artritída		
IV	Oneskorený typ Bukový typ	Externý	Alergická kontraktná dermatitída, Mantoux test		T-Ly (+ NK, Ba, Eo, Mf, Neu)
		Autoantigén	Diabetes mellitus 1. typu, Hashimotova thyroiditída, Guillain-Barrého sy., SM, celiakia, Giant-cell arteritída, Chronické odmietnutie transplantátu		
		GVHR			
VII	Nedefinovaný	Externý	Hypersenzitívna pneumonitída, Odmietnutie transplantátu, Alergická bronchopulmonálna aspergilóza, Alergia na latex (I + IV)		T- Ly, IgG, IgM
		Autoantigén	Sjögrenov syndróm, Autoimunitná hepatitída, Polyendokríný sy. Autoimunitná adrenalitída		

Hypersenzitivita

Lokalizované formy

Koža



- Urtikária (typ I)
- Angioedém (typ I,III) hereditárny, získaný
- Ekzém
- Atopická dermatitída
- Alergická kontaktná dermatitída
- Multiformný erytém
- Stevensov-Johnsonov syndróm

Dýchacie cesty



- Alergická rinitída (typ I)
- Astma (typ I, III, IV)
- Hypersenzitívna pneumónia

Generalizované formy

- Anafylaktický šok
- Sérová choroba
- Polieková IgE a non IgE (T-Ly hypersenzitivita)
- Potravinové alergie
- Alergie na venómy
- Mastocytóza

Očné



- Alergická konjunktivitída
- Keratokonjunktivitída
- Papilárna konjunktivitída obrovských buniek
- Kontaktná alergia



Protilátková hypersenzitivita

Reaktant

Antigén

Efektor

Účinok

Príklad

Typ I IgE

Solubilný

Fc-IgE-Rl
Ma, Ba

Vazodiatácia
Spazmy, Edém

Alerg.rinitída
Astma,
Anafylaxia
Lieková alergia

Typ II IgG, IgM

Celulárny
Extr. matrix

Povrchové
receptory

Komplement,
FcR+ bunky

Komplement,
FcR+ bunky

Cytolýza
Fagocytóza

Zmena
funkcie

Lieková alergia
(penicilín)
Trombocytopénia

Chronická
urtikária

Typ III IgG

Solubilný

Komplement,
FcR+ bunky

Cytolýza
Fagocytóza

Sérová ch.
Arthusova r.
Lieková alergia



Precitlivelosť - hypersenzitivita

- **Precitlivelosť** je aberantná a / alebo nadmerná **akútna zápalová reakcia na cudzie antigény**, vrátane patogénnych a nepatogénnych prokaryot, eukaryoty, spór, proteínov, ale aj lipidov, lipopolysacharidov, glykolipidov (t.j. látky, ktoré sú schopné vyvolať imunitnú odpoveď = sú to antigény) ale aj vlastných buniek a ich súčastí
- **Antigén** = hocičo cudzie i vlastné, čo vyvoláva merateľnú imunitnú odpoveď (protilátky)
- Poškodenie je **sprostredkovaná rovnakými mechanizmami**, aké sú aj pri normálnej reakcii imunity voči patogénu; nejde zväčša o nejaké iné, nové, špeciálne mechanizmy.
- Precitlivelosť je nadmerná, neopodstatnená, zbytočná imunitná reakcia **precitlivých jedincov** na podnety, ktoré iní tolerujú, u iných ľudí je utlmená alebo neprítomná
- Základným krokom je tzv. fáza senzibilizácie. (tzv expozícia č.1).
- **Senzibilizácia** = udržiavanie prípravenosti na imunitnú odpoveď; môže dlho existovať potichu aj bez re-expozície (> 10 rokov) <-- imunologická pamäť
- **Tolerancia, Tolerabilita** = antisenzibilizácia; normálne prítomný mechanizmus útlmu imunitnej reaktivity na veci, ktoré nezabijú; nie je možné bojovať s každým a so všetkým

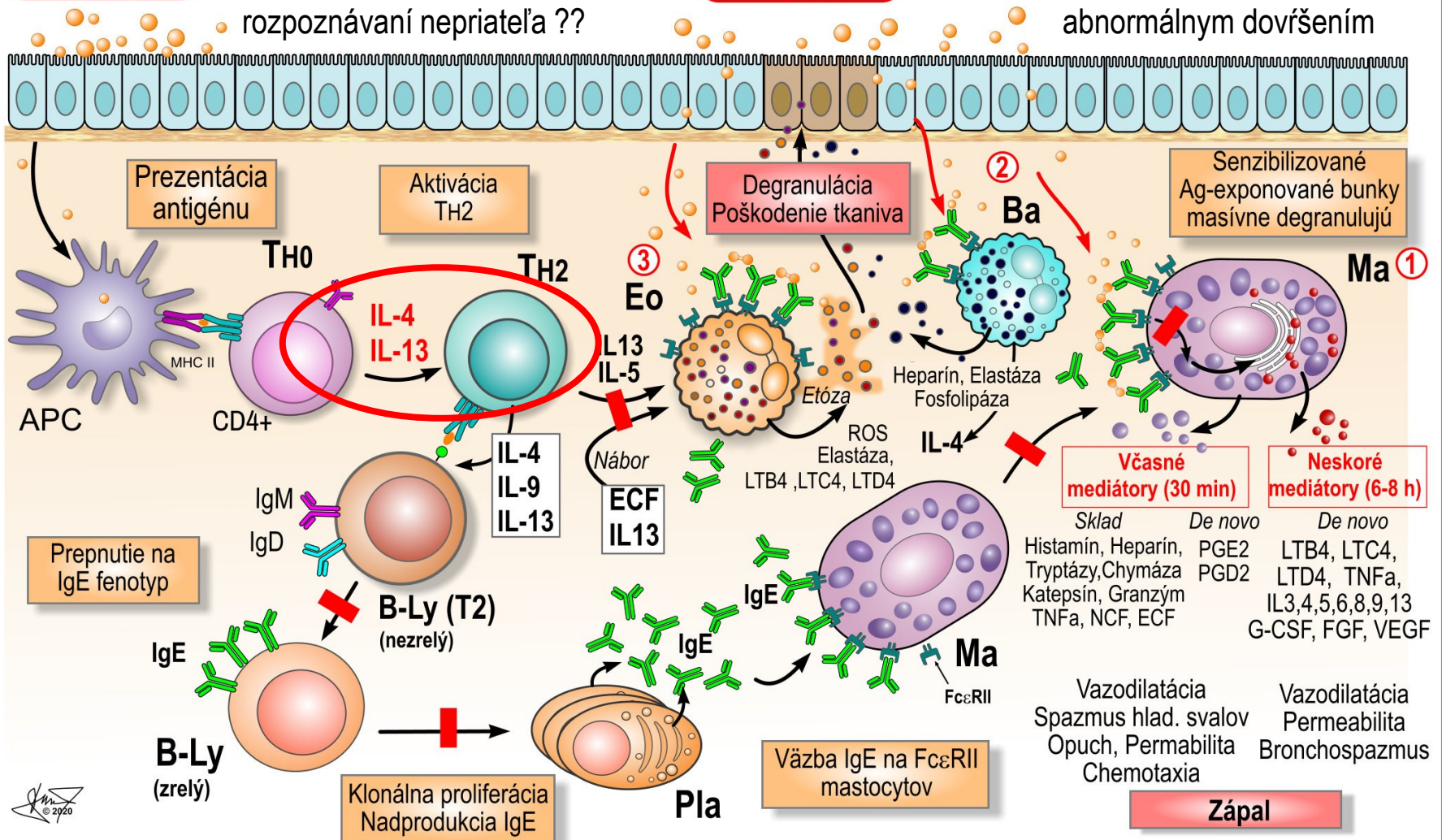
Type I hypersensitivity

1. Expozícia

Celé sa to pokazí už pri rozpoznávaní nepriateľa ??

2. Expozícia

Ostatné kroky sú abnormálnym dovŕšením



Typ I. anafylaktický

Prvá fáza: senzibilizácia po styku s alergénom (bez prejavov)

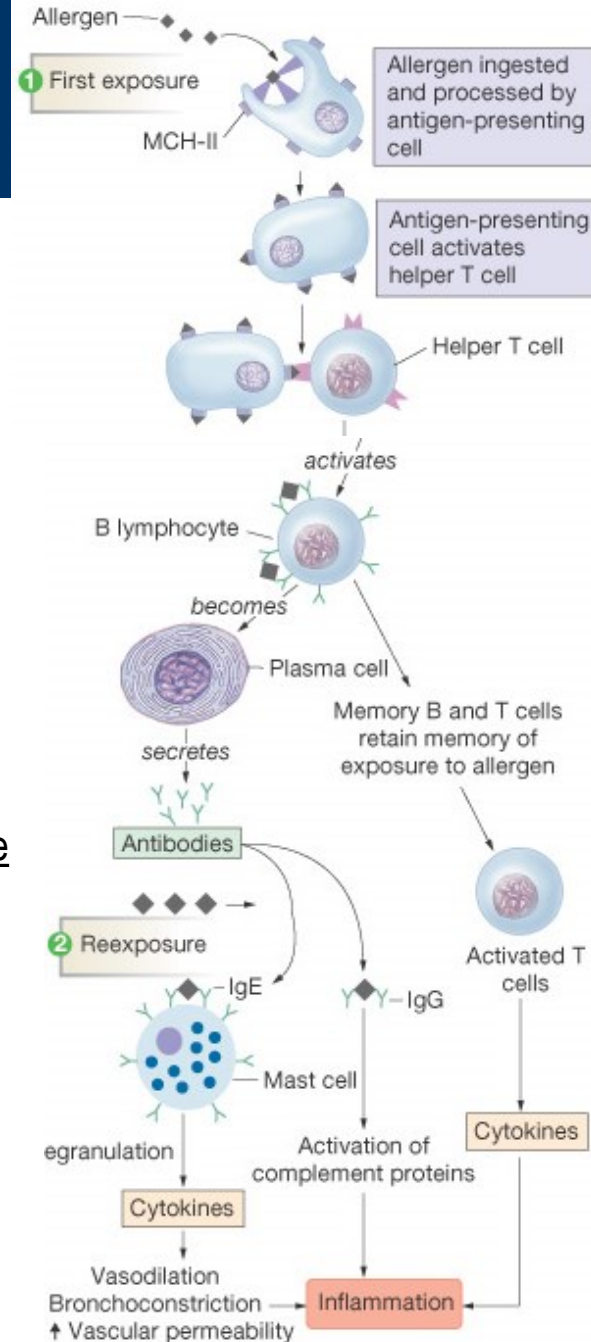
- APC → Th0 → Th 2 → aktivuje B bunky; zmena IgM na IgE,
- B-Ly klony → produkcia protilátok IgE. B- a T- pamäťové lymfocyty
- IgE sa viaže na FcεRI receptory na mastocytoch a bazofiloch → priming (zatiaľ žiadna degranulácia).

Druhá fáza: vybudenie odpovede po re-expozícii

- Včasná reakcia: (15-30 min)
 - Zásadnú úlohu hrajú B-Ly /IgE a mastocyty → degranulácia č.1
- Neskorá reakcia: (4–8 h)
 - sprostredkovaná cez IgE; eozinofily, neutrophily, Th2 cytokíny.
- Fáza I. má nastať útlm odpovede, u senzibilizovaných sú síce kroky „normálne“ ale tvorba nadmerná
 - tvorba Th2 (?) je OK ale nie veľa; je u atopikov (heredita) **mierna excesia**
 - tvorba klonov B-Ly a Pla; produkcia IgE (veľa IgE v krvi) (**excesívne**)
 - úroveň vzby IgE na Ma a uvoľnenia obsahu (**excesívne**)
 - aktivácia Eo z Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) (veľa Eo v krvi) (**excesívne**)

Fáza II. celá je abnormálna (excesívna)

- Väzba alergénu ≥2 IgE na povrchu (tzv. cross binding)
- Množstvo prvého sekrétu (Hi+) i druhého (SRS-A = LTB4, LTC4, LTD4)

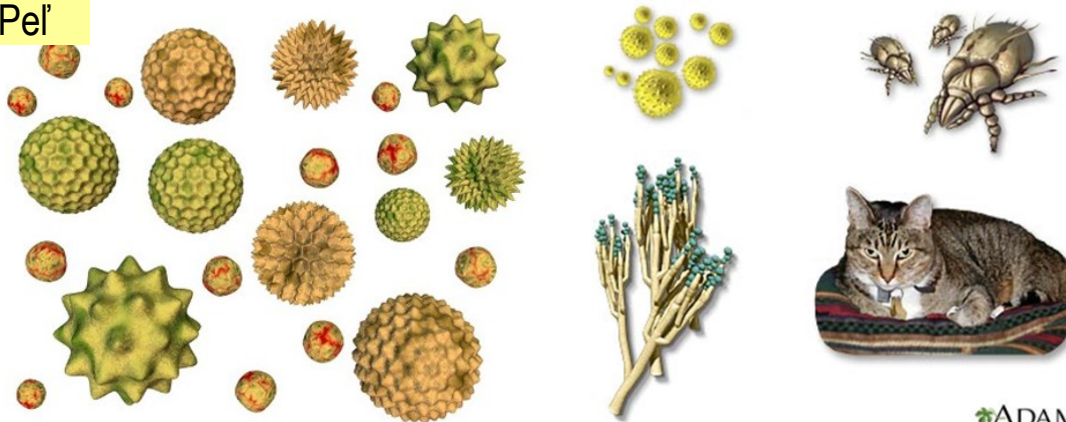


Príčiny - Alergény

Potrava a pochutiny

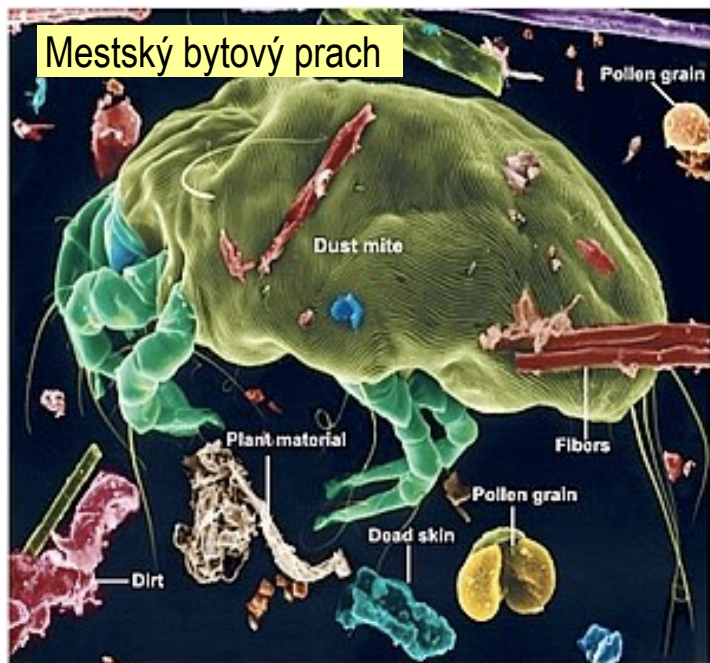


Peľ



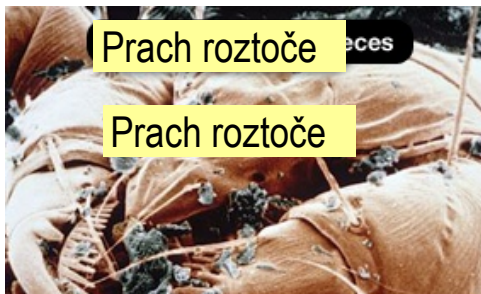
ADAM.

Mestský bytový prach



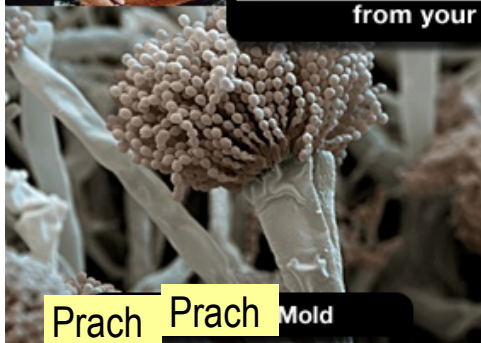
Prach roztoče

Prach roztoče



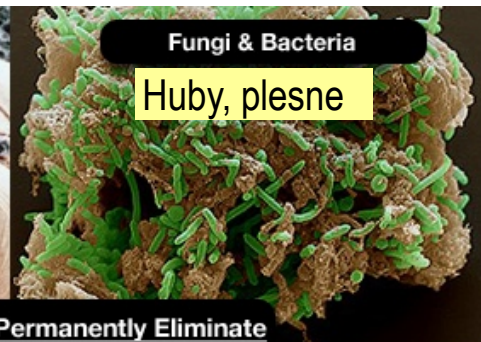
Continuously Kill & Permanently Eliminate
from your indoor air...

Prach Prach Mold



Fungi & Bacteria

Huby, plesne



Pollen, Spores & Allergens

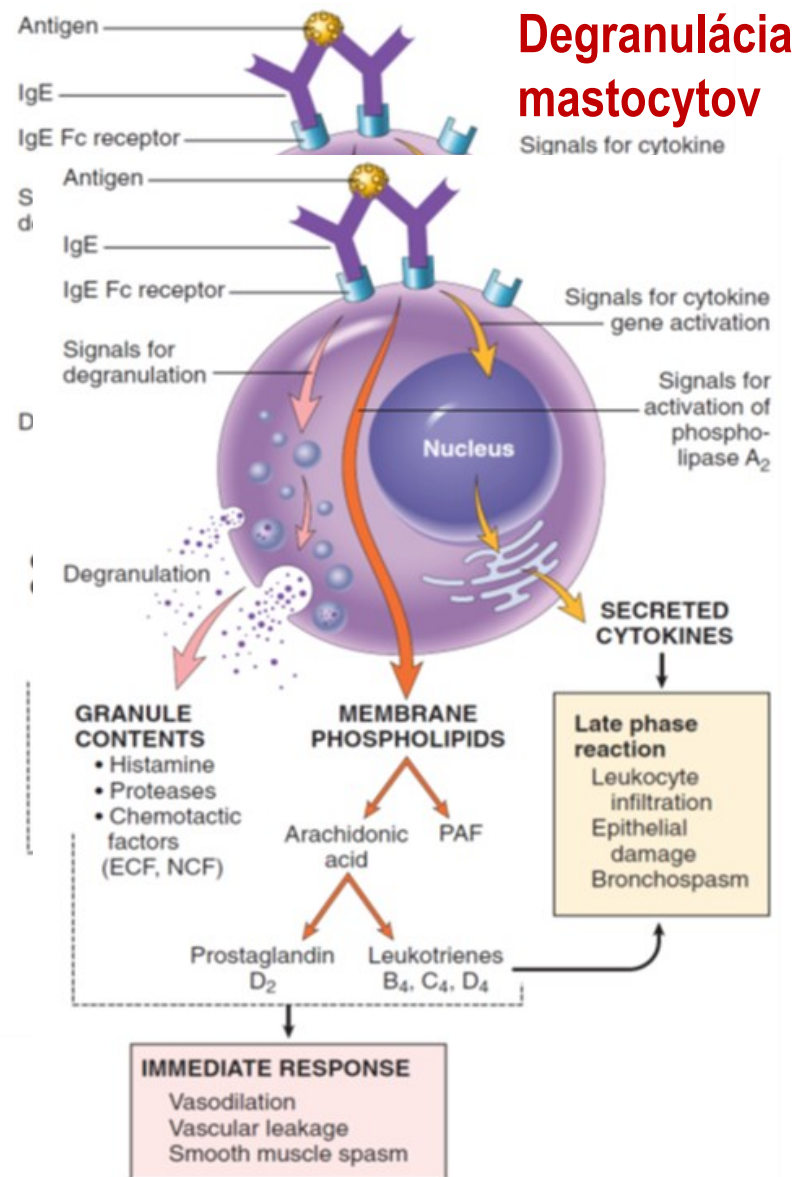
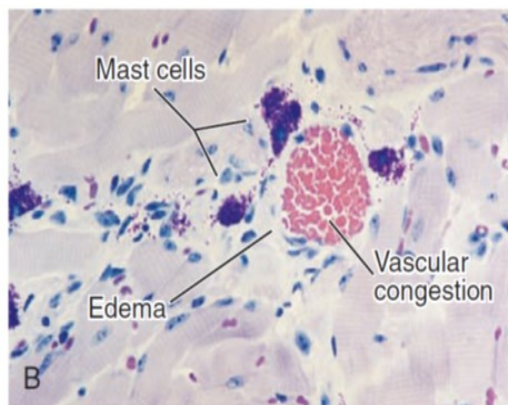
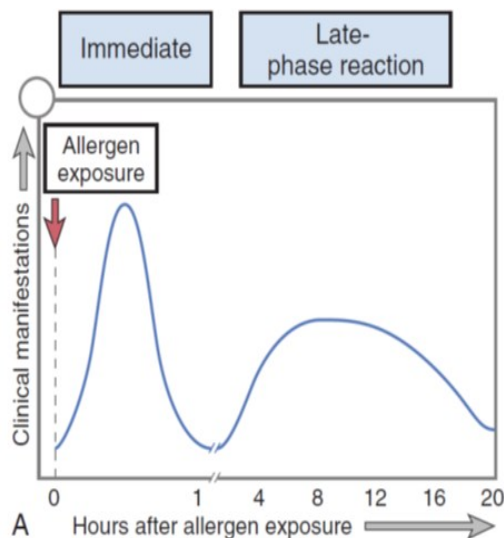


Bezprostredná a neskorá fáza reakcií typu I

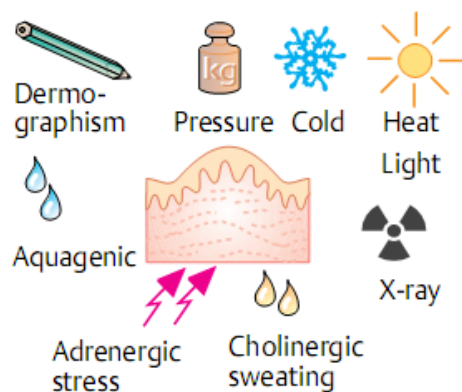
Mediátory podľa účinku

Vasodilatácia a zvýšená permeabilita	Histamín, PAF Leukotriény C4, D4, E4, Prostaglandín D2 Neutrálne proteázy
Kontrakcia hladkých sval. (bronchospazmus)	Histamín, PAF Prostaglandíny
Chemotaxia	ECF, NCF

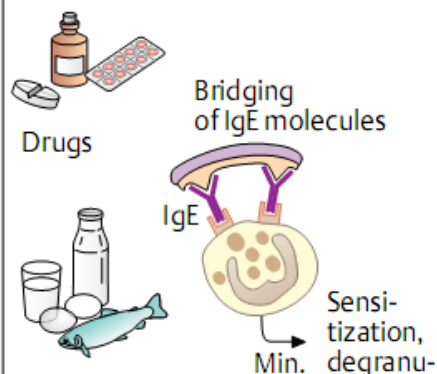
Včasná reakcia Neskorá reakcia



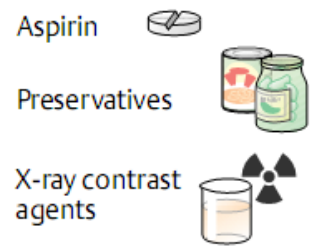
Urtikária: alergická reakcia



1. Physical urticaria

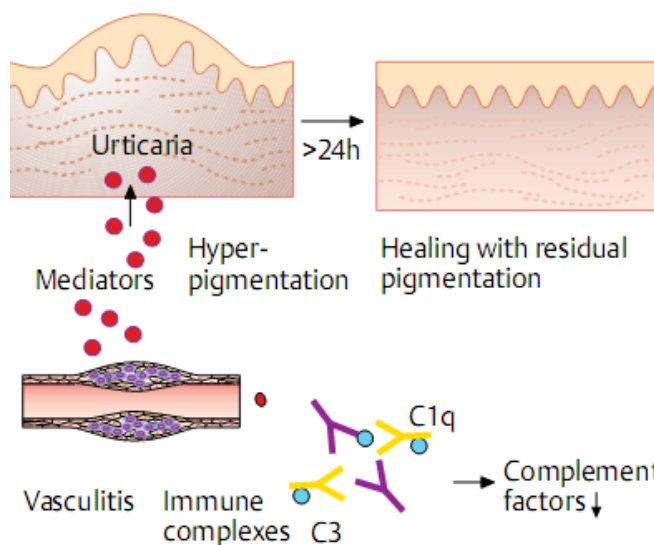


2. Immunological urticaria

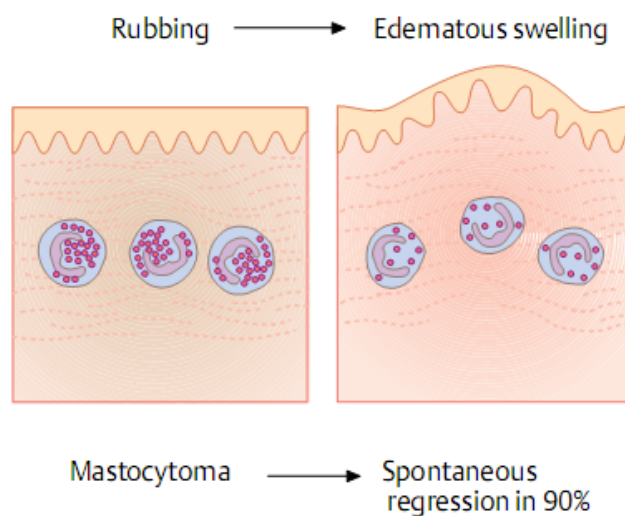


Hypersensitivity,
histamine ↑

3. Pseudoallergic urticaria



4. Urticarial vasculitis



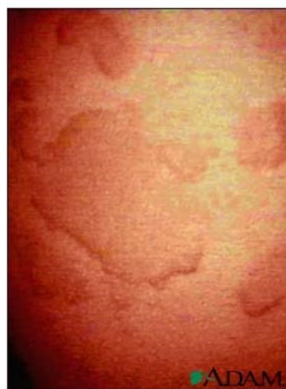
5. Urticaria pigmentosa

Typ I hyperseztivity - Alergia

Dermographism



Exantem **Urtikária**



Rash



Hives



**Alergická
rinitída**

Alergická konjunktivitída



Ekzém

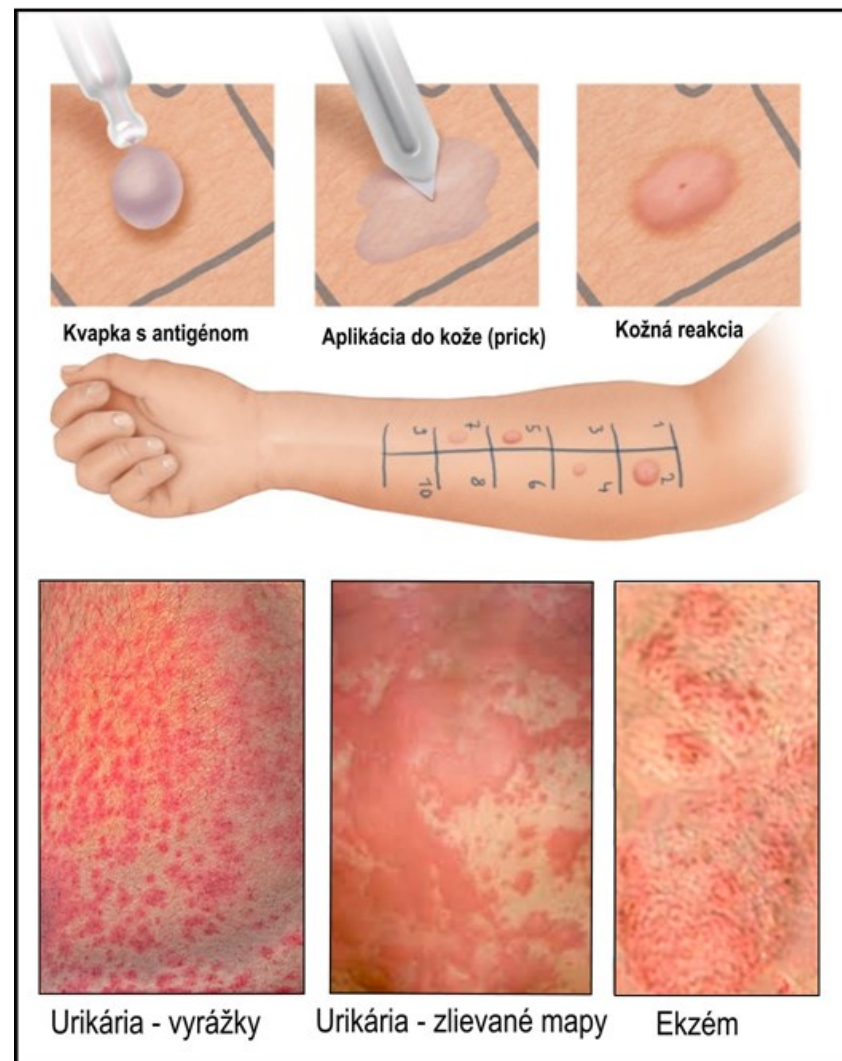
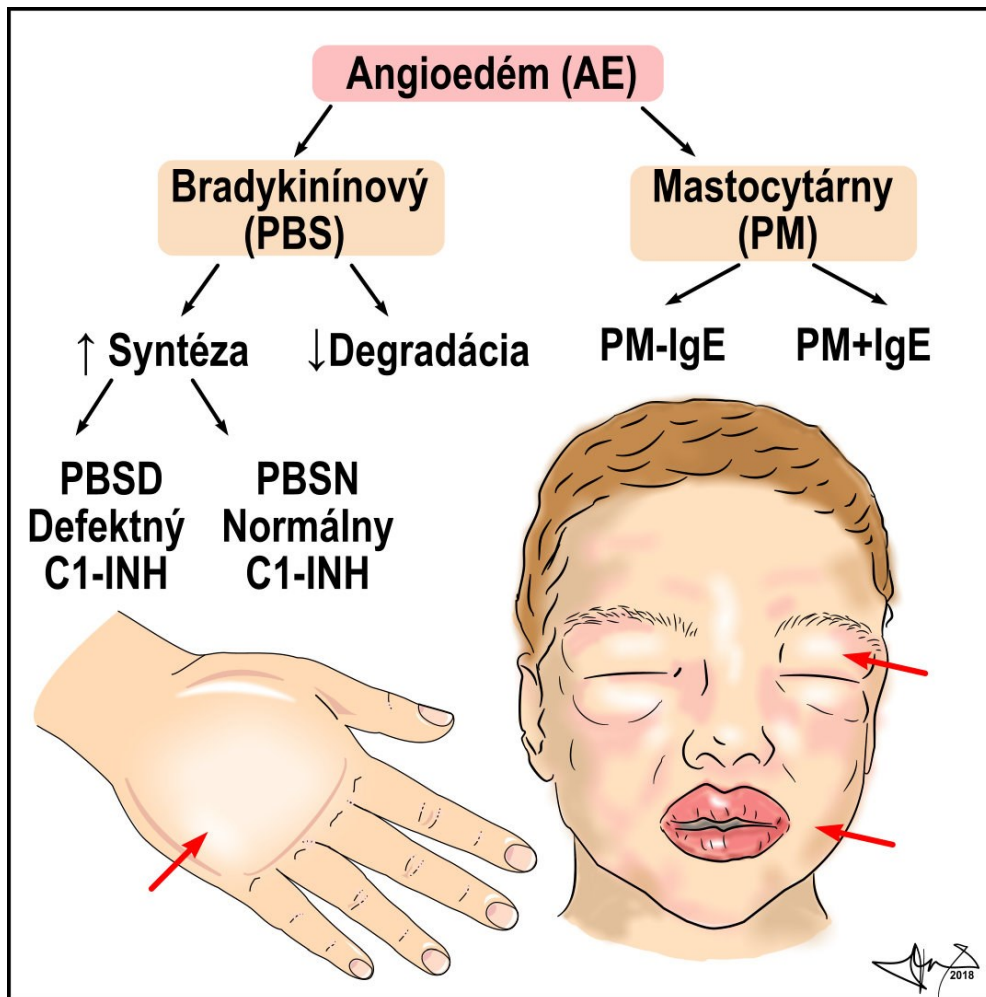
- **Eczém (atopická dermatitída)** - kožné alergické ochorenie, **typ I ale aj typ IV hypersenzitivity**
- **Symptómy:** červená, zapálená vyrážka, svrbenie; šupinatá popraskaná odlupujúca sa pokožka (vyučovanie čirej tekutiny); Vyrážky (ružové alebo červené) u ľudí s tmavšou pokožkou môže byť fialová, hnedá alebo sivá.; na rôznych miestach tela (na tvári, v ohyboch lakťov a kolien, na krku a na rukách a nohách).
- Zhoršujú a zlepšujú sa v priebehu času. **neustále svrbenie a suchosť pokožky..**
- **Príčiny a spúšťače**
- *Genetické* a environmentálne faktory: kombinácia genetických a environmentálnych faktorov.
- *Alergény* a dráždivé látky: Alergény ako peľ, zvieracie chlpy alebo prachové roztoče, ako aj dráždivé látky ako určité mydlá, látky a parfumy môžu spúšťať vzplanutia.
- *Stres*: Stres môže prispievať k zhoršeniu symptómov.



Ekzém



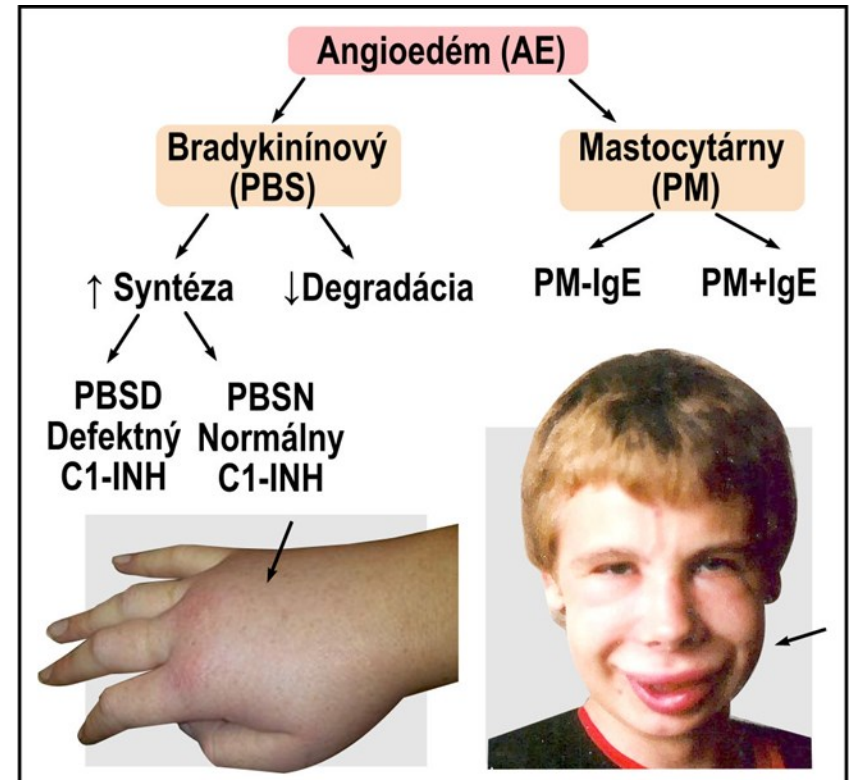
Typ 1 precitlivelosti



Alergický angioedém (Quickeho edém)



- Angioedém: bradykinín (vyrobený z HMW - kininogen) -> vaskulárna dilatácia; kapilárna priepustnosť; výpotok, bolesť; nereaguje na antihistaminergiká
- Tvár: oči, pery, ústa:, jazyk, hrtan, črevá



Imunopatologické reakcie Coombsa a Gella

Typ	Alternatívne názvy	Antigén	Poruchy/ ochorenia		Hlavní aktéri
I	Včasný typ; humorálny Anafylaktoidný typ	Externý	Anafylaxia, Astma, Atopický ekzém, Potravinová alergia, Liečivá		Sekrečný IgE /IgG4 (Ma, Ba, Eo)
		Autoantigén	Žiadny		
II	Cytotoxický, závislá od protilátky, ADCC	Externý	Erythroblastosis fetalis (Rh), Blood incompatibility, Thrombocytopenia		Membránovo viazané IgM / IgG (Komplement) NK, Neu, Mf
		Autoantigén	Cytotoxická	Autoimunitná hemolytická anémia, Pemphigus vulgaris Goodpasturov syndróm, Membránózna nefropatia, Bulózny pemfigoid, Idiopatická trombocytopenická purpura, Reumatická horúčka, Vaskulitída spôsobená ANCA	
			Receptorový subtype V	Gravesova choroba, Myastenia gravis. Perniciózna anémia	
III	Imunokomplexový	Externý	Henoch-Schönleinova purpura, Arthusova reakcia, Reaktívne artritída, Farmárske pľúca, Post-streptokoková glomerulonefritída, Sérová choroba, Exogénne alergická alveolitída (pneumónia)		Sekrečný IgG – Ag komplex (komplement (Neu))
		Autoantigén	Lupusová nefritída, Subacute bakteriálna endokarditída Systémový lupus erythematosus (SLE), Rheumatoidná artritída		
IV	Oneskorený typ Bukový typ	Externý	Alergická kontraktná dermatitída, Mantoux test		T-Ly (+ NK, Ba, Eo, Mf, Neu)
		Autoantigén	Diabetes mellitus 1. typu, Hashimotova thyroiditída, Guillain-Barrého sy., SM, celiakia, Giant-cell arteritída, Chronické odmietnutie transplantátu		
		GVHR			
VII	Nedefinovaný	Externý	Hypersenzitívna pneumonitída, Odmietnutie transplantátu, Alergická bronchopulmonálna aspergilóza, Alergia na latex (I + IV)		T- Ly, IgG, IgM
		Autoantigén	Sjögrenov syndróm, Autoimunitná hepatitída, Polyendokrínny sy. Autoimunitná adrenalitída		

Typ II hypersensitivity

Fagocytóza

- Protilátkami Ig- označené ciele atakované

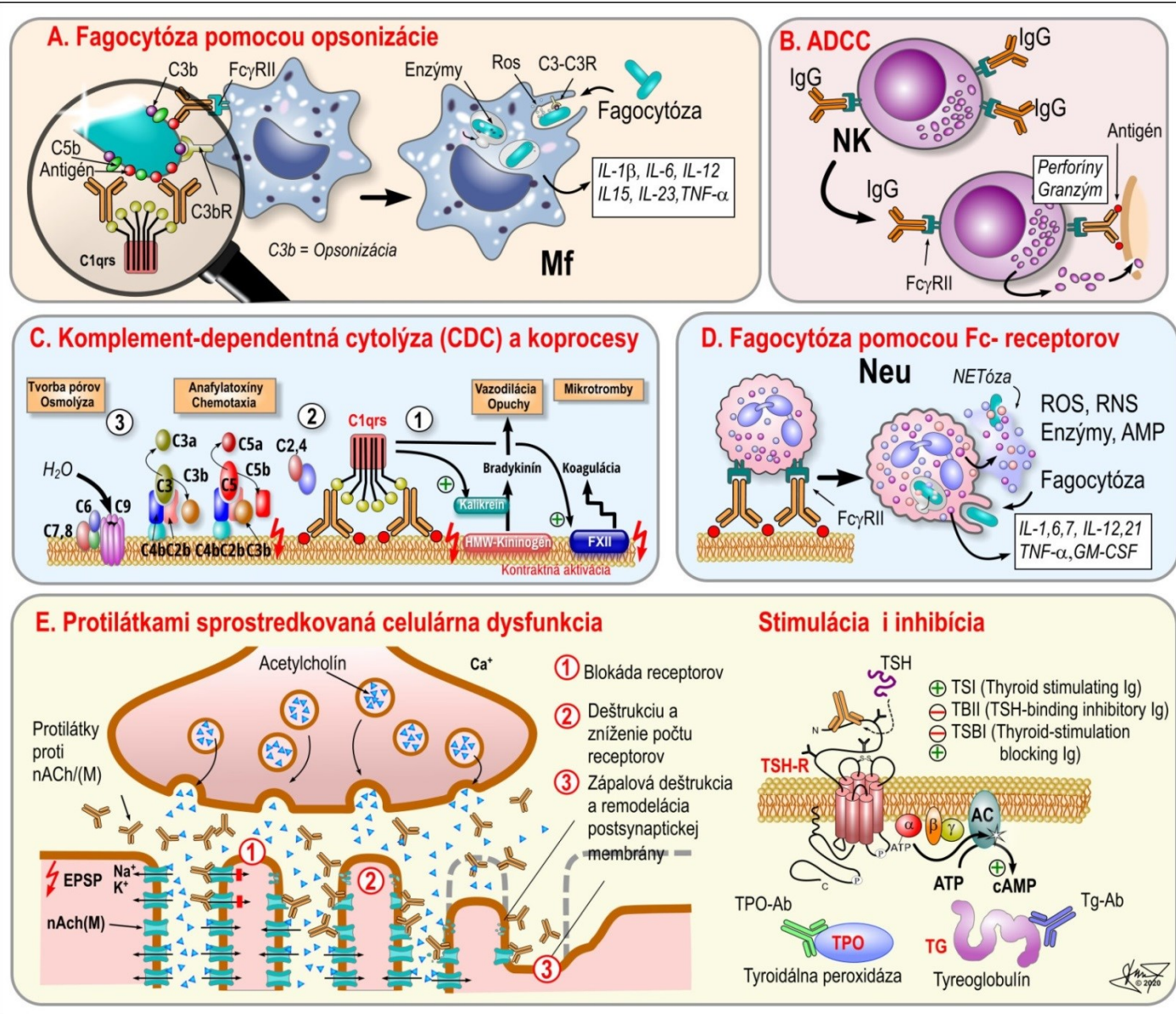
ADCC

- Protilátky a komplement opsonizujú cieľ
- Cieľ je zničený NK bunkami, granulocytmí

Komplement dependentný

- Protilátky opsonizujú cieľ
- Cieľ je zničený fagocytózou alebo komplexom (C6-C9)

Receptorovo- cielečné protilátky



Erythroblastosis fetalis

Hemolytic disease of the newborn (of the fetus and newborn, HDN, HDFN) IgG+ IgM from mother pass through the placenta

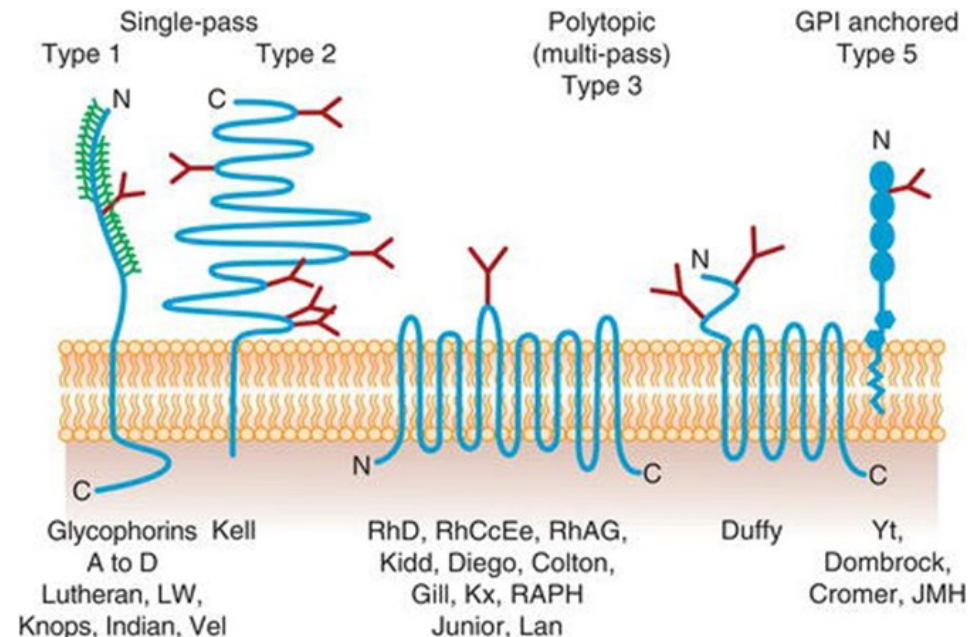
Mechanizmus:

- **Fetálno-maternálne krvácaie** → abortus,, ruptúra placenty počas gravidity
- **Krvná transfúzia** (inkompatibilná skupina Kell)
- **ABO senzibilizácia** – O – matka voči A, B, AB - dieťaťu child (15% gravidít)

Prejavy:

- Hemolýza - **hyperbilirubinémia, neonatálna žltáčka** (do 24 h pop pôrode).
- Anémia → **zlyhanie srca** (pallor, hepatomegalia, splenomegalia) hgeneralizované opuchy,
- Prenatálne - **hydrops fetalis**; petechie a purpura.
- Komplikácie:: kernicterus, hepatosplenomegaly, inspissated bile syndrome and/or greenish staining of the teeth, hemolytic anemia and damage to the liver due to excess bilirubin.

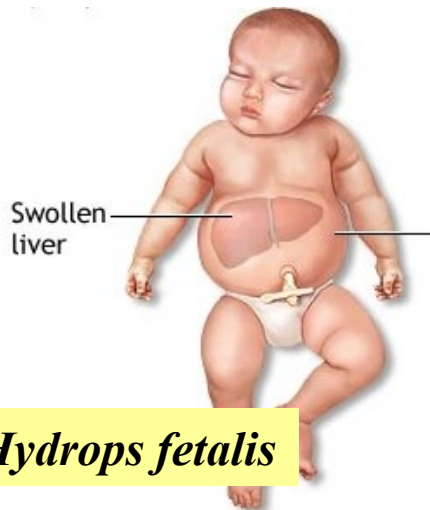
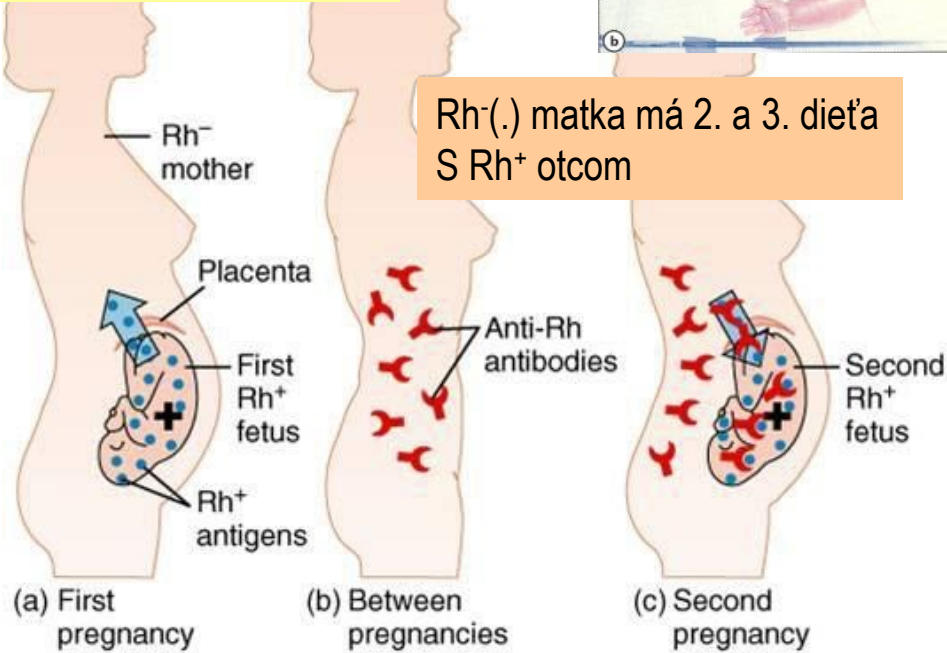
- Antibodies to blood groups; Kell and Rh are most frequentl.
- **ABO hemolytic disease** (mild; anti-A antibodies anti-B antibodies
 - **Rhesus D hemolytic disease** the most common; mild to severe HDN.
 - **Rhesus E hemolytic disease** rare, mild condition
 - **Rhesus c hemolytic disease** mild to severe; 3 most common form of severe HDN
 - **Rhesus e hemolytic disease** – rare
 - **Rhesus C hemolytic disease** - rare
 - **anti-Rhc and anti-RhE antibodies together** - can be severe
 - **Kell hemolytic disease** anti-K 1 antibodies



Krvné skupiny

Rh inkompatibilita

Rh⁻(.) matka má 2. a 3. dieťa
S Rh⁺ otcom



ABO system

	red blood cell	Antibodies in plasma
O	 No A or B antigens	 "Anti-A" and "anti-B"
A	 A antigens	 "Anti-B"
B	 B antigens	 "Anti-A"
AB	 A and B antigens	None to A or B

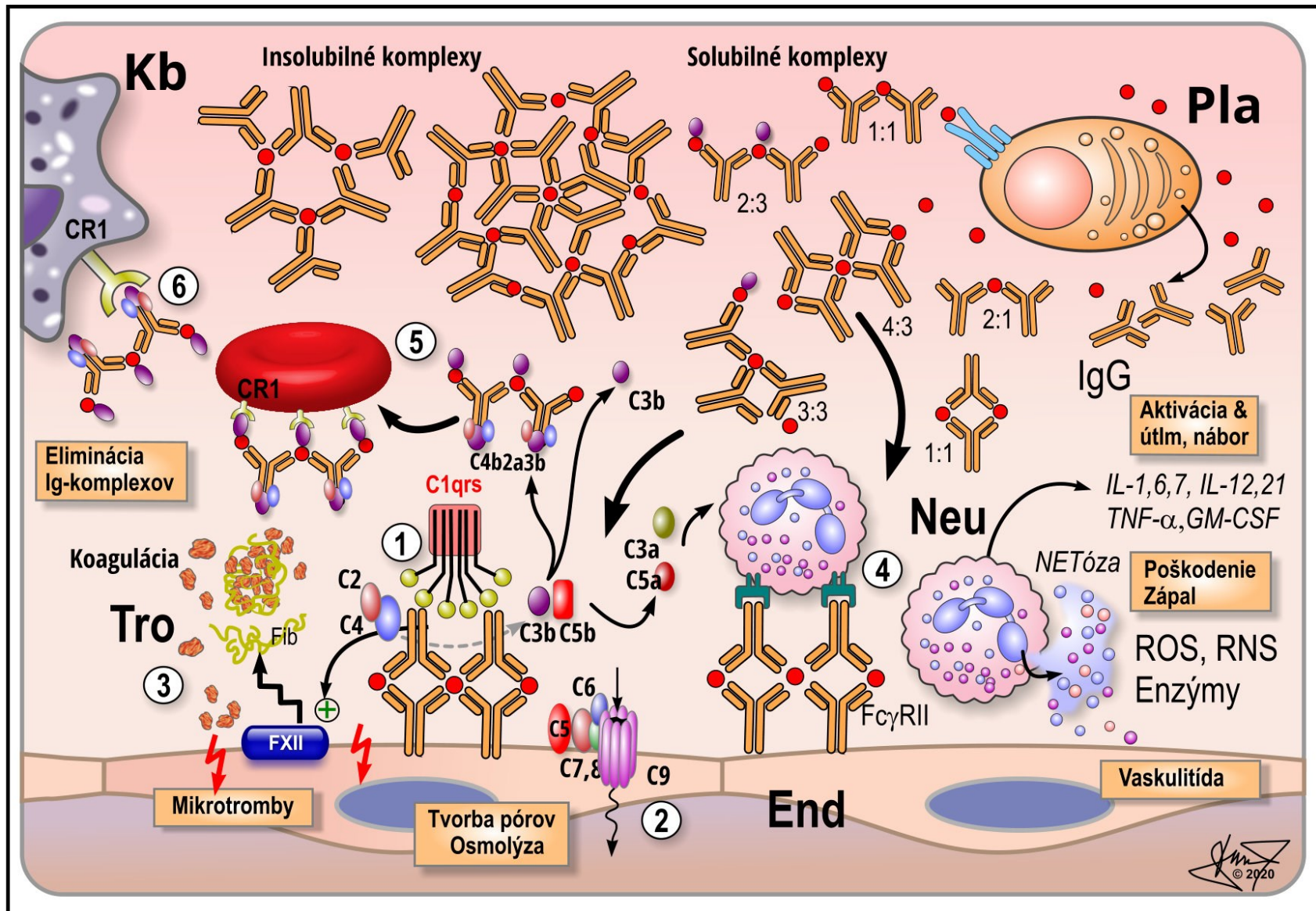
Multipara with O group over time
rise up Ab against A and B babies

Hydrops fetalis

Imunopatologické reakcie Coombsa a Gella

Typ	Alternatívne názvy	Antigén	Disorders	Mediators
I	Včasný typ; humorálny Anafylaktoidný typ	Externý	Anafylaxia, Astma, Atopický ekzém, Potravinová alergia, Liečivá	Sekrečný IgE /IgG4
		Autoantigén	Žiadny	
II	Protilátkový Cytotoxický typ, ADCC (celulárny) Non ADCC (necelulárny)	Externý	Erythroblastosis fetalis (Rh), Blood incompatibility, Thrombocytopenia	Membránovo viazané IgM / IgG (Komplement)
		Autoantigén	Cytotoxická Autoimunitná hemolytická anémia, Pemphigus vulgaris Goodpasturov syndróm, Membranózna nefropatia, Bulózne pemfigoid, Idiopatická trombocytopenická purpura, Reumatická horúčka, Vaskulitída spôsobená ANCA	
			Receptorový subtype V Gravesova choroba, Myastenia gravis. Perniciózna anémia	
III	Imunokomplexový	Externý	Henoch-Schönleinova purpura, Arthusova reakcia, Reaktívne artritída, Farmárske pľúca, Post-streptokoková glomerulonefritída, Sérová choroba, Exogénne alergická alveolitída (pneumónia)	Sekrečný IgG - komplex
		Autoantigén	Lupusová nefritída, Subacute bakteriálna endokarditída Systémový lupus erythematosus (SLE), Rheumatoidná artritída	
IV	Oneskorený typ Bukový typ	Externý	Allergická kontraktná dermatitída, Mantoux test	T-Ly
		Autoantigén	Diabetes mellitus 1. typu, Hashimotova thyroiditída, Guillain-Barrého sy.,	
		GVHR	SM, celiakia, Giant-cell artritída, Chronické odmietnutie transplantátu	
VII	Nedefinovaný	Externý	Hypersenzitívna pneumonitída, Odmietnutie transplantátu, Alergická bronchopulmonálna aspergilóza, Alergia na latex (I + IV)	T- cells, IgG, IgM
		Autoantigén	Sjögrenov syndróm, Autoimunitná hepatitída, Polyendokrinný sy. Autoimunitná adrenalitída	

Typ III hypersensitivity



Sérová choroba – Toxoalergická reakcia

- **Sérová choroba** = precitlivosť na bielkoviny v antisére izolované z iného ľudského zdroja; vyskytuje sa 4-10 dní po expozícii.; Prvý raz identifikovaný C.von Pirquetom a B. Schickom (1906)
- **Serum sickness-like reaction (SSLR)** – podobná reakcia na ne-proteínové antigény
- Etiopatogenéza: Ig interagujú s antigénmi do imunokomplexov (IK) → vstupujú do cievej steny → aktivujú komplement → zápal (komplement C3);



Clemens von Pirquet



Béla Shick (1877-1967)

IK vznikajú aj normálne, najmä v tkanivách, do krvi sa ich dostáva málo, sú fagocytované; Pri patológii ide o to koľko ich vznikne (masívna expozícia) a koľko zostane v krvi

- **Zvieracie antiséra**: napr. antitoxíny pre prevenciu alebo liečbu infekcií, otravy; konský antitoxín, hadie a pavúčie protijedy; antilymfocytárne globulíny a streptokináza
- **Vakcíny a aplikácia extraktov (s.c, i.c., i.m.)**: tkanivových purifikátov, hormónov, a vakcín (proti baktériám *Haemophilus influenzae* typ b, alebo vírusom: Lyssa - besnota, inaktivovaná vakcína proti chrípke, hepatitída B a C, infliximab a rituximab.
- **Lieky**: sulfónamidy, penicilíny, cefalosporíny, alopurinol, barbituráty, kaptopril, griseofulvín, fenytoín, prokainamid, chinidín, streptokináza, rituximab, ibuprofen; Droga tradične spojená s SSLR u detí cefalosporín

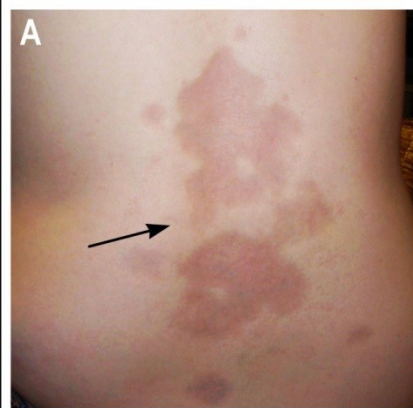
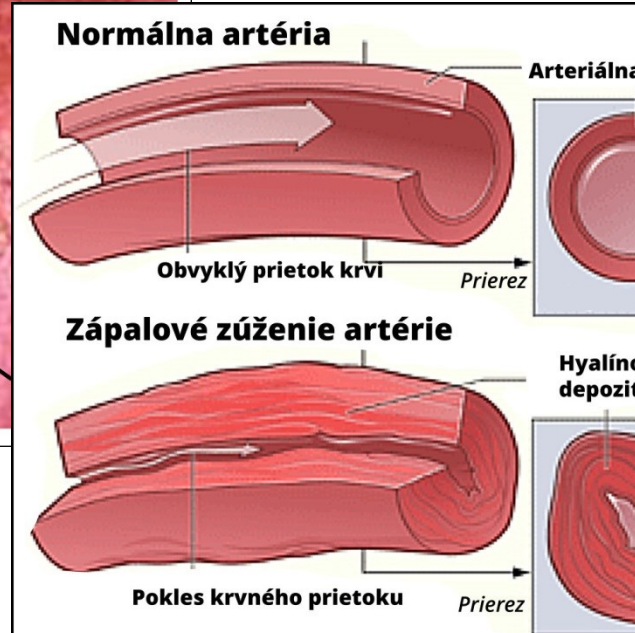
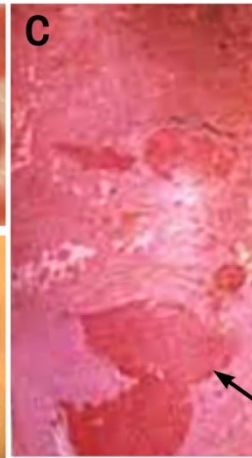
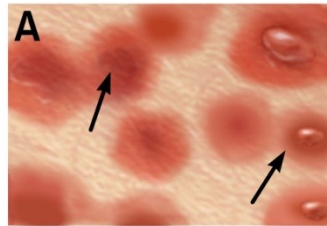
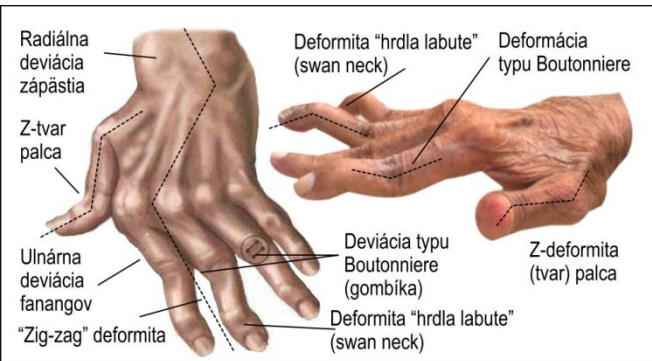
Sérová choroba a serum sickness-like reaction (SSLR)



FIGURE 1



Hypersenzitivita typ III



Henochova –Schönleinova purpura



abdominálna
bolesť

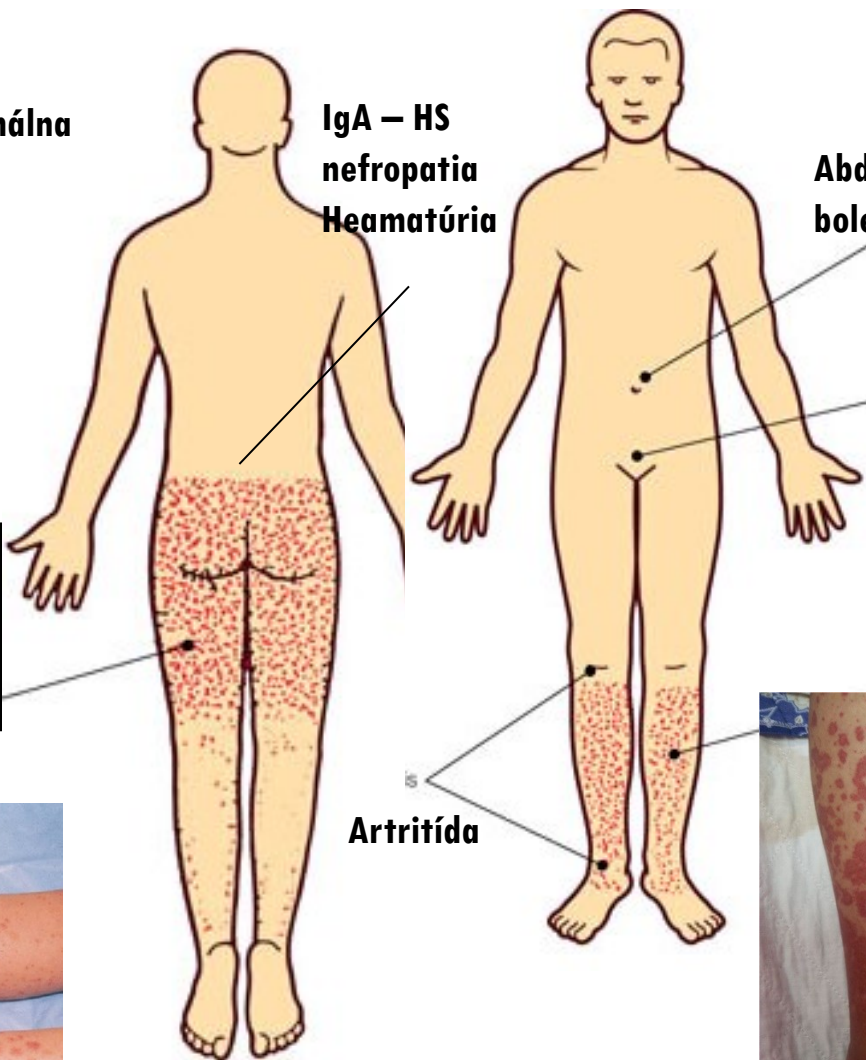
IgA – HS
nefropatia
hematúria

Abdominálna
bolesť



Purpura je zriedkava na
trupe, predlaktí a rukách,
ramenách

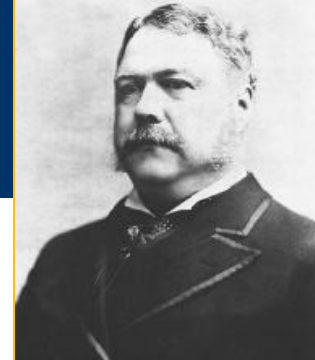
Tmavočervené až fialkasté
škvrny v oblastiach kde
dochádza k oteru kože napr.
o šatstvo, topánky a pod.



Artritída



Arthusova reakcia (fenomén)



Nicolas Maurice Arthus (1903): horse serum inj. subcut. into rabbits. After 4 inj. wound evolves from an edema into gangrene.

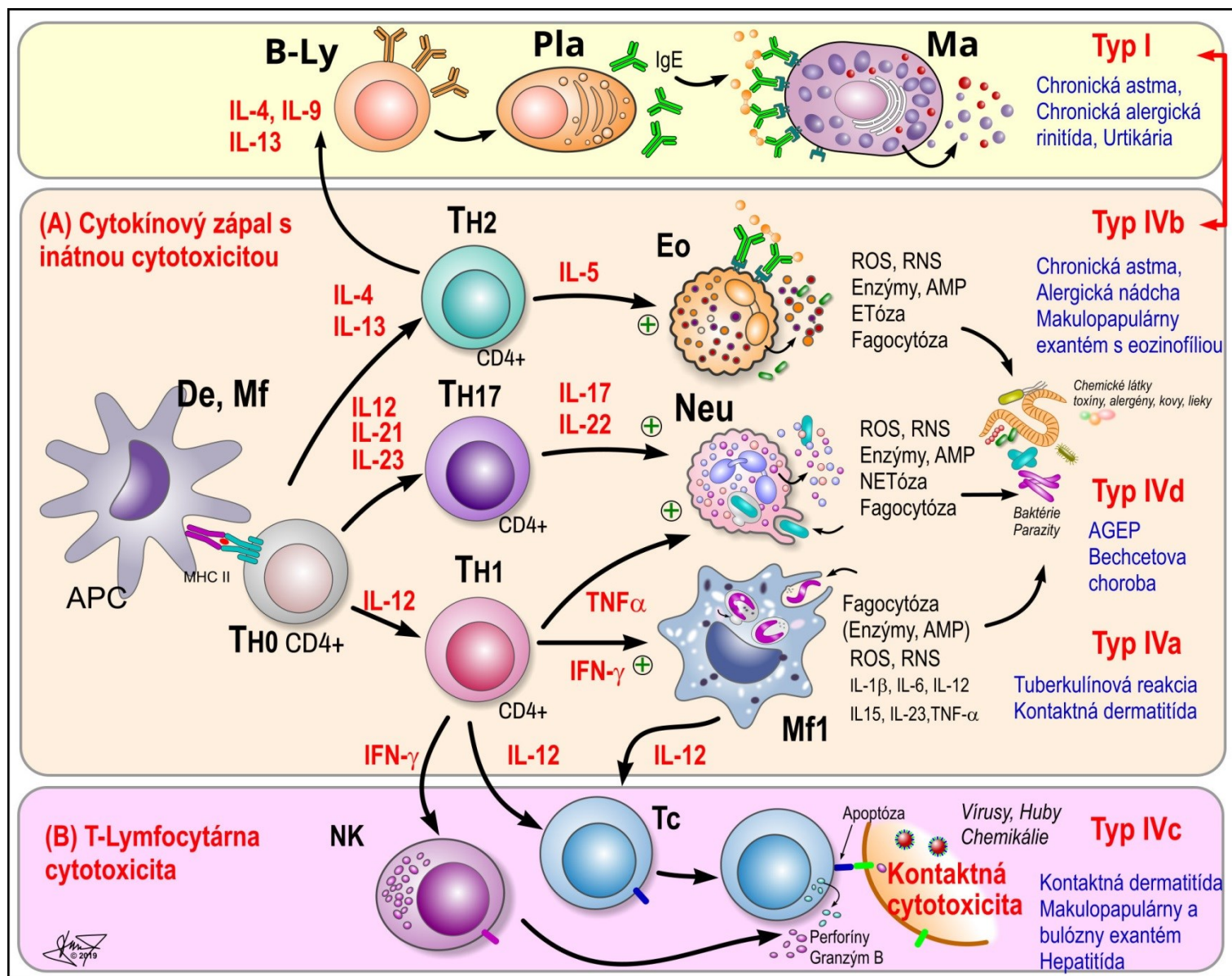


- Def: lokálna reakcia typu III hypersenzitivity nasledovaná po subkutánnej/intradermálnej injekcii niektorých látok (antigénov) u zvier i ľudí, ktorí boli predtým senzibilizovaní (tzn. majú cirkulujúce protilátky). Pri opakovanej expozícii --> nadporukcia komplexov Ag/Ab v stene ciev, na serózach (pleura, perikard, synovium) a v glomeruloch.
- Etio: očkovanie: záškrt (*Corynebacterium*); tetanus (*Clostridium*), vakcína proti vírusu rekombinantného vírusu hepatitídy B (1992)
- Patol: Tvorba imunitných komplexov s obsahom IgG → depozícia v cievach kože → aktivácia C5a a C3a, → nábor PMN (leukocytóza) a degranulácia miestnych žírnych buniek
- Sy: **Lokálna vaskulitída** (sčervenanie, infiltrácie, edém, indurácia) → **fibrinoidná / hemoragická nekróza** (v dôsledku ischémie agravátnej trombózy v stenách tkanivových ciev → sterilné abscesy av závažných prípadoch gangréna).

Typ 4 - hypersenzitivita (tzv. celulárna)

- **Popis:** Nadmerné imunitné odpovede voči exogénnym a endogénnym Ag **oneskoreného typu (obvykle 24 – 72 h) ale aj dni, týždne, roky po expozícii (memory cells)**
- **Senzibilizácia** – Dôležitú úlohu v senzibilizácii hrajú T-Ly (Th); ale záverečnú úlohu pri poškodení majú rôzne bunky (Tc-Ly ; B-Ly, Mo/Mf, Eo, Nk, Neu); nevzniká u každého
- Reakcie typu IV sa ďalej delia **na typ IVa, IVb, IVc a IVd** na základe typu T-Ly (CD4 T- pomocné bunky typu 1 a typu 2) a produkovaných cytokínov / chemokínov
- **Normálne reakcie:** Tc a NK majú rozhodujúcu úlohu v boji proti rôznym intracelulárnym patogénom (mykobaktériám a hubám), protinádorovej imunitě
- **Prejavy:** Nadmerná tuberkulínová reakcia, Kontaktná dermatitída, precitlivenosť na lieky, rejekcia transplantátu, chronická astma,
- **Toxoalergické reakcie (exantémy) súvisiace s liekmi:**
 - Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS),
 - Toxická epidermálna nekrolýza (TEN),
 - Symetrický liekový intertriginózný a flexurálny exantém (SDRIFE),
 - Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP),
 - Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), tiež známa ako liekom indukovaný syndróm hypersenzitivity (DIHS)

Hypersenzitivita typ IV



Typ IV hypersensitivita

Alergická kontaktná dermatitída

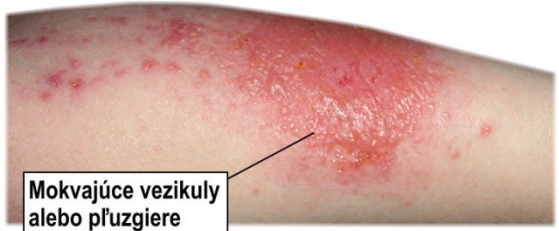
- **Urushiol** - olej z jedovatého brečtanu, jedovatého duba a jedovatého sumachu. Ide o jeden z najznámejších kontaktných alergénov.
- **Balzam z Peru**: Stromová živica používaná pre svoju vôňu (parfumy, pleťové vody)
- **Kovy – Nikel**: bižutéria, remienky na hodinky, rámy na okuliare, zipsy a gombíky na džínsoch). - **Kobalt**: zliatiny kovov, modré pigmenty (farbivá, keramika). **Chró**m: proces opaľovania kože (napr. remienky na hodinky, topánky) a v niektorých cementoch.
- **Kozmetika**: Veľmi častá kategória. parfumy, pleťové vody, mydlá, šampóny a dezodoranty.
- **Konzervačné látky**: Chemikálie pridávané do produktov, aby sa nekazili.- **Formaldehyd** (a látky uvoľňujúce formaldehyd) / **Parabény**, **Methylisotiazolinón** (MI)P-fenyléndiamín (PPD): vo väčšine permanentných farieb na vlasy



Toxicodendron radicans



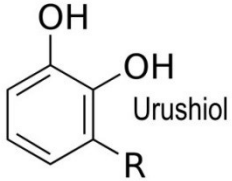
Toxicodendron vernix



Mokvajúce vezikuly alebo pľuzgiere



Kontaktná dermatitída



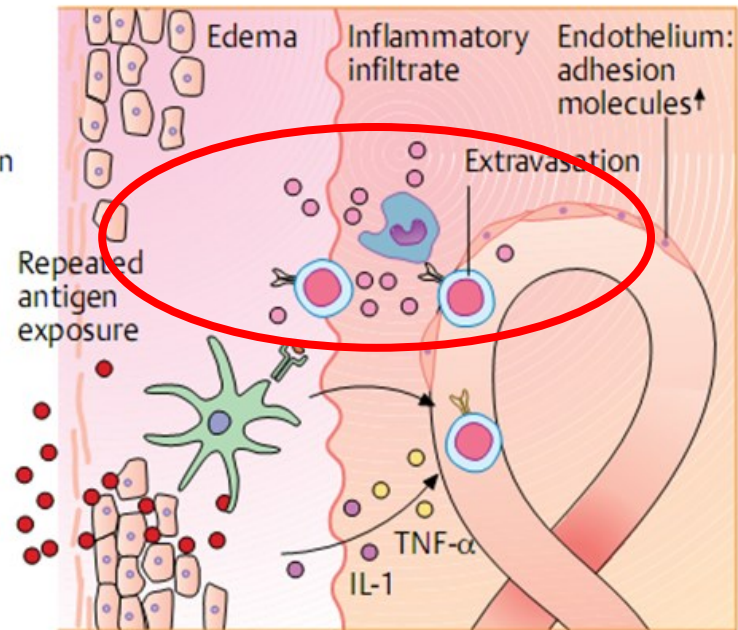
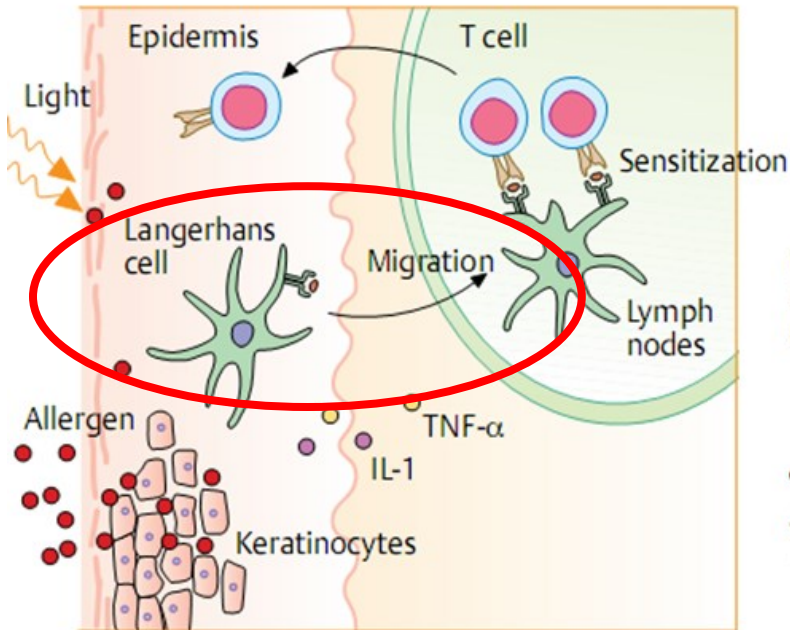
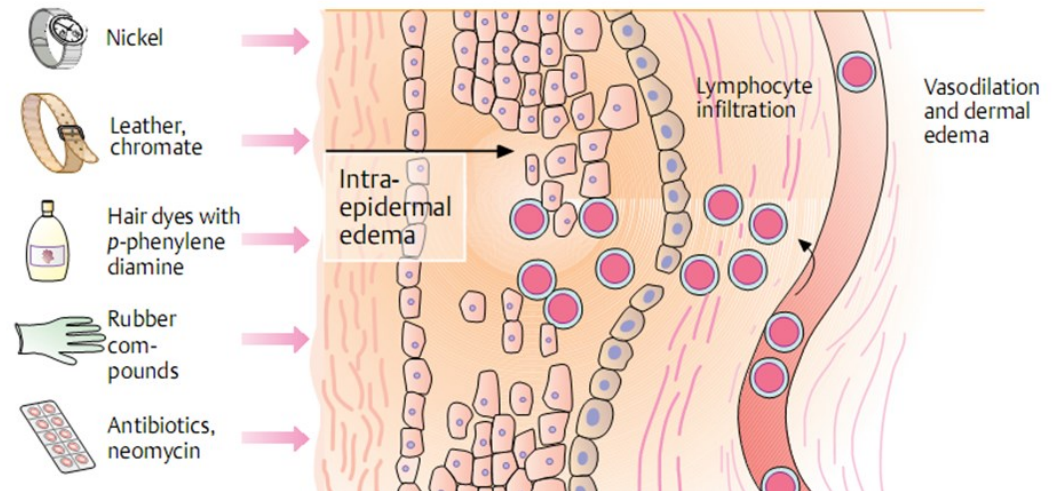
Urushiol

R = (CH₂)₁₄CH₃ alebo
R = (CH₂)₇CH = CH (CH₂)₅CH₃ alebo
R = (CH₂)₇CH = CHCH₂CH = CH (CH₂)₂CH₃ alebo
R = (CH₂)₇CH = CHCH₂CH = CHCH = CHCH₃ alebo
R = (CH₂)₇CH = CHCH₂CH = CHCH₂CH = CH₂

- Lieky: neomycín + bacitracín (framykoín)
- Latex: gumené rukavice, balóny a niektoré zdravotnícke potreby.
- Akryláty: laky na nechty, gélové nechty a niektoré lepidlá

Typ IV hypersensitivity

- Oneskorená reakcia 24 – 72 hodín
- **Prvý kontakt (Senzibilizácia)** (dni - roky): kontakt s alergénom; s / bez začervenania, vyrážok no ; rozpoznanie antigénu , prezentácia APC → T-Ly
- **Opakovaný kontakt (Reakcia):** senzibilizované T- Ly cestujú do oblasti → uvoľnenie chemikálií



Autoimunitné ochorenia

Autoimunitné ochorenia

Orgánovo-špecifické

1. Neuromuskulárne ochorenia



- Myasthenia gravis, Stiff-man sy.
- Eatonov - Lambertov myastenický sy.
- Akútna diseminovaná encefalitída
- Roztrúsená skleróza (SM)
- Guillan-Barrého sy.
- Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia
- Chronická neuropatia s monoklonálnou gamapatiou
- Multifokálna motorická neuropatia

2. Gastrointestinálne / hepato-biliárne choroby



- Gluténová enteropatia
- Perniciózna anémia
- Crohnova choroba
- Autoimunitná chronická hepatitída
- Primárna biliárna skleróza
- Sklerotizujúca cholangitída

3. Paraneoplastické syndrómy



- Opsoklonická - myoklonická epilepsia
- Cerebelárna degenerácia
- Encefalomyelitída

4. Kožné ochorenia



- Pemfigus vulgaris, foliaceus
- Paraneoplastický pemfigus
- Bulózny pemfigoid
- Gestačný pemfigoid
- Pemfigoid cicavcov
- Dermatitis herpetiformis
- Epidermolysis bullosa acquir
- Autoimunitná alopecia
- Erythema nodosum
- Choroba lineárnych IgA
- Chronické bulózne ochorenie
- Psoriáza

5. Endokrinné ochorenia



- Gravesova choroba
- Hashimotova tyroiditída
- Autoimunitná Addisonova choroba
- Diabetes mellitus typu 1a
- Autoimunitné polyglandulárne sy.

6. Hematologické ochorenia



- Autoimunitná hemolytická anémia
- Trombocytopenická purpura
- Autoimunitná neutropénia

Generalizované

1. Kolagénózy



- Systémový lupus erythematodes (SLE)
- Sjögrenov syndróm
- Polymyozitída/ Dermatomyozitída
- Reumatoidná artritída
- Systémová skleróza (sklerodermia)
- Ankylozujúca spondylitída
- Reaktívna artritída
- Zmiešané ochorenie spojiva (MCTD)
- Bechcetov syndróm

2. Vaskulitídy



- Systémová necrotizujúca vaskulitída
- Klasická polyarteritis nodosa
- Churgova -Straussova choroba
- Wegenerova granulomatóza
- Temporálna arteritída,
- Takayasuova arteritída
- Kawasakiho choroba
- Izolovaná vaskulitída CNS
- Thrombangiitis obliterans a pod.

3. Iné

- Sarkoidóza, Kryopatie,
- Reakcie "Graf vs host"

Autoimúnne ochorenia - delenie

AUTOIMUNITNĚ OCHORENIA

Orgánovo-špecifické (fokálne)

Tkanivo-nešpecifické (systemové)

1. Neuromuskulárne

- Myasthenia gravis, Stiff-man sy.
- Eaton-Lambert myastenický sy.
- Akútna roztrúsená encefalitída
- Roztrúsená skleróza (SM)
- Guillainov-Barrého sy.
- Chronické zápalové demyelinizačné polyradikuloneuropatie
- Multifokálne motorická neuropatia, atď.

2. Endokrinné

- Gravesova choroba, Hashimotova thyroiditída
- Tyreoiditida bez hypertyreózy
- Autoimunitná Addisonova choroba
- Diabetes mellitus typu I
- Autoimunitné polyglandulárny sy., I a II

1. Kolagenózy Ochorenia spojiva

- Systémový lupus erythematodes (SLE)
- Sjögrenov sy.
- Polymyositis / Dermatomyozitída
- Reumatoidná artritída
- Systémová skleróza (sklerodermia)
- Bechterevova choroba
- Reaktívna artritída
- Zmiešaná chronoba spojivového tkaniva (MCTD)
- Bechcetov syndróm
- Psoriáza

2. Vaskulitídy Vaskulitické syndrómy

- Systémová nekrotizujúca vaskulitída
- Klasická polyarteritis nodosa
- Churgova-Straussova choroba
- Wegenerovas granulomatóza
- Temporálna arteritída
- Takayasova arteritída
- Kawasakiho porucha
- Vaskulitída centrálného nervového sy.
- Thromboangiitis obliterans
- Rôzne vaskulitídy

3. Iné

- Sarkoidóza
- Posttransplantačná reakcia
- Kryopatie

Autoimunitné ochorenia podľa lokalizácie

AUTOIMUNITNÉ OCHORENIA

Organovo-špecifické

3. Kožné

- Pemphigus vulgaris
- Pemphigus foliaceus
- Paraneoplastic pemphigus
- Bullous pemphigoid
- Gestačný pemfigoid
- Dermatitis herpetiformis
- Epidermolysis bullosa
- Autoimunitná alopecia
- Erythema nodosum
- Ochorenie lineárnych IgA
- Chronické bulózne ochorenia

4. Hematogénne

- Autoimunitná hemolytická anémia
- Autoimunitná trombocytopenická purpura
- Autoimunitná neutropénia

5. Paraneoplastické

- Opsoklonická – myoklonická epilepsia
- Cerebelárna degenerácia
- Encephalomyelitída

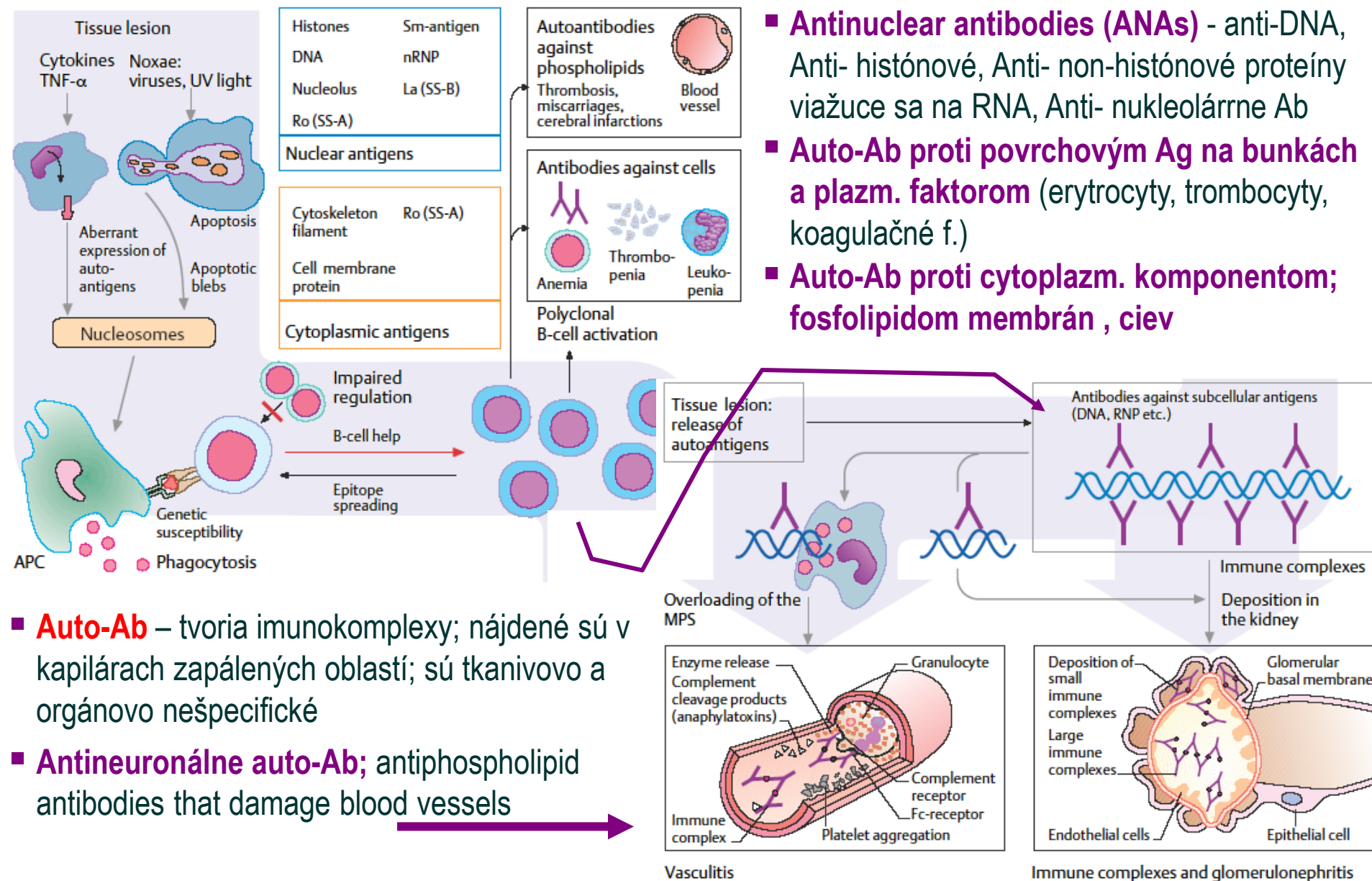
6. Gastrointestinálne hepatobiliárne

- Crohnova choroba
- Glutenová enteropatia
- Perniciózna anémia
- Autoimmúnna chronic hepatitída
- Primárna biliarna scleróza
- Sclerotizujúca cholangitída

Systemový lupus erythematoses (SLE)

- **Def:** chronické autoimunitné ochorenie, ktoré postihuje akýkoľvek orgánový systém (kožu, kĺby, obličky, serózy, srdce a pod.); > 90 % osôb má polyartralgie.
- **Epi:** bežná choroba; v US častejšia u Afroameričanov, Hispáncov a Aziatov ako u belochov; prevalencia 1: 2000 osôb; max. výskytu 15-40 r.; ženy: muži = 9:1 (30:1 počas fertilného obdobia)
- **Etio:** ? multifaktoriálne
 - **Genetika:** familiálny v.; jednovaječné dvojčatá; asociácia s HLA II; triedy, lokus HLA-DQ),
 - **Endokrinné f.:** estrogény podporujú vývoj, androgény majú ochrannú f.
 - **Infekcie :** vírusové choroby
 - **Faktory prostredia:** UVB žiarenie; netienené žiarivky → zhoršujú exacerbácie (?)
 - **Lieky :** hydralazín, prokaínamid, chinidín, metyldopa, izoniazid a fenytoín).
- **Ptg: Typ III IPR** – protilátky protimobsahu proteínov v jadre (**ANA, antinuclear antibodies**)
 - Senzibilizácia B-lymfocytov --> polyklonálna aktivácia a nadprodukcia B- Ly; aj nezrelé formy B-Ly
 - Tvorba **Ab:** (1) **ANA** (proti DNA, histónom, ribonukleoproteínu, jadierkovému proteínu a iným), aj proti (2) cytosol. kompon., cytoskeletu a pod.
 - Tvorí sa **Ab - Ag komplexy v krvi** → poškodenie ciev (vaskulitídy) v org. (glomeruloch, kĺboch)
 - **Abnormity apoptotickej mašínérie**
 - Nárast počtu monocytov, keratinocytov

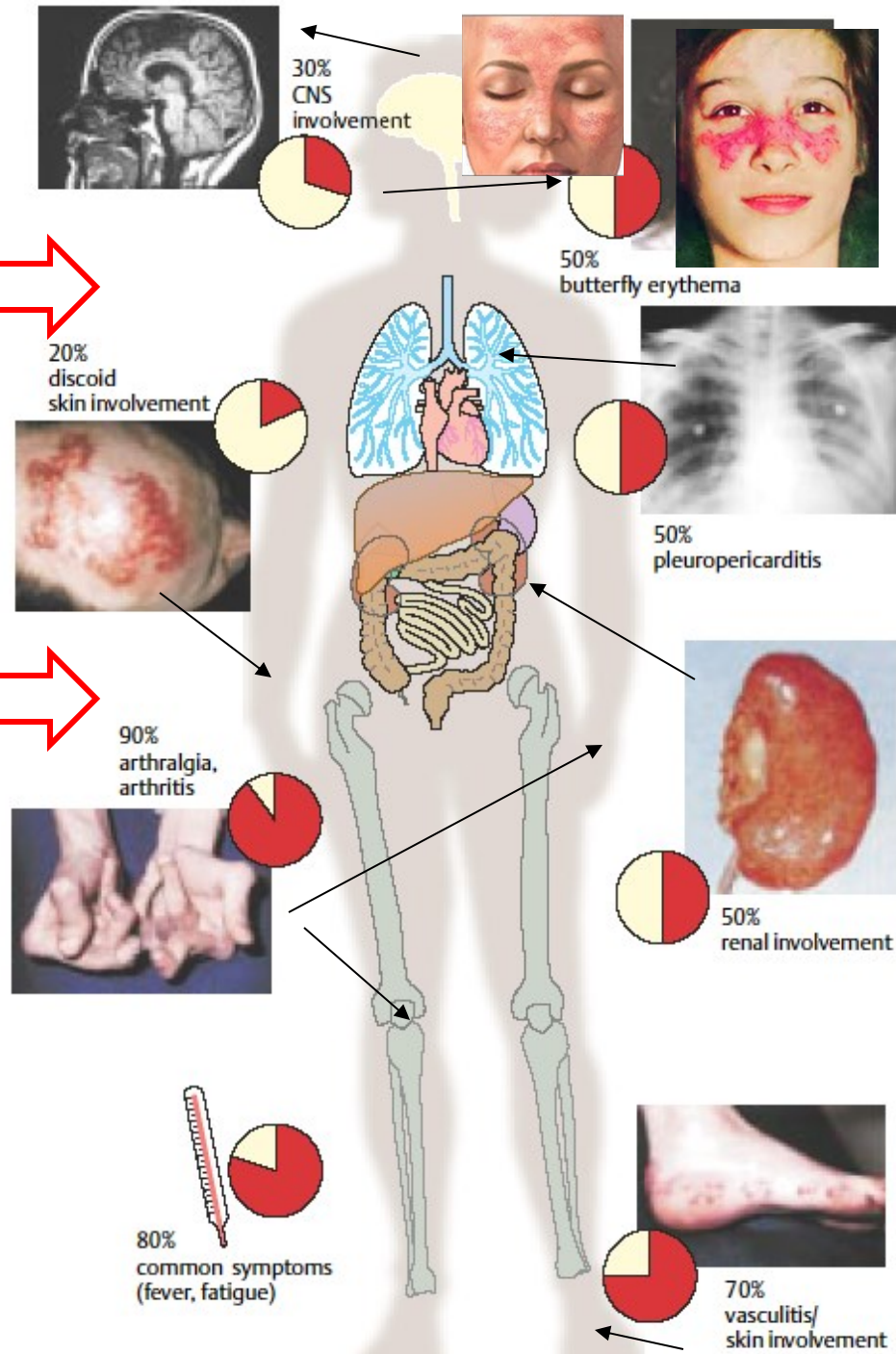
Systemový lupus - Mechanizmy



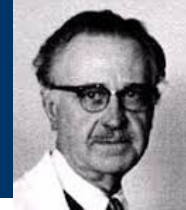
- **Auto-Ab** – tvoria imunokomplexy; nájdené sú v kapilárach zapálených oblastí; sú tkanivovo a orgánovo nešpecifické
- **Antineuronálne auto-Ab**; antiphospholipid antibodies that damage blood vessels

Systemový lupus - Prejavy

- „veľký imitátor“ - muskuloskeletálny sy, koža, CVS, pľúca, obličky, CNS, Ery, Tro; exacerbácie $\leftrightarrow$ remisie v 80% horúčka, únava; **70% vaskulitída**
- **v 90% artritída** (imituje reumat. artritídu); polyartralgie - najčastejší včasný príznak; tendo-synovitída - väzy, šľachy, kĺb. puzdro; deformity (30 %);
 - Ruky - flekčné kontrakt., deformity; hyperextenzia interfalangeálneho kĺbu, subluxácia karpometakarpálneho kĺbu;
 - Nohy - ruptúra intrapatelárnej a Achillovej šľachy; avaskulárna nekróza hlavice stehennej kosti; v
- v 50% **akútny motýlí exantém** (na nose a lícach; nie je špecifický len pre SLE); **chronicky: červené opuchnuté škvrny** na hlave, krku; zjazvenie, depigmentácia, upchatie vlas.folikulov vypadávanie vlasov
- v 50 % pleurálne výpotky, bolesť na hrudníku, pleuroperikarditída
- v 50% lupusová glomerulonefritída (progresívna), Raynaudove prsty, opuchnuté lymfatické uzliny,, vredy v ústach



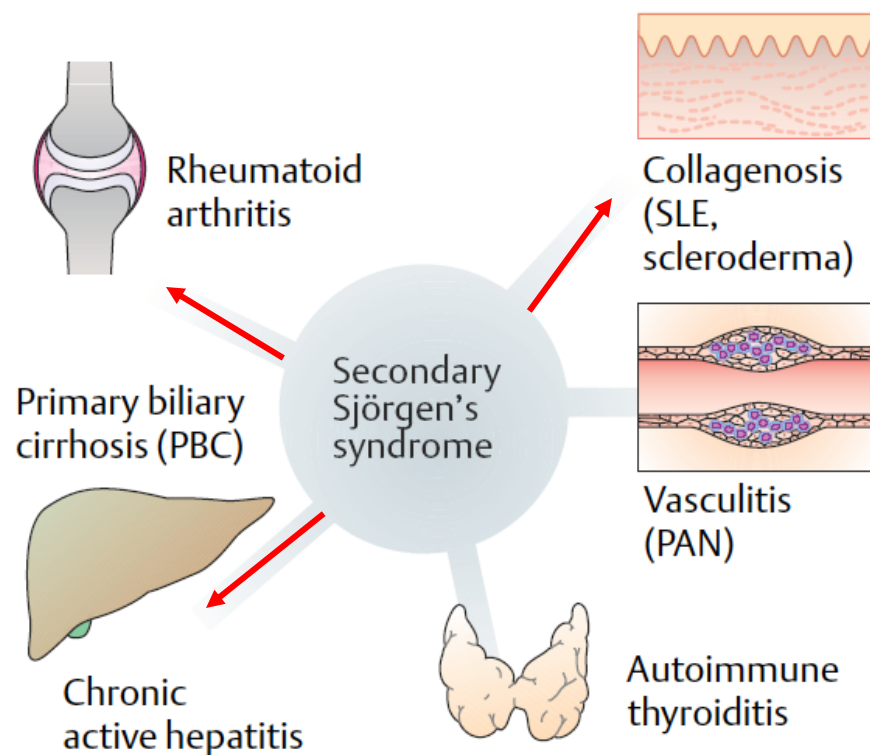
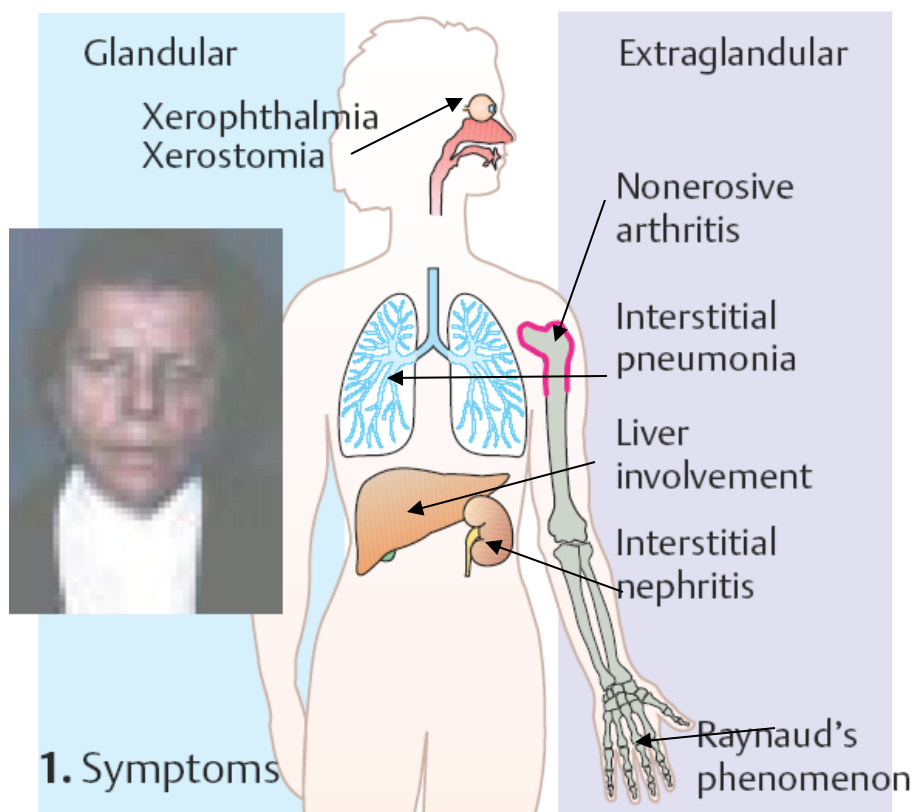
Sjögrenov syndróm (SS)



Etio: neznáma; Henrik S.C. Sjogren (1933)

Sy: suchosť (sicca sy.) v ústach, na slizniciach, chýbanie slz; lymfocytárna infiltrácia do kožných žliaz, sliznice DC; pľúc, pečene, pankreas, obličky, cievy; CNS a PNS (distálna axonálna senzorio-motorická neuropatia); **keratokonjunktivitis sicca**

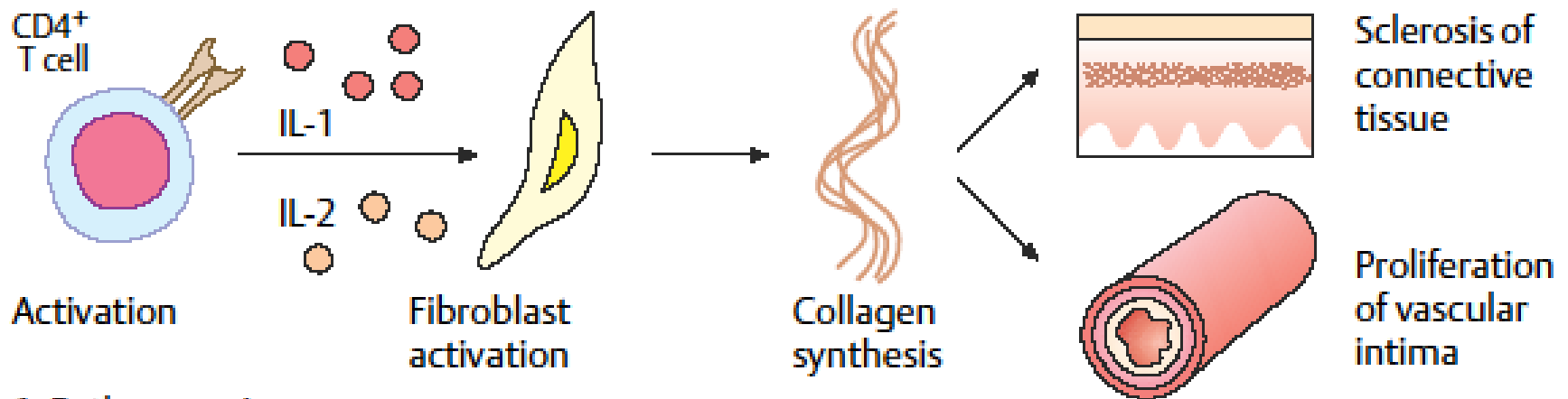
- Primárny SS: Sicca sy. (50%); rýchla progresia
- Sekundárny SS: ~ 50% SS symptómov aj u iných autoimun. ch., najmä RA; má pomalší vývoj
- Riziko: lymfoproliferatívne och., (10%), Hodgkinov lymfóm (1%), Tu slinných žliaz a pod.



2. Secondary Sjögren's syndrome

Skleroderma („hard skin“)

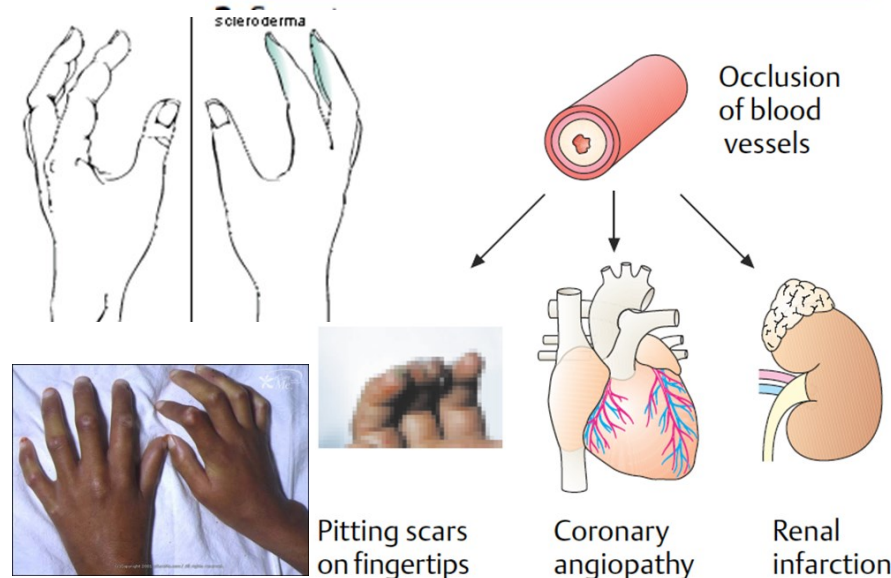
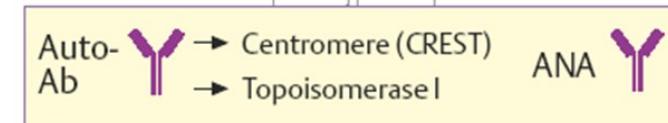
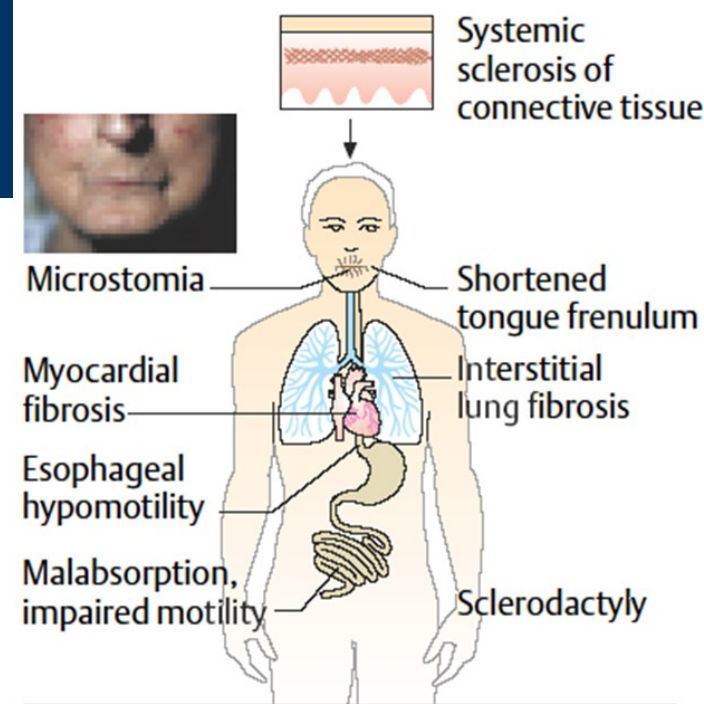
- **Lokalizovaná skleroderma** ('**morphoea**') - zmeny sa vyskytujú len v izolovaných oblastiach kože a tkanív pod ňou.
- **Systémová skleróza** - zmeny sa môžu vyskytnúť v koži a tiež v mnohých vnútorných orgánoch vrátane krvných ciev, kĺbov, tráviaceho systému (pažeráka, žalúdka a čriev), príležitostne pľúc, srdca, obličiek a svalov. Zmeny v spojivovom tkanive môžu ovplyvniť funkciu ktoréhokoľvek z týchto orgánov.
- **Sy**: líši sa od človeka k človeku; je ťažké predpovedať, ako sa bude choroba vyvíjať u každého inak
- **Ptg**: hyperprodukcia kolagénu (zjazvené tkanivo) zhrubnutie a stuhnutie tkaniva
- vyvolané nejakou nezvyčajnou chemickou expozíciou. Skleroderma je pravdepodobne spôsobená kombináciou rôznych genetických a environmentálnych faktorov



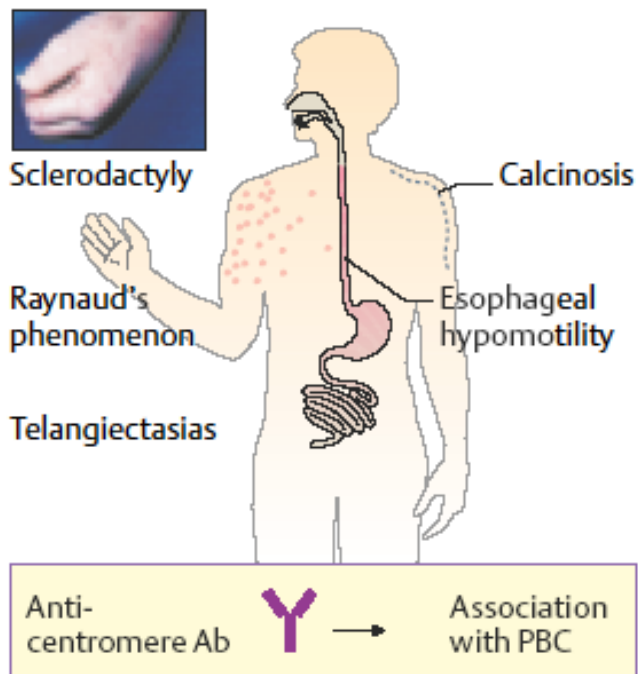
1. Pathogenesis

Systémová skleróza

- **Etio:** ochorenie spojivového tkaniva; porucha humorálneho a bunkového imunitného systému
- **Epi:** 4x vyššia u žien, najvyšší výskyt (35-50 rokov), 9-ročná miera prežitia je asi 40%.
- **Ptg:** nadmerné ukladanie kolagénu (fibróza) v koži a vnútorných orgánoch (pľúca, gastrointestinálny trakt, srdce, obličky), (fixácia subdermálnych štruktúr, puzdier alebo fascií pokrývajúcich šľachy a svaly)
- **Sy:** 1. **Všeobecná forma**, 2. **CREST sy.** (hlavne ruky a tvár)
- **(1) Generalizovaná forma:** ťažká a progresívna difúzna skleroderma (celé telo), skorý nástup postihnutia orgánov
 - zhrubnutie kože a submukózy
 - **orgány** (fibróza, atrofia) sliznica, submuskula, svaly
 - **dysfágia** (ťažkosti s prehĺtaním) - tvrdnutie pažeráka,
 - malabsorpcia-atrofia v čreve,
 - **reštriktívne ochorenie pľúc**- dyspnoe, prípadne respiračné zlyhanie,
 - **perikarditída, srdcový blok a fibróza myokardu**
 - malígna hypertenzia , renálna insuficiencia-renálna artérioskleróza polyartritída (všetky osoby so sklerodermiou)
 - **Raynaudov fenomén** (reverzibilný vazospazmus tepien zásobujúcich prsty)
 - Včasný postihnutie srdca, pľúc alebo obličiek - prediktor skráteného prežitia



CREST syndróm



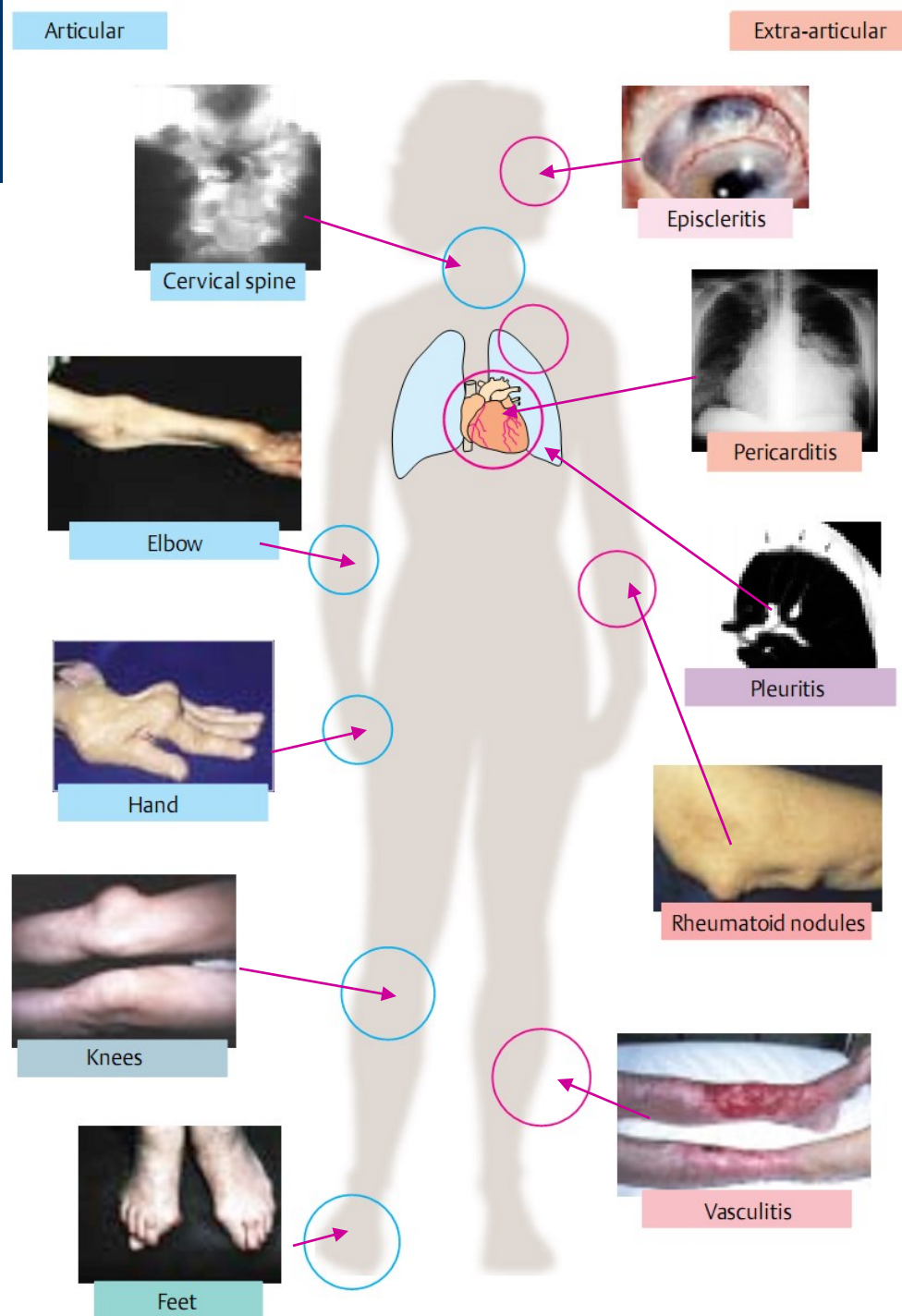
- kamenná tvár (obmedzený pohyb úst),
- sclerodaktylia (sklerodermia prstov),
- kalcinóza (usadeniny vápnika v podkožnom tkanive, ktoré vyúsťujú cez kožu),
- Raynaudov fenomén, dysmotilita pažeráka a telangiektázia

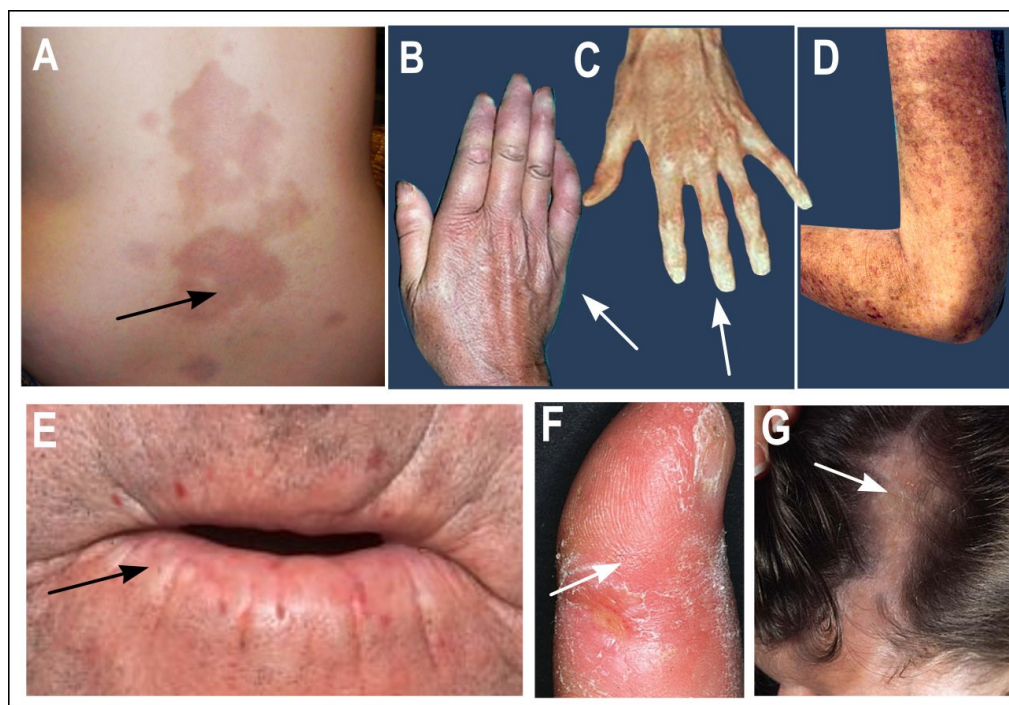
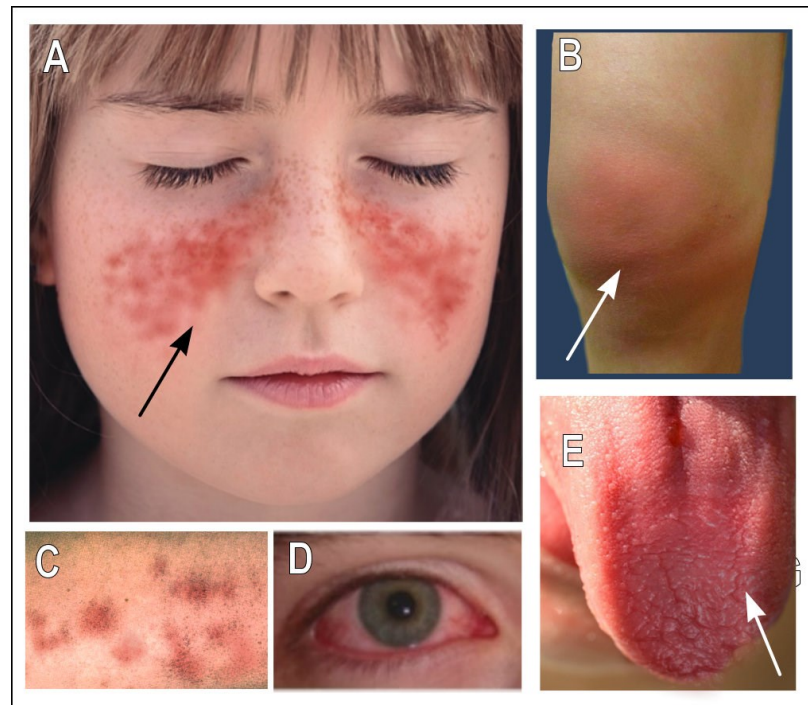
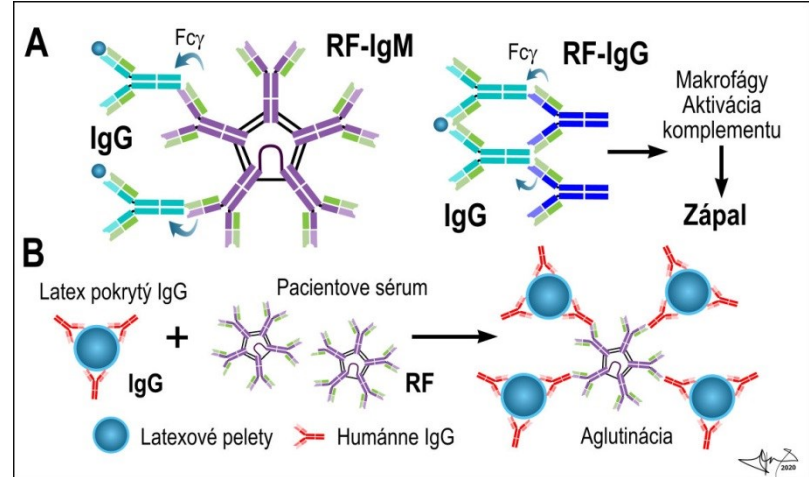
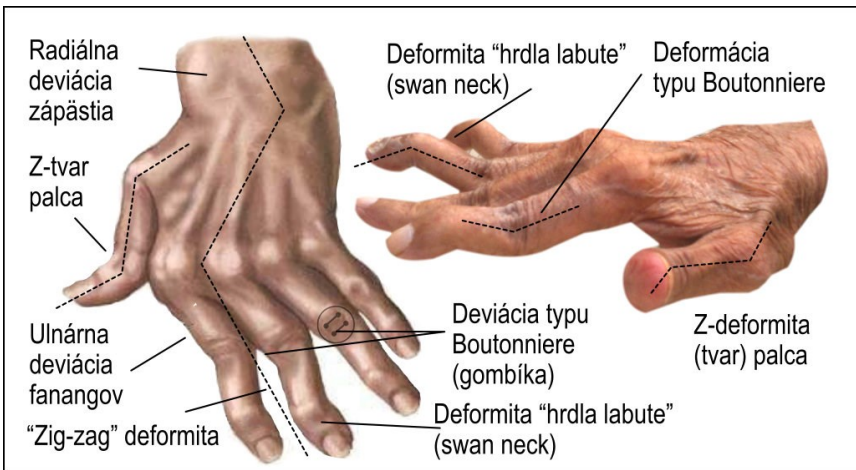


Mixed connective tissue disease (MCTD)

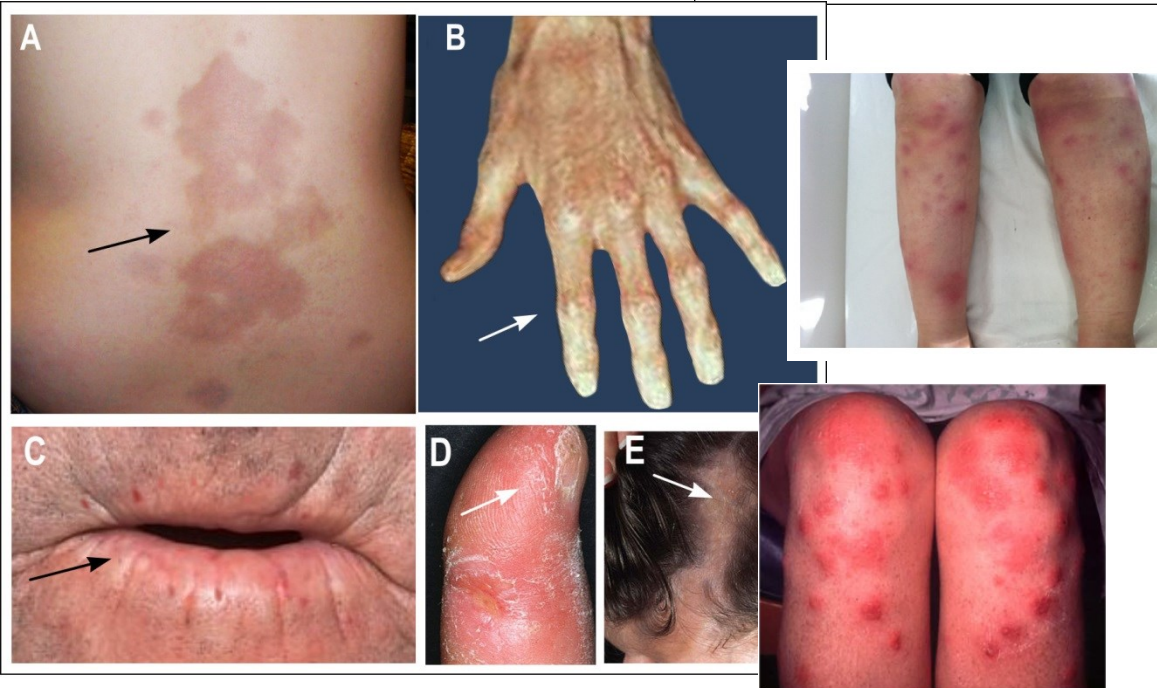
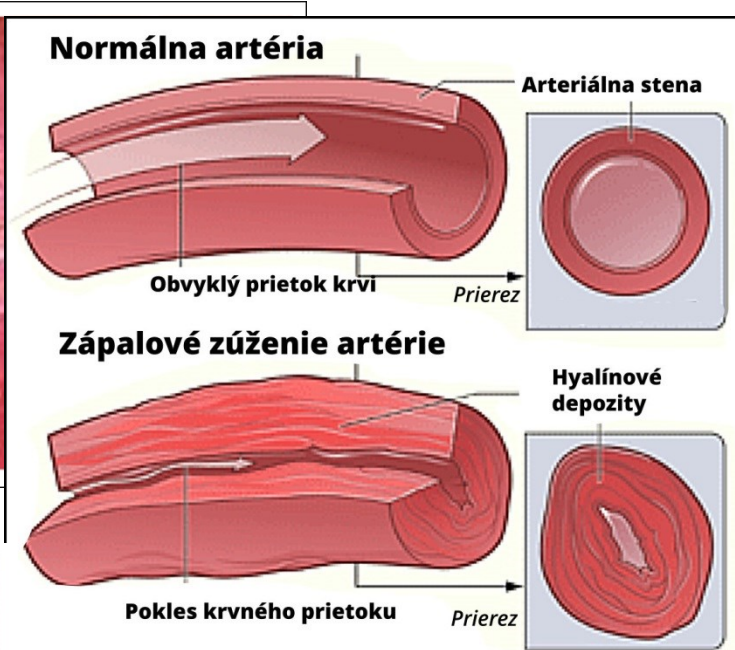
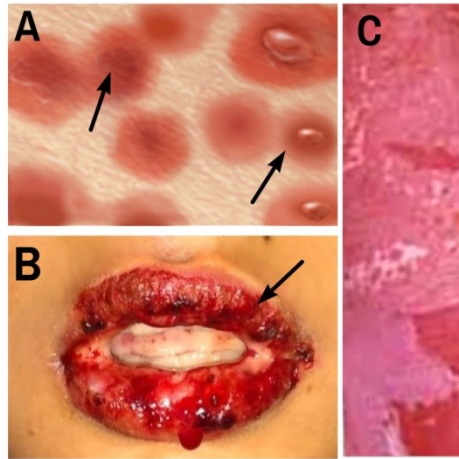
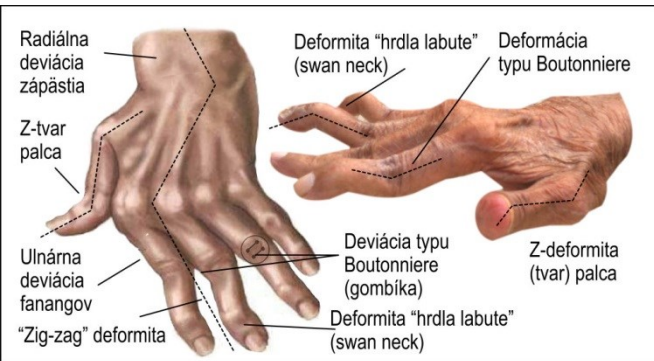
Reumatoidná artritída

- **Definícia:** chronické systémové ochorenie s mutiorgánovými prejavmi (polyartritída)
- **Výskyt:** rozvinutých krajinách je postihnutých asi 24,5 mil. dospelých ľudí (0,5-1% obyvateľstva). Incidencia činí 1- 50.000-100,000 ľudí ročne. Nástup je častejšie v strednom veku (20. a 40. r-); ženy sú postihnuté 2-3-krát častejšie.
- **Príčiny:** **a) Genetický** podklad 1/2 prípadov (40-60%) séropozitívnej RA; ale iba v 20% séronegatívnej RA. Familiárny výskyt zvyšuje riziko RA 3-5x. So vznikom RA sa spája okolo 100 génových polymorfizmov, väčšina z nich zahŕňa HLA systém (najmä HLA-DR4 a HLA-DRB1). Mutácie ovplyvňujúce kostimulačné imunitné cesty cytokínovej signalizácie (napr. CD28 a CD40) majú menší vplyv ako HLA.) **b) Infekčné patogény** (retrovirusy, parvovírusy, EBV, borrelie)
- **Prejavy:** **Plúca:** u 1/4 prípadov RA vzniká tzv reumatoidné ochorenie pľúc (RLD): pleuritída (výpotok), pľúcna fibróza
- **Kĺby:** symetricky, obojstranne; most frequently zápästie, lakte, ramená, kolená, kotníky
- **Reumatoidný faktor (RF)** je zmes IgM a IgG, tvoriaca „atypické imunokomplexy“.



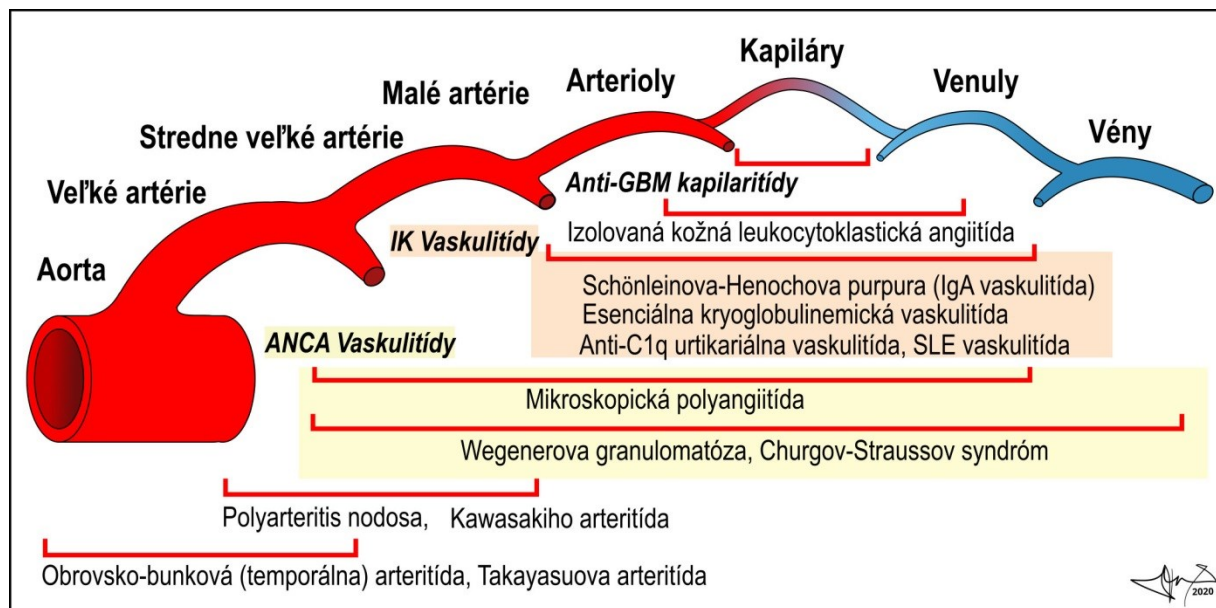


Automimunita



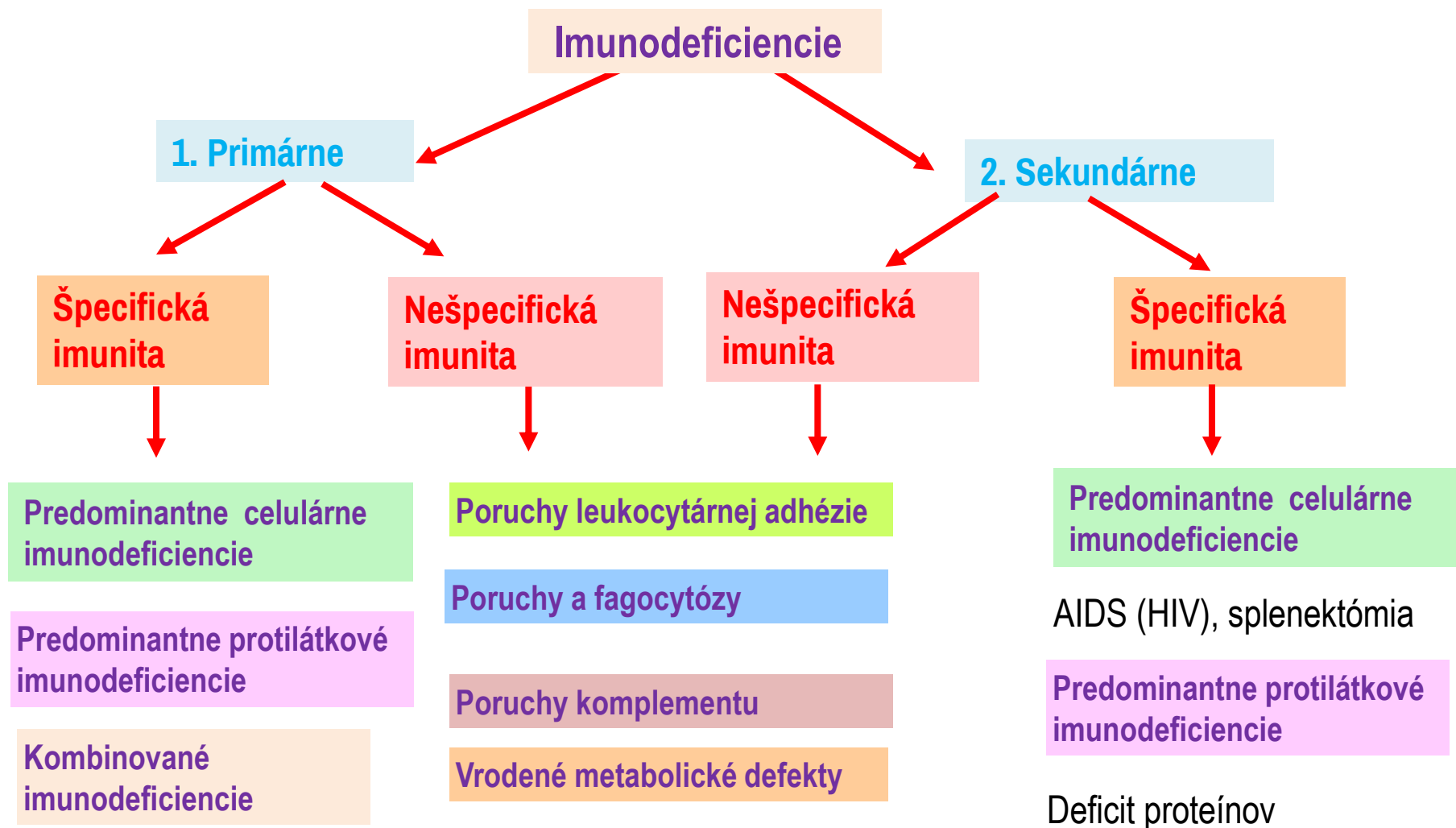
Vaskulitídy

- Def.: skupina porúch charakterizovaná zápalom krvných ciev v ľubovoľnom orgáne, tkanive
 - Veľké cievy: napr. obrovskobunková arteritída (temporálna arteritída), Takayasuova arteritída
 - Stredné cievy: napr. polyarteritis nodosa, Kawasakiho choroba (primárne u detí)
 - Malé cievy: napr. granulomatóza s polyangiitídou (Wegenerova), mikroskopická polyangiitída, eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (Churgov-Strausovej syndróm), IgA vaskulitída (Henochova-Schönleinova purpura)
- Prejavy: líšia sa v závislosti od postihnutia;
 - Bolesť hlavy, zmeny videnia (obrovskobunková arteritída), Sinusitídy, Kašeľ, pľúcne infiltráty
 - Kožné vyrážky, purpura , hematúria,
 - Systémové príznaky: horúčka, strata hmotnosti, únava, nočné potenie a pod.



Imunodeficiencie

IMUNODEFICIENCIE- Delenie



1. Primárne

IMUNODEFICIENCIE

2. Sekundárne

Kombinované imunodef. (ID)

- Ťažká kombinovaná ID (SCID) ciazaná na X alebo prenášaná AR
- Deficit adenzín deaminázy (ADD)
- Deficit fosforylázy purín. nukleozidov
- Deficit MHC triedy II
- Deficit MHC triedy I
- Retikulárna dysgenéza
- Deficit CD3g alebo CXD3e
- Deficit CD8

Predominantne celulárne imunodeficiencie

- Wiskottov-Aldrichov syndróm
- Ataxia teleangiectatica
- DiGeorgeov syndróm

Dedičné metabolické chyby

- Deficit traskobalamínu, Manozidózy
- Metylmalonová acidúria,
- Dedičná orotacidúria typu 1,
- Glykogenózy 1b,
- Chédiac - Higashiho sy a pod.

Prevažne protilátková imunodef-(ID)

- Agamaglobulinémia viaz. sX (Brutonova)
- Hyper IgM syndróm (X-viaz., ostatné)
- Deficit IgA
- Selektívny deficit IgG
- Prechodná hypogamaglobulinémia
- Bežná variabilná ID (CVID)
- Protilátková defic. s normálnuym Ig
- Delécie ťažkého reťazca Ig
- Nedostatok reťazca kappa

Syndrómy spojené s ID

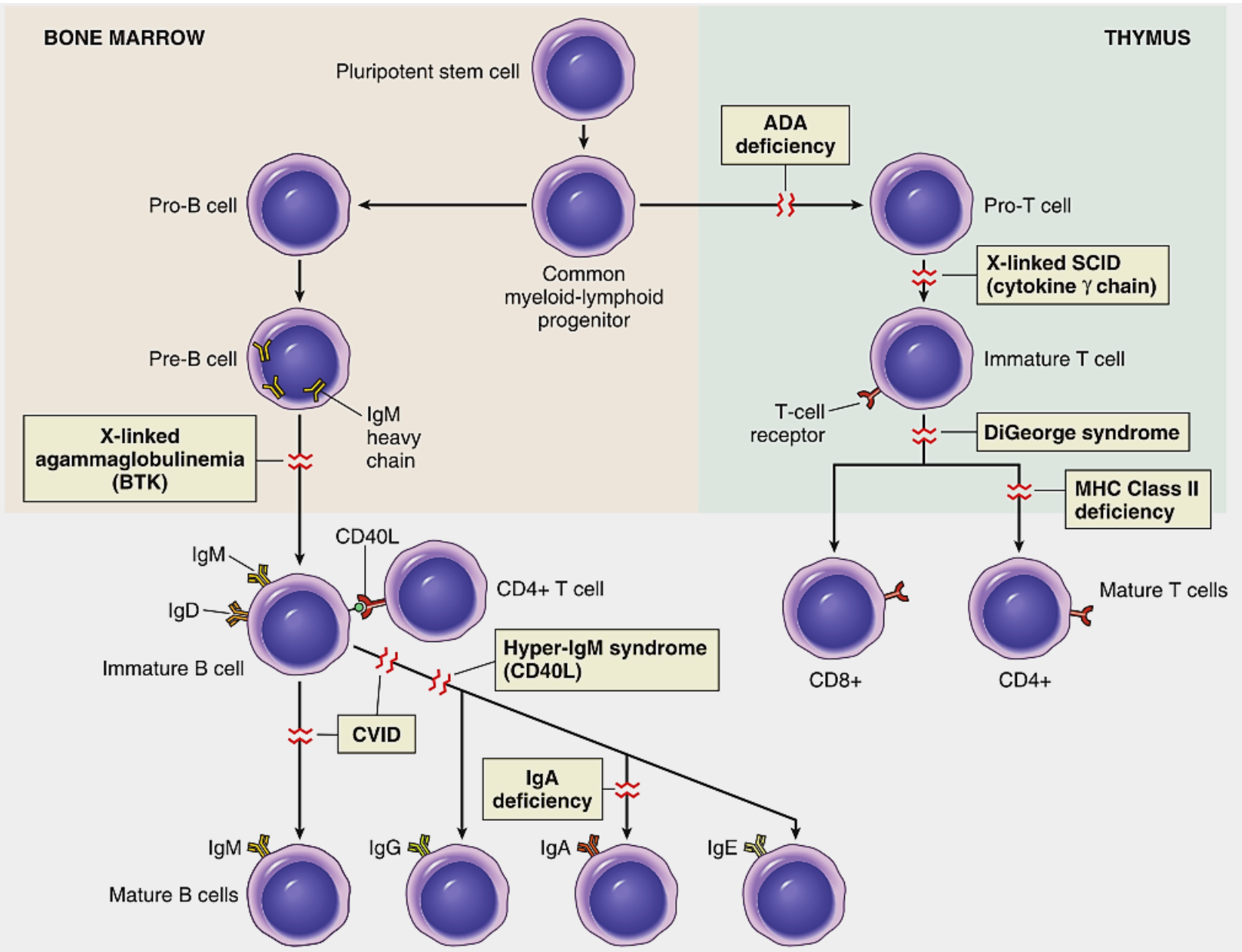
- Chromozomálna nestabilita: Bloomov sy., Fanconiho anémia, Seckelov sy., Xeroderma pigmentosum, Nijmegenov sy.,
- Chromozom. defekty: Nadolov sy., Turnerov sy., Chr 18 ring
- Hyperkatabolismus Ig: familiárne, črevné lymphangiektázie

- AIDS (sy. získanej imunodeficiencie)
- Iatrogénne (X žiarenie, gama žiar.)
- Akútna choroba z ožiarenia
- Idiopatická CD4+ lymfopénia

Syndrómy spojené s ID

- ID s rastovou retardáciou:
- Dysplázia s krátkymi končatinami
- Hypoplázia chrupaviek a vlasov
- Dubowitzov sy.
- Progeria (Hutchinsonov - Gilfordov sy.),
- ID pri defektoch palcov
- ID s kožnými defektmi
- Albinizmus, Netherton sy.
- Akrodermatitis enteropathica,
- Dyskeratosis congenita,
- Anhydrotická ektodermálna dysplázia
- Ostatné:
- Hyper IgE syndróm,
- Chronická mukokutánna kandidóza
- Dedičné alebo vrodené hyposplenizmy
- Ivermarkov sy.

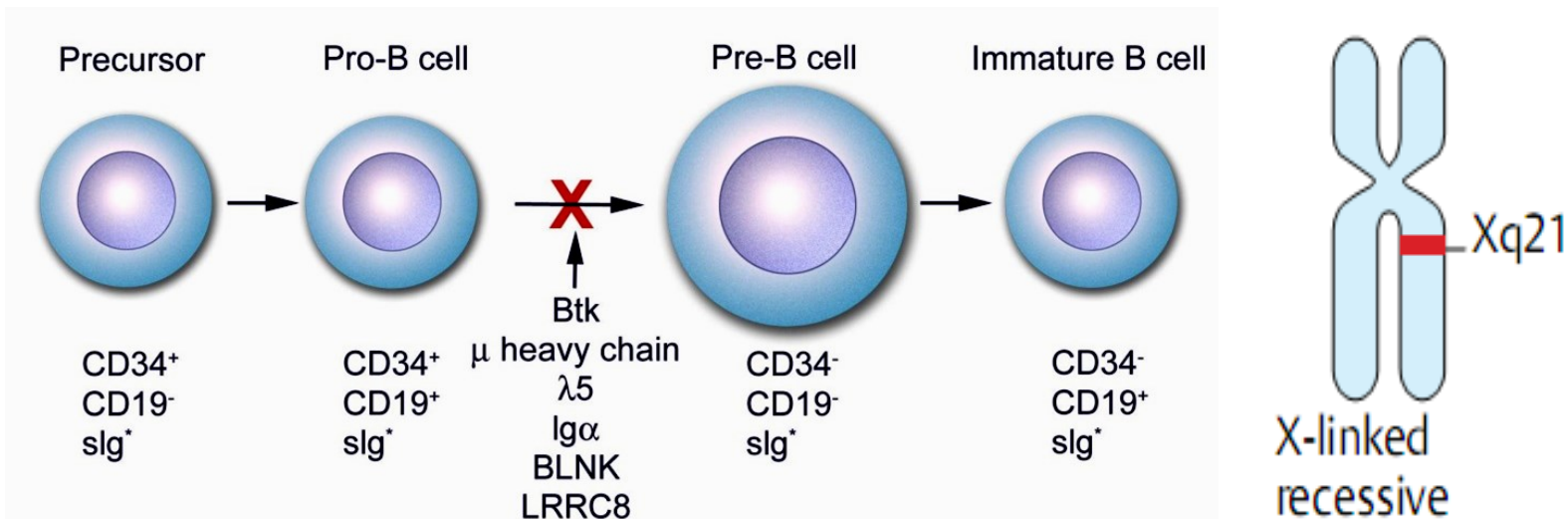
Imunodeficiencie špecifickej adaptívnej imunity



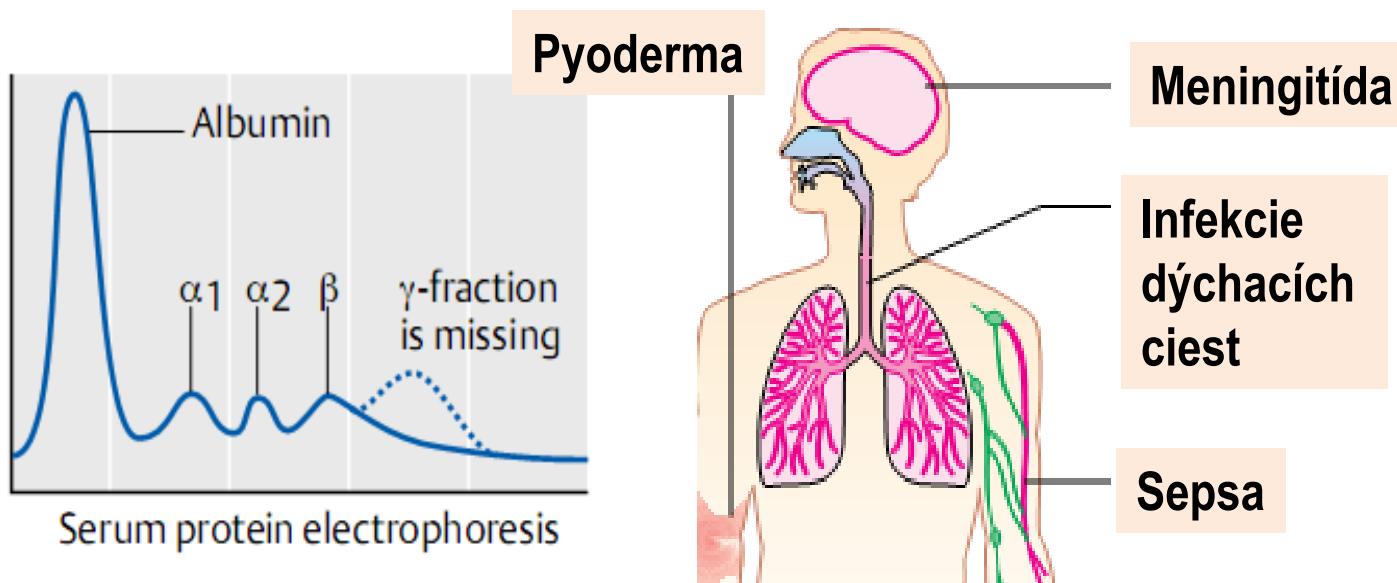
Brutonova agamaglobulinémia

HUMORÁLNA

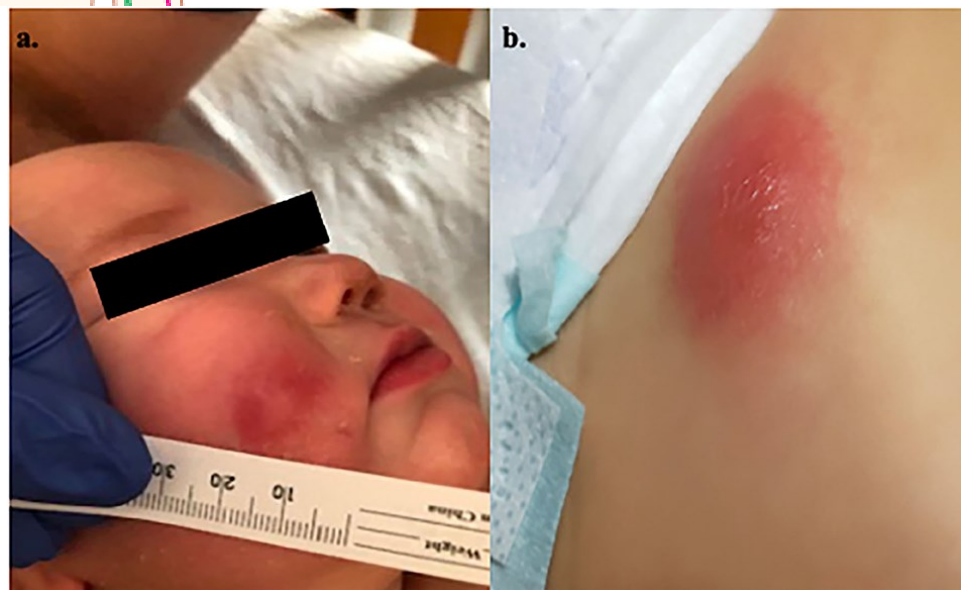
- Etio: Genetická: X - spojené recesívne mutácie (Xq21), čo vedie k vade B-buniek špecifické tyrozínkinázy.
- Ptg: vedie k poruche dozrievania B-Ly → produkcie imunoglobulínov; porucha konverzie Pro-B (CD 16+) na pre-B bunky (CD 16-); → deficit humorálnej imunity → pokles antibakteriálnej rezistencie → **pyogénne infekcie v tele** (abscesy stafylokoky, streptokoky, pneumokoky, meningokoky), **pyoderma** (impetigo), sepsa



Brutonova agamaglobulinémia



- Sy: **Pyoderma (impetigo)** = bakteriálne infekcie kože (streptokoky, stafylokoky, iné G(+) i G (-) baktérie; väčšinou u detí & mladistvých, Lokalizácia: najčastejšie na tvári, okolo nosa, úst; často v miestach mikrotraumy (škrabance, bodnutie hmyzom).



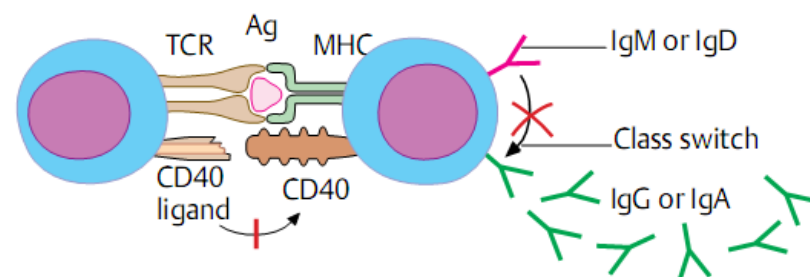
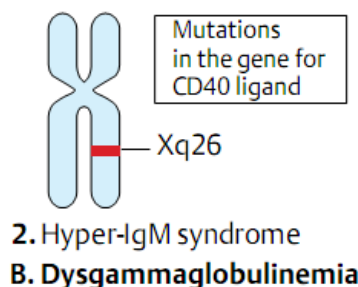
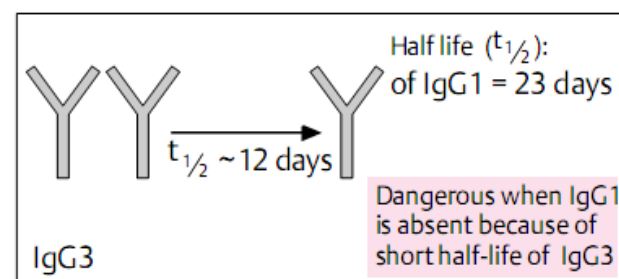
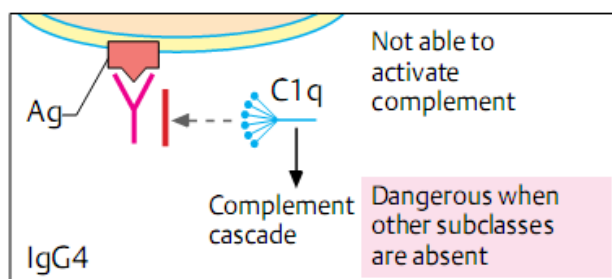
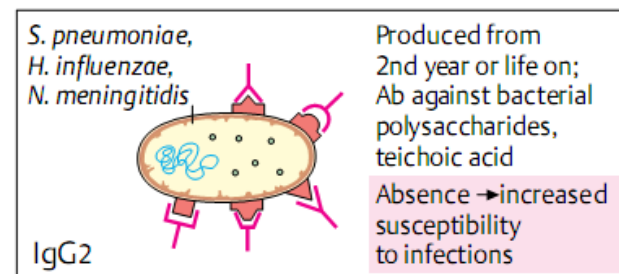
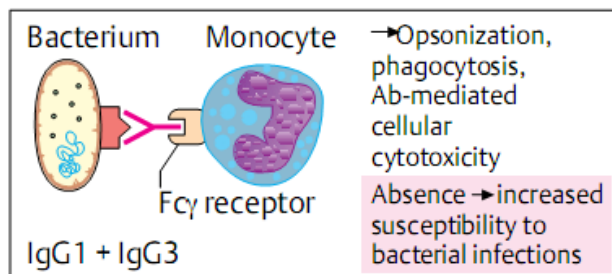
Dysgamaglobulinémie

HUMORÁLNA

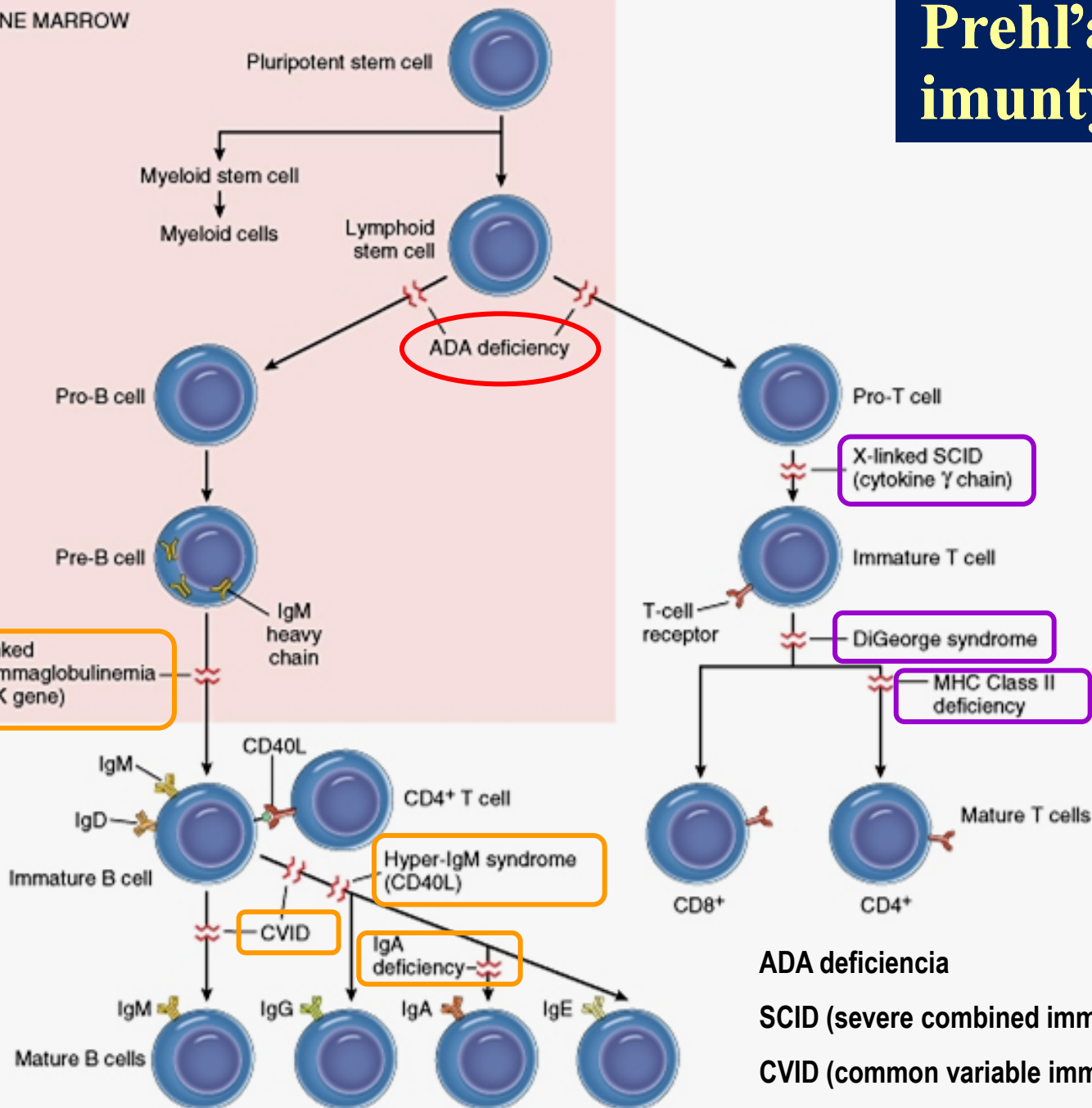
- **Selektívny deficit IgA** - jedna z najčastejších; sporadická i familiárna; s atopickou dispozíciou ($\uparrow$ IgE) + HLA B8, DR3; **→ opakujúce sa infekcie dýchacích ciest**

- **Selektívny deficit IgG**
skupina ch. s deficitom protilátkovej imunity - susceptibilita na rekurentné infekcie (hemofilus, meningokok, pneumokok)

- **Hyper IgM syndróm** - X-viazané alebo AR, mutácie v CD40-ligande; zasatenie vývoja B-Ly na úrovni IgM (porucha switchu)



Prehľad imuných defektov



ADA deficiencia

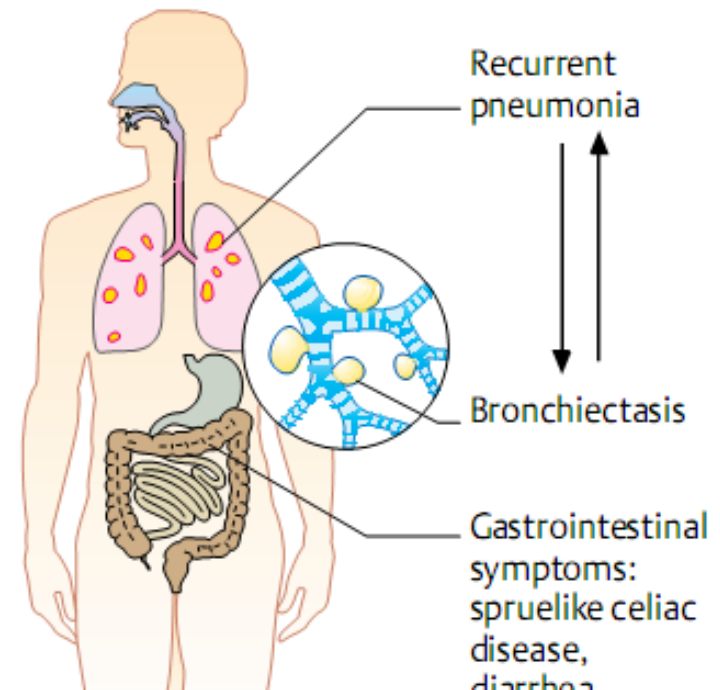
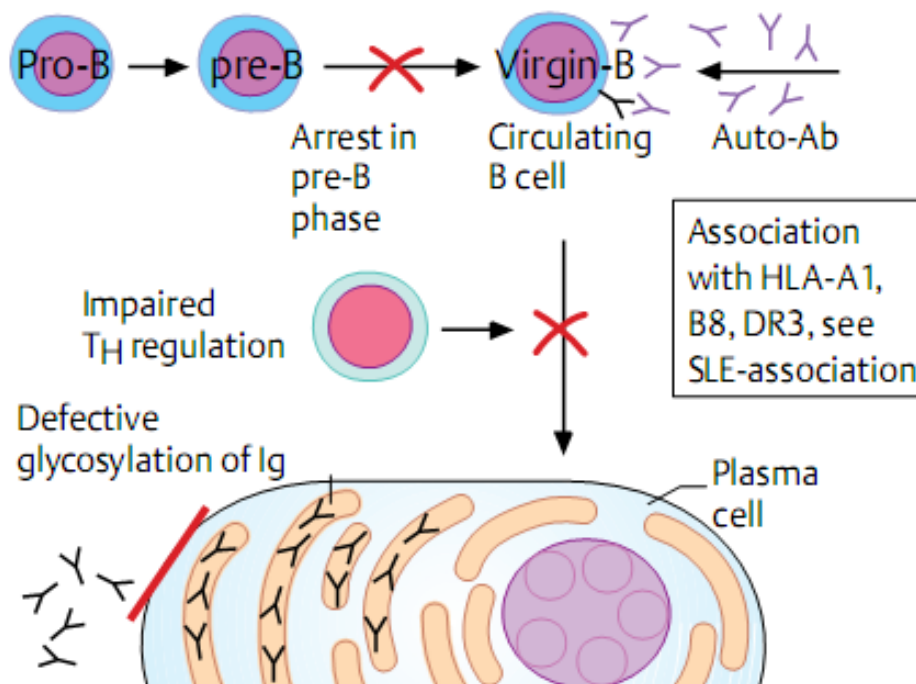
SCID (severe combined immune deficiency)

CVID (common variable immune deficiency)

Common variable immunodeficiency (CVID)

CELULÁRNA

- Def.: skupina ochorení s nedostatočnou produkciou protilátok aj so slabou reaktivitou T-Ly
- Etio:
- Ptg. Zastavenie dozrievania nezrelých B-Ly na pre-B Ly (žiadne plazmatické bunky)
- Inrespozitivita T-Ly
- Chybná glykozylácia Ig často spojené s HLA A1, B8, DR3;
- Sy: rekurentné respiračné infekcie Inrespositivity to T-Ly



Wiskottov- Aldrichov syndróm (WAS)

CELULÁRNA

- Def.:** X-viaz.chromozomálny defekt vedúci ku chybnjej expresii CD43 → narušenej väzbe aktínu k TCR receptorom u T-Ly a receptorov na Tro → defekt T-Ly + Tro funkcií a maturácie
- Sy:** 1.Trombocytopenická purpura, petechie;
2.Opakujúce sa pyogénne infekcie, 3.Ekzém.



Petechie



Ekzém



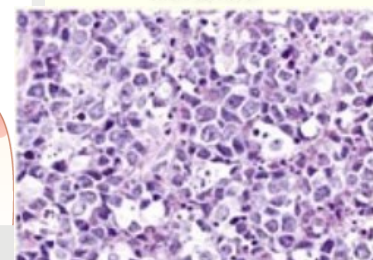
Purpura



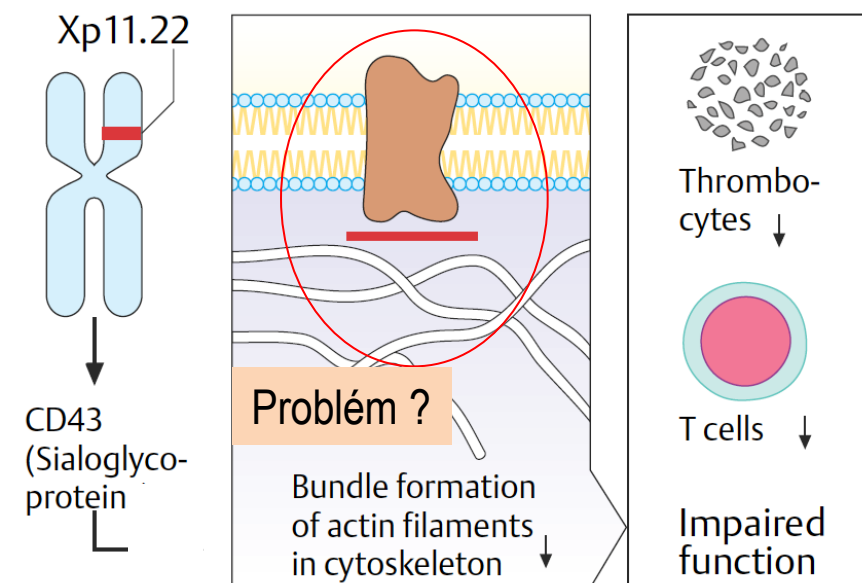
Petechie



Pneumónia, Infekty



B-Lymfóm, nádory

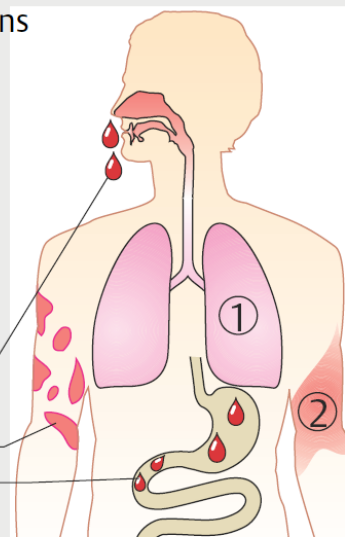


1.Frequent infections

2. Eczema constitution

3. Thrombocytopenic purpura:
epistaxis;
petechial skin bleeding;
melena

Clinical triad

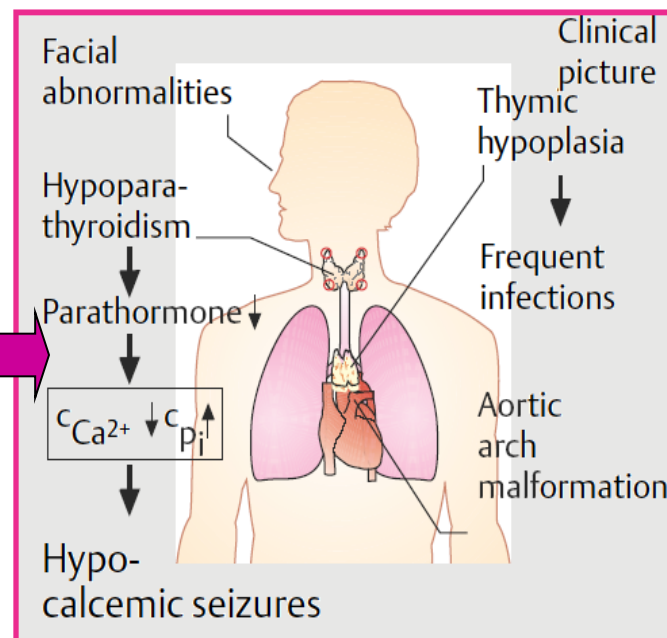
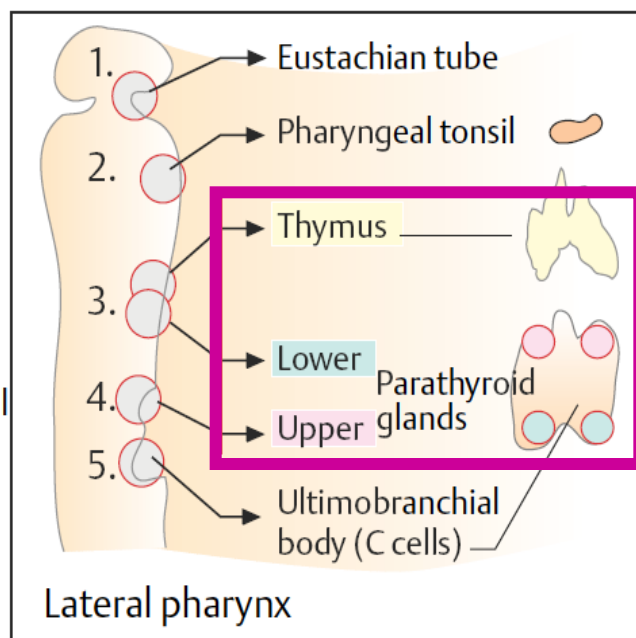
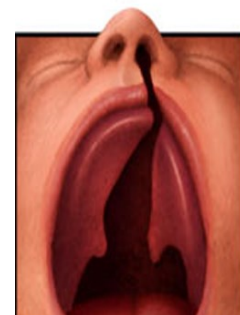


D. Wiskott – Aldrich syndrome

Di Georgeov syndróm

CELULÁRNA

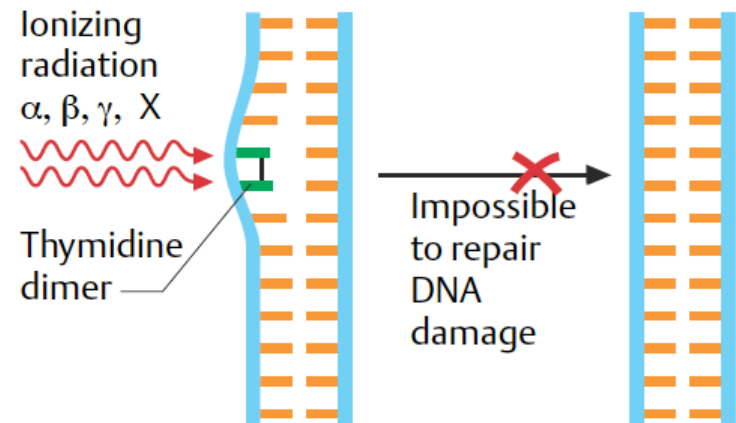
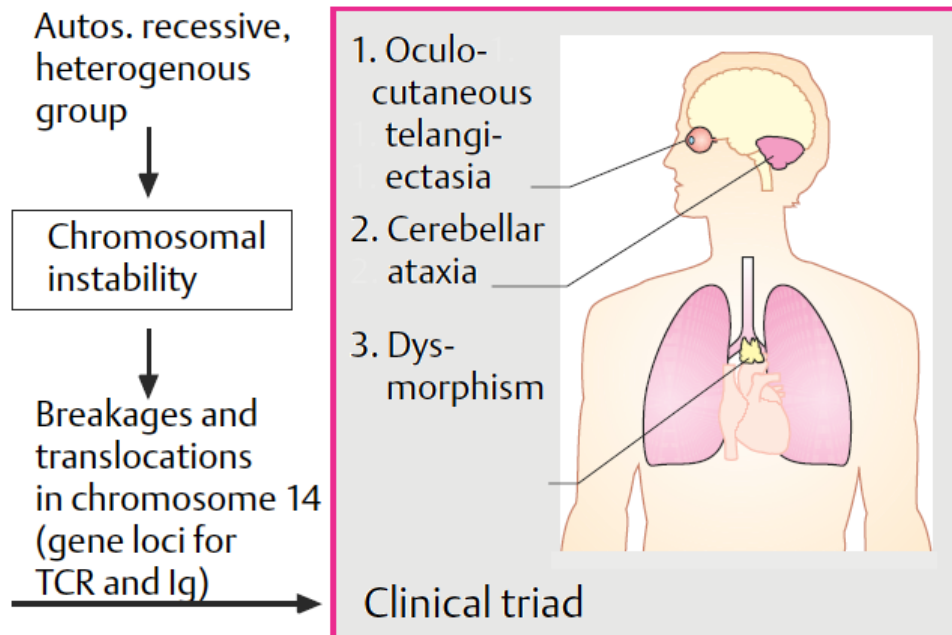
- **Etio:** delécia 22q11 malformácie 3. a 4. embryonálneho faryngeálneho oblúka (vývoj týmusu, prištítnych tel., C buniek štítnej žľazy, brianchiogénnych štruktúr)
- **Sy:** 1. **Hypoplázia týmusu** (v 20% prípadov) pokles T Ly pri normálnom počte B-Ly) (opakujúca vírusové a hubové infekcie)
- 2. **Hypoparatyroidizmus** (hypokalcemická tetánia), hypotyreóza,
- 3. **Vývojové poruchy:** tvárové abnormality; vrodené chyby srdca a veľkých ciev, aortálneho oblúka atrežia pažeráka.



Ataxia teleangiectasia

COMBINED

- Def: heterogénne skup. AR- ochorení s chromoz. instabilitou a defektom reparácie DNA; ↑ citlivosť na žiarenie (RTG skany) → ↑ DNA zlomov (napr. defekty na Ch14 → defekt v TCR a Ig syntézy)
- Sy: **1. Progresívna imunodeficiencia** (rekurentné infekcie - sinusitídy, pulmonálne infekcie) **2. Cerebelárna ataxia**; oculokutánne teleangiectázie

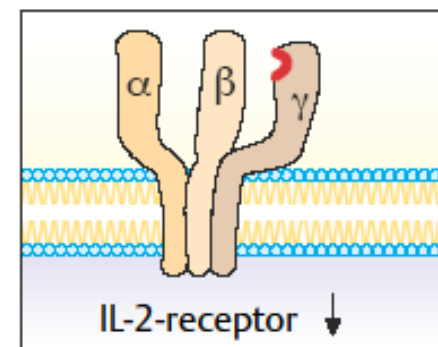
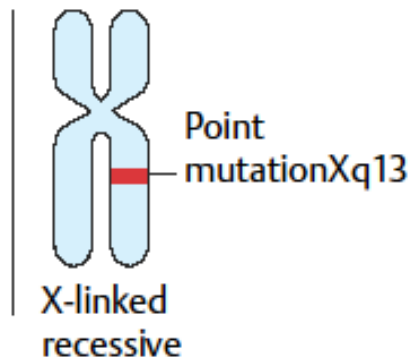
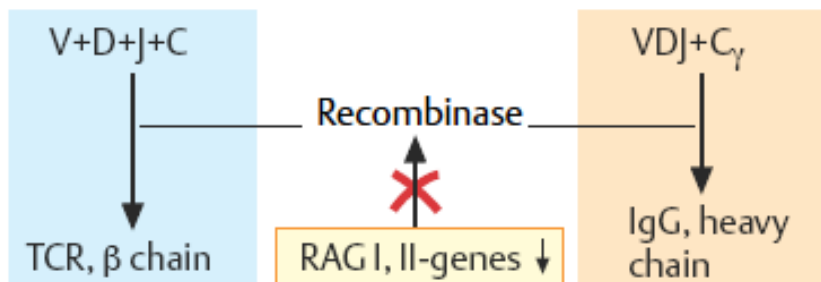


Caution during radiodiagnostics!

Ťažká kombinovaná imunodeficiencia (SCID)

KOMBINOVANÉ

- Def.:** skupina heterog. heredit. porúch s dysgenézou T-Ly (tymus, lymf. uzliny, chýbajú tonzily; chýbajú T-Ly CD3+
 - Epi:** 1:100,000 novorod; 3-6 mes.,
 - Etio:** mutácie Xq13, nefunkčné varianty IL2R; poruchy purínového metab.
 - Sy:** **1. Rekurentné (chronické) infekcie** - ATB rezistentné, baktérie, huby, plesne (respiračné - pneumónia (Pneumocystis, Candida), GIT (ulceratívne lézie, perianálne; diarrhea (rotavírus)), ústa (afty); koža – ekzém; mozog -meningitída; **2. Bakteriémia** → sepsa enetické defekty (AR-viazaný gén. Defekt pre TCR a Ig, g-reťazca
- Odlišné defekty -> podobný výsledok
(a) defekt in Ig (ťažké reťazce)
(b) defekt IL2 receptroa
(c) defekt in JAK-STAT signalizácie



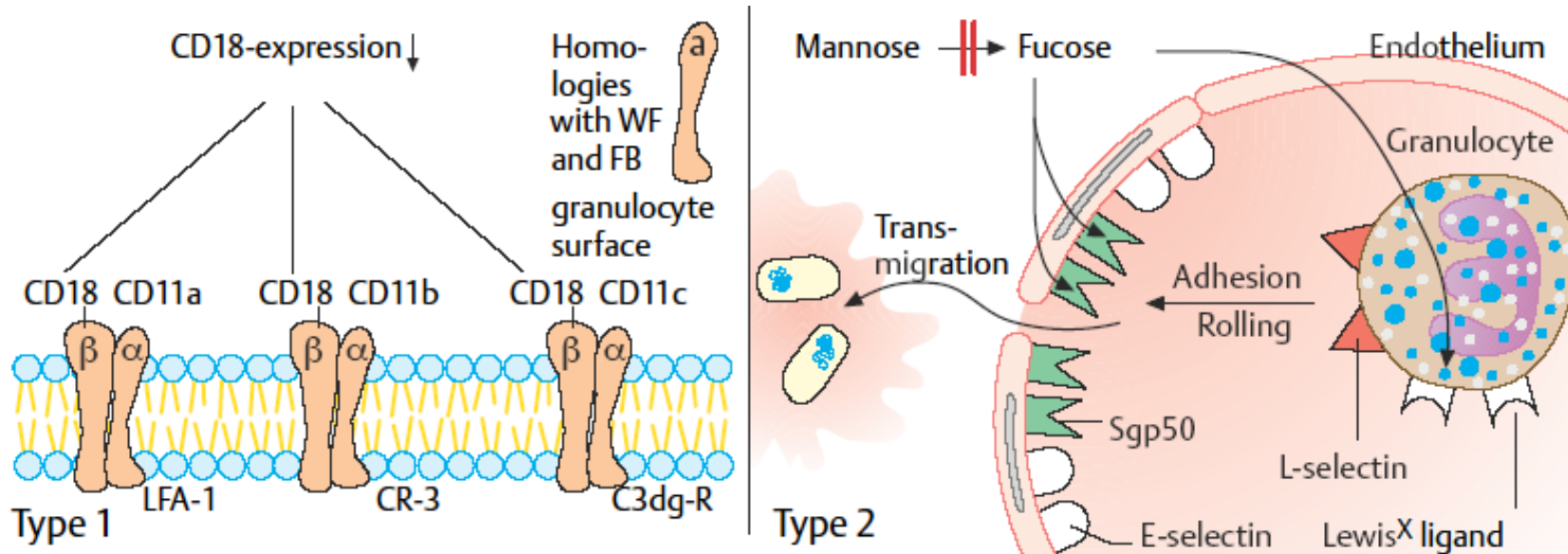
Imunodeficiencie inátnej imunity

- a) Defekty adherencie a diapedézy*
- b) Defekty fagocytózy a zabíjania*
- c) Defekty komplementu*

Leukocyte adhesion deficiencies (LAD)

GRANULOCYTES

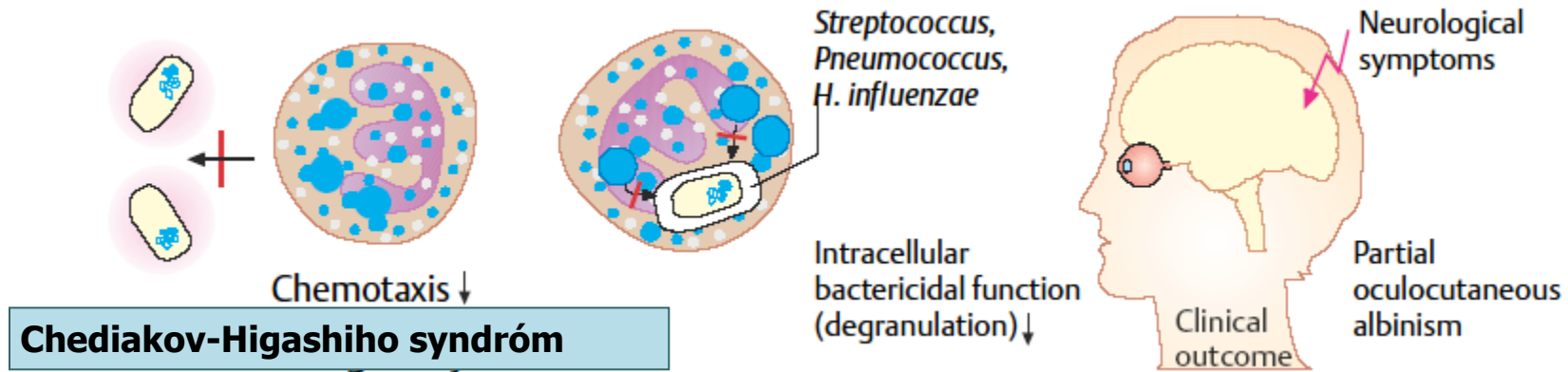
- **Def.: LAD 1** je AR – ded. Ch. s mutáciami v géne ITGB2 (kóduje CD18 – proteín Leu receptor. Komplexov : integrínu LFA-1, rec. Pre C3 a C4 (CR-3 , CR-4)
 - Porucha pevnej adhézie Neu pri diapedéze (hoci počty sú vysoké - leukocytóza).
 - Porucha interkcií bunka – bunka → lymfocytov s cie+lov7mi bunkami
 - Porucha CR3 → defekty chemotaxie, fagocytózy a respiračného vzplanutia.
- **Sy:** 1. Rekurentné bacterialne/hubové infekcie mäkkých tkanív (už pri narodení); neutrofília
2. Hojenie rán narušené, reinfekcie; napr. pri oddleneí umbilika, ochoroby periodontu
- **Def: LAD 2** vrodené AR ochorenie; defekty vedúce k absencií sialyl-LewisX faktora, ktorý je ligandom P- a E-selektinov na endoteli



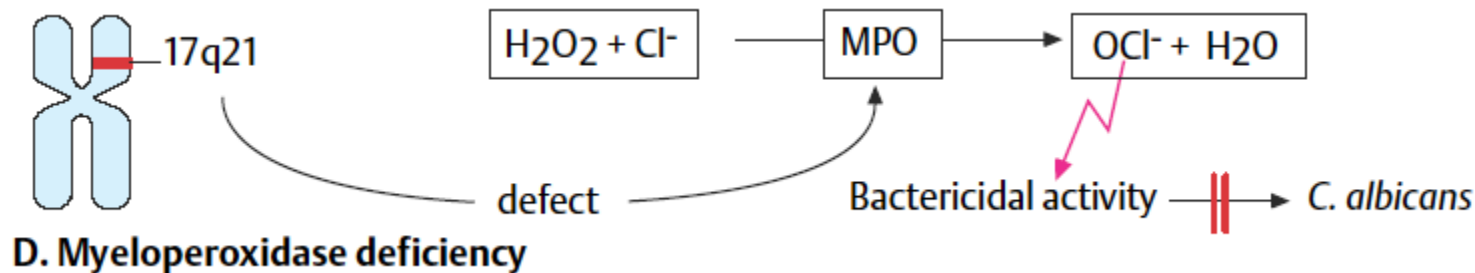
Chediak – Higashiho syndróm

Myeloperoxidázová deficiencia

GRANULOCYT



- AR – ded, defekt chemotaxie + vnútrobunkového zabíjania baktérií v granulocytoch abnormálne obrie granule; neprítomná degranulácia (mikrotubulárnu dysfunkcia); NK- bunky postihnuté ADCC ;
- Sy: susceptibility k infekcii katalázy neg.baktérií.



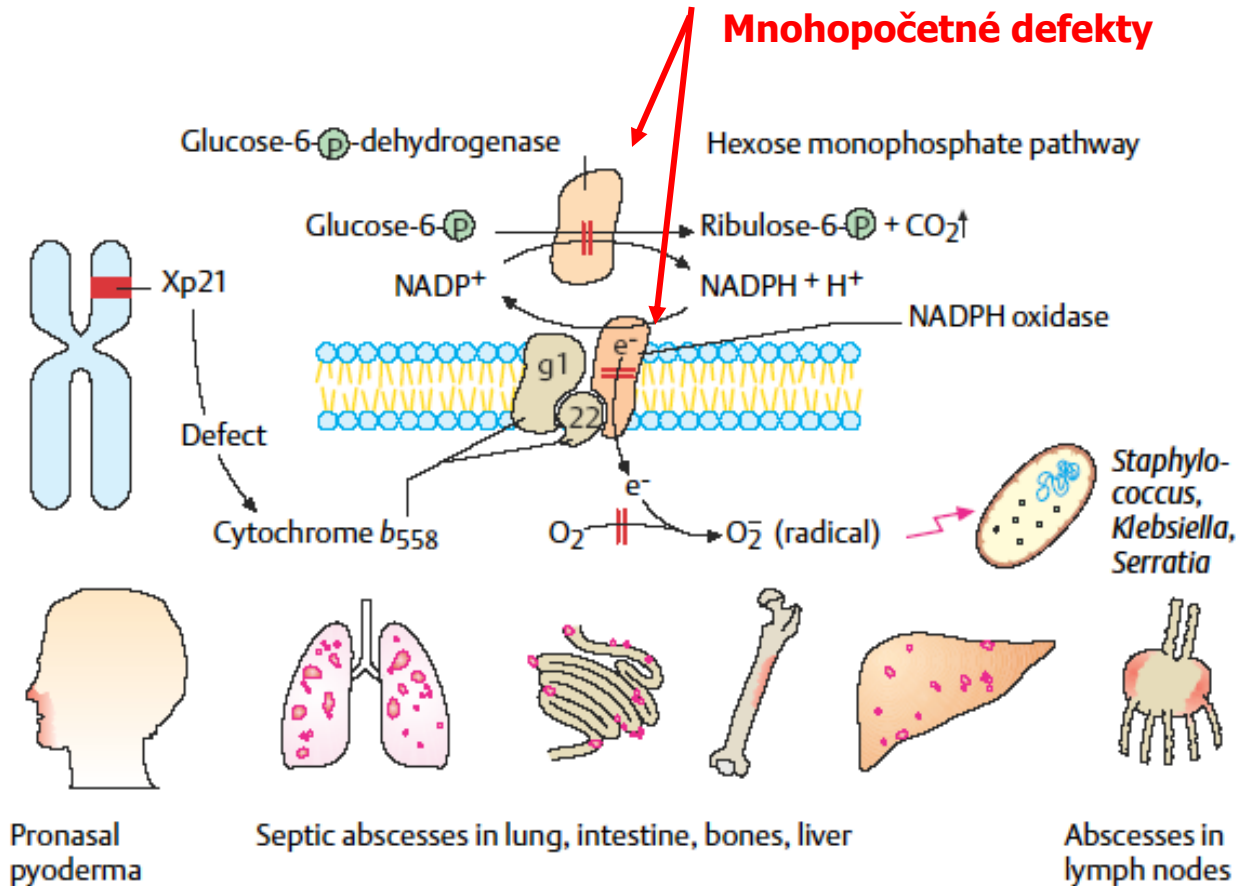
Myeloperoxidázová deficiencia

- MPO konvertuje $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}$ na HOCl, ktorý je uchovávaný v špecifických granulách
- Porucha O_2 - dependentného zabíjania u granulocytov + monocytov
- **Sy**: repetitívne infekcie - **kandidóza**

Detská septická granulomatóza (ISG)

GRANULOCYTY

- **Def.:** Defekt respiračného vzplanutia (produkcie ROS, kyslíkových radikálov) pri normálnej diapedéze a fagocytóze
- **Etio:** a) v granulocytoch chýba *cytochróm b558* (X-viazané recesívne); b) nedostatok G6PD; c) chybná *NADPH oxidáza* → chybná tvorba radikálov (defekt oxidačného vzplanutia (tvorby ROS))
- **Sy:** Repetitívne **pyogénne infekcie** – lymfadenitída; septické abscesy v orgánoch (*Staphylococcus*, *Kebsiella*, *Serratia*, *Aspergillus*)



Defekty komplementu

KOMPLEMENT

Vrodené

- Deficiencie C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 a mannan-viažuceho lektínu → zvyčajne sú dedičné; najbežnejšie AR
- Deficiencia properdínu → ChX

Získané

- Konzumpčné - nadmerná spotreba
- Porucha syntézy – autoimunitne p., hypoproteinémie..

Prejavy:

- Deficiencie C1, C4 a C2 → infekcie *Strept. pneumoniae* a *Haemophilus Influenza typu b*. vyšší výskyt autoimunitných porúch (systémový lupus erythematosus), vírusy, fungi, mykobaktérie
- Deficiencia C3 → rekurentné pyogénne infekcie v ranom veku. (sinopulmonálne inf., *Strpt. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* a *S. pneumoniae*, *Saccharomyces cerevisiae*, autoimunitné sy., atypický hemolyticko-uremický syndróm, membranoproliferatívne glomerulonefritída,
- Deficiencie neskej spoločnej dráhy (C5, C6, C7, C8 a C9) → zvýšený výskyt infekcií *Neisseria*, vrátane *Neisseria meningitidis* a *Neisseria gonorrhoeae*.
- Deficiencia properdínu v skorej alternatívnej dráhe → rekurentná infekcia *Neisseria*.
- Deficiencia mannan-viažuceho lektínu (MBL) → zvýšenou frekvenciou pyogénnych infekcií a sepsy (najmä u detí a novorodencov, keď adaptívny imunitný systém ešte nedozrel).

Mechanizmy: 1. Nedostatočná opsonizácia - defekty C3b / C3bi 2. Defects in Cell Lysis, 3. Immunokomplexnové och. (SLS, systemic lupus erythematosus, antifosfolipidový sy.). arteriálna trombóza

Complement Deficiencies	
Complement proteins	Deficiency-associated manifestations
C1-C4	SLE, pyogenic infections (e.g., pneumococcal sepsis)
C3, FH, F1	Pyogenic infections, glomerulonephritis
C8	Infections, especially by <i>Neisseria</i> spp. (gonococci, meningococci); sclerodactyly
CR3, CR4, LFA-1	Gingivitis, delayed decudation of the umbilical cord, recurrent sepsis