**Imunitní systém**

**1) Přirozená imunita -** antigenně nespecifická, přirozená.

* Buněčná - NK buňky, makrofágy, fagocyty
* Humorální - interferony, komplement

**2) Specifická imunita** - získaná

* Buněčná: T-lymfocyty
* Humorální: B-lymfocyty - protilátky

**APC (antigen prezentující buňka,** např. dendritické buňky, makrofágy, B-lymfocyty ) - rozeznají cizorodou buňku dle absence HLA I ([MHC I](https://www.wikiskripta.eu/w/MHC)) a fagocytují ji, následně vystaví na povrch její [antigeny](https://www.wikiskripta.eu/w/Antigen) zabudované do molekulární kapsy individuálně specifických proteinů HLA I a HLA II (MHC). Na APC buňky se váže naivní T-lymfocyt nebo efektorová buňka.

**MHC (Major Histocompatibility Complex)** = genetický systém, který je primárně zodpovědný za rozpoznání vlastního od cizorodého. U člověka je hlavním histokompatibilním systémem komplex **HLA (Human Leukocyte Antigen)** – rozsáhlý komplex [genů](https://www.wikiskripta.eu/w/Gen), které determinují povrchové molekuly ([antigeny](https://www.wikiskripta.eu/w/Antigen)) umístěné v plazmatické membráně buněk.

[**B-lymfocyty**](https://www.wikiskripta.eu/w/B-lymfocyty) rozpoznávají nativní antigen a dostávají kostimulaci od T-lymfocytů. Tvoří protilátky - slouží jako [opsonizace](https://www.wikiskripta.eu/w/Opsonizace) a [fagocytóza](https://www.wikiskripta.eu/w/Fagocyt%C3%B3za). Spolupracují s buňkami [přirozené imunity](https://www.wikiskripta.eu/w/P%C5%99irozen%C3%A1_imunita). Pomáhají jim vyhledat a určit cíl ke zničení.

**T-lymfocyty**

- [T-lymfocyty](https://www.wikiskripta.eu/w/T-lymfocyty) rozpoznávají jen lineární peptidové fragmenty zpracované a prezentované [antigen prezentujícími buňkami](https://www.wikiskripta.eu/w/Antigen_prezentuj%C3%ADc%C3%AD_bu%C5%88ky) (APC – Antigen-Presenting Cell), a to zejména [dendritickými buňkami](https://www.wikiskripta.eu/w/Dendritick%C3%A9_bu%C5%88ky) za přítomnosti kostimulačních signálů. Pomáhají buňkám nespecifické imunity v zabíjení patogenů.

- Prekurzory z krvetvorných tkání (především kostní dřeň) do thymu již prenatálně. V thymu probíhá selekce - buňky epitelu předkládají nezralým lymfocytům antigeny. Přežijí jen ty T-lymfocyty, které jsou schopni rozeznat HLA vlastního těla. Nereagující nebo příliš agresivní buňky jsou zničeny (asi 95 %) a ostatní vstupují do [krve](https://www.wikiskripta.eu/w/Krev), posléze jsou dopraveny do [sekundárních lymfatických orgánů](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Sekund%C3%A1rn%C3%AD_lymfatick%C3%A9_org%C3%A1ny&action=edit&redlink=1), kde se setkávají se svými specifickými antigeny. Tím dochází k jejich aktivaci.

**T helperské**

- CD4+, produkují mnohé [cytokiny](https://www.wikiskripta.eu/w/Cytokiny). Reagují na antigeny předkládané na [APCs](https://www.wikiskripta.eu/w/APCs) v souvislosti s [HLA II. třídy](https://www.wikiskripta.eu/w/HLA). Zahajují specifickou imunitní odpověď.

 **- Th1** - podporují buněčnou část imunyty (makrofágy, T-cytotoxické)

 **- Th2** - podporují protilátkovou odpověď (B-Lymfocyty a tvorba protilátek)

**T cytotoxické**

- CD8+, schopné donutit buňku k [apoptóze](https://www.wikiskripta.eu/w/Apopt%C3%B3za), popřípadě ji přímo zničí za pomoci [cytotoxických mechanismů](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Cytotoxick%C3%A9_mechanismy&action=edit&redlink=1). Reagují na HLA I. třídy. Kontrolují stav buněk v organismu (protinádorová imunita).

**T supresorové**

**Natural killers** - jsou schopni zničit i bez předchozího setkání s [antigenem](https://www.wikiskripta.eu/w/Antigen) (to se uplatňuje u [novorozenců](https://www.wikiskripta.eu/w/Novorozenec)).

**Nemoci z poruchy funkce imunity**

1) Imunodeficience

2) Alergie

3) Autoimunitní onemocnění

4) Nádorové choroby - porucha imunitního dohledu.

**Imunodeficience**

- V užším slova smyslu poruchy imunitního systému vedoucí k náchylnosti k infekcím.

- V širším slova smyslu jakákoliv porucha mechanismu imunity, která může vést ke klinickému obrazu imunodeficience, nebo také k autoimunitním onemocnění, k nádorovým chorobám a nebo může být zcela asymptomatická.

**Dělení dle postižené složky**

**1) Protilátkové imunodeficience**

**2) Poruchy T-lymfocytů**

**3) Smíšené poruchy**

**4) Poruchy fagocytujících buněk**

**5) Deficit komplementového systému**

**Dělení a etiologie**

**1) Primární imunodeficience** - vrozená porucha imunitního systému

* Poruchy na genové úrovní projevující se již v dětském věku.

**2) Sekundární imunodeficience** - komplikace jiného onemocnění.

* Choroby postihující buňky imunitního systému (např. lymfoproliferativní onemocnění, lymfotropní infekce).
* Postižení kostní dřeně (ozáření, léky a toxické látky, infiltrace kostní dřeně nádorovými buňkami atd.)
* Odstranění některých důležitých lymfatických orgánů (např. splenektomie)
* Léčebné postupy (imunosuprese, cytostatika, chirurgické zákroky)
* Metabolické a další choroby (malnutrice, diabetes, urémie, polytraumata, nádorové onemocnění atd.)

**Anamnéza a klinický obraz**

- Rodinná anamnéza u primární imunodeficiencí. Pátrat po vyvolávájícím onemocnění při sekundární imunodeficienci.

**- Náchylnost k infekcím -** hlavně myslet při prolongovaných, komplikovaných a recidivujících infekcích. Dále nález oportunních mikroorganismů, nebo generalizované herpetické infekce (CMV, EBV, HSV). Postižení CNS - abscesy, meningitidy, encefalitidy.

 - Porucha protilátkové imunity - náchylnost k infekcím opouzdřenými mikroby.

- Kombinovaná imunodeficience - náchylnost k infekcím viry, plísněmi a oportunními mikroorganismy.

- Porucha fagocytujících buněk - infekce stafylokokem, aspergilem, kandidami a pseudomonádami.

- Poruchy složek komplementu - pyogenní infekce, hlavně kmeny Neisseria.

- Neprospívání a růstová retardace u dětí, váhový úbytek u dospělých.

- Postižení sliznice a kůže - ekzémy, pyodermie ev. flegmóny, soor atd.

- Chronické průjmy, hepatosplenomegalie

- Uzlinový syndrom

**Diagnostika**

1) KO + dif. rozpočet leukocytů, ELFO (např.chybění gamafrakce - hypogamaglobulinémie).

2) Humorální imunodeficience - koncentrace imunoglobulinů a jejich podtřít v séru. Funkční test je stanovení protilátek po očkování.

3) Buněčná imunita - vyšetření subpopulací lymfocytů. Funkční test je test schopnosti proliferace lymfocytů n stimulaci nespecifickými mitogeny a specifickými antigeny.

4) Fagocytující buňky - funkční test pomocí baktericidních testů a vyšetřením schopnosti produkovat kyslíkové radikály.

**Terapie**

- Transplantace kmenových hematopoetických buněk.

- Substituční terapie intravenózními imunoglobuliny.

- U granulocytopenií a agranulocytóz - cytokiny stimulující kmenové prekurzory granulocytů (G-CSF)

- Léčba symptomatická - léčebné i preventivní podávání ATB, antimykotik a ev. antivirotik.

- Imunomodulační a imunomodulační preparáty.

- U sekundárních imunodeficiencích je léčba základního onemocnění.

**Primární imunodeficience**

**1) Protilátková imunodeficience** - hypogamaglobulinémie - snížení všech tříd imunoglobulinu, dysimunoglobulinémie - snížena poze některá třída.

**Selektivní deficit IgA**

- Nejčastější porucha imunity. Výskyt 1/600 až 1/1000.

- Od klinicky němých po časté recidivující infekty HCD. Nejvýraznější obtíže jsou v dětství.

**Brutonova agamaglobulinémie**

- Genově vázaný na chromozom X, projevuje se opakovanými bronchitidami a bronchipneumoniemi s komlikacemi v podobě vzniku bronchiektázií, dále sinusitidy a otitidy.

- Laboratorně nízké všech hladiny imunoglobulinů.

- Terapie - substituční terapie intravenózními imunoglobuliny.

**Běžná variabilní imunodeficience - CVID (Common Variable Immunodeficiency)**

- 5-10/1000 000, projevuje se mezi 20. + 30. rokem života.

- Zpočátku normální produkce imunoglobulinu, postupně její útlum, klinicky se projevuje jako Brutonova agamaglobulinémie, navíc projevy autoimunitních onemocnění (autoimunitní trombocytopenická purpura, chronická atrofická gastritida s perniciózní anémií) a dále výskyt granulomů.

- Laboratorní nález - sníženy jsou vždy IgG a IgA, zatímco IgM může být u některých pacientů normální.

- Terapie - intravenózní substituční podávání imunoglobulinů.

**Sekundární Imunodeficience**

**1) Sekundární protilátková imunodeficience**

* Ztráty imunoglobulinů při postižení ledvin (dle velikosti nejdříve IgG - tedy v plazmě hypogamaglobulinémie IgG), většinou není imunodeficit
* Ztráty imunoglobulinů do GIT - např. Menetrierova choroba - pseudotumorózní hypertrofie žaludku se ztrátami proteinů do GIT), nebo střevní lymfangiektázie - proporcionální ztráta všech imunoglobulinů
* Lymfomy zejména řady B, CLL a mnohočetný myelom (vysoká hladina paraproteinu, hladina ostatních protilátek je snížena).
* Terapie zlatem (revmatoidní artritida).

**2) Získané granulocytopenie**

* Aplastická anémie, pancytopenie, terapie cytostatiky, může být i idiopatická.
* Klinický obraz - časté bronchopneumonie, nekrotizující procesy v dutině ústní, nekrotické procesy v okolí konečníku a genitálií.
* Terapie - léčba základního onemocnění, ATB, myelopoetické cytokiny (G-CSF), ev. granulocytární náplavy, pacient má být umístěn do sterilního postředí.

**3) Imunodeficit po splenektomii**

* Porucha buněčné i protilátkové imunity.
* Komplikace jsou infekce pneumokokem, hlavně pneumokoková sepse, meningitida.
* Pacienty po nebo lépe před splenektomií očkovat proti Str. pneumoniae, Hemofilus influenzae, Neisseria meningitidis.

**HIV**

- Virus HIV (Human Immunodeficiency Virus) 1, 2 je retrovirus. Obsahuje reverzní transkriptázu, která přepisuje RNA viru do DNA, která je posléze integrována do chromozomální DNA hostitelské buňky. Po určité době latence se přepisuje zpět DNA do RNA (transaktivace) a vytvoří se virové partikule, které mohou infikovat další buňky.

- HIV infikuje pomocné T lymfocyty CD4+ a makrofágy. dochází ke snížení počtu a poruše funkce lymfocytů. Makrofágy jsou hlavním rezervoárem viru.

Přenos - krví a krevními deriváty, pohlavním stykem, transplacentárně a mateřským mlékem.

**Klinický obraz - 4 stádia**

**1) Akutní infekce HIV**

- Za 3-12 týdnů od infekce, klinický obraz pouze u části pacientů - únava, horečka, myalgie, artralgie, lymfadenopatie, může být i aseptická meningitida.

- Laboratorní potvrzení je PCR (kvantifikace virové RNA), protilátky se objevují za 4-8 týdnů po infekci

**2) Stádium latence**

* Asymptomatické období, trvá několik let.
* Již patrný pokles CD4+ T lymfocytů, přítomny protilátky, virová RNA nemusí být přítomna.

**3) Stádium perzistující generalizované lymfadenopatie**

* Postupně se objevují další příznaky - průjmy, hubnutí, noční poty, ústní kandidóza, febrilie.
* Koinfekce v dutině ústní s EBV - vlasatá leukoplakie.
* V krvi nadále pokles CD4+ T lymfocytů, objevuje se hypergamaglobulinémie, stoupá hladina beta-2-mikroglobulinu.

**4) AIDS**

* Objevují se typické infekce oportunními patogeny
	+ Pneumocystová pneumonie
	+ Kryptokokóza
	+ Toxoplazmóza mozku
	+ Cytomegalová retinitida
	+ Kryptosporidióza
	+ Atypické mykobakteriózy
* Malignity
	+ Kaposiho sarkom
	+ Primární lymfom mozku
	+ Generalizované non-Hodgkinově lymfomy
* Postižení nervové soustavy - HIV encefalopatie

**Terapie**

- Kombinace inhibitorů reverzní transkriptázy a virové proteázy (tato kombinace se nazývá HAART - Highly Active Antiretroviral Therapy). Indikace se řídí hodnotami kopií virové RNA v krvi a CD4+ T lymfocytů. Prodlužuje asymptomatické období a zlepšuje kvalitu života.