

IMUNOPATOLOGICKÉ PROJEVY A NÁSLEDKY INFEKČNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Simona Arientová

Klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK

ÚVOD:

na vzniku se uplatňuje řada faktorů:

- ⊙ vlastnosti mikroorganismu
- ⊙ genetické dispozice konkrétního člověka
- ⊙ aktuální vyladění imunitního systému
- ⊙ místo, kde zánětlivá reakce probíhá

patogeneticky:

- ⊙ se uplatňují různé spouštěcí mechanismy
- ⊙ molekulární mimikry s tvorbou protilátek proti vlastním antigenům
- ⊙ superantigeny u syndromu toxického šoku, ...

ÚVOD:

- ◉ syndrom Guillain-Barré
- ◉ Kawasakiho syndrom
- ◉ erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom
- ◉ erythema nodosum
- ◉ HUS
- ◉ revmatická horečka
- ◉ postreptokoková glomerulonefritida

SYNDROM GUILLAIN-BARRÉ

- ◉ syndrom polyradikuloneuritidy
- ◉ je způsoben zánětlivou demyelinizací periferních nervů

často následuje po akutní bakteriální či virové infekci:

- ◉ *Campylobacter jejuni* (32 %)
 - ◉ CMV (13 %)
 - ◉ EBV (10 %)
 - ◉ *Mycoplasma pneumoniae* (5 %)
-
- ◉ byl však popsán i v souvislosti s neinfekčními chorobami (SLE, sarkoidóza, Hodgkinova ch.)

SYNDROM GUILLAIN-BARRÉ

- ◉ **příčinou** je zřejmě zkřížená buněčná nebo humorální imunitní reakce proti infekčnímu agens, jež je současně namířená i proti nervové tkáni
- ◉ k tomuto jevu dochází nejspíše v důsledku přítomnosti stejné antigenní determinanty, kterou sdílejí patogen i nervová tkáň
- ◉ tento mechanismus zkřížené imunitní reakce = **molekulární mimikry**
- ◉ **dále** - v důsledku přímého poškození nervové tkáně infekčním agens nebo zánětlivou reakcí v okolí - jsou obnaženy antigenní determinanty, které imunitní systém rozpozná jako cizí

SYNDROM GUILLAIN-BARRÉ

- ⦿ **výskyt** - 2/100 000 obyvatel ročně
- ⦿ častější výskyt v **adolescentním věku**
- ⦿ dále pak u starých jedinců (zřejmě v důsledku poklesu supresorických imunitních funkcí)

histopatologicky:

- ⦿ perivaskulární infiltráty z mononukleárních buněk se segmentální demyelinizací periferních nervů
- ⦿ může dojít až k destrukci nervových axonů

SYNDROM GUILLAIN-BARRÉ

klinický obraz:

- ◉ často předchází **respirační či GIT infekce**
- ◉ vzácně se vyvine po očkování
- ◉ po akutním infekčním onemocnění charakteristicky následuje **bezpříznakové období** (2-3 týdny) - poté rozvoj G-Bsy
- ◉ přechodné parestezie na prstech nohou
- ◉ rychle progredující slabost DKK - chabé parézy
- ◉ hlavní příznak - **poruchy chůze**
- ◉ u části pacientů dochází k **progresi** - inkontinence moči, stolice
- ◉ **v nejtěžších případech** - parézy HKK, dýchacích svalů i postižení hlavových nervů

SYNDROM GUILLAIN-BARRÉ

- ◉ dominuje hypoventilace a poruchy polykání
- ◉ při **další progresi** a postižení center v prodloužené míše - závažné poruchy autonomního nervstva - vazomotorická labilita-
náhlá smrt
- ◉ u většiny pacientů dosahují neurologické příznaky **maxima rozvoje do 14 dnů**, poté je stav dny až týdny stacionární a pak onemocnění ustupuje (cca během 6 měsíců)

SYNDROM GUILLAIN-BARRÉ

diagnostika:

- ◉ likvor - **proteinocytologická disociace**
- ◉ vysoká hladina bílkoviny a normální či jen lehce zvýšený počet buněk
- ◉ při progresi choroby dochází k zvyšování hladiny bílkovin v moku (až na několik gramů/l)
- ◉ **EMG** - poruchy vedení nervového vzruchu
- ◉ **EP** - snížené hodnoty

dif. dg.:

- ◉ transverzální myelitida, útlak míchy, myasthenia gravis a další neuropatie

SYNDROM GUILLAIN-BARRÉ

terapie:

- ⊙ základní léčba - plazmaferéza
- ⊙ popřípadě - podávání vysokých dávek imunoglobulinů (bezpečnější, mnohem dražší)
- ⊙ monitorace dechových funkcí, saturace krve O₂, poruch polykání

prognóza:

- ⊙ k úpravě paréz dochází pomalu (6-9 měsíců)
- ⊙ až u 90 % se plně obnoví motorická aktivita
- ⊙ smrtnost - 5-10 %

KAWASAKIHO SYNDROM

- ◉ mukokutánní lymfonodulární syndrom
- ◉ vaskulitida postihující převážně děti do 5ti let
- ◉ největší výskyt - ve věku 1-2 let
- ◉ příčina není přesně známa
- ◉ předpokládá se, že významnou úlohu hrají bakteriální toxiny
- ◉ výskyt - 10/100 000 dětí do 5ti let ročně
- ◉ histopatologie - maximum změn na koronárních artériích - postižení různého rozsahu

KAWASAKIHO SYNDROM

klinický obraz:

- ◉ horečka, neklid, dráždivost
- ◉ rudý **exanthém** na rukou a nohou („rukavice a ponožky“) + bolestivost a otoky
- ◉ bledě růžový makulózní exantém na trupu
- ◉ **postižení sliznic** - malinový jazyk, rudý exantém v DÚ, rudé rty, fissury ústních koutků
- ◉ bilaterální **konjunktivitida**
- ◉ za 1-2 týdny od začátku onemocnění - dominující **krční lymfadenitida**, přetrvává konjunktivitida, dráždivost a anorexie

KAWASAKIHO SYNDROM

klinický obraz:

- ◉ dále - **olupování kůže**, artralgie a artritidy
- ◉ na nehtech mohou být příčné rýhy (Beauovy linie)
- ◉ ve 2-3 týdny - mohou rozvíjet - arteritidy koronárních tepen s následně vzniklými **aneuryzmaty** - často vedou k ischemii myokardu
- ◉ **další komplikací** - aseptická meningitida, hydroops žlučníku, mukokéla MM, hepatitidy, myokarditida, perikarditida
- ◉ rekonvalescentní stádium - **6-10 týdnů**

KAWASAKIHO SYNDROM

základní kritéria:

- ◉ horečka > 5 dní
- ◉ polymorfní makulopapulózní exantém
- ◉ akrální změny - edém, zarudnutí dlaní, plosek (na začátku), deskvamace (rekonvalescence)
- ◉ serózní konjunktivitida bilaterální
- ◉ změny v dutině ústní - rudé sliznice, malinový jazyk, ragády rtů
- ◉ krční lymfadenitida

KAWASAKIHO SYNDROM

diagnostika:

- ⊙ na základě předchozích klinických příznaků
- ⊙ ↑FW, střední leukocytóza, normochromní anémie,
↑ JT, ↑ ALP
- ⊙ u 75 % dětí - sterilní pyurie
- ⊙ ve 2. týdnu - trombocytóza
- ⊙ ECHO, EKG

dif.dg.:

- ⊙ streptokoková angína, spála, sepse, rubeola, spalničky, meningokokcémie,, STS, léková alergie, Stevens-Johnson syndrom,...

KAWASAKIHO SYNDROM

terapie:

- imunoglobuliny
- ASA - dlouhodobě

prognóza:

- smrtnost 1-2 %, pokud není léčba zahájena včas (do 1 týdne) je mnohonásobně vyšší
- nejčastěji infarkt myokardu způsobený trombózou koronární artérie
- k úmrtí dochází většinou v ranné rekonvalescenci
- ovšem třeba i za několik měsíců dokonce let po onemocnění
- naprostá většina aneuryzmat vzniklých v akutní fázi se upraví ad integrum

ERYTHEMA MULTIFORME, STEVENS-JOHNSON SYNDROM, LYELLŮV SYNDROM

Erythema multiforme:

- ◉ kožní onemocnění
- ◉ postihuje především děti a dospívající
- ◉ většinou předchází infekce - mykoplazmová, herpetická nebo streptokoková
- ◉ u dospělých - převážně poléková reakce - aminoPNC

Stevens-Johnson syndrom:

- ◉ postihuje navíc sliznice
- ◉ ectodermolysis pluriorificialis

Lyellův syndrom:

- ◉ nejzávažnější varianta - toxická epidermální nekrolýza (TEN)
- ◉ postižení kůže > 30 % tělesného povrchu

ERYTHEMA MULTIFORME, STEVENS-JOHNSON SYNDROM, LYELLŮV SYNDROM

patogeneze:

- ⊙ nepřiměřená imunitní reakce aktivovaná infekcí nebo léčbou
- ⊙ dochází k ukládání imunoglobulinů a složek komplementu na BM pod lamina densa epidermis

kožní léze jsou charakteristické:

- ⊙ edémem
- ⊙ nekrózou epidermis
- ⊙ dilatací a zánětlivou infiltrací subepidermálních cév

ERYTHEMA MULTIFORME, STEVENS-JOHNSON SYNDROM, LYELLŮV SYNDROM

klinický obraz:

- ⊙ začátek náhlý - horečka
- ⊙ EM - makulo-papulózní exantém s edematózním středem a zarudlým lemem (irisovité formy) - nejprve trup, obličej - končetiny, artralgie

ERYTHEMA MULTIFORME, STEVENS-JOHNSON SYNDROM, LYELLŮV SYNDROM

klinický obraz:

- ◉ při S-Jsy - postižení sliznic, výskyt puchýřů, i hemoragické změny - NEJ - rty, genitál, anální otvor, spojivky

- ◉ TEN - rozsáhlé postižení, kůže - vzhled popálenin, odlučování velkých ploch,
- ◉ celková alterace stavu - vědomí
- ◉ těžká konjunktivitida
- ◉ glomerulonefritida
- ◉ pneumonie i hepatitida

ERYTHEMA MULTIFORME, STEVENS-JOHNSON SYNDROM, LYELLŮV SYNDROM

diagnostika:

- ◉ klinické příznaky
- ◉ detekce herpetických virů ze stěrů

dif.dg.:

- ◉ alergické reakce, STS, Kawasakiho syndrom,...

terapie:

- ◉ u herpetické infekce - aciclovir
- ◉ závažné průběhy - kortikoidy, imunoglobuliny, symptomatická terapie
- ◉ CAVE - bakteriální superinfekce

prognóza:

- ◉ EM - většinou spontánně ustoupí do 2-6 týdnů
- ◉ S-Jsy - smrtnost 1-5; TEN - 30-40 % - riziko sekundární sepse

ERYTHEMA NODOSUM

- ◉ bolestivé onemocnění postihující **podkožní tuk**
- ◉ idiopatická nemoc objevující se nejčastěji po **infekčním onemocnění**

infekce	příklady
virové	VHB, VHC, HIV, HSV, EBV, varicela, spalničky
bakteriální	salmonela, yersinie, TBC, streptokoky, kampylobacter
mykotické	aspergilus, kryptokok, blastomykóza, histoplazmóza
parazitární	askarióza, giardióza, toxoplasmóza

- ◉ patologická imunitní odpověď charakteru opožděné přecitlivělosti (**hypersensitivní reakce IV. stupně**)

ERYTHEMA NODOSUM

klinický obraz:

- ◉ tvorba bolestivých, tuhých nodulárních uzlů v podkoží + nad uzly zarudlá kůže
- ◉ velikost nejčastěji - 2-5cm
- ◉ nejčastěji - symetricky nad extenzory DK - bérce, stehna, méně často - předloktí
- ◉ celková alterace nebývá přítomna

ERYTHEMA NODOSUM

diagnostika:

- ⊙ **anamnéza + klinika** - streptokoková infekce, salmonelóza, yersinióza, lues, TBC

terapie:

- ⊙ **dle vyvolávající příčiny** - při dosud probíhající streptokokové či salmonelové infekci - ATB
- ⊙ jinak lokálně antiflogistika, klidový režim

prognóza:

- ⊙ většinou spontánní ústup během několika týdnů

HEMOLYTICKO-UREMICKÝ SYNDROM

- ⊙ výskyt - převážně v **dětském věku**
- ⊙ návaznost na **průjmové onemocnění**
- ⊙ příčina - **mikroangiopatie** - především cévy ledvin
- ⊙ **toxiny** - E.coli nebo Shigella dysenterie -
verotoxin (VT) - (shigatoxin)
- ⊙ VTEC (sérotyp O157:H7) - onemocní jen 5 % dětí
- ⊙ hlavním podkladem - **hemolýza + mikroangiopatie**
- trombózy drobných cév - ischemie - ledviny,
tračník, mozek, oko, ...

HEMOLYTICKO-UREMICKÝ SYNDROM

klinický obraz:

- ◉ nejčastěji - děti 3-9 měsíců
- ◉ vzácněji děti do 5ti let, senioři
- ◉ rozvoj - 2-14 dnů po začátku onemocnění hemoragické gastroenteritidy
- ◉ u kojenců - náhlý začátek (1-3 dny), patrné známky iritace CNS (křeče), příznaky anémie (bledost, tachykardie), hypertenze, anurie
- ◉ otoky - obličej, končetiny
- ◉ horečka mnohdy není vyjádřena

HEMOLYTICKO-UREMICKÝ SYNDROM

diagnostika:

- ⊙ ↑ urea, kreatinin, nekonjugovaný bilirubin
- ⊙ známky MAC, hemolytické anémie, trombocytopenie, anizocytóza,...
- ⊙ proteinurie, hematurie
- ⊙ průkaz VTEC - kultivace + sérotypizace

dif.dg.:

- ⊙ poškození ledvin z dehydratace při průjmu, sepsi, intoxikaci, SLE, trombóza renálních žil

HEMOLYTICKO-UREMICKÝ SYNDROM

terapie:

- ⊙ ARO, JIP - podpora renálních funkcí - hemodialýza, peritoneální dialýza
- ⊙ **CAVE** - nepoužívat antimotilika (prodlužují působení toxinu ve střevě)
- ⊙ **ATB nejsou indikována**

prognóza:

- ⊙ při účinné symptomatické terapii - **dobrá** - až 90 % dětí se zcela uzdraví
- ⊙ úmrtí - nejčastěji na **komplikace CNS**
- ⊙ trvalé následky má až 25 % pacientů (hypertenze, proteinurie, renální insuficience)

STREPTOKOKOVÉ POZDNÍ KOMPLIKACE

- ◉ revmatická horečka x akutní glomerulonefritida

	RH	akutní GN
původce	opouzdřené kmeny <i>S. pyogenes</i> sk. A	nefritogenní kmeny <i>S. pyogenes</i>
vyvolávající infekce	farynx	farynx + kůže
patogeneze	molekulární mimikry	imunokomplexy
hlavní klinické projevy	horečka, artralgie, slabost, dušnost, chorea	hematurie, otoky
rozvoj příznaků	2-4 týdny	2-4 týdny
hlavní laboratorní ukazatel	ASLO	C3, hematurie
hlavní nebezpečí	kardiální selhání	renální selhání
dlouhodobá ATB profylaxe	ANO	NE

REVMATICKÁ HOREČKA

systemové onemocnění postihující především:

- ⊙ srdeční sval, klouby a CNS
- ⊙ **příčina** - zkřížená imunitní odpověď proti některým antigenům pyogenního streptokoka (M protein), které mají antigeny shodné s některými lidskými - **molekulární mimikry**
- ⊙ recidivující infekce **streptokoky A** (C,G)
- ⊙ incidence - v rozvinutých zemích - <5/1million/rok
- ⊙ v rozvojových zemích - 100/100.000/rok
- ⊙ **v postižených tkání** - perivaskulární granulomy (Aschoffova tělíska) + fibrinoidně-nekrotický rozpad vaziva

REVMATICKÁ HOREČKA

klinický obraz:

- ◉ nejčastěji - onemocnění dětí **5-9 let**
- ◉ **2-3 týdny** po streptokokové infekci HCD
- ◉ vysoká **horečka**, zchvácenost, bolesti a otoky kloubů (60 % pacientů), dušnost, palpitace (50 %)
- ◉ migrující **artritida** - postižení velkých kloubů
- ◉ revmatická **karditida** - myo-endo-peri-karditida
- ◉ podkožní uzlíky
- ◉ **chorea minor** - trhavé, nekoordinované pohyby obličeje a trupu
- ◉ **exanthema marginatum** - prchavá, růžová vyrážka

REVMATICKÁ HOREČKA

Jonesova kritéria:

- přítomnost 2 velkých a 2 malých příznaků

velké příznaky	malé příznaky
karditida	horečka
polyartritida	artralgie
podkožní uzlíky	prodloužení PR intervalu na EKG
Sydenhamova chorea	zvýšená FW a/nebo CRP
erythema marginatum	RH v anamnéze

REVMATICKÁ HOREČKA

diagnostika:

- ⊙ ↑FW, CRP, leukocytóza, ASLO
- ⊙ kultivace - výtěr z krku
- ⊙ EKG, ECHO, punktát z kolene

terapie:

- ⊙ ASA
- ⊙ kortikosteroidy (karditida)
- ⊙ při potvrzení aktivní streptokokové infekce - ATB

REVMATICKÁ HOREČKA

profylaxe:

- ◉ **primární** - terapie každé streptokokové infekce
 - ATB alespoň 10 dnů
- ◉ **sekundární** - po prodělané RH - penicilinizace

prognóza:

- ◉ většinou **příznivá prognóza**
- ◉ trvání cca 3 měsíce
- ◉ úmrtí - myokarditida + srdeční selhání
- ◉ komplikace - **chlopenní vady**

POSTREPTOKOKOVÁ GLOMERULONEFRITIDA

- ⊙ imunokomplexové poškození glomerulů - způsobuje porucha funkce ledvin
- ⊙ nefritogenní kmeny streptokoky sk. A
- ⊙ infekce HDC nebo kožní infekce
- ⊙ známky proliferace endotelových, mesangiálních i epitelových buněk
- ⊙ neutrofilní infiltrace a IK v BM glomerulů

POSTREPTOKOKOVÁ GLOMERULONEFRITIDA

klinický obraz:

- ⊙ nejčastěji děti 1-5 let
- ⊙ většinou 10-14 dní po streptokokové infekci
- ⊙ náhlý začátek
- ⊙ makroskopická hematurie, otoky víček, tváří, nohou, hypertenze

diagnostika:

- ⊙ pokles C3 složky komplementu v krvi
- ⊙ erytrocyturie, proteinurie, válce
- ⊙ renální insuficience - ↑ urea, kreatinin, oligurie

POSTREPTOKOKOVÁ GLOMERULONEFRITIDA

terapie:

- ◉ důsledná eradikace streptokokové infekce - **ATB 10 dnů**
- ◉ **není nutná** sekundární profylaxe
- ◉ pravděpodobnost reinfekce nefritogenním kmenem - je mnohem menší než pravděpodobnost NÚ z ATB terapie
- ◉ **symptomatická terapie** - otoky, hypertenze,...

prognóza:

- ◉ **dobrá prognóza** - mohou přetrvávat dlouhodobé či trvalé poškození ledvin - nutná dispenzarizace u nefrologa

DĚKUJI ZA POZORNOST 😊