

Imunopatologická onemocnění respiračního ústrojí

Plíce jsou extrémně komplikovaný orgán, který se účastní první odezvy organismu na inhalované antigeny, infekční agens a dráždivé látky. Na patogenezi plicních onemocnění se mohou podílet různé mechanismy včetně zapojení imunitního systému s následnou zánětovou reakcí postihující dýchací cesty, plicní parenchym, nebo obojí.

Příčiny plicních onemocnění zprostředkovaných imunologickými reakcemi jsou velmi různorodé (infekční, neinfekční, idiopatické) a výsledné patologické stavy značně odlišné. Klasifikace jednotlivých klinických jednotek je obtížná, často se používá dělení podle převažujícího typu imunitní odpovědi organismu na ty, kde převažuje odpověď nespecifická, včetně aktivace komplementu a přítomnosti polymorfonukleárních leukocytů, a na kategorii nemocí souvisejících se specifickou imunitní odpovědí zprostředkovanou T-lymfocyty a jejich produkovanými působky (Th1, Th2-lymfocyty, eozinofily, tvorba granulomů, indukce autoprotilátek – tab. 1).

Podrobnější údaje o klinických projevech a terapii jednotlivých onemocnění přesahují rozsah tohoto sdělení, podobně jako popis postižení plic při autoimunitních systémových stavech.

Onemocnění zprostředkovaná převážně nespecifickou imunitní odpovědí

Komunitně získaná pneumonie. Příčinou pneumonie je inhalace antigenů infekčního původu (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, atypické patogeny, např. *Mycoplasma pneumoniae*, některé viry). Zánětové odpovědi se zúčastňují neutrofilní leukocyty, komplement a makrofágy. Na obraně se podílejí i beta-defenziny, které produkují epitelální buňky. Jedná se o malé kationické peptidy, které mají přímé baktericidní vlastnosti a jsou chemoatraktivní pro dendritické buňky a T-lymfocyty (mohou tedy aktivovat i specifickou složku imunitní odpovědi).

Na nespecifické odpovědi se podílejí i molekuly tvořící Toll-like receptory na buňkách zúčastňujících se nespecifické imunitní odpovědi. Do současnosti je známo 10 typů receptorů a jejich úlohou je kooperace v identifikaci bakteriálních, popř. virových antigenů.

Vystupňování zánětové odpovědi se projevuje typickými patologicko-anatomickými změnami, které jsou příčinou zná-

mých klinických projevů (teplota, produktivní kašel, pleurální bolest apod.) a příznaků (např. poslechový nález na hrudníku, rtg nález).

Syndrom akutní dechové tísně (ARDS) je výsledkem nekontrolované systémové zánětové odpovědi organismu nemocných, kteří trpí nejrůznějšími závažnými i mimoplicními onemocněními, a velmi často provází septické stavy. V bronchoalveolární laváži (BAL) jsou prokazované především neutrofilny a specifické chemotaktické faktory pro neutrofilny, především interleukin 8 (IL-8). Ve zvýšené míře se vyskytuje i transformující růstový faktor beta (TGF-beta) s IL-2 a IL-6. V alveolárních makrofázích je významně aktivovaný prozánětový transkripční faktor – nukleární faktor kappa B (NF kappa B). TGF-beta bývá dáván do souvislosti s permeabilitou a poškozením fibrinolýzy.

ARDS představuje život ohrožující stav a mechanismy, které přispívají k jeho vývoji, nejsou zcela jasné. Zvažuje se účinek cirkulujících surfaktantových proteinů a von Willebrandova faktoru, které se uvolňují při poruše celistvosti epitelu dýchacích cest cévního endotelu. V popředí klinického nálezu je akutně vzniklá dušnost, tachypnoe, tachykardie a těžká hypoxemie. Diagnostika a léčba patří na oddělení anesteziologicko-resuscitační.

Postižení plic vyvolaná neinfekčními agens. Inhalace prachu obsahujícího organické toxické látky způsobuje toxickou alveolitidu, která se vyvíjí během 12 hodin po expozici. Dále vyjmenované patologické stavy se řadí mezi toxikózy nebo tzv. toxické syndromy z inhalace organického prachu. Nejedná se o formy hypersenzitivní pneumonitidy, i když symptomy mohou být podobné. Klinické příznaky jsou podobné chřipce a v poslechovém nálezu převažují krepitace.

K plicní mykotoxikóze dochází v případech masivní inhalace mikrobiálních produktů a endotoxinů z hnilého sena. Nejedná se o hypersenzitivní pneumonitidu, příčiny jsou dávány do souvislosti jen s pracovním prostředím. Průběh onemocnění může komplikovat ARDS.

na buňky 1. typu (Tc1), poměr CD4+/CD8+ je nízký. Hlavními mediátory zapojenými do patogeneze tkáňového zánětu jsou chemokiny pro neutrofile IL-8, leukotrien (LT) B4, IL-1 a regulační cytokiny buněk Tc1, např. INF-gama. Z dalších zánětových elementů jsou u CHOPN nacházeny ve zvýšeném množství neutrofile a makrofágy.

Předpokládá se, že – kromě jiného – aktivované makrofágy a neutrofile uvolňují enzymy degradující extracelulární matrix, která není důležitá jen pro zachování plicní struktury, ale ovlivňuje i některé buněčné funkce, jako jsou migrace, diferenciaci a proliferace. Na patologických procesech se pravděpodobně účastní i agresivní volné kyslíkové radikály vznikající při oxidačním stresu, který probíhá ve fagocytujících buňkách.

Poslední výzkumy prokazují, že v těžkých stádiích CHOPN a při exacerbacích onemocnění způsobených virovou infekcí mohou ve sputu nemocných převažovat eozinofilní leukocyty (hlavní zánětové elementy průduškového astmatu).

Granulomatózní plicní záněty (tuberkulóza, sarkoidóza, berylióza) mohou postihovat i jiné než respirační ústrojí. Granulomy jsou tvořeny nahromaděnými T a B-lymfocyty, které jsou u tuberkulózy obklopené histiocyty a na rozdíl od ostatních nemocí propadají centrální nekróze, u sarkoidózy je lem bohatý na CD4+ a CD8+ T-lymfocyty. Granulomy vznikají jako reakce na perzistující expozici antigenu (u TBC se jedná především o antigen 85 přítomný v Mycobacteriu tuberkulózy, u sarkoidózy je antigen neznámý, berylióza je výsledkem reakce na inhalaci berylia). Inhalované antigeny jsou fagocytované alveolárními makrofágy a vedou k jejich aktivaci. Uvolněné působky (např. angiotensin konvertující enzym, 1,25-dihydroxyvitamin D3, osteopontin, TNF-alfa) indukují tvorbu granulomů a imunitní odpověď. 1,25-dihydroxyvitamin D3 indukuje hyperkalcemii charakteristickou pro granulomatózní onemocnění, zvyšuje antimikrobiální aktivitu makrofágů, ale zároveň zasahuje i do imunitní odpovědi tlumením Th1 specifické odpovědi.

Osteopontin, multifunkční glykoprotein, zasahuje do regulace chemotaxe, buněčné adhezivity a vývoje T-lymfocytů. Pokusy na myších prokázaly, že je hlavním stimulem pro vývoj CD4+Th1 subpopulace. Tyto buněčné elementy a prozánětové cytokiny IL-2, IL-12 a INF-gama jsou nutné pro tvorbu granulomů u tuberkulózy a sarkoidózy.

INF-gama, který se uvolňuje z CD4+Th1-lymfocytů (a CD8+ supresorových lymfocytů), představuje významnou část imunitní odpovědi hlavně v případech onemocnění TBC a jeho zvýšené množství detekované in vitro podporuje diagnózu této nemoci. U těžkých forem TBC se nachází zvýšené množství CD4+T-lymfocytů a zvýšený poměr CD4+/CD8+ v bronchoalveolární laváži, v periferní krvi je naopak snížené procento CD4+ a snížení poměru CD4+/CD8+ nejen pro nižší zastoupení CD4+, ale i pro zvýšení CD8+T-lymfocytů. Bylo prokázáno, že CD4+Th1-lym-

focyty potlačují replikaci mykobakteria tuberkulózy, ale za cenu podpory tvorby tuberkulomu. Procesu se zúčastňují i T-regulační buňky (CD4+CD25+), jejichž zvýšený počet je regulovaný transkripčním faktorem (FoxP3). Podobně dochází i ke zvýšené expresi receptorů na T-regulačních buňkách souvisejících se zvýšeným vývojem cytotoxických T-lymfocytů.

Zánětová plicní onemocnění zprostředkovaná Th2 odpovědí

Obecně lze říci, že zánětová plicní onemocnění zprostředkovaná Th2 imunitní odpovědí jsou charakterizována zvýšenou produkcí eozinofilních leukocytů z progenitorových buněk (CD 34+) pod řídicí funkcí interleukinů (IL-5, IL-3) a růstového faktoru pro granulocyty a makrofágy. Hlavní chemoatraktanty pro eozinofily jsou eotaxin 1, RANTES (regulated on activation, normal T-cells- expressed and secreted), faktor aktivující destičky (PAF) a LTB4. Adheze eozinofilů na endotelové buňky cév je výsledkem vazby VLA 4 (very late antigen) na povrchu eozinofilů s adhezivní molekulou 1 (ICAM-1) přítomnou na endoteliálních buňkách. VLA patří k podrodině integrinových adhezivních molekul. Zvýšenou expresi adhezivní molekuly 1 řídí interleukiny IL-4, IL-13 a TNF-alfa. Poměr prokazovaných eozinofilů v tkáni plic a krvi bývá větší než 100, což svědčí pro jejich zásadní účast na patologických plicních stavech.

Seznam onemocnění, na jejichž vzniku se podílí eozinofilie, je značný. Patří sem stavy charakterizované plicními infiltráty, tvorbou granulomů nebo postižením především dýchacích cest.

Plicní eozinofilní syndromy je souborný název pro současný náleze eozinofilie v krvi a přechodné plicní infiltrace různé etiologie. Akutně probíhající pneumonie – Löfflerův syndrom může mít příčinu v nežádoucím účinku léku, infekci parazity nebo je antigen neznámý. Při chronické formě je nutné pátrat po možnosti iatrogenního postižení (léky: nitrofurantoin, sulfonamidy, PNC, cytostatika) nebo parazitárním onemocnění (např. tropická plicní eozinofilie).

Idiopatická eozinofilní pneumonie může probíhat akutně i chronicky. Postižení jsou často atopičtí jedinci, převážně ženy. BAL obsahuje ve zvýšeném počtu lymfocyty, imunoglobulin A (IgA), IL-5 a chemokiny specifické pro eozinofily. Nutné je vyloučení kožní formy T-lymfomu, při kterém je prokazovaný Th2 cytokinový profil.

Hypereozinofilní syndrom je onemocnění nejasného původu, maligního průběhu, někdy končící i smrtí. T-lymfocyty subpopulace Th2 infiltrují vždy i mimoplicní struktury s následkem jejich poškození až destrukce. Kromě plic je postižena kůže, periferní nervy a často i myokard. Předpokládá se, že eozinofilie vzniká následkem dysregulace produkce interleukinu IL-5.

Průduškové astma je charakterizované záchvatovitou bronchiální obstrukcí, která je v klasickém průběhu plně reverzibilní buď spontánně, nebo po léčbě. Zánět dýchacích cest je prová-

Nejvýznamnějším *identifikovaným faktorem* pro

Nemoc silážníků má původ v působení oxidů dusíku uvolňujících se v obilních skladech a následným vznikem kyseliny dusičné a dusité s následným vývojem plicního edému a často i methemoglobinemii. V průběhu několika týdnů se může objevit obliterující bronchiolitida. Byzinóza se může projevit bronchokonstrikcí první den pracovního týdne po inhalaci prachu s příměsí bavlny, lnu, konopí a sisalu, při vývoji tachyfylaxe jsou projevy během týdne mírnější. Trvajícímí obtížemi pak mohou trpět pracovníci v expozici endotoxinu (při mykání bavlny) na rozdíl od kalců, v jejichž prostředí již endotoxin přítomný není.

Syndrom reaktivní dysfunkce dýchacích cest – jednorázová inhalace iritačních plynů a par ve vysoké koncentraci, většinou v průběhu průmyslových nehod, způsobuje závažné postižení respiračního systému kombinací vlivů termických a toxických (chemických). Příznaky jako dušnost, kašel a pískoty mohou, nebo nemusí být provázeny poruchou ventilačních funkcí plic. Biopsie prokazují deskvamaci epitelu, lymfocytární infiltraci v dýchacích cestách a subepiteliální fibrózu. Eozinofilní leukocyty nebývají přítomné.

World Trade Center cough je ukázkou vlivu politického dění na lidský organismus. Azbest, skleněná vlákna, olovo a aromatické sloučeniny jsou považovány za etiologické agens kašle, který se objevil u exponovaných osob (především hasičů) 24 hodin po útoku na budovy WTC v New Yorku. Většina z postižených měla normální ventilační funkce plic, ale byla přítomná nespecifická bronchiální hyperreaktivita na metacholin. Polovina hasičů s vysokou expozicí toxických látek měla syndrom reaktivní dysfunkce dýchacích cest prokazatelný ještě za 6 měsíců po tragédii.

Onemocnění zprostředkovaná převážně specifickou imunitní odpovědí

Lze je rozdělit na zánětová plicní onemocnění zprostředkovaná Th1 odpovědí a zánětová plicní onemocnění zprostředkovaná Th2 odpovědí.

Zánětová plicní onemocnění zprostředkovaná Th1 odpovědí

Hypersenzitivní pneumonitida – Onemocnění je charakterizované lymfocytární a makrofágovou alveolitidou s tvorbou drobných granulomů. Nejčastějšími původci jsou termofilní aktinomyce, jejich spóry a různé plísně. Typickým příkladem je inhalace organického prachu s přítomností termofilních aktinomycet a jejich spór z hnojícího sena (farmářská plíseň). Inhalace spór aspergila z rezervoárů vody vyvolává aspergilózu, *Thermoactinomyces* (T.) *vulgaris* a *T. candidus* (ohřáté vodní zdroje a zvlhčovače) plíce při klimatizaci, pěstitelé cukrové třtiny se setkávají s bagasózou vyvolanou *T. sacharis*. Aviární proteiny jsou původci pneumonitity chovatelů ptáků. Hlavními zánětovými elementy a cytokiny, které se zúčastňují patogeneze, jsou: Th1 a CD8+ lymfocyty, tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-alfa),

interferon - gama (INF-gama) je dáván do souvislosti s tvorbou granulomů a IL-12 a IL-18. Poměr CD4+/CD8+ lymfocytů je v BAL menší než 1.

Klinické příznaky odpovídají stadiu nemoci. V akutním stadiu, které se objevuje za 4-6 hodin po inhalaci, převažuje flu-like syndrom (kašel, dušnost, horečka, bolesti svalů) provázený krepitačními poslechovémi fenomény. V dalších stadiích přetrvává kašel, je vystupňovaná dušnost a dochází ke snižování tělesné hmotnosti. Plicní funkce jsou postiženy ve smyslu především restriktivní ventilační poruchy, v případě plic chovatelů ptáků se může objevit i kombinace se známkami obstrukce v dýchacích cestách. V těžkých případech dochází ke smrti následkem těžké plicní fibrózy.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je chronické zánětové onemocnění dýchacích cest s následnou destrukcí alveolárních stěn a s rozvojem emfyzemu. Patologické změny vznikají jako následek amplifikace zánětové reakce na inhalaci škodlivých částic a plynů.

Jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů je kouření. Důvody akcelerované odpovědi nejsou plně rozpoznány, je zvažována genetická a rasová predispozice a účast škodlivých produktů jak zevního, tak domácího prostředí. Výslednou patofyziologickou změnou je omezení průtoku vzduchu zúženými dýchacími cestami, které je buď úplně, nebo jen částečně reverzibilní.

Za chronický zánět zodpovídají T-lymfocyty CD8+, zejména

nastartování chronické zánětové reakce je atopie.

zený zvýšeným počtem eozinofilních leukocytů, žírných buněk a aktivovaných T-lymfocytů s povrchovým znakem CD4+. Převažuje subpopulace Th2 a cytokiny, které jsou těmito elementy produkovány (IL-4, IL-5, IL-13). Patologických procesů se dále zúčastňují chemokiny, např. RANTES, eotaxiny a monocytový chemoatrakční protein 1.

Nejvýznamnějším identifikovaným faktorem pro nastartování chronické zánětové reakce je atopie. Jedná se o genetickou predispozici při vývoji antigen (resp. alergen) – specifické, IgEmediované odpovědi organismu na obvyklé aeroalergeny. Na vývoji onemocnění se však většinou podílejí ještě další faktory (např. životní prostředí, infekce, tzv. západní styl života). V případě pokročilých stadií onemocnění se mohou zánětové markery překrývat s chronickou obstrukční plicní nemocí. **Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA)** je nejčastější příčinou eozinofilních syndromů nebo stavů v oblastech s teplým klimatem a komplikuje průběh průduškového astmatu nebo cystické fibrózy. Popisuje se i u chronické granulomatózní choroby a hyperIgE syndromu. Kromě příznaků astmatu a plicních infiltrátů jsou přítomny proximální bronchiektazie.

Antigeny (Asp f 4 a Asp f 6) jsou obsaženy v plísni *Aspergillus fumigatus*, imunitní odpověď organismu spočívá v tvorbě

IgE protilátek proti spórám *Aspergila* a IgG protilátek proti myceliím, imunokompetentní elementy jsou typu CD4+Th2 fenotypu. Serologicky jsou detekované precipitační protilátky proti *Aspergillus fumigatus*, zvýšené jsou imunoglobuliny IgE, IgG i IgA. Diagnosticky přínosný je nález specifických IgE protilátek proti *Aspergillus fumigatus*.

Granulomatózní plicní záněty (vaskulitida s plicní manifestací) – Ch-S syndrom je nekrotizující vaskulitida s autoimunitními rysy, charakterizovaná obstrukcí dýchacích cest, eozinofilii a přítomností prchavých plicních infiltrátů. Nejčastěji postihuje plíce, kůži, nervovou soustavu a gastrointestinální trakt.

Z imunologického hlediska je důležitá přítomnost autoprotilátek proti cytoplazmatickým antigenům neutrofilů (ANCA), přesně proti myeloperoxidáze (p-ANCA). Předpokládaná vazba těchto autoprotilátek na endoteliální buňky malých a středně velkých cév může zahájit zánět a vést až k vaskulitidě. Produkce cytokinů odpovídá jak přítomnosti Th1, tak Th2 subpopulaci T-lymfocytů, i když se zdá, že Th2 odpověď převládá. Antigen nebyl jednoznačně prokázán, objevily se reference o možnosti patologických účinků některých farmak, např. kortikosteroidů, makrolidových antibiotik nebo antileukotrienů působících na úrovni receptorů. ■ Literatura: www.sanquis.cz

Tabulka: Klasifikace zánětových plicních nemocí na podkladě imunopatologických procesů (Prince a spol., 2003, upraveno)

Onemocnění zprostředkovaná převážně nespecifickou imunitní odpovědí

Komunitně získaná pneumonie
Syndrom akutní dechové tísně (ARDS)

Zánětová plicní onemocnění zprostředkovaná Th1 odpovědí

Hypersenzitivní pneumonitida
Chronická obstrukční plicní nemoc

Zánětová plicní onemocnění zprostředkovaná Th2 odpovědí

Průduškové astma
Eozinofilní plicní syndromy
Alergická bronchopulmonální aspergilóza

Granulomatózní plicní záněty zprostředkované Th1 odpovědí

Tuberkulóza
Berylióza
Sarkoidóza

Zprostředkovaná Th2 odpovědí

Churg-Straussova vaskulitida

Autoimunitní mechanismy