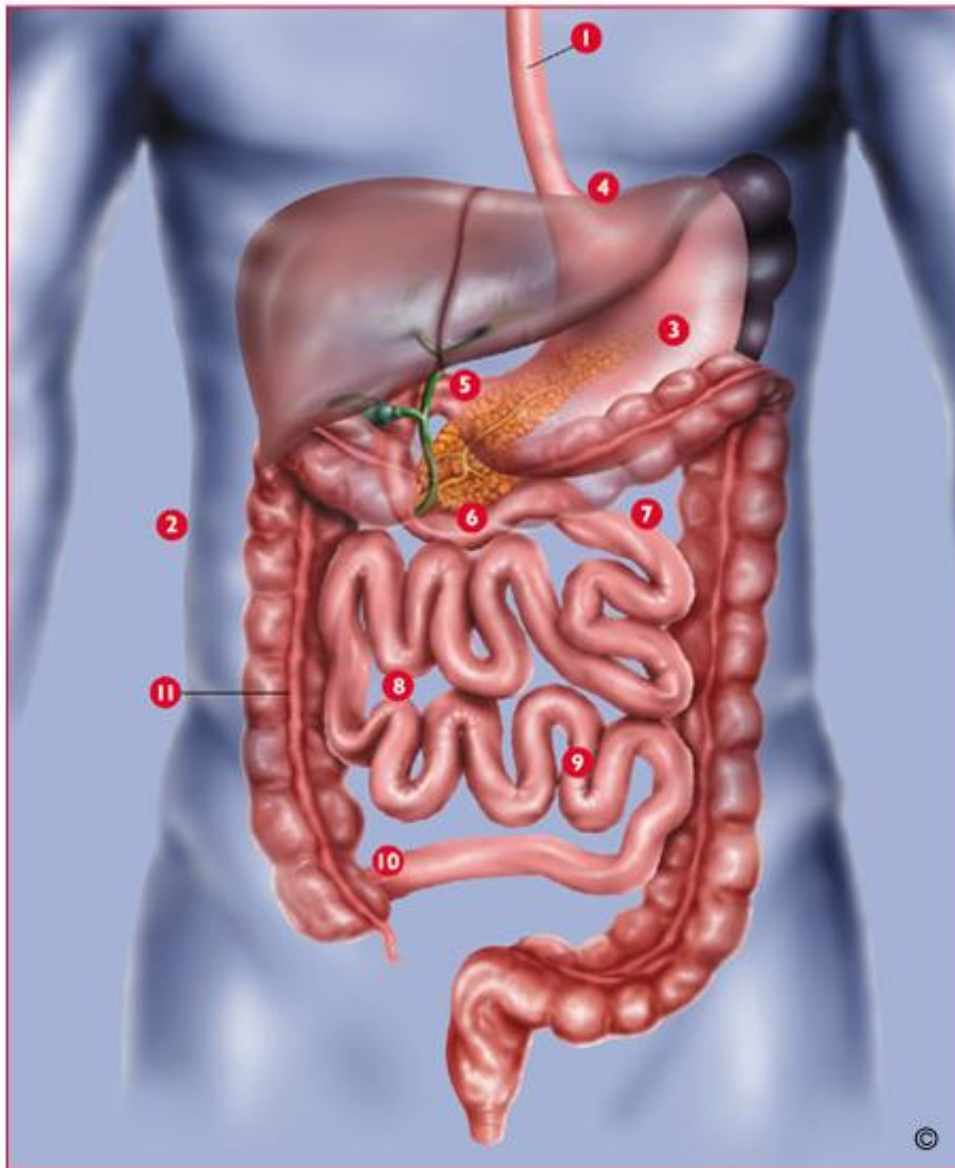


Patofyziologie trávicího systému – část III

Tenké a tlusté střevo
(Mal)digesce a (mal)absorpce

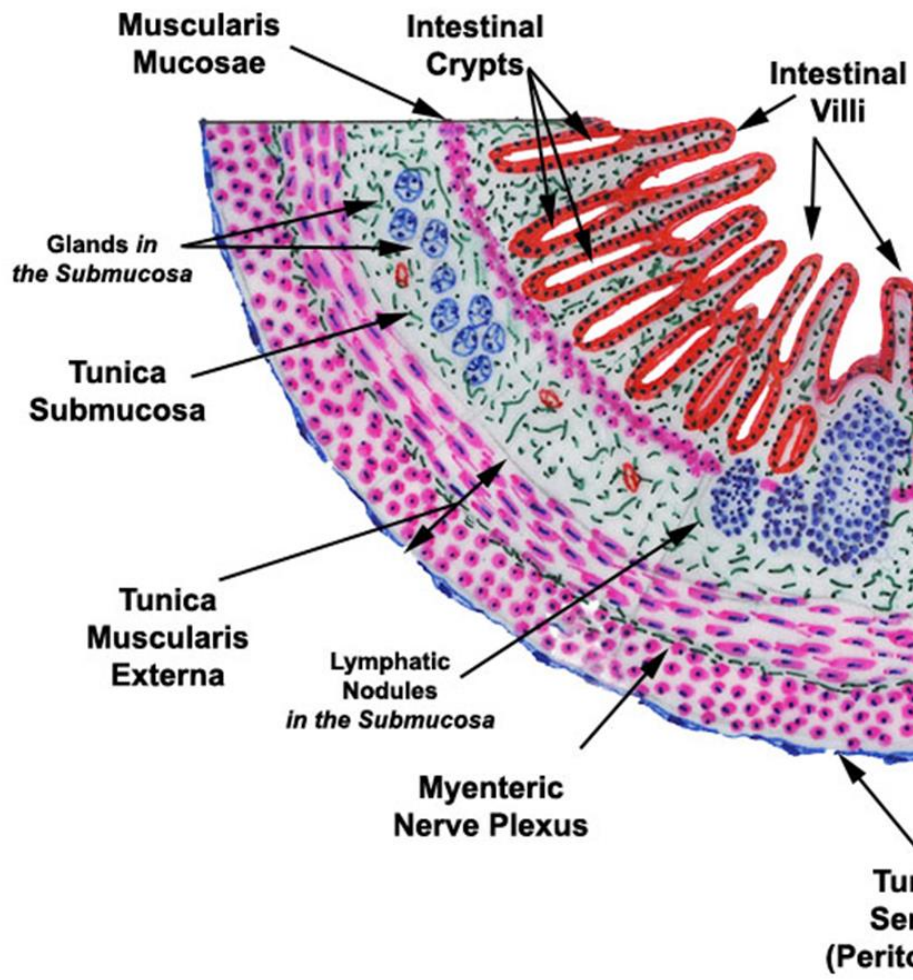


GIT

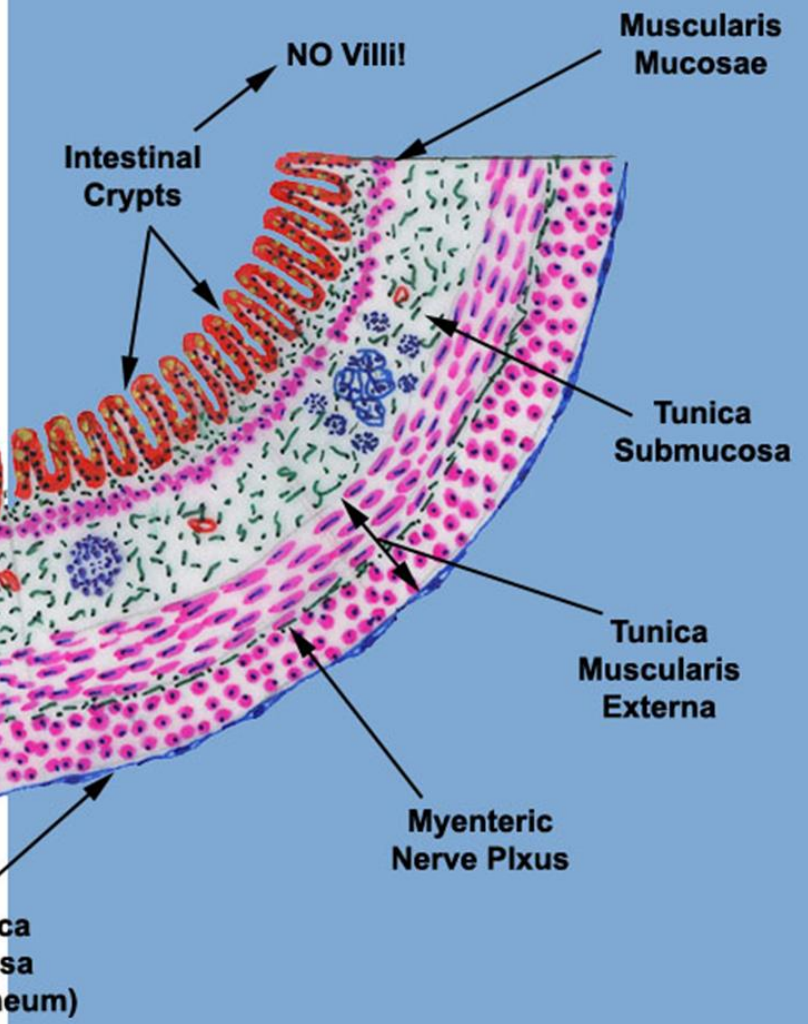


- 1- jícen
- 2- orgány peritoneální dutiny
- 3- žaludek (~1.5l)
- 4- gastroesofageální spojení
- 5- pylorus
- 6- tenké střevo (4.5 – 6m)
 - 7- duodenum (~25 cm)
 - 8- jejunum (~ 2.5m)
 - 9- ileum
- 10- ileocekální chlopeč
- 11- tlusté střevo
 - vzestupný
 - horizontální
 - sestupný tračník
 - rektum + anus

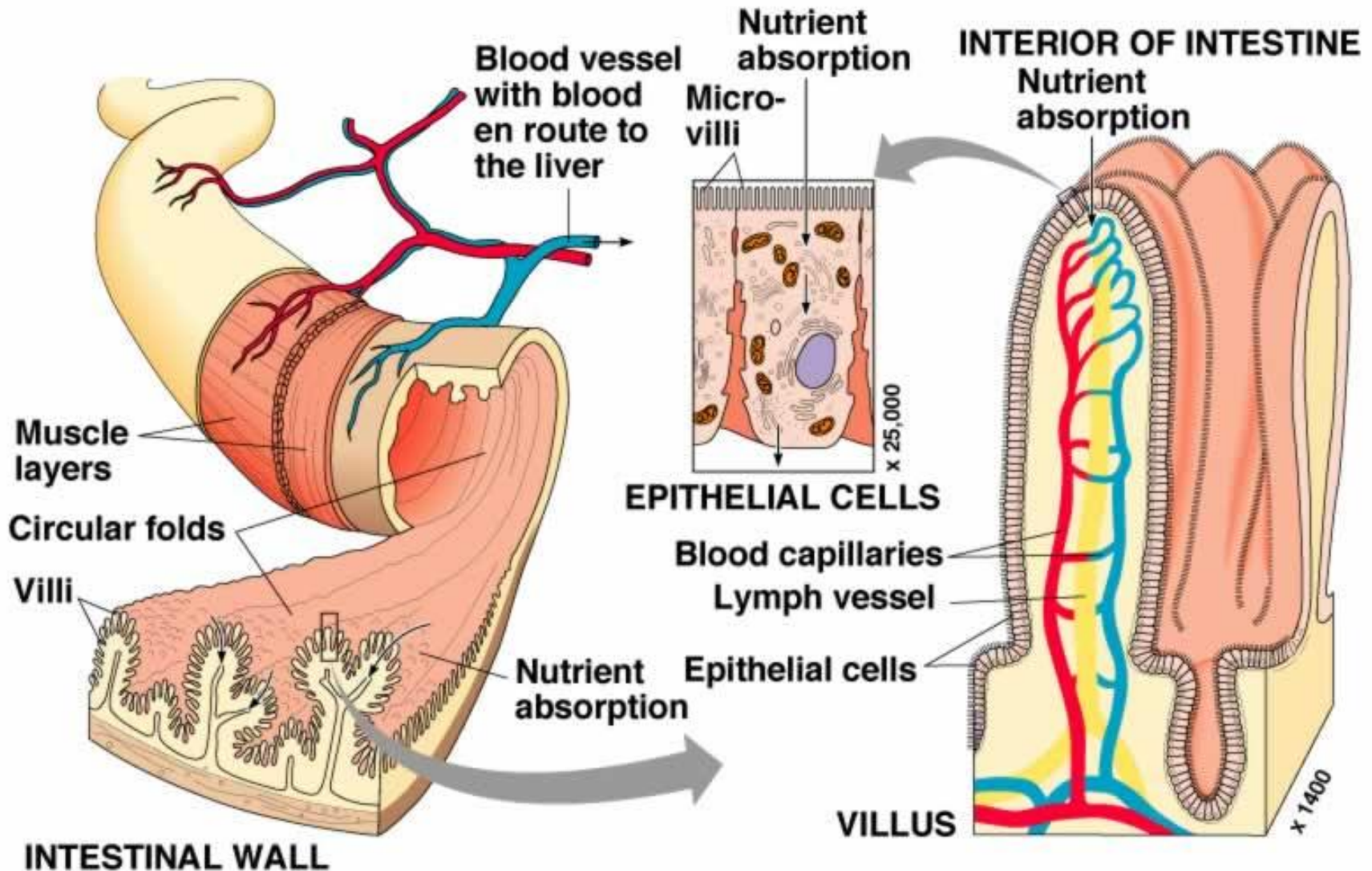
SMALL INTESTINE



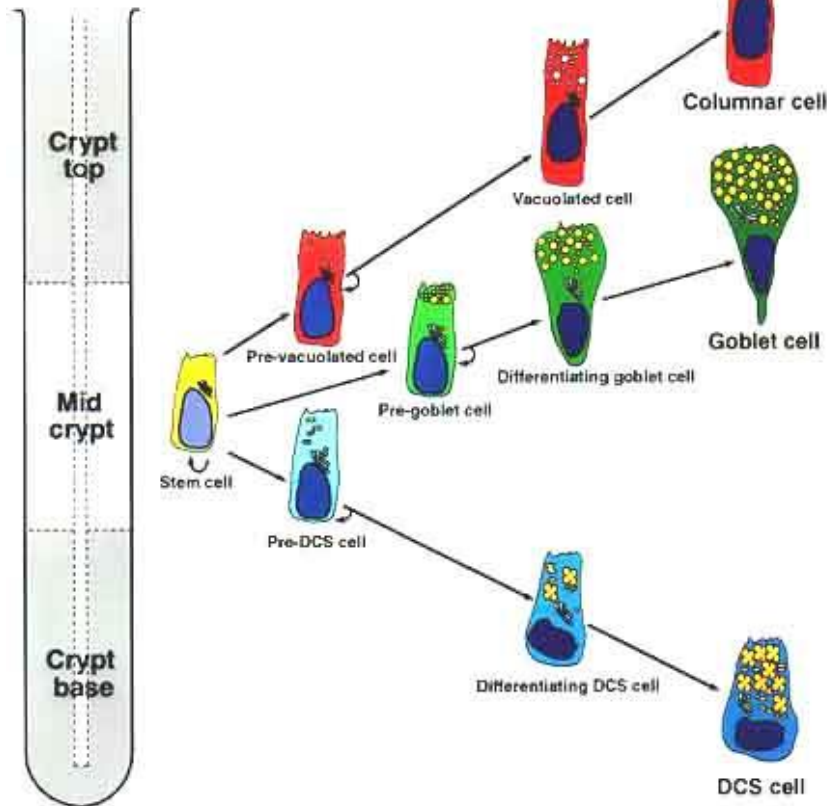
LARGE INTESTINE



Tenké střevo – anatomie a histologie

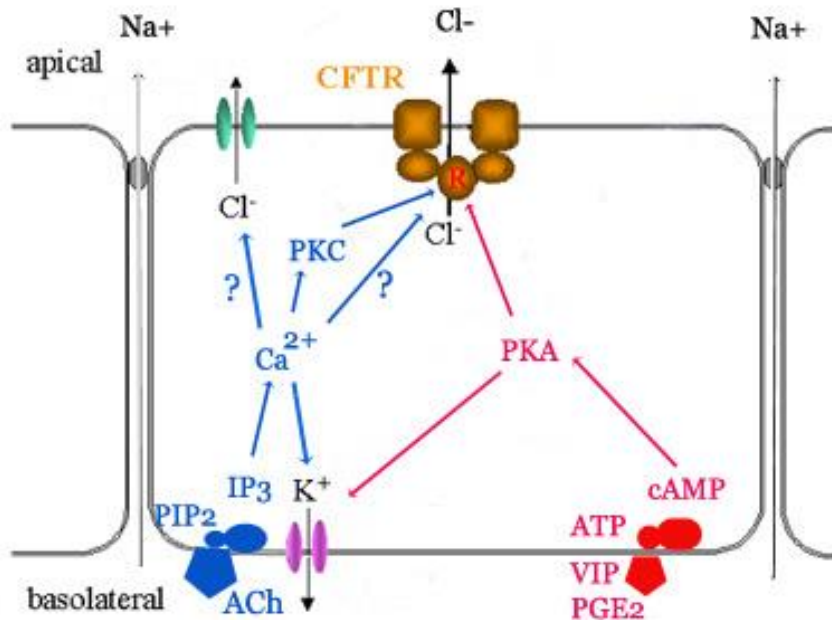


Fyziologie tenk. střeva



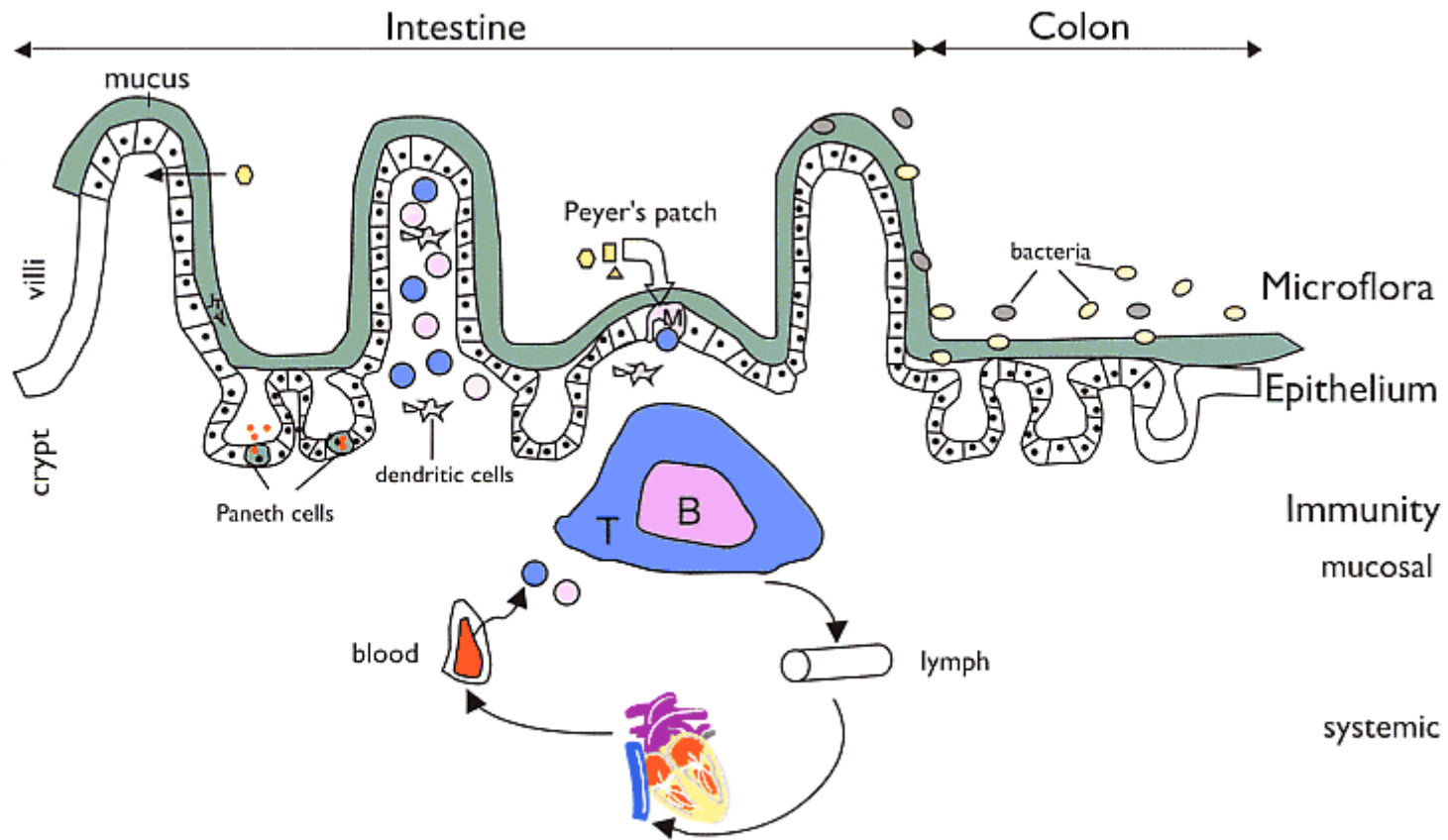
- **nezastupitelný** orgán pro trávení a absorpci látek
 - velká funkční rezerva (cca 1/3 stačí)
- bb. tenkého střeva
 - enterocyty – trávení a resorbce
 - pohárkové bb. – produkce hlenu
 - Panethovy (granulární) bb. – imunitní ochrana
 - APUD bb. – produkce hormonů
- kr. zásobení (cca 10% srdečního výdeje) z a. mesenterica sup.
- funkce
 - trávení a resorpce - velká plocha
 - celk. délka 4.5–6m
 - ještě dále zvětšená Kerkringovými řasami a str. kily
 - ve výsledku 600x větší než pouhý válec
 - imunita
 - největší imunitní orgán!! – slizniční imunita
 - Peyeroovy plaky + rozptýlené imunitní bb.
 - nespecifická: lysozym, defensiny, HCl, žluč, hlen
 - specifická: lymfocyty, IgA
 - motorická – peristaltika, segm. kontrakce
 - stimulace: gastrin, CCK, motilin, serotonin, inzulin
 - inhibice: glukagon, sekretin, adrenalin
 - sekrece
 - stř. šťáva: voda, NaCl, HCO_3^- , hlen, enzymy (karboxypeptidázy, stř. lipáza, disacharidázy, maltáza, laktáza, izomaltáza, ...)

Střevní sekrece a absorpce



- v jejunu a ileu (z bb. stř. krypt) se secernuje alkalická tekutina
 - voda
 - elektrolyty
 - hlen
- kontrola sekrece
 - hormony
 - léky
 - toxiny (např. cholera, dysenterie, E. coli)
- cesty absorpce ve střevě
 - pasivní difuze (konc. gradient)
 - vodními póry (např. urea, některé monosacharidy)
 - transmembránově (např. etanol, MK)
 - přes tight junctions (např. ionty, voda)
 - pomocí přenašečů
 - ionty, Glc, AK
 - aktivní transport na bazolaterální membráně
 - Na/K ATPáza vytváří konc. gradienty pro sekundárně aktivní transporty

Střevní imunita



Poruchy stř. sekrece a absorpce = průjem

- průjem = častější vypuzování stolice (>3x/den), která je často řidší konzistence, vede ke ztrátě tekutiny a elektrolytů GIT v objemu >500 ml/den
- vzniká při nepoměru mezi 3 zákl. faktory – sekrecí, resorpcí a motilitou
 - akutní
 - infekce
 - dietní chyba
 - produkty závadné potravy
 - chronický
 - malabsorbce
 - zánětlivá onemocnění střeva (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida)
 - chron. pankreatitida, nemoci jater a žluč. cest
 - kolorektální karcinom
 - neurogenní (dráždivý tračník)
 - metabolické příčiny (uremie, hyperthyreóza, insuf. nadledvin atd.)
- etiologie
 - infekce, toxiny, dieta, neuropsychické (úzkost)
- patogeneze
 - ↑ osmotického tlaku (a tedy vody) ve stř. lumen = **osmotický**
 - typicky při větším obsahu štěpných produktů živin ve střevě
 - malabsorpční syndrom (deficit pankreat. enzymů, žluči, deficit disacharidáz - např. laktázy)
 - požití nevstřebatelných solí (Mg, sulfáty), antacid
 - bakteriální přebujení, resekcce střeva, obstrukce lymfatických cest
 - ↑ sekrece Cl (a tedy vody) do stř. lumen = **sekreční**
 - bakteriální enterotoxiny (Vibrio cholerae, Shigella dysenteriae, E. coli, Clostridium difficile, Salmonella typhi)
 - MK a dekonjugované žluč. kyselin
 - zánětlivá exudace (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida)
 - **hypemotilita**
 - některé regulační peptidy (VIP, serotonin, PGE)
- léčba – **REHYDRATAČE !!!**

Typy průjmů

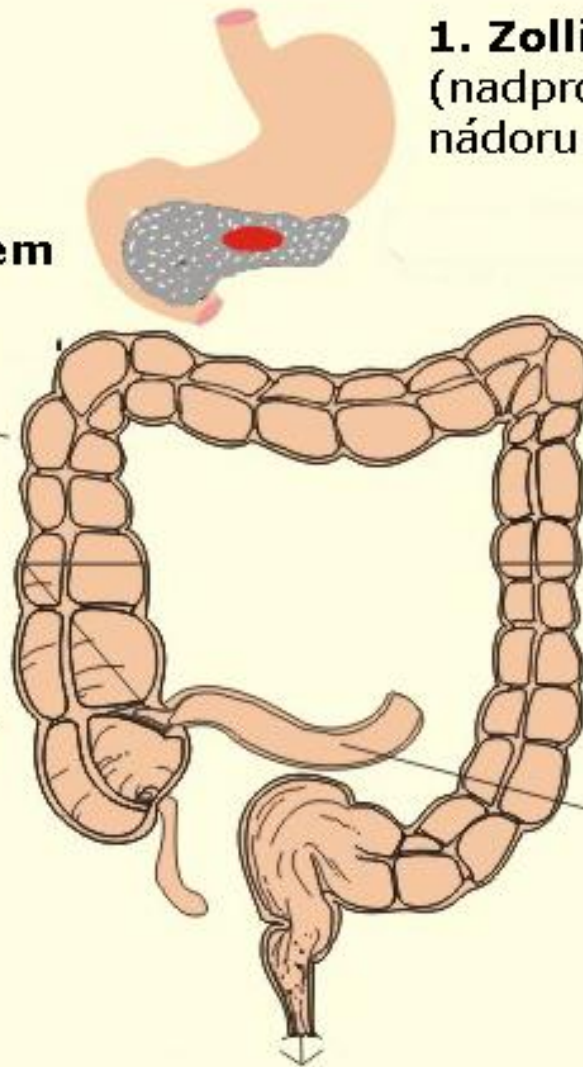
1. Zollinger-Ellisonův syndrom
(nadprodukce gastrinu z nádoru D-bb. pankreatu)

2. bakteriální infekce
(enterotoxin --> cAMP) -
např. E. coli, C. difficile,
V. cholerae, S. dysente-
riae, Staphylococcus, ...

3. "zánětlivý" průjem
Crohnova choroba,
ulcerózní kolitida

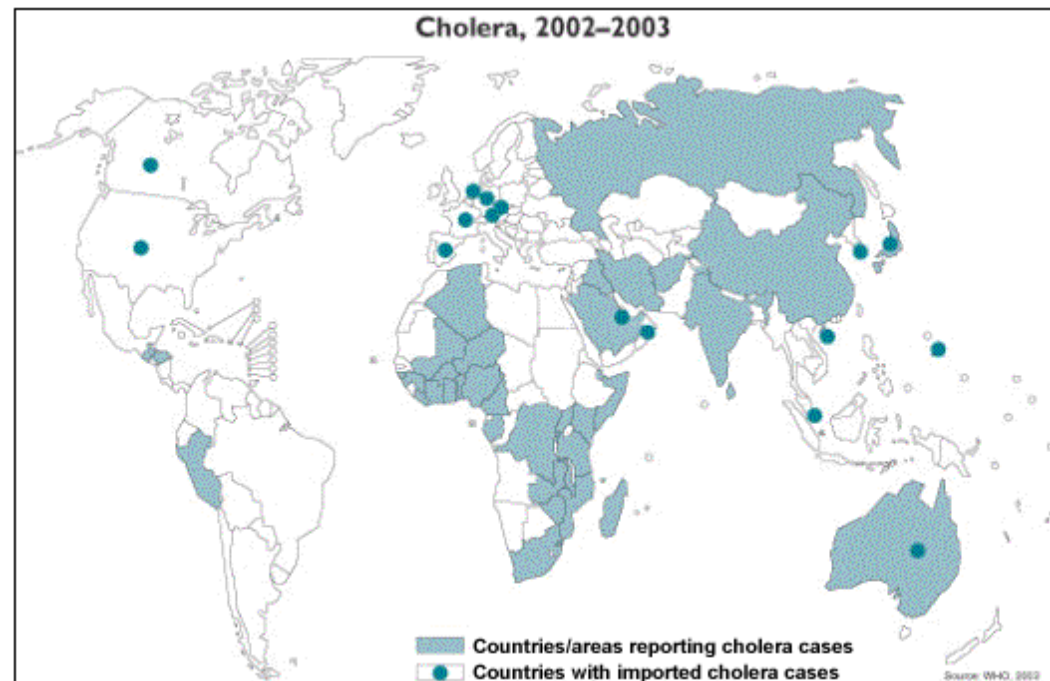
5. resekce ilea
(porucha zpětné
resorpce žluč.
kyselin, které
zvýšeně stimulují
stř.sekreci)

4. osmotický průjem

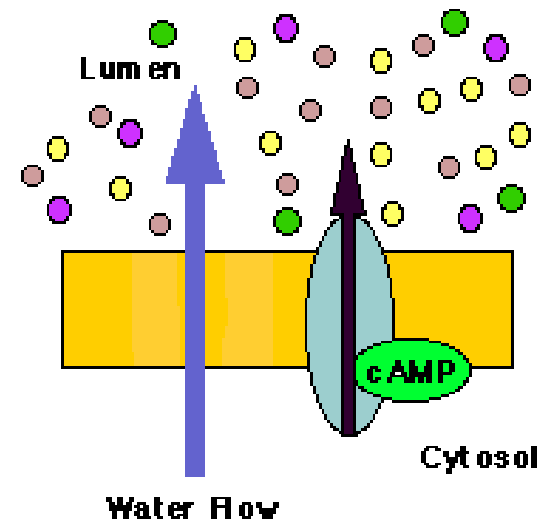
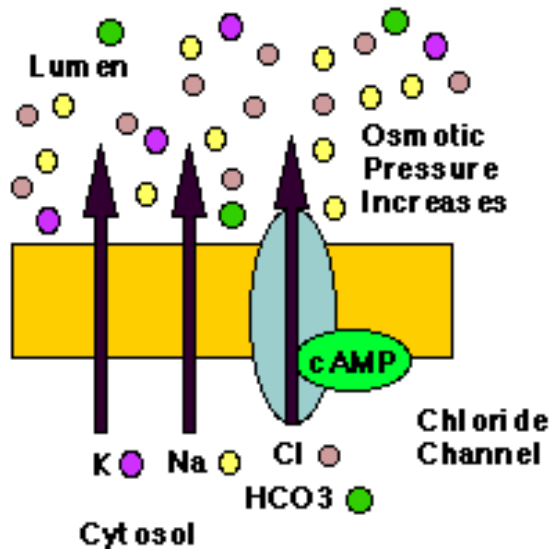
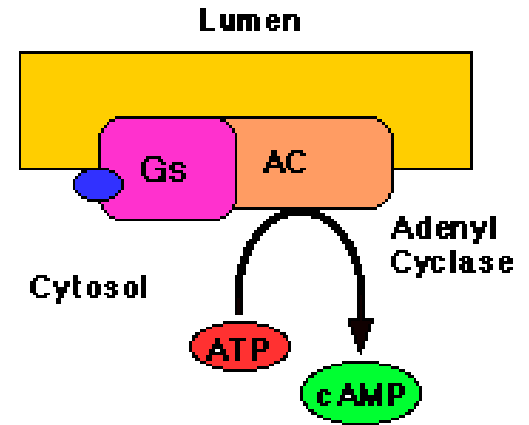
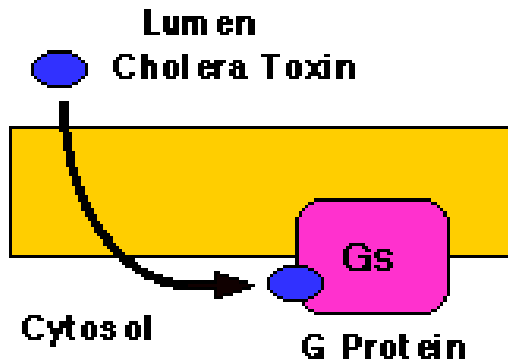


Cholera

- *Vibrio cholerae*
 - produkuje toxin, který se váže na monosialogangliosidový receptor na luminální membráně enterocytů
 - aktivace cAMP signální kaskády a násl. CFTR kanálu
 - sekrece Cl a Na (a tedy vody) do lumen střeva
 - produkce až 20l střevní tekutiny za den
- přenos kontaminovanou vodou (studně, řeky, jezera) a potravinami
- nosičství *V. cholerae*
 - žlučník
 - ~5% populace v endemických oblastech

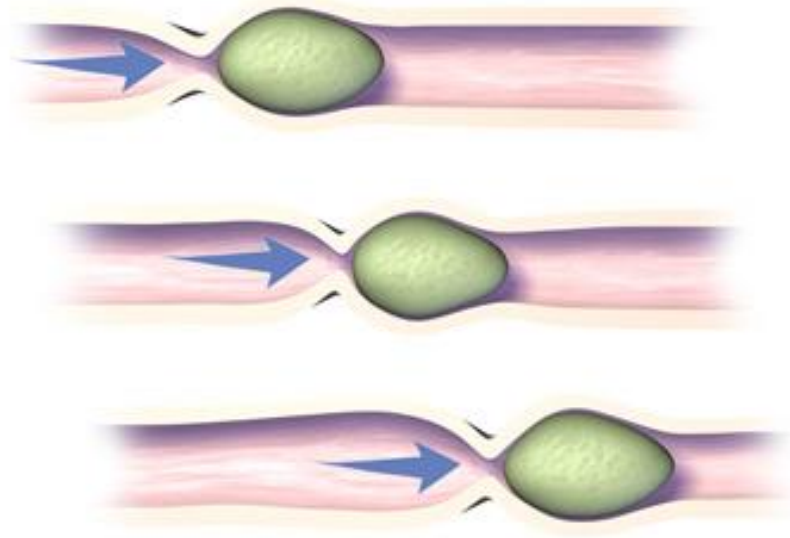


Působení toxinu *V. cholerae*



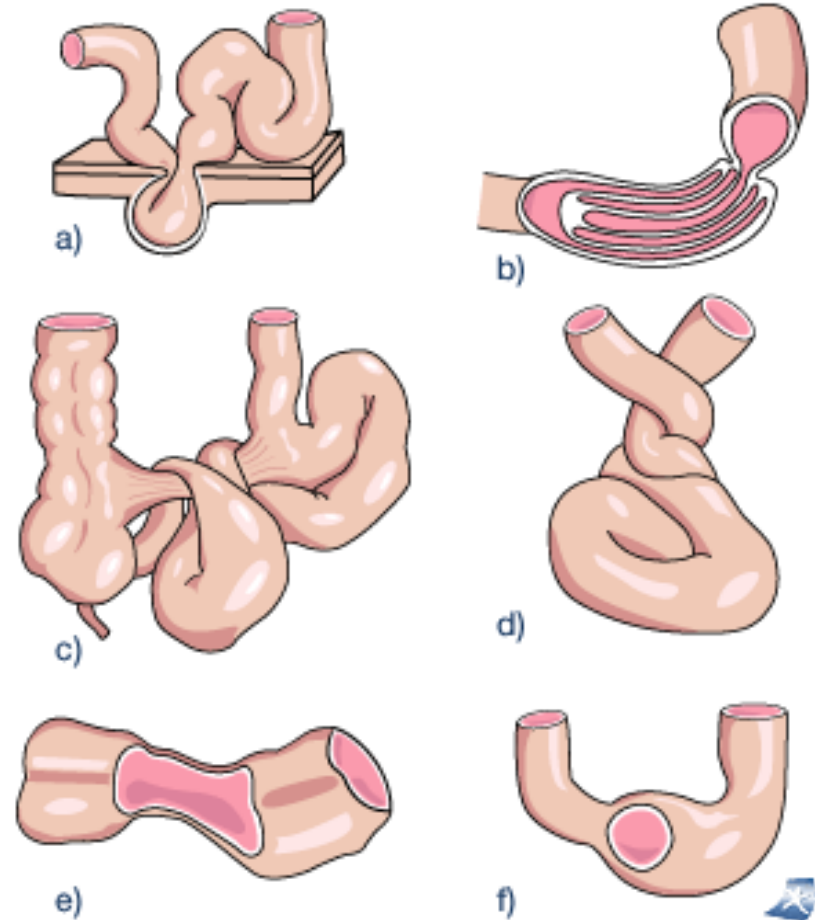
Stř. motilita a její poruchy

- koordinovaná kontrakce svalových vrstev střeva = **peristaltika**
 - nezbytná pro důkladné promísení obsahu střeva s pankreatickou šťávou a žlučí a aborální pohyb chymu
- regulace
 - peristaltika je spontánní nicméně intenzita je regulována
 - hormonálně (gastrin, sekretin, CCK, motilin, VIP, somatostatin, enteroglukagon, opioidy)
 - nervově (vegetativní nerv. syst.)
- typy pohybů
 - na lačno
 - spontánní kontrakce
 - migrating myoelectric complex (MMC) ~1x/1.5 hod
 - po jídle
 - segmentace ~ 10x/min
 - peristalze
- reflexy
 - intestino-intestinální
 - gásto-intestinální
 - ileogastrický
 - trauma jiných orgánů (např. gonád, ledvin, ..) vede k reflex. zástavě stř. peristaltiky (sympatikus) → atonie (paralytický ileus)
- poruchy
 - hypomotilita (extémně zástava = ileus)
 - hypermotilita
- léky ovlivňující stř. motilitu
 - záměrně – laxativa (sekreční, osmotická, emolienta, vláknina) x prokinetika
 - nežádoucí efekt – opiáty, sympatomimetika, anticholinergika, ...

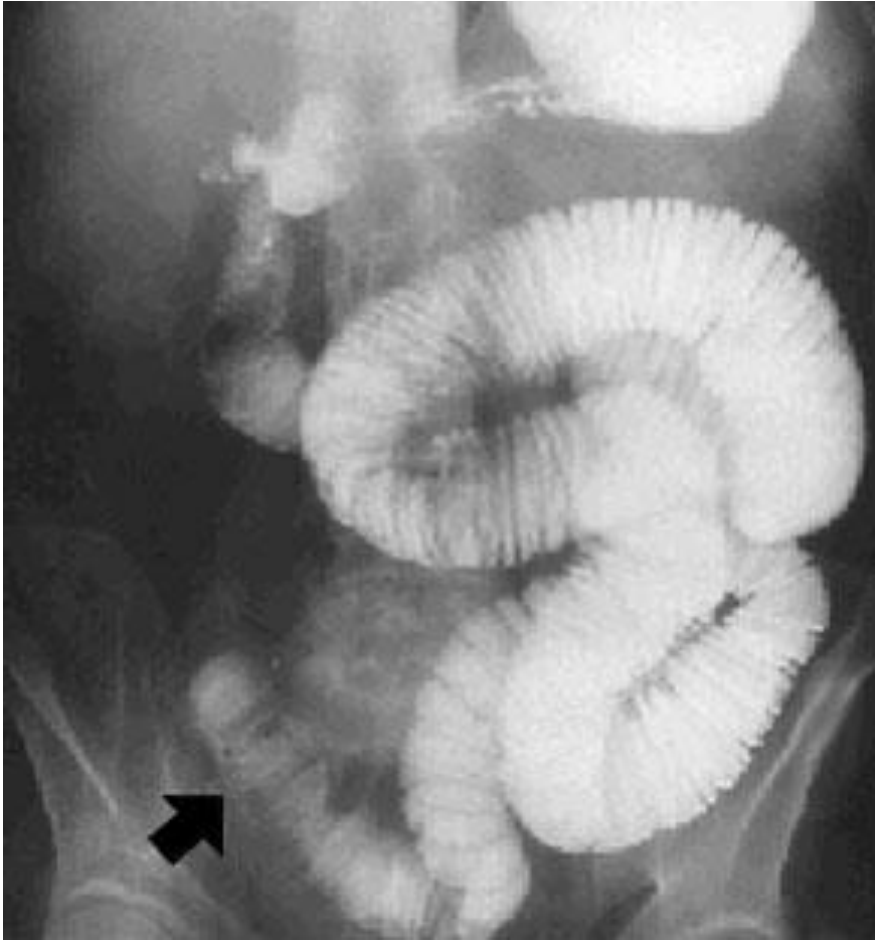


Ileus

- zástava střevní pasáže
 - **mechanický** = v důsledku překážky v lumen střeva anebo z vnějšku
 - intraluminálně
 - obstrukce tumorem (e), žluč. kameny (f), striktury, zánět
 - extraluminálně
 - srůsty, stlačení, herniace (a), invaginace (b), strangulace (c), volvulus (d)
 - **paralytický** nebo **spastický** = porucha motility
 - po operačním výkonu
 - akutní pankreatitida
 - bolest (kolika, trauma, infarkt myokardu)
 - peritonitida
 - hypokalemie
- nejdříve se projeví zvýšení peristaltiky a snaha překonat překážku
- nad překážkou se hromadí voda, chymus a plyny
- výrazné rozpětí střeva působí překážku krevního zásobení střeva a později jeho nekrózu
- příčinou smrti – pokud není stav rychle chirurgicky vyřešen - je dehydratace, iontový rozvrat a toxémie (průnik bakterií ze střeva do oběhu)

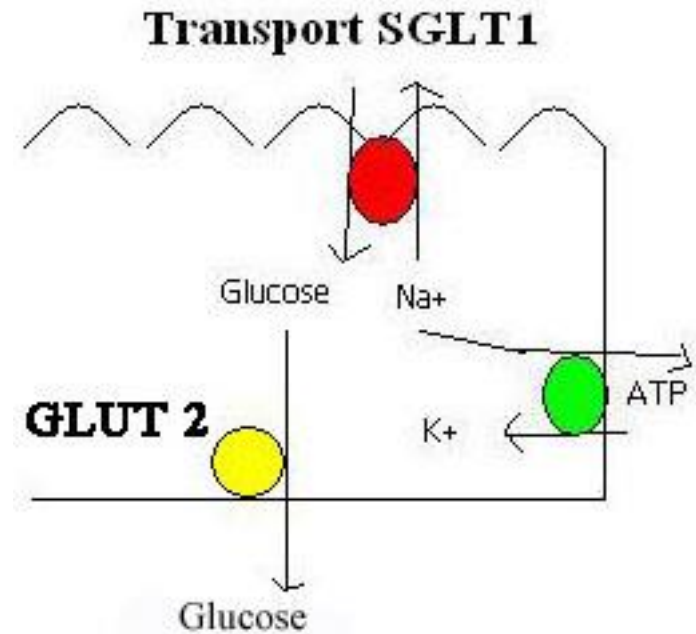


Obstrukční a paralytický ileus

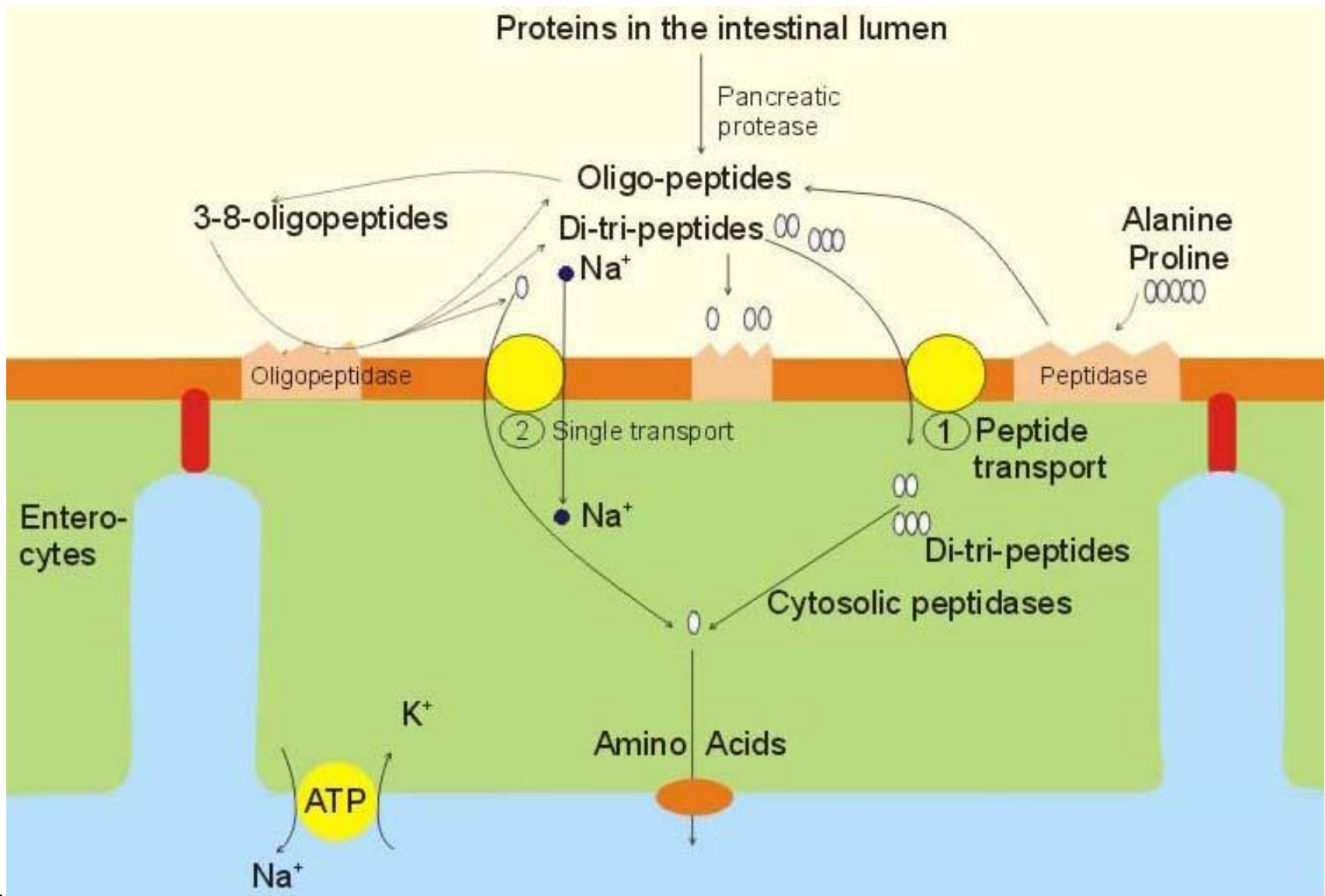


Digeste a absorpce v tenk. střevě

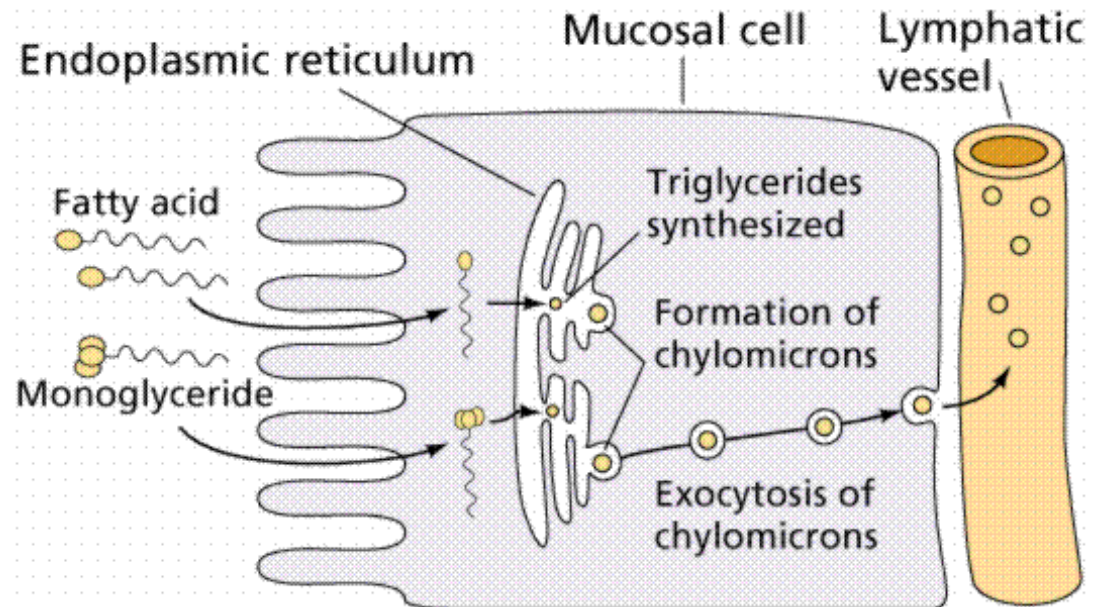
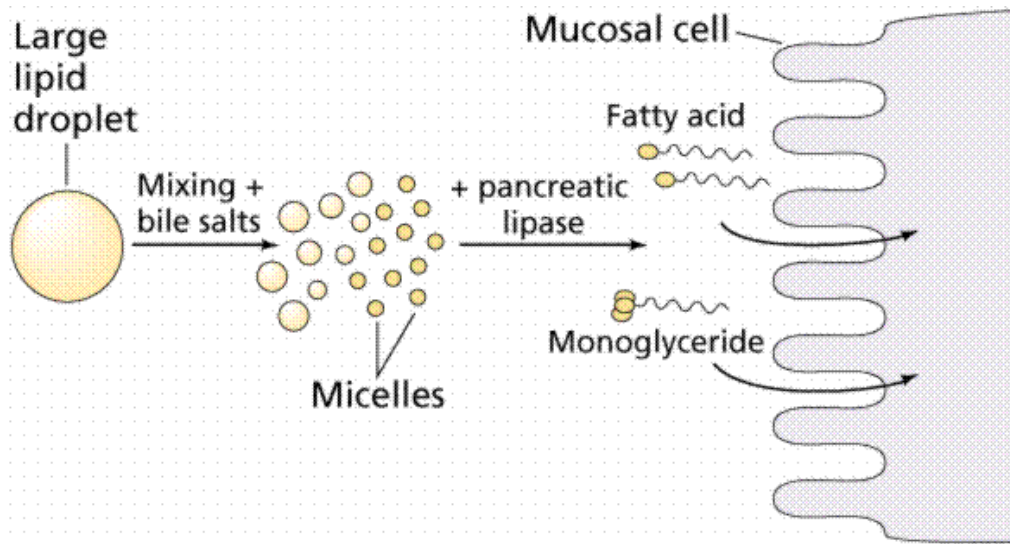
- mechanismus
 - (1) pomalu pasivní difuzí
 - (2) rychle (ale satureovatelně) facilitovanými transporty
- lokalizace
 - duodenum a jejunum
 - hexózy, AK, di- a tripeptidy, vitaminy, MK, monoacylglyceroly, cholesterol, Ca, Fe, voda, ionty
 - ileum
 - vit. C a B₁₂, žluč. kyseliny, cholesterol, voda, ionty
- sacharidy (zejm. poly- a disacharidy)
 - slinná α -amyláza → pankreatická α -amyláza → enzymy tenk. stř. (oligo- a disacharidázy)
 - absorpce pasivně (pentózy), SGLT1 (glukóza a galaktóza), GLUT5 (selektivně fruktóza)
- bílkoviny
 - endo- (pepsin, trypsin, chymotrypsin, elastáza) a exopeptidázy → pankreatické carboxy- a aminopeptidázy → peptidázy enterocytů
 - absorpce pasivně, facilitovaně (SLC, solute carriers – mnoho typů Na-dependentní nebo ne) a aktivně
 - v malém množství probíhá i absorpce intaktních proteinů (Ig mateřského mléka, antigeny, toxiny, ...)
- tuky (TGA, cholesterol estery a fosfolipidy)
 - pankreatická lipáza (min. slinná), cholesterol esteráza, fosfolipáza A → emulsifikace (konj. žluč. kyseliny!!) → absorpce difuzí → reesterifikace v enterocytu → chylomikrony



Absorpce AK a peptidů ve střevě



Absorpce lipidů v tenk. střevě

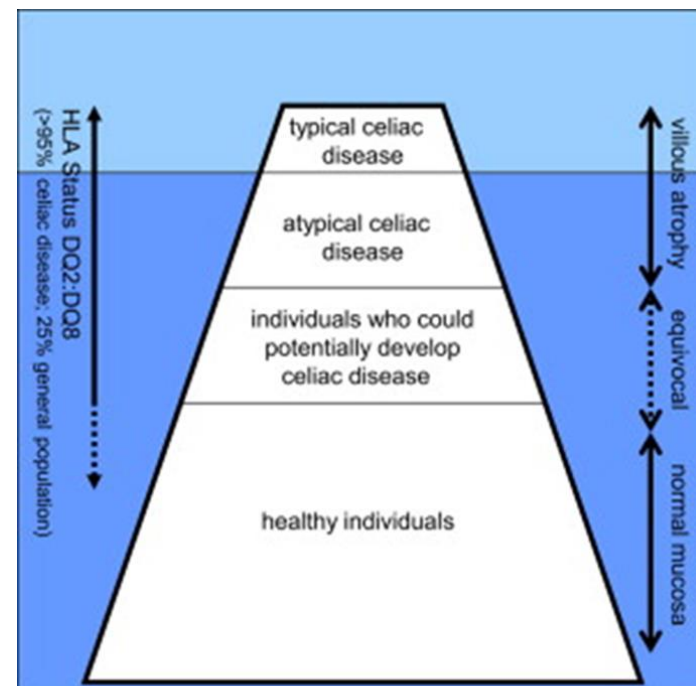
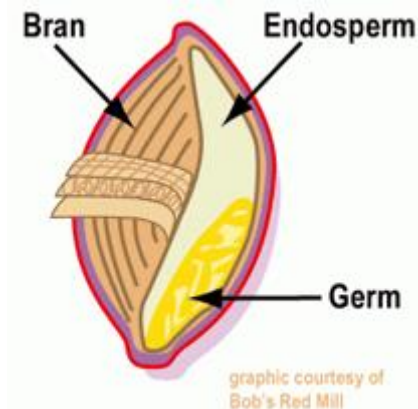


Malabsorpční syndrom (MAS)

- **maldigesce** = porucha enzymatického štěpení v žaludku a střevě
- **malabsorpce** = porucha resorpce
- MAS je poruchou normálního sledu událostí:
 - mechanické předzpracování potravy (žvýkání, motorika žaludku) →
 - trávení v lumen žaludku a střeva účinkem secernovaných enzymů (žaludek, pankreas, žluč) →
 - trávení na sliznici střeva (enzymy kartáčového lemu) →
 - vstřebávání epitelem střeva → zpracování ve stř. buňce →
 - transport látek krví a lymfou do jater a syst. oběhu
- tedy **prakticky jakákoliv nemoc GIT** může vést při chronickém průběhu k MAS
- může se týkat
 - základních živin
 - sacharidy – nadýmání a flatulence, osmot. průjmy (např. deficit laktázy)
 - proteiny – úbytek svalstva, edémy (např. deficit specifických AK transportérů, chron. pankreatitida)
 - tuky – steatorhea, deficit vitaminů A, D, E, K (např. chron. pankreatitida, m. Crohn, m. Whipple, celiakie)
 - vitaminů
 - prvků (zejm. Fe, Ca, Mg)
 - žluč. kyselin (přerušení enterohepatálního oběhu)
 - kombinace všeho

MAS - vybrané příčiny - celiakie

- = celiakální sprue, gluten-senzitivní enteropatie
- autoimunitní reakce proti střevní sliznici (zejm. duodena a jejunu) iniciovaná glutenem (lepek) a jeho štěpnými produkty (gliadiny)
 - gluten je součástí endospermu zrn žita, pšenice, ječmene (ovsa)
- prevalence ~1% populace
 - ale typicky pod-diagnostikováno
- onemocnění se projeví u dítěte po zavedení stravy obsahující mouku (žitnou, pšeničnou, ječnou) ale také kdykoliv později
- příznaky
 - typické - MAS
 - atypické – např. poruchy fertility, klouby j.
- patogeneze
 - gen. dispozice – varianty genů HLA II. třídy (DQ2 a DQ8 haplotypy)
 - často sdružena s jinými autoimun. nemocemi, např. T1DM
 - zevní faktory
 - lepek v dietě
 - infekce adenoviry (molekulární mimikry)
- průběh
 - imunizace (protilátky proti gliadinu, retikulinu a transglutamináze), infiltrace cytotox. T-lymf.) – poškození enterocytů tenk. střeva
 - malabsorpce zákl. živin, vitaminů, prvků
 - podvýživa, nedostatečný růst, anemie, neuromuskulární poruchy
 - po 20-40 letech riziko lymfomu (50%) popř. karcinomu (10%) střeva



HLA = Human Leukocyte antigen.

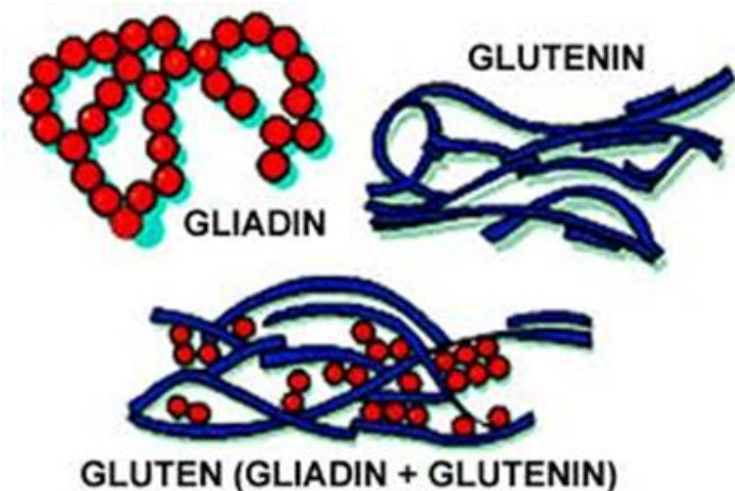
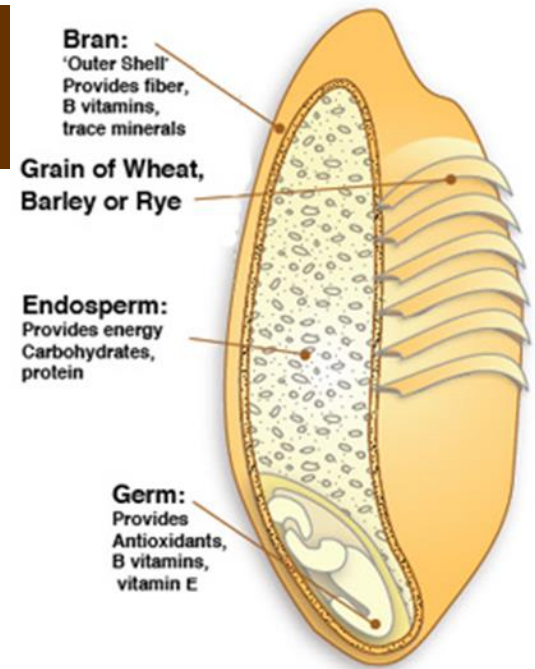
Patofyziologie celiakie

- etiologie
 - gen. predisposition –
 - variants of MHC II genes
 - DQ2 and DQ8 haplotypes
 - celiac d. often associated with other autoimmunities, e.g. T1DM
 - other non-HLA alleles
 - external factors
 - gluten in diet
 - gluten consist of two component (= peptides) gliadin and glutenin polypeptides
 - i.e. a heterogeneous mixture of gliadins (prolamines) and glutenins
 - relatively resitant to digestion by GIT enzymes, and allow immunogenic peptides to reach mucosal surfaces
 - infection by adenoviruses
 - molecular mimicry
 - damage of intestinal barrier



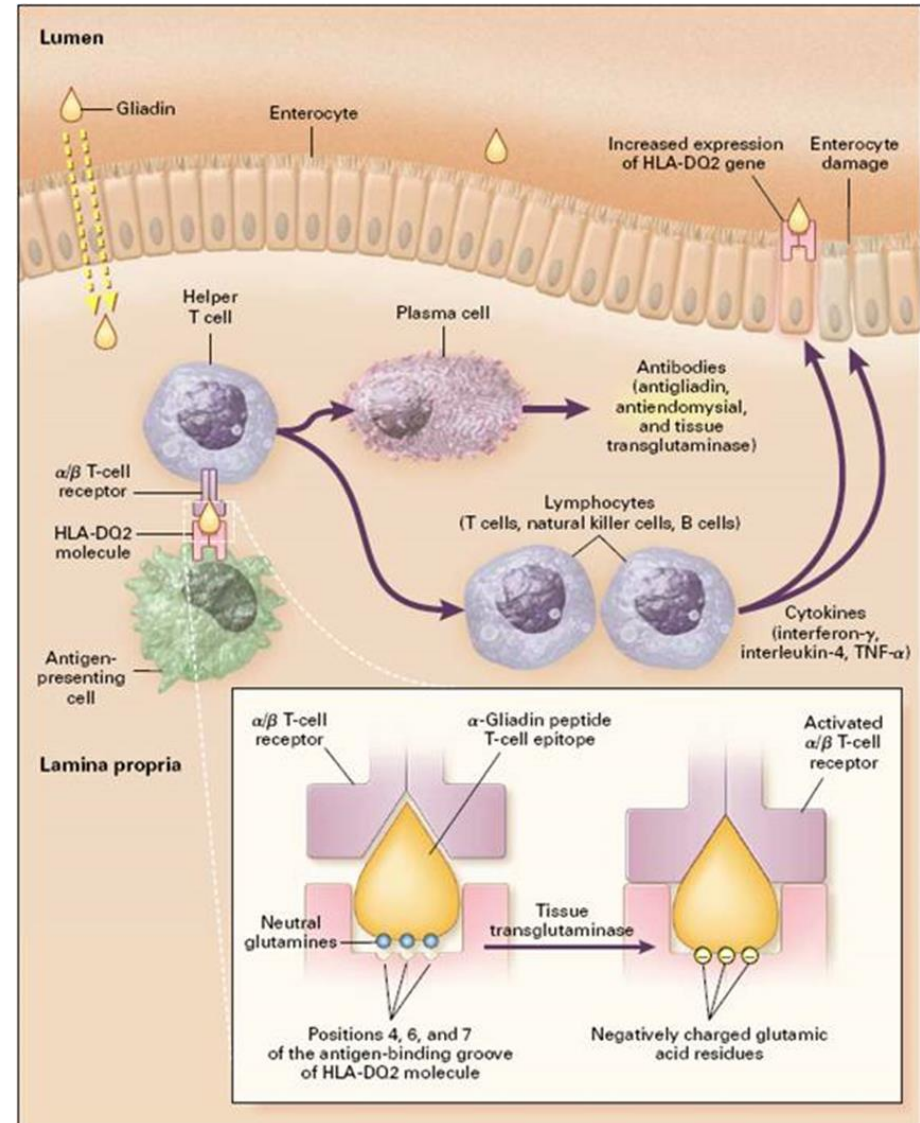
Co je gluten?

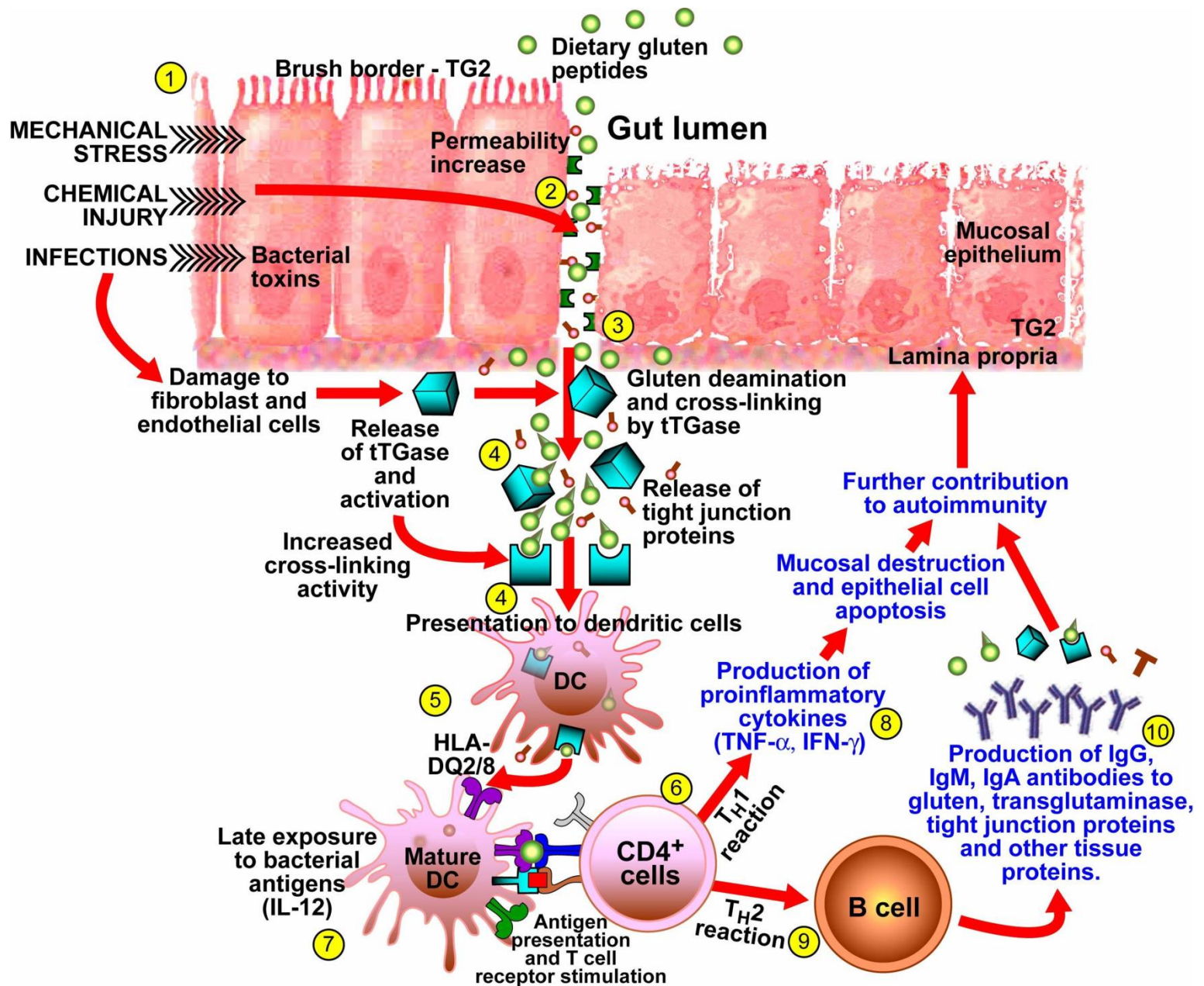
- gluten (= proteins) is a part of endosperm of cereals (especially wheat)
 - “gluten” is a term applied specifically to the combination of the prolamin proteins (called gliadins) and the glutelin proteins (called glutenins) that are found in wheat
- gluten is found in the following grains:
 - wheat, barley, bulgur, rye, spelt, oats (possibly, the proportion of individuals with gluten sensitivity that are also sensitive to the storage proteins in oats is likely less than 1%), kamut, triticale, semolina, pumpernickel, farro
- gluten is not found in the following grains:
 - rice (all varieties), buckwheat, teff, amaranth, quinoa, corn, hominy, millet
- gluten adds elasticity to dough (makes bakery products chewy, pizza dough stretchy, and pasta noodles elastic so that they can be pulled through the pasta press without breaking when they are made)
 - thus, getting a desirable texture in gluten free baked goods can be difficult



Patofyziologie celiakie

- pathogenesis
- **HLA-DQ2 and HLA-DQ8** prefer to bind peptides with negative charges, but gluten peptides are usually devoid of these
 - **enzyme transglutaminase 2 (TG2)** can modify gluten peptides, either by introducing negative charges through deamination or through crosslinking gliadin peptides with each other or the TG2 enzyme itself
- TG2 is usually expressed intracellularly in an inactive form and is released when inflammation or other stressors damage the cell
 - thus under normal circumstances gluten proteins are unaltered and cannot bind to HLA-DQ
 - if TG2 is present and native gluten peptides are presented to CD4+ cells, IFN γ is released and an inflammatory response occurs
 - this in turn leads to more damage and release of TG2, and this loop leads to the damage caused by celiac disease
- HLA-DQ8 usually binds to peptides that are not proline rich, and thus several deamination steps are required before the gluten peptide becomes immunogenic
 - this limits the risk of developing celiac disease in individuals that are only HLA-DQ8+
- activated gluten-specific CD4+ T helper 1 (Th1) cells secrete high levels of pro-inflammatory cytokines (e.g. IFN)gamma and IL-21 that promote the activation of **intraepithelial cytotoxic CD8+ T** lymphocytes
- Th2 response – via B cells – leads to production of **antibodies** against gliadin, reticulín and transglutaminase



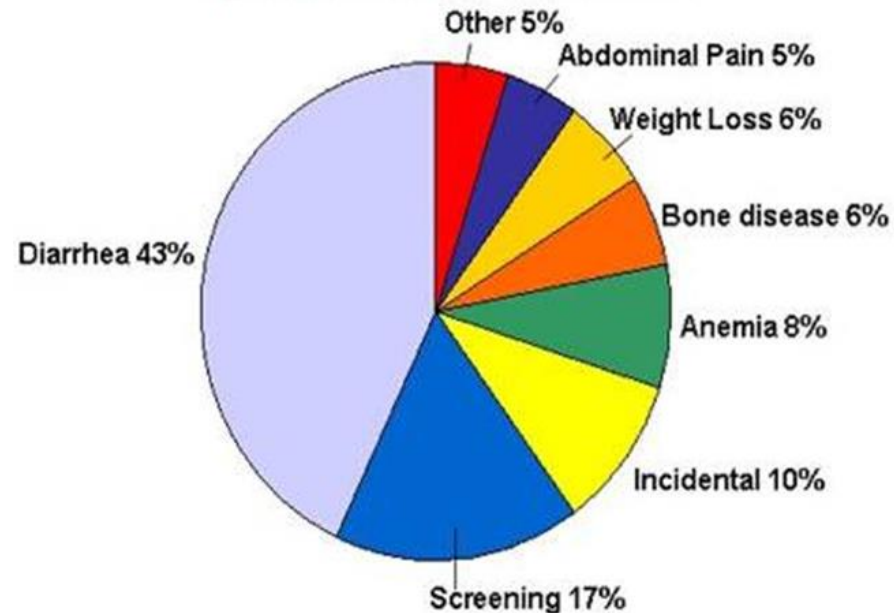
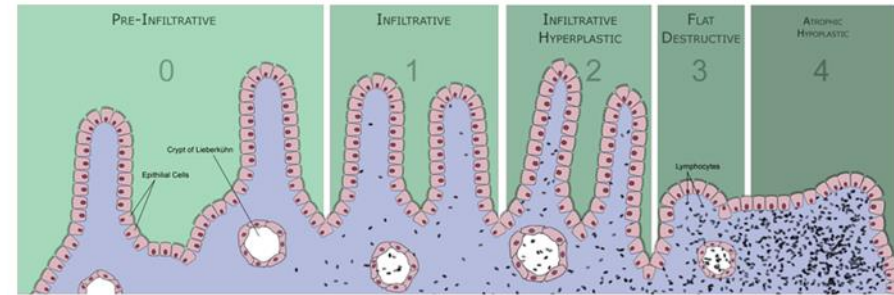


Depiction of the intestinal mucosa with emphasis on the factors involved in the development of celiac disease in individuals with HLA-DQ2/DQ8 positive

Manifestace celiakie

- consequences of auto-aggressive inflammation - **villous atrophy, crypt hyperplasia and intraepithelial lymphocytosis** (typical markers for celiac disease)
- clinical course & symptoms
 - diarrhea
 - abdominal pain
 - bloating
 - malabsorption of main nutrients, vitamins, trace elements
 - hypo-/malnutrition or weight loss
 - non-gastrointestinal manifestation
 - children: short stature, anemia, neurological symptoms
 - adults: dermatitis herpetiformis, anaemia, reduced bone density, infertility, irritable bowel syndrome, dyspepsia, esophageal reflux, neurological symptoms
 - in 20-40 years risk of intest. lymphoma (50%) or carcinoma (10%)

UPPER JEJUNAL MUCOSAL IMMUNOPATHOLOGY

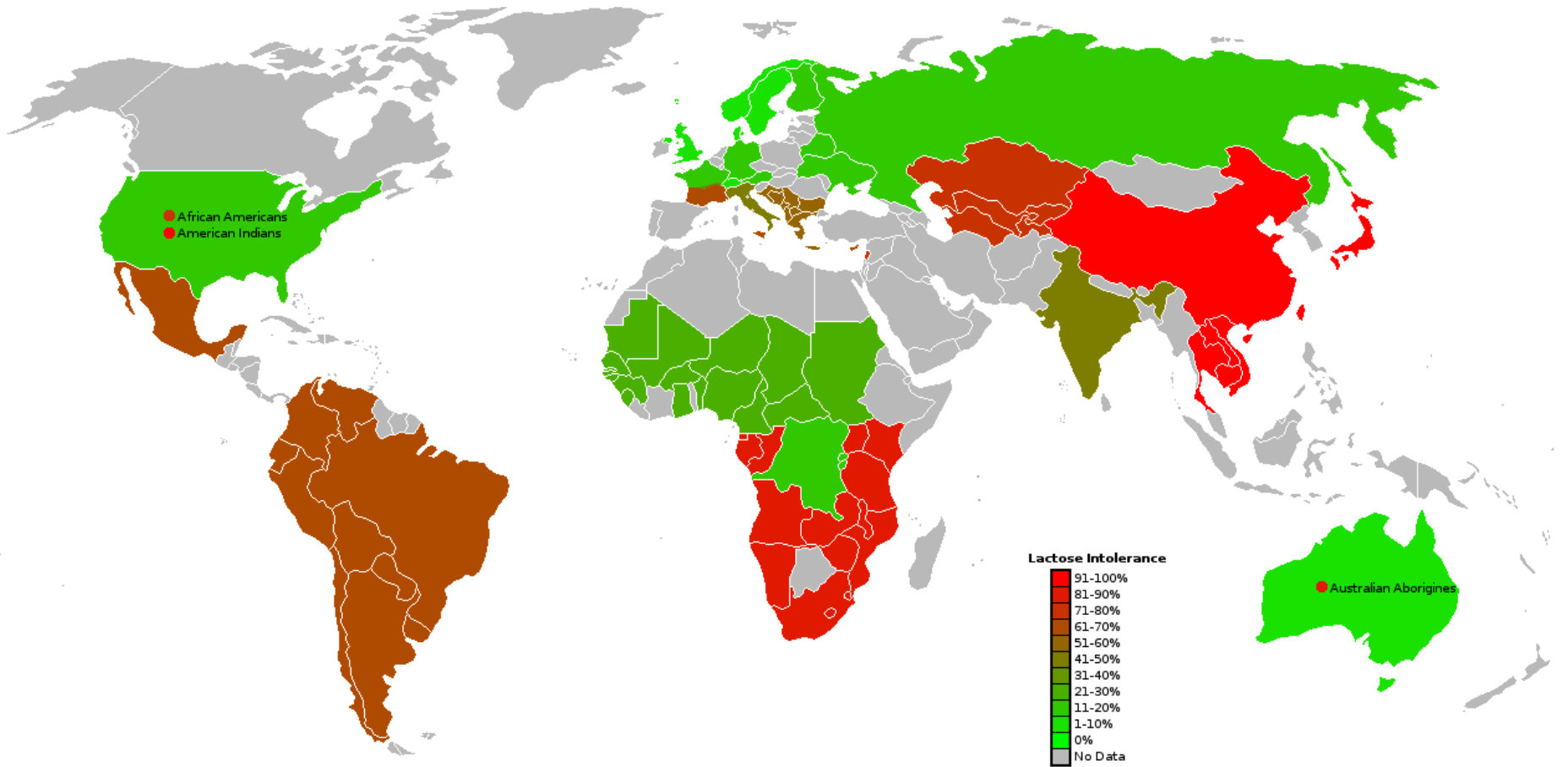




"Maybe she's gluten intolerant."

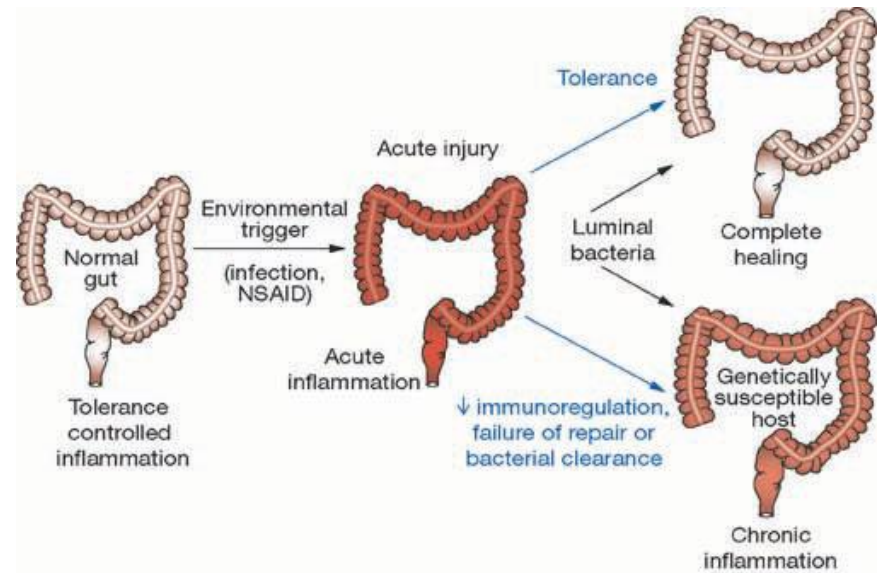
MAS - vybrané příčiny - deficit laktázy

- vede k **intoleranci laktózy**
- extrémně častá porucha - bezpochyby díky tomu, že celoživotní schopnost trávit laktózu se považuje za běžný stav
 - u většiny savců a rovněž větší části lidské populace je aktivita laktázy omezena na dobu sání resp. kojení a velmi brzy po odstavení zaniká (pokles začíná okolo věku tří let a aktivita mizí cca ve věku deseti let)
 - výjimečná je tedy spíše schopnost trávit laktózu do dospělosti - **perzistence laktázy**
 - důsledek genetického polymorfizmu (geografická distribuce je evidentně výsledkem genetické selekce) v promotoru genu pro laktázu
 - nejvyšší prevalence perzistence laktázy v Evropě je u Švédů a Dánů (cca 90 %)
 - u Čechů cca 70 %
 - nejnižší je u Turků (cca 20 %)
 - mimo Evropu je frekvence perzistence vysoká například u pouštních nomádských kmenů v severní Africe
 - příčinou selekce perzistujícího haplotypu v zemích severozápadní Evropy mohla být např. lepší dodávka kalcia při celkově nižším slunečním svitu (vit. D)
- manifestace
 - pocity střevního dyskomfortu po požití čerstvého mléka
 - ne tedy mléčných fermentovaných produktů jako sýr nebo jogurt
 - průjem, flatulence, bolesti břicha



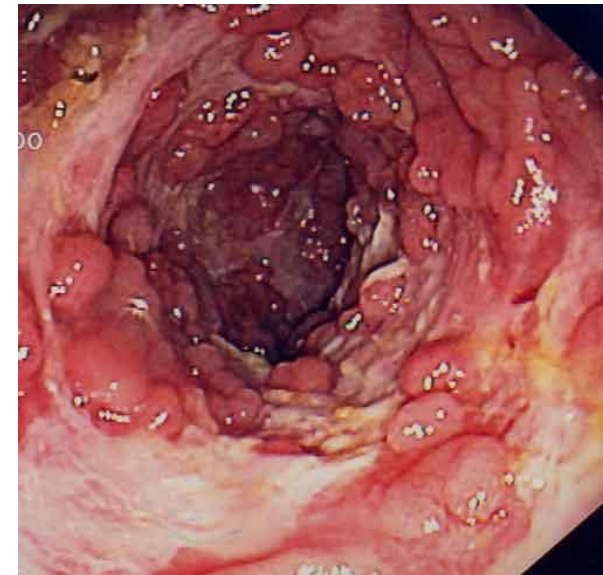
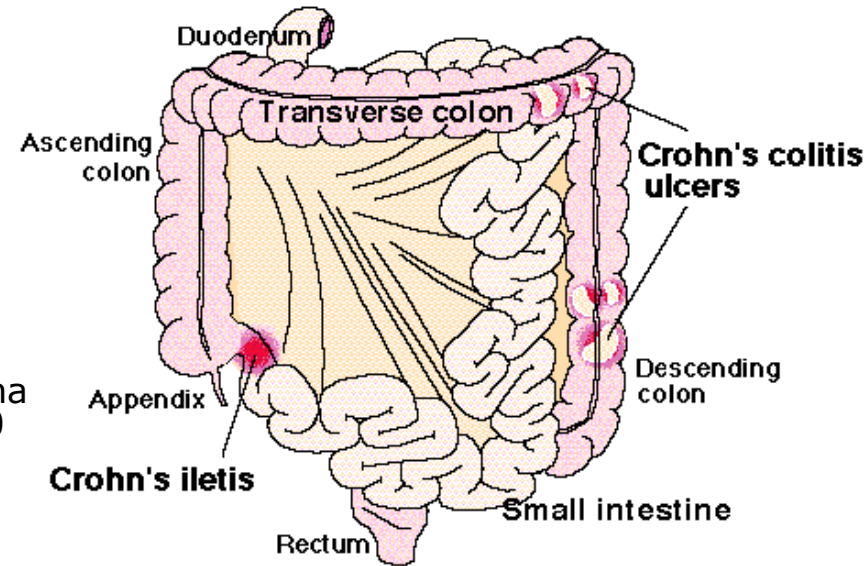
Idiopatická zánětl. onemocnění

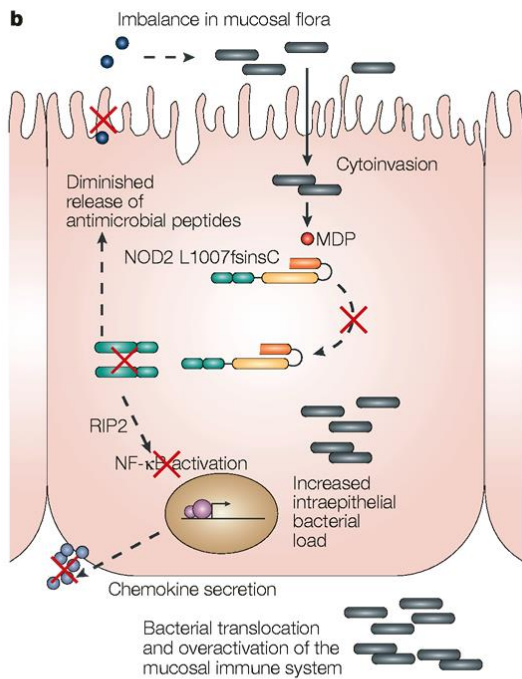
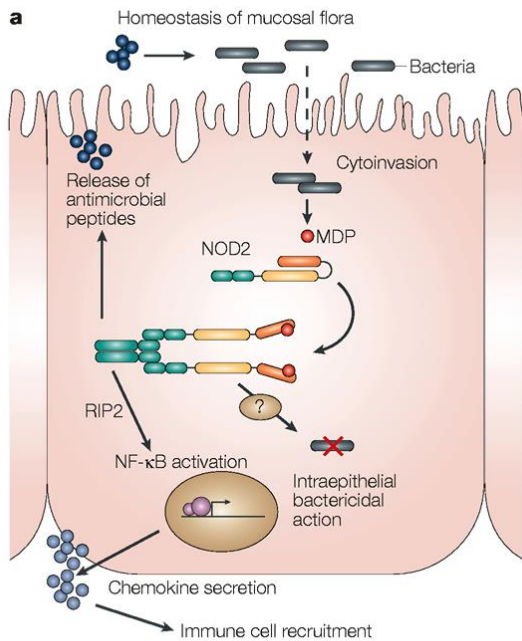
- angl. inflammatory bowel disease (IBD)
 - Crohnova choroba
 - ulcerózní kolitida
- v obou případech se uplatňuje
 - manifestace u mladých dospělých
 - genetická dispozice
 - abnormální reaktivita imunitního systému (T-lymf.) na stř. bakterie
 - porucha bariérové funkce stř. epitelu
- lokalizace
 - m. Crohn – jakákoliv část GIT
 - ulcerózní colitis – pouze colon
- incidence roste v Evropě a sev. Americe
 - environmenální faktory



Crohnova choroba

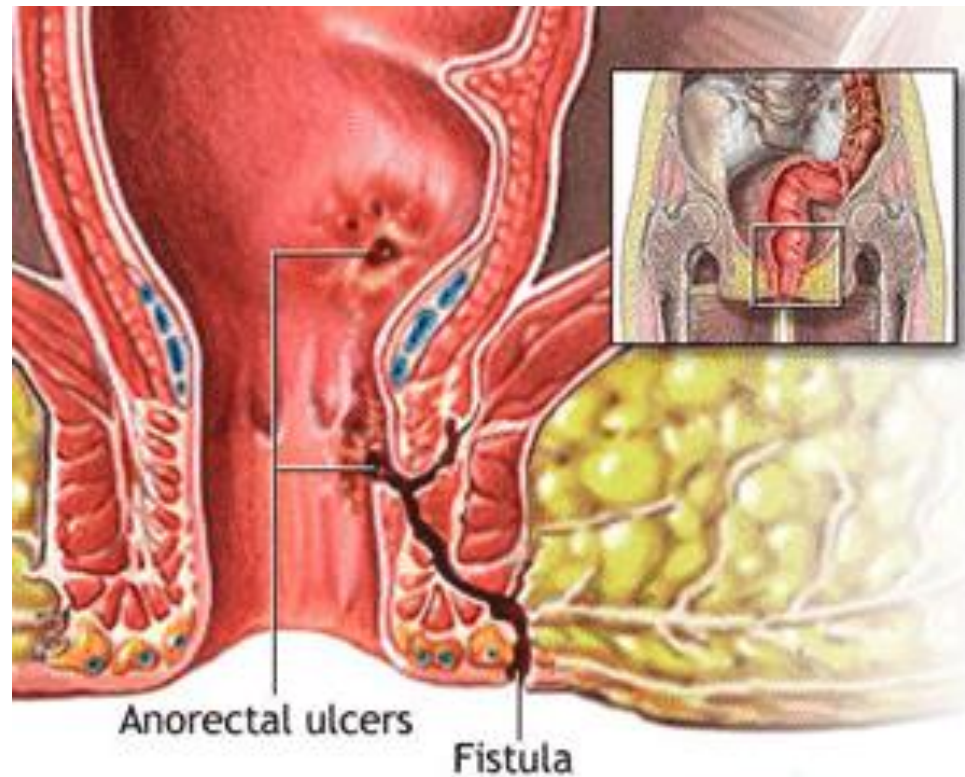
- = ileitis terminalis, enteritis regionalis
- chronické idiopatické zánětlivé onemocnění převážně tenkého střeva
 - ale může postihnout kterýkoliv úsek GIT počínaje ústní dutinou až po anus
 - projevuje se typicky mezi 3. až 6. dekadou, častěji u žen
- patogeneze (multifaktoriální)
 - genetické faktory (= dispozice) vedoucí k abnormální imunitní odpovědi střevní sliznice na přirozené bakteriální antigeny (normálně >500 bakt. druhů) – porucha produkce defensinů
 - mutace v genu CARD15
 - spouštěcí faktory nejsou známy (infekce?) = u sterilních zvířat se nerozvine
 - lipopolysacharid, peptidoglykan, flagellin, ...
- průběh – typicky střídání exacerbace (bolest břicha, průjem, teploty, křeče břicha, krev ve stolici (enterorrhagie)/remise
 - zánět stř. stěny má granulomatózní charakter, postihuje všechny vrstvy stěny
 - vznikají vředy a krvácení
 - penetrované vředy vedou ke vzniku píštělí (často periproktální)
 - postižené okrsky se střídají s nepostiženými
- extraintestinální projevy
 - artritida
 - postižení očí (uveitis)



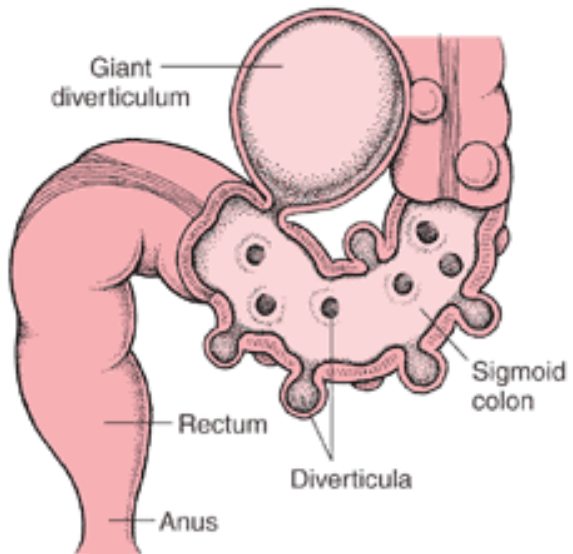
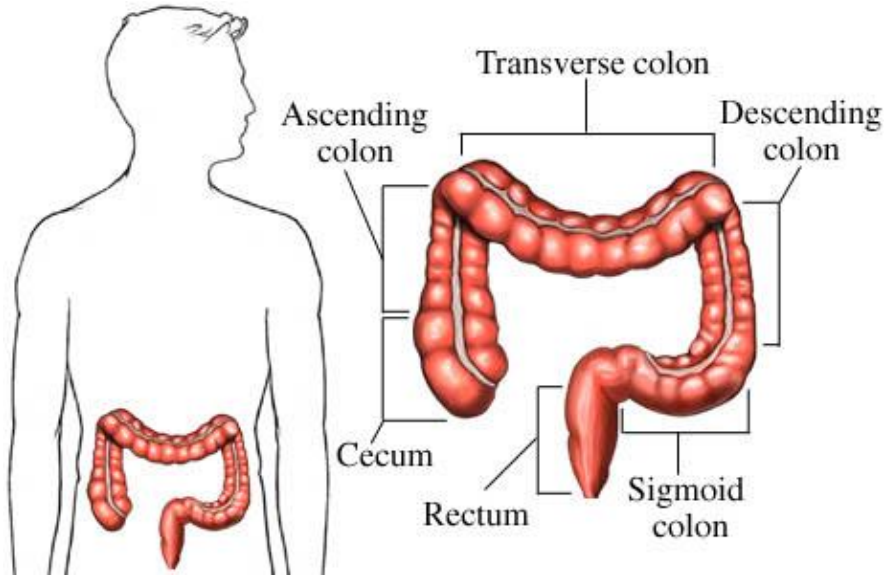


- reakce na intraluminální bakterie – normálně stav tzv. “kontrolovaného zánětu”
 - intracelulární rekognice komponent stěny bakterií (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), např. muramyl-dipeptide (MDP) prostřednictvím NOD2 (produkt CARD15 genu) vede oligomerizaci a aktivaci NFκ-B
 - sekrece chemokinů a defensinů Panethovými bb.
- varianty NOD2 asociované s Crohnovou ch. vedou k deficientní epiteliální odpovědi, ztrátě bariérové funkce a zvýš. expozici stř. mikroflóře
 - porucha sekrece chemokinů a defensinů
 - porucha exprese pattern-recognition receptors (PRRs), např. Toll-like receptory
 - produkce zánětl. cytokinů
 - aktivace dendritických bb. a produkce Ig a aktivace Th1 lymf.
- Crohnova choroba je tedy něco mezi autoimunitním a imunodeficientním onemocněním

Komplikace Crohnovy nemoci



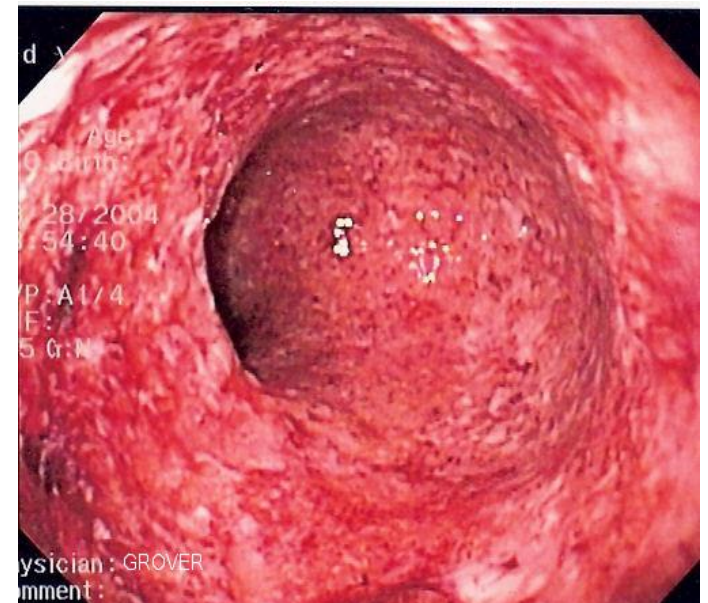
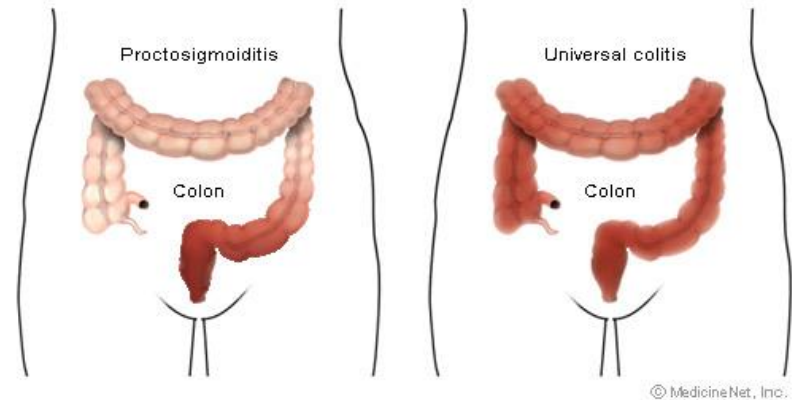
Patofyziologie tlustého střeva



- funkce
 - resorpce vody (0.5-1l/24h)
 - celk. délka
 - motorická
- zákl. patologie
 - zácpa (obstipace)
 - divertikulóza
 - event. divertikulitida
 - polypóza
 - karcinom
 - hereditární
 - polypózní
 - non-polypózní
 - nehereditární (sporadický)

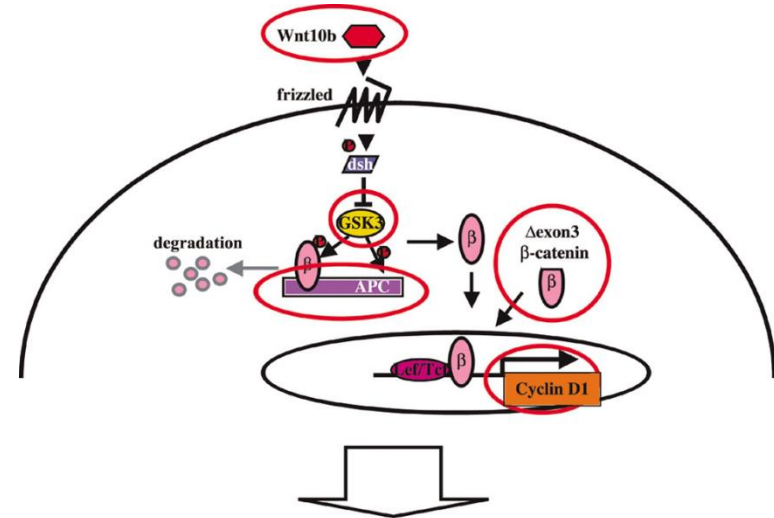
Ulcerózní kolitida

- max. incidence 20 – 40. rok věku
- typicky bílá rasa, severní gradient
- zánět je limitován na sliznici
 - zánět začíná na spodině Lieberkuhnových krypt. tl. střeva (infiltrace imun. bb.)
 - zejm. rektum a sigmoideum
 - hyperemie sliznice, abscesy v kryptách a ulcerace, krvácení, zánětl. pseudopolypy, event. striktury
- průběh onemocnění
 - periodický = exacerbace a remise (průjem, krvácení, bolest, teploty)
 - extraintestinální manifestace (5 – 15%): polyarthritida, osteoporosa, uveitida, cholangitida
 - chronicky anemie, striktury, hemoroidy, karcinom



Polypy tlustého střeva

- polyp = jakákoliv léze prominující do lumen střeva
- typy
 - ojedinělé
 - mnohočetné
 - familiární adenomatózní polypóza (FAP)
 - autozomálně dominantní
 - prekanceróza, polypy v pubertě, karcinom po 30. roce
 - polypy zejm. v rektu ale i ileu
 - mutace APC genu (Wnt dráha)
 - Gardnerův syndrom
 - juvenilní polypóza
- etiologie
 - hyperplazie buněk
 - na terénu zánětu
 - neoplastické
 - benigní
 - maligní



hyperplasias, squamous metaplasias and adenocarcinomas

Breast Cancer Research

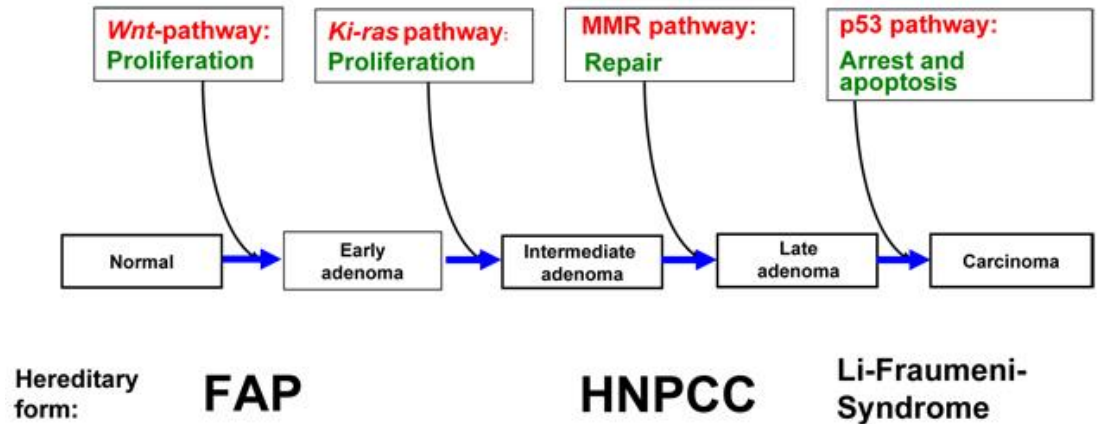


Nádory tlustého střeva

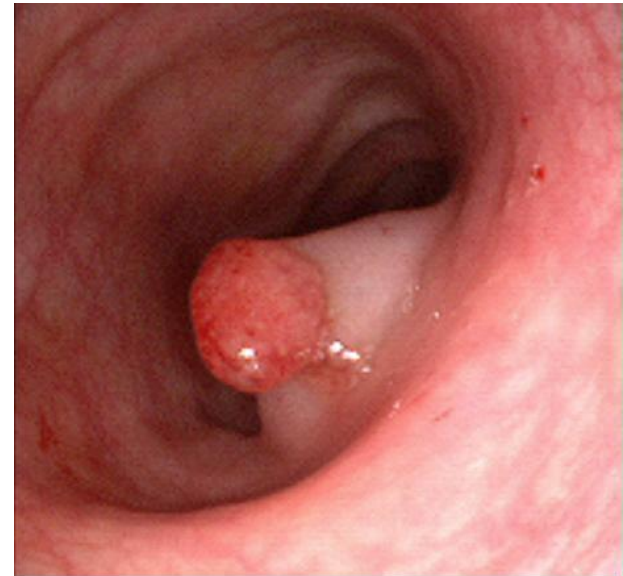
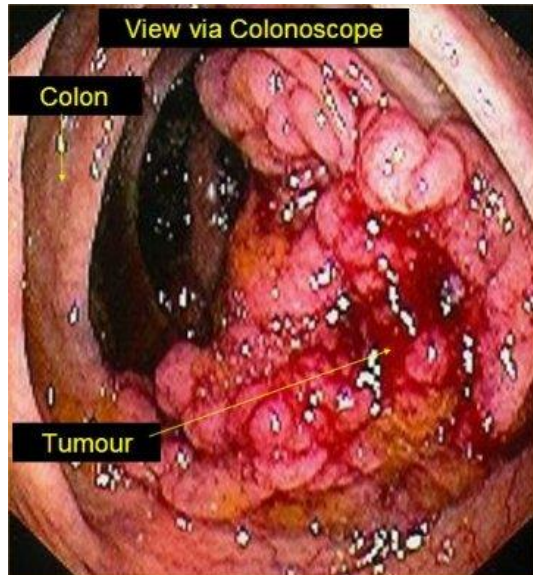
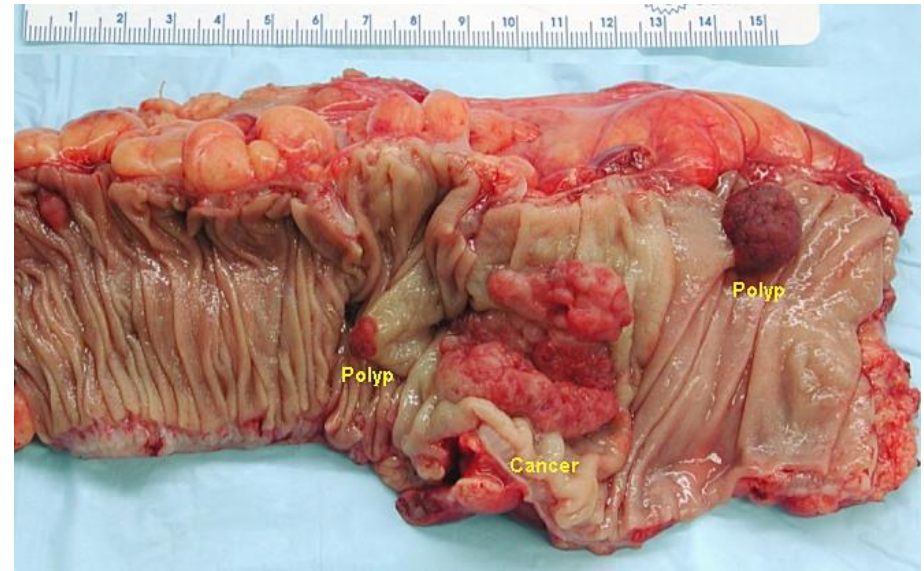
- benigní
 - adenom (adenomatózní polyp)
 - fibrom
 - leiomyon
 - hemangiom

- maligní
 - lymfom
 - karcinoid
 - karcinom

- hereditární
 - polypózní
 - FAP (mutace APC genu)
 - Gardnerův sy. aj.
 - non-polypózní
 - HNPCC neboli Lynchův syndrom (mutace mismatch repair genů)
 - Li-Fraumeni syndrom (mutace p53 genu)
- nehereditární (sporadický) – **nejčastější nádor vůbec**

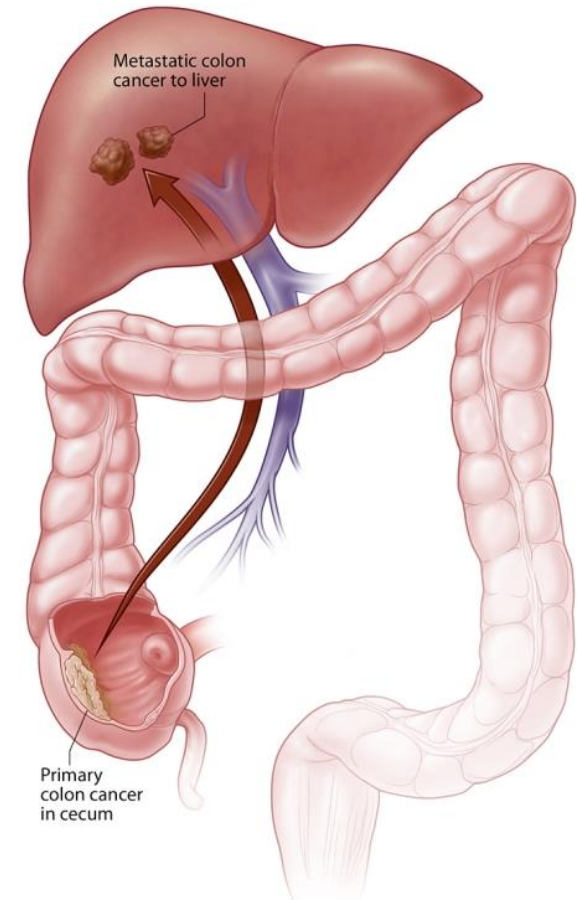


Kolorektální karcinom



Kolorektální karcinom

- karcinogeneze ve střevě probíhá pozvolna v důsledku expozice dietním karcinogenům a příp. genetické dispozice jedince
- rizikové faktory
 - věk, genetika, polypy, střevní záněty, zácpa, dieta, kouření
- příznaky
 - krvácení, krev ve stolici
 - změna střevní peristaltiky
 - průjem
 - zácpa
 - tenesmus
 - střevní obstrukce
 - bolest
 - mimostřevní
 - jaterní metastázy
 - žloutenka, bolest, cholestáza = acholická stolice
 - hematologické
 - sideropenická anemie, trombózy
 - únava
 - teploty
 - nechutenství, váhový úbytek



- stadia
 - 0 in situ
 - I prorůstá do stěny
 - II
 - III zasaženy lok. lymf. uzliny
 - IV vzdálené metastázy

