Systémové autoimunitní choroby

Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie
LF MU a FN u sv. Anny v Brně.

Výskyt autoimunitních chorob
(Mackay IR, BMJ 2000; 321: 93-96)

- Odhaduje se, že asi 1 z 30 osob trpí nějakou autoimunitní chorobou (podle jiných odhadů až 5%)
- Autoimunitní postižení štítné žlázy: asi 3% žen
- Revmatoidní artritida: 1% populace
- Primární Sjögrenův syndrom: 0.6-3% žen
- SLE: 0,12% populace
- Roztroušená mozkomíšní skleróza: 0,1% populace

Imunitní tolerance

- Centrální - klonální delece:
  - negativní selekce během thymové výchovy
  - delece autoreaktivních B-lymfocytů v kostní dřeni
- Periferní:
  - Klonální anergie - chybí kostimulační signály
  - Klonální delece
  - Klonální ignorance - koncentrace autoantigenu je podprahová, autoantigeny jsou skryty
  - Homeostatická kontrola- interakce CTLA-4 s CD80/86 vede k anergizaci T-lymfocytů
  - Suprese - autoreaktivita potlačena regulačními buňkami

Imunoregulační působení T-lymfocytů

- Regulační T-lymfocyty (Treg) - jsou CD4+CD25+ zajišťují vrozenou neodpovídavost na autoantigeny.
- Tr1 lymfocyty- zajišťují antigenem-indukovanou toleranci.
- Th3 lymfocyty- produkce TGF β
- Vzájemná negativní regulace subpopulací Th1 a Th2

Mechanismy vedoucí ke vzniku autoimunitních chorob

- Vizualizace skrytých antigenů
- Zkřížená reaktivita exo- a endoantigenů (molekulární mimikry)
- Abnormální exprese HLA-II antigenů
- Polyklonální stimulace
- Porucha funkce regulačních T-lymfocytů
- Vznik neoantigenů (např. vliv léků, infekcí)

Genetické aspekty autoimunitních onemocnění

- Nahromadění autoimunitních onemocnění v rodinách
- Inbrední kmeny zvířat u nichž se vyvíjejí definovaná autoimunitní onemocnění
- Vazba na HLA antigeny
- Význam polymorfismu cytokinů/ cytokinových receptorů
- Poruchy apoptózy vedou k autoimunitním syndromům
- Většina autoimunitních onemocnění je častějších u žen

Vnější vlivy účastnící se rozvoje autoimunitních chorob

- Infekce
  - „Bystander“ efekt při probíhajícím zánětu
  - Molekulární mimikry
  - Polyklonální stimulace
- Vliv UV světla na rozvoj a exacerbace SLE
- Rozvoj sklerodermie po aplikaci prsních implantátů

Patogeneze autoimunitních chorob

- Autoprotilátky působí opsonizačně, aktivují komplementový systém, blokují/stimulují receptory, může se uplatnit i fenomén ADCC. Komplexy s autoantigeny mohou vytvářet imunokomplexová onemocnění.
- Autoreaktivní T-lymfocyty: uplatňují se cytotoxické ale i Th lymfocyty. Nejznámějším příkladem je roztroušená mozkomíšní skleróza, DM-I.
- Nespecifické mechanismy: chemotaxe leukocytů do místa zánětu

Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních chorob

- Poměrně často se setkáváme se stavem, kdy diagnosticky využívané autoprotilátky jsou odlišné od autoprotilátek patogenetických.
- Přítomnost řady autoprotilátek v nízkých titrech nacházíme poměrně běžně.
- Autoimunitní choroba musí mít klinické příznaky, samotná přítomnost autoprotilátek nikdy nestanoví diagnózu!

Systémový lupus erythematodes

- Prevalence 1: 4000
- Poměr ženy: muži je 10:1
- Typická začátek mezi 20-40 let
- Vysoký výskyt u osob s deficity prvních složek klasické cesty komplementu
- Onemocnění probíhá v atakách a remisích
- Onemocnění může být vyvoláno řadou léků: fenytoin, karbamazepin, sulfasalazin, chlorpromazin...

Systémový lupus erythematodes

- Celkové příznaky: horečky, hubnutí, malátnost
- Artritida: postiženy především drobné klouby ruky, je malá tendence k deformitám
- Polyserositidy
- Postižení nerevové soustavy: příznaky ischémie, psychiatrická postižení, záchvatovitá onemocnění, mononeuritis multiplex
- Glomerulonefritida
- Ulcerace v ústní dutině

Systémový lupus erythematodes příznaky oběhové soustavy

- Postižení srdce: mykokarditida, endokarditida, ischemie, perikarditida
- Tromboflebitidy
- Raynaudův fenomén
- Vaskulitida

Systémový lupus erythematodes
Kožní příznaky

- Motýlovitý exantém
- Kopřivky
- Alopecia areata
- Následky postižení cév
  - Vaskulitické příznaky
  - Livedo reticularis
  - Raynaudův fenomén
  - Telanagiektázie

Systémový lupus erythematodes laboratorní nálezy

- Zvýšená FW
- Hypergamaglobulinémie
- Pokles C3 a C4 v akutní fázi
- Pozitivita ANA, protilátek proti dsDNA, proti ENA
- Často leukopenie, trombocytopenie
- Často sekundární antifosfolipidový syndrom

Antinukleární protilátky (ANA, ANF) morfologické obrazy

- Homogenní typ: SLE, autoimunitní hepatitis
- Periferní typ: SLE, autoimunitní hepatitis
- Nukleolární typ: systémová sklerodermie
- Granulovaný: SLE, Sjögrenův syndrom, nejčastěji se však jedná o nespecifický nález

Cílové antigeny buněčných jader při vyšetření antinukleárních protilátek (ANF, ANA)

- dsDNA - diagnosticky důležité pro SLE
- Histony - pozitivní u SLE indukovaného léky
- Komplex extrahovatelných nukleárních antigenů (ENA)
  - SS-A (RO) - SLE, Sjögrenův syndrom
  - SS-B (LA) - SLE, Sjögrenův syndrom
  - U1-RNP - Sharpův syndrom
  - Sm - SLE
  - SCL-70 - sklerodermie
  - Jo-1- dermatomyositida, polymositida
- Centromery - CREST syndrom

Antifosfolipidový syndrom

- Opakované cévní trombózy
- Opakované aborty
- Pozitivita antifosfolipidových protilátek (falešně pozitivní screeningové testy na syfilis!)
- Lupus-antikoagulans
- Často trombocytopemie
- Může existovat jako primární onemocnění nebo může doprovázet SLE

Revmatoidní artritida
kloubní příznaky

- Symetrická artritida zprvu nejčastěji bazálních a středních kloubů prstů. Asi u 1/3 nemocných však může onemocnění začínat jako atypická mono-oligoartritida.
- Bolesti, ztráta síly, ranní ztuhlost kloubů.
- Klouby nabývají vřetenovitý tvar, postupně dochází k deformitám.
- RTG: Osteoporóza v okolí kloubu, eroze chrupavek

Revmatoidní artritida mimokloubní příznaky

- Celkové: únavnost, úbytek na váze, subfebrilie
- Revmatické podkožní uzly
- Tendinitidy, tendosynovitidy
- Může se objevit vaskulitida, postižení periferních nervů, plicní fibróza, uveitida.
- Často se vyvíjí sekundární Sjögrenův syndrom.

Revmatoidní artritida laboratorní příznaky

- Vysoká FW, vysoké CRP (v aktivním stadiu choroby)
- Anémie
- Zvýšené hladiny sérových imunoglobulinů
- Častá pozitivita revmatoidního faktoru
- Protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům - CCP
- Asi 10-20% pacientů má pozitivní antinukleární protilátky

Revmatoidní artritis v dětství

- Stillův syndrom
  - systémové onemocnění s vysokou teplotou, exantémem, lymfadenopatií, splenomegalií
  - Autoprotilátky negativní, vysoké CRP
- Polyartikulární seronegativní forma
  - Postihuje malé i velké klouby, časté synovitidy.
  - Častou komplikací jsou uveitidy
  - RF obvykle negativní, častěji pozitivita ANA
- Oligo až monoartikulární formy
  - Uveitidy mohou probíhat velmi závažně

Systémová sklerodermie

- Progredující fibróza kůže a vnitřních orgánů, obliterace periferních cév
- Obvykle začíná Raynaudovým syndromem, oteklými prsty („párkovité prsty“)
- Kožní příznaky: maskovitý obličej, sklerodaktylie, kůže vyhlazená, lesklá, poruchy hybnosti
- Polykací obtíže při poruše motilitu jícnu, zácpa, bolesti břicha, někdy malabsorbce
- Plicní fibróza
- Perikarditida, myokardiální fibróza
- Sklerodermická nefropatie

Systémová sklerodermie laboratorní nálezy

- Laboratorně často němá
- Někdy pozitivita ANA (nukleolární typ), protilátky proti SCL-70 (součást ENA),
- Někdy pozitivní RF
- U „CREST syndromu“ pozitivní anti-centromerové protilátky
- Důležité je angiologické vyšetření (vasoneuróza - Raynaudův fenomén)

Dermatomyositida, polymyositida

- Svalové příznaky: slabost, někdy i bolestivost svalstva, hlavně pletenců. Někdy polykací obtíže.
- Často postižení myokardu (hlavně blokády převodního systému), klinicky postižení němé.
- Kožní příznaky:
  - otoky a červenofialové zbarvení okolo očí, na krku
  - červenofialový, vyvýšený exantém nad klouby na rukou - Gottronovy známky .
- Sklon k plicní fibróze.
- Asi v 10% se jedná o sekundární onemocnění při malignitě.

Dermatomyositida, polymyositida Laboratorní nálezy

- Vysoké hladiny svalových enzymů: CK, LD, AST, ALT.
- Imunologicky: někdy pozitivita ANA, anti Jo-1 protilátky
- Důležité je EMG
- Diagnostická je především svalová biopsie.

Sjögrenova choroba

- Xerostomie, parotitis, zvýšená kazivost zubů
- Xeroftalmie, kerastoconjunctivitis sicca,
- Trávicí obtíže
- Artralgie, artritidy
- Bronchitidy, chronický kašel,
- Kolpitidy

Sjögrenova choroba paraklinická vyšetření

- Průkaz snížené salivace
- Snížená sekrece slz - Schirmerův test
- Vysoká FW, obvykle vysoké CRP
- Hypergamaglobulinémie (zejména zvýšení IgM),
- Častá pozitivita RF, ANA, z ENA: SS-A a SS-B
- Protilátky proti slinným žlázám
- Histologický nález mononukleární infiltrace slinných žláz

Sharpův syndrom (překryvná choroba pojiva)

- Příznaky dalších systémových chorob pojiva.
- Častý zejména Raynaudův fenomén, otoky rukou přecházející ve sklerodaktylii, artritidy, myositidy, postižení plic, psychiatrické příznaky.
- Postižení ledvin se vyskytuje méně často než u ostatních kolagenóz.
- Laboratorně často protilátky proti U1 RNP.

Ankylozující spondylartritis

- Postiženi především muži.
- Začíná obvykle sakroileitidou, postupně postižena celá páteř.
- Dochází k fibrotizaci až osifikaci intervertebrálních kloubů a ligament.
- Mohou být postiženy i kyčelní a ramenní klouby.
- Mimokloubní příznaky: iridocyklitida, aortitida.
- Většina pacientů je HLA-B27 pozitivních. Obvykle je přítomna hypergamaglobulinémie, zánětlivé příznaky.