

# Imunitní tolerance autoimunitní choroby

Jiří Litzman

# Imunitní tolerance

# Imunitní tolerance

- Centrální
- Periferní

# Centrální imunitní tolerance = klonální delece

- negativní selekce během thymové výchovy
- delece autoreaktivních B-lymfocytů v kostní dřeni

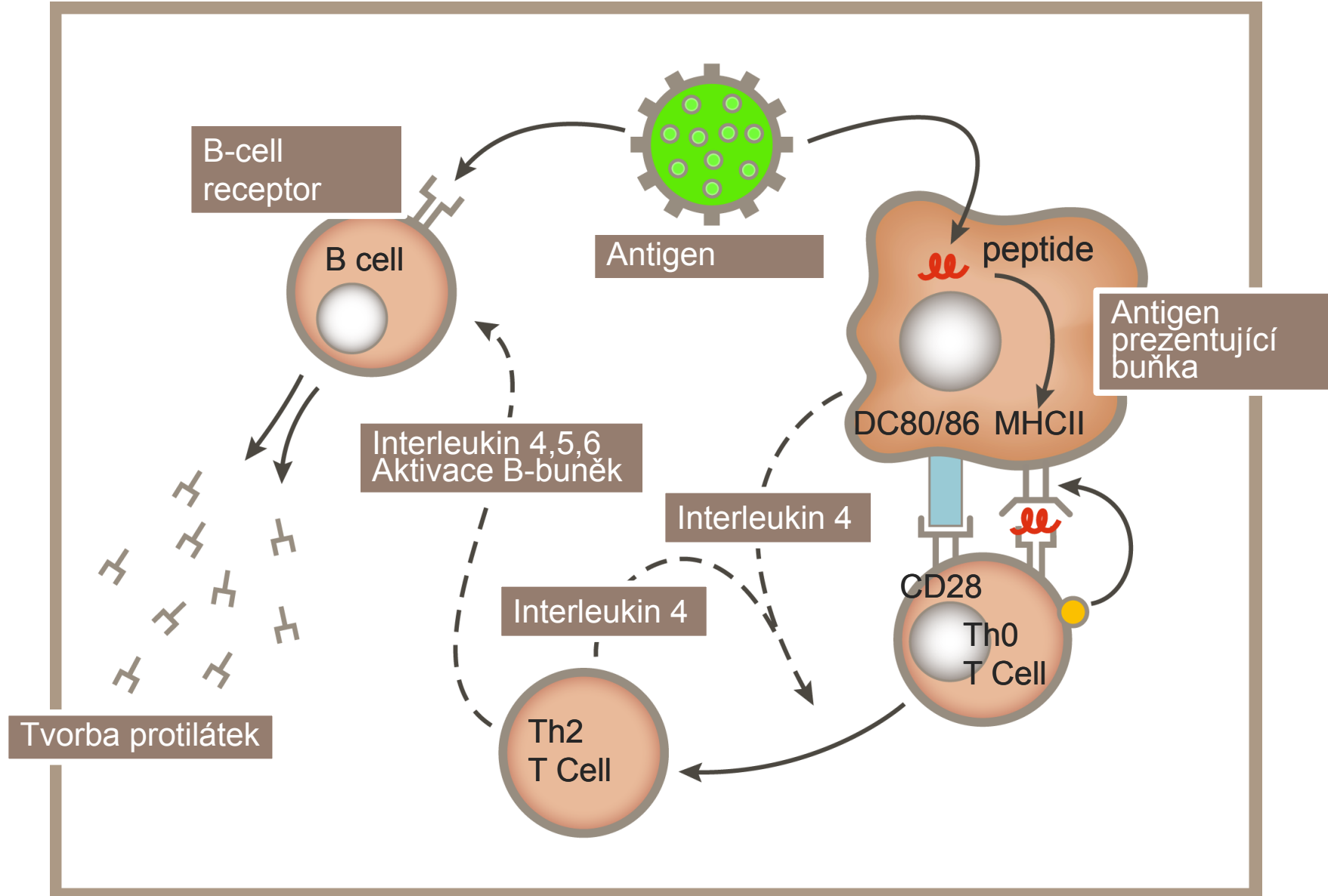
# Thymová výchova T-lymfocytů

- Pozitivní selekce buněk reagujících s nízkou afinitou s HLA antigeny na povrchu antigen- prezentujících buněk. Probíhá v kortikální oblasti. Zajišťuje přežití jen těch T-lymfocytů, které později rozpoznají komplex antigen-HLA.
- Negativní selekce – apoptózou hynou thymocyty reagující s vysokou afinitou s komplexem HLA-autoantigeny. Probíhá zejména v subkortikální oblasti thymu. Zajišťuje odstranění autoreaktivních klonů.
- V průběhu obou procesů hyne více než 90% thymocytů.

# Periferní imunitní tolerance

- Klonální anergie - chybí kostimulační signály
- Klonální delece
- Klonální ignorance - koncentrace autoantigenu je podprahová, autoantigeny jsou skryty.  
Typickými příklady jsou antigeny spermií, oční čočky, částečně CNS.
- Suprese - autoreaktivita potlačena regulačními buňkami.

# Aktivace imunitního systému antigenem



# Imunoregulační působení T-lymfocytů

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



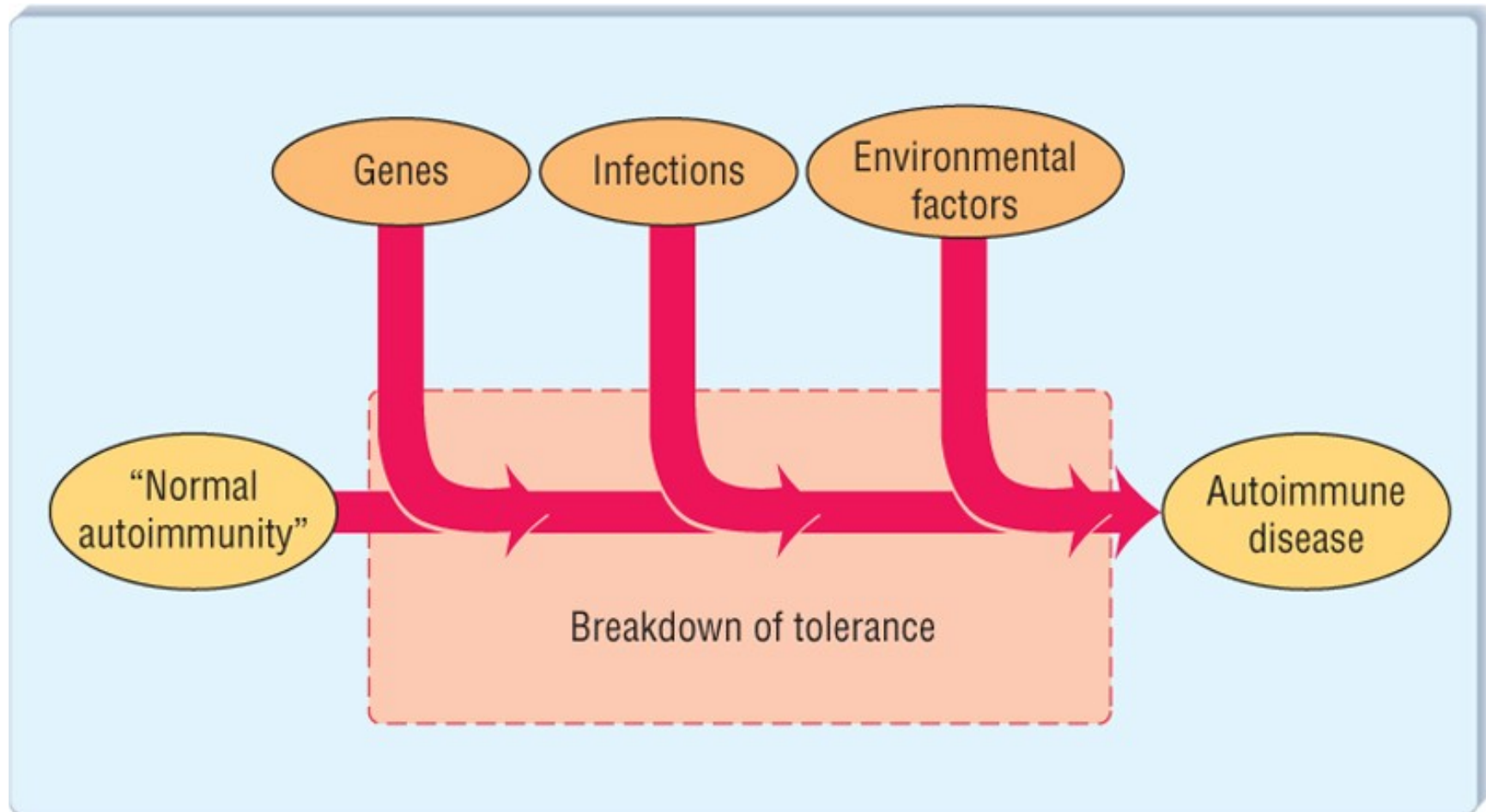
# Autoimunitní onemocnění

- Autoimunitní onemocnění: autoimunitní reakce vede k poškození tkání
- Celkově postihují autoimunitní choroby asi 5% populace (častěji ženy)
- Autoimunitní reakce: humorální i buněčné
- Humorální autoimunitní reakce: tvorba autoprotilátek (většinou IgG)
- Buněčné autoimunitní reakce: Tc a Th1-lymfocyty

# 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)

# Faktory zapojené do rozvoje autoimunitního onemocnění



# 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

- Protilátky namířené proti antigenům vlastního těla.
- Popsány stovky, snad tisíce různých autoprotiátek.
- Část z nich je patogenetická, část je pouze epifenomémem, způsobeným například uvolněním velkého množství autoantigenů při nekróze buňky.
- Některé autoprotiátky jsou důležité v diagnostice autoimunitních chorob.

# (ANA, ANF)

- Antinukleární protilátky: autoprotiátky proti orgánově nespecifickým buněčným jaderným antigenům.
- ANA zahrnují protilátky proti různým antigenům jádra (DNA, RNA, histony, nukleoproteiny)
- Stanovení ANA : imunofluorescenční metoda, vyvolávají různé druhy fluorescence.

granulární

The image shows a dense field of bright green, granular cells against a black background. The cells are roughly oval or spherical in shape and contain numerous small, dark granules. They are scattered across the frame, with some appearing in small clusters and others in isolation. The overall appearance is that of a microscopic view of granulocytes, such as neutrophils or eosinophils, stained with a fluorescent or brightfield dye.

# Typy autoimunitních onemocnění

- Systemové – postihují řadu orgánů a tkání – SLE, revmatoidní artritida,
- Orgánově specifické – postižen pouze jeden orgán
- Řada onemocnění má intermediární charakter s postižením několika orgánů.



# Orgánově specifické autoimunitní choroby

## **Endocrine diseases**

Immune (Hashimoto's) thyroiditis

Hyperthyroidism (Graves' disease; thyrotoxicosis)

Type I diabetes mellitus (insulin-dependent or juvenile diabetes)

Autoimmune adrenal insufficiency (Addison's disease)

Autoimmune oophritis

## **Hematopoietic system**

Autoimmune hemolytic anemia

autoimmune thrombocytopenia

Autoimmune neutropenia

## **Neuromuscular system**

Myasthenia gravis

Autoimmune polyneuritis

Multiple sclerosis

## **Skin**

Pemphigus and other bullous diseases

## **Cardiopulmonary System**

Rheumatic carditis

Postcardiotomy syndrome (Dressler's syndrome)

## **Gastrointestinal tract**

Atrophic gastritis

Crohn's disease

Ulcerous colitis

Autoimmune hepatitis

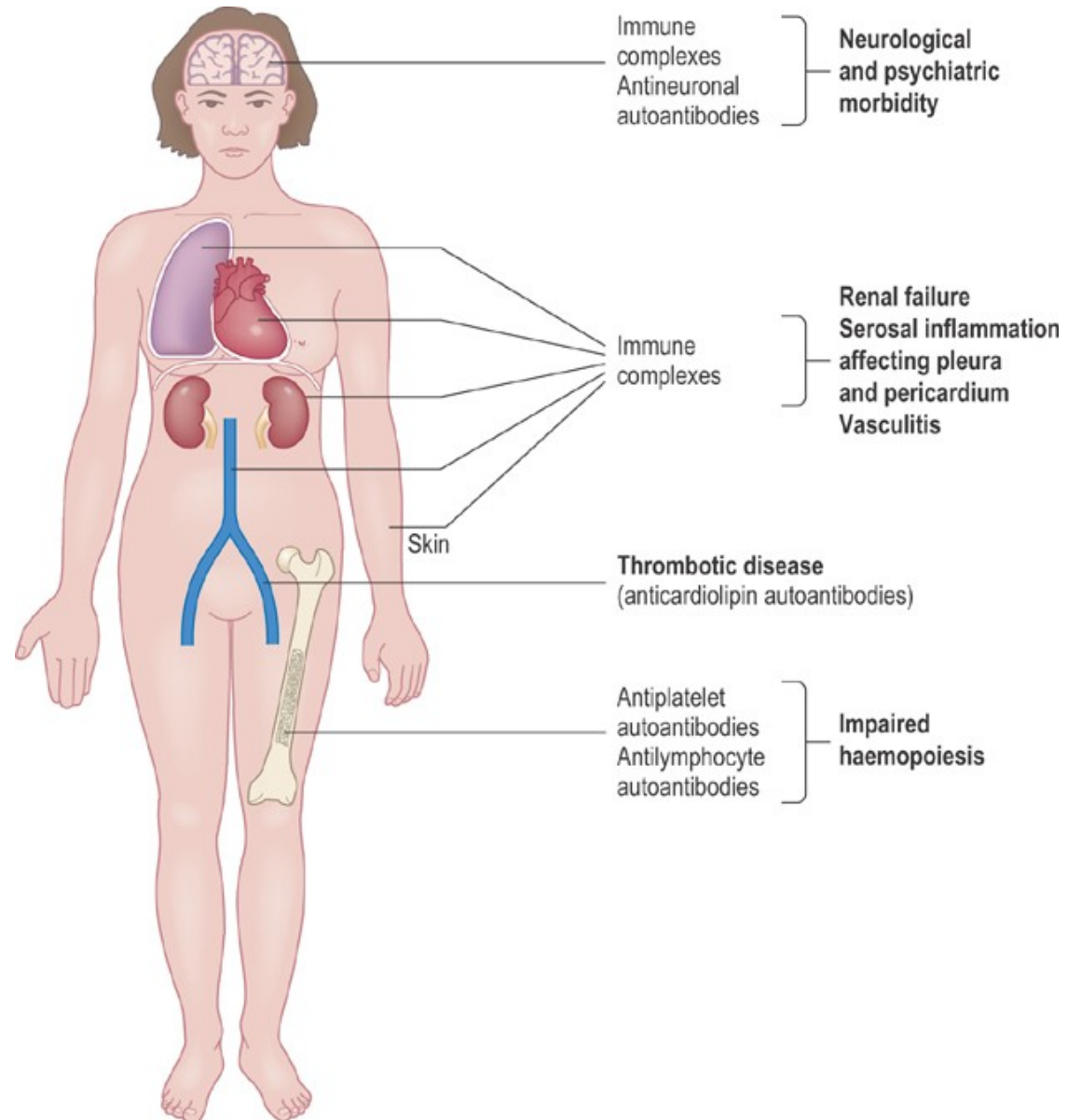
# Systemový lupus erythematoses

- Prevalence 1: 4000, poměr ženy: muži je 10:1, typický začátek mezi 20-40 let
- Postižení: kloubů, kůže, ledvin, srdečního a cévního aparátu, plic, CNS....
- Onemocnění může být vyvoláno řadou léků: fenytoin, karbamazepin, sulfasalazin, chlorpromazin...

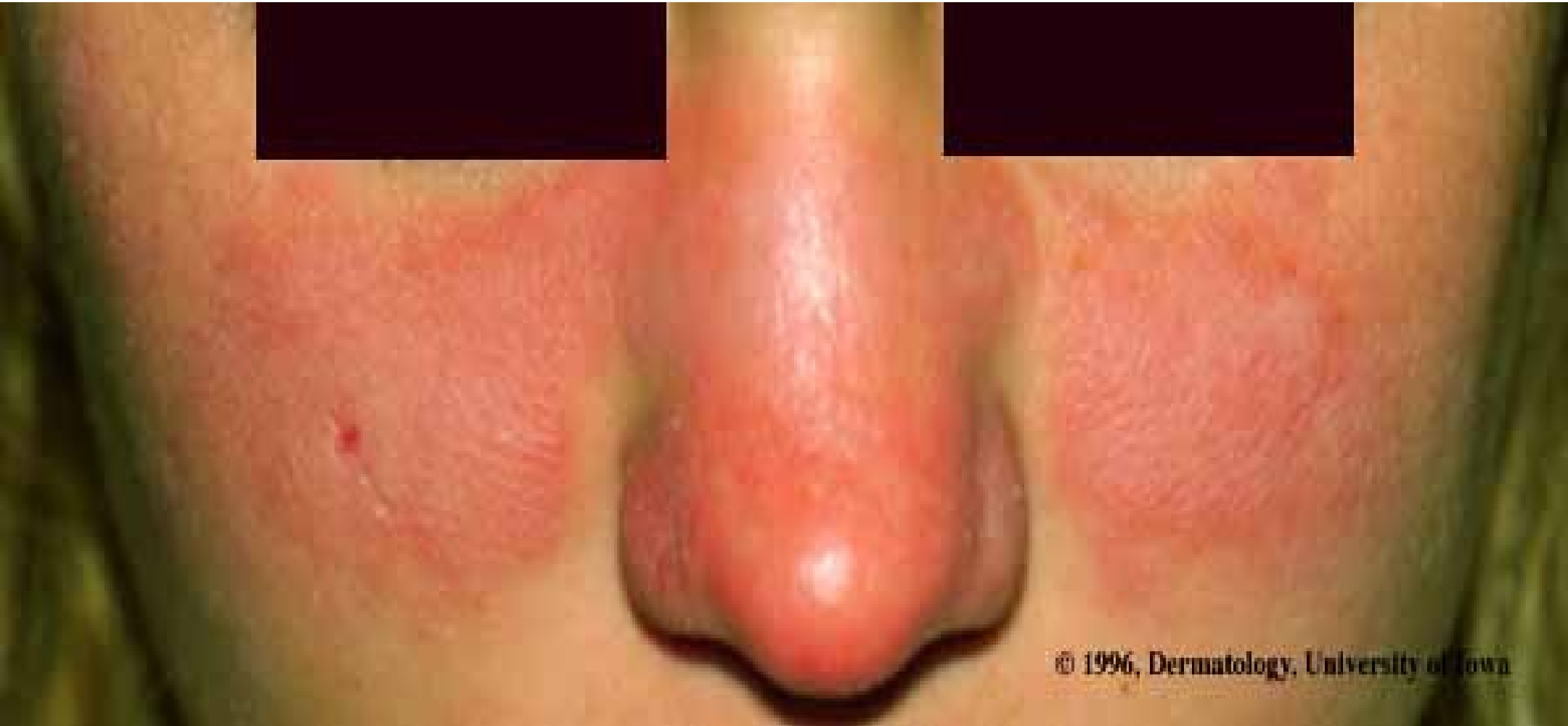
# Systemový lupus erythematoses

- Celkové příznaky: horečky, hubnutí, malátnost
- Artritidy: postiženy především drobné klouby ruky, je malá tendence k deformitám
- Kožní příznaky: motýlovitý exantém, kopřivky
- Glomerulonefritida
- Polyserositidy
- Ústní ulcerace
- Postižení nervové soustavy: příznaky ischemie, psychiatrická postižení, záchvatovitá onemocnění.
- Kardiovaskulární příznaky

# Systemic lupus erythematoses – clinical manifestation



# **Systemový lupus erythematoses**



# Sjögrenův syndrom

- Autoimunitní onemocnění probíhající s chronickým a progredujícím průběhem.
- Autoimunita je namířena proti exokrinním žlázám (slzným, slinným, potním, exokrinní složce pankreatu, žlázám v rodidlech, bronších...)
- Projevuje se jako difúzní, chronický zánět s destrukcí exokrinních žláz.
- Formy **primární a sekundární** – při jiném onemocnění autoimunitního charakteru ( SLE, revmatoidní artritida...)

# Sjögrenův syndrom

- Postižení slinných žláz: zduření slinných žláz, xerostomie (suchost v ústech), poruchy polykání (dysfagie), obtíže s řečí (chrapot, pacienti mají problém déle mluvit), zvýšená kazivost zubů, Postižení očí: xeroftalmie (suchost očí), keratokonjunktivitis sicca .
- Snížená produkce potu, suchost kůže, svědění kůže (pruritus), ztráta adnex.
- Gastritis s achlorhydrií, poruchy exokrinní funkce pankreatu
- Suchost vaginy a vulvy, sklon ke kandidovým infekcím
- Dráždivý kašel, chronická bronchitida
- Příznaky doprovázejících revmatických onemocnění.

# Sjögrenův syndrom





# Orgánově specifické autoimunitní choroby

## **Endocrine diseases**

Immune (Hashimoto's) thyroiditis

Hyperthyroidism (Graves' disease; thyrotoxicosis)

Type I diabetes mellitus (insulin-dependent or juvenile diabetes)

Autoimmune adrenal insufficiency (Addison's disease)

Autoimmune oophoritis

## **Hematopoietic system**

Autoimmune hemolytic anemia

autoimmune thrombocytopenia

Autoimmune neutropenia

## **Neuromuscular system**

Myasthenia gravis

Autoimmune polyneuritis

Multiple sclerosis

## **Skin**

Pemphigus and other bullous diseases

## **Cardiopulmonary System**

Rheumatic carditis

Postcardiotomy syndrome (Dressler's syndrome)

## **Gastrointestinal tract**

Atrophic gastritis

Crohn's disease

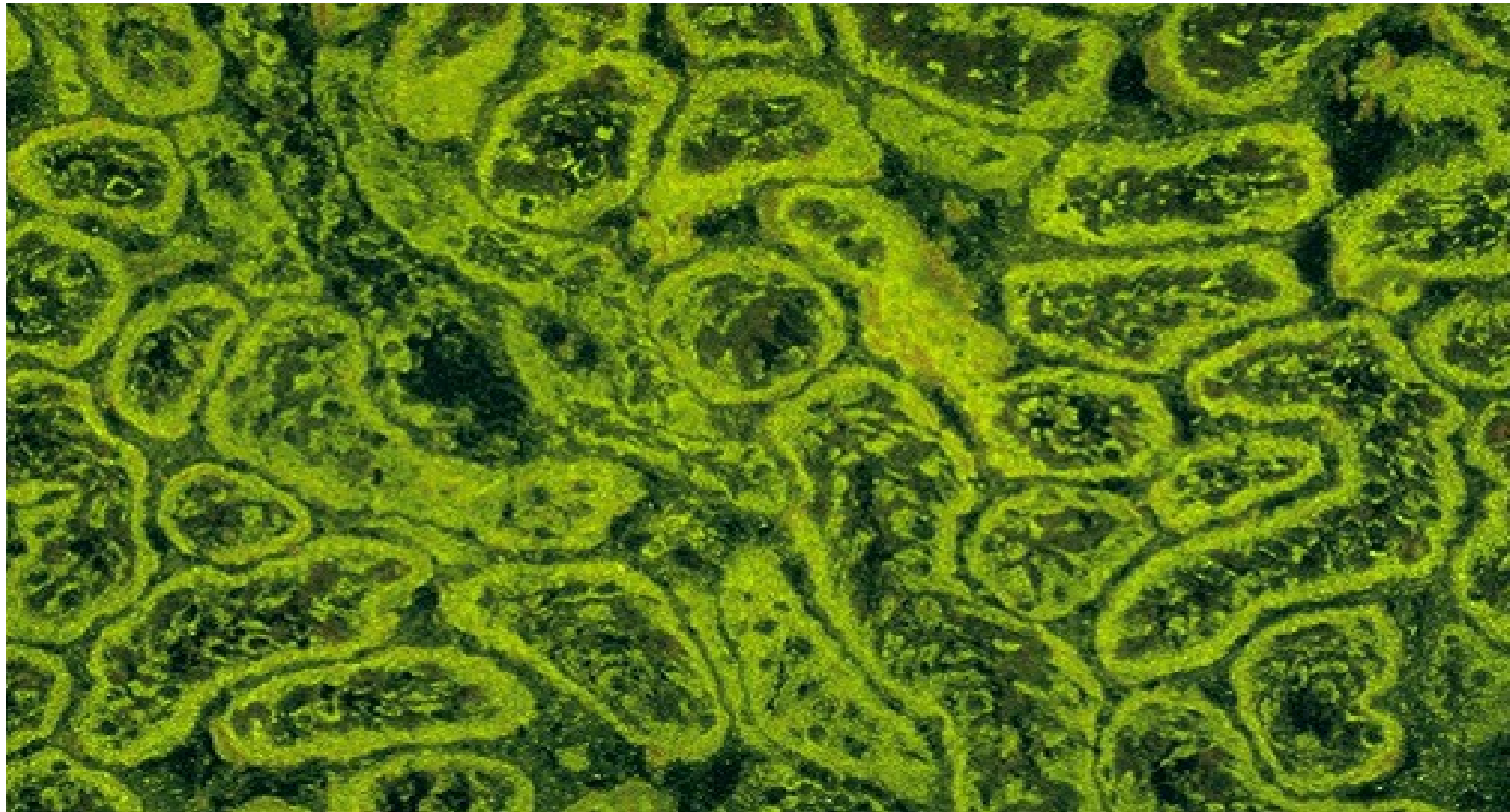
Ulcerous colitis

Autoimmune hepatitis

# Primární biliární cirhóza

- Charakteristické klinické projevy:  
ikterus, hepatomegalie, svědění kůže
- Biochemicky známky intrahepatální cholestázy
- Typická přítomnost antimitochondriálních protilátek

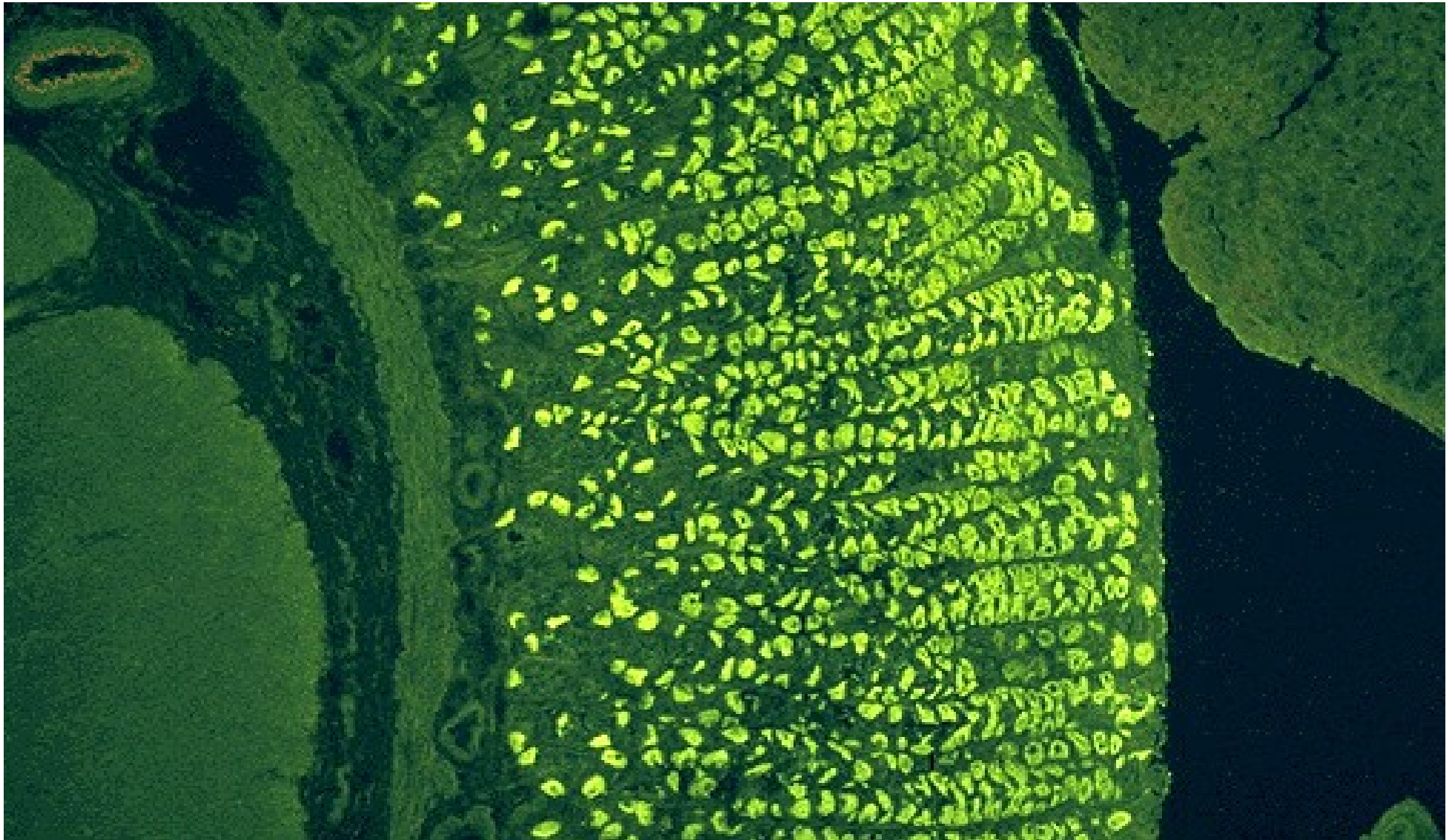
# Antimitochondriální protilátky



# Autoimunitní gastritida (perniciózní anemie)

- Deficience vitamínu B12 způsobená chronickou autoimunitní gastritidou (intrinsic factor)
- anemie (megaloblastová), neurologické příznaky
- protilátky proti parietálním buňkám podporují diagnózu
- asociace s jinými autoimunitními chorobami

# Protilátky proti parietálním buňkám žaludku



# Jazyk u nemocných s perniciosní anémií



# Celiakie

(céliakální sprue, glutenová/glutensenzitivní enteropatie)

- Je imunitně zprostředkované systémové onemocnění vyvolané glutenem a jemu podobnými prolaminy u geneticky vnímavých jedinců.
- Celiakie má různorodý klinický obraz a může být i asymptomatická.
- Základem diagnostiky je průkaz protilátek proti tkáňové transglutamináze .
- Kauzální terapií je celoživotní bezlepková dieta
- Prevalence v ČR je přibližně 1:250–300.

# Celiakie

## ***Gastrointestinální projevy:***

- Chronický průjem a neprospívání při výskytu lepku v potravě (asi 5 % dětí s céliakií)
- Recidivující bolesti břicha, nauzea a zvracení, neprospívání s váhovým úbytkem, zácpa.

## ***Extraintestinální projevy:***

- časté: únava, osteopenie/osteoporózy, porucha růstu, poruchy plodnosti, časté afty, zpoždění puberty, anémie, dermatitis herpetiformis (Duhring)

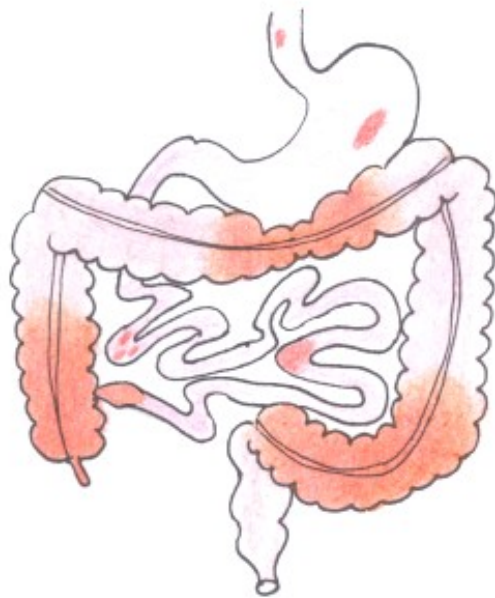
## **Klinicky němá (tichá) forma céliakie**

Charakterizuje ji přítomnost protilátek a typický histologický obraz při enterobiopsii.

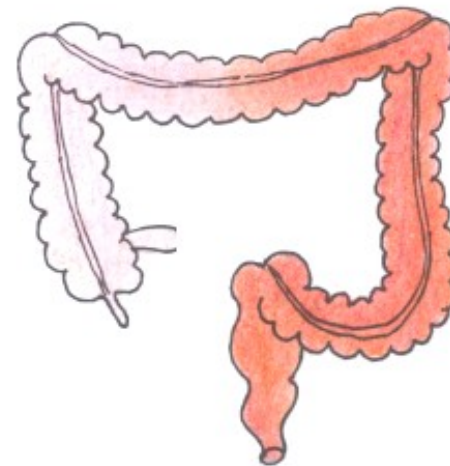
Céliakie se sice klinicky nemanifestuje, ale celoživotní bezlepková dieta je plně indikována



# Crohnova choroba a ulcerózní kolitida



Crohnova choroba



Ulcerózní kolitida

# Crohnova choroba

# Crohnova choroba

(*colitis regionalis, ileitis terminalis*)

- Jedná se o **chronický nespecifický zánět** (až granulomatózní) postihující **celou tloušťku stěny** střeva, zánětlivé změny jsou **segmentární** nebo **plurisegmentární**.
- Může být postižena **kterákoliv část trávicí trubice** (od jícnu po rectum), nejčastěji to však bývá konec tenkého střeva (terminální ileum).
- Nemoc se objevuje spíše **u mladých lidí** ve věku mezi 20 až 30 lety (25–30 % pacientů je diagnostikováno před 20. rokem života).
- Průměrná prevalence u dospělých je asi 130/100 000.

# Crohnova choroba

## (*colitis regionalis, ileitis terminalis*)

- **Intestinální manifestace**
- Mezi časté projevy patří **bolesti břicha** a **chronický průjem** (vzácně s krví). Kolem konečníku se mohou vyskytnout fisury, perianální abscesy, píštěle a marisky (anální řasy – kožní výrůstky v oblasti přechodu análního otvoru a kůže)
- **Mimostřevní projevy**
- Vyskytují u více než 40 % pacientů. Často předchází střevní projevy až o několik let.
- Nespecifické příznaky - recidivující horečky, anorexie, úbytek hmotnosti a opoždění růstu zvláště u dětí. Mezi hlavní systémy, které bývají postižené patří:
- **skelet**: porucha růstu a osteoporóza
- **kůže a sliznice**: gingivitida, tvorba aft, erythema nodosum
- **oči**: iritidfa, episkleritida, uveitida
- **játra a pankreas**: promární sklerosující cholangiitis;
- **cévní systém**: hyperkoagulační stav, který může způsobit hlubokou žilní trombózu

# Ulcerosní kolitis

# Ulcerózní kolitida

*(idiopatická proktokolitida, proctocolitis idiopathica,*

- **autoimunitní** typ zánětu trávicí trubice.
- Jde o **hemoragicko-hnisavý až ulcerózní zánět** sliznice a submukózy **konečníku a přilehlé části colon**
- Nikdy **nejsou změny v tenkém střevě**).
- Zánět postihuje pouze rektum a kolon a to v různém rozsahu.
- Zánět je kontinuální a distální úseky tlustého střeva jsou většinou postižené více.

# Protilátky proti buněčným receptorům

- Stimulace receptoru - např. stimulace TSH receptoru u Graves-Basedowovy choroby
- Blokáda přenosu- například u myastenie gravis (protilátky proti acetylcholinovému receptoru neuromuskulární ploténky)

# Graves-Basedowova choroba

- Struma
- zvýšená funkce štítné žlázy
- exoftalmus

hypertyreoidismus

- příčina - stimulace TSH receptoru protilátkami



# Graves-Basedowova choroba





A



B



C

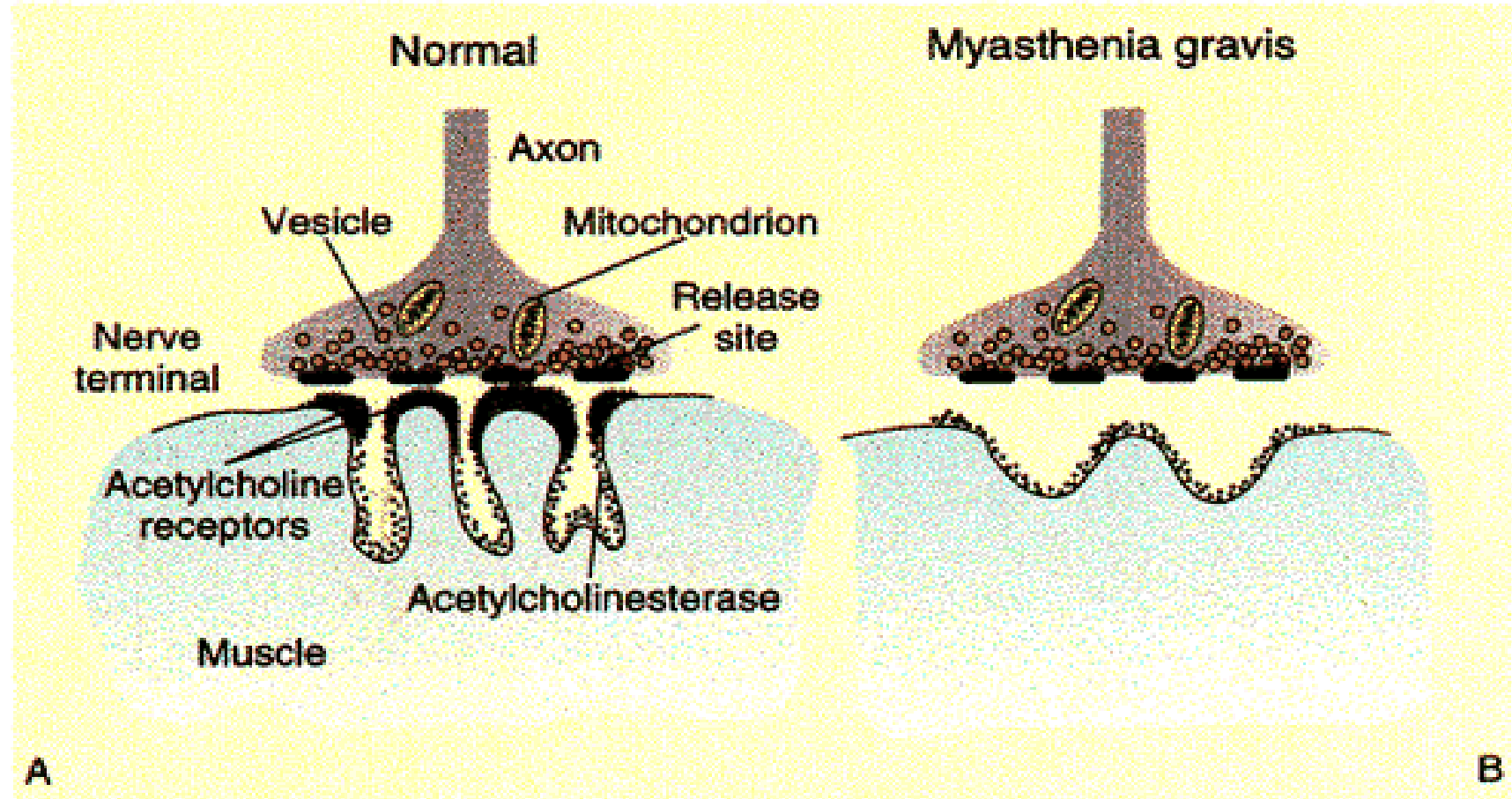


D

# Myasthenia gravis

- Autoimunitní onemocnění neuromuskulárního spojení
- vyvoláno přítomností autoprotilátek proti acetylcholinovým receptorům
- autoprotilátky se naváží na postsynaptickou membránu a blokují přenos vzruchu

# Normal and Myasthenic Neuromuscular Junctions



# Granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza)

- Nekrotizující granulomatózní vaskulitida především malých cév, vznik pseudotumorosních útvarů - granulomů
- ORL oblast: opakované sinusitidy, otitidy, mastoiditidy, postižení nosní přepážky
- Postižení plic s možností hemoptýzy
- Postižení ledvin
- Laboratorně: zánětlivé příznaky (vysoká FW, CRP..)  
Pozitivita C-ANCA (protilátky proti proteináze 3) – tyto protilátky mají stimulační efekt na granulocyty – tj vedou k zánětu!

# Wegenerova granulomatóza



# Protilátky proti cytoplazmě granulocytů (ANCA):

**c-ANCA** (cytoplazmatická) – antigen: proteináza 3,  
**typické pro Wegenerovu granulomatózu**

**p-ANCA** (perinukleární) – antigen: myeloperoxidáza,  
výskyt např.

u rychle progredující glomerulonefritidy;  
u některých vaskulitid - polyarteritis nodosa, ...

# Diagnostika autoimunitních onemocnění

- **Klinické příznaky**
- Nález autoprotilátek
- Histologický nález



# Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních chorob

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

# Léčba autoimunitních chorob

- **Nahrazení funkce postiženého orgánu** – substituce inzulinem, thyreoidálními hormony, parenterální aplikace vit B12
- **Protizánětlivá léčba** - v lehkých případech u chorob asociovaných s výrazným zánětem („kolagenózy“) je možné podávat „klasické“ protizánětlivé léky – nesteroidní antiflogistika, antimalarika, protizánětlivé dávky steroidů. Výrazně účinnější je hlavně blokáda prozánětlivých cytokinů monoklonálními protilátkami.
- **Imunosupresivní léčba** – je základem léčby závažných autoimunitních chorob.
- Indukce imunitní tolerance – zatím všechny klinické pokusy selhaly.