

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

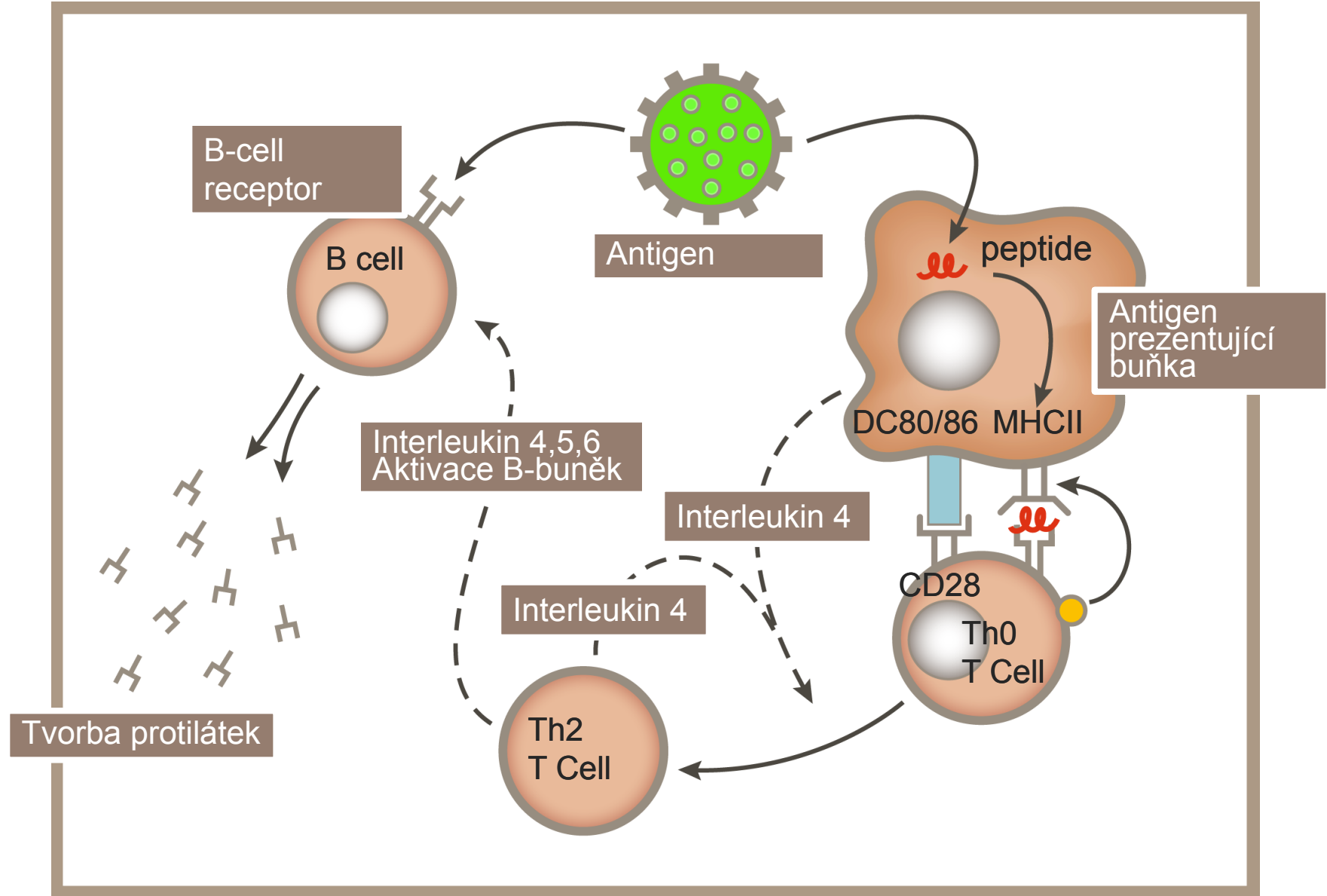
Thymová výchova T-lymfocytů

- 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.

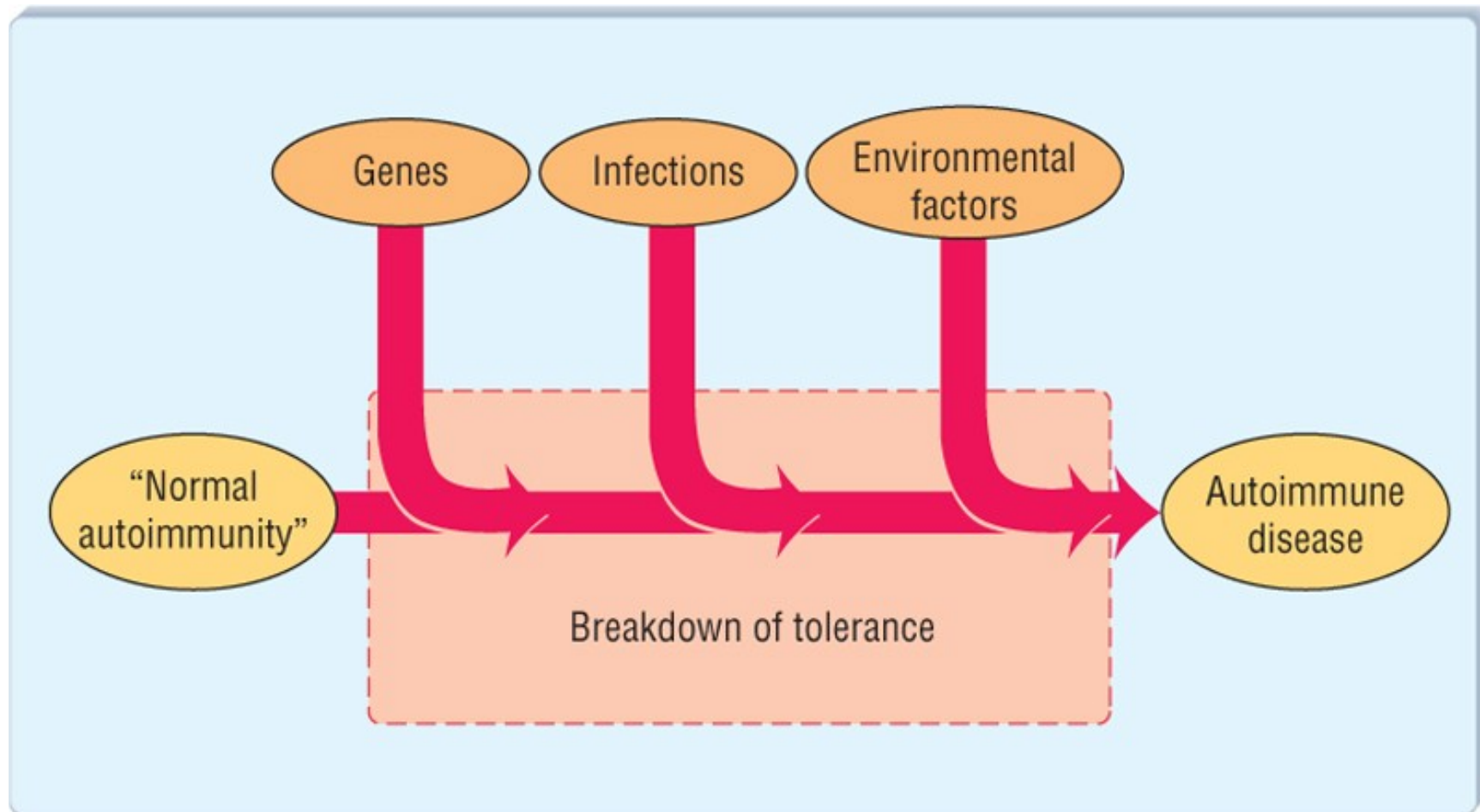
Autoimunitní onemocnění

- 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, revmatidní 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

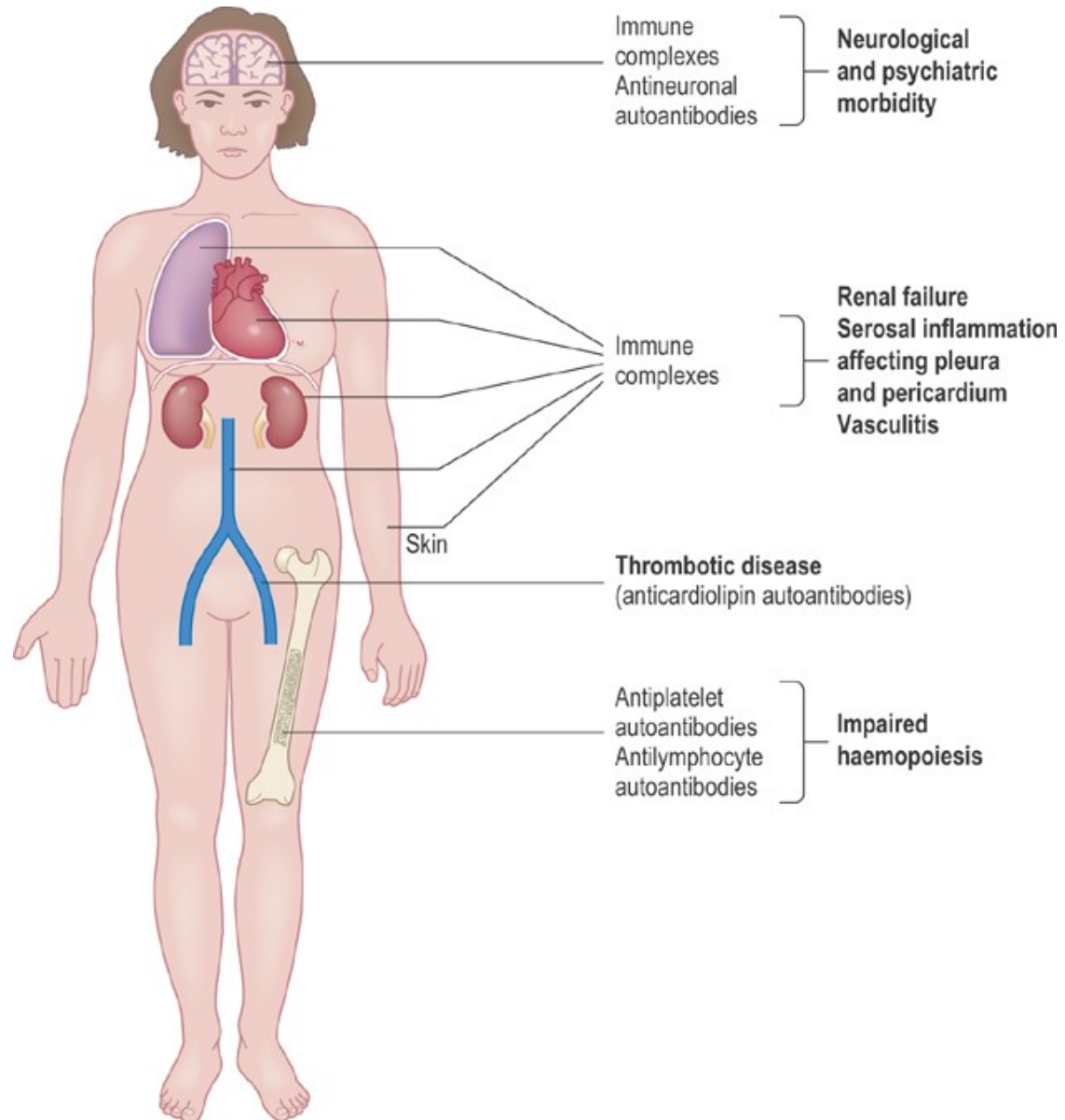
Systemový lupus erythematoses

- 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...

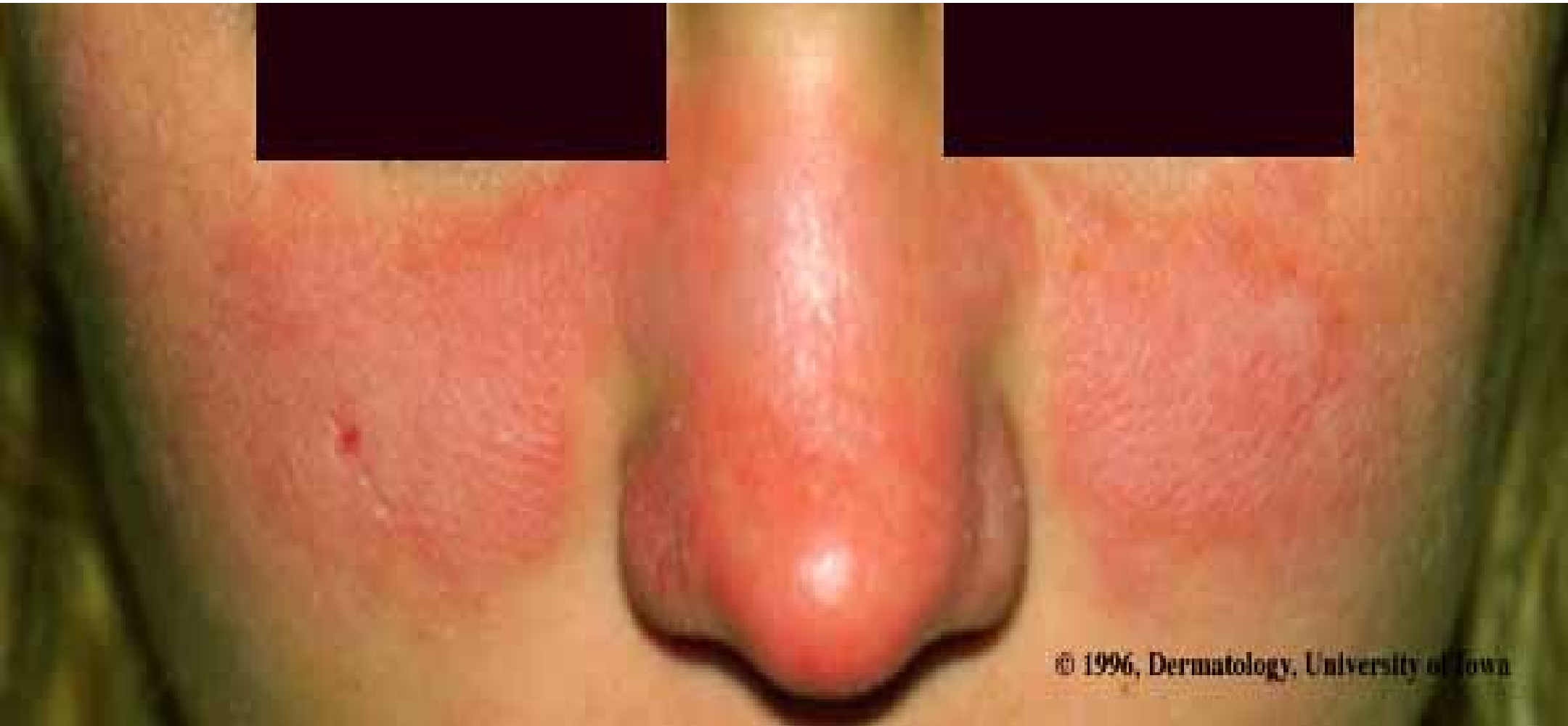
Systemový lupus erythematoses

- 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

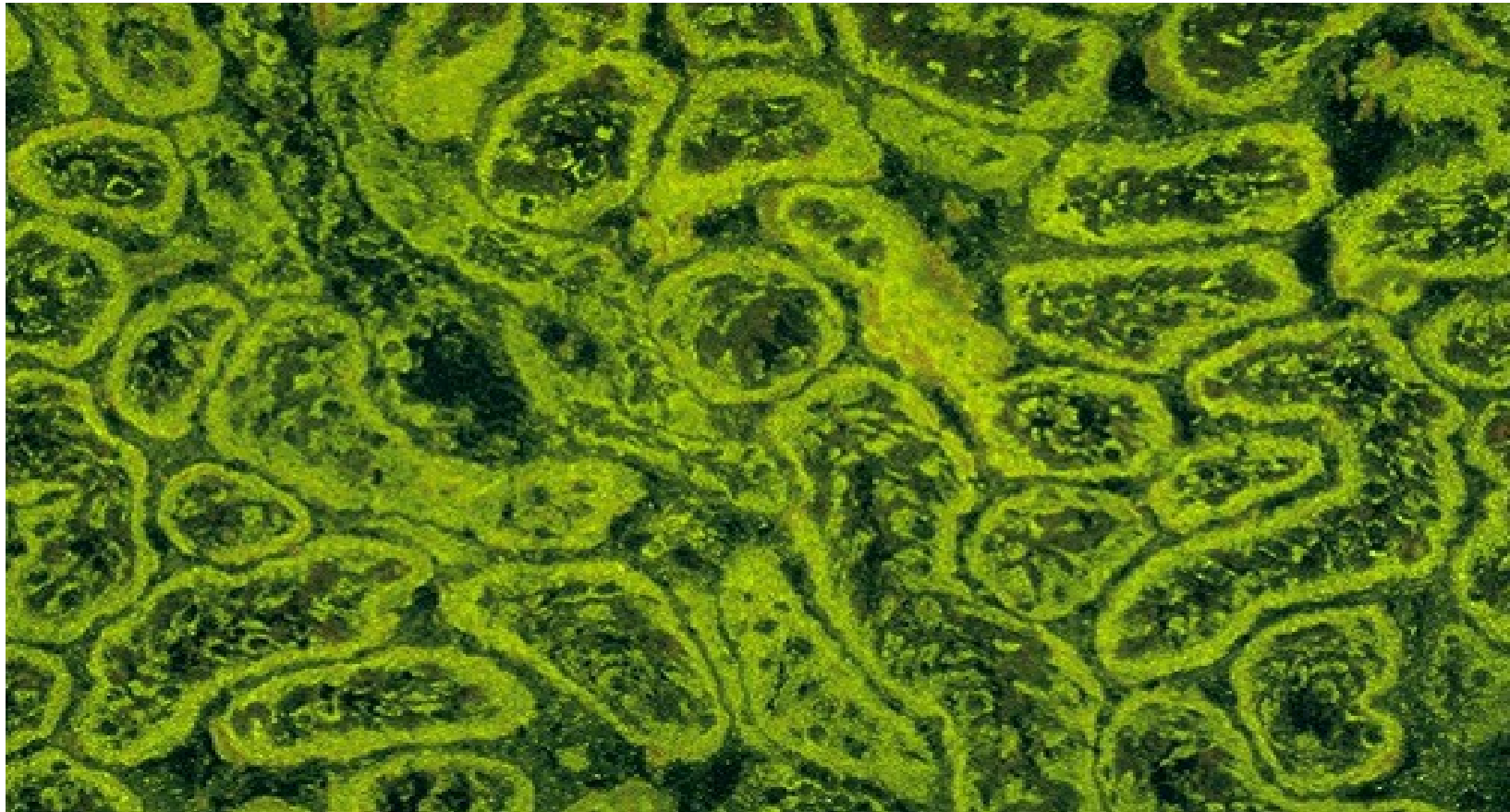
Ulcerous colitis

Autoimmune hepatitis

Primární biliární cirhóza

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

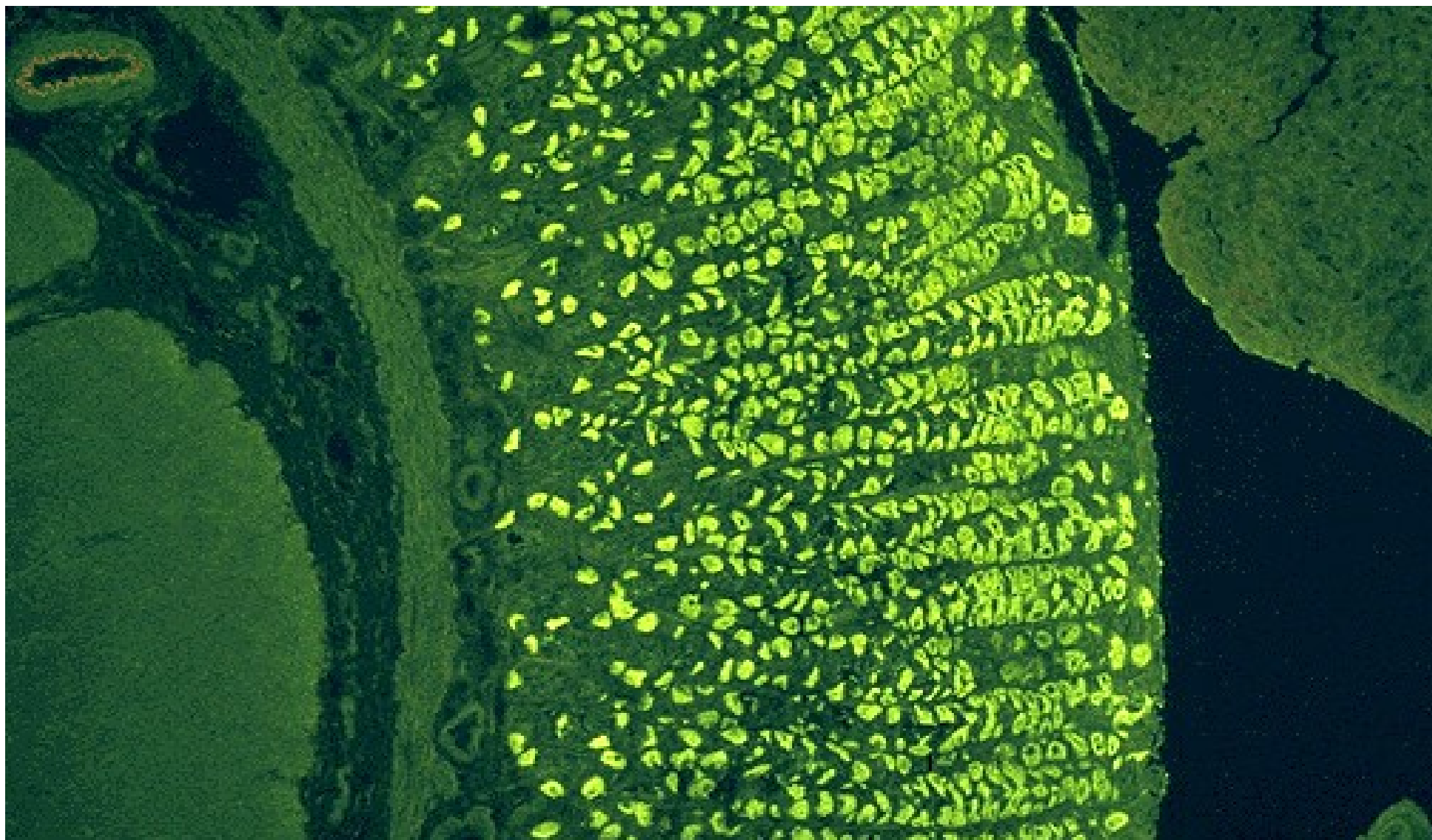
Antimitochondriální protilátky



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

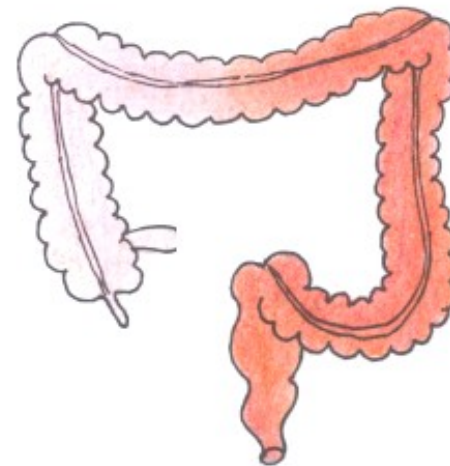
Charakterizuje ji přítomnost protilátek a typický histologický obraz při enterobiopsii.

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-Baseidowowa choroba





A



B



C

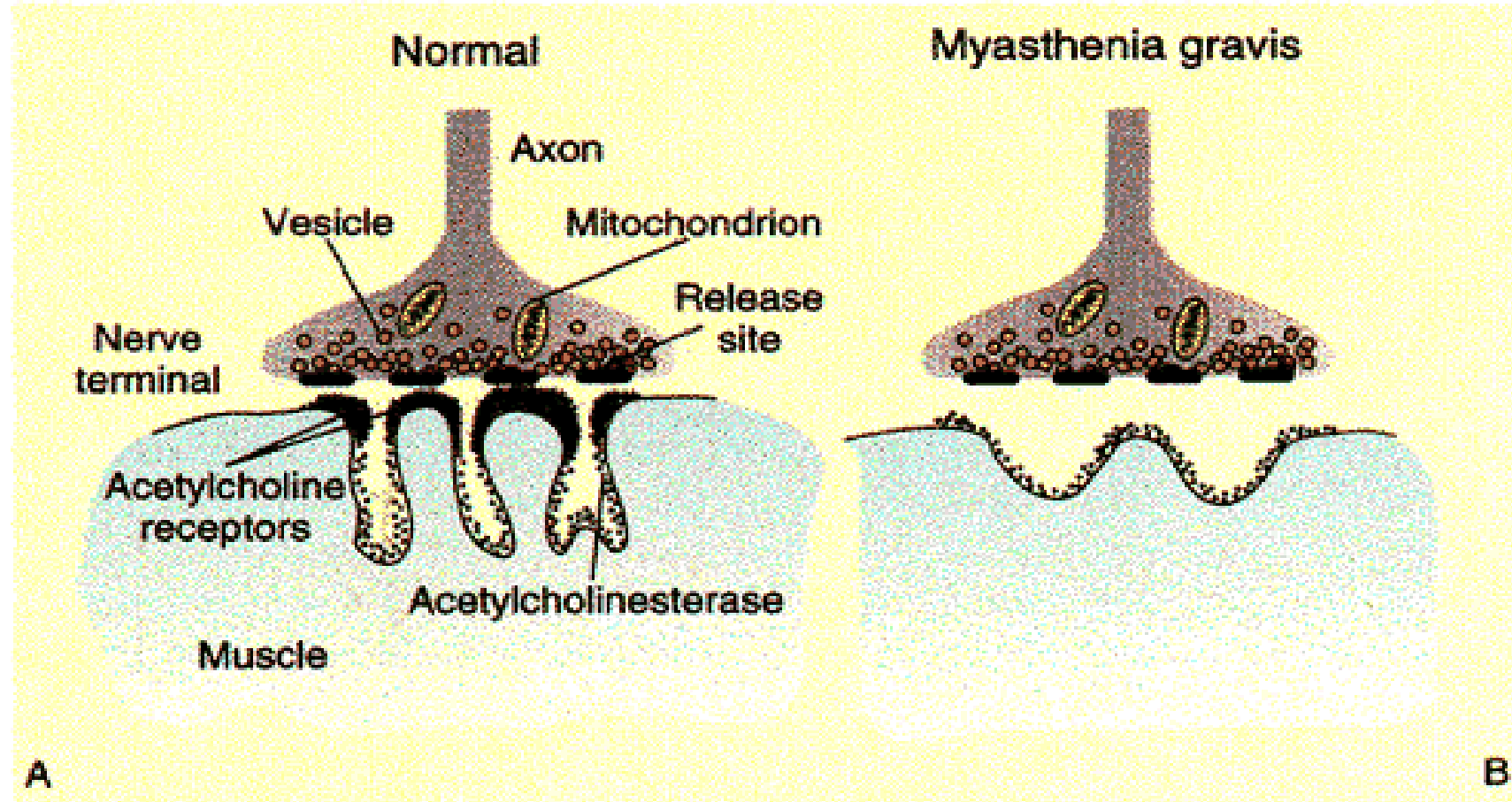


D

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.