

Alergické a autoimunitní choroby

Marcela Vlková

IMUNOPATOLOGIE

Každá moderní teorie specifické imunity musí dávat odpověď nejenom na to, proč organismus reaguje proti cizím antigenům, ale i na to, proč nereaguje proti vlastním antigenům.

(M. Hašek, 1976)

***SPECIFICKÁ
IMUNOLOGICKÁ TOLERANCE***

Poškozující důsledky imunitních reakcí jsou způsobeny mimořádnými podmínkami a faktory, které pozměňují obrannou funkci imunity; pozměněná může být každá ze složek imunitních mechanismů i regulujících faktorů. Výsledkem je odchylka od normy, oscilace mezi dvěma krajními extrémy, hypo- a hyperfunkcí. Hypofunkci provází nebezpečí zvýšené vnímavosti vůči infekcím a nádorům, hyperfunkci zvýšená možnost senzibilizace a autoimunitních onemocnění.

Vznik poškození

- Působením obranných reakcí proti patogenům
- Projevuje se:
 - Neadekvátní reakce na neškodné vnější antigeny (alergie, hypersenzitivita)
 - Reakcí imunitního systému na autoantigeny (autoimunitní reakce)

Fyziologická & patologická imunitní reakce

Tab. 16 Paralely fyziologických a patologických imunitních reakcí

Imunitní mechanismus	Fyziologická reakce	Patologická reakce	Příklad onemocnění
Vazba protilátek	Neutralizace toxinů, blokování adheze virů	Neutralizace sérových proteinů Blokování buněčných receptorů	Hemofilie s protilátkami proti faktoru VIII, Myasthenia gravis
Vazba protilátek a aktivace komplementu	Opsonizace, popř. lýza mikroorganismů	Opsonizace a destrukce vlastních buněk	Autoimunitní hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie
Tvorba imunokomplexů	Eliminace antigenů, stimulace akutního zánětu	Usazování imunokomplexů v tkáních	Vaskulitidy, glomerulonefritidy, sérová nemoc
Produkce IgE a aktivace mastocytů	Vypuzení intestinálních parazitů	Lokálně: místní alergický zánět Systémově: anafylaxe	Alergická rýma, atopická dermatitida, astma, anafylaktický šok
Aktivace Tc	Destrukce buněk infikovaných viry	Destrukce vlastních neinfikovaných buněk nebo buněk infikovaných relativně neškodnými viry	Kontaktní dermatitida, virové exantémy; autoimunitní hepatitidy
Aktivace Th1 a makrofágů	Obrana proti intracelulárním bakteriím (tbc, syfilis, lepra)	Destrukce vlastních tkání neúměrná infekci; autoimunitní choroby	Rozpadová tbc, roztroušená skleróza
Granulomatózní reakce	Ohraničení infekce granulomem (tbc, helmintózy, aspergilózy)	Tvorba granulocytů s následnou fibrózou kolem anorganických částic; Granulomatózní autoimunitní onemocnění	Silikóza, berylióza Sarkoidóza

Imunitní reakce mohou vést k poškození organismu (imunopatologické reakce)

Mechanismy:

Čtyři typy hypersenzitivity, přecitlivělosti (Coombs a Gell)

I. Časná přecitlivělost (IgE)

II. Cytotoxicita, porucha signalizace v buňkách (IgG, IgM)

III. Reakce na imunokomplexy (Ag-Ig-C)

IV. Pozdní přecitlivělost (T-lymfocyty Th1, Th2, Tc)

Klinické koreláty:

Alergické choroby

Autoimunitní choroby

Imunopatologické projevy při infekcích, nádorech

Reakce po transplantacích, transfúzích, vakcinaci

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p>	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>
Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p>	<p>Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Oponization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g., hormone receptor signaling</p>
Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p>	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes</p>
T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. $CD4^+$ T cells (delayed-type hypersensitivity) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p>	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>

Alergen

- Antigen z vnějšího prostředí:
 - Složky pylových zrněk
 - Antigeny roztočů z domácího prachu
 - Zvířecí srst
 - Potravinové alergeny
 -
 - Většina alergenů proteiny nebo glykoproteiny s enzymatickou aktivitou

Alergeny mohou způsobovat různou reakci

- Většina alergenů proteiny nebo glykoproteiny s enzymatickou aktivitou
- Komplexní organické sloučeniny – protilátková odpověď
- Anorganické látky (kovy) – buněčná odpověď

Panalergeny

- Vyskytují se současně v různých přírodních zdrojích
- Shoda AK sekvencí 90%
- Častá příčina „ zkřížené alergie“
- Např. profylin:
Obsažen – pyl břízy, arašídů, celer, jablka, hrušky, peckoviny

Alergeny vyvolávající pozdní typ přecitlivělosti

- Reaktivní chemikálie obsažené v
lécích, kosmetických výrobcích,
nátěrových hmotách, soli některých kovů
silice rostlin
- Vznik kontaktní alergie – diferenciacie do Th1
lymfocytů

Nejčastější alergen

- Inhalační:
 - Pyly – traviny, stromy, plevele
 - Roztoči domácího prachu
 - Zvířecí alergen
 - Plísně
- Potravinové
 - Mléko
 - Vejce
 - Ořechy
 - Mořské plody
- Léky
 - Penicilinová antibiotika, lokální anestetika
- Injekční
 - Jed blanokřídlého hmyzu

ALERGENY-taxonomie

první tři písmena=rod další písmeno=druh

arabské číslo=identifikační pořadí

Phl p 1-13 Phleum pratense (bojínek, timotejka)

Bet v 1-7 Betula verrucosa (bříza)

Asp f 1-34 Aspergillus fumigatus

Der f 1-22 Dermatophagoides pteronyssimus -
(roztoči)

Fel d 1-7 Felis domesticus

Api m 1-10 Apis mellifera (Celer)

Ara h 1 Arachis hypogaea (burský ořech)

Alergické choroby

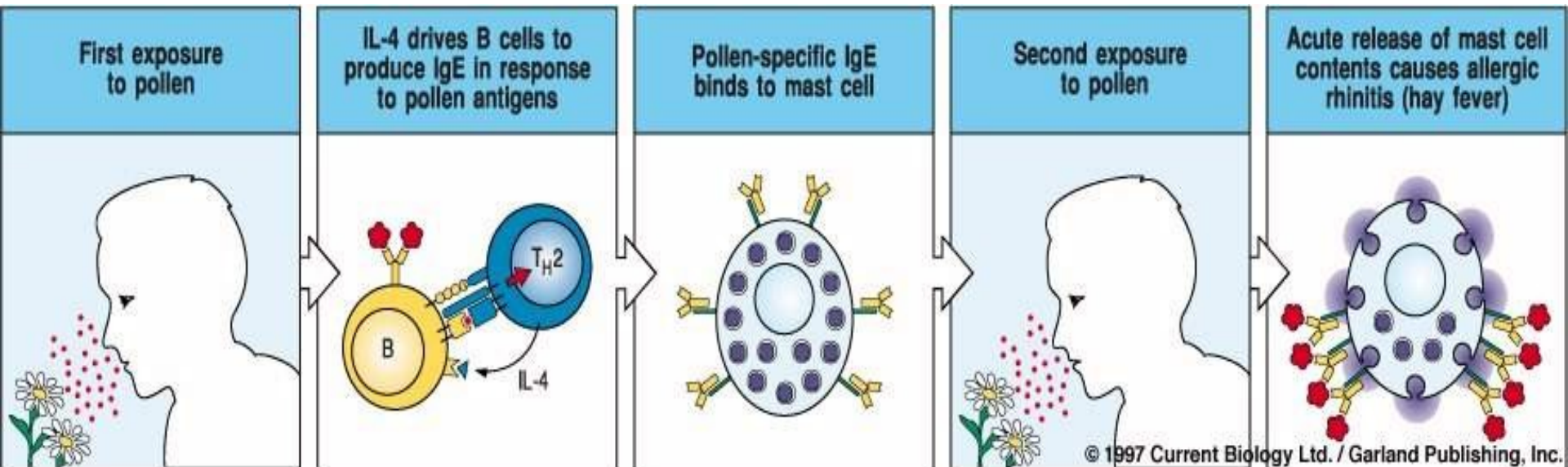
ALERGICKÁ PŘECITLIVĚLOST neboli přecitlivělost prvního typu

Zprostředkovaná IgE

atopická (atopie je individuální nebo rodinný sklon k tvorbě protilátek IgE již na malá množství alergenů, obvykle proteinů, a k typickým projevům – bronchiálního astmatu, rinokonjunktivitidy nebo syndromu alergického ekzému/dermatitidy)

neatopická (hmyzí jed, helmintózy, léky, j.)

Type-I hypersensitivity



Rozvoj senzibilizace

- Na sliznicích dýchacího nebo zažívacího traktu
- Alergen pronikne do hlenové vrstvy
- Kontakt s epitelem a APC buňkami
- Dendritické bb. – preferenční reakce typu Th2
- Stimulace B-lymfocytů k produkci IgE
- IgE se váže na vysoce afinitiní receptory žírných buněk a bazofilů
- → senzibilizace pacienta – probíhá bez klinických projevů
- Při dalším setkání s alergenem – rozvoj zánětu

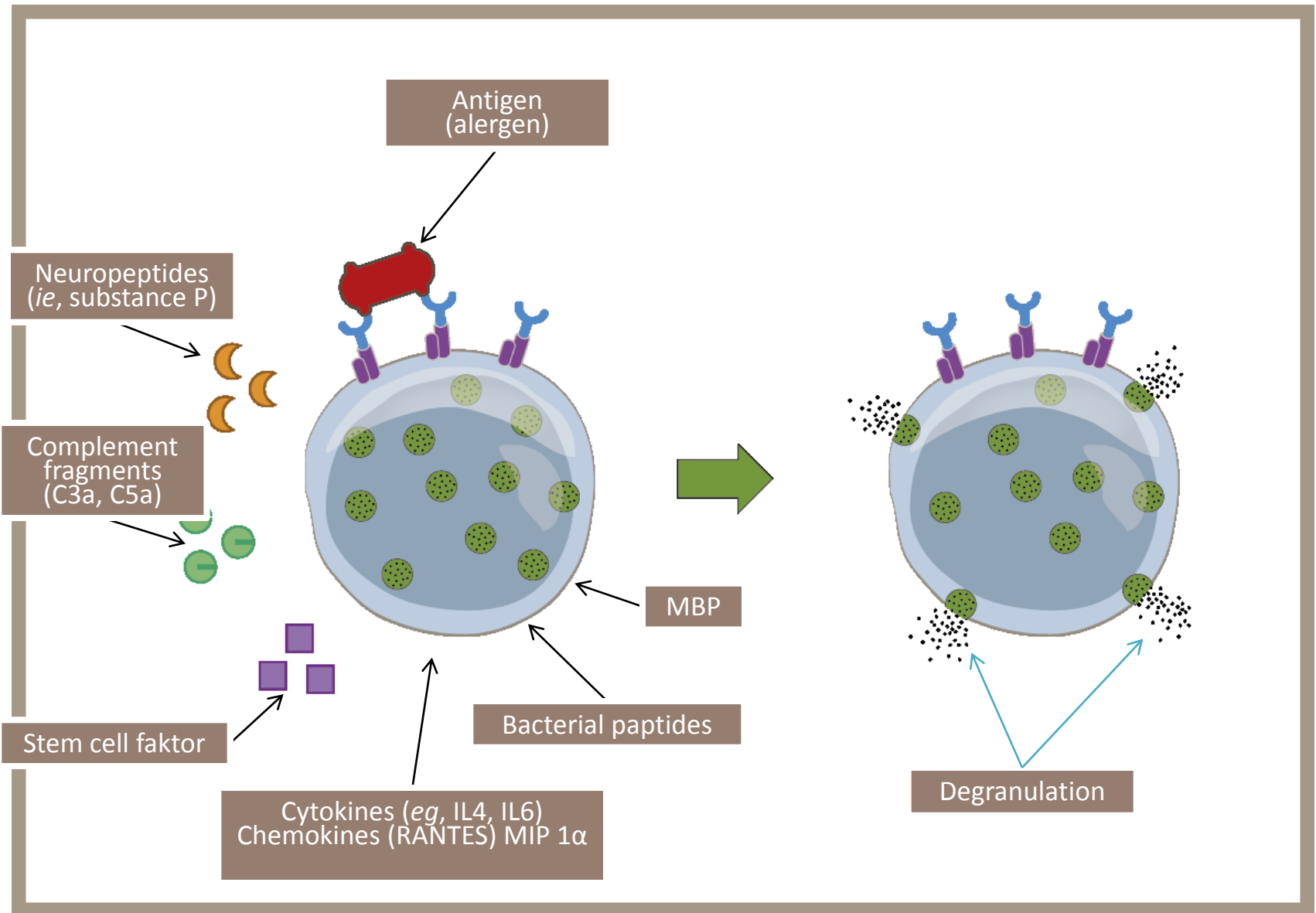
Časná a pozdní fáze alergické reakce

- Časná fáze - Opakovaný styk s alergenem
- Další aktivace žírných buněk a bazofilů
- Uvolnění histaminu a heparinu
- Pozdní fáze – 8-12 hod
- Přemostění molekul IgE navázaných na receptorech žírných buněk a bazofilů
- Tvorba sekundárních mediátorů – produkty metabolismu kys. arachidonové – tromboxan, prostaglandin, leukotrien – prozáněťové a chemotaktické účinky na eosinofily, neutrofilly, lymfocyty, trombocyty

Buňky účastníci se zánětu při alergické reakci

- **Dendritické buňky** – prezentace alergenu
- **Th2 lymfocyty** (regulace tvorby IgE)
- **B lymfocyty** – produkující IgE
- **Bazofily** – produkce histaminu a heparinu
- **Žírné buňky** - produkce histaminu a mediátorů pozdní zánětlivé reakce
- **Eozinofily** - produkce leukotrienů, PAF, Th2 cytokinů, toxických produktů, TGF- β
- **Neutrofilly** - tvorba kyslíkových radikálů, cytokinů, chemokinů
- **Makrofágy** - tvorba zánětlivých cytokinů, ale i TGF- β a dalších růstových faktorů pro fibroblasty
- **Epiteliální buňky** - mj. produkce eotaxinu
- **Fibroblasty** - fibrotická přestavba zánětlivé tkáně

Ways of Activation of Mast Cells



Bazofily

- Produkce histaminu a heparinu
- - ovlivňují proudění krve a prostupnost krevních kapilár
- Heparin zabraňuje srážení krve
- Histamin – relaxační účinek na svalovinu cév – dochází k rozšíření cévy
- Reakce na obě látky se projeví – zarudnutím, slzením, rýmou

Žírné buňky

- **1. fáze stimulace – preformované mediátory:** Histamin, heparin, chondroitinsulfát, chymáza, tryptáza, chemotaktický faktor pro eozinofily
- **2. fáze stimulace - syntéza nových mediátorů:**
leukotrieny, prostaglandiny, PAF
cytokiny: TNF- α (aktivace fagocytů), TGF- β (fibrotizace stěny bronchů), IL-5 (stimulace tvorby eozinofilů) , IL-6 (mj. stimulace tvorby imunoglobulinů včetně IgE).

Buňky účastníci se zánětu při alergické reakci

- Dendritické buňky – prezentace alergenu

1. fáze

- Th2 lymfocyty (regulace tvorby IgE)
- B lymfocyty – produkující IgE

- Bazofily – produkce histaminu a heparinu

- Žírné buňky - produkce histaminu a mediátorů pozdní zánětlivé reakce

Přechod

- Eozinofily - produkce leukotrienů, PAF, Th2 cytokinů, toxických produktů, TGF- β

- Neutrofilly - tvorba kyslíkových radikálů, cytokinů, chemokinů

2. fáze

- Makrofágy - tvorba zánětlivých cytokinů, ale i TGF- β a dalších růstových faktorů pro fibroblasty

- Epiteliální buňky - mj. produkce eotaxinu

- Fibroblasty - fibrotická přestavba zánětlivé tkáně

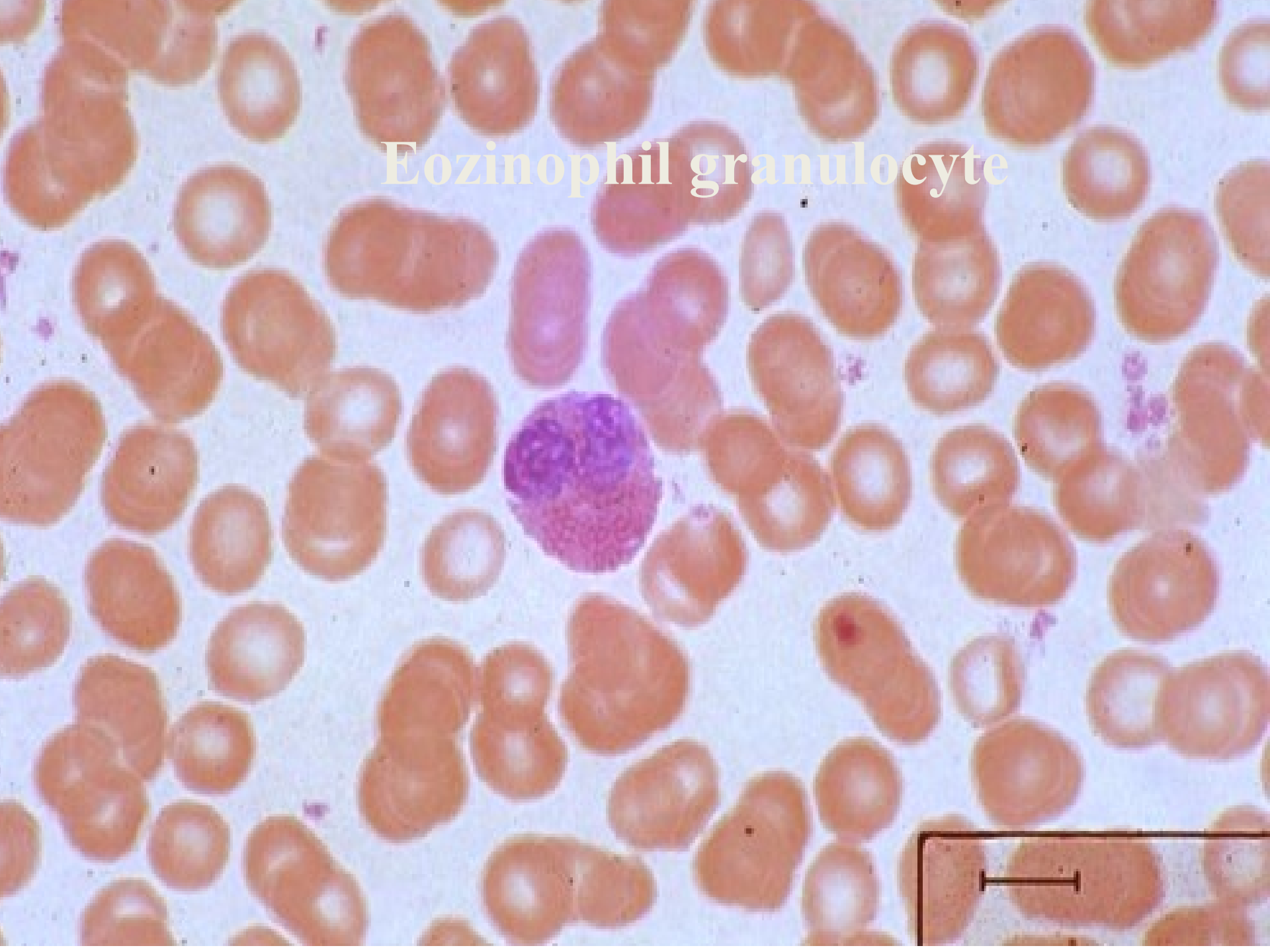
Průběh pozdní fáze

- Autonomně – chronický zánět bez závislosti na vyvolávajícím antigenu
- Přejchod do atopického ekzému
- Chronického astmatu
- Přejchod do patologické reakce zprostředkované buňkami – reakce oddáleného typu IV.

Eozinofilní granulocyty

- Jejich produkce je stimulována IL-5 a IL-3.
- Pozitivně chemotakticky na ně působí zejména, PAF, RANTES, C5a, LTB₄, eotaxin.
- Toxické produkty: major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDNT), eosinophil peroxidase (EPO) - jedná se o proteiny toxické pro řadu buněk, včetně epitelii dýchacích cest.
- Produkce cytokinů: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TGF-β, RANTES

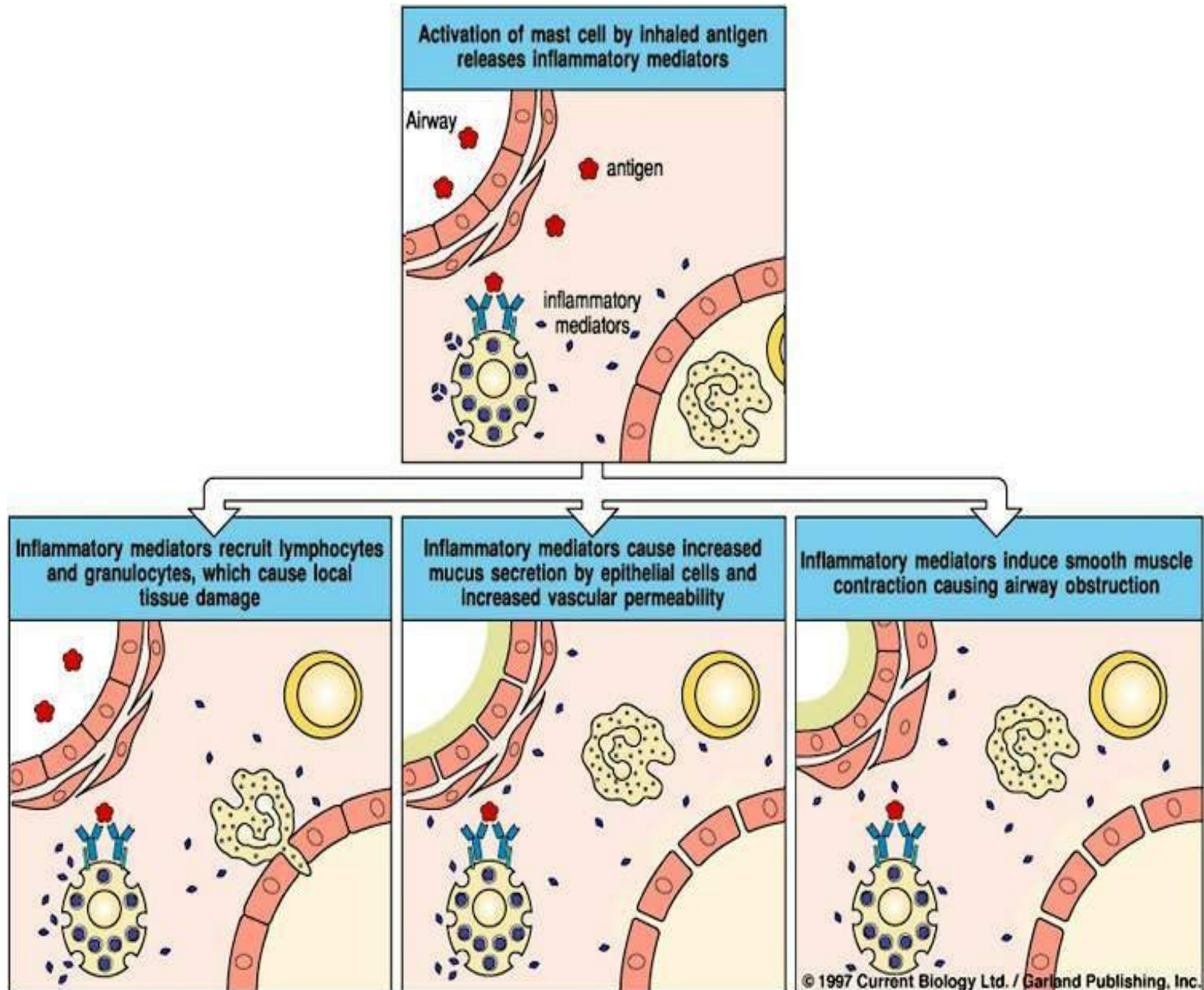
Eozinophil granulocyte



Alergická rýma

- Vodnatá rýma
- Nosní obstrukce
- Svědění nosu
- Příznaky trvající po dobu přítomnosti alergenu v ovzduší (tj obvykle déle než několik týdnů)
- Doprovodné příznaky: alergické konjunktivitidy, sinusitidy

Allergic reaction in bronchi





Astma bronchiale

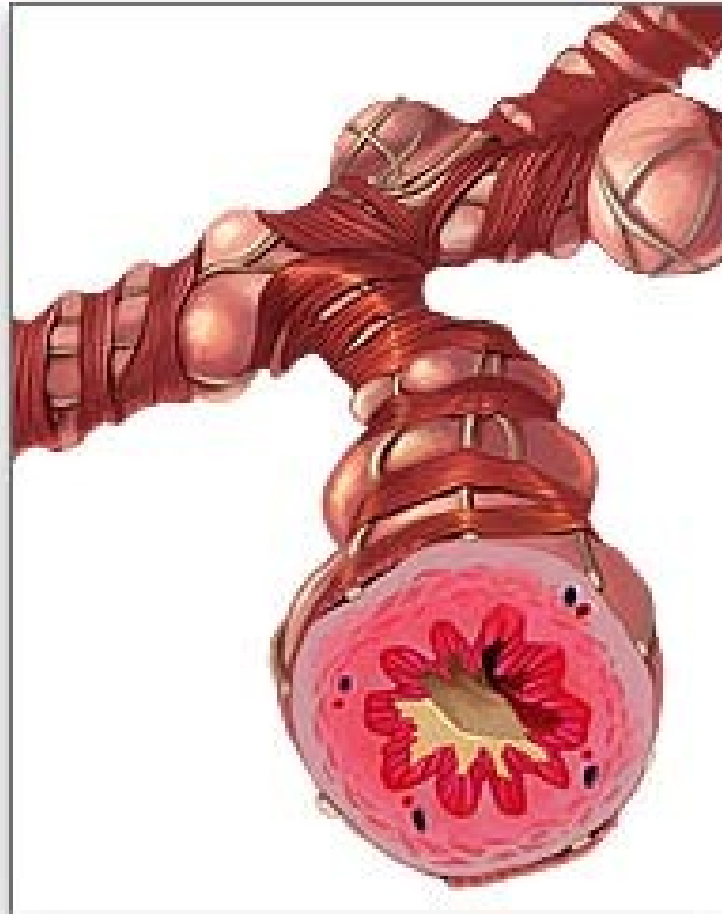
- Zvýšená reaktivita průdušek projevující se reverzibilní obstrukcí.
- Projevem jsou záchvaty dušnosti především expiračního charakteru. Někdy může být příznakem pouze dráždivý kašel.
- Postupně dochází k remodelaci bronchiální stěny.
- Patofyziologickým podkladem je chronický, především eozinofilní zánět.
- Častou, ale ne výlučnou, příčinou astmatu je atopický typ alergie.

Bronchial asthma

Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



Výskyt atopických chorob

- 20-30% populace jsou atopici
- Astma bronchiale v celé české populaci: 5-6%
- Astma bronchiale u dětí v ČR: asi 10%
- Mortalita na astma v ČR v roce 1999: 128
- Atopický ekzém u předškolních dětí: asi 10%
- V Evropě zemře každoročně asi 100 osob na anafylaktickou reakci po bodnutí blanokřídlým hmyzem.

Genetické aspekty atopických chorob

- Pravděpodobnost atopie u dítěte :
 - jsou-li oba rodiče atopici je asi 80%,
 - je-li jeden atopikem: 50%,
 - není-li nikdo atopik: 15%.
- Konkordance astmatu u monozygotních dvojčat je pouze 50-69%

Diagnostika atopické přecitlivělosti

- Anamnéza
- Celkový a specifický IgE
- Eosinofilie
- Specifické IgE
- Test aktivace bazofilů
- Eosinofilní kationický protein v séru
- Kožní testy
- Provokační a eliminační testy
- Vyšetřování NO ve vydechovaném vzduchu

Léčba atopické přecitlivělosti

- Eliminace antigenu
- Antihistaminika
- Stabilizátory žírných buněk
- Glukokortikoidy – především podávané lokálně
- Antileukotrieny
- Úlevové léky- dekonescencia, β -2-mimetika, parasimpatolytika
- Alergenová imunoterapie

ANAFYLAKTICKÝ ŠOK

*Akutní, potenciálně smrtelná,
multisystémová alergická reakce*

V Evropě postihuje těžký anafylaktický šok
1-3 z 10 000 osob a způsobí smrt
u 1-3 z 1 000 000 osob.

Anafylaktický šok - spouštěče

Xenogenní sérum

Potravinové alergen (až 30% smrtelných příp.)

Hmyzí jed (žihadlo, u 3% dosp., a 1% dětí)

Léky (antibiotika, nesteroidní antiflogistika)

Latex

Námaha

Idiopatická anafylaxe

Anafylaktický šok - terapie

Adrenalin i.m. 1:1000 0,3-0,5 mL, ev. opakovat za 15-20 min.

Pacienta uložit do Trendelenburgovy polohy, ev. škrtidlo nad místem vniku alergenu, zabezpečit žilní přístup, nejlépe zakanylovat, zabezpečit průchodnost dýchacích cest.

Antihistaminikum i.v.

Glukokortikoidy (hydrokortison i.v.)

Doplnění objemu fyziologickým roztokem.

Beta-2 adrenergika

ALERGICKÁ PŘECITLIVĚLOST (2)

Nezprostředkovaná IgE

T-lymfocyty (kontaktní dermatitida)

Eosinofilní leukocyty (gastroenteropatie)

IgG (alergická alveolitida)

jiné imunologické mechanismy

Contact dermatitis due to nickel hypersensitivity



Zdroj obrázku: Allergy Capital: *Contact dermatitis*. Australian Allergy, Asthma and Immunology Information. 13 February 2010.

http://www.allergycapital.com.au/allergycapital/Contact_dermatitis.html

Contact dermatitis due to nickel hypersensitivity

Copyright © 2000. All Rights Reserved.



UBC Dermatology <http://www.derm.ubc.ca>

Immunology Information. 13 February 2010.

http://www.allergycapital.com.au/allergycapital/Contact_dermatitis.html

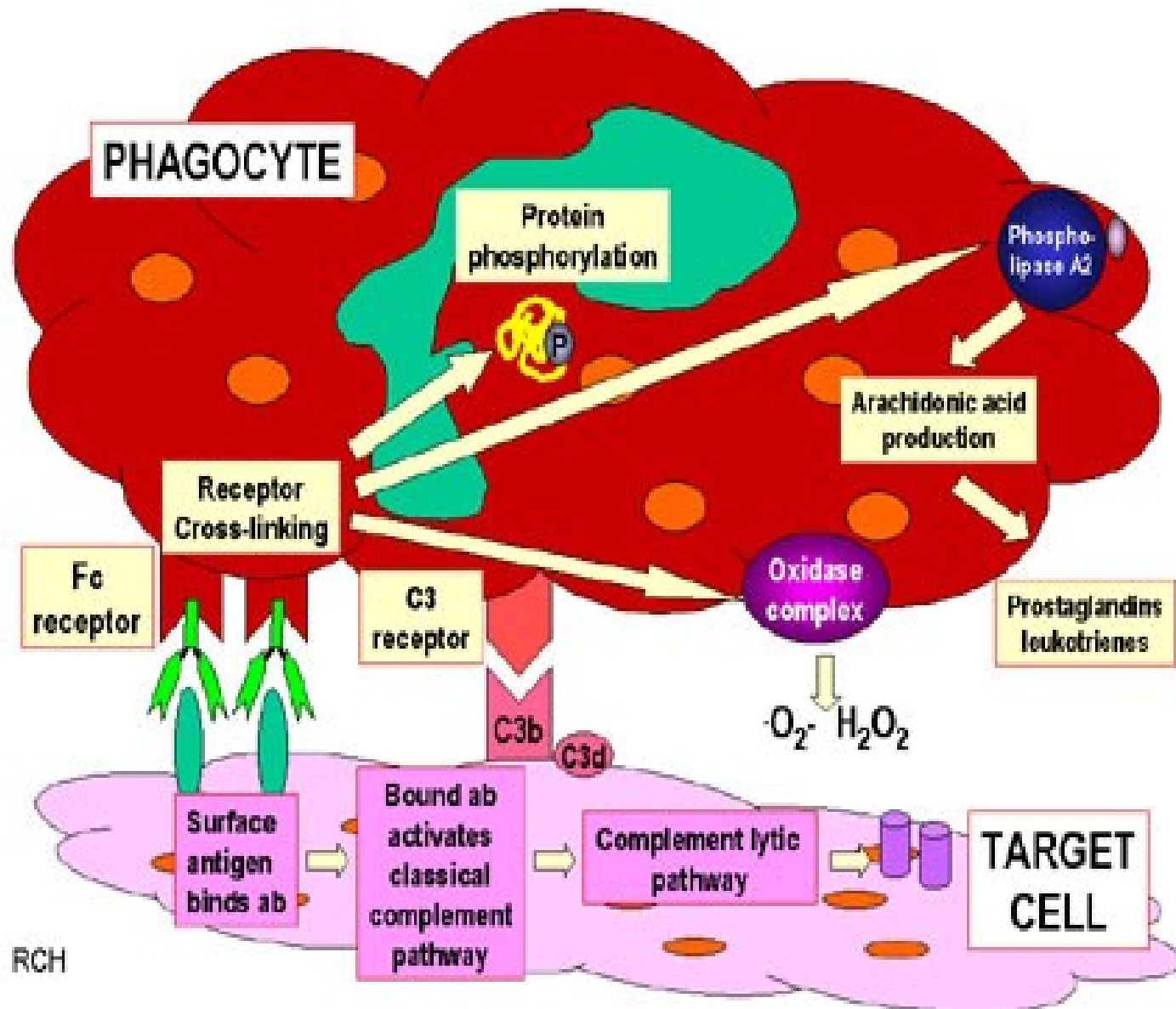
Imunopatologické reakce II. typu

- Cytotoxický typ přecitlivělosti
- Vazba protilátky na membránový receptor

Imunopatologické reakce II. typu cytotoxický typ přecitlivělosti

- IgG nebo IgM protilátky
- Cytotoxicita je způsobena
 - aktivací komplementového systému
 - mechanismem ADCC - na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita
 - opsonizace

Type-II hypersensitivity



Imunopatologické reakce II. typu (cytotoxický typ přecitlivělosti)

- Uplatňuje se :
- Autoimunitní choroby (cytotoxický efekt autoprotilátek)
- Hemolytické reakcí způsobených protilátkami proti krevním skupinám
- Patogenetický účinek antireceptorových protilátek např. u myasthenia gravis)

Cytotoxický typ přecitlivělosti

- Fagocyty a NK buňky – na svém povrchu Fc receptory
- Vazba IgG
- Rozpoznání buněk označených těmito protilátkami → - přiblížení těchto buněk
- Jejich likvidace cytotoxickými mechanismy

Druhy onemocnění u cytotoxického typu přecitlivělosti

Transfuzní reakce

- B lymfocyty tvoří přirozené protilátky třídy IgM, které mají schopnost vázat se povrchové antigeny spojené s oligosacharidy určujícími krevní skupiny – A , B, O
- V krvi jednice vždy přítomny protilátky proti povrchovým antigenům krevních skupin, které se v těle daného člověka nevyskytují (jedinec se skupinou B má přítomny anti –A protilátky)
- Při neotypizované transfuzi – tvorba protilátek proti nově přítomnému antigenu, aktivace komplementu klasickou cestou

Transfuzní reakce

- Vznik protilátek při opakovaných transfuzích proti
 - povrchovým antigenům neutrofilů (např. Fc receptor CD16)
 - povrchovým antigenům
- Hemolytická nemoc novorozenců
 - protilátky proti RhD antigenu
 - matka RhD-, dítě RhD+ - u matky se začnou anti RhD pl. – nebezpečné při dalším těhotenství

Cytotoxický typ přecitlivělosti

- Uplatnění u autoimunitních chorob
- Imunitní reakce namířena proti autoantigenům specifickým pro určitou buněčnou linii nebo tkáň
- Autoimunitní cytopenie - poškození erytrocytů, granulocytů, trombocytů
- Poškození tkání – kůže (pemphigus), atd..

Imunopatologická reakce II. typu anti-receptorové protilátky

- Autoprotilátky neničí cílovou strukturu, ale stimulují její funkci:
 - Protilátky proti TSH (hormon stimulující tyreoideu) u Gravesovy – Basedowovy nemoci (tyerotoxikóza)

Imunopatologická reakce II. typu antireceptorové protilátky

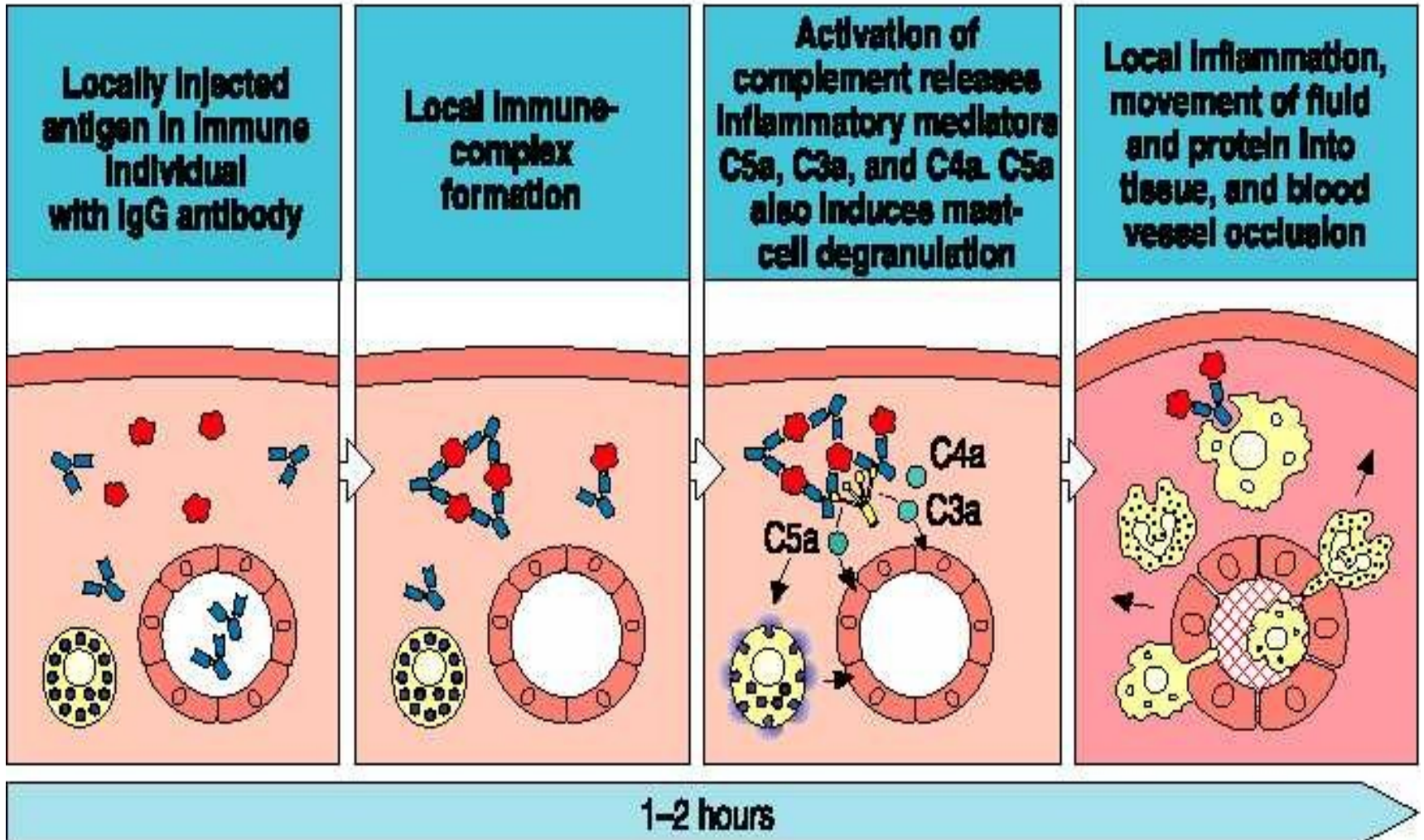
- Autoprotilátky neničí cílovou strukturu, ale inhibují její funkci:
 - vazba autolg na acetylcholinový receptor , blokování nervosvalového přenosu u myasthenia gravis
 - Autolg proti tyreoidálním hormonům – hypotyreóza
 - Autolg proti receptoru pro inzulin – vzácná forma diabetu
 - Autolg proti fosfolipidům(kardiolipin, fosfatidylserin....) – autofosfolipidový syndrom – pl. zasahují do procesu srážení krve, způsobují tromboembolie, recidivující aborty..

Imunopatologická reakce s tvorbou komplexů: III. typ hypersenzitivity

- Vznik
 - při nadměrné dávce antigenu
 - při přetrvávání antigenu (autoantigeny)
 - při nadměrné tvorbě protilátek
- Velké imunokomplexy jsou nefagocytovatelné!
- Usazují se:
 - v ledvinách - glomerulonefritidy
 - na povrchu endoteliálních buňkách cév - vaskulitidy
 - v kloubních synoviích - artritidy

Type III hypersensitivity

Figure 10.29



Imunokomplexy

- Protilátky s Ag (auto nebo exo Ag) – tvorby imunokomplexů
- V závislosti na množství, struktuře a fyzikálně chemických vlastnostech může dojít k ukládání do tkání.
- Vazba na Fc receptory fagocytů, především neutrofilů, aktivace žírných buněk a aktivace komplementu
- Vznik zánětu

Imunokomplexy

- Velké imunokomplexy jsou nefagocytovatelné!
- Ke vzniku nedochází ihned ale až za 10-14 dní
- Závisí na množství vytvořených protilátek
- Fyziologický mechanismus k odstraňování inf. agents
- Provázejí řadu akutních infekcí – bolesti svalů, kloubů...

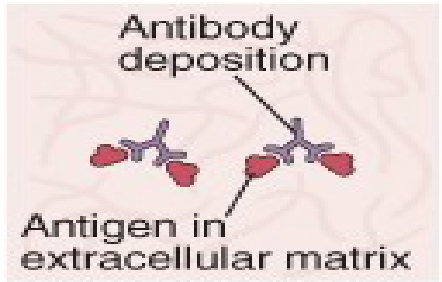
Imunokomplexová onemocnění způsobená ukládáním cirkulujících imunitních komplexů

- Obvykle dochází k ukládání imunokomplexů ve stěny cév (vaskulitidy) a/nebo glomerulů (glomerulonefritidy)
- Nejprůkaznějším laboratorním vyšetřením je imunofluorescenční průkaz imunokomplexů deponovaných v postižené tkáni.
- V séru pacientů lze prokázat „cirkulující imunokomplexy“, jejich diagnostický přínos závisí i na metodice (CIK-PEG, CIK-C1q)

Mechanism of antibody deposition

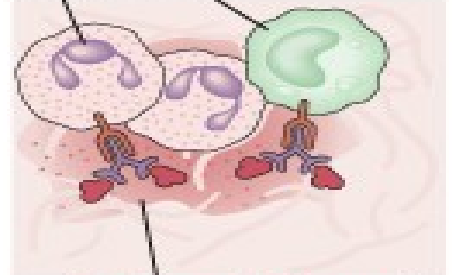
Effector mechanisms of tissue injury

A Injury caused by anti-tissue antibody

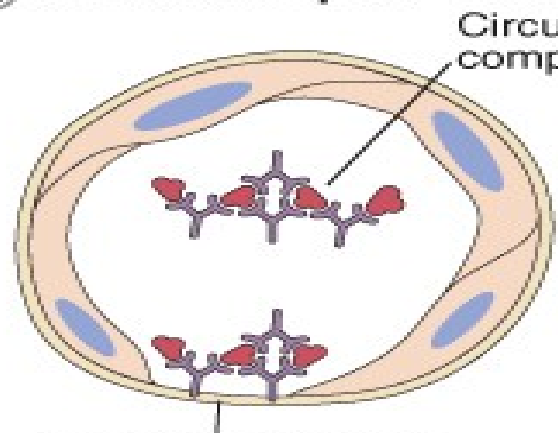


Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells

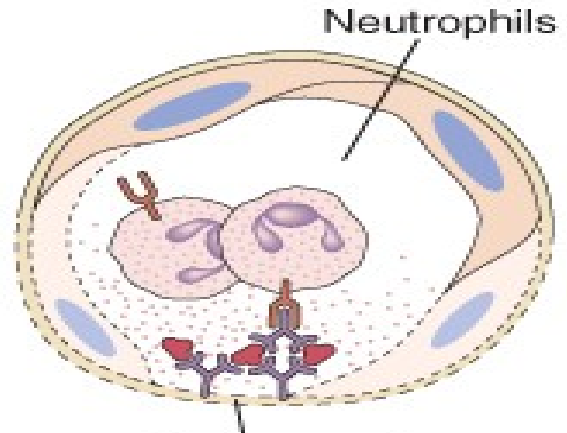
Neutrophils and macrophages



B Immune complex-mediated tissue injury



Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells



immune complexes

Imunokomplexová onemocnění způsobená ukládáním cirkulujících imunitních komplexů (III. typ imunologické přecitlivělosti)

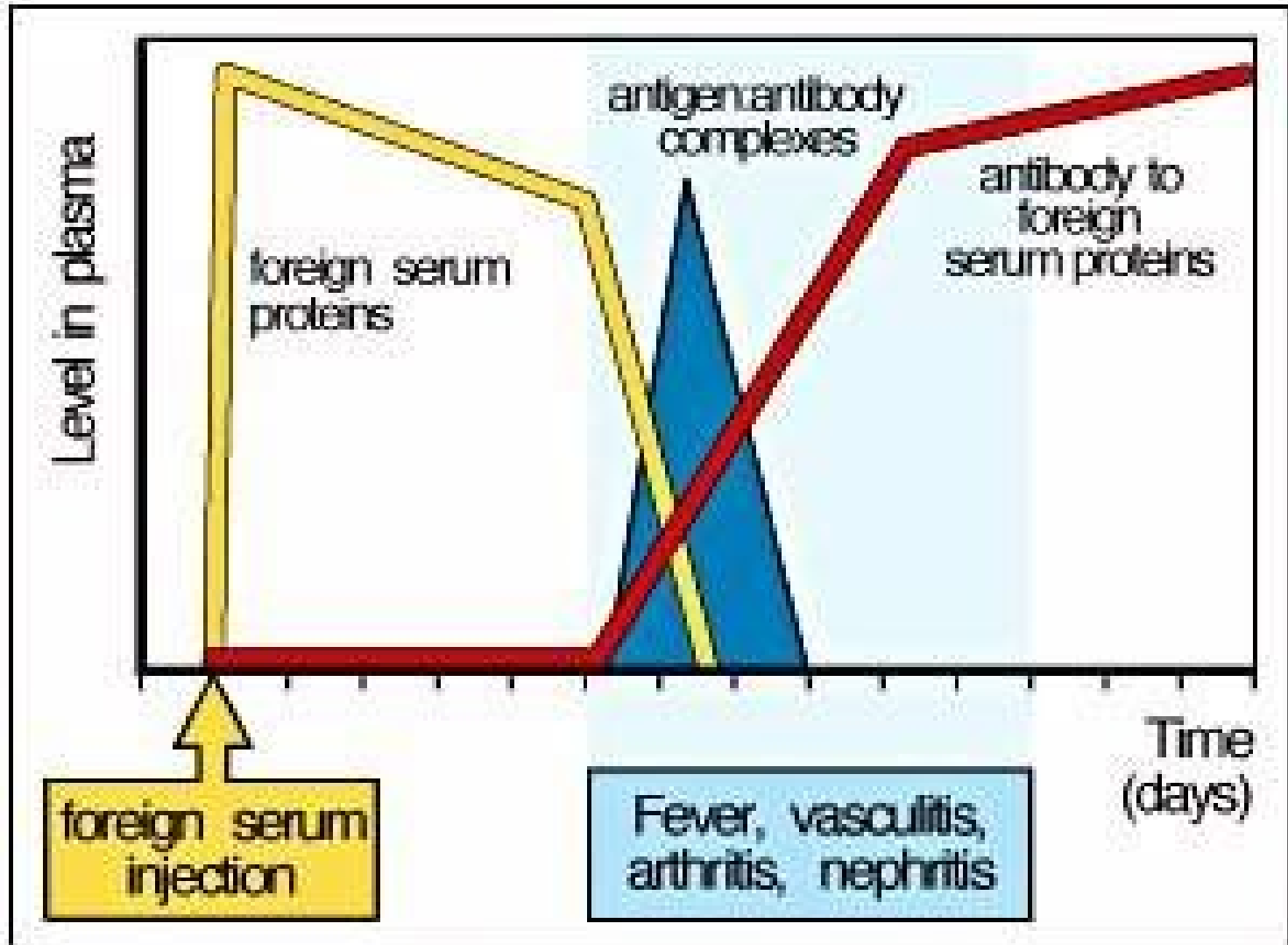
Je porušen fyziologický transport a odstraňování imunitních komplexů, důsledkem je lokální zánět

- 1) Typ sérové nemoci (nadbytek antigenu)
např. u některých autoimunitních chorob, SLE
- 2) Typ Arthusovy reakce (nadbytek protilátek)
např. u extrinzních pneumonitid, tzv. farmářské plíce

Sérová nemoc

- Objevuje se asi 8-12 dní po podání xenogenního séra.
- Kopřivka, horečka, artralgie, lymfadenopatie
- Albuminurie
- Histologicky lze prokázat depozita imunokomplexů v cévách.
- Stav spontánně ustupuje, je možno podat antihistaminika, někdy steroidy.

Sérová choroba



Extrinsic alveolitis

- Caused by deposition of insoluble immune complexes in the lung tissue. The complexes are formed from exogenous antigen and excess of antibodies of IgG class.
- 6-8 hours after exposition the patient suffers from dry cough, dyspnea, increased body temperature, lymphadenopathy.
- Repeated expositions lead to lung fibrosis..
- Most frequently caused by bird antigens (pigeons – pigeon breeder's disease, parrots), thermophil actinomycetes (farmers' lungs disease).

Přecitlivělost oddáleného typu IV. závislá na Th buňkách

- Lokální reakce závislá na Th1 buňkách
- Umělá imunizace zvířete intradermálně Ag (usmrcené mykobakterie)
- Vznik Ag spec Th1 buněk
- Po několika týdnech opětovná injekce stejného Ag
- Do místa vpichu putují Th1 lymfocyty a makrofágy, vzájemná stimulace IFN γ
- 24-72 hod– lokální reakce- tvrdý otok způsobený buněčnou infiltrací
- Reakce je fyziologicky namířená proti intracelulárním parazitům
- Zároveň dochází k poškození tkáně, později k nekrotám

Přecitlivělost oddáleného typu IV. závislá na Th buňkách

- Reakce oddáleného typu je podstatou tuberkulinové reakce - zjišťování stavu imunity proti tuberkulóze
 - poškození tkání během mykobakteriálních infekcích
 - vznik granulomu, sarkoidózy, granulomatózních vaskulitid

Příklady chorob, v jejichž patogenezi se uplatňují Th1 lymfocyty aIFN γ

- Kontaktní ekzém
- Některé typy vaskulitidy
- Sclerosis multiplex

Přecitlivělost oddáleného typu IV. Závislá na Tc buňkách

- Odstraňování např. virem napadených buňk aktivovanými Tc lymfocyty
- Uplatnění prozánětlivých cytokinů IL-17
- Fyziologická reakce x dochází ke tkáňovému poškození např. játra při hepatitidách – odstranění infikovaných hepatocytů
- Bývá kombinovaná s Th1 reakcí
- Vyvolává akutní rejekci transpl. orgánu

Autoimunitní choroby

AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

- onemocnění, při kterém **autoprotilátky** nebo **autoreaktivní T-lymfocyty** vedou k poškození vlastních buněk nebo tkání
- postihují 5-7% populace, především ženy

Indukce autoimunitní imunopatologické reaktivity

- **Vnitřní faktory**
- Genetická dispozice spojená s HLA
- Polymorfismy v genech kodující cytokiny, např. TNF α , chemokiny
- Geny regulující apoptózu Degranulovaná apoptóza
- **Vnější faktory**
- Infekční podněty
- Enviromentální podněty
- Neuroendokrnní reguace

IMUNOPATOGENEZE

Molekulární mimikry

Streptococcus pyogenes A- protein M -
antigeny srdečních chlopní,

Coxsackie-virus, cytomegalovirus – glutamát-
dekarboxyláza v pankreatu,

Klebsiella – HLA B27 – ankylosující
spondylitida

Poliovirus – receptor pro acetylcholin –
myasthenia gravis

IMUNOPATOGENEZE

Rozšiřování epitopů (v průběhu procesu)

SLE, roztroušená skleróza, Crohnova choroba...

Skryté epitopy antigenních molekul

konformační změny IgG po reakci s antigenem –
expozice cukerných

struktur na Fc-fragmentu IgG – protilátky /RF/

Apoptóza- antinukleární protilátky

Sekvestrované antigeny – normálně nejsou ve styku
s buňkami IS (oční čočka, spermie..). Při úrazech –
rozeznány IS jako cizí – nastartování reakce

IMUNOPATOGENEZE

Neoantigeny-

1. antigen nově vzniklý modifikací antigenu původního, např. navázáním části jiné molekuly, např. léku či části infekčního agens.

Může být jedním z mechanismů vzniku autoimunity

2. nádorový antigen u buněk transformovaných viry (adenoviry, papovaviry)

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Imunoglobuliny:

Komplement-dependentní lýza (hemolytické choroby)

Cytotoxicita závislá na protilátkách (u orgánově specifických autoimunitních chorob)

Interakce s buněčnými receptory (myasthenia gravis, thyrotoxikóza)

Depozice imunokomplexů (SLE)

Penetrace do živých buněk (?)

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Lymfocyty T:

CD4+T lymfocyty do Th1, Th17, prostřednictvím cytokinů (revmatoidní arthritida, roztroušená skleróza, diabetes I. typu)

CD8+Tc lymfocyty způsobují přímou cytolýzu - hepatitidy

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Zánětlivá reakce:

Infiltrace autoimunitních lézí zánětlivými leukocyty
(např. u synovitid)

AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

SYSTÉMOVÉ

ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ

Řada onemocnění má intermediární charakter s postižením několika orgánů.

SYSTÉMOVÉ CHOROBY

- **Systémový lupus erythematosus (SLE)**
- **Revmatoidní artritida (RA)**
- **Dermatopolymyositida**
- **Sjögrenova choroba**
- **Systémová sklerodermie**
- **Smíšená choroba pojiva**
- **Antifosfolipidový syndrom**
- **Některé vaskulitidy**

ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ CHOROBY

- **Ulcerózní kolitida**
- **Crohnova choroba**
- **Celiakie**
- **Autoimunitní hepatitida (typ I, II, III)**
- **Primární biliární cirhóza**
- **Primární sklerozující cholangitida**
- **Inzulinentní DM**
- **Hashimotova thyreotidita**
- **Graves-Basedowova choroba**
- **Adisonova choroba**
- **Atrofická gastritida a perniciózní anémie**
- **Myasthenia gravis**
- **Periferní demyelinizační neuropatie**
- **Roztroušená skleróza**
- **Hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie**
- **Pemphigus**
- **a další**

Prevalence autoimunitních chorob

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

<i>Choroby štítné žlázy:</i>	> 3% dospělých žen
<i>Revmatoidní artritida:</i>	1% celkové populace, převaha žen
<i>Primární Sjögrenův syndrom:</i>	0,6-3% dospělých žen
<i>Systémový lupus erythematosus:</i>	0,12% celkové populace, převaha žen
<i>Roztroušená skleróza:</i>	0,1% celkové populace, převaha žen
<i>Diabetes I. typu:</i>	0,1% dětí
<i>Primární biliární cirhóza:</i> věku	0,05-0,1% žen středního a staršího věku
<i>Myasthenia gravis:</i>	0,01% celkové populace, převaha žen

Diagnostika AIO obecně

Klinika

Nález autoprotilátek

Histologický nález

Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních chorob

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

Autoprotilátky - RF

- Revmatoidní faktory – rozpoznávají epitopy na Fc části molekuly IgG
- Immunopatologická zánětlivá reaktivita v kloubech
- Vytváření komplexů s autologními IgG, vazba na Fc fragment na makrofázích, tvorba prozánětlivých cytokinů – zánět
- Podobné stafylokokovému proteinu A

Antinukleární autoprotilátky

- Reagují a molekulovými terči přítomnými v jaderném aparátu buňky
- Výskyt u systémových nemocí
- Infekce EBV, CMV
- Výskyt roste asymptoticky s věkem
- Většinou imunofluorescenční stanovení na Hep-2 buňkách – buněčná linie odvozená od lidského karcinomu

ANA

- ENA extrahovatelné nukleární antigeny
 - jaderné struktury s vyšší molekulovou hmotností
 - SSA/Ro, SSB/La, Scl-1, histony, Jo-1, U-RNP
- protilátky proti dsDNA
- ssDNA
- Mitotický aparát
- Centromery

ANCA

- Antibodies against Neutrophil Cytoplasmic Antigens
- v průběhu aktivace granulocytů – translokace cytoplazmatických proteinů (MPO, PR-3) na povrch buňky
- Vzniklé protilátky zesilují poškozující zánět vedoucí k další degranulaci neutrofilů
- Wegenerova granulomatóza

Antifosfolipidové protilátky

- Vznikají při infekčním poškození vlastních tkání
 - odhalují se fosfolipidové struktury, které by byly normálně nedostupné – charakter autoAg
- Protilátky vznikají proti:
 - Kardiolypinu
 - Fosfatidylserinu
 - Etanolaminu
 - Kys fosfatidové
 - β 2 glykoprotienu

Antifosfolipidové protilátky

- Přítomny i u nemocných s virovými infekcemi (EBV, HSV)
- Bakteriální infekce – lues, lymfská borelióza, tuberkulóza

Laboratorní diagnostika autoimunitních chorob

- ***ELISA***
- ***NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE***
- ***IMMUNOBLOTTING***

SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES

- Chronické zánětlivé **systemové onemocnění** s poruchou regulace imunity
 - nadměrné ukládání imunokomplexů do tkání
- Klinický obraz
 - **klouby a svaly** – polyarthralgie, arthritis
 - **Kůže** – motýlový exantém, erytémy, urtika, vitiligo, alopecie, ulcerace sliznic
 - **Ledviny** – lupus nefritida
 - **Plíce** – lupusová pneumonitis
 - **Mozek** – migréna, deprese, psychóza
 - **Játra** - hepatitidy
 - **Srdce** – ztluštění chlopní, myokarditis

Systemový lupus erythematoses

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

REVMATOIDNÍ ARTHRITIDA

- **systemové autoimunitní onemocnění** primárně postihující kloubní synovii
- dochází k postižení i dalších orgánů
 - **kloubní projevy**
 - bazální a střední klouby rukou - postupně vřetenovitý tvar, postup centripetálně symetrický
 - bolesti, ztráty síly, ranní ztuhlost rukou
 - únavnost, subfebrilie, úbytek hmotnosti
 - **mimokloubní projevy**
 - vaskulitida, atrofie kůže a svalů, splenomegalie, osteoporóza, amyloidóza zejména ledvin

Laboratorní diagnostika revmatoidní artritidy

- Revmatoidní faktor (především IgM a IgG)
- Protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům (anti CCP)
- Hypergamaglobulinémie
- Vysoká sedimentace, zvýšení CRP

Primární biliární cirhóza

- **Orgánově specifická choroba**
- Charakteristické klinické projevy: ikterus, hepatomegalie, svědění kůže
- Biochemie: známky intrahepatální cholestázy
- Immunologie: přítomnost antimitochondriálních protilátek -imunofluorescenčně

Autoimunitní gastritida (perniciózní anemie)

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

Hashimotova thyreoiditida

- **Orgánově specifická choroba**
- Chronická lymfocytární thyreoiditida – hypothyreóza, štítná žláza může být zvětšená
- Pomalý začátek, málo vyjádřená symptomatologie poruchy paměti a koncentrace, zimomřivost, mravenčení nohou a rukou, svalová slabost.
- Biochemie: zvýšení TSH, snížení T4 event. i T3.
- Imunologie: autoprotiátky proti thyreoperoxidáze v 90%+, proti thyreoglobulinu ve 40-70%+

Gravesova-Basedowova choroba

- **Orgánově specifická choroba**
- Autoprotilátky proti štítné žláze
- Nejčastější manifestace je mezi 30 – 50 rokem, může se vyskytovat i adolescentů a osob nad 70 let, je 5x častější u žen.
- U mladších typická symptomatologie hyperthyreózy, u starších bývá apatie, adynamie, myopatie.
- Endokrinní oftalmopatie v 60%.
- Pretibiální edém ve 4%.
- Polyglandulární autoimunitní syndrom: vitiligo, atrofická gastritidy, adrenální insuficience, diabetes mellitus I. typu.
- Průběh je s remisemi a exacerbacemi.

Gravesova-Basedowova choroba

Imunologie:

autoprotiátky proti receptoru pro TSH (TRAK, TSI) – v 80-90% +

autoprotiátky proti thyreoidální peroxidáze (anti TPO) – v 60-80% +

Biochemie: snížení TSH, zvýšení T3 a T4, v 15% případů izolované zvýšení T3!

Struma, oftalmopatie; zvýšení TK, tachykardie, fibrilace síní, zvýšené pocení, vypadávání vlasů, lomivé nehty

Myasthenia gravis

- **Orgánově specifická choroba**
- Primární abnormalitou je snížení počtu funkčních receptorů pro acetylcholin na postsynaptické svalové membráně.
- Abnormální ochablost skeletálních svalů, způsobující od přechodného dvojitého vidění až život ohrožující paralýzu respiračních svalů.
- Může se vyskytnout v každém věku.
- V séru 80-90% pacientů s generalizovanou chorobou lze prokázat autoprotiátky – IgG anti-AChR.

IMUNODEFICIENCIA

IMUNODEFICIENCE

PRIMÁRNÍ
(VROZENÉ)

SEKUNDÁRNÍ
(ZÍSKANÉ)

Zvýšená vnímavost k infekčním agens

Náchylnost k maligním procesům

Autoimunitní projevy

Dysregulace imunitního systému

Varovné známky primárních imunodeficiencí

- Otitis media osmkrát a častěji za rok
- Pneumonie alespoň dvakrát do roka
- Opakující se infekce hluboko v tkáních nebo na neobvyklých místech (svaly, játra)
- Infekce vyvolané oportunními mikroby
- Abnormální reakce na živé vakcíny
- Neúspěch cílené antibiotikoterapie
- Rodinná anamnéza

Klinická manifestace imunodeficiencí

- Výskyt závažných infekčních komplikací: pneumonie, sinusitidy, meningitidy, abscesy.
- Infekce mohou být způsobeny atypickými agens (oportunními patogeny).
- Infekce špatně odpovídají na konvenční léčbu.
- Zvýšená frekvence banálních infekcí.
- Častěji než v běžné populaci se objevují některá nádorová onemocnění.

Infekční procesy u primárních imunodeficiencí

Infekce se opakují, trvají dlouho, probíhají těžce, špatně odpovídají na antibiotickou léčbu.

Etiologie se liší podle charakteru imunologického defektu (vrozených imunitních mechanismů, imunity zprostředkované lymfocyty T, tvorby, protilátek).

Evropská databáze pacientů s primárními imunodeficiencemi

(www.esid.org 2008)

Celkový počet evidovaných pacientů: **6323**

(tč. cca 8000)

Deficience převážně protilátkové.....	54,8%
Deficience převážně T-buněk	7,78%
Poruchy fagocytózy.....	12,97%
Deficience komplementového systému ..	1,80%
Další dobře definované imunodeficience .	18,0 %
Syndromy autoimunitní a dysregulační ...	1,15%
Autoinflamatorní syndromy.....	1,08%
Neklasifikované PID	2,34%

Těžká kombinovaná imunodefciencie (SCID)

Deficit T- i B-lymfocytů

Co to je SCID?

- Nejzávažnější primární imunodeficience (imunodeficience – stav se ↑ náchylností k infekcím)
- Postižena je jak buněčná (T-lymfocyty a NK), tak i protilátková imunita (B-lymfocyty)
- Podkladem onemocnění je porucha genů, jejichž produkty jsou klíčové pro funkci IS (receptory a jejich signalizační dráhy, enzymy)
- Incidence: 1 dítě na 50 000 – 100 000 porodů
- Častěji se vyskytuje u chlapců

SCID

nejčastější klinické příznaky

- Velmi časný nástup obtíží - první měsíce života
- Závažné a obtížně léčitelné infekce zejména bronchopulmonální, pokašlávání neodpovídající na běžnou antibiotickou léčbu
- Chronické průjmy, ne vždy lze prokázat etiologické agens.
- Kožní infekce, exantémy
- Neprospívání i při nepřítomnosti průjmů
- Komplikace po vakcinaci BCG.

Typy SCID:

- Porucha ADA (adenosindeaminázy), kumulace metabolismu purinů – toxické pro časně T-lymfocyty, které se nemohou dále vyvíjet
- SCID T⁻B⁻ : AR, NK zachovány. Buď je porucha exprese receptoru IL-7, nebo mutace RAG vede k poruše rekombinázy (nedochází k VDJ rekombinaci → nevznikají TCR ani BCR), mutace genu Artemis
- SCID T⁻B⁺ : NK nejsou. 60% všech SCID.
- 2 formy: GR (X vázaná, chybí receptory pro řadu cytokinů) AR (porucha kinázy JAK 3)
- Syndrom retikulární dysgeneze: porucha kmenové buňky myeloidní řady.

SCID

nejdůležitější laboratorní nálezy

- Opakovaně nalezená lymfopenie.
- Velmi nízké počty T-lymfocytů.
- Porušená proliferativní odpověď po stimulaci mitogeny.
- Počty B-lymfocytů a NK buněk jsou variabilní.
- Obvykle nízké hladiny IgM a IgA, hladiny IgG nestoupají.

Léčba:

- Transplantace hematopoetických buněk
- Pokusy o genovou terapii (experimentálně)
- Neléčený SCID: dítě umírá do jednoho roku na infekci.

SCID

infekce způsobené atypickými patogeny

- Pneumocystová pneumonie
- Cytomegalovirová pneumonitida
- Diseminovaná BCG-óza
- Atypické mykobakteriózy
- Kandidiáza orofaryngu, kůže

Poruchy tvorby protilátek

- Projevují se především komplikovanými a častými infekcemi dýchacích cest.
- Mohou se objevit i meningitidy nebo průjmy.
- Kauzálním agens většiny infekcí jsou opouzdřené bakterie (Haemophilus, Pneumokok..).

X-vázaná (Brutonova) agamaglobulinémie

- Opakované a závažné infekce zejména respiračního traktu - otitidy, bronchitidy, pneumonie.
- Příčinou infekcí jsou zejména opouzdřené bakterie.
- Manifestace začíná obvykle mezi 4-12 měsícem.
- Důležitý je anamnestický údaj o časných úmrtích v rodině ukazující na možnou X-vázanou dědičnost.
- Laboratorně nacházíme obvykle velmi nízké hladiny všech imunoglobulinových tříd a nepřítomnost B-lymfocytů.

Běžná variabilní imunodeficience (CVID)

- Hypogamaglobulinémie manifestující se v jakémkoliv věku, obvykle až v dospělosti.
- Dominují příznaky infekcí dýchacích cest - opakované sinusitidy, pneumonie, bronchitidy. Může dojít k vývinu bronchiektázií a/nebo plicní fibrózy.
- Někteří pacienti udávají i častější průjmy, případně jiné lokalizace infekcí.
- Častý je výskyt autoimunitních chorob - hlavně perniciózní anémie.
- Laboratorně nacházíme pokles hladin imunoglobulinů, B-lymfocyty bývají přítomny.

Selektivní deficit IgA

- Prevalence v naší populaci 1:400 osob.
- Většina IgA deficitních osob je zcela bez klinických obtíží.
- Klinickou manifestací je nejčastěji zvýšená náchylnost k banálním respiračním infekcím, hlavně v předškolním věku.
- Je prokázán i zvýšený výskyt autoimunitních chorob, snad i alergií.
- Pozor na výskyt anti-IgA protilátek!

T-lymfocytární primární imunodeficity

- Většinou v kombinaci s dalšími neimunodeficitními příznaky.
- Náchylnost k virovým, mykotickým a mykobakteriálním infekcím.

DiGeorgeův syndrom

- Porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlípky.
- Poruchy vývoje srdce a velkých cév- Fallotova tetralogie, truncus arteriosus, interrupce aortálního oblouku, aberantní pravá a. subclavia.
- Porucha vývoje příštítných tělísek → hypokalcemické křeče.
- Porucha vývoje thymu → T-lymfocytární imunodeficit.
- Typická facies: dozadu rotované a nízko posazené uši, mikrognacie, hypertelorismus, široké a krátké philtrum.
- Diagnóza: mikrodelece 22q11.2 .

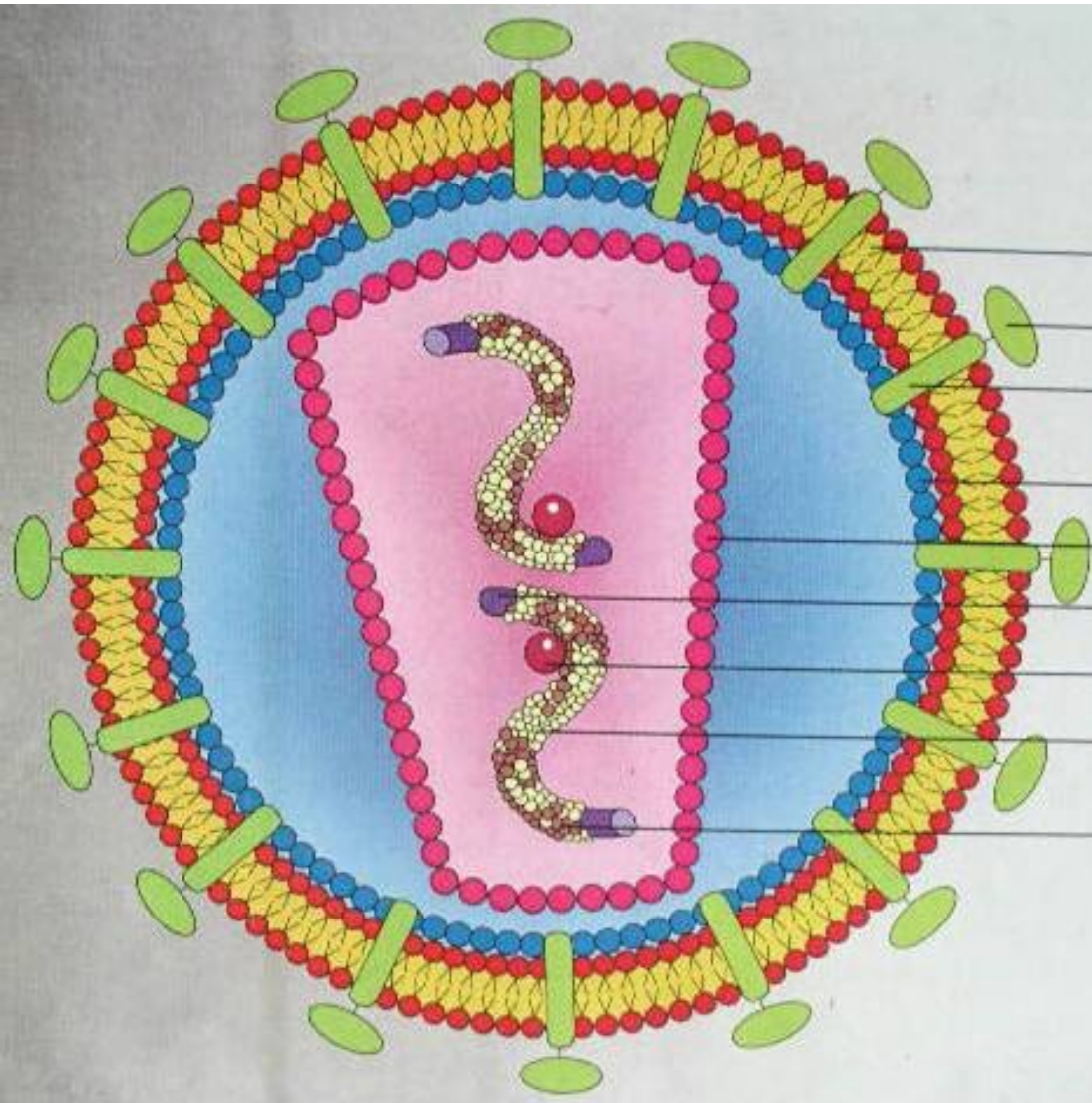
Imunodeficiencie po splenektomii

- Způsobena poruchou fagocytózy ve slezině i na periférii (deficit tuftsinu), snížená tvorba antipolysacharidových protilátek.
- Nejzávažnější komplikací je rozvoj hyperakutní pneumokové sepse.
- Prevence: očkování proti pneumokokům, meningokokům, Haemophilus influenzae b, profylaktické podávání PNC.

Sekundární hypogamaglobulinémie

- **Poruchy tvorby protilátek**
 - Chronická lymfatická leukémie
 - Lymfomy
 - Plasmacytomy
- **Zvýšené ztráty imunoglobulinů**
 - Nefrotický syndrom
 - Exudativní enteropatie
 - Střevní lymfangiektázie

Virus HIV



Fosfolipidová membrána

gp120 povrchový GP

gp41 transmembránový GP

p17M myristilovaný protein

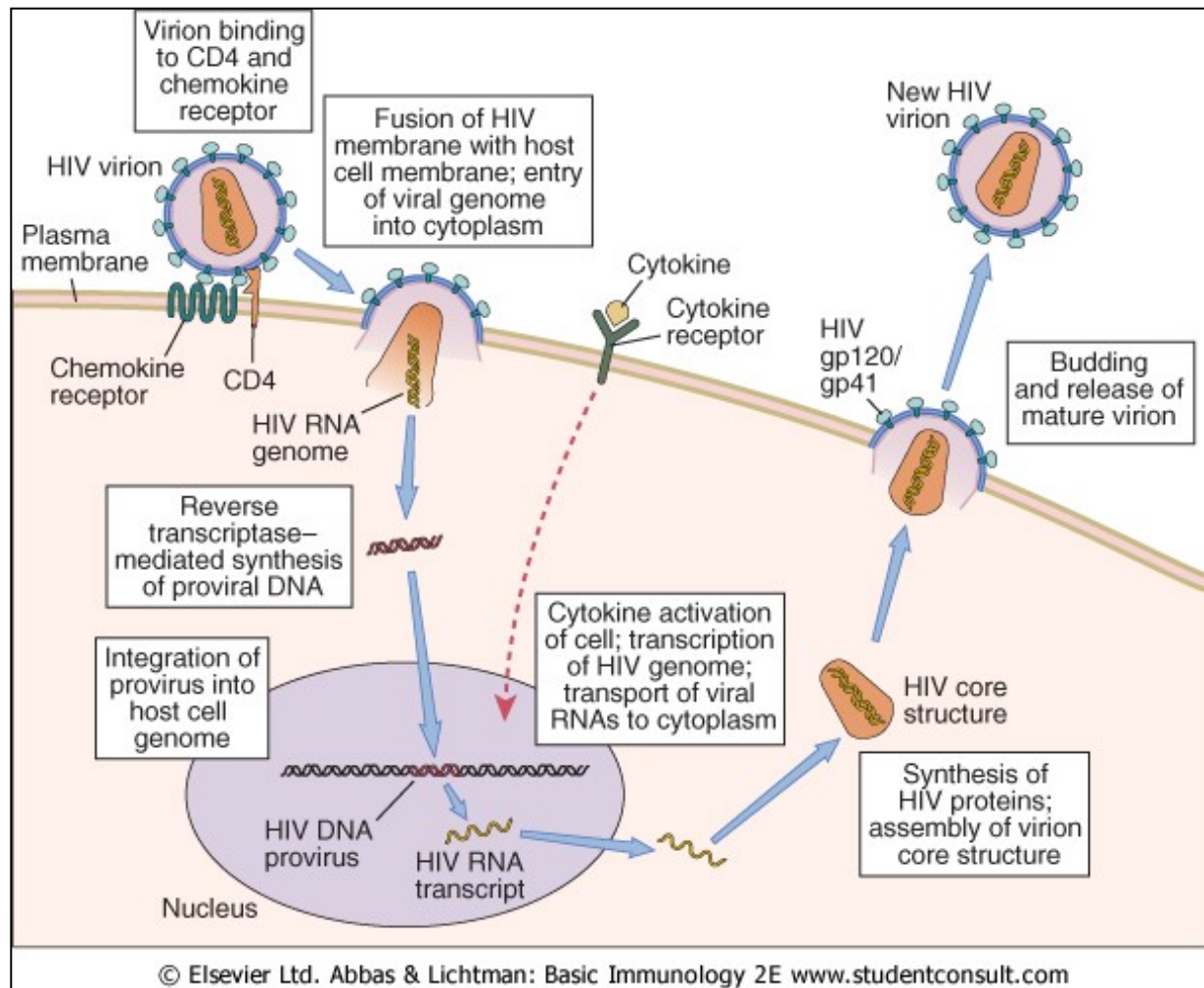
p24 protein tvořící kapsidu

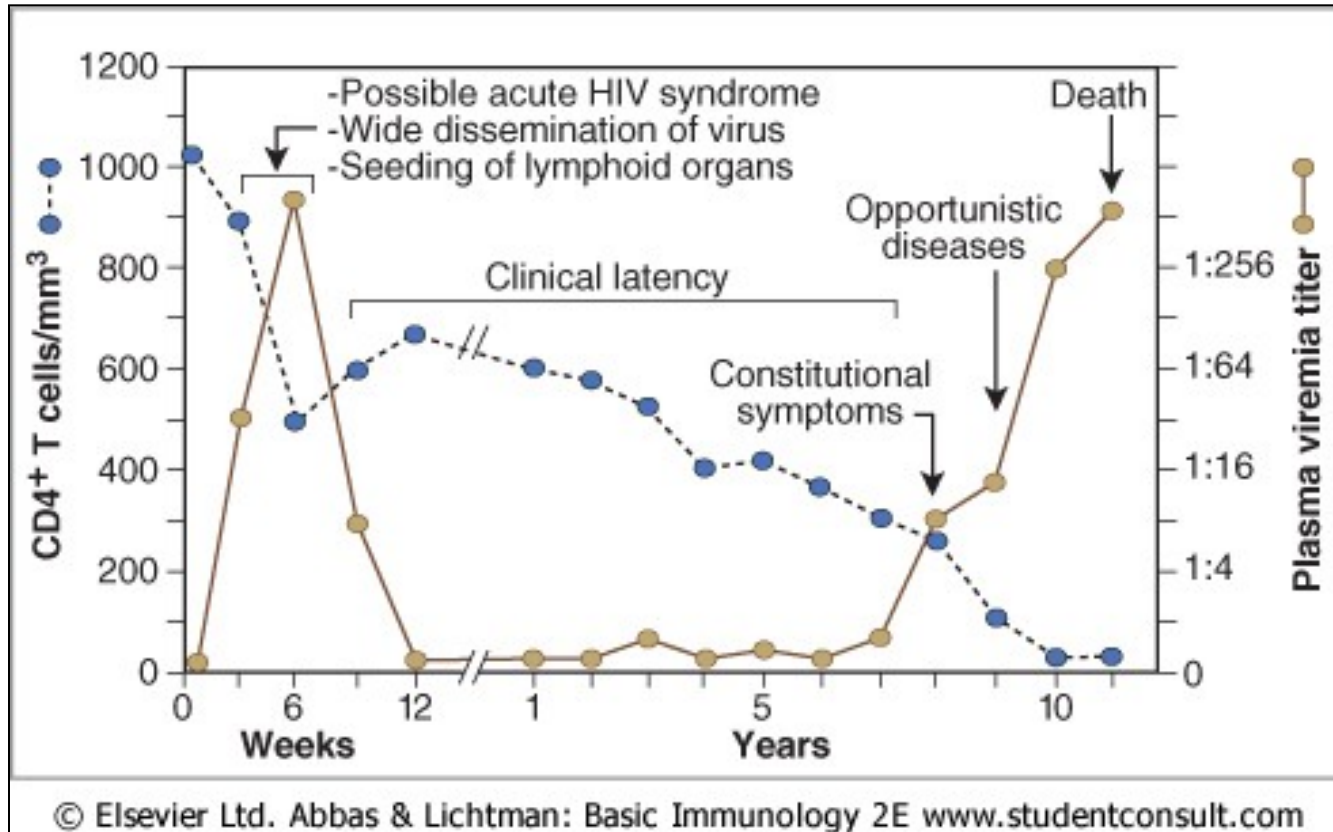
RNA

p51 reverzní transkriptáza

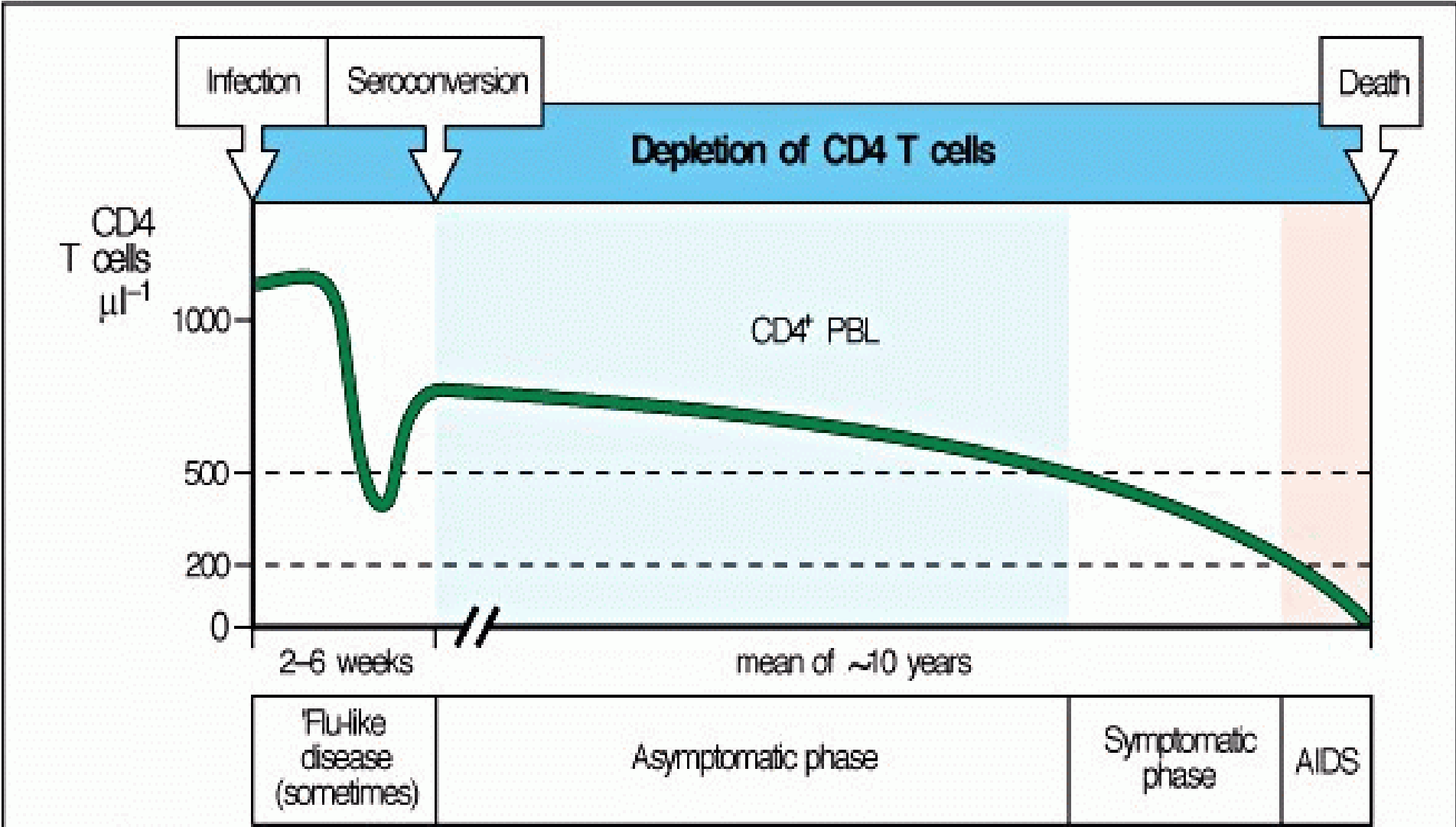
p7 bílkoviny navazující

p9 na nukleové kyseliny





CD4+ lymphocytes and symptomatology of HIV infection



HIV/AIDS

Klinické kategorie

A) akutní infekce za 3-6 týdnů od nákazy, fáze asymptomatického průběhu, generalizovaná lymfadenopatie

B) nespecifické příznaky trvající déle než měsíc, horečka nad 38,5 st.C, průjmy, „malé“ oportunní infekce, periferní neuropatie

C) „velké“ oportunní infekce, nádory i jiné stavy

HIV/AIDS

Laboratorní kategorie

- 1) T-lymfocyty CD4+ 500/ μL (28%)
- 2) T-lymfocyty CD4+ 200-500/ μL (14-28%)
- 3) T-lymfocyty CD4+ 200/ μL (14%)

AIDS - syndrom získané imunodeficiencie

Je definován jako soubor klinických forem onemocnění, především oportunních infekcí a malignit, které se rozvinou v důsledku destrukce funkcí imunitního systému virem HIV.

Virus přetrvává v organismu od jeho získání nepřetržitě, infekce probíhá s neúprosnou progresí a končí smrtí.

Klinické známky onemocnění se vyvíjejí tak, že lze postupně rozlišovat různá vývojová stádia, která jsou v současnosti formulována v mezinárodně uznávané klasifikaci.

Klinická kategorie A

- asymptomatická HIV infekce
- perzistující generalizovaná lymfadenopatie
- akutní (primární) HIV infekce

Klinická kategorie B

- horečka >38,5 st.C déle než měsíc
- průjem déle než měsíc
- orofaryngeální kandidová infekce
- vulvovaginální kandidová infekce
(chronická nebo obtížně léčitelná)
- herpes zoster recidivující nebo postihující více dermatomů
- orální „vlasatá“ leukoplakie

Klinická kategorie C (AIDS)

- pneumocystová pneumonie
- toxoplazmová encefalitida
- ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní kandidóza
- chronický anální herpes simplex nebo herpetická bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida
- CMV retinitida, generalizovaná CMV infekce
- progresivní multifokální leukoencefalopatie
- mykobakteriální infekce

Klinická kategorie C (AIDS)

- Kaposiho sarkom
- maligní lymfomy (Burkittův, imunoblastický a primární cerebrální lymfom)

Diagnostika HIV infekce

- Průkaz protilátek
 - ELISA
 - Western blott
- Průkaz antigenu p 24

Terapie AIDS

- Antiretrovirová
 - Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy:
azidothymdin (syn. zidovudin), didanosin, zalcitabin, stavudin, lamivudin
 - Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy:
Nevirapin, delavirdin, efavirenz
 - Inhibitory HIV proteinázy: Saquinavir, ritonavir, indinavir
- Profylaxe pneumocystové pneumonie (co-trimoxazol), antivirotika, antimykotická antibiotika

STRATEGIE LÉČBY

- HAART - Highly
Active
Anti
Retroviral
Therapy
- Mega-HAART