

# Imunitní tolerance autoimunitní choroby

Roman Hakl

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

# Autoreaktivita

Některá ze složek imunitního systému reaguje na struktury organismu vlastní, tato reakce nemusí být patologická, může být součástí homeostázy.

# Autoimunitní onemocnění

- Autoimunitní onemocnění: autoimunitní reakce vede k poškození tkání
- Celkově postihují autoimunitní choroby asi 3% populace (častěji ženy)
- Autoimunitní reakce: humorální i buněčné
- Humorální autoimunitní reakce: tvorba autopl. (většinou IgG)
- Buněčné autoimunitní reakce: Tc a Th1-lymfocyty

# Příčiny vzniku autoimunity

faktory vnitřní (genetické)

+

faktory vnější (zevní prostředí)

infekce, stres, léky, chemikálie, UV záření

# Genetické aspekty autoimunitních onemocnění

- Nahromadění autoimunitních onemocnění v rodinách
- Vazba na HLA antigeny
- Poruchy apoptózy vedou k autoimunitním syndromům
- Většina autoimunitních onemocnění je častějších u žen

# Vnější vlivy účastníci 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

# 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)

# 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 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!

# Typy autoimunitních onemocnění

- Systemové – postihují řadu orgánů a tkání
- 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

# Diagnostika autoimunitních onemocnění

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

# Prevalence autoimunitních chorob

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

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

## **Autoimunitní choroby: vliv pohlaví**

(Ahmed SA et al: Am J Pathol 1985, 121:531)

<b><i>choroba</i></b>	<b><i>ženy / muži</i></b>
<b>Hashimotova thyreoditis</b>	<b>25 - 50 : 1</b>
<b>Thyreotoxikóza</b>	<b>4 - 8 : 1</b>
<b>Systemový lupus erythematosus</b>	<b>9 : 1</b>
<b>Revmatická arthritida</b>	<b>2 - 4 : 1</b>
<b>Sjögrenův syndrom</b>	<b>9 : 1</b>
<b>Myasthenia gravis</b>	<b>2 : 1</b>
<b>Diabetes mellitus I. Typu</b>	<b>5 : 1</b>

# (ANA, ANF)

- Antinukleární protilátky: autoprottilátky proti orgánově nespecifickým buněčným antigenům.
- ANA zahrnují protilátky proti různým antigenům jádra (DNA, RNA, histony, nukleoproteiny)
- Stanovení ANA : imunofluorescenční metoda, vyvolávají různé druhy fluorescence.
- Fluorescence: nejčastěji homogenní typ (protilátky proti cílovému antigenu ds-DNA); periferní a zrnitý typ (protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům), nukleolární typ.

# Výskyt antinukleárních protilátek (ANA, ANF)

- SLE: 95 - 100 %
- RA: 15 - 30 %
- Systémová sklerodermie: 75 -80 %
- Autoimunitní hepatitis: 20 -60 %
- Zdravé osoby: 0 - 4 %
- Zdravé osoby nad 60 let: 10 - 20 %



# 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....
- 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...

# 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
- Postižení nervové soustavy: příznaky ischemie, psychiatrická postižení, záchvatovitá onemocnění.
- Kardiovaskulární příznaky

# Systemový lupus erythematoses

- Laboratorní nálezy: ANA, dsDNA (pl. proti dvouvláknové DNA), antihistonové pl, ENA (extrahovatelným nukleárním antigenům), (SS-A (anti- Ro), SS-B (anti- La), RNP (pl. jaderným ribonukleoproteinům), ), APL
- Pokles CH50, C3, C4
- Zvýšení hladin Ig a CIK

# Protilátky proti anti-ds-DNA IF

- nepřímá imunofluorescence
- odrážejí aktivitu SLE
- *Critidia luciliae*; kinetoplast obsahuje čistou DNA
- zákl. ředění 1 : 10, event. dotitrovat geometrickou řadou

## **anti-ds-DNA pl.**

u 60 - 90% SLE, spojeno s aktivitou onemocnění  
/ u zdravých osob s výskytem a-dsDNA pl.  
v 85% vývoj SLE do 5 let /

# 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

# Laboratorní diagnostika revmatoidní artritidy

- Revmatoidní faktor (protilátky proti Fc fragmentu IgG)
- Protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům
- Hypergamaglobulinémie
- Vysoké CRP, FW

# Revmatoidní artritida mimokloubní příznaky

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

# Primární biliární cirhóza

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



# 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 hladkému svalstvu (ASMA)**

**např.**

**u chronické autoimunitní hepatitidy,**

avšak též při akutních hepatidách

# 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

# Myasthenia gravis

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

# 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, ...

# Wegenerova granulomatóza

Jedná se o granulomatózní nekrotizující vaskulitidu.

Recidivující mastoiditidy;

Chronická rýma, sinusitidy, Postižení dýchacích cest - perforace nosního septa

Ledviny - segmentální nekrotizující glomerulonefritida

Plíce - infiltráty

Artralgie

# Léčba autoimunitních chorob

- Substituce funkce postiženého orgánu (podávání inzulínu u DM-I)
- Zmírnění příznaků choroby – protizánětlivá léčba (lehčí formy revmatických chorob)
- Imunosupresivní léčba
- Odstranění autoproti látek - plazmaferéza