

# Autoimunitní choroby

Seminář Imunologie  
3.ročník všeobecného lékařství – LF MU

# Základní pojmy

- ▶ **Autoantigen** – antigen tělu vlastní
- ▶ **Autoprotilátky** – protilátky namířené proti autoantigenům
- ▶ **Autoimunitní reakce** – reakce imunitního systému proti autoantigenům
- ▶ **Autoimunitní onemocnění** – autoimunitní reakce vedoucí k poškození tkání či orgánů
- ▶ **Autotolerance** – mechanismy udržující imunitní reakci vůči vlastním tkáním ve fyziologických mezích

# Autoimunitní reakce (autoreaktivita)

- ▶ Imunitní reakce namířená pro antigenům vlastního těla (autoantigenům)
- ▶ Částečně fyziologický děj, který je na různých úrovních regulován, v případě poškození tkání je však podkladem autoimunitního onemocnění

# Autoimunitní onemocnění

- ▶ Autoimunitní reakce vedoucí k poškození tkání a orgánů
- ▶ Celková prevalence v populaci asi 5%
- ▶ Postihují často lidi v reprodukčním věku, častěji ženy, vedou k velké socio-ekonomické zátěži
- ▶ Systémové vs. orgánové
- ▶ K rozvoji autoimunitních chorob nutné prolomení autotolerance

# Mechanismy poškození tkání při autoimunitní reakci

- ▶ **Humorální autoimunitní reakce** – tvorba autoprotilátek (převážně třídy IgG, v menší míře rovněž IgM, IgA) ⇒ II. nebo III. typ imunopatologické reakce
- ▶ **Buněčné autoimunitní reakce** – tvorba autoreaktivních Tc a Th1 lymfocytů ⇒ indukce zánětlivé odpovědi (IV. typ imunopatologické reakce)

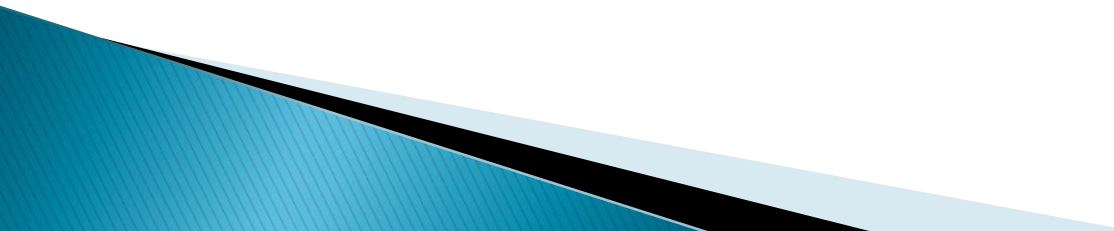
# Autoimunitní humorální reakce

- ▶ Tvorba autoprotištětek vede k:
  - Oponizaci
  - Aktivaci komplementového systému
  - Fenoménu ADCC
  - Tvorbě imunokomplexů (autoantigen – autoprotištětka)
  - Blokaci/stimulaci receptorů

# Autoimunitní buněčné reakce

- ▶ Tvorba autoreaktivních lymfocytů:
  - Indukce zánětu
  - Aktivace makrofágů
  - Tvorba prozánětlivých cytokinů (chemotaxe, opsonizace, atd.)
- ▶ Na rozdíl od autoprotilátek jsou autoreaktivní lymfocyty obtížně diagnostikovatelné

# Autotolerance

- ▶ Mechanismy udržující imunitní reakci vůči vlastním tkáním (autoimunitní reakci) ve fyziologických mezích
  - ▶ Destrukce nebo inaktivace lymfocytů s BCR nebo TCR, které poznávají a váží epitopy vlastních antigenů
  - ▶ Prolomení autotolerance vede k rozvoji autoimunitního onemocnění
  - ▶ Centrální vs. periferní tolerance
- 



# Centrální tolerance

- ▶ Pro T-lymfocyty probíhá v brzlíku (thymu) negativní selekce, pozitivní selekce
- ▶ Pro B-lymfocyty probíhá v kostní dřeni negativní selekce
  
- ▶ *Zásadní role proteinu AIRE (Autoimunitní REgulátor) – mutace příslušného genu vede k rozvoji syndromu APECED (autoimunitní polyendokrinopatie, kandidiáza, ektodermální dysplazie) – rovněž znám jako APS I. typu*

# Periferní tolerance

- ▶ **Další linie kontroly** – pro periferní T-lymfocyty a B-lymfocyty
- ▶ **Anergie** – nepřítomnost kostimulačních signálů – autoreaktivní T-lymfocyt přejde do anergie
- ▶ **Suprese** – reaktivita lymfocytů je utlumena regulačními T lymfocyty (T-reg)
  - *popsány jsou rovněž regulační B-lymfocyty (B-reg), které vedou k supresi zánětlivé odpovědi*
- ▶ **Ignorance** – exprese autoantigenů v podprahovém množství ⇒ nevyvolá aktivaci T-lymfocytů
- ▶ **Klonální delece** – fyzická eliminace autoreaktivních klonů

# *Lymfocyty T i B primárně neodlišují vlastní a cizí*



Thymus



Kostní dřeň

Lymfocyty namířené proti vlastním antigenům jsou odstraněny při „negativní selekci“ apoptózou



Centrální tolerance

Lymfocyty namířené proti vlastním antigenům proniknuvší do periferie jsou utlumeny (anergie, suprese)



Periferní tolerance

# Příčiny vzniku autoimunitních chorob

- ▶ Faktory vnitřní – genetické
  - Pro genetické faktory svědčí akumulace v rodinách, vyšší riziko u jednovaječných dvojčat, asociace s HLA antigeny
- ▶ Faktory vnější – zevní prostředí (infekce, stres, fyzikální vlivy, léky, atd.)
  - Zpravidla nezbytný spouštěč k rozvoji choroby při dané genetické predispozici

# Faktory vnitřní

- ▶ **Asociace s HLA antigeny**
  - HLA B27 (Bechtěrevova choroba)
  - HLA DR2 (Goodpastureův syndrom, SM)
  - HLA DR3 (Gravesova–Basedowova choroba, SLE, myasthenia gravis)
- ▶ **Geny kódující cytokiny**
  - pravděpodobně dochází k dysregulaci poměru Th1 /Th2
  - polymorfismus genů prozánětlivých (TNF) i protizánětlivých (TGF- $\beta$ , IL-10)
- ▶ **Geny regulující apoptózu a aktivační práh buněk**
  - při poruše procesu apoptózy nedojde k adekvátní regulaci a ukončení imunitní reakce

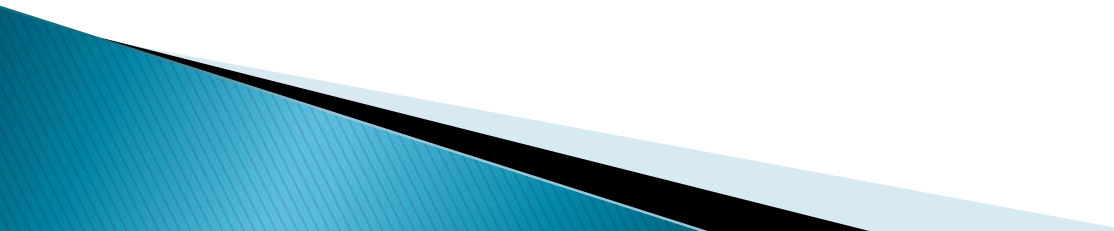
# Faktory vnitřní

- ▶ **Asociace s imunodeficity**
  - vyšší incidence autoimunit je sledována u humorálních i buněčných imunodeficiencí (CVID, selektivní IgA deficit, deficiencie komplementu, ...)

# Faktory vnitřní – monogenní dědičnost

- ▶ FoxP-3 – mutace vedoucí k poruše funkce T-reg a k rozvoji syndromu IPEX (Imunodysregulace, Polyendokrinopatie, Enteropatie, X-vázaná)
- ▶ AIRE – APECED (Autoimunita, PolyEndokrinopatie, Candidiáza, Ektodermální Dysplázie)
- ▶ Geny regulující apoptózu (FAS-L, CD95, etc.) – autoimunitní lymfoproliferativní syndrom

# Faktory vnější

- ▶ **Infekce**
  - ▶ Léky a jiné chemikálie
  - ▶ Stres
  - ▶ UZ záření
- 



# Faktory vnější

## ▶ Molekulární mimikry

- podobnost některých mikrobiálních antigenů s určitými molekulami organismu vlastními

*Streptococcus pyogenes A – protein M – antigeny srdečních chlopní*  
*Klebsiella – HLA B27 – ankylosující spondylitida*

## ▶ Kryptické antigeny – vizualizace

- intracelulární antigeny nebo antigeny z imunologicky privilegovaných míst

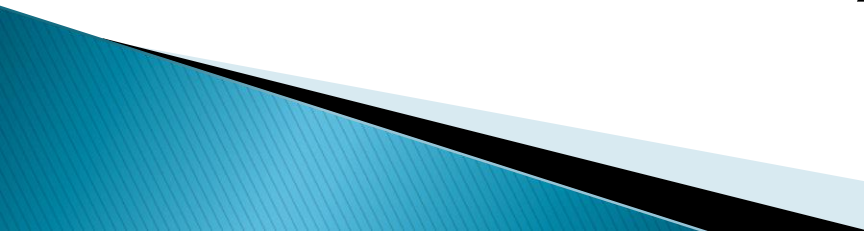
## ▶ Determinant spreading

- během lokálního zánětu se odhalují nové autoantigeny a vznikají klony lymfocytů reagujících s mnoha různými autoantigeny (**SLE, SM, Crohnova choroba**)

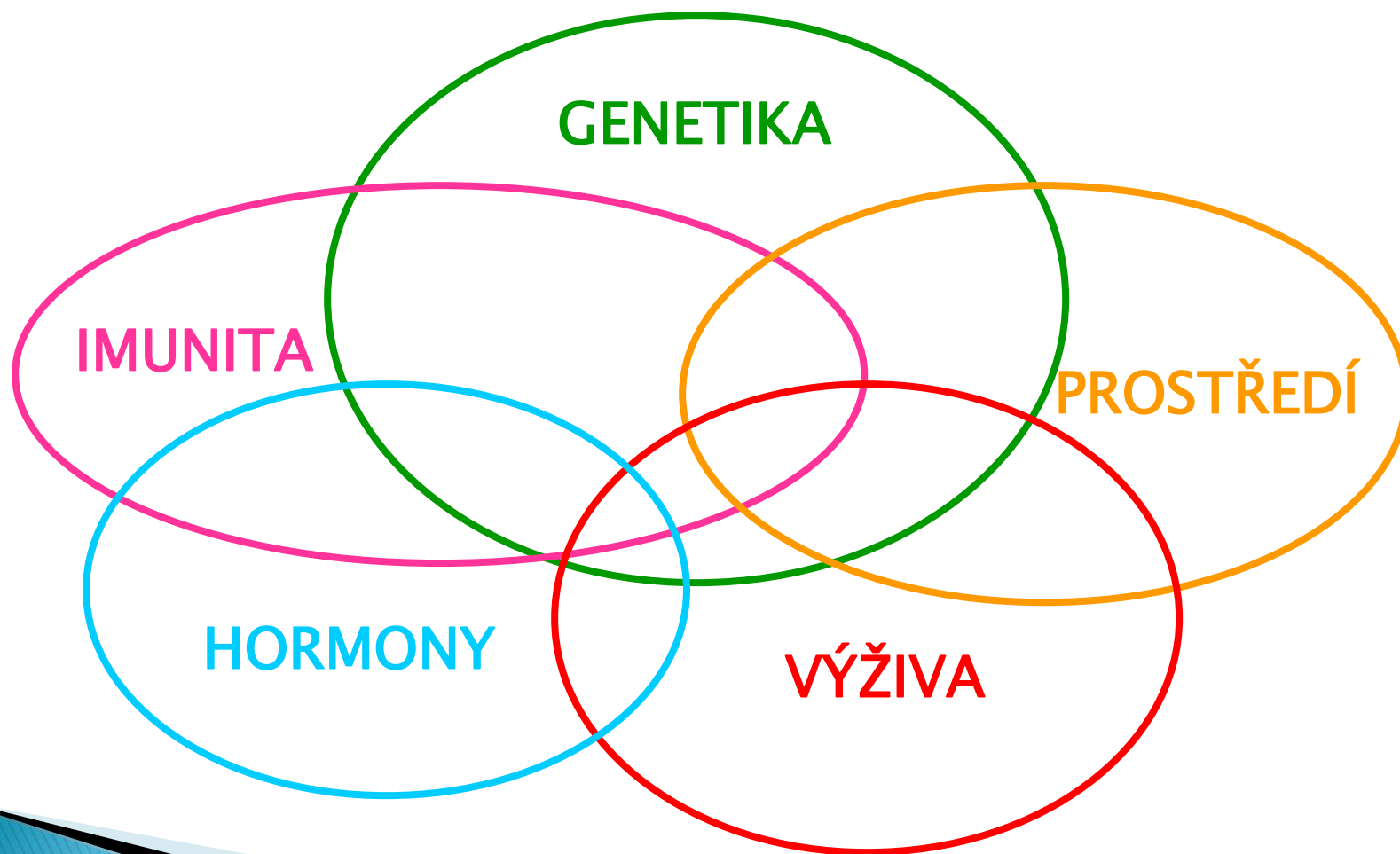
# Faktory vnější

- ▶ **Ektopická exprese MHC molekul II. třídy**
  - prezentace peptidů jinak imunitnímu systému nepřístupných
- ▶ **Expresse kostimulačních molekul pod vlivem prozánětlivých cytokinů**
  - stimulace anergických autoreaktivních lymfocytů
- ▶ **Polyklonální aktivace velkého počtu T lymfocytů**
  - polyklonální aktivace velkého množství T lymfocytů (včetně autoreaktivních) a B lymfocytů (včetně tvorby autoprotilátek)

# Mechanismus vzniku autoimunitních chorob

- Multifaktoriální etiologie, kombinace vnějších a vnitřních vlivů
  - Genetická predispozice + zevní spouštěč, jedná se o postupný proces
  - Různé regulační mechanismy (porucha funkce T-reg)
  - Narušení rovnováhy imunitních reakcí
- 

# Kombinace faktorů podmiňujících vznik autoimunitních chorob



# Autoimunitní choroby

ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ

ORGÁNOVĚ NESPECIFICKÉ (SYSTEMOVÉ)

ORGÁNOVĚ LOKALIZOVANÉ



# Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

- **Autoimunitní endokrinopatie**

Hashimotova tyreoiditida

Graves-Basedowa choroba

Juvenilní diabetes mellitus

Addisonova choroba

Atrofická gastritida a perniciózní anémie

Autoimunitní poruchy reprodukce a syndrom předčasného ovariálního selhání

Autoimunitní polyglandulární syndromy (APS)

- **Autoimunitní neurologická onemocnění**

Myastenia gravis

Periferní demyelinizační neuropatie

Roztroušená skleróza

# Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

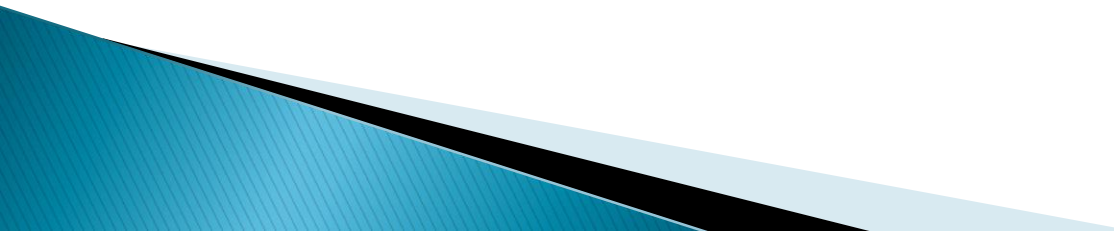
- **Autoimunitní cytopenie**  
Autoimunitní hemolytická anémie  
ITP  
Neutropenie
- **Autoimunitní kožní onemocnění**  
Pemphigus  
Psoriáza (lupénka)
- **Autoimunitní oční onemocnění**  
Uveitis

# Systemová autoimunitní onemocnění

- **Systemový lupus erythematoses (SLE)**
- **Revmatoidní artritida (RA)**
- **Dermatomyositida/polymyositida**
- **Sjögrenův syndrom**
- **Systemová sklerodermie**
- **Smíšená choroba pojiva**



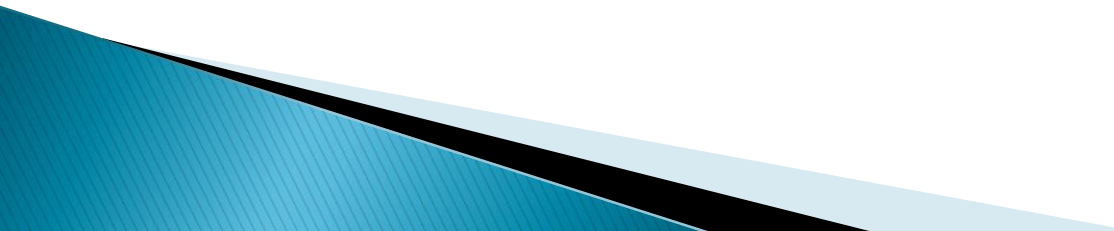
# Orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění

- **Ulcerózní kolitida**
  - **Crohnova choroba**
  - **Celiakie**
  - **Autoimunitní hepatitidy**
  - **Primární biliární cirhóza**
- 

# Prevalence autoimunitních chorob

<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>SLE:</i>	0,12% celkové populace, převaha žen
<i>Roztroušená skleróza:</i>	0,1% celkové populace, převaha žen
<i>Diabetes 1. typu:</i>	0,1% dětí
<i>Primární biliární cirhóza:</i>	0,05-0,1% žen středního a staršího věku
<i>Myastenia gravis:</i>	0,01% celkové populace, převaha žen

# Diagnostika autoimunitních chorob

- ▶ Klinický obraz
  - ▶ Nález autoprotilátek
  - ▶ Histologické vyšetření
- 
- ▶ Další pomocné metody (zobrazovací metody, laboratorní vyšetření, etc.)
- 

# Autoprotilátky – přehled

- ▶ **Orgánově specifické** – namířené proti antigenům určitých tkání (např. antigenům štítné žlázy – tyreoglobulin–TG)
- ▶ **Orgánově nespecifické** – namířené většinou proti jaderným strukturám nebo orgánově nespecifickým antigenům (např. antinukleární protilátky (ANA), revmatoidní faktor (RF) )
- ▶ Patogenetické (často i diagnostické) (ANCA) vs. pouze diagnostické (anti–TG).
- ▶ Nejvýznamnější orgánově nespecifické autoprottilátky (ANA, RF, anti–ENA, anti–CCP, ANCA)

# Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních chorob

*Autoprotilátky proti řadě vlastních struktur se vyskytují i u zdravých osob, zvláště starších, v nízkých titrech poměrně běžně*

Autoimunitní choroba musí mít **klinické příznaky**  
!samotná přítomnost autoproti látek nikdy nestanoví diagnózu!

*Patogenetický význam autoproti látek je různý*

# Laboratorní diagnostika autoimunitních chorob

*NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE*

*ELISA*

*IMMUNOBLOTTING*

# ANA – antinukleární protilátky (z angl. Anti-Nuclear Antibodies)

- ▶ Autoprotilátky namířené proti orgánově nespecifickým buněčným jaderným antigenům (DNA, RNA, histony, nukleoproteiny)
- ▶ Diagnostika: nepřímá imunofluorescence
- ▶ Substrátem pro vyšetření jsou buňky tkáňových linií (např. Hep 2 buňky)
- ▶ Nespecifické – vyskytují se u řady různých chorob, někdy i u **zdravých lidí**
- ▶ Hodnota se vyjadřuje v titru (stupeň ředění vyšetřovaného séra), čím vyšší ředění, tím závažnější nález (např. 1:1280 je závažnější nález než 1:80)

# ANA – výskyt

- ▶ SLE (pozitivní téměř u 100% nemocných), revmatoidní artritida (45%), systémová sklerodermie (až 95%), autoimunitní hepatitidy (až 70%)
- ▶ Zdraví jedinci (5%), zdraví jedinci nad 60 let (10–20%)



# ANA – příklady typů fluorescencí

- ▶ Homogenní typ – antigenem jsou histony, polynukleotidy (např. ds-DNA)
  - Výskyt např. u SLE
- ▶ Granulární (zrnitý) typ – antigenem jsou ribonukleoproteiny
  - Výskyt např. u Sjögrenova sy, SLE
- ▶ Nukleolární (jadérkový) typ – antigenem je např. Scl-70
  - Výskyt např. u systémové sklerodermie

# ENA (Extrahovatelné Nukleární Antigeny)

- ▶ Autoprotilátky označujeme jako anti-ENA
- ▶ Bližší specifikace jaderných antigenů
- ▶ Do skupiny ENA patří např. antigeny SS-A, SS-B, Sm, U1-RNP, Jo-1 a další
- ▶ Stanovujeme metodou ELISA
- ▶ Asociace:
  - SS-A, SS-B (nazýváno rovněž anti-Ro, anti-LA) – Sjögrenův syndrom
  - Sm – SLE
  - Jo-1 – polyomyositida, dermatomyositida

# Anti-dsDNA

- ▶ Autoprotilátky proti dvouvláknové DNA
- ▶ Stanovení metodou ELISA (screening), konfirmace nepřímou imunofluorescencí
- ▶ Pro imunofluorescenci používáme prvoka *Critidia Luciliae* (jeho kinetoplast obsahuje čistou DNA)
- ▶ Výskyt: 60–90% pacientů s SLE (spojenou s aktivitou onemocnění), též u nemocných s autoimunitní hepatitidou.
- ▶ Imunokomplexy obsahující dsDNA se uplatňují v patogenezi renálního poškození při SLE

# ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)

- **ANCA** (protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) se převážně vyskytují u vaskulitid
- Typy:
  - p-ANCA – perinukleární – antigenem je MPO (myeloperoxidáza)
  - c-ANCA – cytoplazmatická – antigenem je PR3 (proteináza 3) – typická pro **granulomatózu s polyangiitidou (Wegenerovu granulomatózu)**

# Granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza)

- ▶ granulomatózní nekrotizující vaskulitida
- ▶ Přítomnost c-ANCA
- ▶ klinický obraz
  - *Celkové příznaky* – horečka, úbytek tělesné hmotnosti, anorexie, noční pocení, únava, ...
  - *Lokální příznaky*
    - HCD – trvalá bolest v krku, nosní obstrukce, destrukce nosní přepážky, sinusitidy, otitidy
    - DDC – kašel, dušnost, bolest v krku, hemoptýza
    - **Postižení ledvin** – mikroskopická glomerulární erytrocyturie (deformované erytrocyty) s malou či střední proteinurií do 3g/24h, později až pokles renálních funkcí vedoucí až ke selhání ledvin

# Revmatoidní faktor (RF)

- ▶ Autoprotilátka namířená proti konstantní části molekuly IgG
- ▶ Autoprotilátky jsou převážně třídy IgM, mohou být i ve třídě IgA, IgG
- ▶ Důležitý pro diagnostiku revmatoidní artritidy (RA), vyskytuje se asi u 80% pacientů ⇒ až 20% pacientů s RA nemá prokázán RF ⇒ seronegativní RA
- ▶ Nespecifický (podobně jako ANA), vyskytuje se rovněž u Sjogrenova syndromu, SLE, chronických hepatitid, přechodně u infektů, někdy u zdravých osob

# Anti-CCP

- Protilátky proti **cyklickým citrulinovaným peptidům**
- Pro revmatoidní artritidu specifitější než RF (senzitivita 50–75%, specificita nad 90%)
- Důsledek apoptózy indukované zánětem v synoviální membráně u RA
- Mohou předcházet manifestaci **RA**
- Prognostiky větší závažnost a destruktivní charakter onemocnění

# Terapie autoimunitních chorob

- **Substituční léčba** (např. inzulin u DM1T, hormony štítné žlázy u autoimunitní hypotyreózy)
- **Imunosupresivní léčba:**
  - **Kortikosteroidy** (blokáda transkripčních faktorů – potlačení exprese řady genů (cytokiny, fosfolipáza A, atd.)
  - **Imunosupresiva zasahující do metabolismu DNA** (cyklofosfamid, azathioprin, methotrexát, mykofenolát)
  - **Imunosupresiva inhibující T-lymfocyty** (cyklosporin A, tacrolimus)
- **Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)** – inhibitory cyklooxygenázy
- **Intravenózní imunoglobuliny (IVIg)**
- **Biologická léčba**



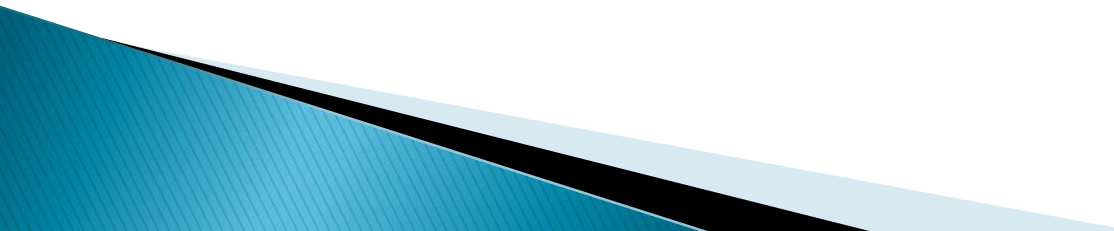
# Využití intravenózních imunoglobulinů (IVIg) u autoimunitních chorob a vaskulitid

- ▶ Léčba je někdy vysoce účinná, nelze však predikovat u kterého konkrétního pacienta
- ▶ Vysoké náklady na léčbu
- ▶ Jednoznačnou indikací je prevence koronárních aneurysmat u Kawasakiho choroby
- ▶ Možné mechanismy:
  - Blokáda Fc receptorů na fagocytujících buňkách
  - Inhibice tvorby protilátek včetně autoproti látek
  - Přítomnost anti-idiotypových protilátek
  - Inhibice aktivace komplementového systému

# Biologická léčba autoimunitních chorob

- **Anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab)** – RA, psoriáza, psoriatická artritida, IBD, ankylozující spondylitida
- **Anti-CD20 (rituximab, abatacept)** – RA, Wegenerova granulomatóza
- **Anti-IL-6 (tocilizumab)** – RA
- **Anti-IL-12/23 (ustekinumab)** – Crohnova nemoc, psoriáza
- **Anti-IL-17** – psoriáza
- **Anti-BLyS (belimumab)** – SLE
- **Anti-alfa4-integrin (natalizumab)** – SM
- **Anti-CD52 (alemtuzumab)** – SM

# Autoimunitní choroby

- ▶ **Orgánově nespecifické (systémové choroby pojiva) – systémový lupus, revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom, systémová sklerodermie**
  - ▶ **Orgánově lokalizované**
  - ▶ **Orgánově specifické**
- 

# SLE (systémový lupus erythematoses)

- ▶ Multiorgánové autoimunitní onemocnění charakterizované tvorbou autoprotilátek proti různým strukturám buněčného jádra
- ▶ Podkladem imunopatologická reakce III.typu (ukládání imunokomplexů)
- ▶ Různorodá klinická manifestace, může postihnout v podstatě jakýkoliv orgán v těle
- ▶ Prevalence asi 500 pacientů na 100 000 osob
- ▶ Poměr muži:ženy 1:10
- ▶ Typický začátek mezi 20 – 40 lety věku

# SLE – klinický obraz

- ▶ Velmi heterogenní, způsobené ukládáním imunokomplexů a následnou zánětlivou reakcí
- ▶ Probíhá v atakách a remisích
- ▶ Nespecifické příznaky (únava, váhový úbytek, nechutenství, febrilie)
- ▶ Specifické orgánové postižení: klouby (artritida, polyartralgie), kůže (motýlovitý exantém, vitiligo, dermatitis), ledviny (nefritida), plíce (lupusová pneumonie), mozek (migrény, deprese, psychózy), játra (hepatitidy), srdce (perikarditida), cévy (vaskulitidy, Raynaudův ff), antifosfolipidový syndrom, atd.

# SLE – laboratorní nález

- ▶ Autoprotilátky:
  - ANA (pozitivita téměř u 100% pacientů)
  - Anti-dsDNA, autoprotilátky proti histonům
  - Anti-ENA (SS-A, SS-B, Sm, RNP)
  - Antifosfolipidové protilátky
- ▶ Pokles CH50, C3, C4 složek komplementu,
- ▶ Zvýšení hladin imunoglobulinů, cirkulujících imunokomplexů
- ▶ Zvýšení reaktantů akutní fáze (sedimentace, CRP)

# Antifosfolipidový syndrom

- ▶ Autoimunitní onemocnění často doprovázející systémové choroby pojiva (např. SLE)
- ▶ Klinicky charakterizován hyperkoagulačním stavem s recidivujícími venózními event. arteriálními trombózami, recidivujícími aborty
- ▶ Typické jsou protilátky proti membránovým fosfolipidům (antifosfolipidové protilátky), z nichž nejznámější jsou **antikardiolinové protilátky (ACLA)**

# Revmatoidní artritida (RA)

- ▶ Systémové autoimunitní onemocnění primárně postihující kloubní synovii
- ▶ Prevalence 0,5–1% populace, až 3x častější u žen
- ▶ Symetrická polyartritida se vznikem kostních erozí, kloubních deformit
- ▶ Klouby bývají oteklé, zarudlé, typická je ranní ztuhlost, zpočátku typicky drobné klouby HKK a DKK – PIP, MCP, RC, postupně i velké klouby
- ▶ Mimokloubní postižení (perikarditida, pleuritida, keratokonjunktivitida, osteoporóza, vaskulitida, anémie, amyloidóza, revmatoidní uzly)
- ▶ Celkové projevy (únava, subfebrilie, váhový úbytek)



# RA – laboratorní nález

- ▶ Autoprotilátky:
  - Revmatoidní faktor (RF – IgM, IgA, IgG)
  - Cyklické citrulinované peptidy (anti-CCP)
- ▶ Hypergamaglobulinémie
- ▶ Zvýšené reaktanty akutní fáze (sedimentace, CRP)

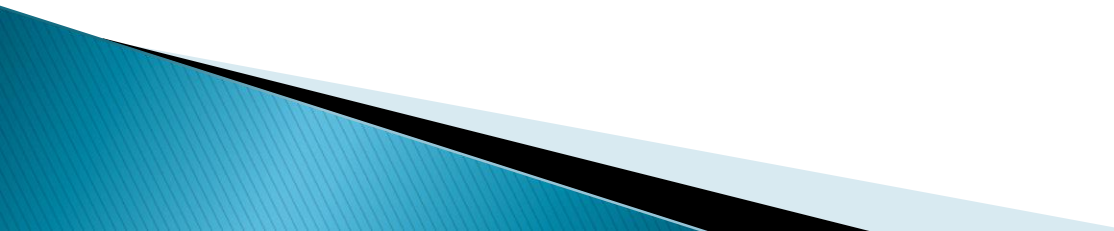
# Sjögrenův syndrom

- ▶ Chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění charakterizované infiltrací exokrinních tkání lymfocyty a plazmatickými buňkami
- ▶ Klinický obraz:
  - **Sicca syndrom**
    - xerostomie – sucho v ústech
    - xerofltamie – nedostatek slz
    - trávicí poruchy – postižení pankreatu
  - **Systémové projevy**
    - subfebrilie, myalgie, artralgie, neuropatie, vaskulitidy

# Sjögrenův syndrom – diagnostika

- ▶ Autoprotilátky:
  - ANA
  - Anti-ENA (SS-A, SS-B)
  - RF
- ▶ Hypergamaglobulinémie
- ▶ Biopsie slinných žláz

# Autoimunitní choroby

- ▶ **Orgánově nespecifické**
  - ▶ **Orgánově lokalizované – autoimunitní hepatitidy, primární biliární cirhóza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, celiakie**
  - ▶ **Orgánově specifické**
- 

# Autoimunitní hepatitidy

- ▶ Chronické záněty jater způsobené autoimunitním procesem
- ▶ Postihuje převážně mladší ženy
- ▶ Klinický obraz – různorodý od mírného průběhu přes těžkou hepatitidu s akutním počátkem a výjimečně i fulminantním průběhem až po typickou chronickou hepatitidu s přechodem do cirhózy
- ▶ AIH 1. typu – **autoprotiátky proti hladkému svalstvu (ASMA) a/nebo ANA**
- ▶ AIH 2. typu – anti-LKM (liver kidney microsomal), anti-SLA (soluble liver antigen)

# Primární biliární cirhóza

- ▶ Chronické autoimunitní onemocnění jaterních žlučovodů vedoucí k cholestáze až cirhóze
- ▶ Začíná typicky ve středním věku, ženy postiženy až 9x častěji
- ▶ Typický je průkaz **antimitochondriálních protilátek (AMA)**, jedná se o velmi specifický ukazatel
- ▶ Dále laboratorně prokazujeme hypergamaglobulinémii třídy IgM, hyperbilirubinémii, elevaci obstrukčních enzymů

# Autoimunitní choroby

- ▶ Orgánově nespecifické
- ▶ Orgánově lokalizované
- ▶ **Orgánově specifické – Hashimotova tyreoiditida, Diabetes mellitus 1.typu, Graves–Basedewova choroba, Myastenia gravis**

# Hashimotova tyreoiditida

- ▶ Autoimunitní onemocnění štítné žlázy vedoucí k její snížené funkci
- ▶ Jedná se o nejčastější příčinu hypotyreózy v rozvinutých zemích
- ▶ Prokazujeme autoprotiátky proti antigenům štítné žlázy:
  - Tyreoglobulinu (TG)
  - Tyreoidální peroxidáze (TPO)
- ▶ Přítomnost autoprotiátek je spíše epifenomémem, patogeneticky se uplatňují spíše autoreaktivní T-lymfocyty
- ▶ Tyto autoprotiátky se mohou vyskytnout i u jiných onemocnění štítné žlázy event. i u zdravých osob



# Diabetes mellitus 1.typu (juvenilní, inzulin–dependentní diabetes)

- ▶ Autoimunitní destrukce beta buněk pankreatu produkujících inzulin
- ▶ Klinicky projevy hyperglykémie, prvním projevem však může být až diabetická ketoacidóza
- ▶ Diagnosticky můžeme využít autoprotiátky proti některým antigenům Langerhansových ostrůvků:
  - Dekarboxyláza kyseliny glutamové (GAD)
  - Tyrosin fosfatáza (IA–2)

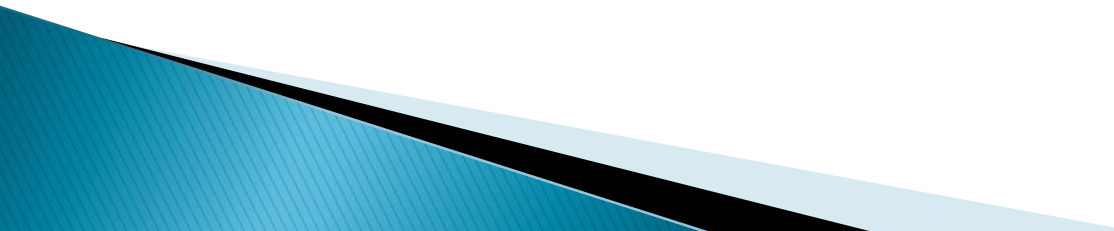
# Anti-receptorové protilátky

- ▶ Protilátky proti buněčným receptorům:
  - mohou vést ke stimulaci receptoru (např. stimulace TSH receptoru u Graves–Basedewovy choroby)
  - nebo způsobit blokaci receptoru (např. protilátky proti acetylcholinovému receptoru neuromuskulární ploténky u Myastenie gravis)

# Graves–Basedewova choroba

- ▶ Stimulace TSH receptoru autoprotiilátkami vedoucí k projevům hypertyreózy
- ▶ Klinický obraz – struma, tyreotoxikóza (pocení, tachykardie, třes, nervozita, zvýšený metabolismus, průjmy, atd.), exoftalmus (endokrinní orbitopatie)

# Myastenia gravis

- ▶ Autoimunitní onemocnění neuromuskulárního spojení
  - ▶ Vyvoláno přítomností autoprotilátek proti acetylcholinovým receptorům
  - ▶ Autoprotilátky se naváží na postsynaptickou membránu a blokují přenos vzruchu
  - ▶ Klinický obraz – svalová únavnost, diplopie, ptóza, dysfagie, dysartrie, myastenická krize (život ohrožující stav, selhání bulbárního a respiračního svalstva)
- 

**Děkuji za pozornost!**

