

# **AUTOIMUNITNÍ CHOROBY**

praktikum č. 9

# AUTOREAKTIVITA

některá ze složek imunitního systému reaguje  
na struktury organismu vlastní



tato reakce nemusí být patologická, může být  
součástí homeostázy (částečně fyziologický děj,  
který je na různých úrovních regulován)

v případě poškození tkání je však podkladem  
rozvoje **autoimunitního onemocnění**

# AUTOREAKTIVITA

na rozvoji autoreaktivity se podílí humorální i buněčná složka imunitního systému



**humorální autoimunitní reakce**  
tvorba autoprotilátek (většinou IgG)

**buněčné autoimunitní reakce**  
Tc a Th1-lymfocyty

# **IMUNOLOGICKÁ TOLERANCE**

destrukce nebo inaktivace lymfocytů  
s BCR nebo TCR, které poznávají a váží epitopy  
vlastních antigenů

její navození probíhá na úrovni



**CENTRÁLNÍ TOLERANCE**

**PERIFERNÍ TOLERANCE**

# IMUNOLOGICKÁ TOLERANCE

## CENTRÁLNÍ TOLERANCE

### **T lymfocyty**

thymus

negativní selekce (klonální delece)  
pozitivní selekce

### **B lymfocyty**

kostní dřeň

negativní selekce

# **IMUNOLOGICKÁ TOLERANCE**

## **PERIFERNÍ TOLERANCE**

### **periferní T lymfocyty a B lymfocyty**

#### **anergie**

nepřítomnost kostimulačních signálů

#### **suprese**

reaktivita lymfocytů je utlumena regulačními T lymfocyty

#### **ignorance**

exprese autoantigenů v podprahovém množství

#### **klonální delece**

fyzická eliminace autoreaktivních klonů

# ROZVOJ AUTOIMUNITNÍHO ONEMOCNĚNÍ

## faktory vnitřní

### **asociace s HLA antigeny**

HLA B27 (Bechtěrevova choroba)

HLA DR2 (Goodpastureův syndrom, SM)

HLA DR3 (Gravesova-Basedowova choroba, SLE, myasthenia gravis)

HLA DR4 (pemphigus, RA)

### **geny kódující cytokiny**

pravděpodobně dojde 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

# ROZVOJ AUTOIMUNITNÍHO ONEMOCNĚNÍ

## faktory vnitřní

### **asociace s imunodeficity**

vyšší incidence autoimunit je sledována  
u humorálních i buněčných imunodeficiencí (selektivní IgA  
deficit, CVID, deficience komplementu, ...)

### **polymorfismy genů kódujících TCR receptor a těžké řetězce imunoglobulinů**

u některých chorob je možné zjistit určitou genetickou vazbu  
na určité alelické formy těchto genů



# **ROZVOJ AUTOIMUNITNÍHO ONEMOCNĚNÍ**

## **faktory vnější**

### **ektopická exprese MHC molekul II. třídy**

prezentace peptidů jinak imunitnímu systému nepřístupných

### **exprese 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)

# ROZVOJ AUTOIMUNITNÍHO ONEMOCNĚNÍ

## faktory vnější

### **molekulární mimikry**

podobnost některých mikrobiálních antigenů s určitými molekulami organismu vlastními

*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*

### **kryptické antigeny**

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**)

**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**



**nevhodné geny**

**nevhodné prostředí**



**ROZVOJ AUTOIMUNITNÍHO ONEMOCNĚNÍ**

# **PATOGENEZE AUTOIMUNITNÍCH CHOROB**

## **AUTOPROTIŁÁTKY**

opsonizace

aktivace komplementového systému

blokace/stimulace receptorů

fenomén ADCC

komplexy s autoantigeny mohou vytvářet  
imunokomplexová onemocnění

# **PATOGENEZE AUTOIMUNITNÍCH CHOROB**

## **AUTOREAKTIVNÍ T LYMFOCYTY**

uplatňují se Tc i Th lymfocyty  
nespecifické mechanismy  
(chemotaxe leukocytů do místa zánětu)

# IMUNOLOGICKÉ PRIVILEGIUM

výsada některých tkání nepřipustit rozvoj imunitní reakce (na histoinkompatibilní tkáň, na patogenní agens)

## **příklady imunologicky privilegovaných tkání**

oko (přední komora, rohovka, čočka, sítnice), mozek, kůra nadledvin, varlata, vaječníky, prostata, placenta, játra, subkutánní tuková tkáň, vlasové folikuly, nehtové lůžko, chrupavka, tumory, lícní torby křečků

# **AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ**

**ORGÁNOVĚ SPECIFICKÁ**

**ORGÁNOVĚ NESPECIFICKÁ (SYSTÉMOVÁ)**

**ORGÁNOVĚ LOKALIZOVANÁ**

# **ORGÁNOVĚ SPECIFICKÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ**

## **autoimunitní endokrinopatie**

Hashimotova thyreoiditida

Graves-Basedova choroba

juvenilní diabetes mellitus

Addisonova choroba

atrofická gastritida a perniciózní anémie

autoimunitní poruchy reprodukce a syndrom předčasného  
ovariálního selhání

autoimunitní polyglandulární syndromy

## **autoimunitní neurologická onemocnění**

myastenia gravis

periferní demyelinizační neuropatie

roztroušená skleróza



# **ORGÁNOVĚ SPECIFICKÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ**

## **autoimunitní cytopenie**

autoimunitní hemolytická anémie  
trombocytopenie  
neutropenie

## **autoimunitní kožní onemocnění**

pemphigus  
psoriáza

## **autoimunitní oční onemocnění**

uveitis

# **SYSTÉMOVÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ**

systemový lupus erythematoses (SLE)

revmatoidní artritida (RA)

dermatomyositida/polymyositida

Sjögrenův syndrom

systemová sklerodermie

smíšená choroba pojiva

některé vaskulitidy

sarkoidóza

antifosfolipidový syndrom

# **ORGÁNOVĚ LOKALIZOVANÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ**

ulcerózní kolitida

Crohnova choroba

celiakie

autoimunitní hepatitidy

primární biliární cirhóza

plicní fibróza

# **DIAGNOSTIKA AUTOIMUNITNÍCH CHOROB**

**klinický obraz**

**nález autoprotilátek**

**histologický nález**

# **AUTOPROTILÁTKY V DIAGNOSTICE AUTOIMUNITNÍCH CHOROB**

autoprottilátky 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 autoprottilátek nikdy  
nestanoví jednoznačně diagnózu !!!**

patogenetický význam autoprottilátek je různý

# **AUTOPROTILÁTKY**

## **fyziologické (přirozené) autoprottilátky**

koncentrace v séru nízká

polyreaktivita (jsou nespecifické)

nízká afinita

všechny izotypy (IgG, IgA, IgM), ale převažují prottilátky třídy  
IgM

výskyt stoupá s věkem

## **patologické autoprottilátky**

koncentrace v séru vysoká

specifické

vysoká afinita

převažují vysoce specifické prottilátky třídy IgG a IgA

# **LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA AUTOIMUNITNÍCH CHOROB**

**ELISA**

**NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE**

**IMMUNOBLOTTING**

<b>ZKRATKY</b>	<b>VYSVĚTLENÍ</b>	<b>METODA</b>
ANA	antinukleární protilátky	immunoblot, nepřímá IF
AMA	antimitochondriální protilátky	immunoblot, nepřímá IF
anti-CCP	citruinované proteiny	ELISA
RF	revmatoidní faktor	ELISA
anti-SLA	autoprotiátky proti solubilním jaterním antigenům	ELISA
anti-LC1	autoprotiátky proti jaternímu cytozolu 1	ELISA
ACLA	protilátky proti kardiolipinu	ELISA
anti-LKM1	autoprotiátky proti mikrozomálním antigenům jater a ledvin	ELISA
anti-B2GP1	autoprotiátky proti B2-glykoproteinu	ELISA
U1-RNP	autoprotiátky proti proteinu U1-RNP	ELISA
ANCA (c, p)	autoprotiátky proti cytoplasmě neutrofilů	nepřímá IF



# **SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES (SLE)**

**prototyp systémového autoimunitního onemocnění  
(ukládání imunokomplexů do tkání)**

multiorgánové autoimunitní onemocnění charakterizované  
tvorbou autoprotilátek proti různým strukturám buněčného  
jádra

podkladem imunopatologická reakce III. typu (ukládání imunokomplexů)

poměr výskytu muži:ženy 1:10

typický začátek mezi 20–40 lety věku

různorodá klinická manifestace, může postihnout v podstatě  
jakýkoliv orgán v těle

# SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES (SLE)

## klinická manifestace

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, dermatitida), ledviny (nefritida), plíce (lupusová pneumonie), mozek (migrény, deprese, psychózy), játra (hepatitidy), srdce (perikarditida), cévy (vaskulitidy, Raynaudův ff), antifosfolipidový syndrom, a další

# SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES (SLE)

## laboratorní nález

### autoprotilátky

**ANA** (pozitivita téměř u 100% pacientů)

**anti-dsDNA, autoprotilátky proti histonům a nukleosomům**

**anti-ENA** (SS-A, SS-B, Sm, RNP)

**antifosfolipidové protilátky**

pokles CH50, C3, C4 složek komplementu

zvýšení hladin imunoglobulinů a cirkulujících  
imunokomplexů

mírné zvýšení reaktantů akutní fáze (sedimentace, CRP)

# **REVMATOIDNÍ ARTRITIDA (RA)**

## **systemové autoimunitní onemocnění**

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

# REVMATOIDNÍ ARTRITIDA (RA)

## laboratorní nálezy

autoprotiilátky

**revmatoidní faktor**

(RF IgG, IgA a IgM)

**protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům**  
(anti-CCP)

další laboratorní ukazatele

hypergamaglobulinémie

zvýšené reaktanty akutní fáze (sedimentace, CRP)

# **SJÖGRENŮV SYNDROM**

## **orgánově specifické autoimunitní onemocnění**

chronické zánětlivé onemocnění charakterizované infiltrací tkání lymfocyty a plazmatickými buňkami

### klinické příznaky

#### **sicca syndrom**

xerostomie → sucho v ústech

xerofltamie → nedostatek slz

trávicí poruchy → postižení pankreatu

#### **systemové projevy**

subfebrilie, myalgie, arthralgie, neuropatie, orgánové postižení vaskulitidy

# **SJÖGRENŮV SYNDROM**

## **laboratorní diagnostika**

autoprotilátky

**ANA**

**ENA**

**anti-SS-A**

**anti-SS-B**

další laboratorní ukazatele

nápadně vysoké IgM

polyklonální gamapatie IgM

biopsie slinných žlázek a sialografie

# SYSTÉMOVÁ SKLERODERMIE

orgánově specifické autoimunitní onemocnění

chronické systémové onemocnění vedoucí k fibróze, ztuhnutí a atrofii kůže a může postihovat i vnitřní orgány

## klinický obraz

Raynaudův fenomén

**změny na kůži** → těstovitá, měkká, dále ztlušťuje a tuhne, stane se napnutou a nepohyblivou (mikrostomie, zvápenatění pojivové tkáně, teleangiektázie)

**trávicí trakt** → dysfágie, snížená střevní peristaltika, malabsorpce

**postižení dalších orgánů** → plíce, ledviny, CNS



# AUTOIMUNITNÍ HEPATITIDA

chronická hepatitida neznámé etiologie s typickými autoimunitními fenomény  
postihuje převážně mladší ženy

## klinické nálezy

(široká škála od mírného asymptomatického průběhu přes těžkou hepatitidu s akutním počátkem a výjimečně i s fulminantním průběhem až po typickou chronickou hepatitidu s tendencí k přechodu do cirhózy)

## laboratorní nálezy

**AIH I. typu** → Ab proti hladkému svalstvu (ASMA)

**AIH II. typu** → Ab proti mikrozomálním antigenům jater a ledvin (anti-LKM), Ab proti solubilním jaterním antigenům (anti-SLA)

# PRIMÁRNÍ BILIÁRNÍ CIRHÓZA

chronické autoimunitní onemocnění jaterních žlučvodů  
vedoucí k cholestáze až cirhóze

začíná typicky ve středním věku  
ženy postiženy až 9x častěji

biochemicky známky intrahepatální cholestázy

## klinické příznaky

ikterus, hepatomegalie, svědění kůže

## laboratorní nález

### **autoprotiátky proti mitochondriím (AMA)**

(velmi specifický ukazatel)

dále laboratorně prokazujeme hypergamaglobulinémii třídy  
IgM, hyperbilirubinémii, elevaci obstrukčních enzymů

# PERNICIÓZNÍ ANÉMIE

deficience vitamínu B12 způsobená chronickou autoimunitní gastritidou (intrinsic factor)

## klinické příznaky

anémie (megaloblastová), neurologické příznaky

## laboratorní nález

**protilátky proti parietálním buňkám žaludku (anti-GPC)** podporují diagnózu

asociace s jinými autoimunitními chorobami

# GRANULOMATÓZA S POLYANGIITIDOU

granulomatózní nekrotizující vaskulitida

## klinické příznaky

**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 erythrocyturie (deformované erythrocyty) s malou či střední proteinurií do 3g/24h, později až pokles renálních funkcí vedoucí až ke selhání ledvin; postižení dalších orgánů

## laboratorní nález

**c-ANCA (cytoplazmatická) - proteináza 3**

# ANCA AUTOPROTILÁTKY

protilátky proti cytoplazmě granulocytů (ANCA)



**c-ANCA (cytoplazmatická) - proteináza 3**  
typické pro granulomatózu s polyangiitidou

**p-ANCA (perinukleární) - myeloperoxidáza**  
výskyt například u rychle progredující  
glomerulonefritidy nebo u některých vaskulitid  
(polyarteritis nodosa a dalších)

# **DIABETES MELLITUS I. TYPU** **(JUVENILNÍ, INZULIN-DEPENDENTNÍ DIABETES)**

autoimunitní destrukce beta-buněk pankreatu  
produkujících inzulin

klinicky projevy hyperglykémie → prvním  
projevem však může být až diabetická  
ketoacidóza

**autoprotiátky proti některým antigenům**  
**Langerhansových ostrůvků:**

autoprotiátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové  
(anti-GAD)

autoprotiátky proti tyrosin fosfatáze (anti-IA-2)

# HASHIMOTOVA TYREOIDITIDA

autoimunitní onemocnění štítné žlázy vedoucí k její snížené funkci → jedná se o nejčastější příčinu hypotyreózy v rozvinutých zemích

## **autoprotilátky proti antigenům štítné žlázy**

autoprotilátky proti thyreoglobulinu (anti-TG)

autoprotilátky proti thyreoidální peroxidáze (anti-TPO)

přítomnost autoprotilátek je spíše epifenomémem → patogeneticky se uplatňují spíše autoreaktivní T lymfocyty

tyto autoprotilátky se mohou vyskytnout i u jiných onemocnění štítné žlázy event. i u zdravých osob

# PROTILÁTKY PROTI BUNĚČNÝM RECEPTORŮM

**orgánově specifické autoimunitní onemocnění**

Protilátek proti buněčným receptorům mohou vést k:

**stimulaci receptoru**

autoprotiátky proti TSH receptoru

Graves-Basedowova choroba

**blokáde receptoru**

autoprotiátky proti acetylcholinovému receptoru

neuromuskulární ploténky

myastenia gravis



# **GRAVES-BASEDOWA CHOROBA**

**autoprotilátky proti receptorům**

struma

zvýšená funkce štítné žlázy

exoftalmus

hypertyreoidismus

**příčina**

stimulace TSH receptoru autoprotilátkami

# **MYASTENIA GRAVIS**

## **protilátky proti receptorům**

autoimunitní onemocnění neuromuskulárního spojení

vyvoláno přítomností autoprotilátek  
proti acetylcholinovým receptorům

autoprotilátky se naváží na postsynaptickou membránu a blokují přenos vzruchu

# **IMUNOTERAPIE AUTOIMUNITNÍCH CHOROB**

## **protizánětlivá léčba**

nesteroidní a steroidní protizánětlivé léky

## **celková imunosuprese**

glukokortikoidy, cytostatika, intravenózní  
gamaglobuliny, antilymfocytární séra

# IMUNOTERAPIE AUTOIMUNITNÍCH CHOROB

## selektivní imunoterapie

### monoklonální protilátky nebo blokující antagonisté

proti synapsi T-buněk (např. u roztroušené sklerózy)

proti cytokinům (např. TNF $\alpha$  u revmatoidní arthritidy)

proti receptorům pro cytokiny (TNF $\alpha$ -R u RA)

proti receptorům pro chemokiny (CCR5, CXCR3)

### CTLA 4 (CD 152)

útlum aktivovaných lymfocytů T (u psoriázy)

### regulační cytokiny

IFN- $\beta$  pravděpodobně inhibují IL-12 (u roztroušené sklerózy)

IL-10 a IL-4 mění polarizaci TH1 k TH2 (experimentální modely)