

Vybraná autoimunitní onemocnění

1. Revmatoidní artritida

Postihuje 1-3 % populace, ženy 2-3 x častěji, výskyt u mužů souvisí zpravidla s nižší hladinou testosteronu. Obvykle začíná mezi 40-55 rokem života, ale může se objevit i u velmi mladých lidí okolo 25 let.

Projevy začínají obvykle ranní ztuhlostí malých kloubů nejčastěji na rukách, většinou symetricky. Může ale taky propuknout náhle. Asi u 10-20 % pacientů nastane spontánní remise, zbytek má střídání atak a remisí. U části pacientů se mohou vyskytovat i systémové příznaky, jako podkožní revmatické uzlíky, postižení cévní stěny a z toho pramenící vaskulitidy, postižení periferních nervů, svalů, záněty myokardu a další.

Fáze vývoje onemocnění:

1. tvorba prozánětlivých cytokinů v synoviální výstelce
2. prezentace neznámých autoantigenů dendritickými buňkami a jejich migrace do uzlin. Tento proces je ovlivněn cytokinovým prostředím. Kdyby nebyla vyšší hladina prozánětlivých cytokinů z první fáze, asi by prezentace nezačala.
3. v uzlině se aktivují T a B lymfocyty, ty se potom vracejí do kloubu a zde se realizuje imunitní zánětlivá reakce. Do procesu se zapojují další typy buněk: fibroblasty, endotel, ale hlavně neutrofilů, které mohou svými produkty (lysozomální enzymy, reaktivní kyslíkové radikály) zesilovat tkáňové poškození.

Nejasné je, proč se na počátku začnou ve zvýšené míře tvořit prozánětlivé cytokiny, proč dochází k prezentaci vlastních antigenů a které antigeny to konkrétně jsou.

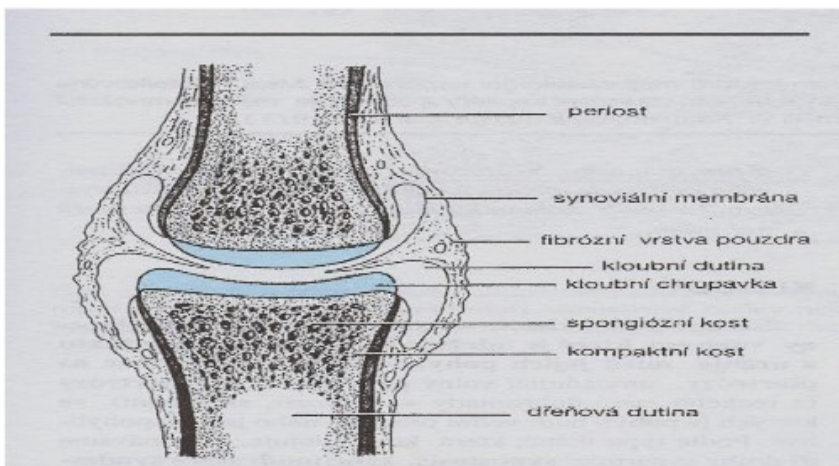
Jednou z teorií, které se to pokoušejí vysvětlit je spolupůsobení virové a bakteriální infekce před začátkem celého procesu, kdy viry by deregulovaly cytokinovou síť a bakterie by způsobily zvýšenou aktivitu APC buněk. Roli zřejmě hraje i nadměrná fyzická zátěž, třeba u drobných kloubů rukou.

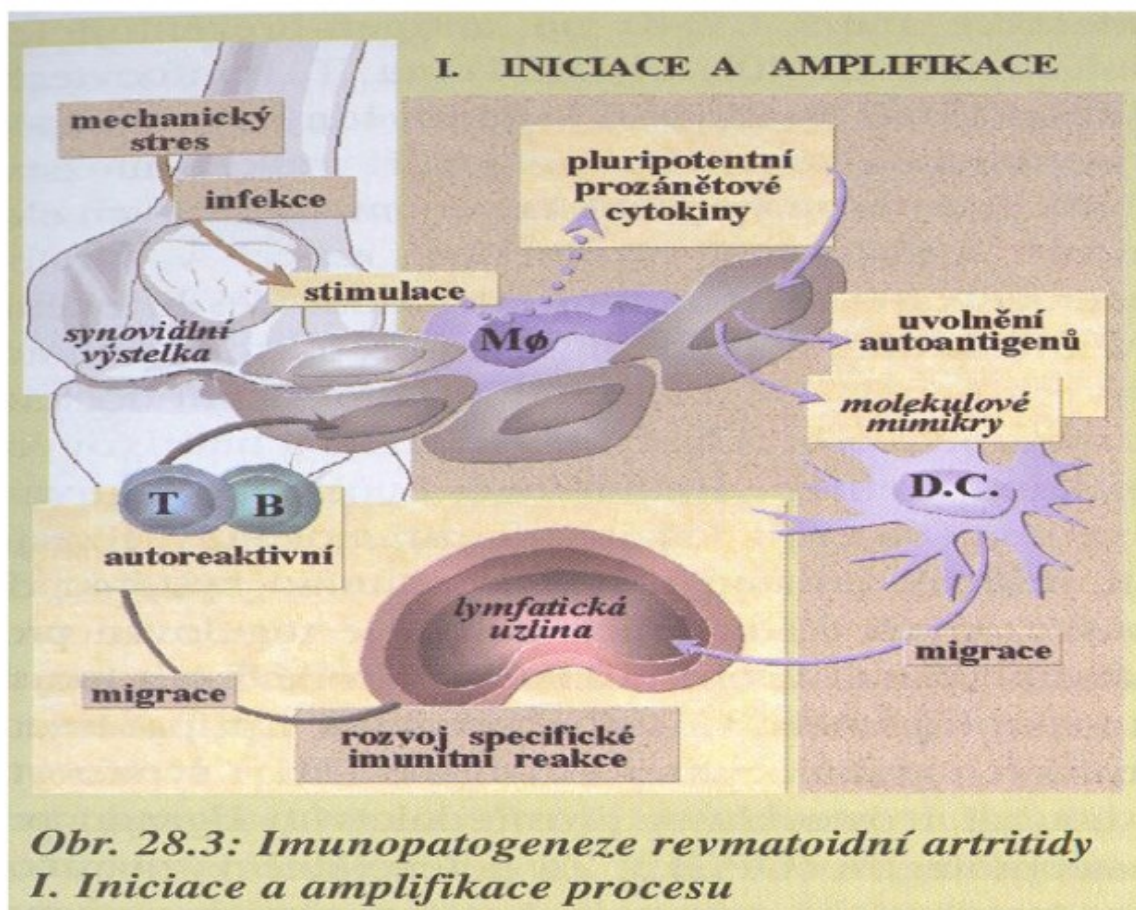
V diagnostice hrají důležitou roli **protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům** (anti CCP). Citrulin je zvláštní aminokyselina, je to meziprodukt ornitinového cyklu (probíhá v játrech a vytváří se v něm močovina). Některé bílkoviny mohou citrulin obsahovat, ačkoli při normální translaci se nazabudovává do primárního řetězce. Neexistuje pro něj totiž transferová RNA. Pokud je v bílkovinách obsažen, tak vzniká vždycky posttranslační modifikací. Citrulinace je v organismu poměrně častá, např. v kůži, ve myelinových pochvách, dodává totiž tkáním určité fyzikální vlastnosti, protože díky ní se trochu mění konfigurace příslušného proteinu. Na druhou stranu ale citrulinované proteiny mohou být značně imunogenní. Pozn. je např. prokázáno, že kouření zvyšuje tvorbu citrulinovaných proteinů.

Další důležitý laboratorní marker u tohoto onemocnění je **revmatoidní faktor**, což jsou protilátky proti Fc části IgG. Mohou se vyskytovat ve všech třídách IgM, IgG i IgA. Pokud je přítomen ve třídě IgM, bývá to spojeno s agresivnějším průběhem nemoci. Z diagnostického hlediska má revmatoidní faktor význam spíše pro odhad prognózy a jako hlavní diagnostické kritérium se používají anti CCP. Význam má také stanovovat C reaktivní protein nebo měřit sedimentaci erytrocytů, oba jako průkazy probíhajícího zánětu. Na RTG bývají patrné erozní změny kloubů, a to chrupavek i kostí způsobené hlavně proteolytickými enzymy z neutrofilů.

V punktátu z kloubů se neutrofilů nachází zvýšené množství, normálně tam být nemají. Dále je patrná na kloubech hyperplazie, zvýšená vaskularizace a infiltrace CD4 lymfocyty.

Možnosti léčby: u některých pacientů je forma mírná, ale dlouhodobé remise je dosaženo jen zřídka a většina případů je těžkých a vede k invaliditě pacienta. Cílem léčby je mírnit zánět a co nejvíc zabránit poškození kloubních struktur. Používají se nesteroidní inhibitory zánětu (pouze u mírných forem) dále imunosuprese (metotrexát). Ta pokud je podávána už na počátku procesu, může významně zlepšit průběh. U části pacientů je nutná biologická léčba a to tzv. **anti TNF terapie**. Tento TNF alfa je klíčovým cytokinem, který podporuje rozvoj onemocnění. V terapii se používají monoklonální protilátky proti němu i jeho inhibitory. Pomoci může i biologická léčba namířená proti dalším prozánětlivým cytokinům: IL-1 a IL-6.





© Krejsek, Kopecký, Klinická imunologie, 2004

2. Roztroušená skleróza (RS, *sclerosis multiplex*)

je to zánětlivé onemocnění bílé hmoty v CNS v naší populaci se vyskytuje cca 1 případ na 2 000 obyvatel, opět více u žen, nejčastěji začíná mezi 20-40 rokem života. Nemoc vykazuje geografický gradient, kdy v severních oblastech je výskyt větší. Spekuluje se proto, že by v její patogenезi mohl mít význam deficit vitamínu D. Také je určitá genetická dispozice a asociace s HLA DR 2 A DR 15 alelou. Roli asi hrají i faktory z vnějšího prostředí, zatím neznámé.

Dochází k tvorbě tzv. plaků v CNS, což jsou místa demyelinizace bílé hmoty. Nastává destrukce myelinových obalů a oligodendrocytů, později i axonů a dochází k poruchám ve vedení vzruchů. Klinické projevy závisí na tom, kde se léze v CNS nachází a co přesně daná oblast inervuje. První projevy bývají epizody neurologických dysfunkcí, jako poruchy vidění, závratě, částečná paralýza, poruchy koordinace. Nemoc má obvykle relabující-remitující průběh, po první atace, která nemusí být správně diagnostikována je různě dlouhé klidové období a pak následuje sekundární už chronická fáze s postupným nárůstem fyzických obtíží, které často vedou k invalidizaci pacienta.

U roztroušené sklerózy **existuje zvířecí experimentální model**, kde se využívá toho, že myši po parenterální (mimo trávicí trubici) aplikaci myelinu spolu s Freundovým adjuvans (suspenze usmrcených mykobaktérií v rostlinném oleji) vyvinou podobné symptomy jako jsou u lidí.

Proč a jak RS vzniká: předpokladem je existence autoreaktivních klonů T lymfocytů namířených proti antigenům v myelinu CNS. Tyto lymfocyty existují a jsou prokázány i u zdravých osob. Dalším předpokladem je průnik těchto buněk do CNS čili překonání krevně mozkové bariéry. Za normálního stavu je endotel kapilár v CNS poměrně pevně a nepropustně spojen mezibuněčnými těsnými spoji. Po působení prozánětlivých cytokinů může docházet k rozvolnění těchto spojů, a navíc ke zvýšené expresi adhezivních molekul na endotelu. Takto mohou leukocyty přestupovat přes stěny kapilár. Další překážkou jsou vlákna nebuněčné bazální membrány, která je na vnější straně kapilární stěny. Tady mohou hrát roli matrixové metaloproteinázy, které dovedou účinně štěpit kolagen IV typu, ze kterého jsou bazální membrány. Tyto enzymy se tvoří hlavně v aktivovaných makrofágách a neutrofilech.

Ze zvířecího modelu je známo, že hlavním cílem imunopatologické reaktivity je **myelinový bazický protein MBP**, který se nachází v membráně oligodendrocytů. Tato membrána vlastně tvoří myelinovou pochvu okolo axonu, přičemž jedem oligodendrocyt zajišťuje myelin až pro 50 segmentů různých axonů.

Z hlediska možné účasti infekčního činitele v patogenezi je zajímavé, že MBP má podobné sekvence AK jako hemaglutinin viru chřipky, proteiny viru spalniček nebí EB viru. Jedná se tedy asi o mechanismus molekulární mimikry a probíhá zřejmě i mechanismus šíření molekulárních terčů na podobné proteiny nervových obalů.

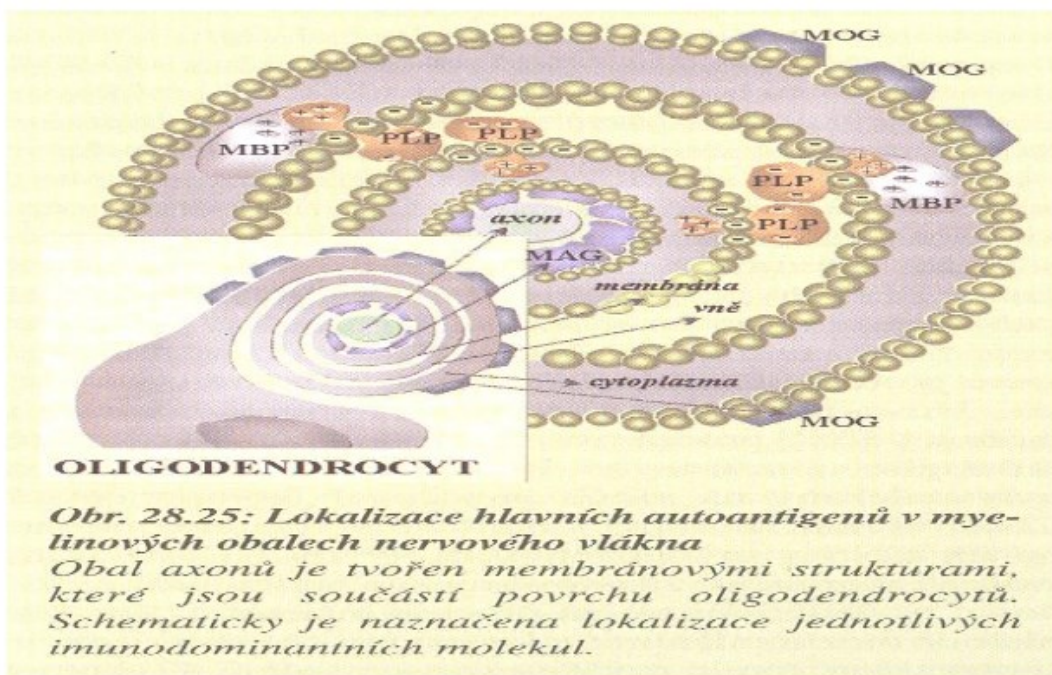
Teorie autoimunitního pozadí RS má ale i nejasné stránky: u jednovaječných dvojčat je míra shody ve výskytu nemoci pouze 30 %, není jasné proč tak málo. Dále také: aplikace imunosupresiv někdy nevede ke zlepšení, u jiných autoimunitních chorob je účinnost vyšší. Možná se jedná o spolupůsobení infekce a autoimunitní reaktivity.

Možnosti léčby:

Používá se **interferon beta** (zřejmě příznivě moduluje místní imunologickou reakci). Nově se využívají v terapii také některé monoklonální protiklátka např. proti integrinu nebo proti receptoru pro IL-2.

Další možností léčby je látka **glatiramer acetát (také se natývá Copolymer 1 nebo Copaxon)** to je směs syntetických peptidů, které blokují vazebné místo na MHC molekule a omezují tak prezentaci autoantigenů a tvorbu prozánětlivých cytokinů.

Lokalizace terčových autoantigenů při RS



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, 2004

3. Diabetes mellitus I. typu

Dochází k **imunologicky zprostředkované destrukci beta buněk Langerhansových ostrůvků** a tím k poruchám tvorby insulinu a nedostatku insulinu. Je třeba rozlišit od neautoimunitního diabetu II. typu, kdy se insulin tvoří víceméně normálně, ale problém je v rezistenci periferních tkání na jeho působení. V obou případech nastává hyperglykemie, kdy se glukóza nemůže dostat v požadovaném množství do buněk. Dalším problémem je nekoordinované kolísání glykemie.

Příčiny podobně jako u jiných autoimunitních onemocnění spočívají asi v genetických dispozicích pacienta, expozici virovým antigenům na principu molekulární mimikry, kdy by viry mohly rozrušit beta buňky ostrůvků a odhalit tak původně schované autoantigeny a zároveň zesílit kontext rozpoznávání. Dalším podezříváním činitelem je **časná expozice bílkovinám kravského mléka** (když se dítě kojí jen krátkou dobu): je prokázána podobnost hovězího albuminu (který je v kravském mléce) a jednoho proteinu (ICA 69) na beta buňkách pankreatu. Pokud se po časně expozici hovězímu albuminu začnou tvořit u člověka protilátky proti němu, tak by později mohly napadat beta buňky a přispívat k jejich destrukci. Tyto protilátky proti hovězímu albuminu skutečně jsou u pacientů s DM I zvýšeny. Dál bylo zjištěno, že protivirové působící interferon gama zvyšuje expresi ICA 69 na buňkách pankreatu. Tedy v důsledku silné virové infekce (kdy se tvoří hodně interferonu na obranu proti viru) by se pak protilátka na beta buňky o to víc mohla vázat. Dále také bylo zjištěno, že u osob geneticky disponovaných k DM

I se špatně navozuje tolerance na antigeny kravského mléka. Všechny tyto postřehy podporují teorii o úloze kravského mléka v patogenezi diabetu.

Možnosti léčby: princip spočívá v dodání insulínu, používají se rekombinantní přípravky a je důležité, aby léčba byla zahájena co nejdříve, dokud je co nejvíc beta buněk ještě zachováno. Snaha předejít destrukci beta buněk imunosupresivní terapií nebývá úspěšná a nepoužívá se. Možností je i transplantace tkáně pankreatu nebo izolovaných ostrůvků, možné i spolu s transplantací ledviny, která často selhává právě v důsledku diabetu.

4. Vaskulitidy

Heterogenní skupina onemocnění, kdy dochází k zánětu cévních stěn, který může být až nekrotizující. Postiženy mohou být všechny vrstvy cévní stěny, ostrůvkovitě nebo v segmentech. Výsledkem je porucha prokrvení dané oblasti-ischemie.

Vaskulitidy mohou být primární-zde je autoimunitní patogeneze. Vyskytují se např. protilátky proti neutrofilům, konkrétně proti cytoplasmě a granulím neutrofilů. Tyto protilátky mohou paradoxně neutrofile stimulovat k vylití lysozomálních enzymů a produkci radikálů, což může poškozovat cévní stěny.

Sekundární vaskulitidy jsou ty, které doprovázejí jiné choroby, např. transplantační vaskulitidy, reakce na léky, radiační vaskulitidy po ozařování, při nádorových onemocněních bez vztahu k léčbě, při infekcích apod.

Vaskulitidy se projevují zpočátku nespecifickými příznaky jako horečka, bolest svalů, kloubů, únava. Později se přidává hubnutí. Po této nespecifické fázi se obvykle příznaky jakoby koncentrují na jeden konkrétní orgán. Takto se potom nemoc projevuje např. jako Wegenerova granulomatosa (postiženy arterie horních cest dýchacích) nebo polyarteritis nodosa (postiženy arterie svalového typu v různých orgánech).

Hlavní laboratorní nálezy: zvýšena sedimentace, zvýšeno CPR, může být i revmatoidní faktor přítomen, typické jsou protilátky proti cytoplasmě neutrofilů. Může docházet i tvorbě imunokomplexů IMK autoprotilátek s antigeny a tyto IMK mohou aktivovat komplement. To sebou nese různé další imunologické důsledky a v séru je zjištělný pokles C2 a C4 složky, protože se nepřiměřenou aktivací vyčerpají. Přínosným vyšetřením je i angiografie větších cév, protože mohou být ve stěnách těchto cév výdutě (aneurysmata).

Terapie vaskulitid by měla být zaměřena na odstranění primární příčiny. Pokud se toto nedaří nebo nelze dělat, tak se používají glukokortikoidy i kombinovaná imunosuprese, případně plazmaferéza na odstranění autoprotilátek z plasmy (nutné opakovat).

Kawasakiho nemoc – patří mezi vaskulitidy, objevuje se raném věku, v první fázi horečka, otok v krční oblasti, otok a zčervenání končetin, za cca 10-15 dní se vyvíjí vaskulitida, která postihuje malé a střední arterie v orgánech včetně srdce a může vést až k nekrotizujícím zánětům cévních stěn, vytváří se na nich trombózy a aneurysmata. Po cca 40 dnech se cévy mají tendenci zhojit, zůstává však zeslabení stěny v postižených místech, které je zdrojem dalších problémů (stenózy, tromby, ruptury).

5. Antifosfolipidový syndrom

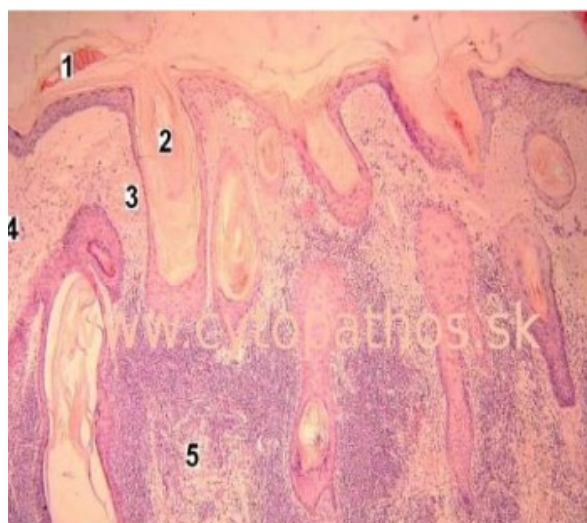
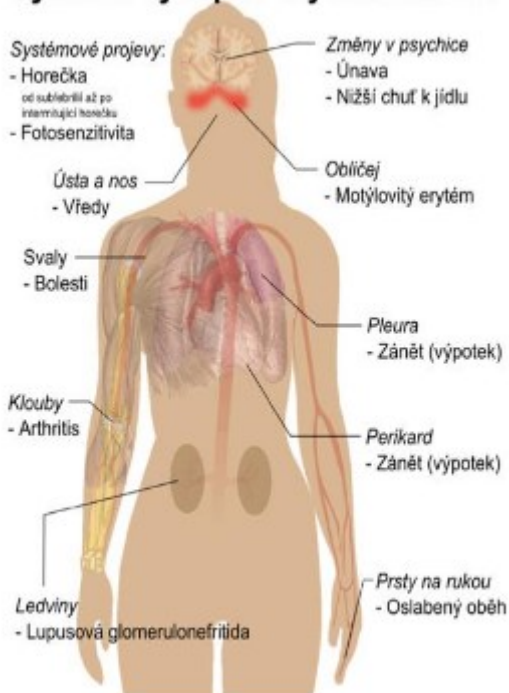
Často bývá diagnostikován v souvislosti s neplodnostmi u žen a trombotickými cévními mozkovými mrtvicemi v mladém věku. Jak toto spolu souvisí? U antifosfolipidového syndromu se vyskytují žilní nebo arteriální trombózy hlubokých žil nebo cév v parenchymatických orgánech včetně placenty (potraty pak jsou v důsledku nedokrvení-infarktu-placenty). Doprovází to trombocytopenie a výskyt antifosfolipidových protilátek. Tyto protilátky reagují s povrchovými strukturami trombocytů, endotelových buněk, oxidovanými lipoproteiny nebo lipoproteiny přítomnými na apoptotických těliscích. Tyto protilátky indukují koagulační procesy, je nutná kontrola koagulace i po malých chirurgických výkonech a důsledná léčba a rekonvalescence po běžných infekcích. Staré obecné pravidlo říká, že na jeden den s teplotou nad 38 stupňů by pacient měl mít jeden týden rekonvalescence (platí obecně).

Antifosfolipidové protilátky se mohou u některých pacientů vyskytovat i u dalšího autoimunitního onemocnění – **systémový lupus erythematosus**. Toto je opět multisystémové onemocnění, postihuje hlavně mladé ženy s prevalencí 1 na 2 000 obyvatel. A typická je pro něj přítomnost antinukleárních protilátek. Hlavním příznakem jsou kloubní potíže, mohou být postiženy i jiné orgány. Existuje asociace s HLA DR2, DR3 a v krvi pacientů jsou detekovatelné cirkulující nukleosomy. V patogenezi je zřejmě zahrnut infekční podnět (EB virus, herpes viry) nebo xenogenní účinek léků, který vyvolá rozpad buněk (deregulovaná apoptóza) a odkrytí jaderných antigenů ve větším množství. Po vytvoření autoproti látek proti těmto antigenům nastává **tvorba imunokomplexů IMK**, a to je hlavní problém. IMK se tvoří v nadbytku protilátek, jsou tedy atypické a nedaří se je normálně fagocytovat. Ukládají se v tkáních a zde aktivují komplement a způsobují lokální zánětlivé procesy. Preferenčními místy ukládání imunokomplexů jsou:

- rozhraní dermis-epidermis (odtud typický motýlovitý erytém v obličeji u pacientů)
- pobřišnice, perikard
- glomeruly ledvin (glomerulonefritidy)
- nervový systém (různé psychózy)

Léčba spočívá v protizánětlivé a imunosupresivní terapii.

Nejčastější projevy choroby
Systémový lupus erythematosus



1. povrchová, interfolikulární hyperkeratóza
2. folikulární hyperkeratóza s dilatovanými folikuly
3. atrofie epidermis
4. bazofilní degenerace vaziva dermis
5. husté lymfocytové infiltráty převážně okolo kožních adnex, dilatovaných cév, a v dalších částech dermis

(obrázek a popis: MUDr. Szép Zoltán, PhD.)

