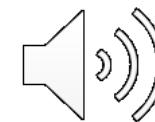


# Revmatoidní artritida



Artropatie, symetrická. Artróza x artritida

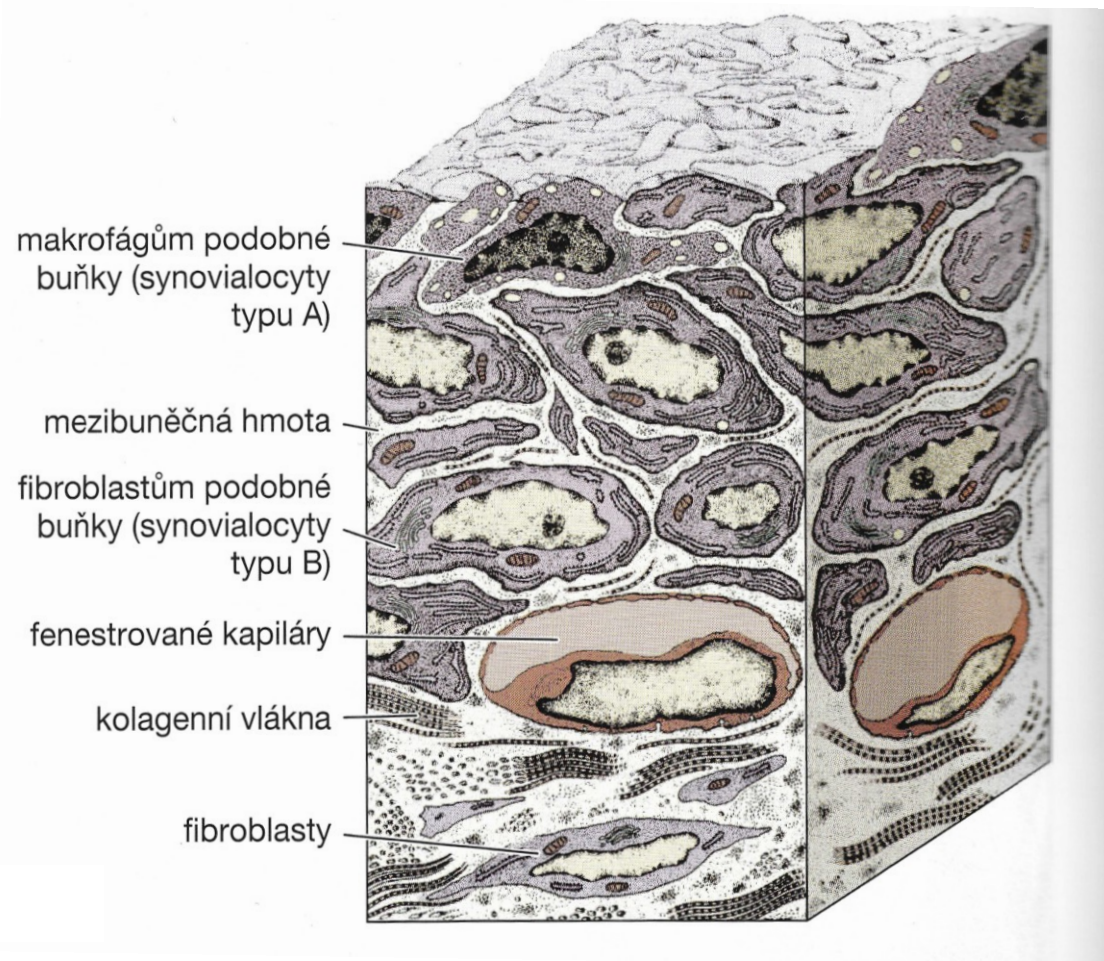
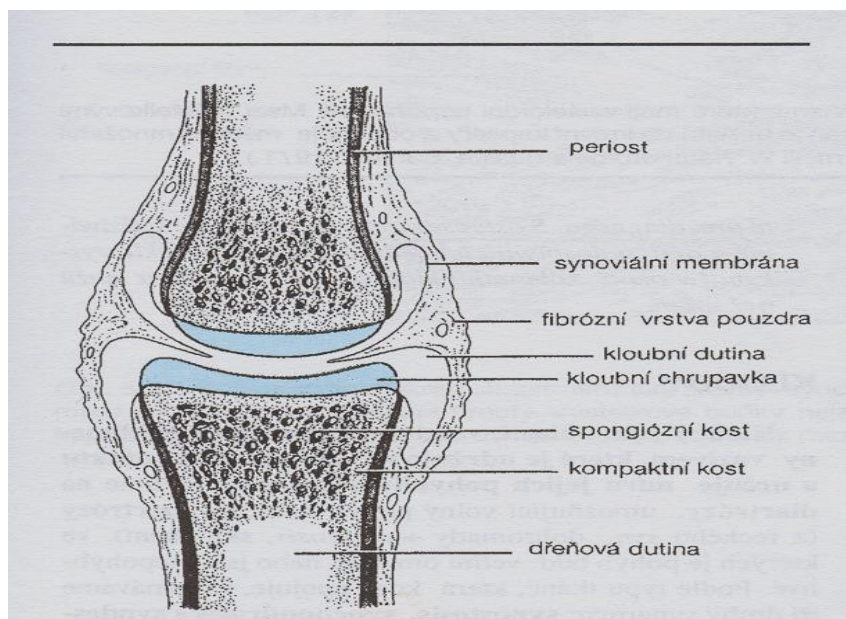
Terč imunopatologické reaktivity – konkrétní Ag není znám

**Synoviální membrána:**

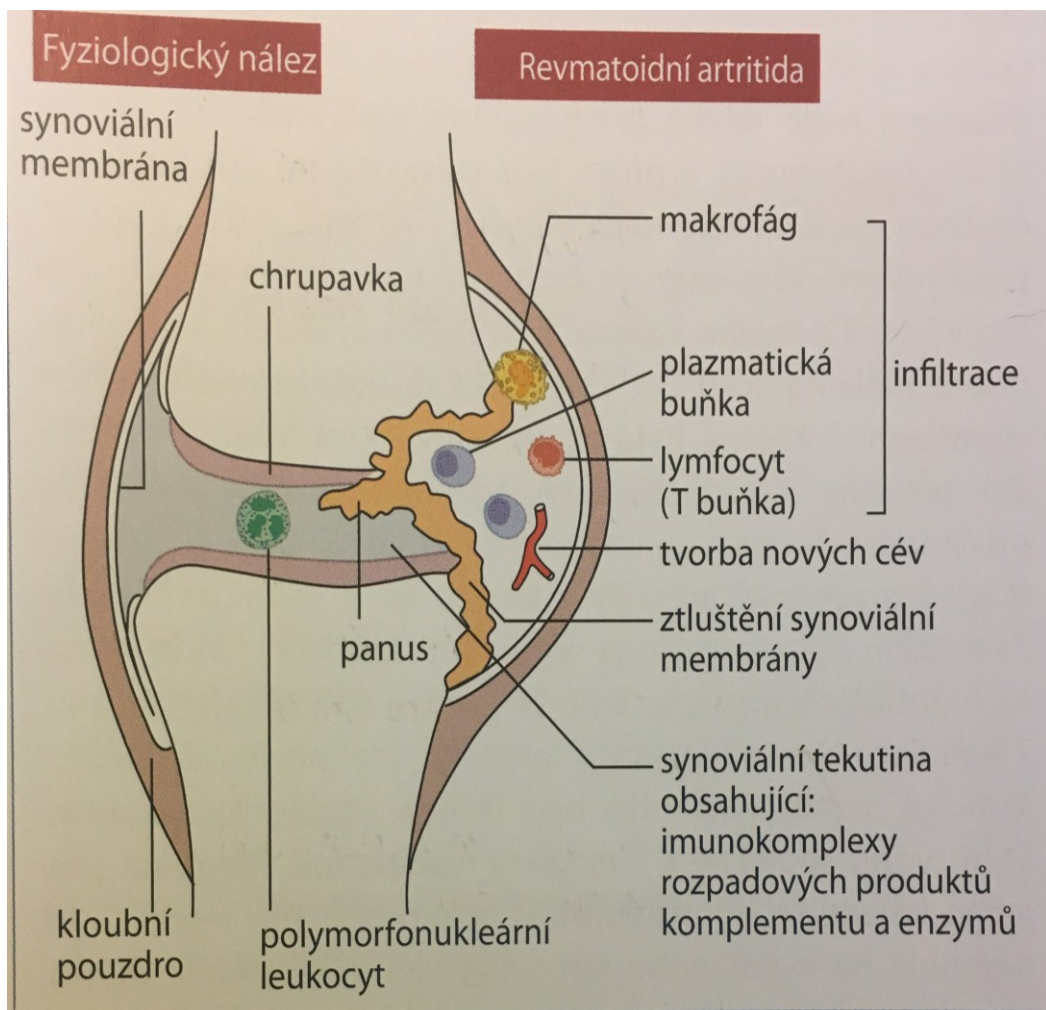
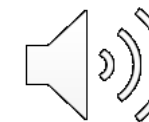
synovialocyty A – fagocytují

synovialocyty B - produkce hyaluronanu

není bazální lamina, fenestrované kapiláry

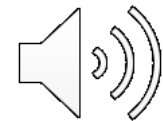


# Revmatoidní artritida, patologický proces, synoviální membrána





# Revmatoidní artritida



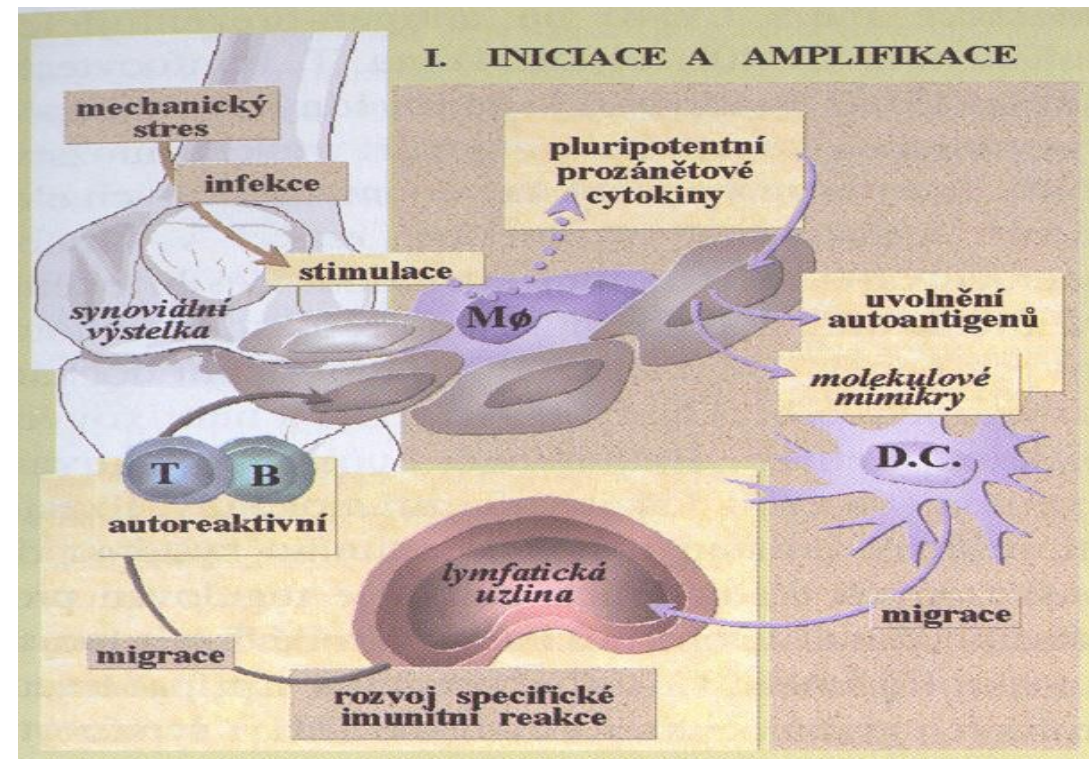
Asociace HLA DR 4: úsek mezi AK 67 – 74 na  $\beta$  řetězci HLA molekuly podobnost s sekvencí: v glykoproteinu EB viru, nebo hemolyzinu bakterie Proteus aj.

Vliv stresových proteinů (mechanická zátěž)?

Vliv infekčního činitele?

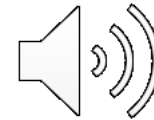
## Fáze onemocnění:

1. Tvorba prozánětlivých cytokinů
2. Prezentace autoantigenů dendritickými buňkami v uzlinách
3. Návrat T a B lymfocytů z výstelky do kloubů a vznik chronického zánětu v synoviální membráně



Hlavní příčina potíží: eroze chrupavčité výstelky a kostní hmoty proteolytickými enzymy (neutrofily a fibroblasty)  
Relabující – remitující průběh, ale i vážné invalidizace, i mimokloubní komplikace (vaskulitidy, lymfomy, infekce)

# Revmatoidní artritida



Diagnostika: **revmatoidní faktor (RF)** - protilátky (IgM) proti Fc fragmentu IgG  
**protilátky proti citrulinovaným peptidům (ACPA, anti-CCP)** predikují horší prognózu.

*Citrulin – aminokyselina, vzniká v ornitinovém cyklu, může vznikat i posttranslační modifikací argininu a je tak součástí bílkovin – kladný vliv na jejich fyzikální vlastnosti, ale může být antigenní!*

**Léčba:** otázka remisí – relapsů...oddálení cílené léčby

Nesteroidní antiflogistika (inhibice metabolismu k. arachidonové), soli zlata, imunosuprese (methotrexát - blokace k. listové, kortikoidy)

Biologická léčba – **anti TNF terapie** – etanercept (receptor pro TNF) , infliximab (MoAb proti TNF)

MoAb proti B lymfocytům, IL-6 a blokátory kostimulačních signálů (CTLA4 blokuje kostimulaci přes CD28-CD86)

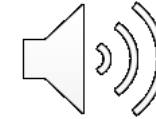
**Působení TNF:**

Podněcuje tvorbu prozánětlivých cytokinů

Stimuluje tvorbu matrixových metaloproteináz v Mf a RKM

Aktivuje endotel – přesun imunitních buněk do kloubu

# Séronegativní spondylartritidy



RF negativní, postižena páteř a asymetrické artritidy velkých kloubů

**Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova nemoc):** asociace HLA B27 plus vliv infekčního činitele asi v GIT, Muži 15-30 let, anti TNF terapie, NSAIDs.



**Reaktivní artritida (Reiterův syndrom)** postižení kloubů (očí, močových cest, kůže)  
infekce *Chlamydia trachomatis*, nebo střevní patogeny  
postinfekční syndrom, reakce T lymfocytů proti bakteriálním Ag (perzistence Ag v kloubech)  
muži víc, do 40 let, často remise, protizánětlivá léčba.

# Roztroušená skleróza



Zánětlivé neurologické onemocnění, infiltrace lymfocytů do CNS, destrukce myelinových obalů a vláken, ztráta oligodendrocytů, tvorba PLAKU

**Projevy:** různé dle lokalizace plaků, neurologické poruchy, paralýza, poruchy zraku, koordinace.

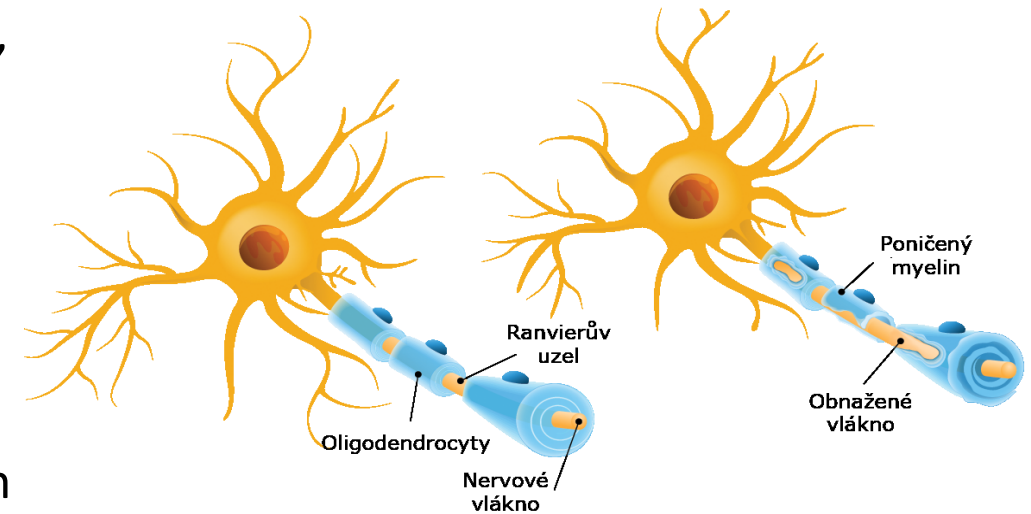
**Začátek:** časná dospělost, víc u žen, relabující – remitující průběh

Experimentální zvířecí model: parenterální aplikace myelinu geneticky vnímavým zvířatům a přenos na jiné zvíře pomocí aktivovaných T lymfocytů

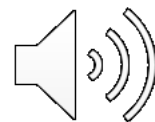
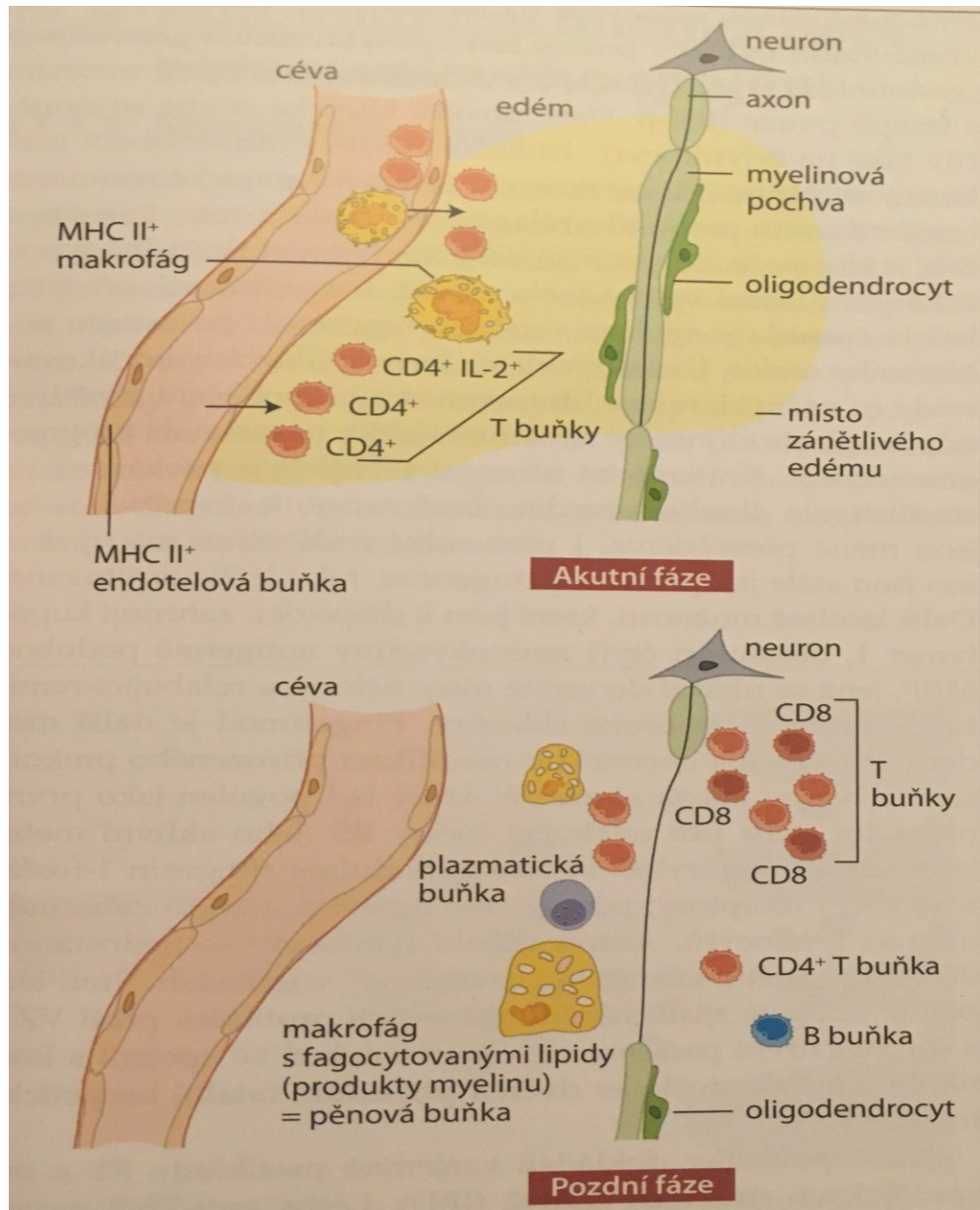
U pacientů s RS v krvi a mozkové tkáni specifické Tc a Th lymfocyty proti MBP (myelinový bazický protein) a vyšší množství Ig v likvoru.

**Příčiny:** genetická dispozice HLA-DR2, DR1, DQ1, environmentální faktory, geografický gradient, infekce (virus spalniček).

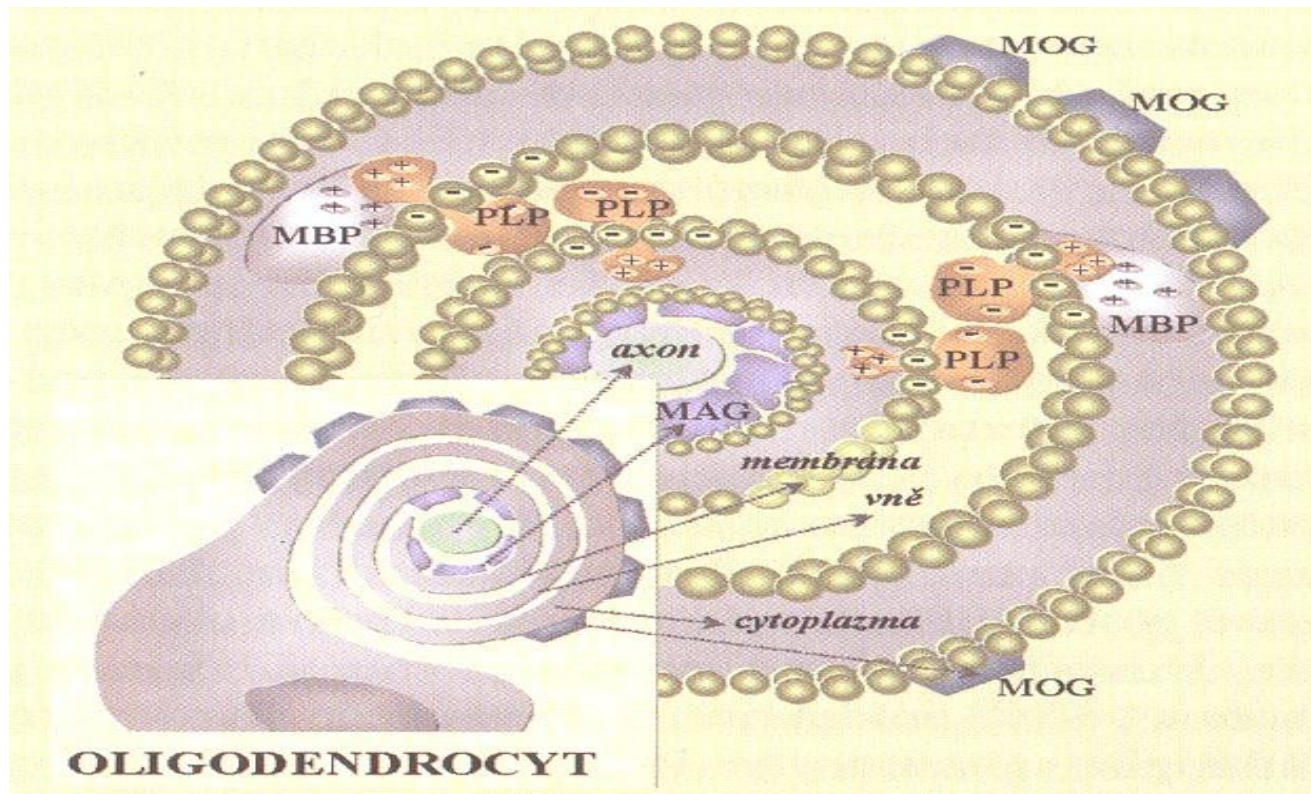
**Léčba:** běžná imunosupresiva, **interferon  $\beta$** , glatiramer acetát (Copolymer, Copaxon) – obsadí žlábek v MHC, MOP proti interginu, CD 25, B lymfocytům.







## Možné cílové antigeny u RS



MAG – myelin associated glykoprotein

MOG – myelin oligodendrocyte glykoprotein

MBP – myelinový bazický protein

PLP – proteolipid peptide

# Myasthenia gravis

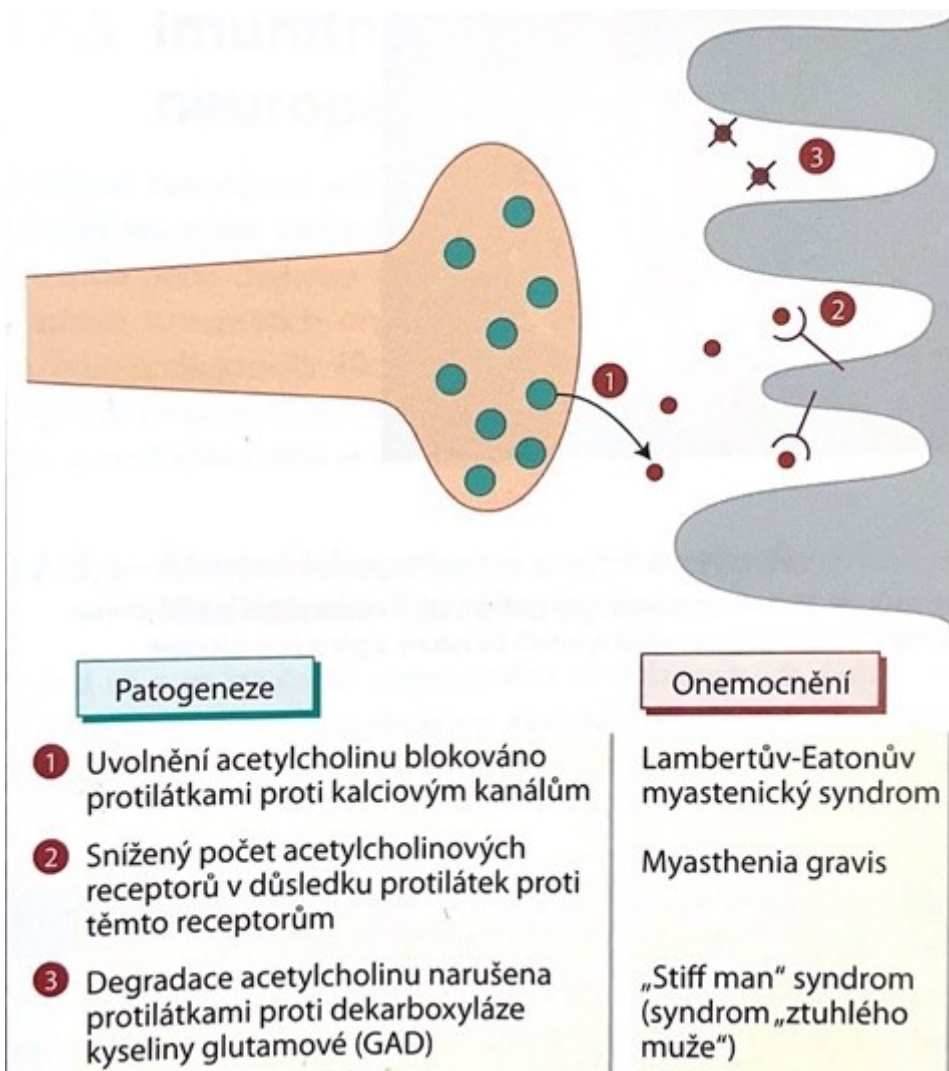


Tvoří se auto Ab proti acetylcholinovému receptoru (2) - méně funkčních receptorů na svalové membráně (léčba acetylcholinesterázové inhibitory)

Několik podskupin nemoci, hyperplasie thymu (folikuly, plasmatické buňky a myoepitelové buňky) léčba thymektomií

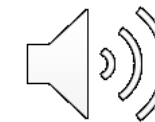
Další možnosti léčby: imunosuprese, plazmaferéza, acetylcholinesterázové inhibitory

Prevalence 9 na 100 000, slabost a únava kosterních svalů, oční problémy (dvojitě vidění, ptóza víček)





# Systémový lupus erythematoses



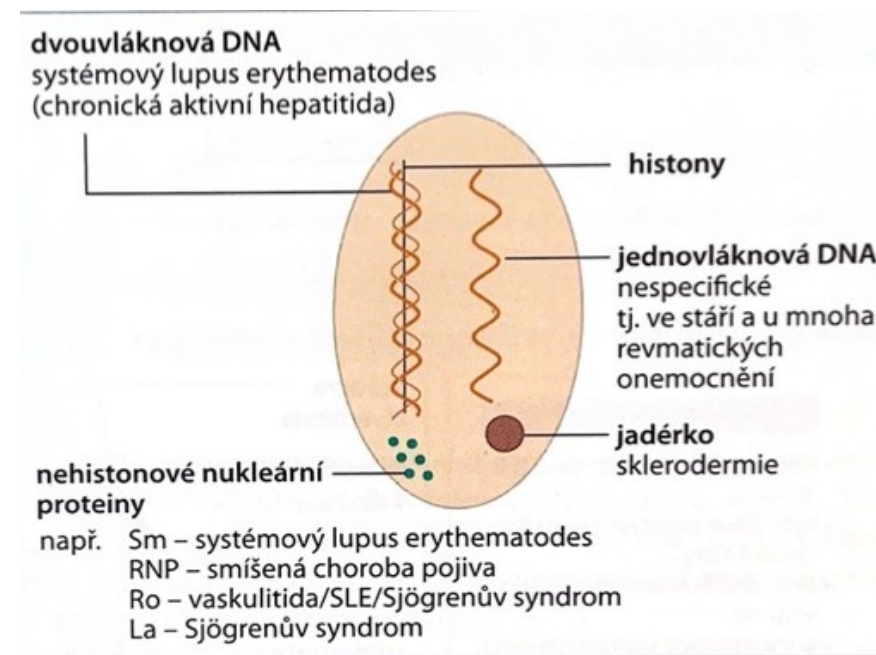
Typický výskyt antinukleárních protilátek různých typů (**anti-dsDNA**)  
význam apoptózy, asociace s HLA DR2, DR3

## Předpokládaný mechanismus:

Infekční podnět, xenobiotika, léky – rozpad buněk – uvolnění jaderných antigenů  
tvorba antinukleárních protilátek vznik IMK !  
ukládání – aktivace komplementu – zánět v postižené oblasti.

## Příklady ukládání imunokomplexů:

rozhraní dermis – epidermis  
pobřišnice, perikard  
bazální membrána glomerulů  
nervová soustava





Příznaky	%
Celkové příznaky	50
Klouby/svaly	62
Kůže	50
Krev	8
Mozek	15
Ledviny	25

## Nejčastější projevy choroby **Systemový lupus erythematosus**

*Systemové projevy:*

- Horečka  
od subfebrilií až po  
intermitující horečku
- Fotosenzitivita

- Změny v psychice
- Únava
- Nižší chuť k jídlu

*Ústa a nos*  
- Vředy

*Obličej*  
- Motýlovitý erytém

*Svaly*  
- Bolesti

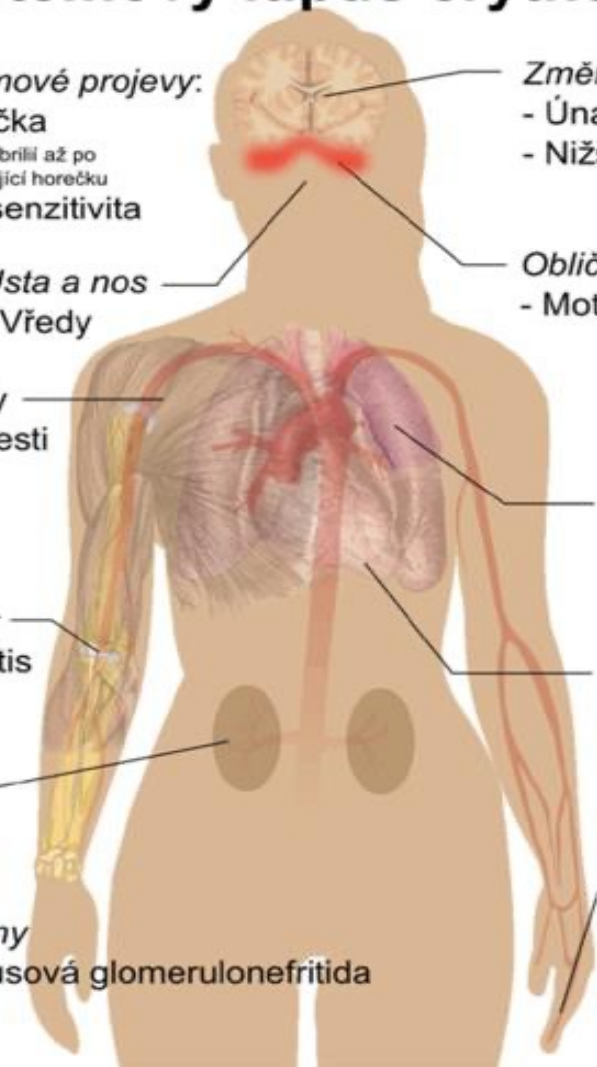
*Pleura*  
- Zánět (výpotek)

*Klouby*  
- Arthritis

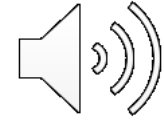
*Perikard*  
- Zánět (výpotek)

*Ledviny*  
- Lupusová glomerulonefritida

*Prsty na ruce*  
- Oslabený oběh

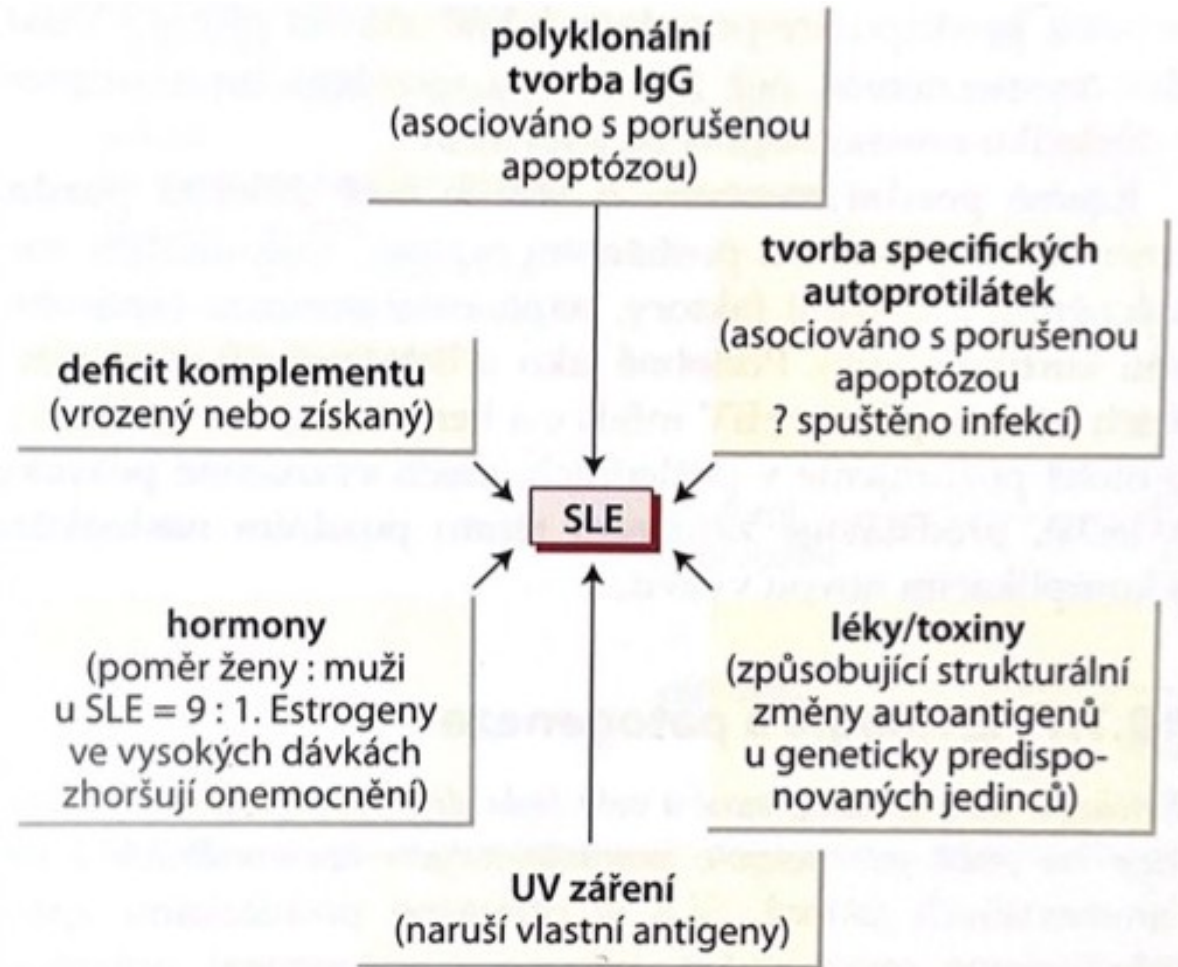


# Systémový lupus erythematoses



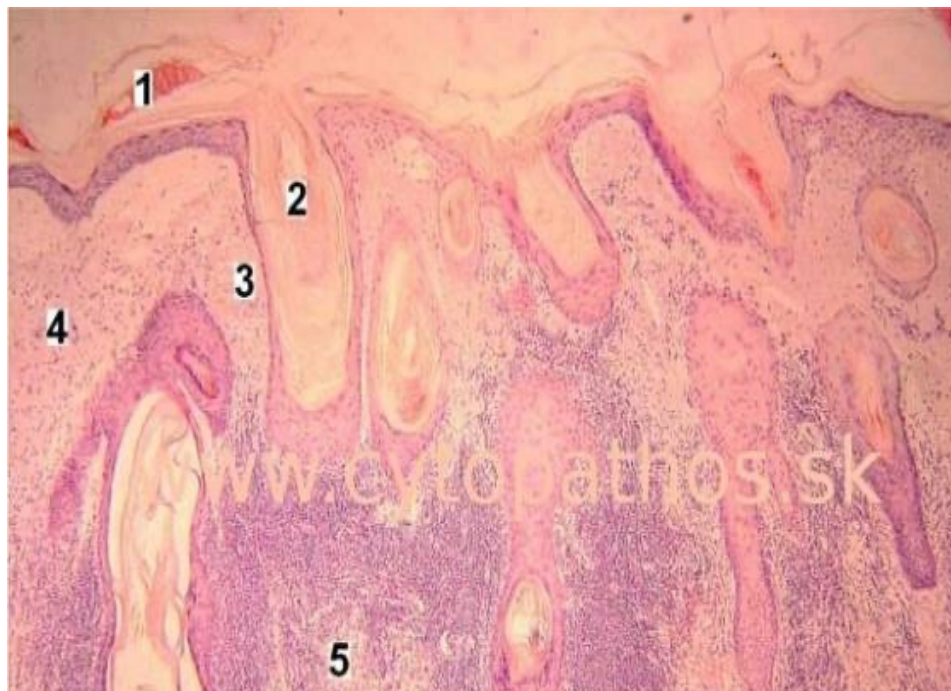
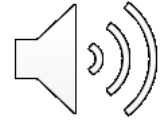
Ženy 20-40 let, 1 : 2000, diagnostika komplikovaná: kožní příznaky a kloubní potíže, ne vždy další  
Asociace s HLA DR3, DR2, vliv infekčních činitelů a další faktory:

Léčba: relaps – remise,  
infekce nebo sluneční záření zhoršuje stav,  
imunopresiva, MoAb (proti B lymfocytům)  
Snížení množství dsDNA pomocí molekul, které je  
dokáží inkorporovat – experiment zatím.





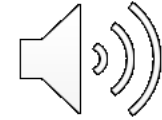
# Systemový lupus erythematoses



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.)

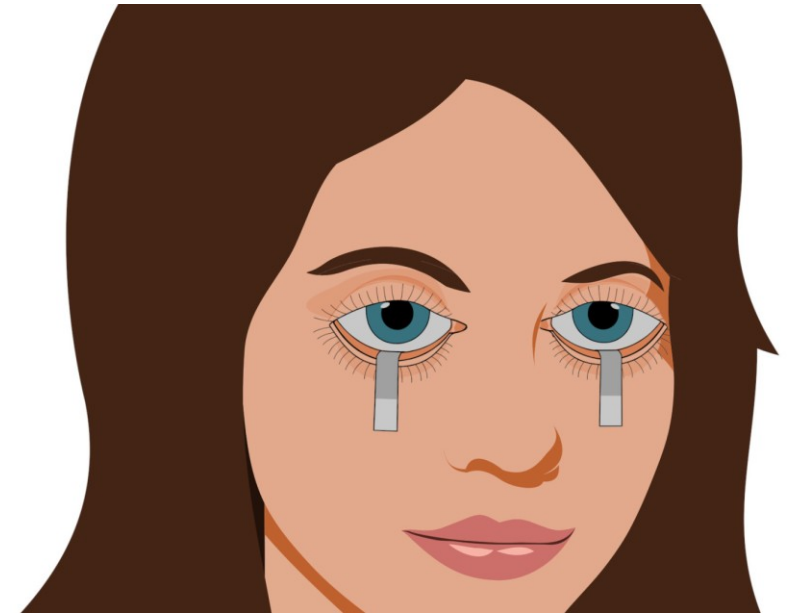
# Sjögrenův syndrom



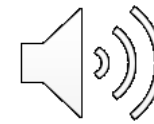
Autoimunitní destrukce buněk exokrinních žláz (slzných a slinných)  
Infiltrace tkáně žláz lymfocyty, produkce cytokinů, zvýšená exprese MHC II,  
autoprotilátky proti buňkám exokrinních tkání

Suchost v ústech a dutinách, snížená produkce slz - [Schirmerův text](#)

Silná asociace HLA A1 B 8 DR3  
vyšší exprese genů pro interferony (vrozená imunita)  
Léčba: většinou symptomatická riziko lymfomu



# Diabetes mellitus I

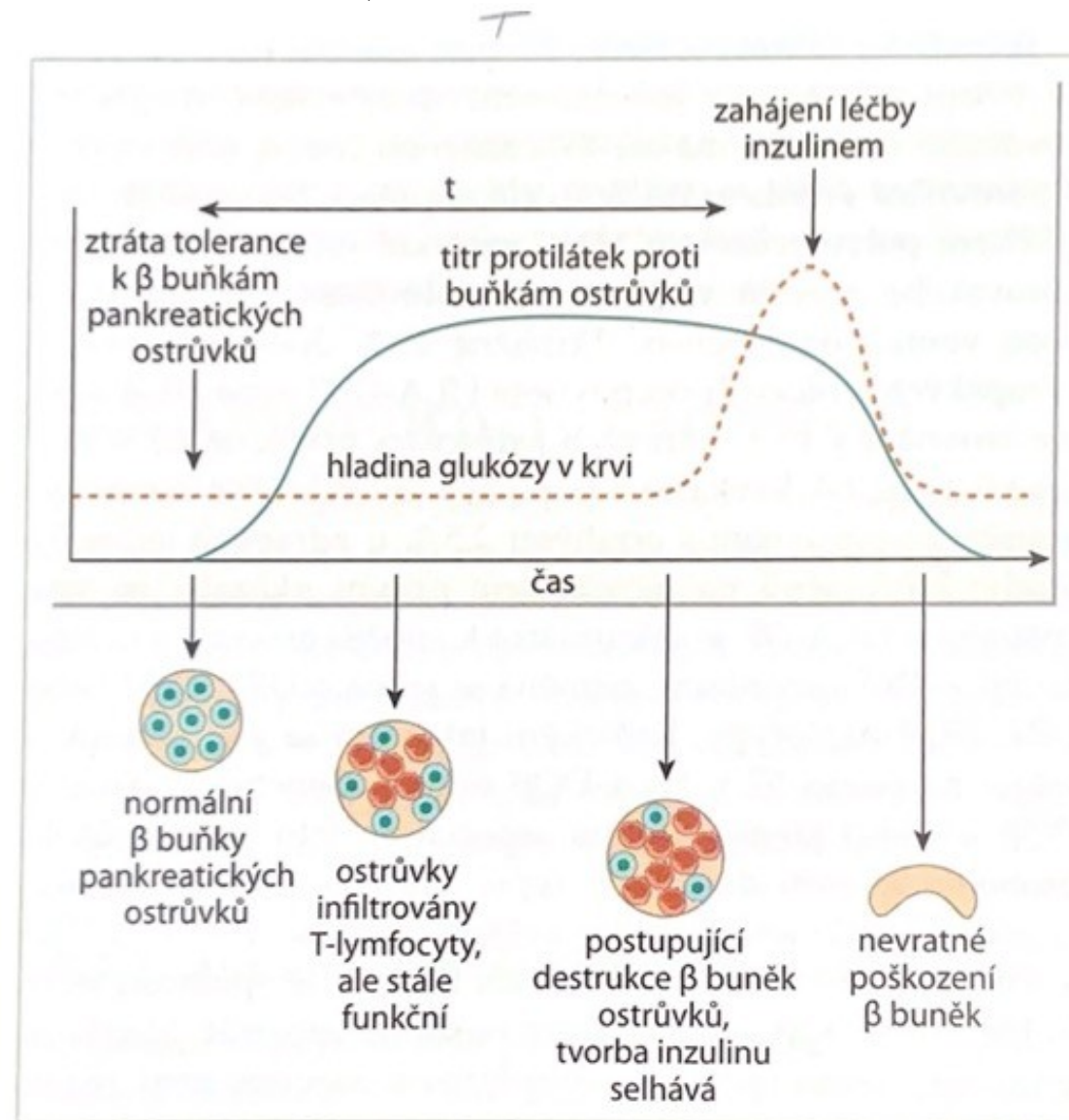


Destrukce  $\beta$  buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu  
protilátky proti buňkám pankreatických ostrůvků  
(ICA – islet cells antibodies)

Typ 1A a 1B (není imunologická reaktivita proti pankreatu)

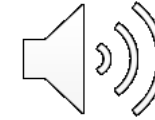
Vliv buněčná imunita- infiltrát pankreatu obsahuje T  
lymfocyty, makrofágy, dendritické buňky, B lymfocyty,  $\beta$   
buněk exprimují MHC II a kostimulační signály

Včasný záchyt?





# Diabetes mellitus I



Geografický gradient, asociace HLA DR3,DR4, výrazná HLA DQ  $\beta$  řetězec – pozice 57. aminokyseliny – aspartát působí protektivně. Je ve vazebném místě pro antigen na MHC molekule.

Terčový antigen – různé molekuly  $\beta$  buněk (dekarboxyláza kyseliny glutamové GAD, inzulín)

Další možné faktory:

zevní faktory?

expozice virovým antigenům (příušnice, kongenitální zarděnky – velké riziko)

časná expozice bovinnímu albuminu - podobnost s proteinem ICA 69 na  $\beta$  buňkách pankreatu

Léčba: substituce insulinem, transplantace pankreatu

Komplikace diabetu:

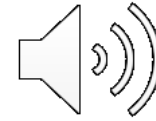
neutrofily trpí nedostatkem glukózy (infekce stafylokoky a mykózy, špatné hojení ran)

cévní postižení – ateroskleróza a mikroangiopatie (sítnice a glomeruly ledvin †)



Diabetická noha

# Vaskulitidy



Heterogenní skupina onemocnění

**Zánět cévní stěny** až nekrotizující – ischemie.

Důležitá lokalizace postižení, rozsah a zásobované orgány (plíce, ledviny)

Mírné formy postižení kůže a život ohrožující aneurysmata

Primární – idiopatické – bez známé příčiny

Sekundární

Příčiny: **ukládání IMK v cévní stěně** buď jednorázově (sérová nemoc) nebo dlouhodobě (auto Ag, Ag mikrobů)

Projevy zpočátku nespecifické, pak se mohou koncentrovat na určitý orgán

Laboratorní testy: sedimentace, CRP, RF, pokles složek komplementu, **ANCA, Ab proti cytoplasmě neutrofilů**

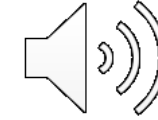
Terapie: glukokortikoidy, kombinovaná imunosuprese, plazmaferéza, léčit primární příčinu.

Kawasakiho nemoc – akutní vaskulitida v raném dětství

Polyarteritis nodosa – postižení svalových artérií

Wegenerova granulomatóza – postiženy cévy v oblasti horních cest dýchacích a ledviny

# Antifosfolipidový syndrom



Často v souvislosti s opakovanými potraty a CMP v mladém věku  
žilní a arteriální trombózy, trombocytopenie

Přítomnost antifosfolipidových protilátek proti:

kardiolipinu, fosfatidyletanolamin, fosfatidylserin, k. fosfatidová  
? Namířeny proti proteinům, které se na lipoproteiny vážou  
( $\beta$ -2 glykoprotein, protrombin, annexin V)

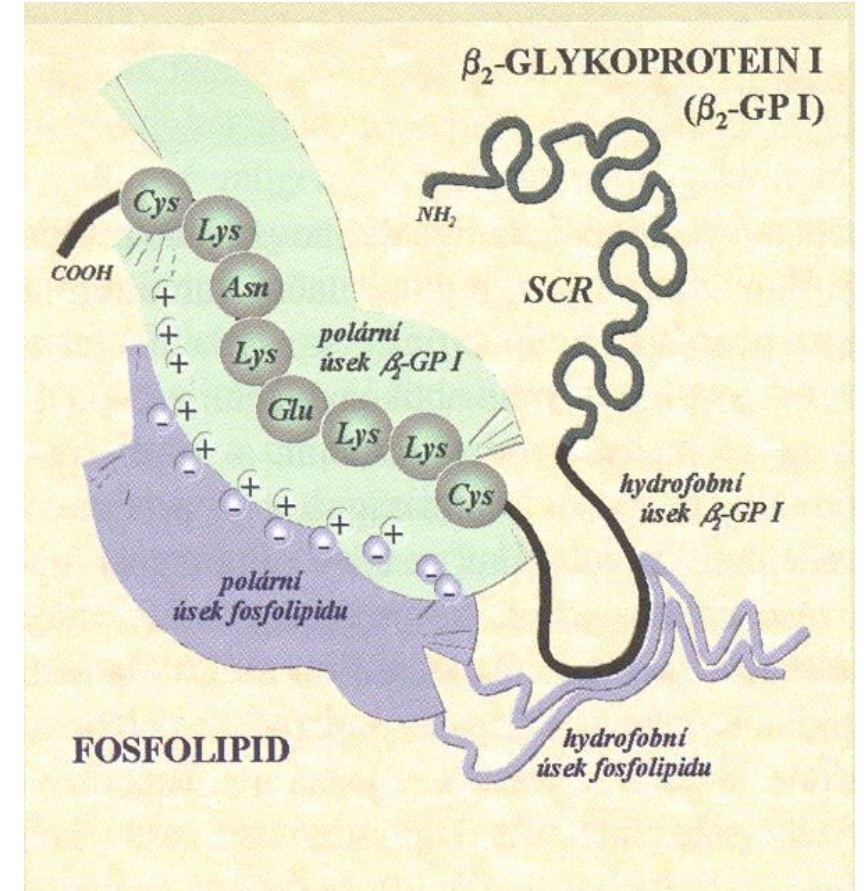
**Možná patogeneze:** poškodí se endotel, pak vazba proteinů na něj,  
zánik endotelových b. apoptózou, fagocytóza apoptot. tělísek APC  
a prezentace jejich Ag lymfocytům – tvorba auto Ab

**Beta 2 glykoprotein:**

důležitý pro vazbu antifosfolipidových Ab na trombocyty.

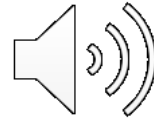
Normálně má antikoagulační účinky, vazba protilátek tomu brání.

**Polymorfismus v genu pro Beta 2 glykoprotein:**





IgM (proti bakteriálním fosfolipidům), IgA a IgG – potíže u antifosfolipidového syndromu  
Reagují s: **povrchové struktury trombocytů, endotelových buněk, oxidovanými lipoproteiny**  
**Indukují koagulační proces – trvalá aktivace koagulačního systému**



Antifosfolipidové protilátky bývají zvýšeny při:

systemových autoimunit

těžších virových infekcí (HIV, hepatitidy, EBV)

bakteriálních a protozoálních infekcí (Treponema, Borrelia, Mykobaktrie, Toxoplasma)

nádorové bujení

po působení léků

Historie objevení:

*při testování krve na Treponema pallidum (původce syfilis) byly objeveny protilátky proti fosfolipidovým antigenům ze srdeční svaloviny (kardiolipin)*