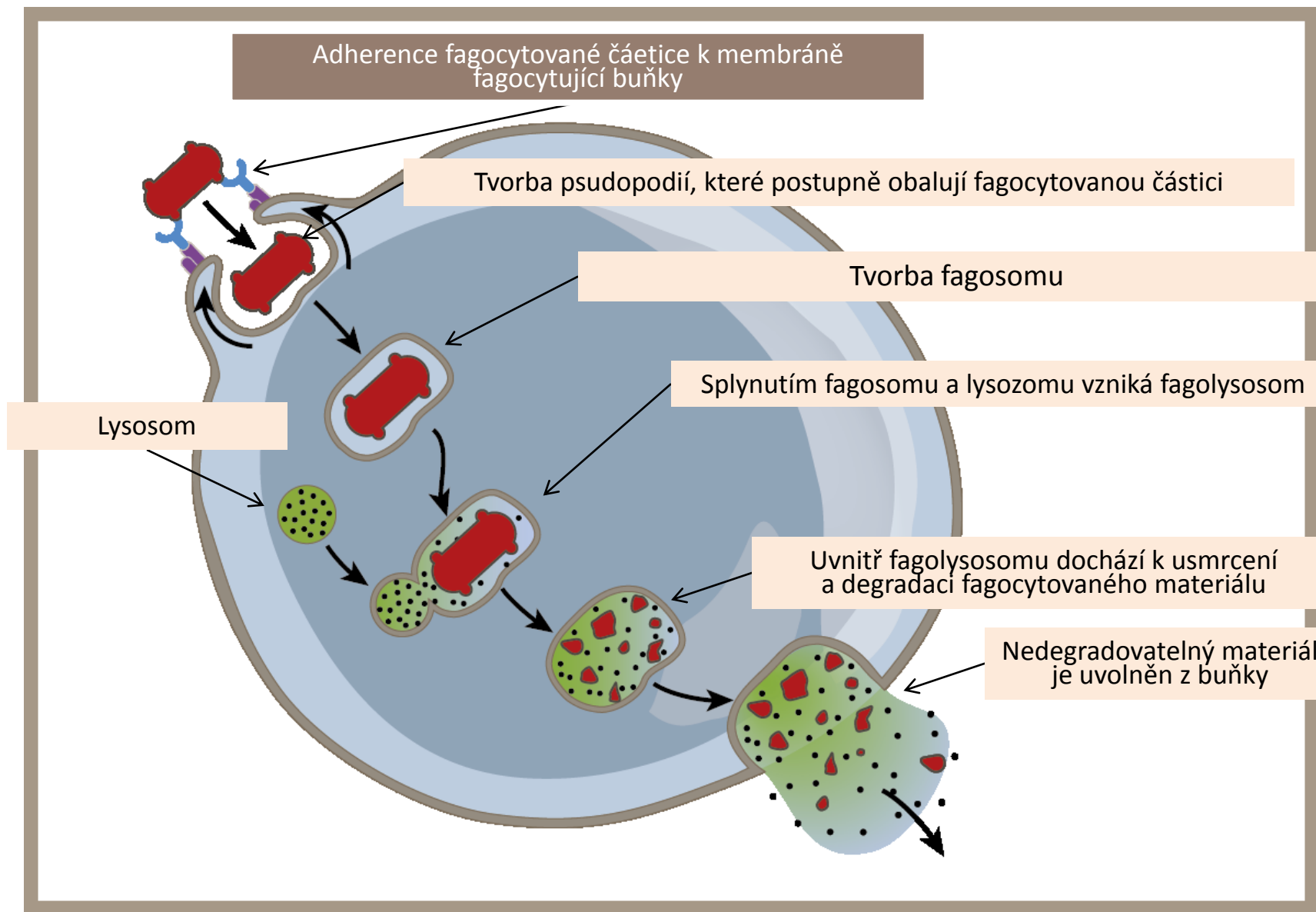


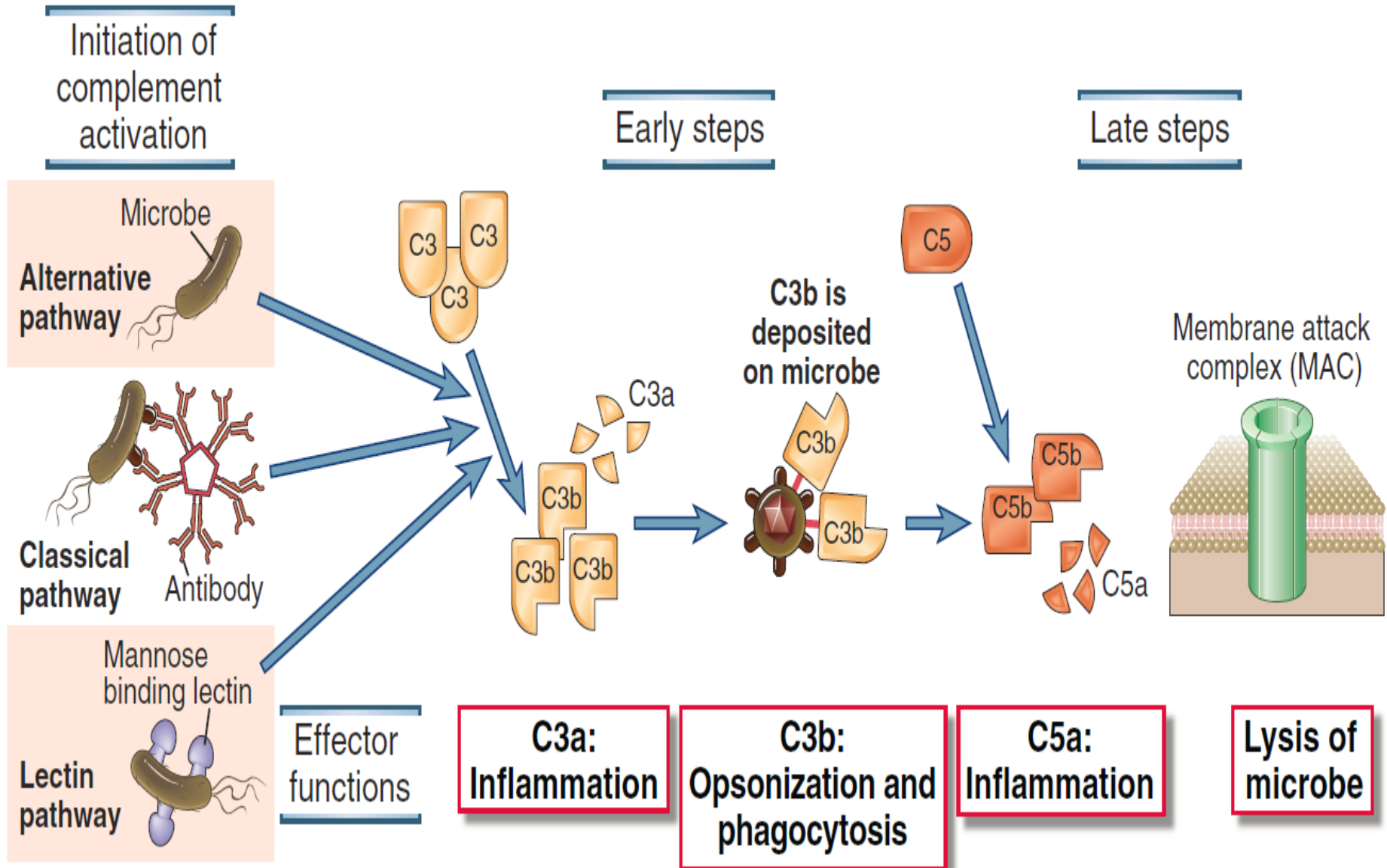
Alergické a autoimunitní choroby

Marcela Vlková

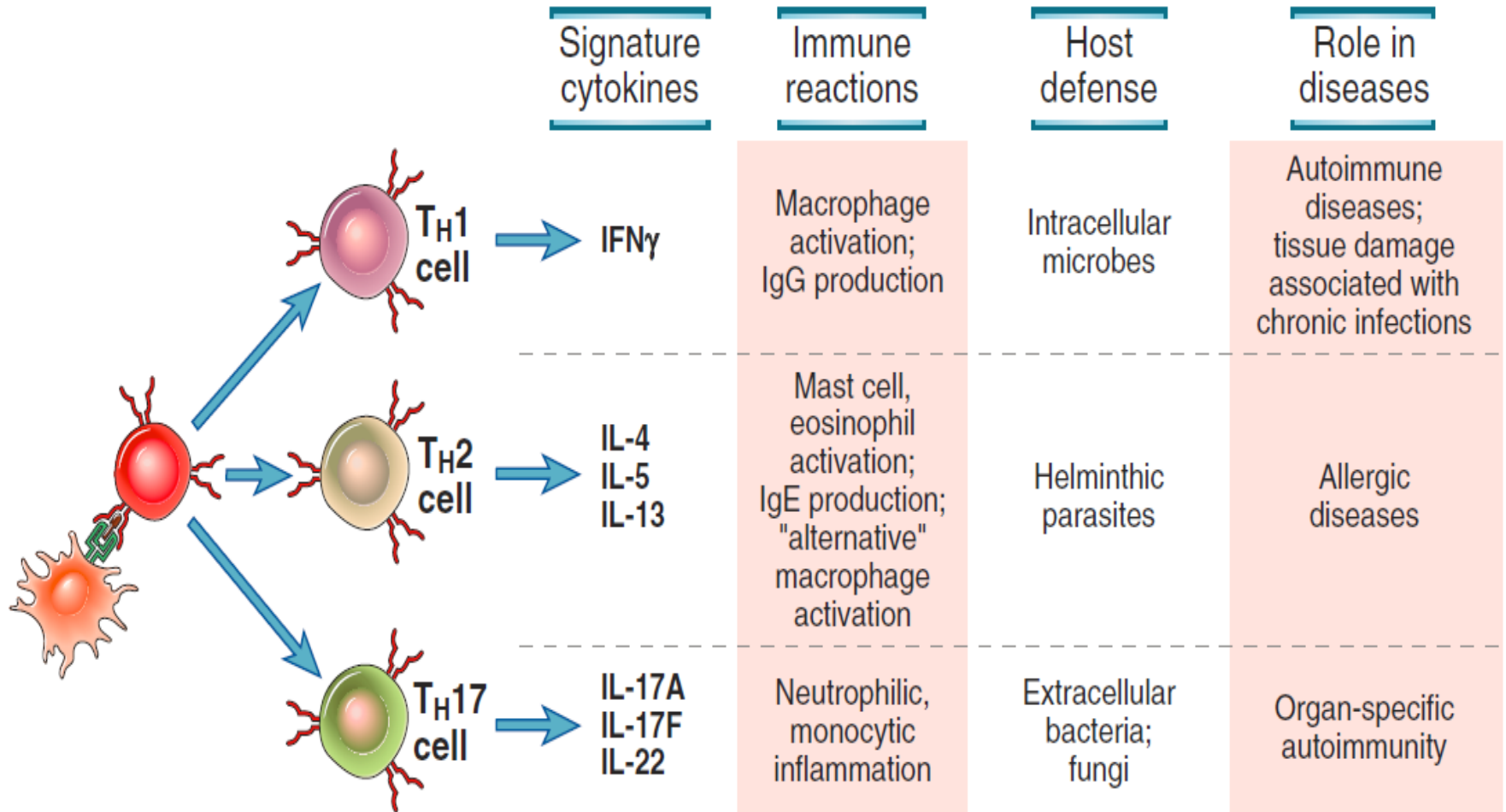
Fagocytóza



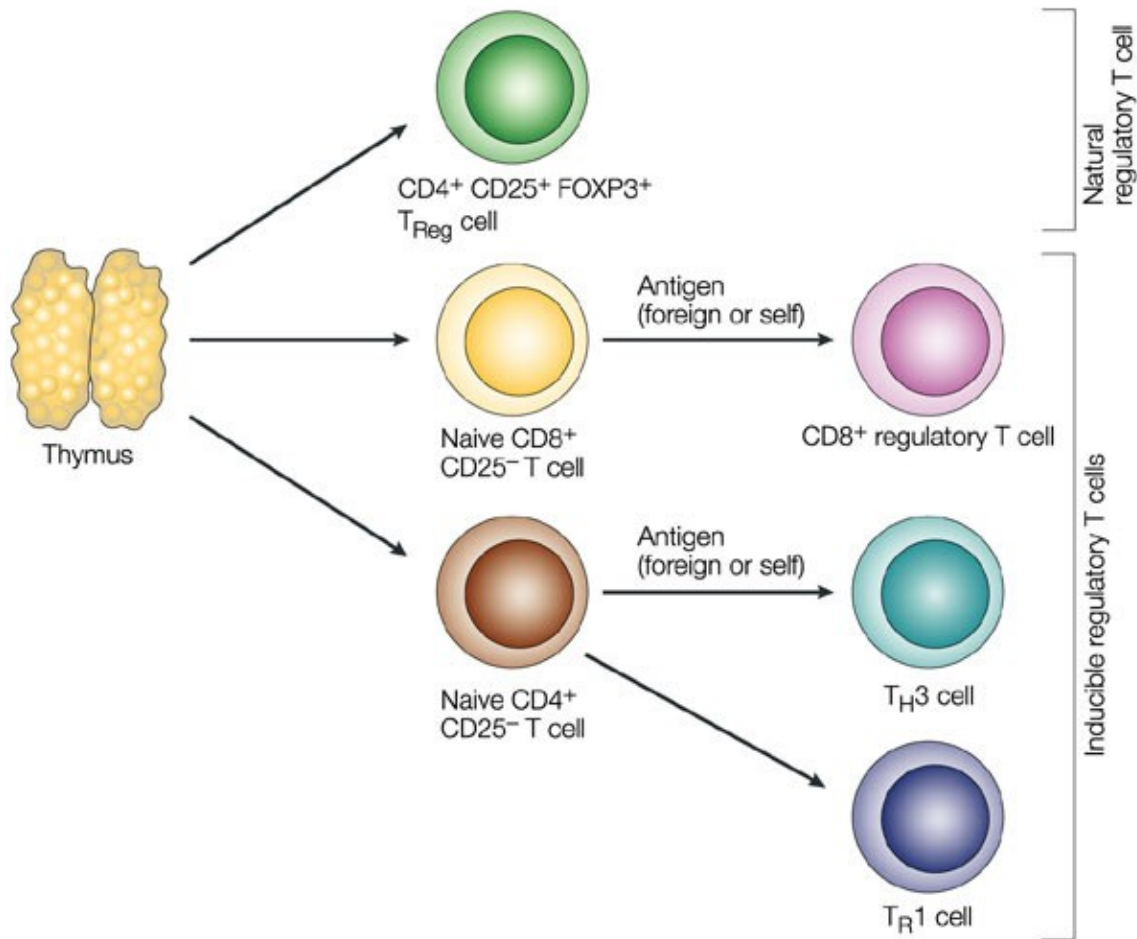
Aktivace komplementového systému



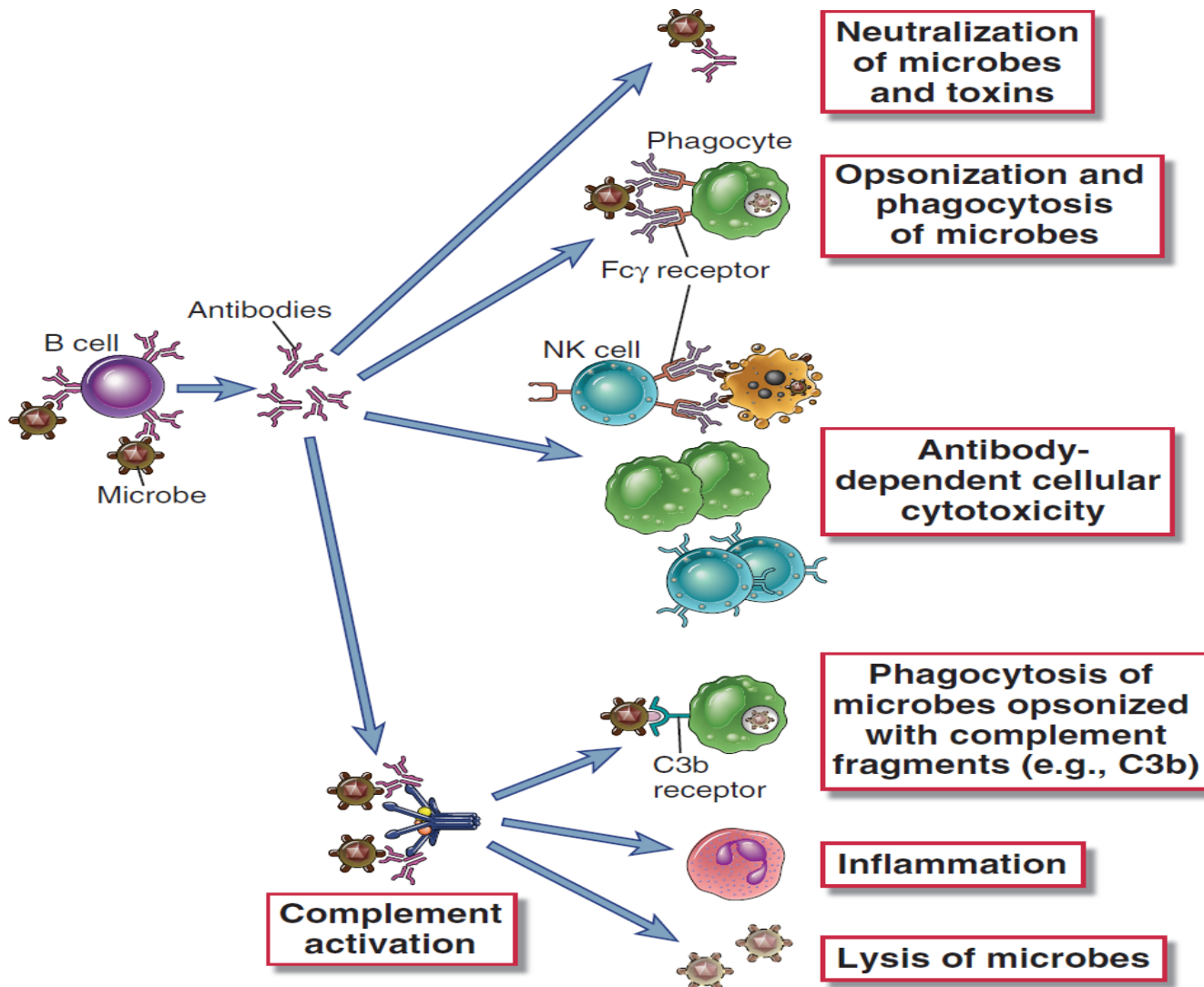
Th1, Th2 a Th17 lymfocyty



Základní typy regulačních T-lymfocytů



Efektorové funkce protilátek



Fc-receptory

polypeptidový řetězec

2 nebo více domén podobných Ig

3 receptory pro Fc domény

FcRI receptor pro IgG1 a IgG3 méně pro IgG4

FcRII a **FcRIII** jen pro IgG1 a IgG3

FcRI -glykoprotein s Mr 50 000 až 60 000.

Nachází se na neutrofilech,
NK-buňkách, eozinofilech a tkáňových
makrofagech

Prostřednictvím tohoto receptoru NK-buňky
uskutečňují cytotoxicity
a neutrofily imunitní fagocytosu

IMUNOPATOLOGIE

Každá moderní teorie specifické imunity musí dávat odpověď nejenom na to, proč organismus reaguje proti cizím antigenům, ale i na to, proč nereaguje proti vlastním antigenům.

(M. Hašek, 1976)

***SPECIFICKÁ
IMUNOLOGICKÁ TOLERANCE***

Poškozující důsledky imunitních reakcí jsou způsobeny mimořádnými podmínkami a faktory, které pozměňují obrannou funkci imunity; pozměněná může být každá ze složek imunitních mechanismů i regulujících faktorů. Výsledkem je odchylka od normy, oscilace mezi dvěma krajními extrémy, hypo- a hyperfunkcí. Hypofunkci provází nebezpečí zvýšené vnímavosti vůči infekcím a nádorům, hyperfunkci zvýšená možnost senzibilizace a autoimunitních onemocnění.

Vznik poškození

- Působením obranných reakcí proti patogenům
- Projevuje se:
 - Neadekvátní reakce na neškodné vnější antigeny (alergie, hypersenzitivita)
 - Reakcí imunitního systému na autoantigeny (autoimunitní reakce)

Fyziologická & patologická imunitní reakce

Tab. 16 Paralely fyziologických a patologických imunitních reakcí

Imunitní mechanismus	Fyziologická reakce	Patologická reakce	Příklad onemocnění
Vazba protilátek	Neutralizace toxinů, blokování adheze virů	Neutralizace sérových proteinů Blokování buněčných receptorů	Hemofilie s protilátkami proti faktoru VIII, Myasthenia gravis
Vazba protilátek a aktivace komplementu	Opsonizace, popř. lýza mikroorganismů	Opsonizace a destrukce vlastních buněk	Autoimunitní hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie
Tvorba imunokomplexů	Eliminace antigenů, stimulace akutního zánětu	Usazování imunokomplexů v tkáních	Vaskulitidy, glomerulonefritidy, sérová nemoc
Produkce IgE a aktivace mastocytů	Vypuzení intestinálních parazitů	Lokálně: místní alergický zánět Systémově: anafylaxe	Alergická rýma, atopická dermatitida, astma, anafylaktický šok
Aktivace Tc	Destrukce buněk infikovaných viry	Destrukce vlastních neifikovaných buněk nebo buněk infikovaných relativně neškodnými viry	Kontaktní dermatitida, virové exantémy; autoimunitní hepatitidy
Aktivace Th1 a makrofágů	Obrana proti intracelulárním bakteriím (tbc, syfilis, lepra)	Destrukce vlastních tkání neúměrná infekci; autoimunitní choroby	Rozpadová tbc, roztroušená skleróza
Granulomatózní reakce	Ohraničení infekce granulomem (tbc, helmintózy, aspergilózy)	Tvorba granulocytů s následnou fibrózou kolem anorganických částic; Granulomatózní autoimunitní onemocnění	Silikóza, berylióza Sarkoidóza

Imunitní reakce mohou vést k poškození organismu (imunopatologické reakce)

Mechanismy:

Čtyři typy hypersenzitivity, přecitlivělosti (Coombs a Gell)

I. Časná přecitlivělost (IgE)

II. Cytotoxicita, porucha signalizace v buňkách (IgG, IgM)

III. Reakce na imunokomplexy (Ag-Ig-C)

IV. Pozdní přecitlivělost (T-lymfocyty Th1, Th2, Tc)

Klinické koreláty:

Alergické choroby

Autoimunitní choroby

Imunopatologické projevy při infekcích, nádorech

Reakce po transplantacích, transfúzích, vakcinaci

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p>	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>
Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p>	<p>Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Opsionization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g., hormone receptor signaling</p>
Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p>	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes</p>
T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. $CD4^+$ T cells (delayed-type hypersensitivity) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p>	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>

Imunopatologické reakce humorální - s účastí IgE protilátek

- **Atopie – reakce typu 1 nebo též přecitlivělost časného typu**
- K reakci dochází velmi rychle po setkání s Ag (minuty)
- Spojen s tvorbou IgE proti některým antigenům alergenům z vnějšího prostředí:
 - složky pylových zrněk
 - antigeny roztočů z domácího prachu
 - potravinové antigeny
 - zvířecí srst
 - Většina alergenů proteiny nebo glykoproteiny s enzymatickou aktivitou

ALERGICKÁ PŘECITLIVĚLOST neboli přecitlivělost prvního typu

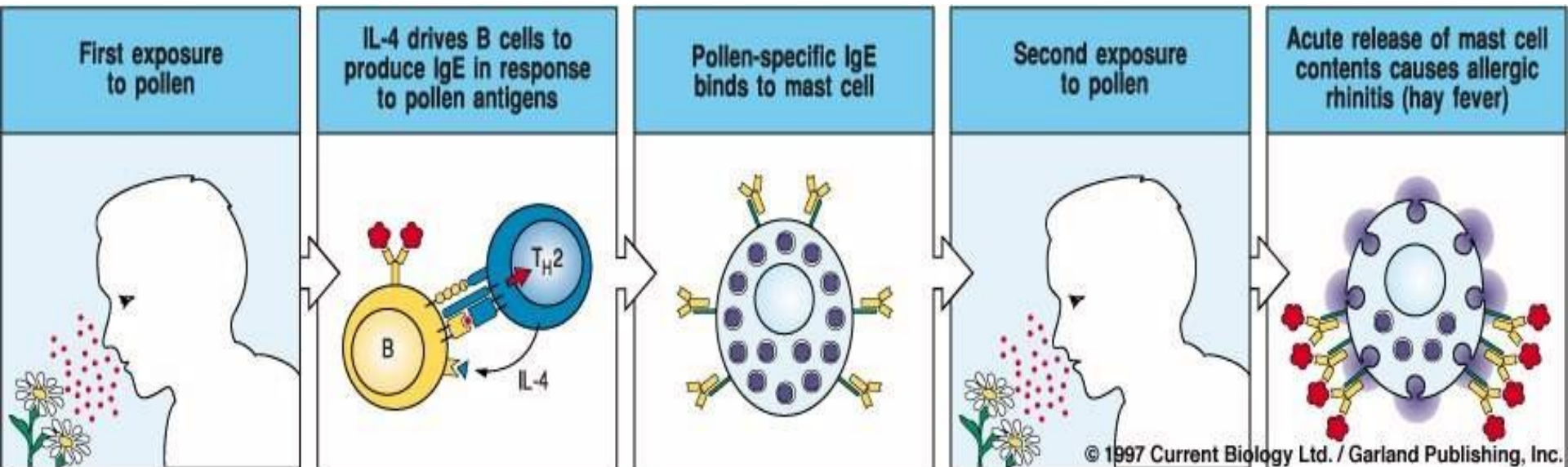
Zprostředkovaná IgE -**atopická**

- atopie je individuální nebo rodinný sklon k tvorbě protilátek IgE již na malá množství alergenů, obvykle proteinů
- typické projevy – bronchiálního astma
rhinokonjunktivitida
- syndromu alergického ekzému/dermatitida

neatopická

- hmyzí jed, helmintózy, léky,...

Type-I hypersensitivity



Rozvoj senzibilizace

- Na sliznicích dýchacího nebo zažívacího traktu
- Alergen pronikne do hlenové vrstvy
- Kontakt s epitelem a APC buňkami
- Dendritické bb. – preferenční reakce typu Th2
- Stimulace B-lymfocytů k produkci IgE
- IgE se váže na vysoce afinitiní receptory žírných buněk a bazofilů
- → senzibilizace pacienta – probíhá bez klinických projevů
- Při dalším setkání s alergenem – rozvoj zánětu

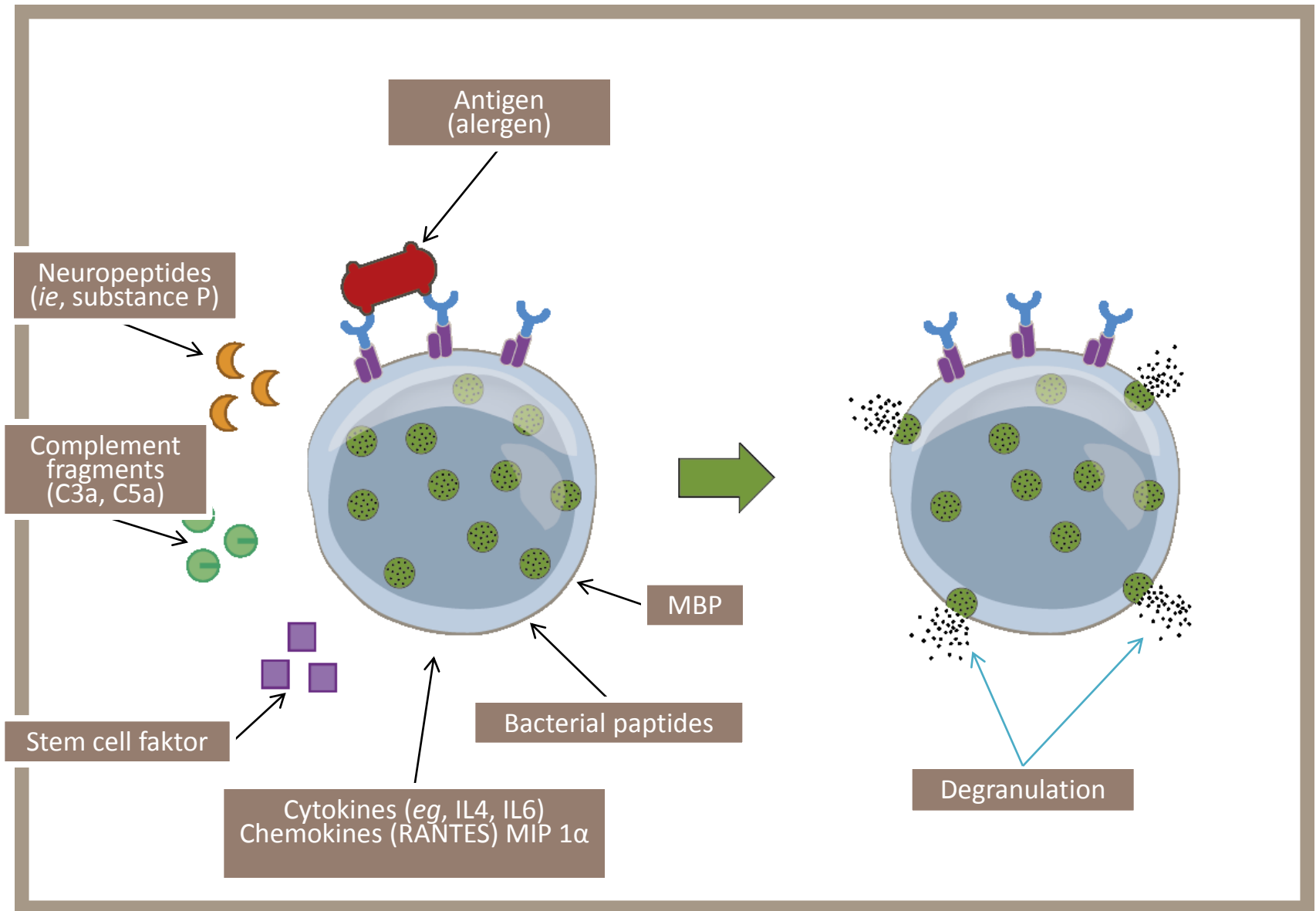
Časná a pozdní fáze alergické reakce

- Časná fáze - Opakovaný styk s alergenem
- Další aktivace žírných buněk a bazofilů
- Uvolnění histaminu a heparinu
- Pozdní fáze – 8-12 hod
- Přemostění molekul IgE navázaných na receptorech žírných buněk a bazofilů
- Tvorba sekundárních mediátorů – produkty metabolismu kys. arachidonové – tromboxan, prostaglandin, leukotrien – prozáněťové a chemotaktické účinky na eosinofily, neutrofilly, lymfocyty, trombocyty

Průběh pozdní fáze

- Autonomně – chronický zánět bez závislosti na vyvolávajícím antigenu
- Přejchod do atopického ekzému
- Chronického astmatu
- Přejchod do patologické reakce zprostředkované buňkami – reakce oddáleného typu IV.

Ways of Activation of Mast Cells



Buňky účastníci se zánětu při alergické reakci

- Dendritické buňky – prezentace alergenu

1. fáze

- Th2 lymfocyty (regulace tvorby IgE)
- B lymfocyty – produkující IgE

- Bazofily – produkce histaminu a heparinu

- Žírné buňky - produkce histaminu a mediátorů pozdní zánětlivé reakce

Přechod

- Eozinofily - produkce leukotrienů, PAF, Th2 cytokinů, toxických produktů, TGF- β

- Neutrofilly - tvorba kyslíkových radikálů, cytokinů, chemokinů

2. fáze

- Makrofágy - tvorba zánětlivých cytokinů, ale i TGF- β a dalších růstových faktorů pro fibroblasty

- Epiteliální buňky - mj. produkce eotaxinu

- Fibroblasty - fibrotická přestavba zánětlivé tkáně

Buňky účastníci se zánětu při alergické reakci

- **Dendritické buňky** – prezentace alergenu
- **Th2 lymfocyty** (regulace tvorby IgE)
- **B lymfocyty** – produkující IgE
- **Bazofily** – produkce histaminu a heparinu
- **Žírné buňky** - produkce histaminu a mediátorů pozdní zánětlivé reakce
- **Eozinofily** - produkce leukotrienů, PAF, Th2 cytokinů, toxických produktů, TGF- β
- **Neutrofilly** - tvorba kyslíkových radikálů, cytokinů, chemokinů
- **Makrofágy** - tvorba zánětlivých cytokinů, ale i TGF- β a dalších růstových faktorů pro fibroblasty
- **Epiteliální buňky** - mj. produkce eotaxinu
- **Fibroblasty** - fibrotická přestavba zánětlivé tkáně

Bazofily

- Produkce histaminu a heparinu
- Ovlivňují proudění krve a prostupnost krevních kapilár
- Heparin zabraňuje srážení krve
- Histamin – relaxační účinek na svalovinu cév – dochází k rozšíření cévy
- Reakce na obě látky se projeví – zarudnutím, slzením, rýmou

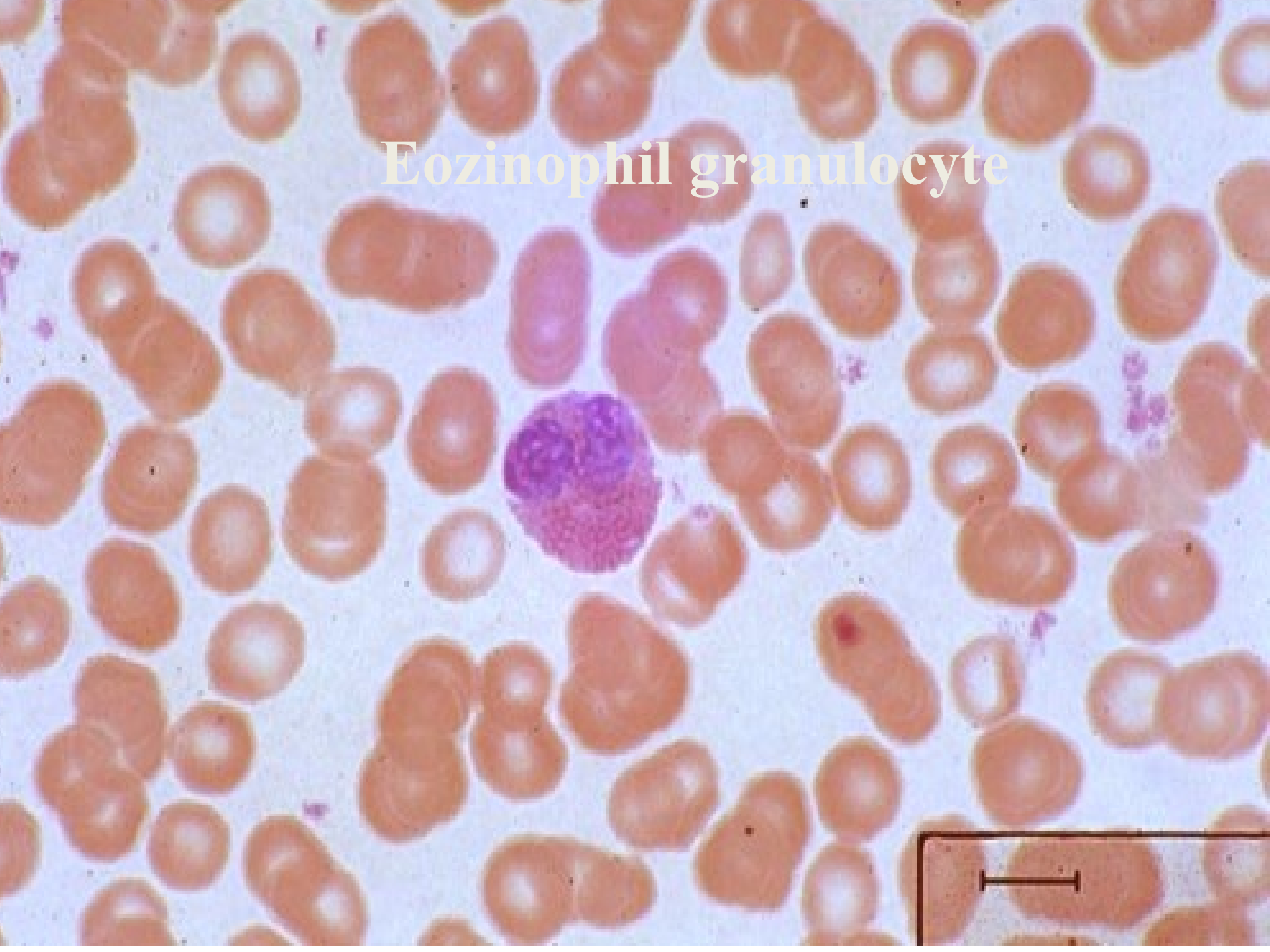
Žírné buňky

- **1. fáze stimulace – preformované mediátory:** Histamin, heparin, chondroitinsulfát, chymáza, tryptáza, chemotaktický faktor pro eozinofily
- **2. fáze stimulace - syntéza nových mediátorů:**
leukotrieny, prostaglandiny, PAF
cytokiny: TNF- α (aktivace fagocytů), TGF- β (fibrotizace stěny bronchů), IL-5 (stimulace tvorby eozinofilů) , IL-6 (mj. stimulace tvorby imunoglobulinů včetně IgE).

Eozinofilní granulocyty

- Jejich produkce je stimulována IL-5 a IL-3.
- Pozitivně chemotakticky na ně působí zejména, PAF, RANTES, C5a, LTB₄, eotaxin.
- Toxické produkty: major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDNT), eosinophil peroxidase (EPO) - jedná se o proteiny toxické pro řadu buněk, včetně epitelii dýchacích cest.
- Produkce cytokinů: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TGF-β, RANTES

Eozinophil granulocyte

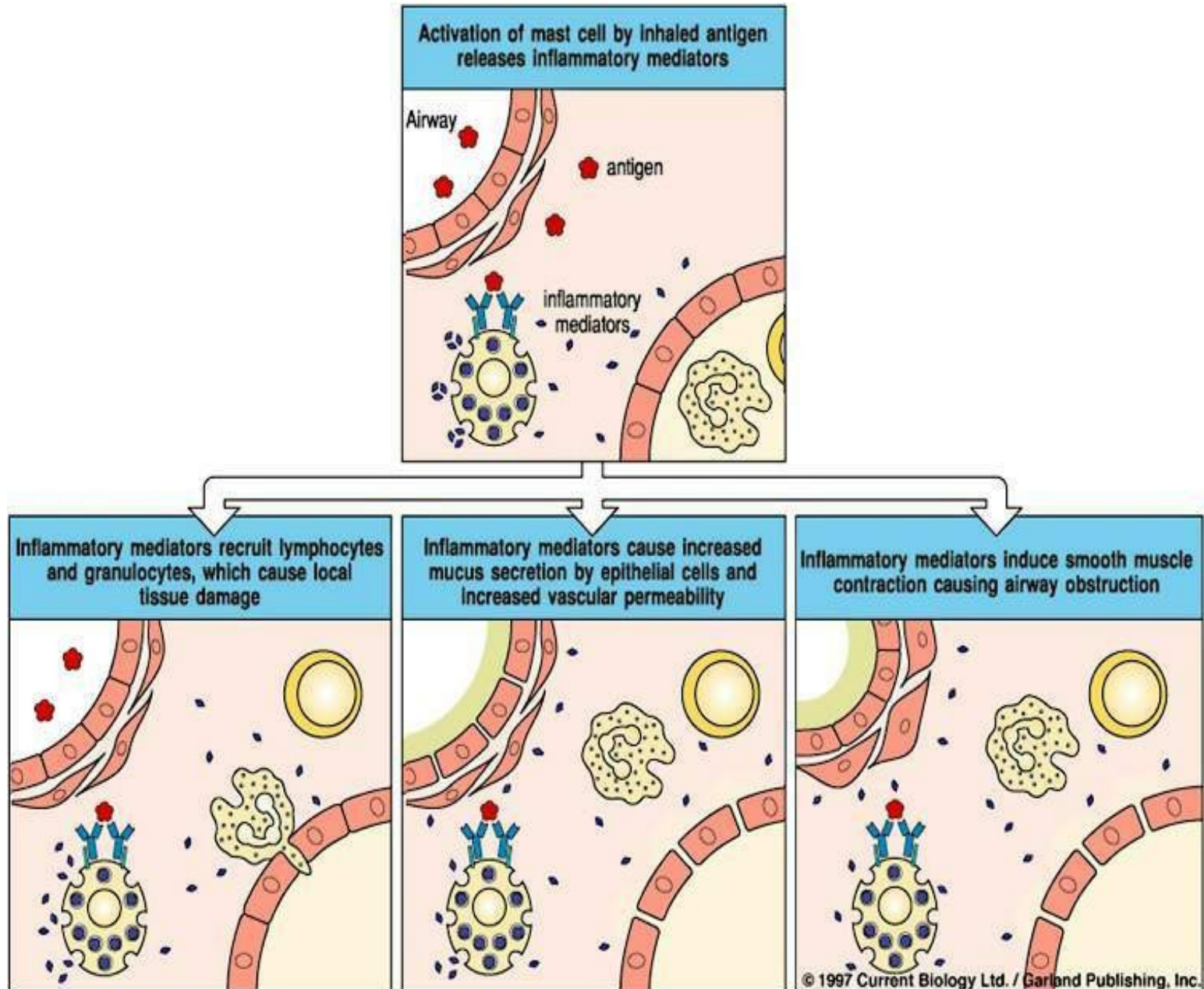


Alergické choroby

Alergická rýma

- Vodnatá rýma
- Nosní obstrukce
- Svědění nosu
- Příznaky trvající po dobu přítomnosti alergenu v ovzduší (tj obvykle déle než několik týdnů)
- Doprovodné příznaky: alergické konjunktivitidy, sinusitidy

Allergic reaction in bronchi



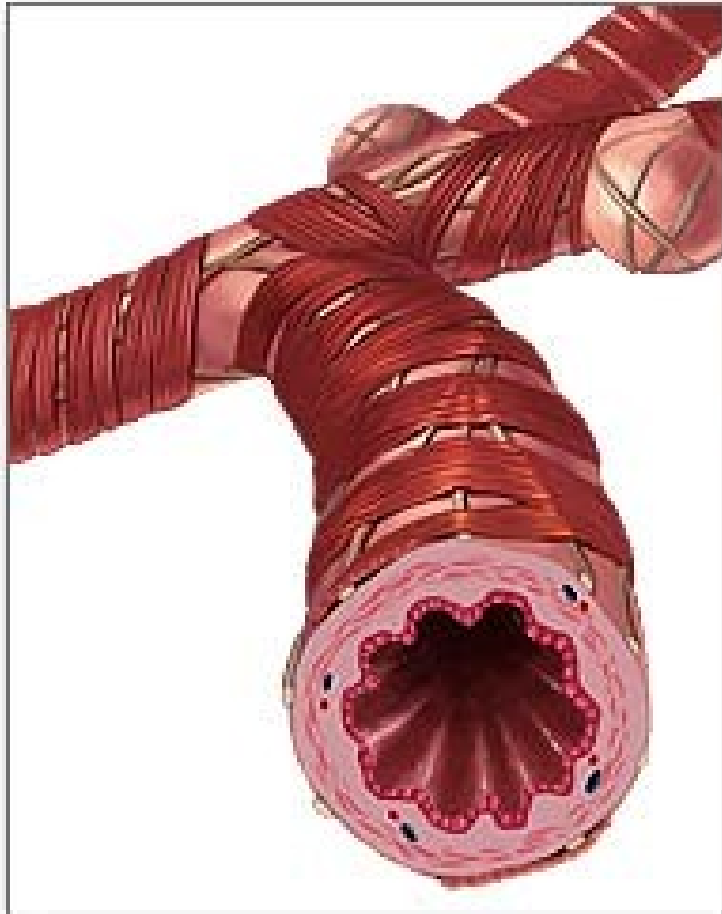


Astma bronchiale

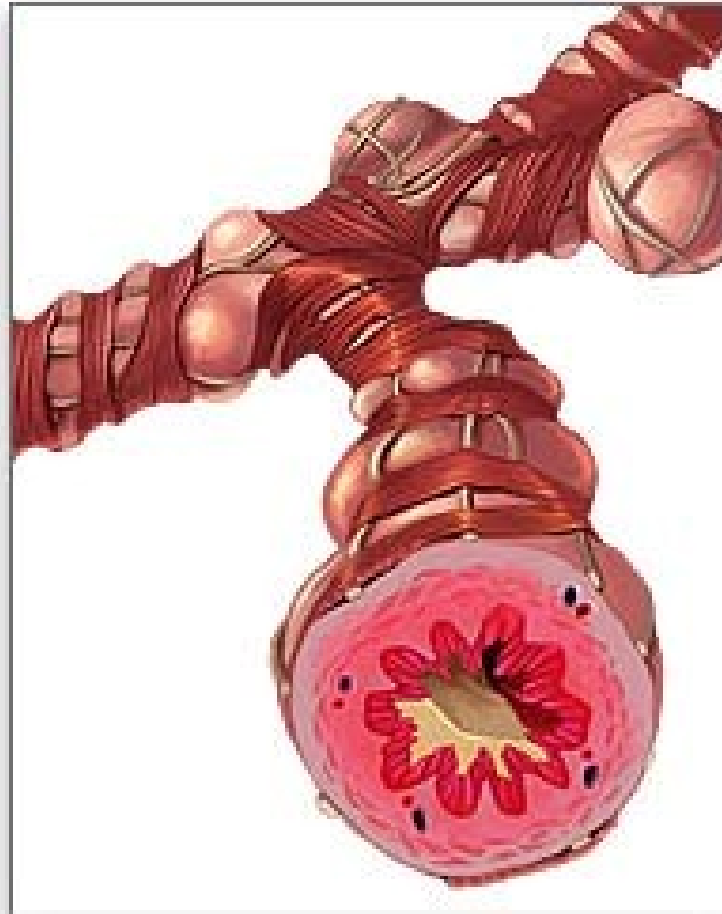
- Zvýšená reaktivita průdušek projevující se reverzibilní obstrukcí.
- Projevem jsou záchvaty dušnosti především expiračního charakteru. Někdy může být příznakem pouze dráždivý kašel.
- Postupně dochází k remodelaci bronchiální stěny.
- Patofyziologickým podkladem je chronický, především eozinofilní zánět.
- Častou, ale ne výlučnou, příčinou astmatu je atopický typ alergie.

Bronchial asthma

Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



Výskyt atopických chorob

- 20-30% populace jsou atopici
- Astma bronchiale v celé české populaci: 5-6%
- Astma bronchiale u dětí v ČR: asi 10%
- Mortalita na astma v ČR v roce 1999: 128
- Atopický ekzém u předškolních dětí: asi 10%
- V Evropě zemře každoročně asi 100 osob na anafylaktickou reakci po bodnutí blanokřídlým hmyzem.

Genetické aspekty atopických chorob

- Pravděpodobnost atopie u dítěte :
 - jsou-li oba rodiče atopici je asi 80%,
 - je-li jeden atopikem: 50%,
 - není-li nikdo atopik: 15%.
- Konkordance astmatu u monozygotních dvojčat je pouze 50-69%

Diagnostika atopické přecitlivělosti

- Anamnéza
- Celkový a specifický IgE
- Eosinofilie
- Specifické IgE
- Test aktivace bazofilů
- Eosinofilní kationický protein v séru
- Kožní testy
- Provokační a eliminační testy
- Vyšetřování NO ve vydechovaném vzduchu

Léčba atopické přecitlivělosti

- Eliminace antigenu
- Antihistaminika
- Stabilizátory žírných buněk
- Glukokortikoidy – především podávané lokálně
- Antileukotrieny
- Úlevové léky- dekonescencia, β -2-mimetika, parasymptolytika
- Alergenová imunoterapie

ANAFYLAKTICKÝ ŠOK

*Akutní, potenciálně smrtelná,
multisystémová alergická reakce*

V Evropě postihuje těžký anafylaktický šok
1-3 z 10 000 osob a způsobí smrt
u 1-3 z 1 000 000 osob.

Anafylaktický šok - spouštěče

Xenogenní sérum

Potravinové alergen (až 30% smrtelných příp.)

Hmyzí jed (žihadlo, u 3% dosp., a 1% dětí)

Léky (antibiotika, nesteroidní antiflogistika)

Latex

Námaha

Idiopatická anafylaxe

Anafylaktický šok - terapie

Adrenalin i.m. 1:1000 0,3-0,5 mL, ev. opakovat za 15-20 min.

Pacienta uložit do Trendelenburgovy polohy, ev. škrtidlo nad místem vniku alergenu, zabezpečit žilní přístup, nejlépe zakanylovat, zabezpečit průchodnost dýchacích cest.

Antihistaminikum i.v.

Glukokortikoidy (hydrokortison i.v.)

Doplnění objemu fyziologickým roztokem.

Beta-2 adrenergika

ALERGICKÁ PŘECITLIVĚLOST (2)

Nezprostředkovaná IgE

T-lymfocyty (kontaktní dermatitida)

Eosinofilní leukocyty (gastroenteropatie)

IgG (alergická alveolitida)

jiné imunologické mechanismy

Contact dermatitis due to nickel hypersensitivity



Zdroj obrázku: Allergy Capital: *Contact dermatitis*. Australian Allergy, Asthma and Immunology Information. 13 February 2010.

http://www.allergycapital.com.au/allergycapital/Contact_dermatitis.html

Contact dermatitis due to nickel hypersensitivity

Copyright © 2000. All Rights Reserved.



UBC Dermatology <http://www.derm.ubc.ca>

Immunology Information. 13 February 2010.

http://www.allergycapital.com.au/allergycapital/Contact_dermatitis.html

Panalergeny

- Vyskytují se současně v různých přírodních zdrojích
- Shoda AK sekvencí 90%
- Častá příčina „ zkřížené alergie“
- Např. profylin:
Obsažen – pyl břízy, arašídů, celer, jablka, hrušky, peckoviny

Alergeny mohou způsobovat různou reakci

- Většina alergenů proteiny nebo glykoproteiny s enzymatickou aktivitou
- Komplexní organické sloučeniny – protilátková odpověď
- Anorganické látky (kovy) – buněčná odpověď

Alergeny vyvolávající pozdní typ přecitlivělosti

- Reaktivní chemikálie obsažené v
lécích, kosmetických výrobcích,
nátěrových hmotách, soli některých kovů
silice rostlin
- Vznik kontaktní alergie – diferenciacie do Th1
lymfocytů

Nejčastější alergen

- Inhalační:
 - Pyly – traviny, stromy, plevele
 - Roztoči domácího prachu
 - Zvířecí alergen
 - Plísně
- Potravinové
 - Mléko
 - Vejce
 - Ořechy
 - Mořské plody
- Léky
 - Penicilinová antibiotika, lokální anestetika
- Injekční
 - Jed blanokřídleho hmyzu

ALERGENY-taxonomie

první tři písmena=rod další písmeno=druh

arabské číslo=identifikační pořadí

Phl p 1-13 Phleum pratense (bojínek, timotejka)

Bet v 1-7 Betula verrucosa (bříza)

Asp f 1-34 Aspergillus fumigatus

Der f 1-22 Dermatophagoides pteronyssimus -
(roztoči)

Fel d 1-7 Felis domesticus

Api m 1-10 Apis mellifera (Celer)

Ara h 1 Arachis hypogaea (burský ořech)

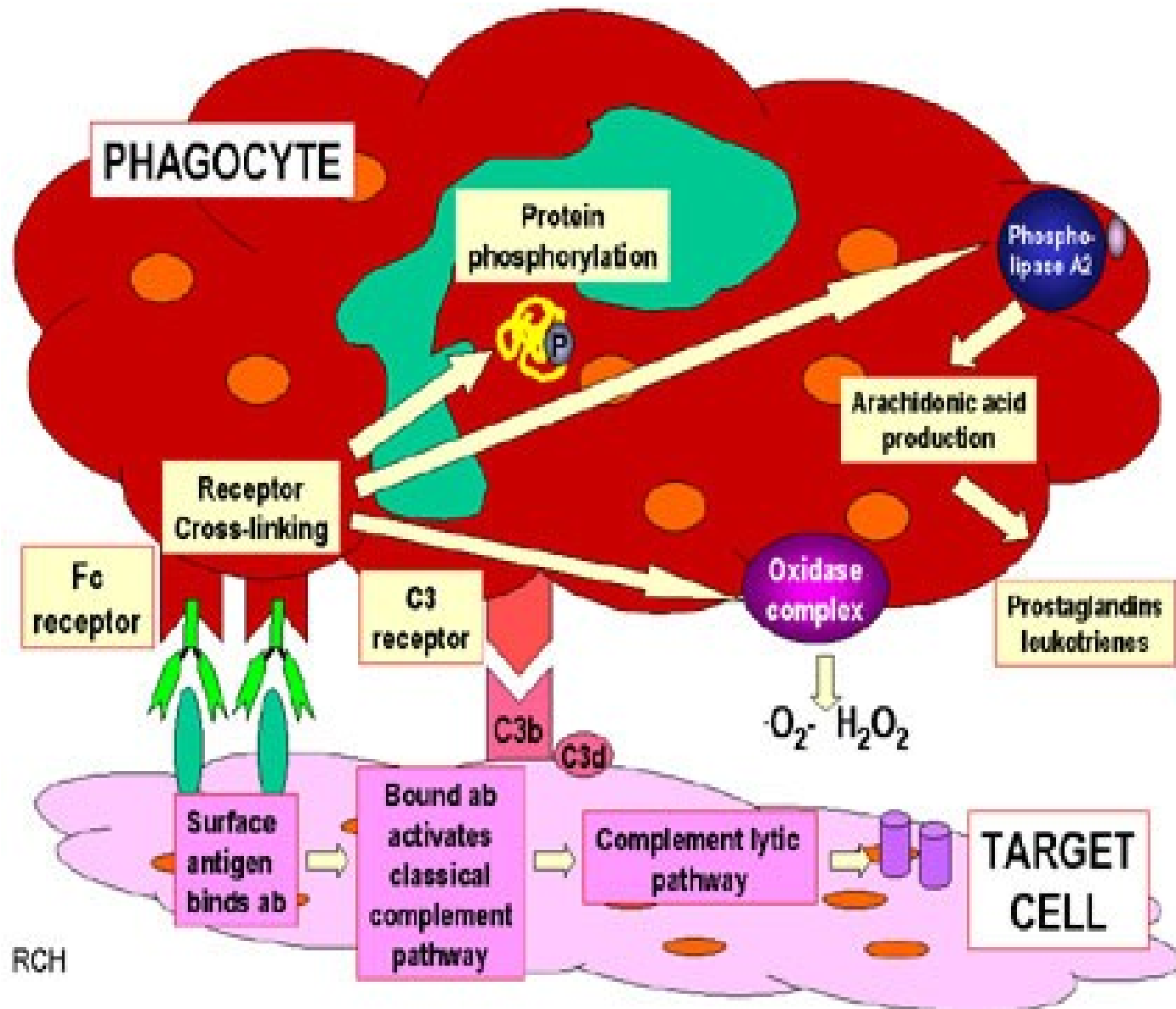
Imunopatologické reakce II. typu

- Cytotoxický typ přecitlivělosti
- Vazba protilátky na membránový receptor

Imunopatologické reakce II. typu cytotoxický typ přecitlivělosti

- IgG nebo IgM protilátky
- Cytotoxicita je způsobena
 - aktivací komplementového systému
 - mechanismem ADCC - na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita
 - opsonizace

Type-II hypersensitivity



Imunopatologické reakce II. typu (cytotoxický typ přecitlivělosti)

- Uplatňuje se :
- Autoimunitní choroby (cytotoxický efekt autoprotilátek)
- Hemolytické reakcí způsobených protilátkami proti krevním skupinám
- Patogenetický účinek antireceptorových protilátek např. u myasthenia gravis)

Cytotoxický typ přecitlivělosti

- Fagocyty a NK buňky – na svém povrchu Fc receptory
- Vazba IgG
- Rozpoznání buněk označených těmito protilátkami → - přiblížení těchto buněk
- Jejich likvidace cytotoxickými mechanismy

Druhy onemocnění u cytotoxického typu přecitlivělosti

Transfuzní reakce

- B lymfocyty tvoří přirozené protilátky třídy IgM, které mají schopnost vázat se povrchové antigeny spojené s oligosacharidy určujícími krevní skupiny – A , B, O
- V krvi jednice vždy přítomny protilátky proti povrchovým antigenům krevních skupin, které se v těle daného člověka nevyskytují (jedinec se skupinou B má přítomny anti –A protilátky)
- Při neotypizované transfuzi – tvorba protilátek proti nově přítomnému antigenu, aktivace komplementu klasickou cestou

Transfuzní reakce

- Vznik protilátek při opakovaných transfuzích proti
 - povrchovým antigenům neutrofilů (např. Fc receptor CD16)
 - povrchovým antigenům
- Hemolytická nemoc novorozenců
 - protilátky proti RhD antigenu
 - matka RhD-, dítě RhD+ - u matky se začnou anti RhD pl. – nebezpečné při dalším těhotenství

Cytotoxický typ přecitlivělosti

- Uplatnění u autoimunitních chorob
- Imunitní reakce namířena proti autoantigenům specifickým pro určitou buněčnou linii nebo tkáň
- Autoimunitní cytopenie - poškození erytrocytů, granulocytů, trombocytů
- Poškození tkání – kůže (pemphigus), atd..

Imunopatologická reakce II. typu anti-receptorové protilátky

- Autoprotilátky neničí cílovou strukturu, ale stimulují její funkci:
 - Protilátky proti TSH (hormon stimulující tyreoideu) u Gravesovy – Basedowovy nemoci (tyerotoxikóza)

Imunopatologická reakce II. typu antireceptorové protilátky

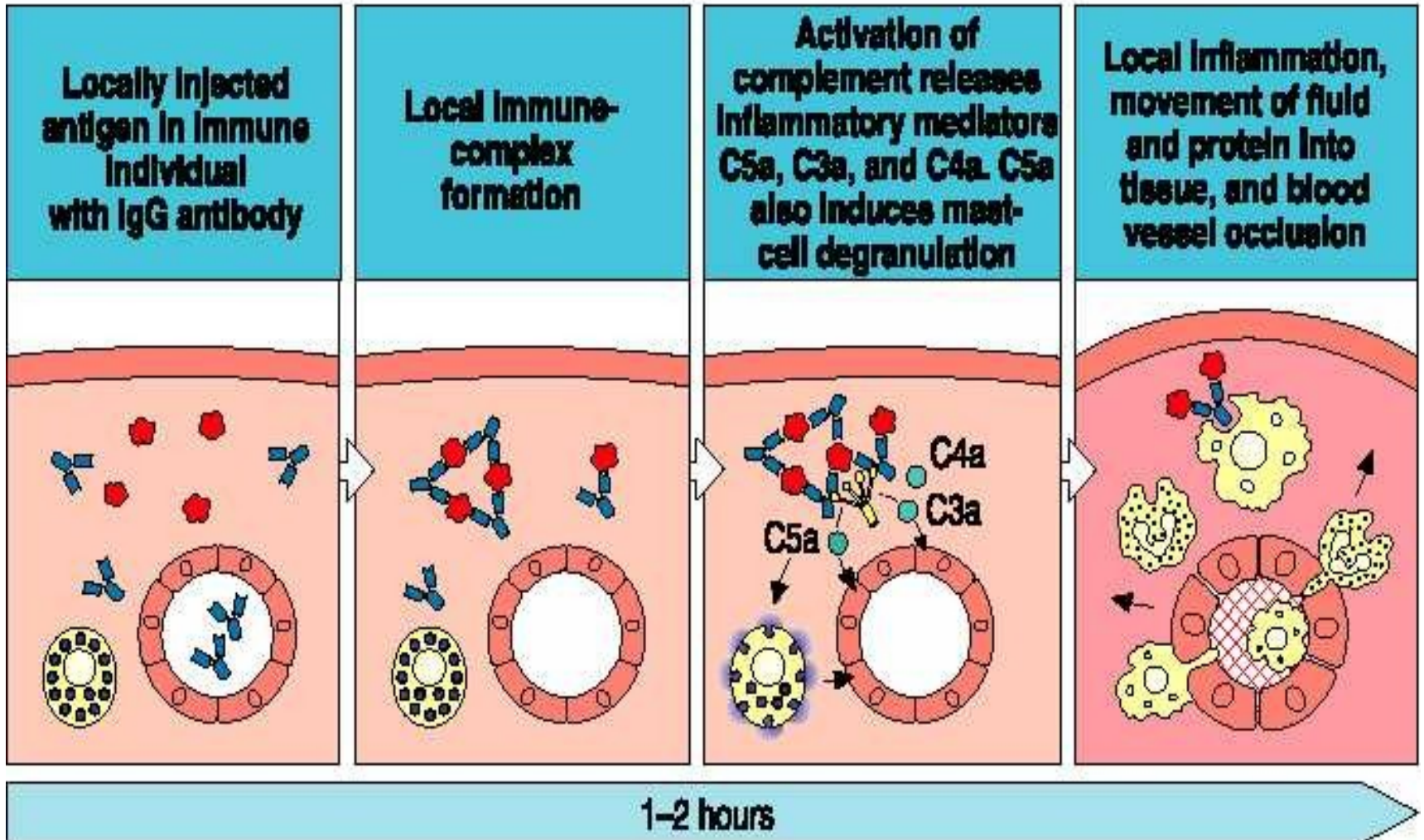
- Autoprotilátky neničí cílovou strukturu, ale inhibují její funkci:
 - vazba autolg na acetylcholinový receptor , blokování nervosvalového přenosu u myasthenia gravis
 - Autolg proti tyreoidálním hormonům – hypotyreóza
 - Autolg proti receptoru pro inzulin – vzácná forma diabetu
 - Autolg proti fosfolipidům(kardiolipin, fosfatidylserin....) – autofosfolipidový syndrom – pl. zasahují do procesu srážení krve, způsobují tromboembolie, recidivující aborty..

Imunopatologická reakce s tvorbou komplexů: III. typ hepersenzitivity

- Vznik
 - při nadměrné dávce antigenu
 - při přetrvávání antigenu (autoantigeny)
 - při nadměrné tvorbě protilátek
- Velké imunokomplexy jsou nefagocytovatelné!
- Usazují se:
 - v ledvinách - glomerulonefritidy
 - na povrchu endoteliálních buňkách cév - vaskulitidy
 - v kloubních synoviích - artritidy

Type III hypersensitivity

Figure 10.29



Imunokomplexy

- Protilátky s Ag (auto nebo exo Ag) – tvorby imunokomplexů
- V závislosti na množství, struktuře a fyzikálně chemických vlastnostech může dojít k ukládání do tkání.
- Vazba na Fc receptory fagocytů, především neutrofilů, aktivace žírných buněk a aktivace komplementu
- Vznik zánětu

Imunokomplexy

- Velké imunokomplexy jsou nefagocytovatelné!
- Ke vzniku nedochází ihned ale až za 10-14 dní
- Závisí na množství vytvořených protilátek
- Fyziologický mechanismus k odstraňování inf. agents
- Provázejí řadu akutních infekcí – bolesti svalů, kloubů...

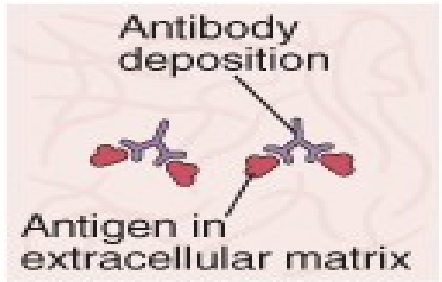
Imunokomplexová onemocnění způsobená ukládáním cirkulujících imunitních komplexů

- Obvykle dochází k ukládání imunokomplexů ve stěny cév (vaskulitidy) a/nebo glomerulů (glomerulonefritidy)
- Nejprůkaznějším laboratorním vyšetřením je imunofluorescenční průkaz imunokomplexů deponovaných v postižené tkáni.
- V séru pacientů lze prokázat „cirkulující imunokomplexy“, jejich diagnostický přínos závisí i na metodice (CIK-PEG, CIK-C1q)

Mechanism of antibody deposition

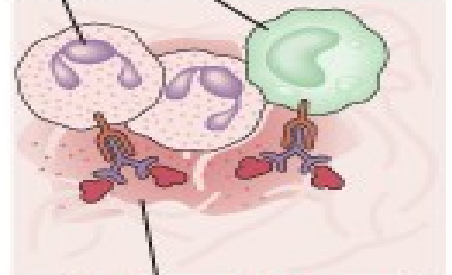
Effector mechanisms of tissue injury

A Injury caused by anti-tissue antibody

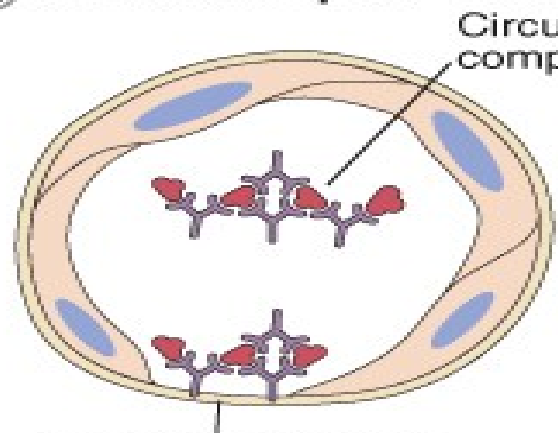


Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells

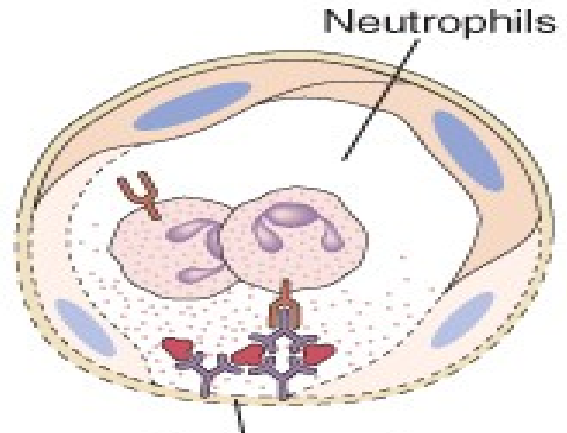
Neutrophils and macrophages



B Immune complex-mediated tissue injury



Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells



immune complexes

Imunokomplexová onemocnění způsobená
ukládáním cirkulujících imunitních komplexů
(III. typ imunologické přecitlivělosti)

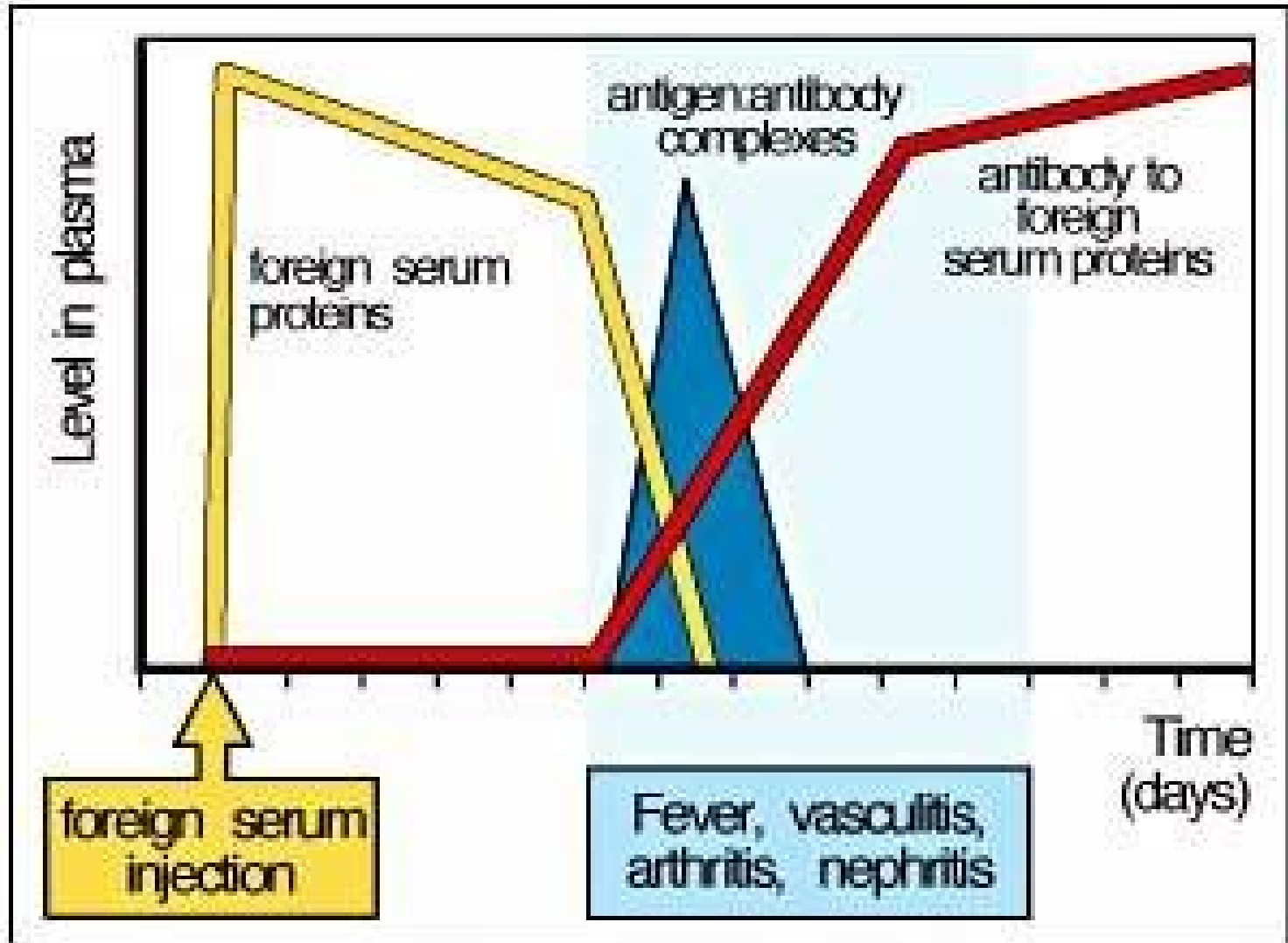
*Je porušen fyziologický transport a odstraňování
imunitních komplexů, důsledkem je lokální zánět*

- 1) Typ sérové nemoci (nadbytek antigenu)
např. u některých autoimunitních chorob, SLE
- 2) Typ Arthusovy reakce (nadbytek protilátek)
např. u extrinzních pneumonitid, tzv. farmářské plíce

Sérová nemoc

- Objevuje se asi 8-12 dní po podání xenogenního séra.
- Kopřivka, horečka, artralgie, lymfadenopatie
- Albuminurie
- Histologicky lze prokázat depozita imunokomplexů v cévách.
- Stav spontánně ustupuje, je možno podat antihistaminika, někdy steroidy.

Sérová choroba



Přecitlivělost oddáleného typu IV. závislá na Th buňkách

- Lokální reakce závislá na Th1 buňkách
- Umělá imunizace zvířete intradermálně Ag (usmrcené mykobakterie)
- Vznik Ag spec Th1 buněk
- Po několika týdnech opětovná injekce stejného Ag
- Do místa vpichu putují Th1 lymfocyty a makrofágy, vzájemná stimulace IFN γ
- 24-72 hod– lokální reakce- tvrdý otok způsobený buněčnou infiltrací
- Reakce je fyziologicky namířená proti intracelulárním parazitům
- Zároveň dochází k poškození tkáně, později k nekrotám

Přecitlivělost oddáleného typu IV. závislá na Th buňkách

- Reakce oddáleného typu je podstatou tuberkulinové reakce - zjišťování stavu imunity proti tuberkulóze
 - poškození tkání během mykobakteriálních infekcí
 - vznik granulomu, sarkoidózy, granulomatózních vaskulitid

Příklady chorob, v jejichž patogenezi se uplatňují Th1 lymfocyty aIFN γ

- Kontaktní ekzém
- Některé typy vaskulitidy
- Sclerosis multiplex

Přecitlivělost oddáleného typu IV. Závislá na Tc buňkách

- Odstraňování např. virem napadených buňk aktivovanými Tc lymfocyty
- Uplatnění prozánětlivých cytokinů IL-17
- Fyziologická reakce x dochází ke tkáňovému poškození např. játra při hepatitidách – odstranění infikovaných hepatocytů
- Bývá kombinovaná s Th1 reakcí
- Vyvolává akutní rejekci transpl. orgánu

Autoimunitní choroby

AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

- onemocnění, při kterém **autoprotilátky** nebo **autoreaktivní T-lymfocyty** vedou k poškození vlastních buněk nebo tkání
- postihují 5-7% populace, především ženy

Indukce autoimunitní imunopatologické reaktivity

- **Vnitřní faktory**
- Genetická dispozice spojená s HLA
- Polymorfismy v genech kodující cytokiny, např. TNF α , chemokiny
- Geny regulující apoptózu Degranulovaná apoptóza
- **Vnější faktory**
- Infekční podněty
- Enviromentální podněty
- Neuroendokrnní reguace

IMUNOPATOGENEZE

Molekulární mimikry

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

IMUNOPATOGENEZE

Rozšiřování epitopů (v průběhu procesu)

SLE, roztroušená skleróza, Crohnova choroba...

Skryté epitopy antigenních molekul

konformační změny IgG po reakci s antigenem –
expozice cukerných

struktur na Fc-fragmentu IgG – protilátky /RF/

Apoptóza- antinukleární protilátky

Sekvestrované antigeny – normálně nejsou ve styku
s buňkami IS (oční čočka, spermie..). Při úrazech –
rozeznány IS jako cizí – nastartování reakce

IMUNOPATOGENEZE

Neoantigeny-

1. antigen nově vzniklý modifikací antigenu původního, např. navázáním části jiné molekuly, např. léku či části infekčního agens.

Může být jedním z mechanismů vzniku autoimunity

2. nádorový antigen u buněk transformovaných viry (adenoviry, papovaviry)

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Imunoglobuliny:

Komplement-dependentní lýza (hemolytické choroby)

Cytotoxicita závislá na protilátkách (u orgánově specifických autoimunitních chorob)

Interakce s buněčnými receptory (myasthenia gravis, thyrotoxikóza)

Depozice imunokomplexů (SLE)

Penetrace do živých buněk (?)

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Lymfocyty T:

CD4+T lymfocyty do Th1, Th17, prostřednictvím cytokinů (revmatoidní arthritida, roztroušená skleróza, diabetes I. typu)

CD8+Tc lymfocyty způsobují přímou cytolýzu - hepatitidy

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Zánětlivá reakce:

Infiltrace autoimunitních lézí zánětlivými leukocyty
(např. u synovitid)

AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

SYSTÉMOVÉ

ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ

Řada onemocnění má intermediární charakter s postižením několika orgánů.

SYSTÉMOVÉ CHOROBY

- **Systémový lupus erythematosus (SLE)**
- **Revmatoidní artritida (RA)**
- **Dermatopolymyositida**
- **Sjögrenova choroba**
- **Systémová sklerodermie**
- **Smíšená choroba pojiva**
- **Antifosfolipidový syndrom**
- **Některé vaskulitidy**

ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ CHOROBY

- **Ulcerózní kolitida**
- **Crohnova choroba**
- **Celiakie**
- **Autoimunitní hepatitida (typ I, II, III)**
- **Primární biliární cirhóza**
- **Primární sklerozující cholangitida**
- **Inzulinentní DM**
- **Hashimotova thyreotidita**
- **Graves-Basedowova choroba**
- **Adisonova choroba**
- **Atrofická gastritida a perniciózní anémie**
- **Myasthenia gravis**
- **Periferní demyelinizační neuropatie**
- **Roztroušená skleróza**
- **Hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie**
- **Pemphigus**
- **a další**

Prevalence autoimunitních chorob

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

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

Diagnostika AIO obecně

Klinika

Nález autoprotilátek

Histologický nález

Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních chorob

- Poměrně často se setkáváme se stavem, kdy autoprotiátky protiátky 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!

Autoprotilátky - RF

- Revmatoidní faktory – rozpoznávají epitopy na Fc části molekuly IgG
- Immunopatologická zánětlivá reaktivita v kloubech
- Vytváření komplexů s autologními IgG, vazba na Fc fragment na makrofázích, tvorba prozánětlivých cytokinů – zánět
- Podobné stafylokokovému proteinu A

Antinukleární autoprotilátky

- Reagují a molekulovými terči přítomnými v jaderném aparátu buňky
- Výskyt u systémových nemocí
- Infekce EBV, CMV
- Výskyt roste asymptoticky s věkem
- Většinou imunofluorescenční stanovení na Hep-2 buňkách – buněčná linie odvozená od lidského karcinomu

ANA

- ENA extrahovatelné nukleární antigeny
 - jaderné struktury s vyšší molekulovou hmotností
 - SSA/Ro, SSB/La, Scl-1, histony, Jo-1, U-RNP
- protilátky proti dsDNA
- ssDNA
- Mitotický aparát
- Centromery

ANCA

- Antibodies against Neutrophil Cytoplasmic Antigens
- v průběhu aktivace granulocytů – translokace cytoplazmatických proteinů (MPO, PR-3) na povrch buňky
- Vzniklé protilátky zesilují poškozující zánět vedoucí k další degranulaci neutrofilů
- Wegenerova granulomatóza

Antifosfolipidové protilátky

- Vznikají při infekčním poškození vlastních tkání
 - odhalují se fosfolipidové struktury, které by byly normálně nedostupné – charakter autoAg
- Protilátky vznikají proti:
 - Kardiolypinu
 - Fosfatidylserinu
 - Etanolaminu
 - Kys fosfatidové
 - β 2 glykoprotienu

Antifosfolipidové protilátky

- Přítomny i u nemocných s virovými infekcemi (EBV, HSV)
- Bakteriální infekce – lues, lymfská borelióza, tuberkulóza

Laboratorní diagnostika autoimunitních chorob

- ***ELISA***
- ***NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE***
- ***IMMUNOBLOTTING***

Serologická diagnostika autoimunitních chorob

- Vnitřní stimulace imunitního systému
- V jejím důsledku vznikají autoprotiátky
- Jsou zaměřeny proti tělu vlastním tkáním
- Způsobují zánětlivou reakci
- Protilátky jsou zaměřeny proti:
 - Orgánům
 - Tkáním
 - Trombocytům

Klasifikace autoimunitních chorob

- Orgánově specifické:
Hashimotova choroba, Perniciózní anémie,
Addisonova choroba
- Přejídný typ:
Myastenia Gravis, Idiopatická leukémie,
Juvenilní Diabetes
- Systémová:
Lupus Erythematodus, Sklerodermie,
Rvmatoidní artritida

Patogenetické mechanismy autoimunity

- Pět fází:
- Fáze predispozice
- Iniciací lokální imunologické reaktivity
- Nekontrolovaná produkce autoreaktivních T- a B-lymfocytů spojená s vytvořením autoprotilátek
- Efektorová fáze
- Udržování choroby

Orgánově specifické autoimunitní choroby

- Autoimunitní onemocnění štítné žlázy:
- Autoprotilátky jsou zaměřeny proti Thyroglobulinu (TG), Thyroidní peroxidáze (TPO) a TSH receptoru (thyrotropin)
- Protilátky proti TSH receptoru – nahradí vazbu přirozeného ligandu – endokrinní buňky jsou abnormálně stimulovány – hyperthyreodismus

Hashimotova thyreoiditida

- **Orgánově specifická choroba**
- Chronická lymfocytární thyreoiditida – hypothyreóza, štítná žláza může být zvětšená
- Pomalý začátek, málo vyjádřená symptomatologie poruchy paměti a koncentrace, zimomřivost, mravenčení nohou a rukou, svalová slabost.

Gravesova-Basedowova choroba

Imunologie:

autoprotiátky proti receptoru pro TSH (TRAK, TSI) – v 80-90% +

autoprotiátky proti thyreoidální peroxidáze (anti TPO) – v 60-80% +

Biochemie: snížení TSH, zvýšení T3 a T4, v 15% případů izolované zvýšení T3!

Struma, oftalmopatie; zvýšení TK, tachykardie, fibrilace síní, zvýšené pocení, vypadávání vlasů, lomivé nehty

Gravesova-Basedowova choroba

- **Orgánově specifická choroba**
- Autoprotilátky proti štítné žláze
- Nejčastější manifestace je mezi 30 – 50 rokem, může se vyskytovat i adolescentů a osob nad 70 let, je 5x častější u žen.
- U mladších typická symptomatologie hyperthyreózy, u starších bývá apatie, adynamie, myopatie.
- Endokrinní oftalmopatie v 60%.
- Pretibiální edém ve 4%.
- Polyglandulární autoimunitní syndrom: vitiligo, atrofická gastritidy, adrenální insuficience, diabetes mellitus I. typu.
- Průběh je s remisemi a exacerbacemi.

Protilátky proti štítné žláze

- Protilátky proti TSH receptoru – nahradí vazbu přirozeného ligandu – endokrinní buňky jsou abnormálně stimulovány – hyperthyreodismus
- TPO protilátky: TPO – membránově vázaný enzym na povrchu folikulárních buněk štítné žlázy
- Vazba auto Ab TPO neinhibuje enzymatickou aktivitu TPO, ale je součástí poškozujícího zánětu

Prevalence protilátek proti štítné žláze

Onemocnění	TSH	T3	T4	Anti-TPO	Anti-TG	Anti – TSH-R
Hashimotova thyreoiditida	↑	(↓)	↓	60-90%	30-40%	0%
Graves- Basedowova choroba	↓	↑	↑	60-70%	10-20%	80-100%
Normální populace	-	-	-	5-15%	4-8%	0%

Stanovení autoproti látek: ELISA – metody

Autoimunitní gastritida (perniciózní anemie)

- **Orgánově specifická choroba**
- Deficience vitamínu B12 způsobená chronickou autoimunitní gastritidou (intrinsic factor)
- anemie (megaloblastová), neurologické příznaky
- protilátky proti parietálním buňkám žaludku podporují diagnózu - imunofluorescenčně
- asociace s jinými autoimunitními chorobami

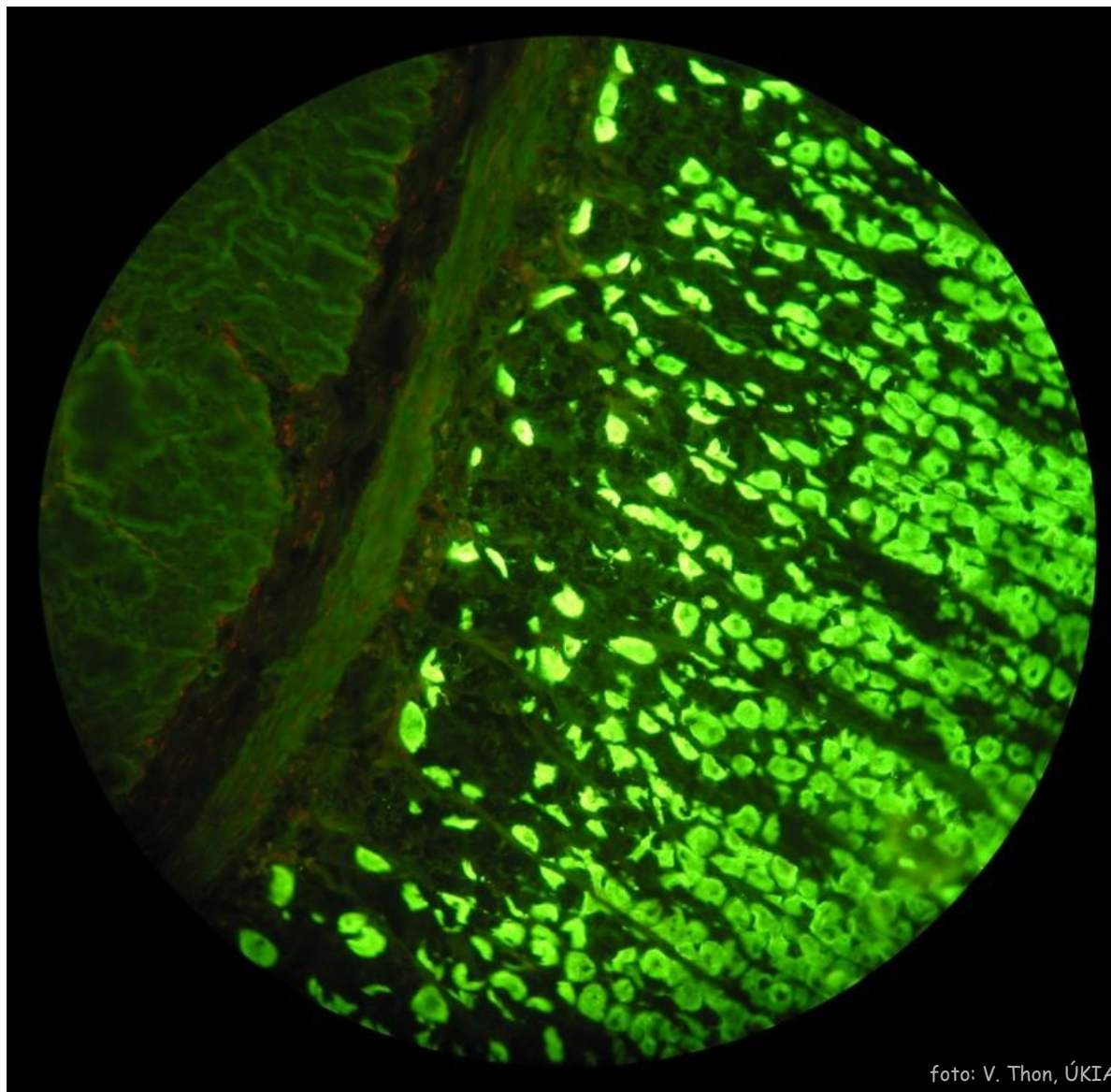
Perniciózní anémie

- Způsobená deficiencí vitamínu B-12
- Jako důsledek autoimunitní gastritidy
- Charakterizovaná přítomností autoprotilátek proti parietálním buňkám žaludku – více než 90% nemocných
- Ab proti Intrinsic faktoru (glykoprotein nutný pro absorpci vitamínu B12)
- Vazba autoprotilátek vede k destrukci a ztrátě parietálních buněk nebo Ab v žaludeční šťávě blokuje vazebné místo pro Intrinsic faktor
- Vitamín B12 je nutný pro replikaci DNA -účastní se **přeměny methyl-THF (tetra hydrofolát) na THF za současné tvorby methioninu** (důležitý pro syntézu cholinu) z homocysteinu
- nejvíce jsou postiženy tkáně s rychlou proliferační aktivitou – kostní dřeň a trávicí trakt

Perniciózní anémie

- Pozitivita anti- GPC
- Odlišení od jiných megaloblastických anémií
- Výskyt u atrofické gastritidy – 60%
- Dále u vředových a jaterních chorob
- Výskyt i u zdravé populace – až 16% nad 60 let, zejména u žen
- Stanovení Imunofluorescence na substrátu LKS (Liver Kidney Stomach)

anti-GPC, žaludek



Autoimunitní imunopatologická poškození ledvin

- Rozdělujeme na primární a sekundární:
- Primární nebo též idiopatické, nemoc je vázána pouze na ledviny
 - IgA nefropatie u žen, membranózní nefropatie, idiopatický nefrotický syndrom, postinfekční glomerulonefritida
- Sekundární – ledviny jsou jednou z postižených orgánů
 - Bazální membrána glomerulů, vaskulitidy malých cév, systémový lupus, Wegenerova granulomatóza, Goodpasterův syndrom a kryoglobulinémie

Granulomatózní zánět

- Chronický zánět s přítomností specifické granulační tkáně
- Vzniká reakcí makrofágů na cizorodý materiál, který nedovedou odstranit (fagocytovat)
- T-lymfocyty stimulují tyto makrofágy k proměně v epiteloidní a obrovské mnohojaderné buňky

Glomerulonefritida

- Zánětlivé onemocnění glomerulů podmíněné imunologickými procesy

Rychle progredující glomerulonefritidy

- Typ I = antirenální s přítomností protilátek proti GBM – protilátky rychle destruují stěnu kapilár glomerulů
- Typ II = imunokomplexový – vysoká koncentrace imunokomplexů
- Typ III = paucinní- autoprotiátky lysozomálním enzymům neutrofiů – stimulace neutrofilů k produkci kyslíkových radikálů a sekreci lysozomálních enzymů vedoucí k poškození imunitní tkáně bez vzniku imunokomplexů

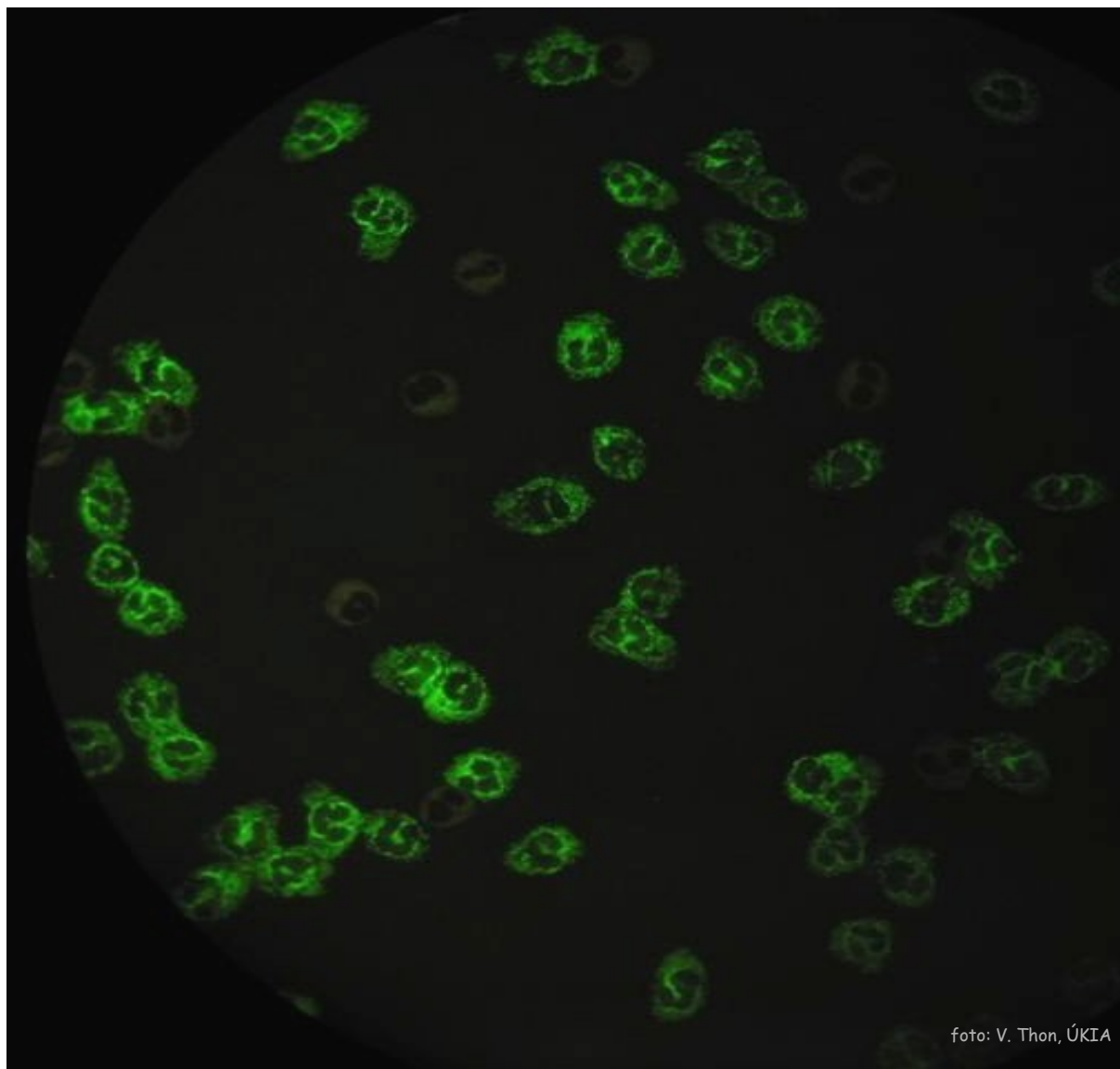
Protilátky proti bazální membráně glomerulů

- Goodpasterův syndrom, ostatní formy rychle progredující glomerulonefritidy
- U náhlých renálních selhání
- Metoda ELISA

Wegenerova granulomatóza

- Nekrotizující vaskulitida malých cév postihující:
- Dýchací ústrojí tvorbou granulomů
- Ledviny nekrotizující glomerulonefritidou
- Přítomny c ANCA protilátky (proteinkináza 3) – pozitivita ustupuje se snižující se aktivitou choroby
- Stanovení IF, ELISA

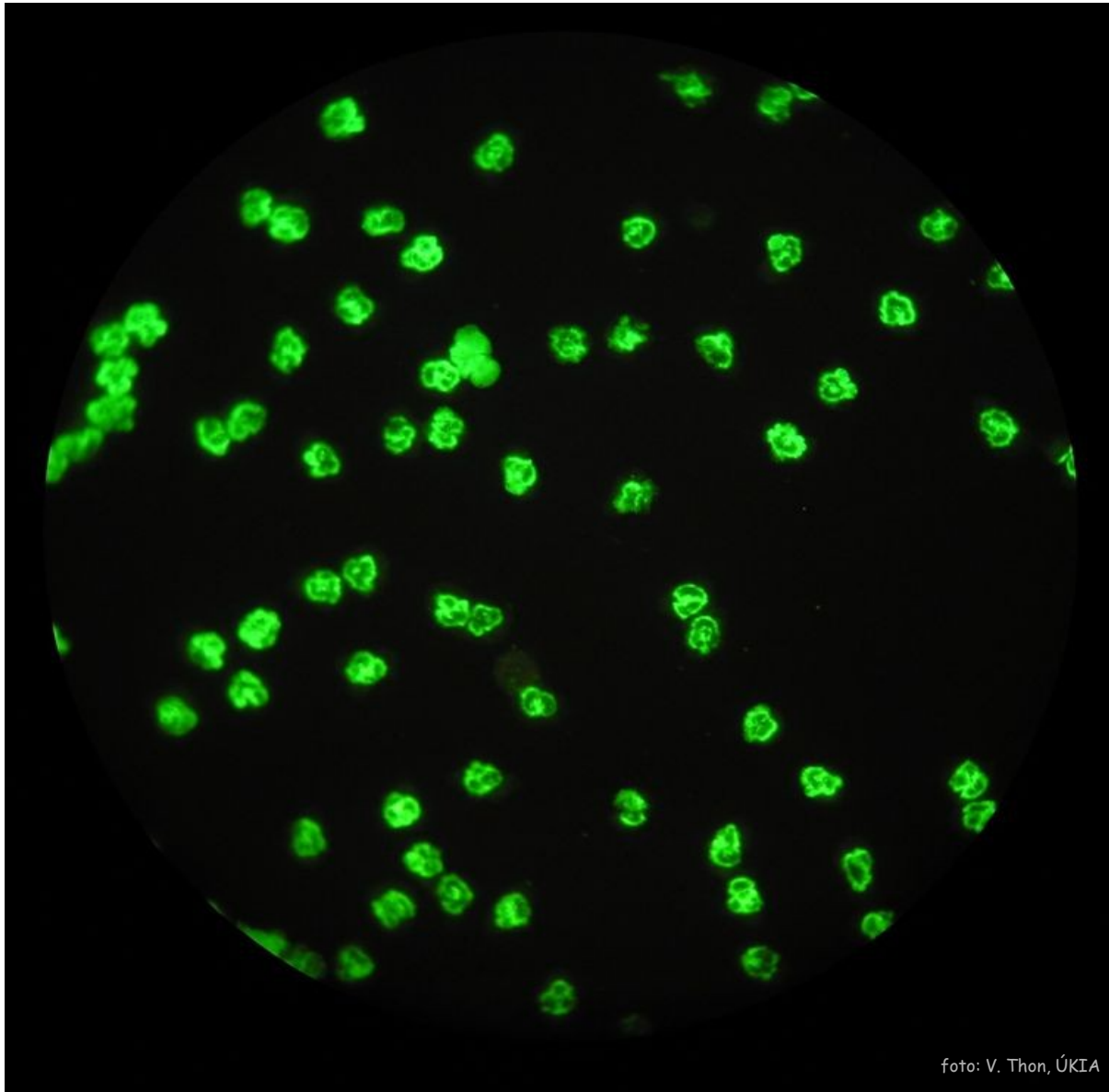
c - ANCA



p-ANCA

- pozitivita protilátky proti myeloperoxidáze je typická pro mikroskopickou polyangiitidu, různé druhy glomerulonefritid (nekrotizující glomerulonefritida, progredující glomerulonefritida), syndrom Churga-Straussové, Goodpasteurovův syndrom, nespecifické střevní záněty, SLE a jiné autoimunitní choroby
- Stanovení IF, ELISA – pl. proti MPO

p-ANCA



n-ANCA

- Taky a- ANCA, x- ANCA
- – způsobené především pozitivitou protilátek proti BPI, výskyt u pacientů s cystickou fibrózou, dále u zánětlivých komplikací způsobených Gram-negativními bakteriemi, u nespecifických střevních zánětů (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) a u jaterních autoimunitních onemocnění (primární biliární cirhóza, primární sklerotizující cholangitida)

Anti-fosfolipidový syndrom

- Klinický projev hyperkoagulačního stavu – trombóza cév, a/nebo komplikace gravidity
- Spojen s přítomností antifosfolipidových protilátek
- Klinická manifestace
 - Hluboká žilní trombóza
 - Ischemická cévní mozková příhoda
- V důsledku tromboembolismu velkých cév nebo mikroangiopatie však může dojít k postižení různých orgánů a systémů, a tedy k pestré symptomatologii

Laboratorní diagnostika

- založena na opakovaném průkazu antifosfolipidových protilátek.
- testy imunoenzymatické (k průkazu tzv. antikardiolipinových protilátek a protilátek proti beta2-glykoproteinu I),
- testy koagulační (k průkazu tzv. lupusového antikoagulancia).

Lupus antikoagulans LA

- Není specifický, přímo detekovatelný analyt, ale zvláštní laboratorní fenomén kterým se vyznačují APA, které interferují in vitro s koagulačními testy, závislými na fosfolipidech.
- Dochází ke kompetici s koagulačními faktory o negativně nabitě fosfolipidy, které fungují jako katalytický povrch pro koagulační reakce.
- Výsledkem je prodloužení výsledných časů v příslušných koagulačních testech.
- LA se tedy in vitro chová jako inhibitor koagulace, není však zaměřen proti specifickému koagulačnímu faktoru.
- Označení „antikoagulans“ je zavádějící i z klinického hlediska, může budit obavy z krvácivé diatézy, in vivo je však LA spojen naopak s tromboembolickými příhodami.

Anti-fosfolipidové protilátky

- Fosfolipidy nevyvolávají samy o sobě tvorbu anti-fosfolipidových protilátek
- Musí se vázat na β 2 glykoprotein-1, nebo další nosičské proteiny
- Po navázání se změní konformační struktura β 2 glykoproteinu-1 – objeví se imunodominantní epitopy na které se anti-fosfolipidové protilátky váží

Vyšetření anti-fosfolipidových protilátek (APLA, APA)

- anti-kardiolipin screen (ACLA) – IgM, IgG, IgA autoprottilátky proti kardiolipinu
 - Stanovení IgM protilátek je vhodným indikátorem pro počínající autoimunitní onemocnění, IgG protilátky se vyskytují u progresivních stádií. Stanovení IgA protilátek má zřejmě větší význam u trombózy a ztráty plodu.
- anti- β 2-glykoprotein IgM, IgG –
 - Titr protilátek IgG dobře odpovídá klinickému stavu pacienta s trombózou, tromboembolismem a opakovanými ztrátami plodu. Protilátky ve třídě IgM mají výrazný vztah k trombóze a trombocytopenii.
- anti-fosfatidyl inositol IgM, IgG
- anti-fosfatidyl serin IgM, IgG

REVMATOIDNÍ ARTHRITIDA

- **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

Citrulinované peptidy

- Citrulín
 nestandardní aminokyselina, která není inkorporována do proteinů během translace.
- vytvářena posttranslační modifikací (deiminací) argininu v proteinu pomocí enzymu, který se nazývá peptidylarginin deamináza (PAD).
- Biochemickým výsledkem tohoto procesu je konverze pozitivně nabitých argininů do polárních ale nenabitých citrulinů.
- Tyto změny v proteinu jsou zodpovědné za jeho nově získanou antigenicitu.

Peptidylarginin deamináza (PAD)

- za normálních okolností přítomna intracelulárně ve formě inaktivního enzymu.
- Při zvýšené koncentraci extracelulárního Ca^{2+} (při odumírání buňky, při poškození buněčné membrány) dojde k jeho aktivaci.
- Aktivovaný PAD přeměňuje arginin na citrulin v různých proteinech (fibrin, vimentin, histony).
- Citrulinované proteiny jsou pak zpracovány imunitním systémem a u vnímavé osoby dojde za vhodných podmínek k tvorbě protilátek proti citrulinovaným peptidům.

Anti- CCP

- Anti-CCP protilátky jsou tvořeny především v izotypu IgG. Hlavní podtřídou je IgG1, asi čtvrtina sér obsahuje také IgG4. IgG2 a IgG3 jsou vzácné
- Citrulinované peptidy mají vysokou specifitu a senzitivitu pro diagnostiku revmatoidní artritidy a identifikují závažnější formy s destruktivním průběhem. V malém procentu se pozitivita vyskytuje u nemocných se SLE, Sjörgenovým syndromem a polyartikulární erozivní formou psoritické artritidy.
- Kombinace revmatoidního faktoru RF s anti - CCP protilátkami potom zvyšuje jistotu diagnosy RA až na 97%.
- ELISA

Diabetes mellitus I.typu

- Způsoben autoimunní destrukcí beta-buněk pankreatu.
- Ještě před nástupem klinických příznaků se vyskytují protilátky proti GAD (dekarboxyláza kyseliny glutamové), IA2 (proti tyrozinofosfatáze), IAA (proti insulinu) nebo ICA (proti ostrůvkům pankreatu).
- ELISA

Diabetes mellitus I. Typu - Diagnostika

- Anti GAD je protilátka proti dekarboxyláze kyseliny glutamové a patří do skupiny protilátek proti Langerhansovým ostrůvkům pankreatu.
- V okamžiku diagnózy diabetu je prevalence protilátek proti GAD 70 - 90 %.
- Protilátky IA-2 se vyskytují u vysokého procenta čerstvě diagnostikovaných pacientů a jsou markerem rychlé progresy inzulitidy .
- IA-2 jsou vysoce specifické pro diabetes a ve srovnání s anti-GAD protilátkami se jen vzácně vyskytují u jiných autoimunních chorob

Diabetes mellitus I. Typu - Diagnostika

- stanovení kombinace ICA + anti-GAD + anti-IA2 vede k závěru o autoimunním původu diabetu u 95 % případů.
- V rizikové populaci výskyt těchto protilátek předpovídá na 70 - 90 % riziko vzniku diabetu během následujících pěti let (predikce vzniku diabetu).

Autoimunitní onemocnění jater

- Autoimunitní hepatitida
- Primární biliární cirhóza
- Progresivní sklerotizující cholangitida

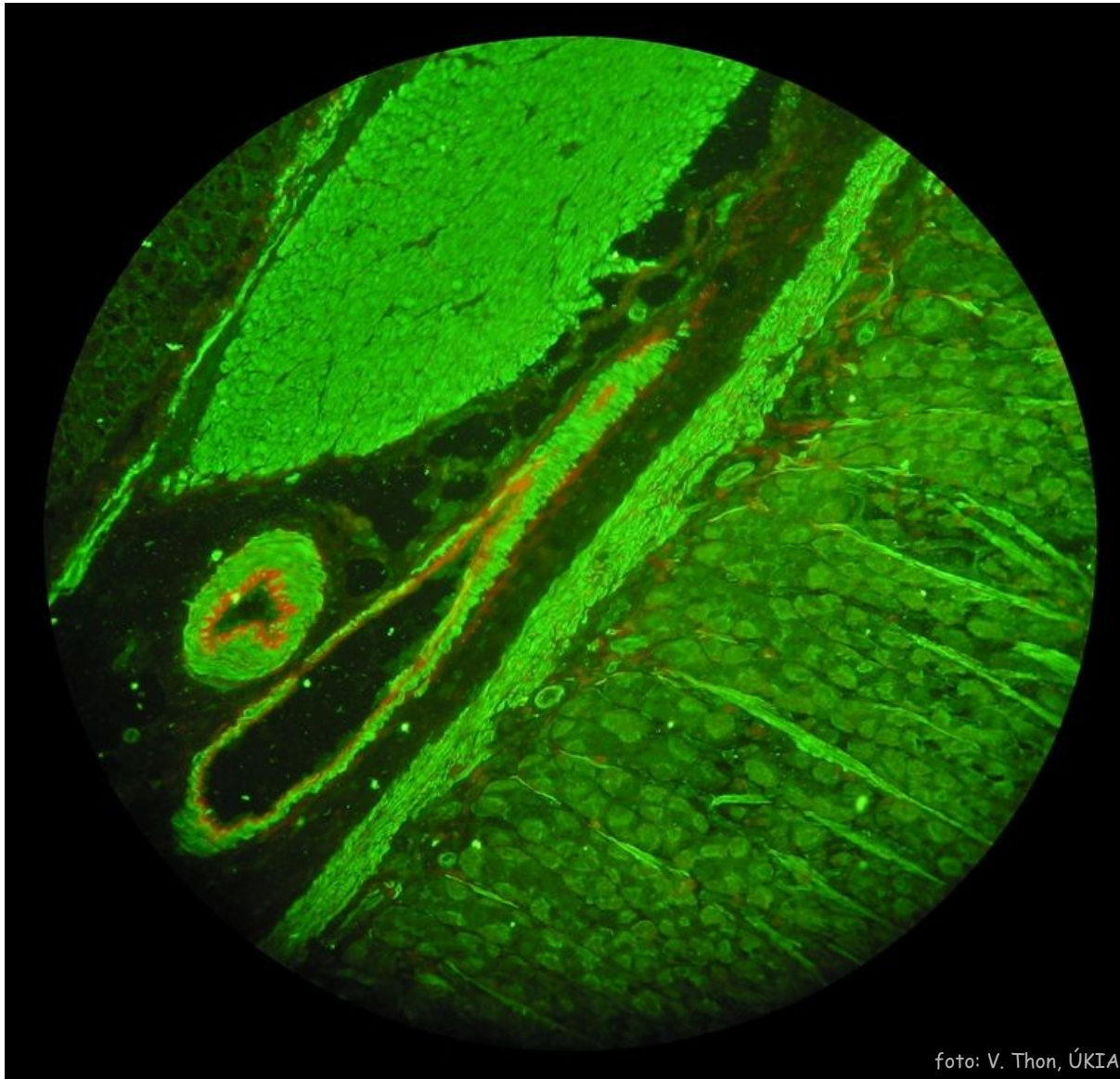
Autoimunitní hepatitida

- Dělí se dle výskytu protilátek na tři typy:
- AH1 – typická přítomnost protilátek proti hladkému svalu (ASMA), a/nebo přítomnost ANA protilátek
- 80-90% pacientů – perinukleární protilátky proti cytoplazmě neutrofilů
- Třetina pacientů – pl. proti dsDNA

ASMA, žaludek



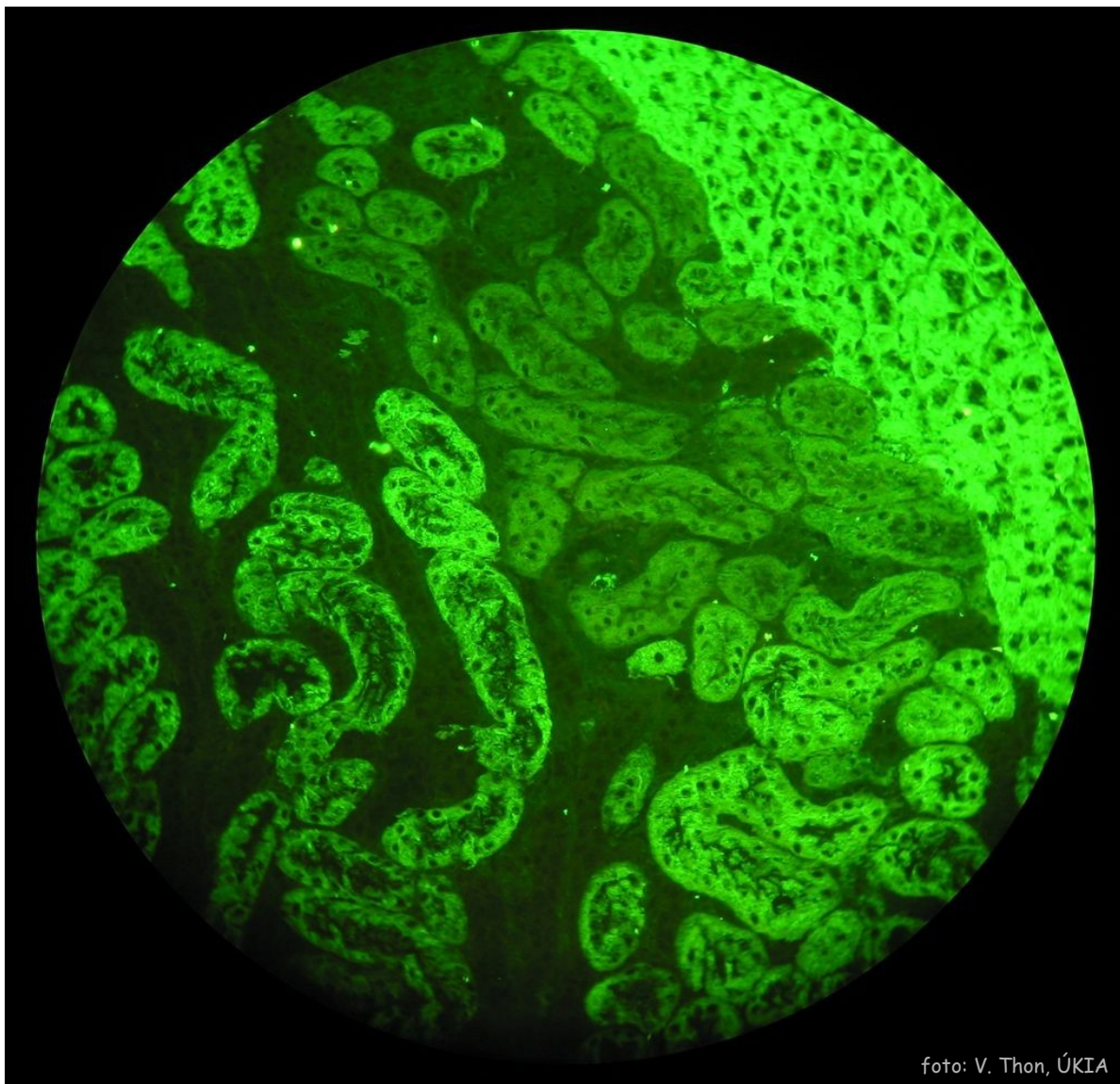
ASMA, žaludek



Autoimunitní hepatitida typu II.

- protilátky proti mikrosomům jater a ledvin (LKM-1) a/nebo protilátek proti jaternímu cytosolu (LC-1)
- podtyp IIa je autoimunitního původu, je často nacházen u mladých žen s hypergamaglobulinemií, nachází se u něj vysoký titr anti-LKM1 a dobře odpovídá na léčbu kortikosteroidy
- podtyp IIb se vyskytuje také u mužů, je spojen s infekcí virem hepatitidy C, protilátky anti-LKM1 jsou přítomny v nízkém titru a onemocnění příznivě reaguje na podávání interferonu
- klinicky závažnější průběh než AIH1, častěji se vyskytuje fulminantní průběh a progresse do jaterní cirhózy

anti LKM, ledvina, játra



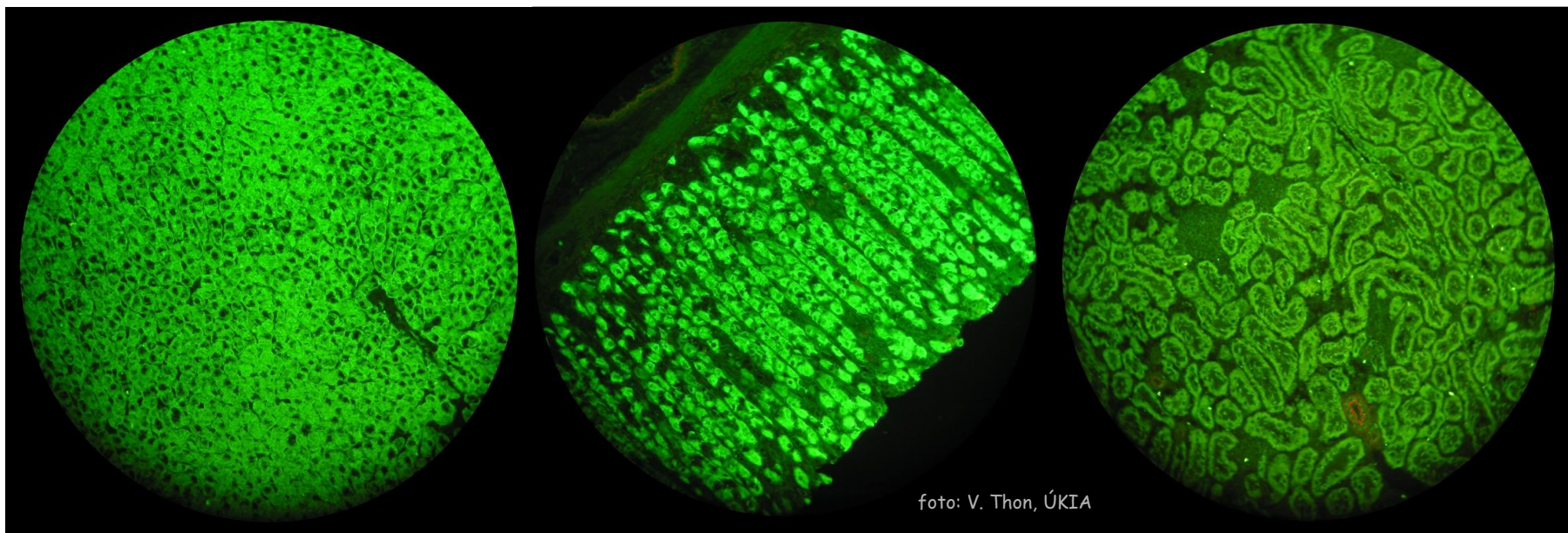
Autoimunitní hepatitida typu III.

- Průkaz protilátek proti tzv. solubilnímu jaternímu antigenu (anti-SLA).
- Dle současných názorů se jedná pouze o variantu AIH 1.typu.

Primární biliární cirhóza (PBC)

- chronické onemocnění jater charakterizované postižením intrahepatálních žlučovodů a cholestázou
- průkaz antimitochondriálních autoprotilátek (AMA - IF), u více než 95% pacientů s PBC
- ANA - IF - četné jaderné tečky (sp100) a póry v jaderné membráně (gp210)
- významné zejména u AMA negativních pacientů a ukazuje na horší prognózu onemocnění

AMA



játra

žaludek

ledvina

Progresivní sklerotizující cholangitida (PSC)

- chronický progresivní zánět žlučvodů s fibrózou a zúžením vývodných žlučových cest
- Výskyt- nejčastěji u mužů pod 45. rokem věku
- Atypická p-ANCA
- Souvislost s nespecifickými střevními záněty (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida), které se vyskytují u více než 50% pacientů s PSC.

Autoprotilátky u autoimunitních onemocnění jater

Onemocnění	ANA	AMA	ASMA	Anti-LKM	Anti-SLA	Anti-LC1	ANCA
AIH 1	+		+		+/-		+/-
AIH 2				+		+	+/-
AIH 3		+/-	+/-		+		+/-
PBC	+	+					
PSC							+

ANA, AMA, ASMA, ANCA – imunofluorescenčně
Zbytek ELISA

Protilátky proti mitochondriím (AMA)

- heterogenní skupina autoprotilátek namířeným proti antigenům vnější nebo vnitřní mitochondriální membrány.
- V současné době je popsáno devět tříd protilátek typu AMA (M1-M9)
- Nejčastější typ AMA2 – u 85-90% pacientů PBC
- Výskyt jednotlivých protilátek je charakteristický pro určitý typ onemocnění
- Jejich stanovení lze využít k diferenciální diagnostice různých hepatopatií.
- 20-30% pacientů s chronickou aktivní hepatitidou (CAH)
- 25% pacientů s kryptogenní cirhózou.
- Mohou se objevit rovněž u systémových onemocnění pojiva, syfilis, myokarditidy, polékového lupusu.

ASMA - protilátky

- Proti hladkému svalu
- Reagují s antigeny cytoskeletu, zejména s aktinem, vimentinem, desminem, tropomyosinem nebo tubulinem
- F-aktin (polymerizovaná forma G-aktinu) je cílový antigen asociovaný s autoimunitní hepatitidou. G-aktin bývá asociován s alkoholovou cirhózou.
- ASMA – IF se nachází i u systémových imunopatologických onemocnění, infekčních nemocí, zánětlivých střevních onemocnění, myokarditidy, primární biliární cirhózy a chronické aktivní hepatitidy.
- Rovněž malá část zdravé populace vykazuje přítomnost ASMA pl. (2%)

Protilátky proti mikrozomálnímu antigenu (LKM)

- LKM (liver-kidney microsomal antibodies) jsou protilátky proti mikrozomálnímu antigenu jater a ledvin.
- Vyskytují se u pacientů s různými typy autoimunitních hepatitid.
- Existují tři typy LKM protilátek, přičemž metoda IF neumožňuje jejich rozlišení.
 - LKM-1: autoimunitní hepatitida typu II a virová hepatitida C, cílový antigen je cytochrom monooxygenáza CYP450-II-D6.
 - LKM-2: protilátky se vyskytují u hepatitid indukovaných tienilovou kyselinou, cílovým antigenem je cytochrom CYP450-II-C9.
 - LKM-3: protilátky asociované s chronickou hepatitidou typu D (13%), méně často autoimunitní hepatitida typu II, cílový antigen je UDP-1 glukuronosyl transferasa.
- LKM protilátky u virových hepatitid mají nižší titer než u hepatitid autoimunitních.

Protilátky proti rozpustnému jaternímu /jaterní-pankreatickému antigen (SLA)

- Jedná se o protein (50 kDa) v cytosolu jaterních buněk, který je zahrnut do regulace biosyntézy proteinů.
- Je nejpřesnější diagnostický marker pro AIH, přestože prevalence protilátek je jen 30%, predikční hodnota je 100%

Protilátky proti cytosolovému jaternímu antigenu

- Antigenem je formiminotransferase-cyclodeaminase
- specifickými pro diagnostiku AIH
- ELISA

Nespecifické střevní záněty

- Druhým nejčastějším chronickým onemocněním po revmatoidní artritidě
- Crohnova choroba (CN) – postihuje celou trávicí trubici
- Ulcerózní kolitida – zánětový proces je omezen na sliniční vrstvu, případně submukózu tlustého střeva a rekta

Diagnostika

- **Vyšetření perinukleárních cytoplazmatických protilátek (pANCA - IF) a protilátek proti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) má význam pro diferenciální diagnostiku NSZ.**
- **Ulecerózní kolitida UC zvýšená pozitivita pANCA (70 %) než u CN (18 %).**
- **Crhnova nemoc (CN) zvýšená pozitivita ASCA protilátek u 81 % nemocných, kdežto u nemocných s UC pouze u 22 % (9).**
- **Význam těchto protilátek v klasifikaci přechodné kolitidy nebyl potvrzen, stejně tak se neukázalo významným stanovení hladiny neopterin**
- **V současné době žádný z imunologických ukazatelů není schopen určit ani pravděpodobný průběh nemoci, ani terapeutickou odpověď.**
- **ASCA protilátky – proti mananům kvasinky *Sach. cer.* – nejde o autoprottilátky, ale jsou pro Crohnovu chorobu typické - ELISA**

Celiakie -Definice

- **Céliakální sprue** (céliakie) je onemocnění spojené s permanentní intolerancí lepku (glutenu, resp. jeho složek); céliakie je označována jako gluten-senzitivní enteropathie
- Obiloviny obsahují zásobní proteiny (prolaminy), které se u pšenice označují termínem gliadiny

Etiopatogeneze céliakie

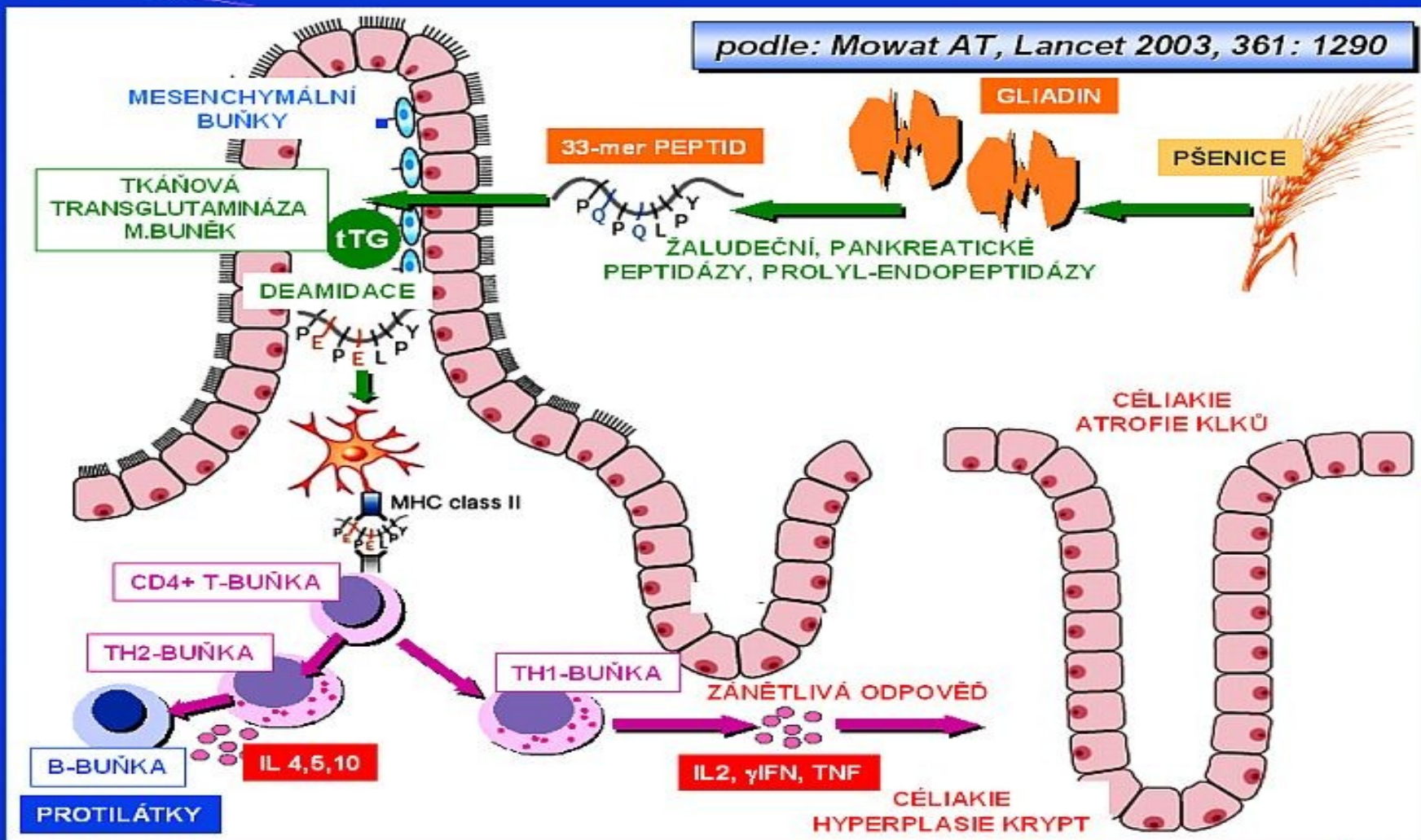
- Celiakie je onemocněním autoimunního charakteru s geneticky podmíněnou vazbou (HLA-DQ2/DQ8)
- více než 90 % všech postižených nachází určitá konstelace tzv. histokompatibilních antigenů (HLA II)
- ALE!! :25 % všech lidí ovšem tuto konstelaci HLA vlastní a asi 98 % z nich lepek snáší bez problémů

Etiopatogeneze céliakie

- Ponaučení : Multifaktoriální onemocnění
- Vědecké výzkumy se zaměřují na další genetické znaky, ale také na infekce, jako možné spolupůsobící faktory (lidský adenovirus)

Etiopatogeneze celiakie

podle: Mowat AT, Lancet 2003, 361: 1290



Klinický obraz

- **Aktivní forma CS** je charakterizována klinickou manifestací různé intenzity, pozitivitou protilátek a patologickým nálezem na sliznici tenkého střeva při stravě s lepkem.
- ***Gastrointestinální projevy:*** chronický průjem a neprospívání po zavedení lepku v potravě - pouze u cca 5 % dětí s CS
- recidivující bolesti břicha, nauzea, zvracení, meteorismus, váhové neprospívání, zácpa
- ***Extraintestinální projevy:***
 - časté: únavový stav, dermatitis herpetiformis (Duhring), hypoplázie zubní skloviny definitivního chrupu, osteopenie/osteoporóza, menší vzrůst, pubertas tarda, anémie neodpovídající na terapii
 - méně časté: hepatopatie, artritida, epilepsie s okcipitálními kalcifikacemi

Klinický obraz

- Další formy nejsou běžně diagnostikovány a tvoří téměř 80 % případů
- **Klinicky nemá** (tichá) **forma CS** je charakterizována přítomností protilátek, při enterobiopsii nalézáme charakteristické změny histologického obrazu céliakie. CS se sice klinicky nemanifestuje, ale celoživotní bezlepková dieta je plně indikována

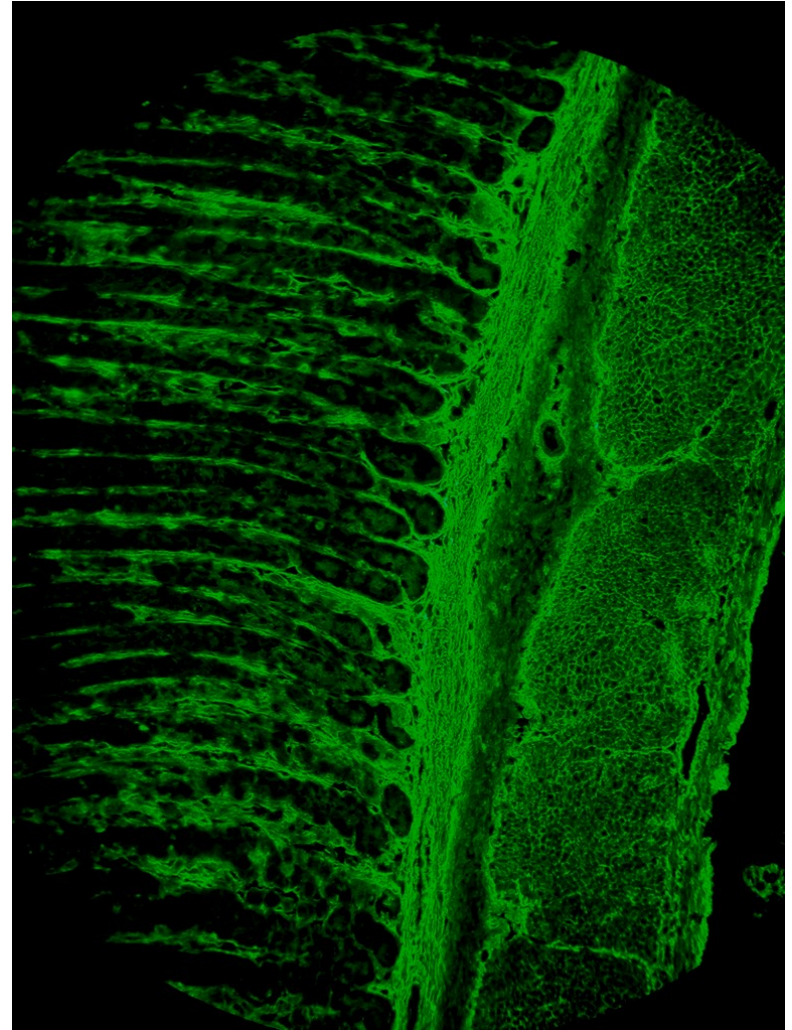
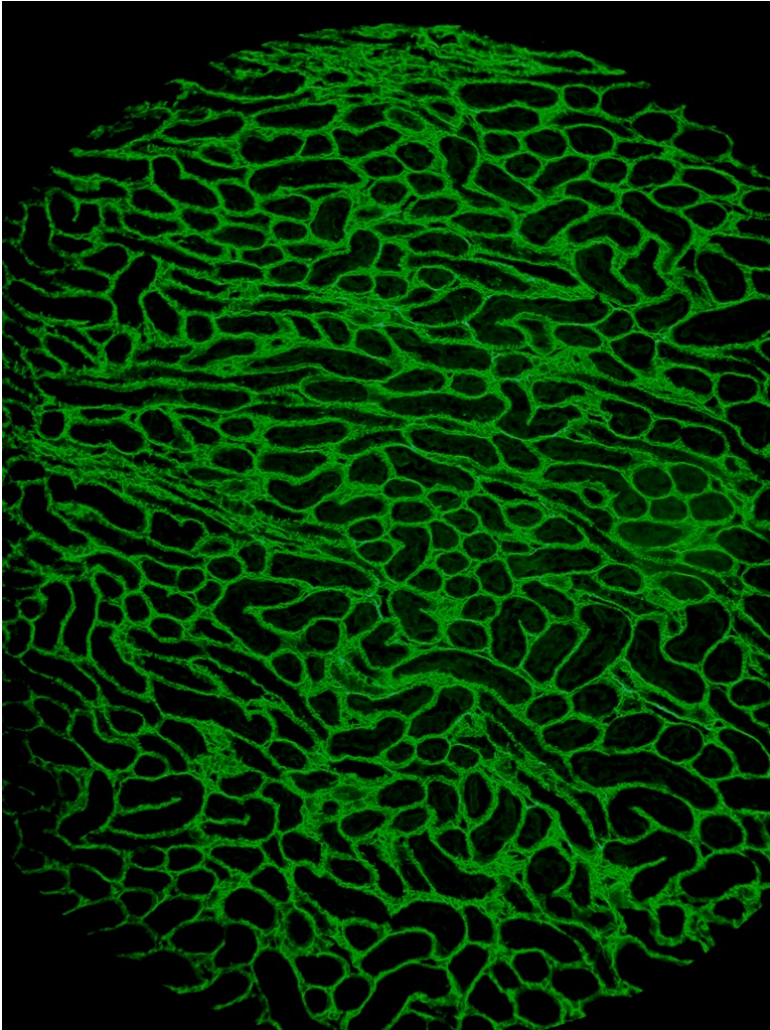
Klinický obraz

- **Latentní forma** je charakterizována pouze pozitivními sérologickými testy, při enterobiopsii je nalezena normální architektura sliznice

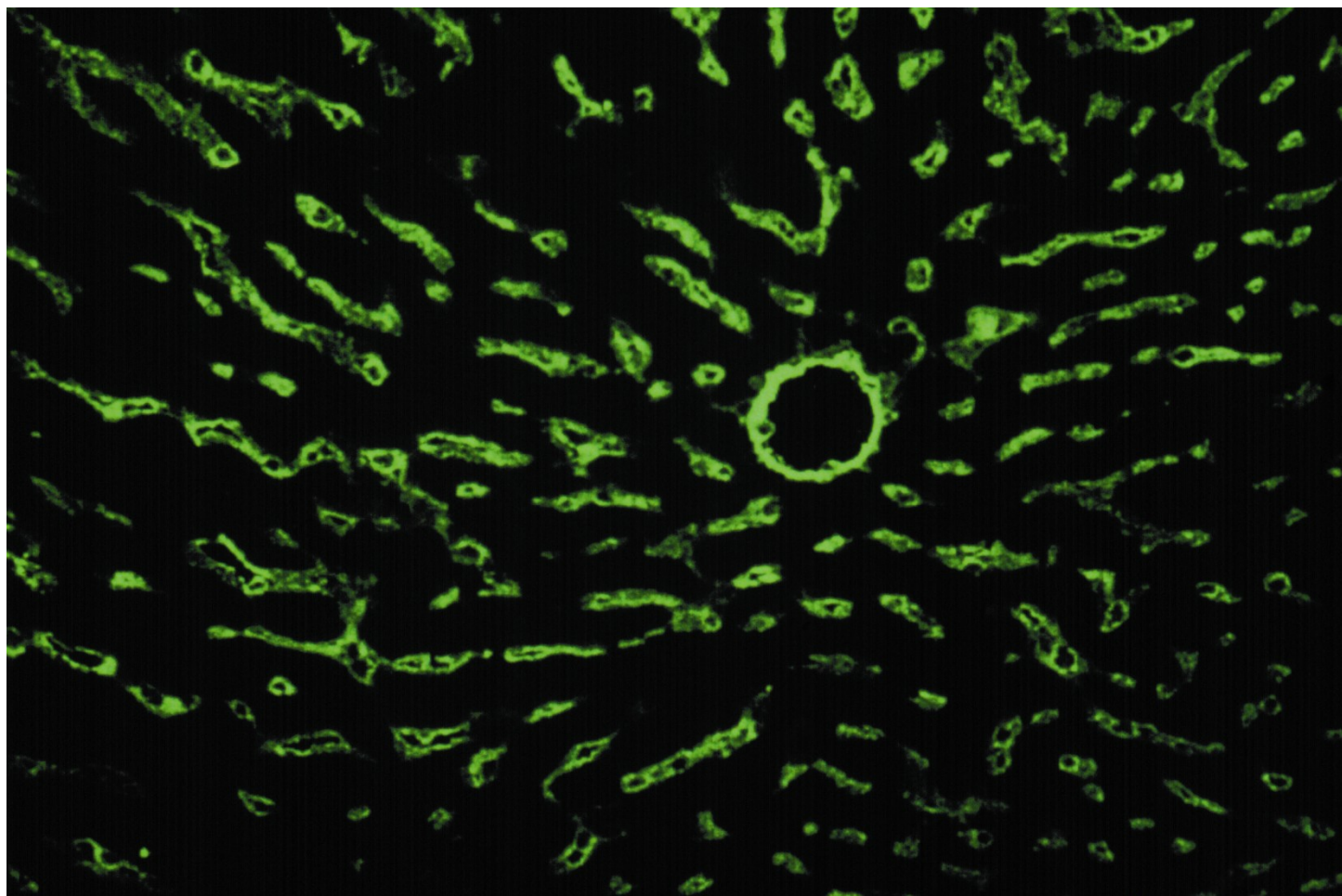
Diagnostika

- 1. anamnéza a klinické projevy
- 2. stanovení celkového IgA v séru a (event. i IgG) protilátek proti gliadinu anti -Gliadin) a endomyziu (EMA), popřípadě protilátky proti tkáňové transglutamináze (AtTGA).
- 3. histologický nález biopsie sliznice tenkého střeva u dítěte před nasazením bezlepkové diety
- 4. klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu
- 5. vyloučení jiných chorob napodobujících CS
- 6. Pro definitivní diagnózu je nejdůležitější pozitivní střevní biopsie s příznivou odpovědí na bezlepkovou dietu (s výjimkou dětí do 2 let věku).

anti RET, ledvina, žaludek



anti RET – typ Rs, játra



anti RET - játra

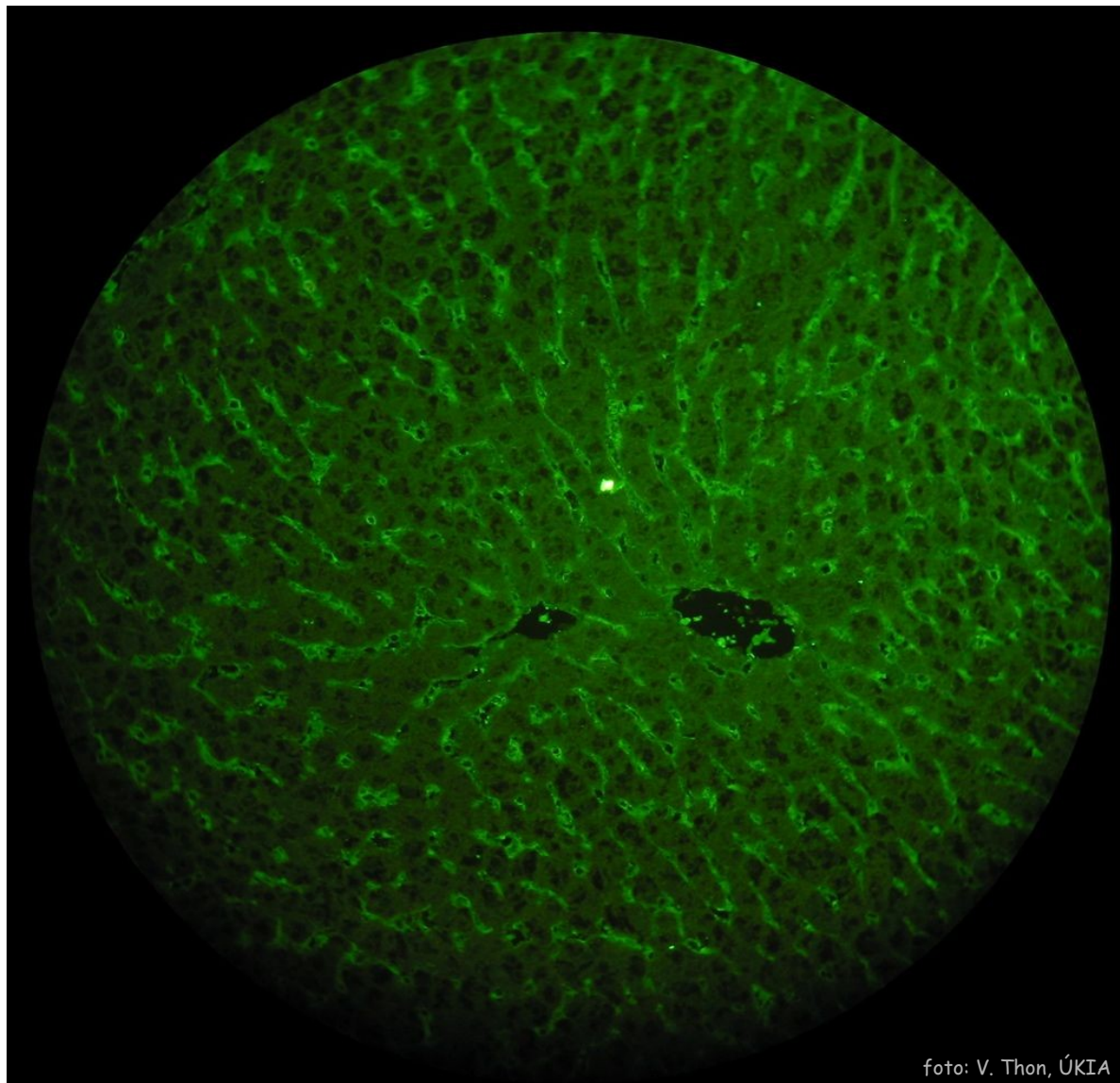


foto: V. Thon, ÚKIA

EMA, opičí jícen

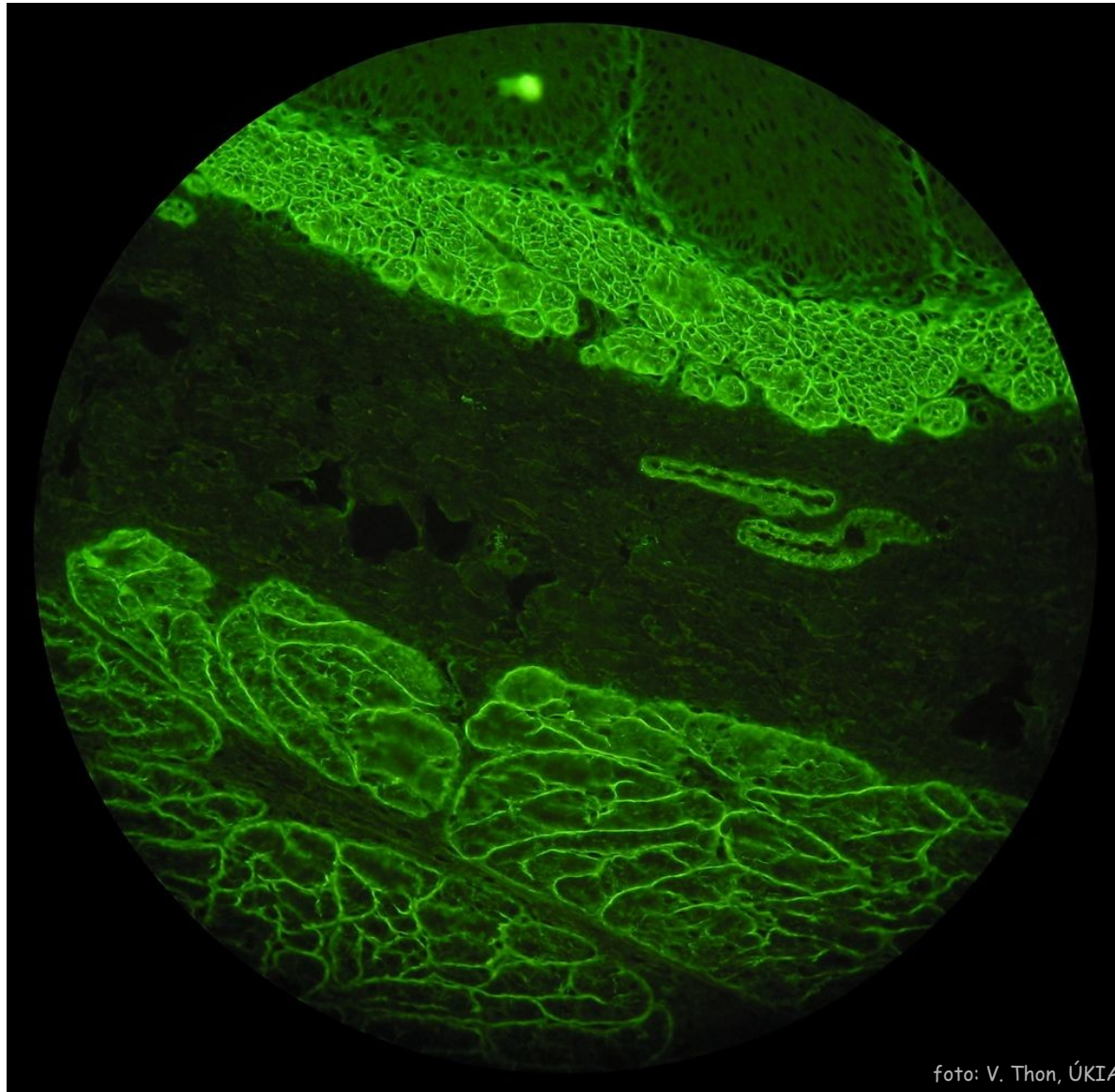
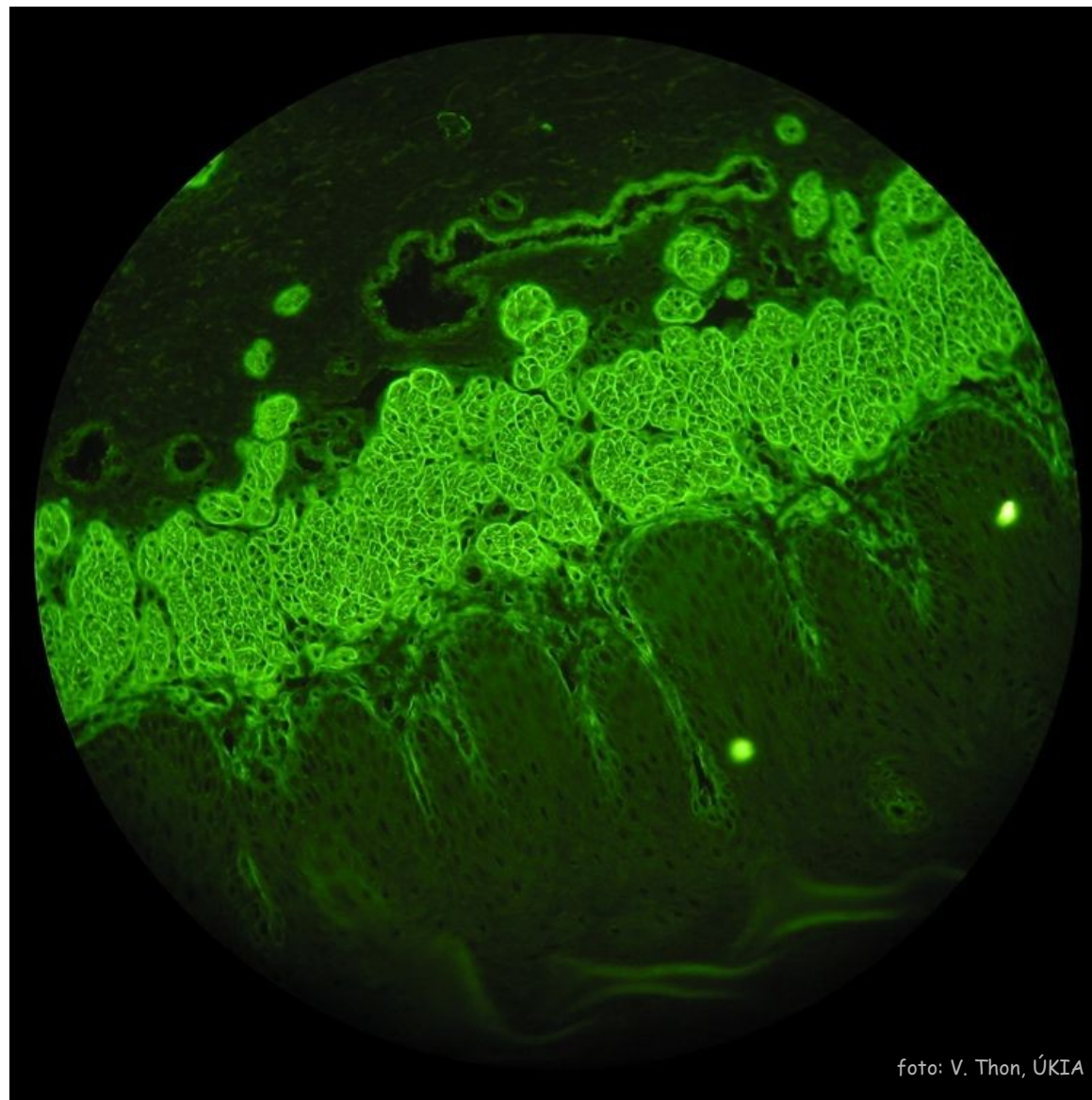


foto: V. Thon, ÚKIA

EMA, opičí jícen



Chyby při diagnóze

- 1. Nestanovení celkového IgA
- 2. Přítomnost Anti-Gliadinových neznamena vždy důkaz celiakie. Antigliadinové protilátky jsou spíše projevem zvýšené permeability stěny střevní pro bílkovinu a nemusí mít vztah k celiakii
- 3. Falešně negativní diagnóza – uvolnění diety bez přítomnosti symptomů neznamena vyléčení celiakie!

Rizika nepoznané a neléčené celiakie

- poruchy růstu, opožděná puberta
- pozdní menarche, častěji potraty
- u mužů hypogonadismus, oligospermie
- osteopatie
- epilepsie, deprese
- vysoké riziko vzniku maligního lymfomu.
- Po desetiletém trvání nemoci dochází ke vzniku malignit až v 15 % případů. U nemocných s celiakií je zvýšená incidence i nádorů mimo trávicí trakt

Léčba

- celoživotní bezlepková dieta - naprosté vyloučení pšenice, žita, ječmene a ovsa (o oves se vedou spory)
- konzumace i malého množství prolaminů vede ke změnám ve střevní sliznici
- při dodržování bezlepkové diety by mělo během prvních 6 měsíců dojít k poklesu protilátek k normě
- kontrola pacientů s CS - 1x ročně stanovení hladiny protilátek

Dědičnost

- Celiakie se dědí autozomálně dominantně s nekompletní penetrací.
- Výskyt u rodinných příslušníků 1. stupně je 8-18%, u jednovaječných dvojčat dosahuje přibližně 70%
- Prevalence v ČR: 1:250–300; častěji postiženy ženy

Smíšené onemocnění pojivové tkáně - MCTD (Mixed Connective Tissue Disease)

- Smíšené onemocnění pojiva je syndrom – soubor příznaků, charakteristický pro danou nemoc – u kterého se vyskytují příznaky lupusu (SLE), systémové sklerodermie (SSc), polymyositidy (PM) a revmatoidní artritidy (RA).
- Onemocnění poprvé popsal v roce 1972 Gordon Sharp (po něm je onemocnění pojmenované Sharpův syndrom) ;)
- Přítomny jsou ANA protilátky, vysoké titry protilátek proti nukleárnímu ribonukleoproteinu senzitivnímu vůči ribonukleáze (značí se U1RNP). U některých pacientů tyto protilátky přetrvávají, u některých vymizí.

SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES

- Chronické zánětlivé **systemové onemocnění** s poruchou regulace imunity
 - nadměrné ukládání imunokomplexů do tkání
- Klinický obraz
 - **klouby a svaly** – polyarthralgie, arthritis
 - **Kůže** – motýlový exantém, erytémy, urtika, vitiligo, alopecie, ulcerace sliznic
 - **Ledviny** – lupus nefritida
 - **Plíce** – lupusová pneumonitis
 - **Mozek** – migréna, deprese, psychóza
 - **Játra** - hepatitidy
 - **Srdce** – ztluštění chlopní, myokarditis

Systemový lupus erythematoses

- Prevalence 1: 4000
- Poměr ženy: muži je 10:1
- Typická začátek mezi 20-40 let
- 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 Erythematosus (SLE)

- chronické systémové autoimunitní onemocnění pojivové tkáně
- nejčastěji postihuje ženy a dívky v plodném věku (15- 45)
- imunitní systém napadá buňky těla a tkáně → zánět
- jedná se o III. typ hypersenzitivní reakce

HISTORIE ROZPOZNANÍ SLE

lupus (lat.)- vlk
Erythematosus (řec.) – červený

→ lékaři si mysleli, že vyrážka je následek vlčího kousnutí →
„vlčí tvář“

12.st- lékař Rogerius - termín *lupus* pro vyrážku

1872 – M. Kaposi – popsal systémové projevy

1948 – objevení LE buněk

Příčiny vzniku SLE

- neexistuje žádná konkrétní příčina
- předpokládá se součinnost 2 mechanismů :

1) Genetika (vrozené RF)

- nejdůležitější geny jsou umístěné v HLA oblasti na 6.chromozomu
- především HLA třídy I. a II. mohou zvýšit riziko vzniku
- asociace s alelickou formou HLA DR3 (RR 3,7)

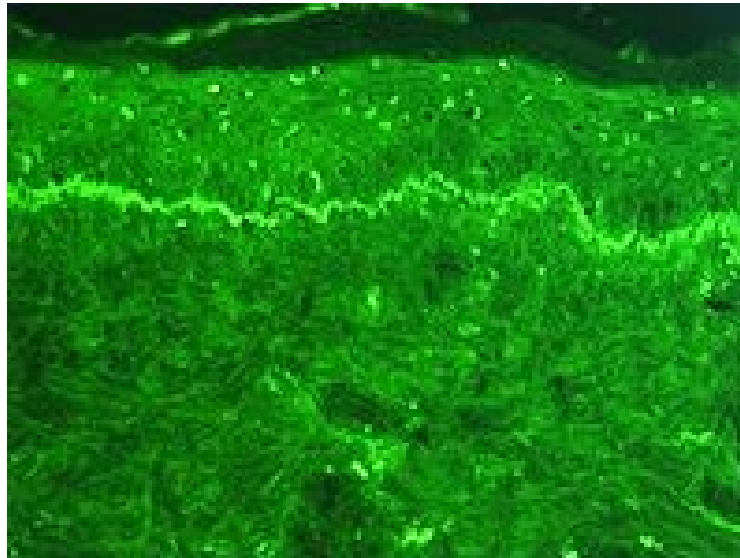
Příčiny vzniku SLE

2) Živ. prostředí

- některé léky - např. antibiotika, antidepresiva
- extrémní stres
- expozice UV záření (mění strukturu DNA → tvorba protilátek)
- infekce
- pohl. hormony – zejm. estrogen → 10x ↑ četnost' u

→ Imunitní systém produkuje protilátky proti sobě

- tzv. antinukleární protilátky (ANA) – starší název antinukleární faktor (ANF)- zejm. proti bílkovinným komponentám
 - nejčastěji proti dvouvláknové (ds) DNA, histonomu a tzv.extrahovaným nukleárním antigenům
 - důkaz protilátek anti-dsDNA je pre SLE specifický
- ojediněle můžeme nalézt pacienty ANA negativní
- ANA se dokazují nepřímou imunofluorescencí



Příčiny onemocnění - genetické

- Běžnější v černošské a žluté rase než v bílé rasy
- Asociován s přítomností molekul HLA-DR2 a – DR3
- Alely kódující složky komplementu C4, C1q, C1r a C1s
- Odlišné izoformy Fc receptorů

Příčiny vzniku SLE – abnormální průběh apoptózy

- V krvi nemocných - nukleosomy – základní jednotka chromatinu uvolňovaná po rozštěpení řetězce DNA v průběhu apoptózy
- Nukleosom se sestává z jádra složeného z dimerů histonů H2A, H2B, H3A4. Okolo nich je ovinuta dvošroubovicová DNA , proti které vznikají autoantilátky
- V apoptotických těliscích jsou dále přítomny jaderné nebo cytoplazmatické ribonukleoproteiny: SSA/Ro, SSB/La a sRNP

Příčiny vzniku LSE – poruchy v apoptóze

1. Apoptóza se zvyšuje u monocytů a keratinocytů
2. Zvýšená exprese Fas u B- a T-lymfocytů
3. Při apoptóze záleží, které buňky se uplatňují při odstraňování apoptotických buněk z těla:
 - TBM's (Tingible body macrophages) – velké fagocytární buňky v germinálních centrech sekundárních lymf. uzlin
 - - pohlcují B-buňky zničené apoptózou
 - Dendritické buňky - endocytózou pohlcují antigenní materiál - aktivace T-lymfocytů
 - → tento pohlcený materiál porušuje toleranci mezi B a T-lymf
 - Navíc přítomen ve zvýšené koncentraci TNF α

Příčiny vzniku SLE

- monocyty mají sníženou expresi CD44 (degradace apoptotických buněk)
- složky komplementu, CRP, glykoproteiny
→ důležité pro fagocytózu- chybí, buď jsou ↓ anebo neefektivní
- progresse apoptózy vede k nekróze buněk
- takto odumřelé buňky působí jako autoantigeny a navozují maturaci dendritických buněk

Autoimunita je způsobená zvýšenou expozicí nukleárních autoantigenů nebo sekundárně nekrotizujícími buňkami.

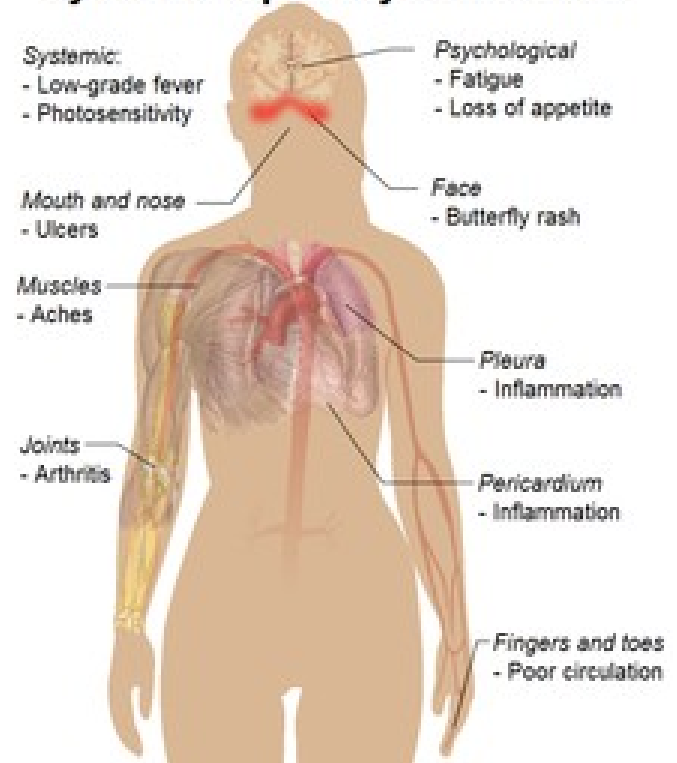
Příčiny vzniku SLE – abnormální průběh apoptózy

- Pl. proti dsDNA- podílejí se na patogenezi SLE – ukládají se v glomerulech , splu s pl. Proti bazální membráně glomerulů vyvolávají nefritidu
- – u 70% nemocných SLE
- Sm (anti Smith protilátky) antigen je tvořen proteiny U2, U4 a U5, které jsou součástí malých jaderných ribonukleoproteinů (snRNP – small nuclear ribonucleoprotein).
- - významná pro stanovení diagnózy SLE – u 25% nemocných

SYMPTOMY

- SLE je choroba známa jako tzv. „the great imitator“
- rozlišuje se tzv. diferenciální diagnostikou
- společné počáteční a chronické příznaky:
 - horečka
 - malátnost
 - únava
 - bolest kloubů a svalů
 - ztráta chuti k jídlu, hubnutí

Most common symptoms of Systemic lupus erythematosus



SYMPTOMY

1) Dermatologické

- *Motýlí exantém (butterfly rash)*
- červené, šupinaté skvrny na kůži
- alopecie
- ústní, nosní, vaginální vředy
- Raynaudův syndrom
- zvýšená fotosenzitivita

2) Muskuloskeletální

- bolest kloubů – malé klouby ruky a zápěstí
- bolest svalů - víc jak 90% pacientů
- ↑ riziko osteoartikulární tuberkulózy

3) Hematologické

- anémie – 50% případů
- leukopenie, lymfopenie, trombocytopenie
- hypocomplementemia- deficit C3, C4
- antikardiolipinové protilátky – falešně poz. na syfilis !!!



4) Srdeční

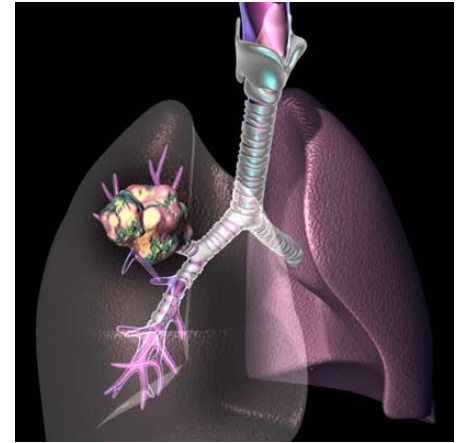
- záněty – perikarditídy, endokarditídy,...
- ateroskleróza – rapidnejší progresse

5) Plicní

- pleuritis – pleurální výpotek
- lupus pneumonitis

6) Renální

- hematúrie, proteinúrie
- lupus nephritis – glomerulonephritida
- způsobená ukládáním imunokomplexů v baz.membráně



7) Neuropsychiatrické

- v USA 19 syndromů u SLE
- bolest hlavy, kognitivna dysfunkce, poruchy nálady
- cerebrovaskulární onemocnění, záchvaty

Diagnostika

- základní sérologické testy:

1. ANA (antinukleární protilátky)

a) anti-Smith

b) anti-dsDNA – specifické pro SLE

- přítomné v 70% případů

c) anti-histonové protilátky - specifické pro drug-induced lupus

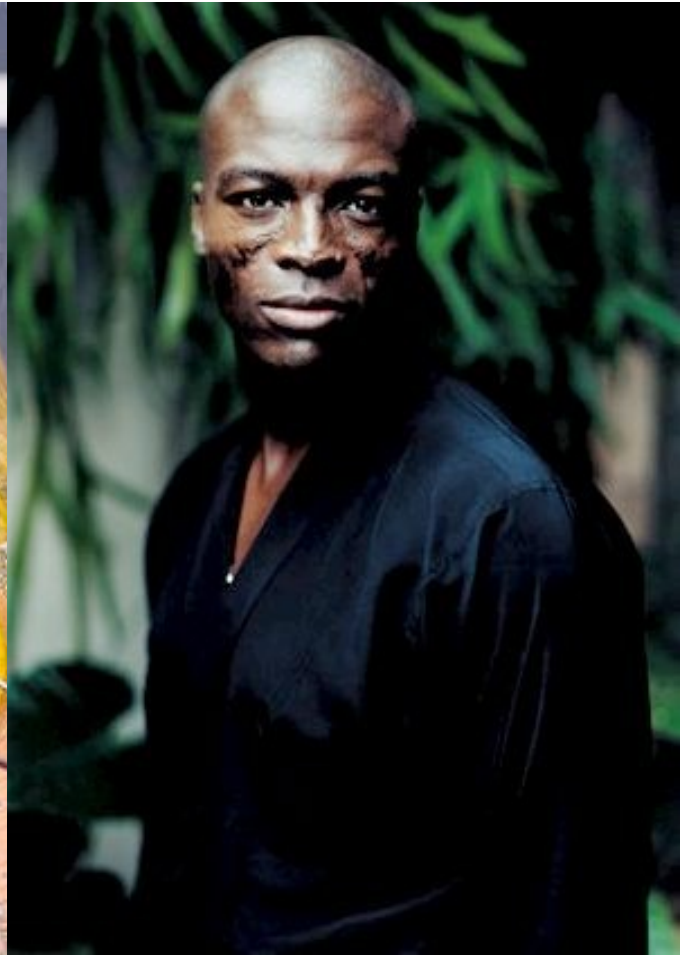
2. anti-ENA (anti-extrahovatelný nukleární antigen)

- kompletní krevní obraz, jaterní testy, funkčnost ledvin,...

LÉČBA

- SLE is considered incurable, but highly treatable
- kortikosteroidy, immunosupresiva, analgetika
- lupus nephritis – cyklofosfamid, mykofenolát
- antimalarika – hydroxychlorochin
- od r. 2010 – *Benlysta* – léčba bolesti a prvotních příznaků

Famous people with SLE



Myasthenia gravis

- **Orgánově specifická choroba**
- Primární abnormalitou je snížení počtu funkčních receptorů pro acetylcholin na postsynaptické svalové membráně.
- Abnormální ochablost skeletálních svalů, způsobující od přechodného dvojitého vidění až život ohrožující paralýzu respiračních svalů.
- Může se vyskytnout v každém věku.
- V séru 80-90% pacientů s generalizovanou chorobou lze prokázat autoprotiátky – IgG anti-AChR.

IMUNODEFICIENCIA

IMUNODEFICIENCE

PRIMÁRNÍ
(VROZENÉ)

SEKUNDÁRNÍ
(ZÍSKANÉ)

Zvýšená vnímavost k infekčním agens

Náchylnost k maligním procesům

Autoimunitní projevy

Dysregulace imunitního systému

Varovné známky primárních imunodeficiencí

- Otitis media osmkrát a častěji za rok
- Pneumonie alespoň dvakrát do roka
- Opakující se infekce hluboko v tkáních nebo na neobvyklých místech (svaly, játra)
- Infekce vyvolané oportunními mikroby
- Abnormální reakce na živé vakcíny
- Neúspěch cílené antibiotikoterapie
- Rodinná anamnéza

Klinická manifestace imunodeficiencí

- Výskyt závažných infekčních komplikací: pneumonie, sinusitidy, meningitidy, abscesy.
- Infekce mohou být způsobeny atypickými agens (oportunními patogeny).
- Infekce špatně odpovídají na konvenční léčbu.
- Zvýšená frekvence banálních infekcí.
- Častěji než v běžné populaci se objevují některá nádorová onemocnění.

Infekční procesy u primárních imunodeficiencí

Infekce se opakují, trvají dlouho, probíhají těžce, špatně odpovídají na antibiotickou léčbu.

Etiologie se liší podle charakteru imunologického defektu (vrozených imunitních mechanismů, imunity zprostředkované lymfocyty T, tvorby, protilátek).

Evropská databáze pacientů s primárními imunodeficiencemi

(www.esid.org 2008)

Celkový počet evidovaných pacientů: **6323**

(tč. cca 8000)

Deficience převážně protilátkové.....	54,8%
Deficience převážně T-buněk	7,78%
Poruchy fagocytózy.....	12,97%
Deficience komplementového systému ..	1,80%
Další dobře definované imunodeficience .	18,0 %
Syndromy autoimunitní a dysregulační ...	1,15%
Autoinflamatorní syndromy.....	1,08%
Neklasifikované PID	2,34%

Těžká kombinovaná imunodefciencie (SCID)

Deficit T- i B-lymfocytů

SCID

nejčastější klinické příznaky

- Velmi časný nástup obtíží - první měsíce života
- Závažné a obtížně léčitelné infekce zejména bronchopulmonální, pokašlávání neodpovídající na běžnou antibiotickou léčbu
- Chronické průjmy, ne vždy lze prokázat etiologické agens.
- Kožní infekce, exantémy
- Neprospívání i při nepřítomnosti průjmů
- Komplikace po vakcinaci BCG.

SCID

nejdůležitější laboratorní nálezy

- Opakovaně nalezená lymfopenie.
- Velmi nízké počty T-lymfocytů.
- Porušená proliferativní odpověď po stimulaci mitogeny.
- Počty B-lymfocytů a NK buněk jsou variabilní.
- Obvykle nízké hladiny IgM a IgA, hladiny IgG nestoupají.

SCID

infekce způsobené atypickými patogeny

- Pneumocystová pneumonie
- Cytomegalovirová pneumonitida
- Diseminovaná BCG-óza
- Atypické mykobakteriózy
- Kandidiáza orofaryngu, kůže

Poruchy tvorby protilátek

- Projevují se především komplikovanými a častými infekcemi dýchacích cest.
- Mohou se objevit i meningitidy nebo průjmy.
- Kauzálním agens většiny infekcí jsou opouzdřené bakterie (Haemophilus, Pneumokok..).

X-vázaná (Brutonova) agamaglobulinémie

- Opakované a závažné infekce zejména respiračního traktu - otitidy, bronchitidy, pneumonie.
- Příčinou infekcí jsou zejména opouzdřené bakterie.
- Manifestace začíná obvykle mezi 4-12 měsícem.
- Důležitý je anamnestický údaj o časných úmrtích v rodině ukazující na možnou X-vázanou dědičnost.
- Laboratorně nacházíme obvykle velmi nízké hladiny všech imunoglobulinových tříd a nepřítomnost B-lymfocytů.

Běžná variabilní imunodeficience (CVID)

- Hypogamaglobulinémie manifestující se v jakémkoliv věku, obvykle až v dospělosti.
- Dominují příznaky infekcí dýchacích cest - opakované sinusitidy, pneumonie, bronchitidy. Může dojít k vývinu bronchiektázií a/nebo plicní fibrózy.
- Někteří pacienti udávají i častější průjmy, případně jiné lokalizace infekcí.
- Častý je výskyt autoimunitních chorob - hlavně perniciózní anémie.
- Laboratorně nacházíme pokles hladin imunoglobulinů, B-lymfocyty bývají přítomny.

Selektivní deficit IgA

- Prevalence v naší populaci 1:400 osob.
- Většina IgA deficitních osob je zcela bez klinických obtíží.
- Klinickou manifestací je nejčastěji zvýšená náchylnost k banálním respiračním infekcím, hlavně v předškolním věku.
- Je prokázán i zvýšený výskyt autoimunitních chorob, snad i alergií.
- Pozor na výskyt anti-IgA protilátek!

T-lymfocytární primární imunodeficity

- Většinou v kombinaci s dalšími neimunodeficitními příznaky.
- Náchylnost k virovým, mykotickým a mykobakteriálním infekcím.

DiGeorgeův syndrom

- Porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlípky.
- Poruchy vývoje srdce a velkých cév- Fallotova tetralogie, truncus arteriosus, interrupce aortálního oblouku, aberantní pravá a. subclavia.
- Porucha vývoje příštítných tělísek → hypokalcemické křeče.
- Porucha vývoje thymu → T-lymfocytární imunodeficit.
- Typická facies: dozadu rotované a nízko posazené uši, mikrognacie, hypertelorismus, široké a krátké philtrum.
- Diagnóza: mikrodelece 22q11.2 .

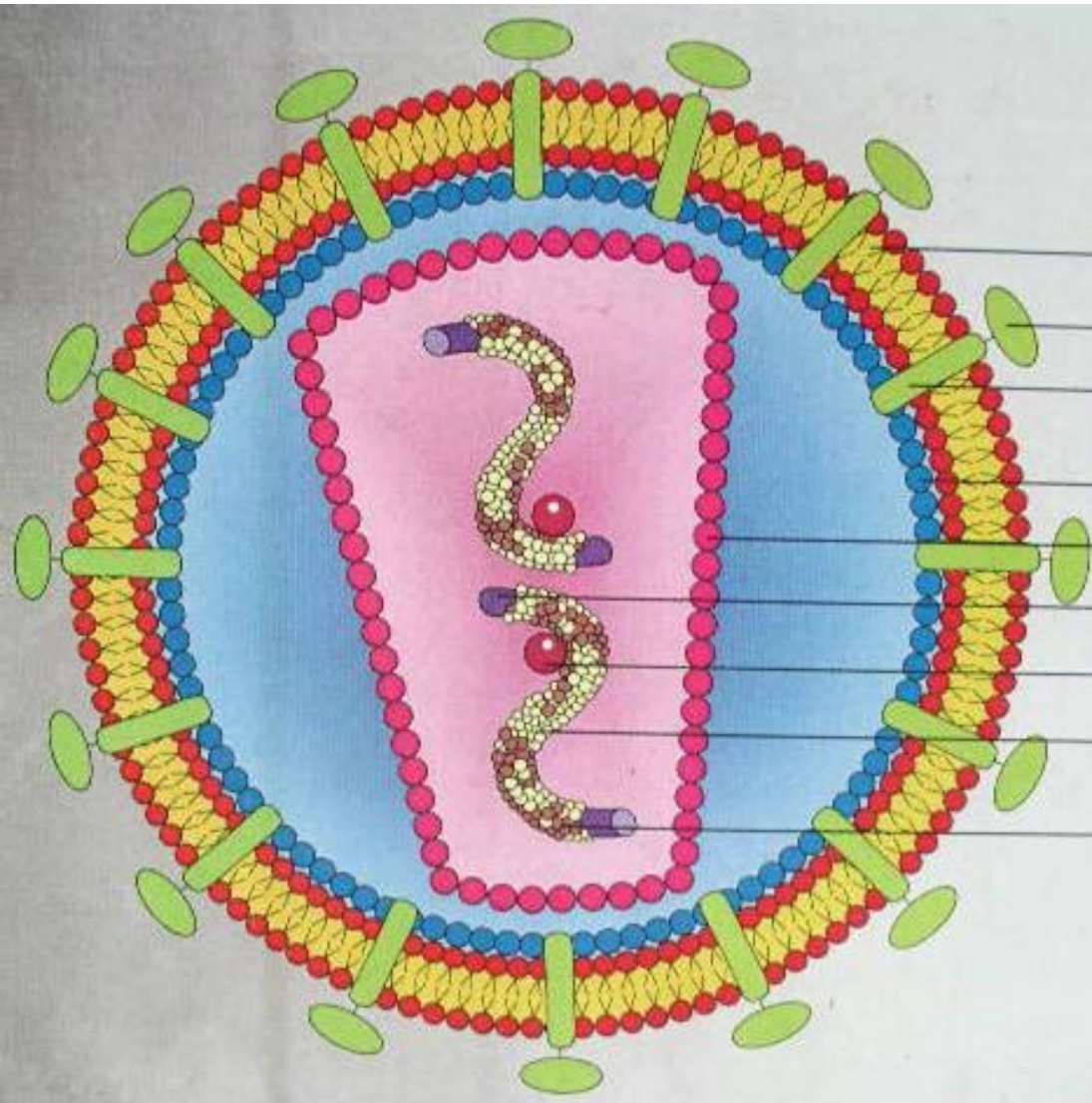
Imunodeficiencie po splenektomii

- Způsobena poruchou fagocytózy ve slezině i na periférii (deficit tuftsinu), snížená tvorba antipolysacharidových protilátek.
- Nejzávažnější komplikací je rozvoj hyperakutní pneumokové sepse.
- Prevence: očkování proti pneumokokům, meningokokům, Haemophilus influenzae b, profylaktické podávání PNC.

Sekundární hypogamaglobulinémie

- **Poruchy tvorby protilátek**
 - Chronická lymfatická leukémie
 - Lymfomy
 - Plasmacytomy
- **Zvýšené ztráty imunoglobulinů**
 - Nefrotický syndrom
 - Exudativní enteropatie
 - Střevní lymfangiektázie

Virus HIV



Fosfolipidová membrána

gp120 povrchový GP

gp41 transmembránový GP

p17M myristilovaný protein

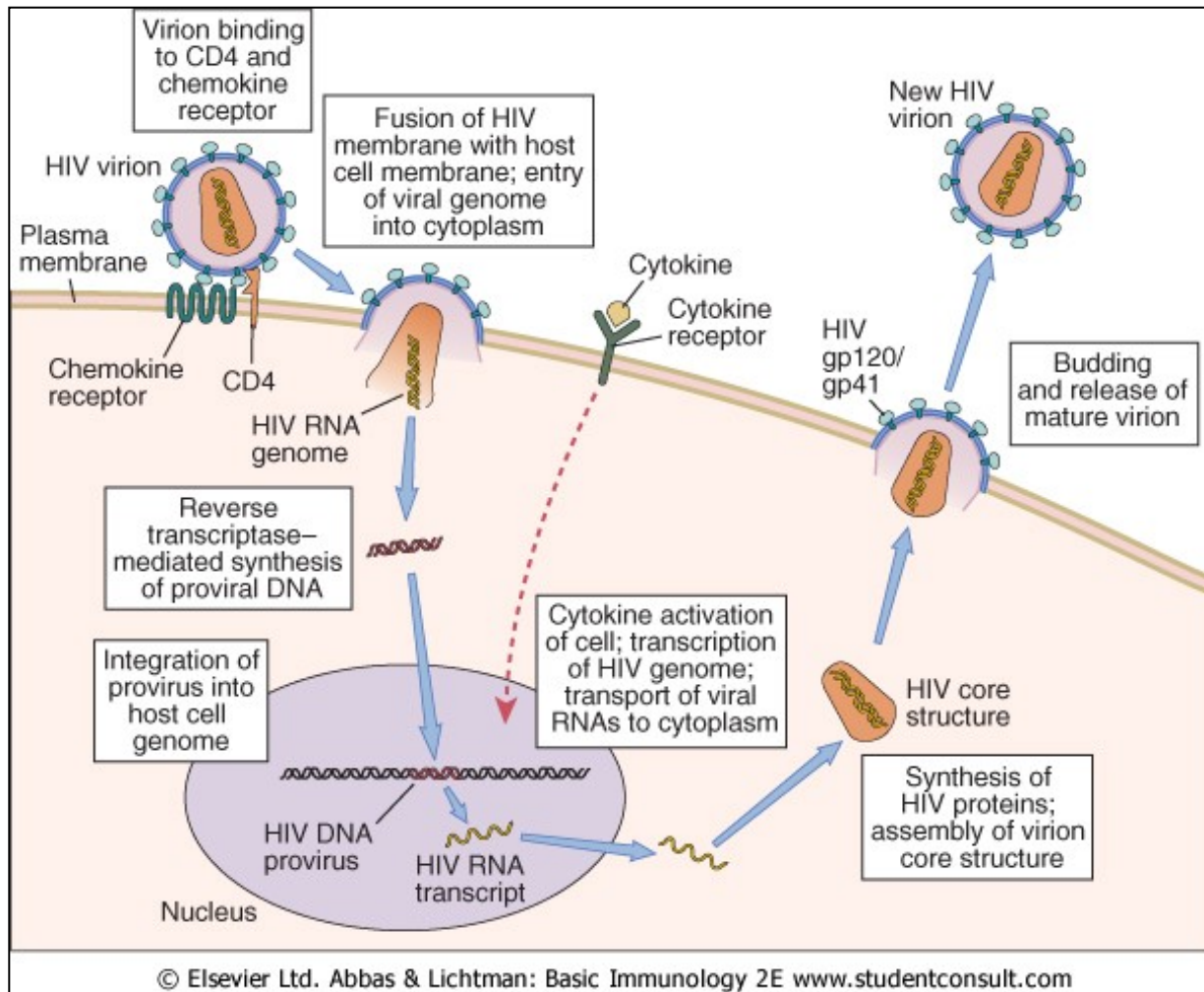
p24 protein tvořící kapsidu

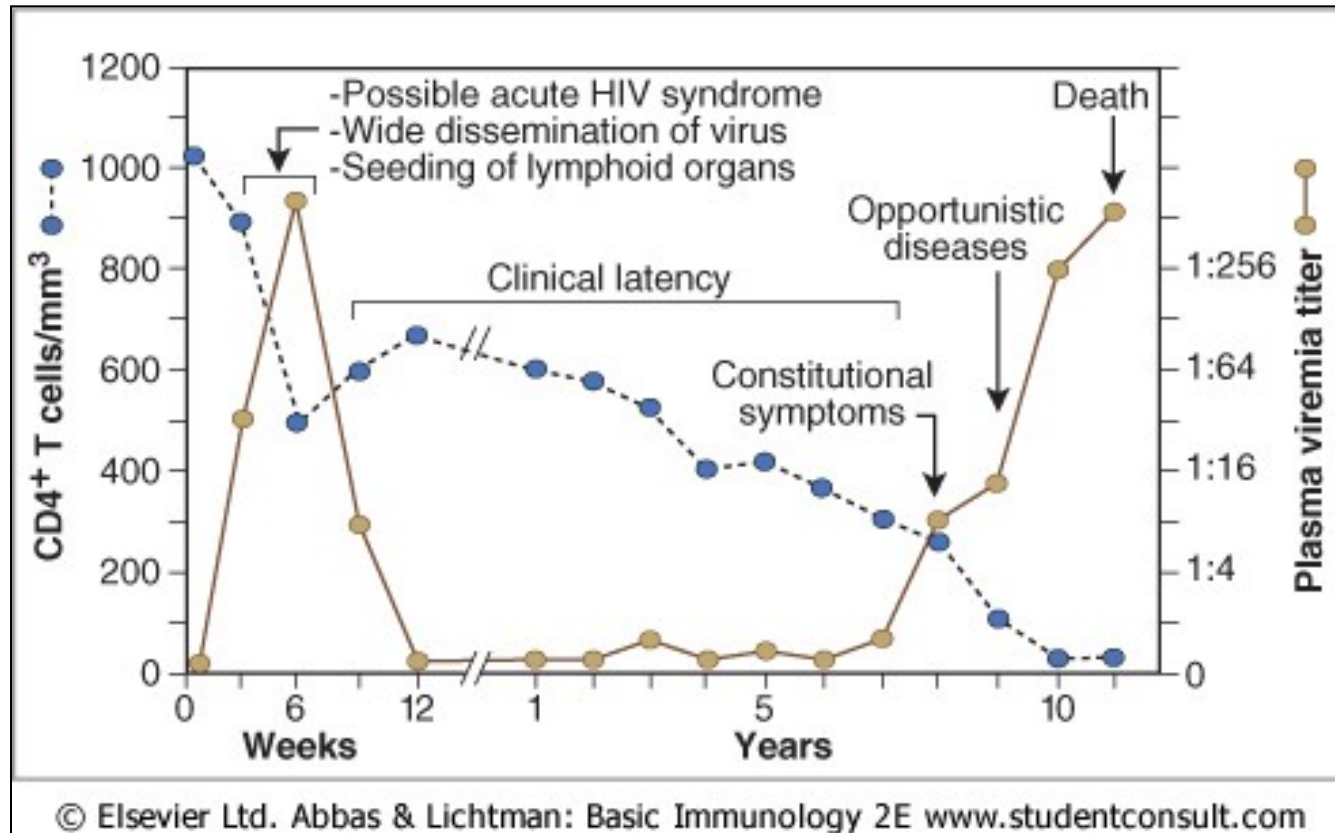
RNA

p51 reverzní transkriptáza

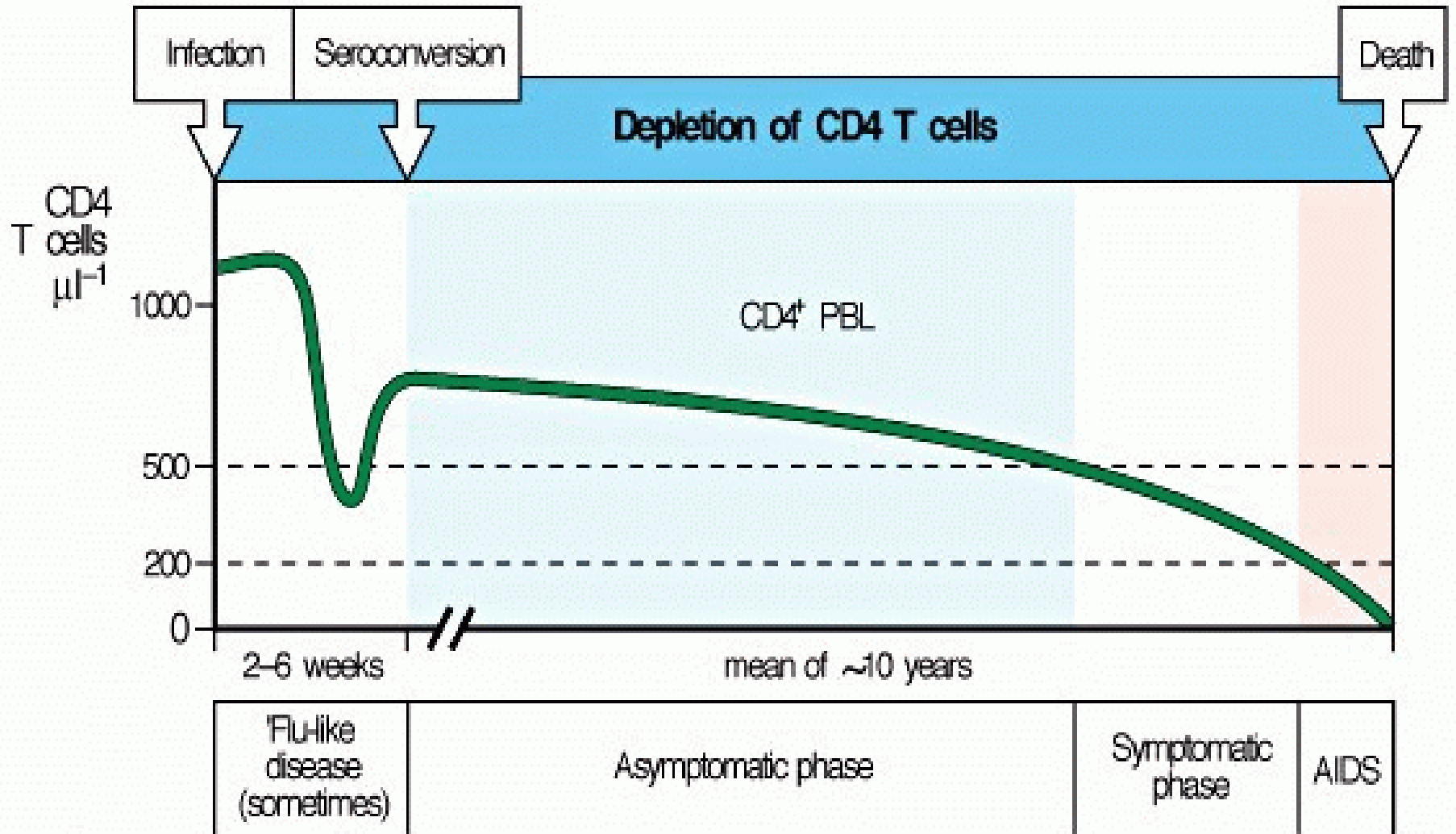
p7 bílkoviny navazující

p9 na nukleové kyseliny





CD4+ lymphocytes and symptomatology of HIV infection



HIV/AIDS

Klinické kategorie

A) akutní infekce za 3-6 týdnů od nákazy, fáze asymptomatického průběhu, generalizovaná lymfadenopatie

B) nespecifické příznaky trvající déle než měsíc, horečka nad 38,5 st.C, průjmy, „malé“ oportunní infekce, periferní neuropatie

C) „velké“ oportunní infekce, nádory i jiné stavy

HIV/AIDS

Laboratorní kategorie

- 1) T-lymfocyty CD4+ 500/ μL (28%)
- 2) T-lymfocyty CD4+ 200-500/ μL (14-28%)
- 3) T-lymfocyty CD4+ 200/ μL (14%)

AIDS - syndrom získané imunodeficiencie

Je definován jako soubor klinických forem onemocnění, především oportunních infekcí a malignit, které se rozvinou v důsledku destrukce funkcí imunitního systému virem HIV.

Virus přetrvává v organismu od jeho získání nepřetržitě, infekce probíhá s neúprosnou progresí a končí smrtí.

Klinické známky onemocnění se vyvíjejí tak, že lze postupně rozlišovat různá vývojová stádia, která jsou v současnosti formulována v mezinárodně uznávané klasifikaci.

Klinická kategorie A

- asymptomatická HIV infekce
- perzistující generalizovaná lymfadenopatie
- akutní (primární) HIV infekce

Klinická kategorie B

- horečka $>38,5$ st.C déle než měsíc
- průjem déle než měsíc
- orofaryngeální kandidová infekce
- vulvovaginální kandidová infekce
(chronická nebo obtížně léčitelná)
- herpes zoster recidivující nebo postihující více dermatomů
- orální „vlasatá“ leukoplakie

Klinická kategorie C (AIDS)

- pneumocystová pneumonie
- toxoplazmová encefalitida
- ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní kandidóza
- chronický anální herpes simplex nebo herpetická bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida
- CMV retinitida, generalizovaná CMV infekce
- progresivní multifokální leukoencefalopatie
- mykobakteriální infekce

Klinická kategorie C (AIDS)

- Kaposiho sarkom
- maligní lymfomy (Burkittův, imunoblastický a primární cerebrální lymfom)

Diagnostika HIV infekce

- Průkaz protilátek
 - ELISA
 - Western blott
- Průkaz antigenu p 24

Terapie AIDS

- Antiretrovirová
 - **Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy:**
azidothymdin (syn. zidovudin), didanosin, zalcitabin, stavudin, lamivudin
 - **Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy:**
Nevirapin, delavirdin, efavirenz
 - **Inhibitory HIV proteinázy:** Saquinavir, ritonavir, indinavir
- Profylaxe pneumocystové pneumonie (co-trimoxazol), antivirotika, antimykotická antibiotika

STRATEGIE LÉČBY

- **HAART - Highly
Active
Anti
Retroviral
Therapy**
- **Mega-HAART**

Laboratorní diagnostika revmatoidní artritidy

- Revmatoidní faktor (především IgM a IgG)
- Protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům (anti CCP)
- Hypergamaglobulinémie
- Vysoká sedimentace, zvýšení CRP