

Alergické a autoimunitní choroby

Marcela Vlková

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.

Příčiny vzniku autoimunitní patologické reakce

- Narušení principu tolerance vlastního
- T-lymfocyty i B-lymfocyty jsou selektovány již na počátku vývoje tak, aby nereagovaly na struktury těla vlastní:
- T-lymfocyty – pozitivní a negativní selekce v thymu
- B-lymfocytu- pozitivní a negativní selekce

Thymová výchova T-lymfocytů

- **Pozitivní selekce** buněk reagujících s nízkou afinitou s HLA antigeny na povrchu antigen- prezentujících buněk. Probíhá v kortikální oblasti. Zajišťuje přežití jen těch thymocytů, které později rozpoznají komplex antigen-HLA.
- **Negativní selekce** – apoptózou hynou thymocyty reagující s vysokou afinitou s komplexy HLA-autoantigeny. Probíhá zejména v subkortikální oblasti thymu. Zajišťuje odstranění autoreaktivních klonů.
- V průběhu obou procesů hyne více než 85% thymocytů.

Vývoj B-lymfocytů

- Nezralý B-lymfocyt, který má na svém povrchu vyjádřen BCR – receptor (IgM) se nejprve setkává s vlastními antigenními stimuly a probíhá zde negativní selekce.
- B-lymfo se silnou reakcí na vlastní antigeny – indukce apoptózy.
- Pokud projde B-lymfocyt negativní selekcí, může reagovat na vlastní struktury, ale k úplné aktivaci potřebuje pomoc rovněž autoreaktivního T-lymfocyty, ovšem proces eliminace vlastních klonů je v thymu přísnější.
- Mnohé potenciální autoantigeny jsou v organismu za normálních okolností nepřístupné, nebo jsou přítomny v tak malé koncentraci, že na ně organismus nereaguje.
- Kritickým stádiem procházejí B-lymfocyty v procesu somatických mutací, kdy přežívají pouze buňky s nejvyšší afinitou k Ag.

Indukce imunopatologické reaktivity

- **Vnitřní faktory**
- Genetická dispozice spojená s HLA
- Polymorfismy v genech kódující cytokiny, např. TNF α , chemokiny
- Geny regulující apoptózu - vznik degranulovaná apoptózy
- **Vnější faktory**
- Infekční podněty
- Enviromentální podněty
- Neuroendokrnní regulace

Vznik poškození

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

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

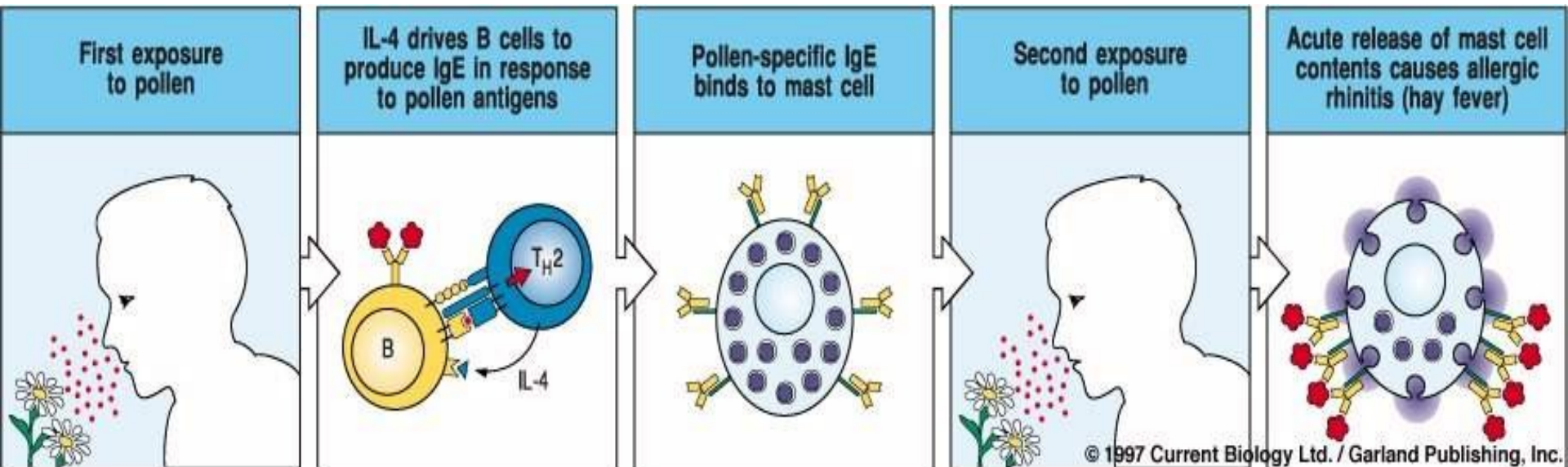
Zprostředkovaná IgE -**atopická**

- 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,...

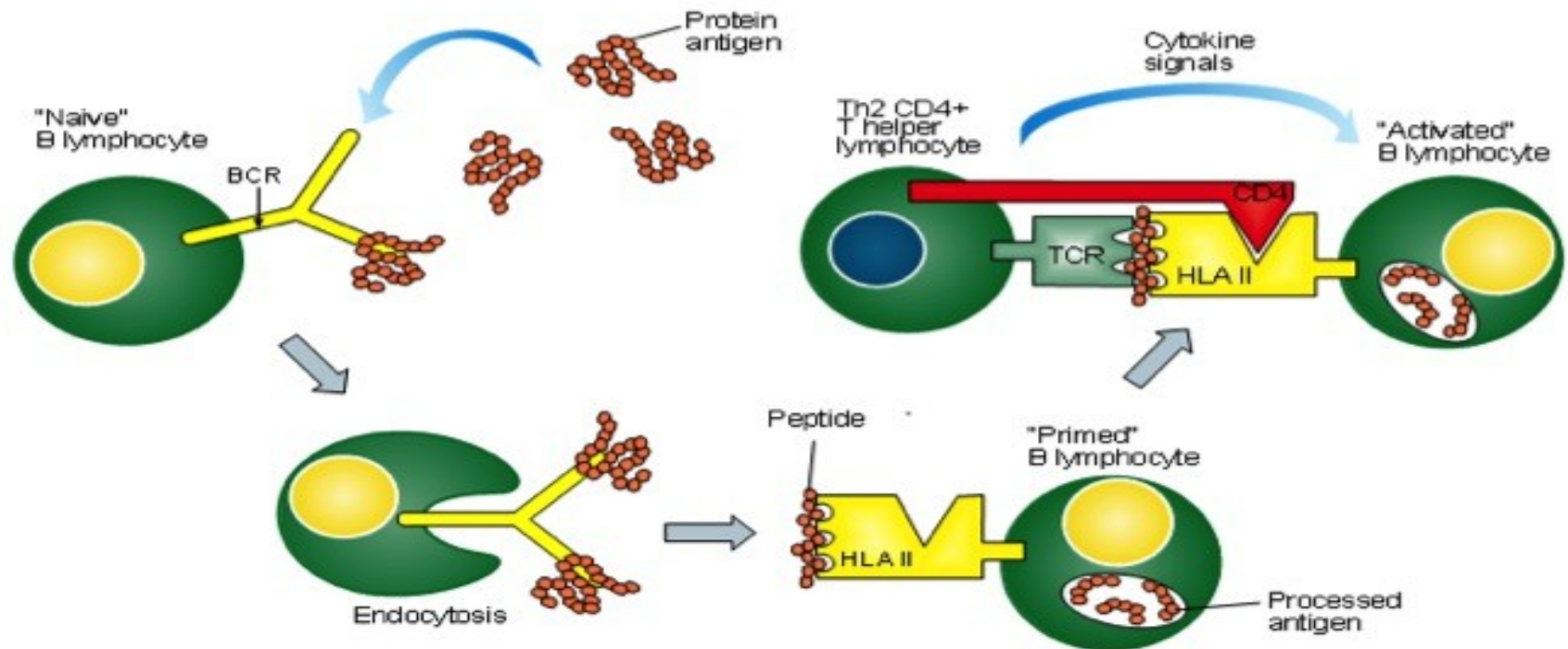
Type-I hypersensitivity



Časná přecitlivělost

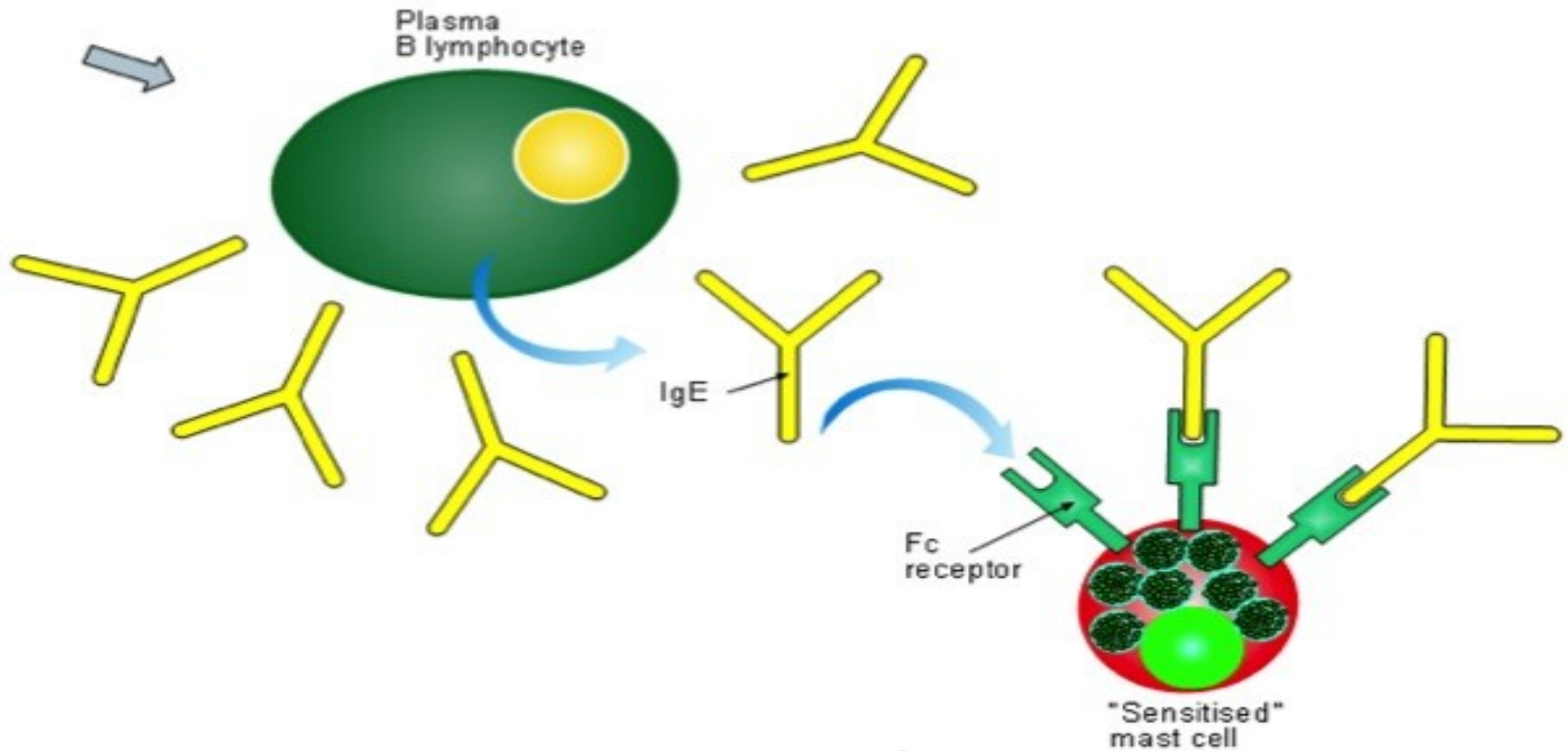
Type 1 - Immediate (or atopic, or anaphylactic)

Figure 1a: Primary exposure



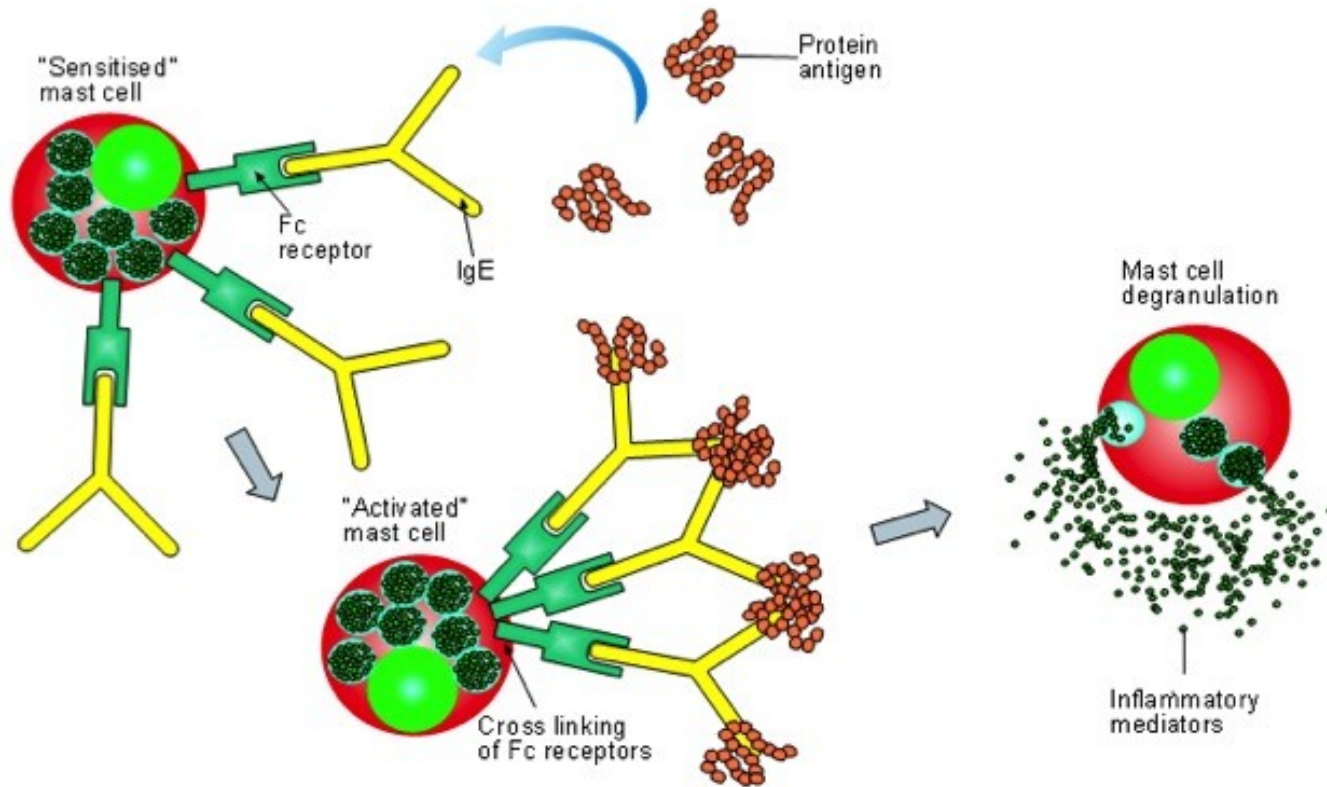
Časná přecitlivělost

Figure 1b: Primary exposure



Časná přecitlivělost

Figure 1c: Re-exposure



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

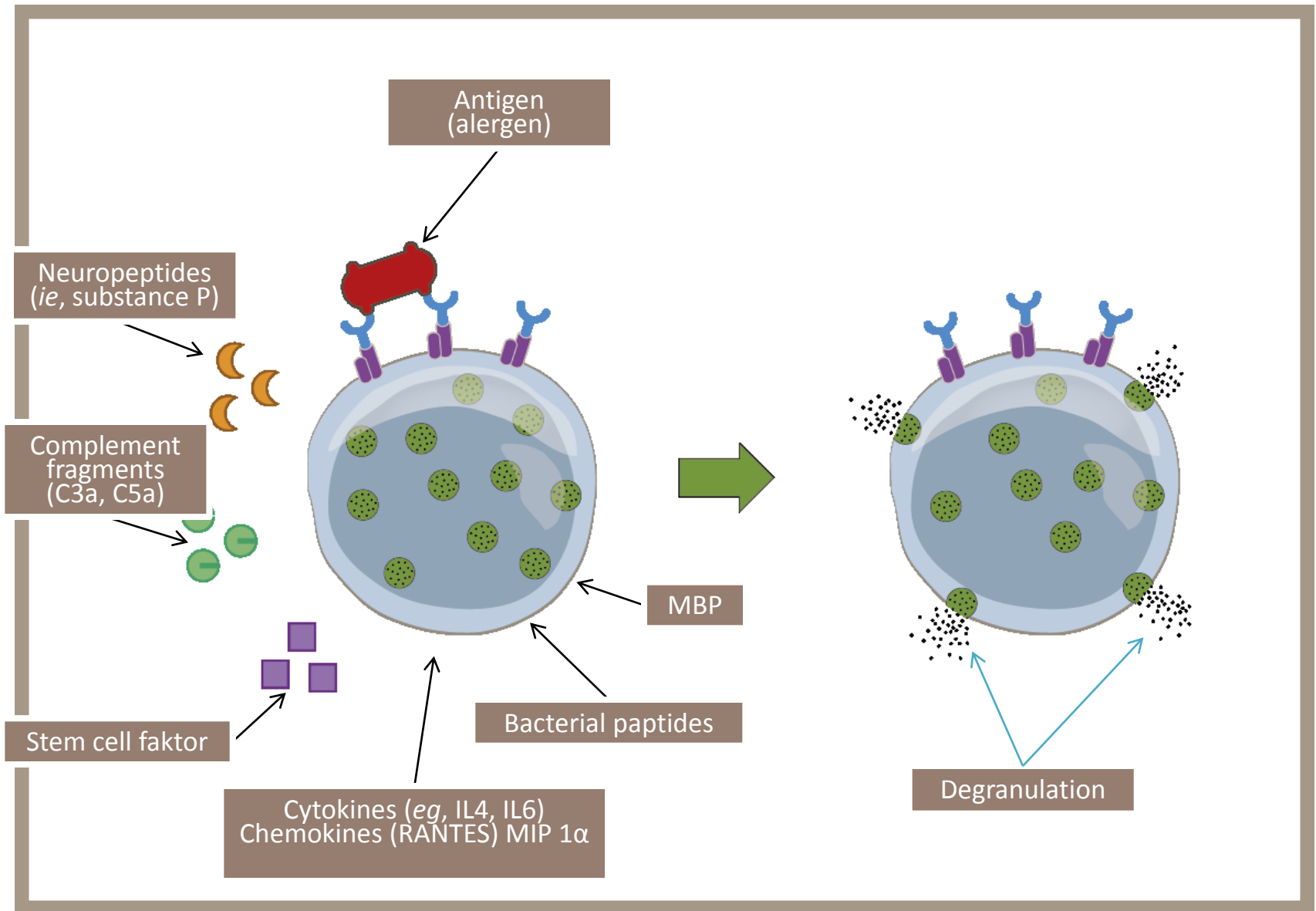
Časná a pozdní fáze alergické reakce

- 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
- Přechod do atopického ekzému
- Přechod do chronického astmatu
- Přechod do patologické reakce zprostředkované buňkami – reakce oddáleného typu IV.

Ways of Activation of Mast Cells



Buňky účastnící 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-b

- **Neutrofilly** - tvorba kyslíkových radikálů, cytokinů, chemokinů

2. fáze

- **Makrofágy** - tvorba zánětlivých cytokinů, ale i TGF-b 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

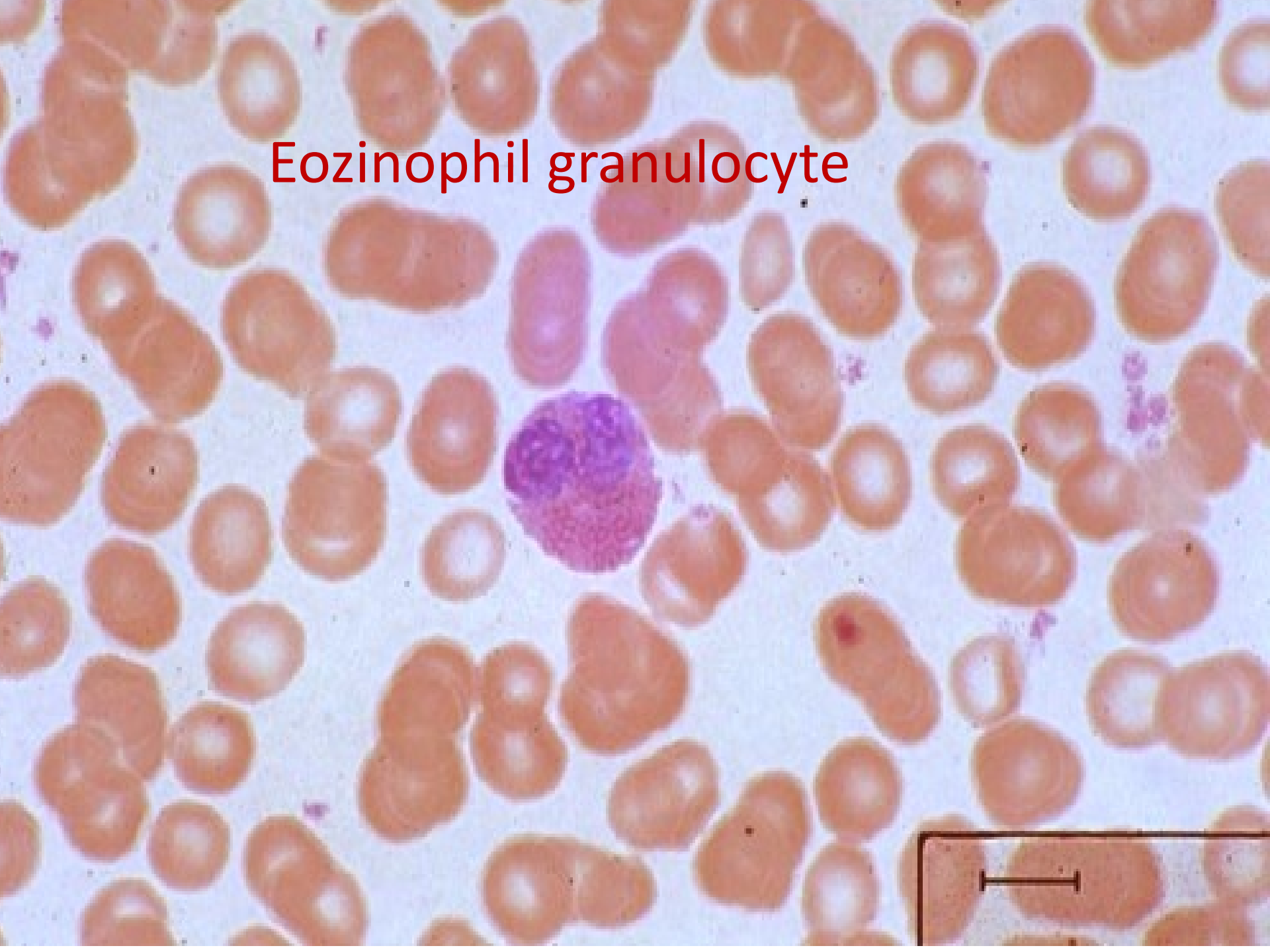
Žírné buňky

- **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-a (aktivace fagocytů), TGF-b (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

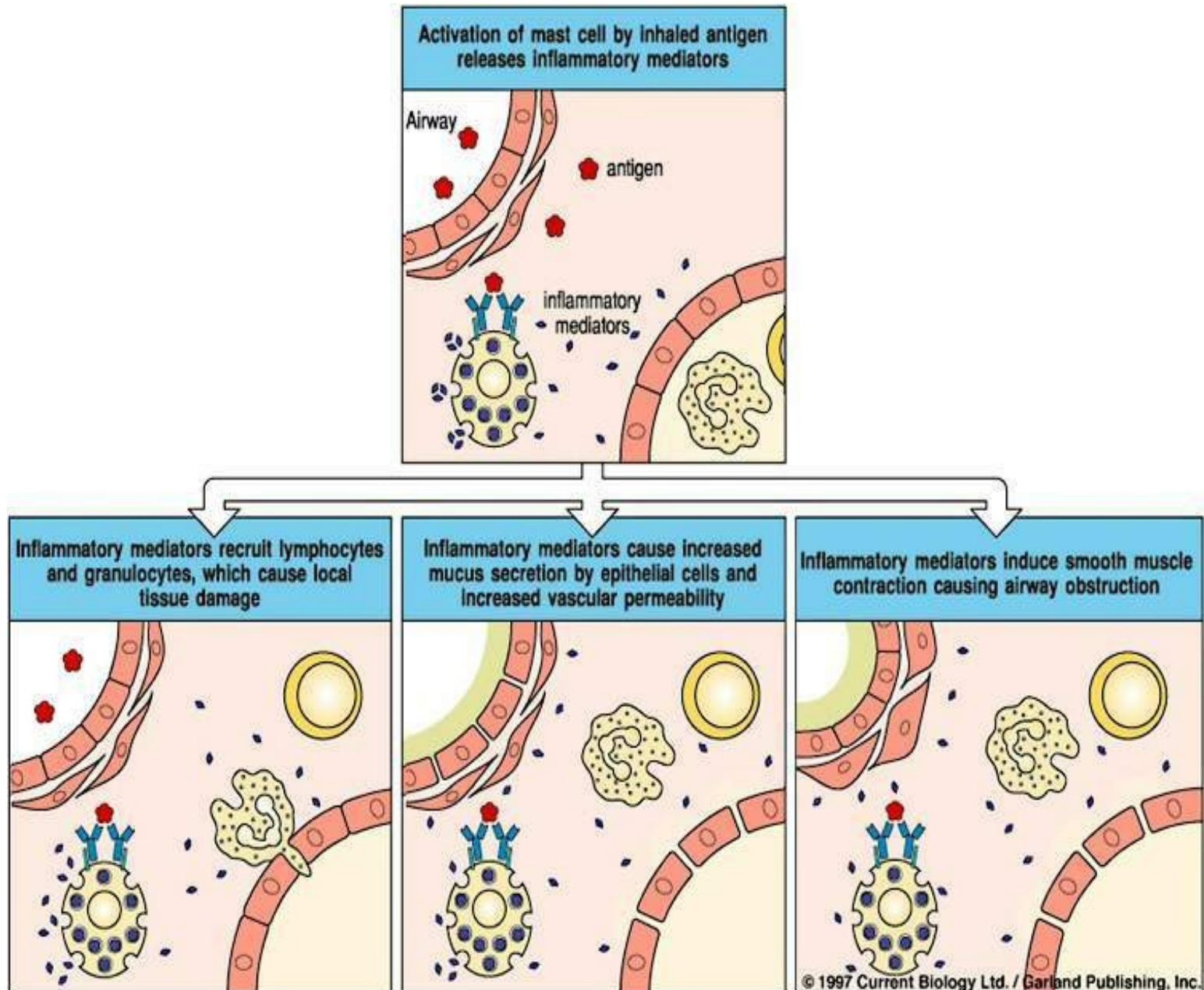


Alergické choroby

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

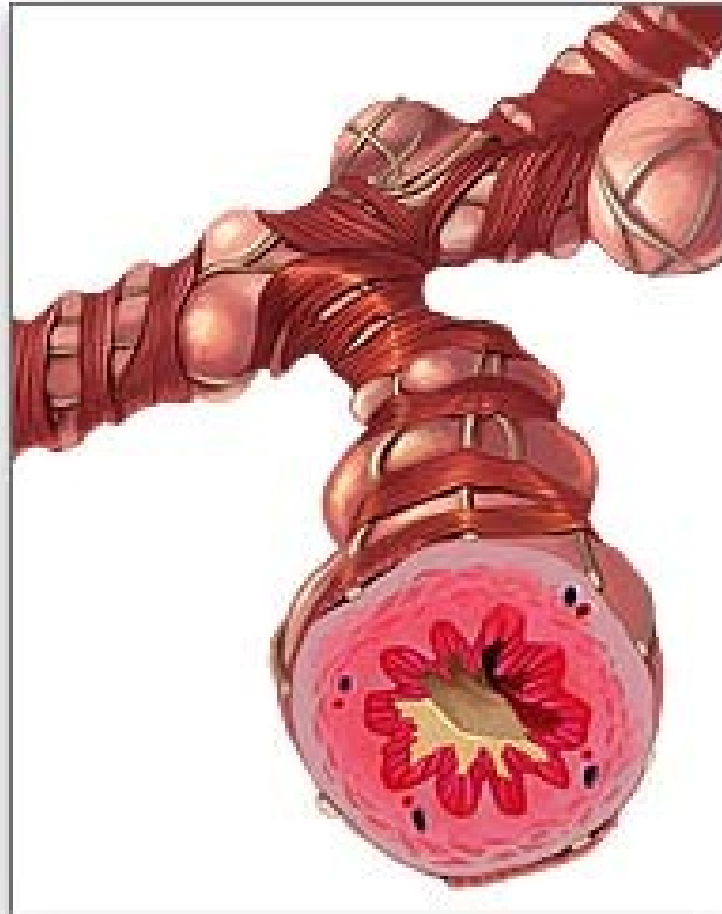
- Zvýšená reaktivita průdušek projevující se reverzibilní obstrukcí.
- Projevem jsou záchvaty dušnosti především expiračního charakteru. Někdy může být příznakem pouze dráždivý kašel.
- Postupně dochází k remodelaci bronchiální stěny.
- Patofyziologickým podkladem je chronický, především eozinofilní 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

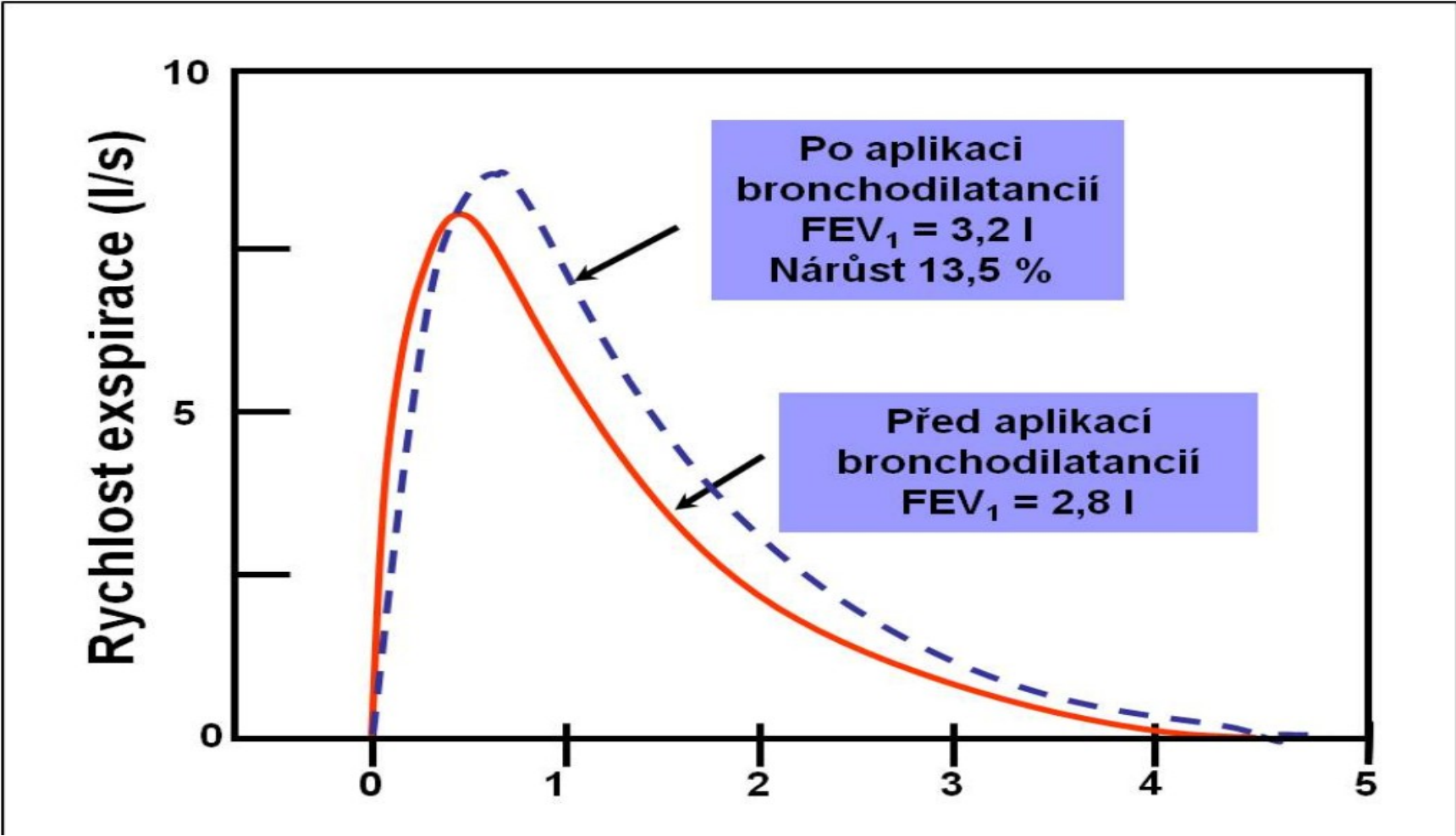
Spirometrie

- K měření nejrůznějších hodnot respiračního systému se využívají spirometrické metody. Podle měřených veličin je dělíme na:
- **statické** – objemy a kapacity respiračního systému (vitální kapacita plic, klidový respirační objem...)
- **funkční** – projevy funkcí a jejich poškození (usilovný výdech, alveolární difuze)
- Spirometrie využívá různé přístroje. Nejjednodušší spirometry jsou založeny na měření objemů. Složitější, dnes většinou digitalizované, jsou schopné měřit i funkční hodnoty.

Bronchodilatační test

- Součást spirometrického vyšetření při zjištění obstrukce dýchacích cest.
- Před spirometrií jsou přes inhalační nádstavec aplikována nejčastěji beta 2 mimetikou s krátkodobým účinkem (např. Salbutamol),
- Tyto léky rozšiřují zúžené průdušky.
- Při testu lze zjistit jestli pacient s obstrukcí na beta 2 mimetika reaguje roztažením dýchacích cest a umožní to správně nastavit léčbu.

Bronchodilatační test hodnocení



Léčba atopické přecitlivělosti

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

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 – diferenciacce 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 blanokřídlého 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)

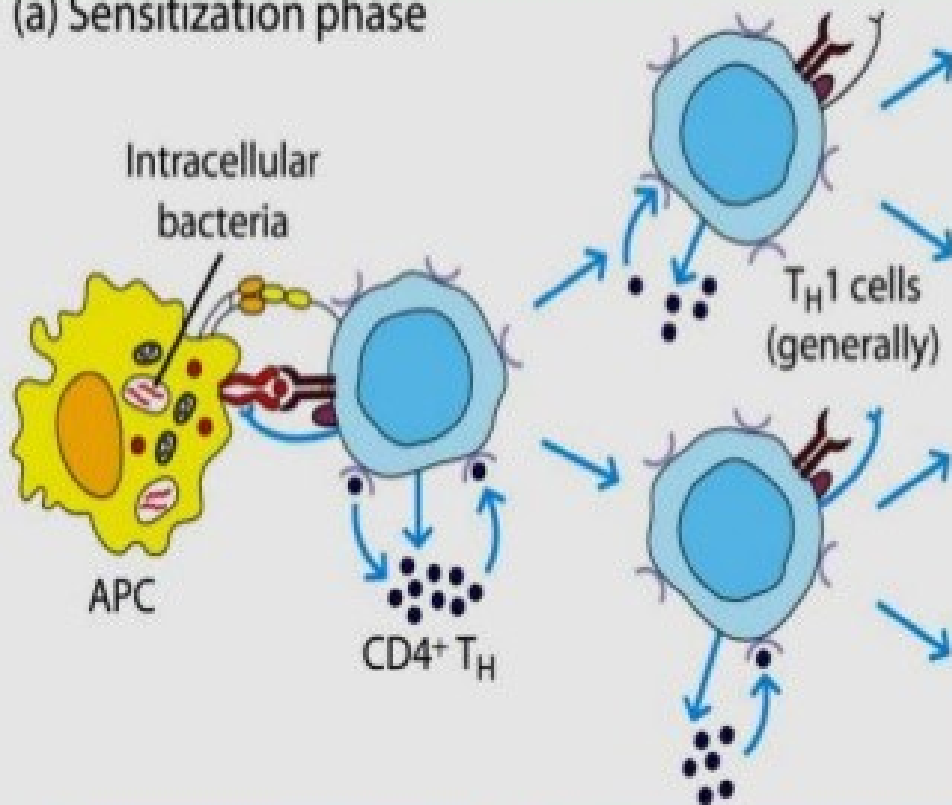
Alergická přecitlivělost (2)

Nezprostředkovaná IgE

- T-lymfocyty (kontaktní dermatitida)
- Eosinofilní leukocyty (gastroenteropatie)
- IgG (alergická alveolitida)
- jiné imunologické mechanismy

Stages of Type IV DTH

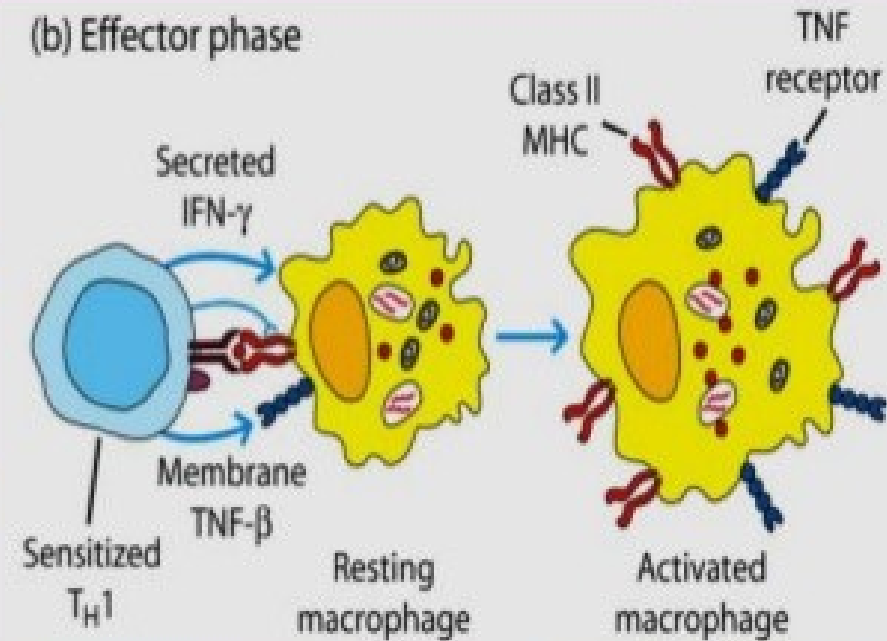
(a) Sensitization phase



Antigen-presenting cells:
Macrophages
Langerhans cells

DTH-mediating cells: T_H1
cells generally CD8
cells occasionally

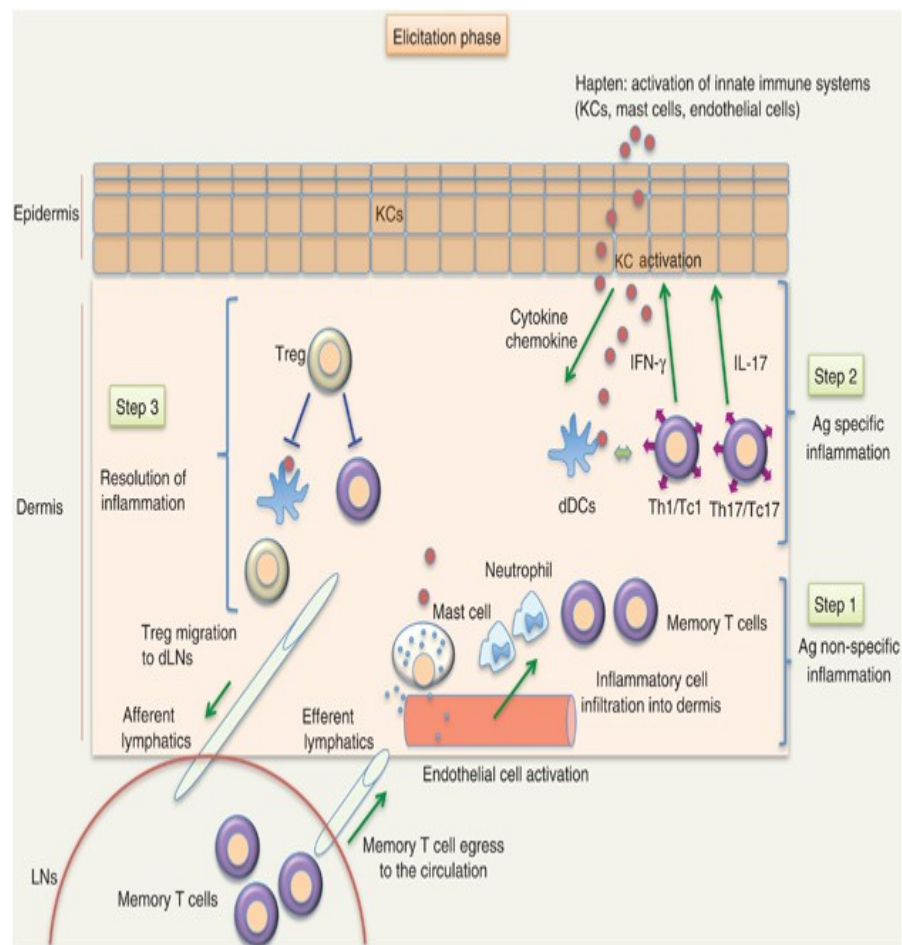
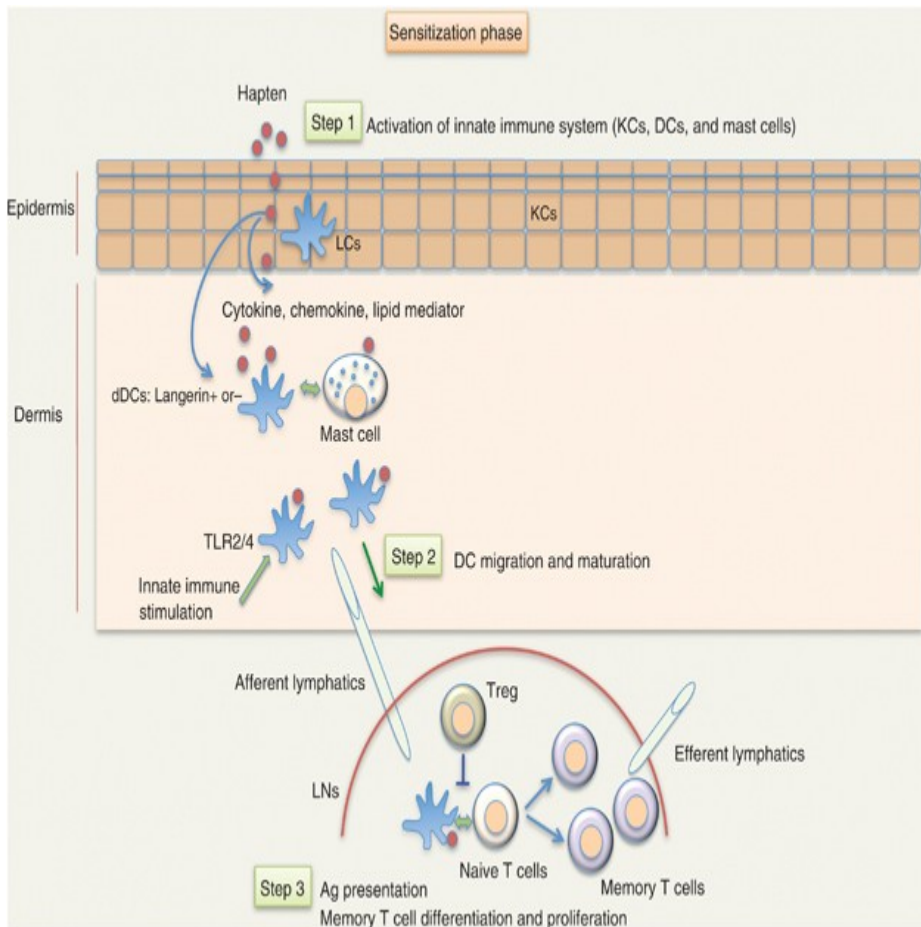
(b) Effector phase



T_H1 secretions:
Cytokines: IFN- γ , TNF- β , IL-2,
IL-3, GM-CSF
Chemokines: IL-8, MCAF, MIF

Effects of macrophage
activation:
 \uparrow Class II MHC
molecules
 \uparrow TNF receptors
 \uparrow Oxygen radicals
 \uparrow Nitric oxide

Kontaktní dermatitida



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

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 neinfikovaných 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

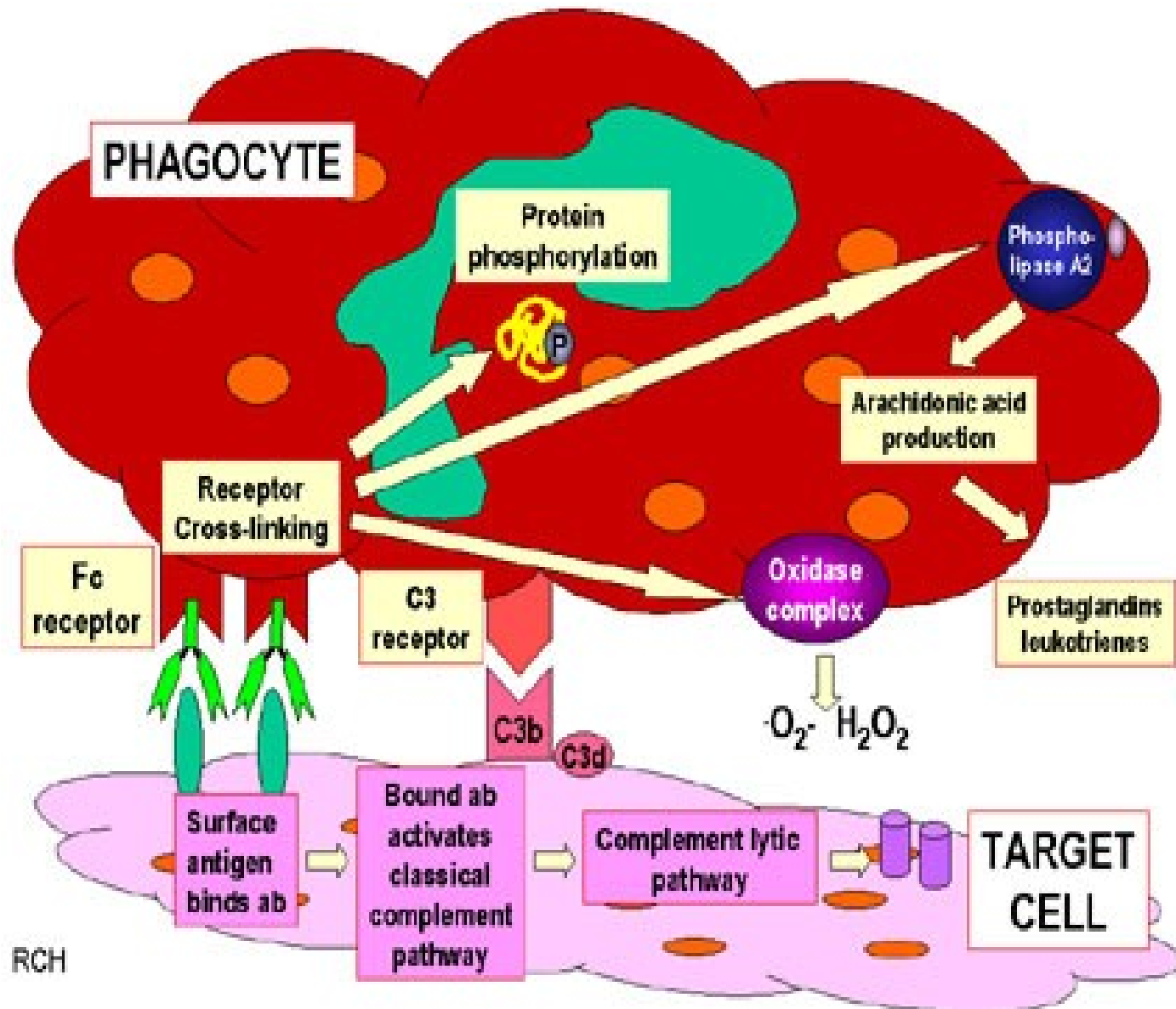
Imunopatologické reakce II. typu

- 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

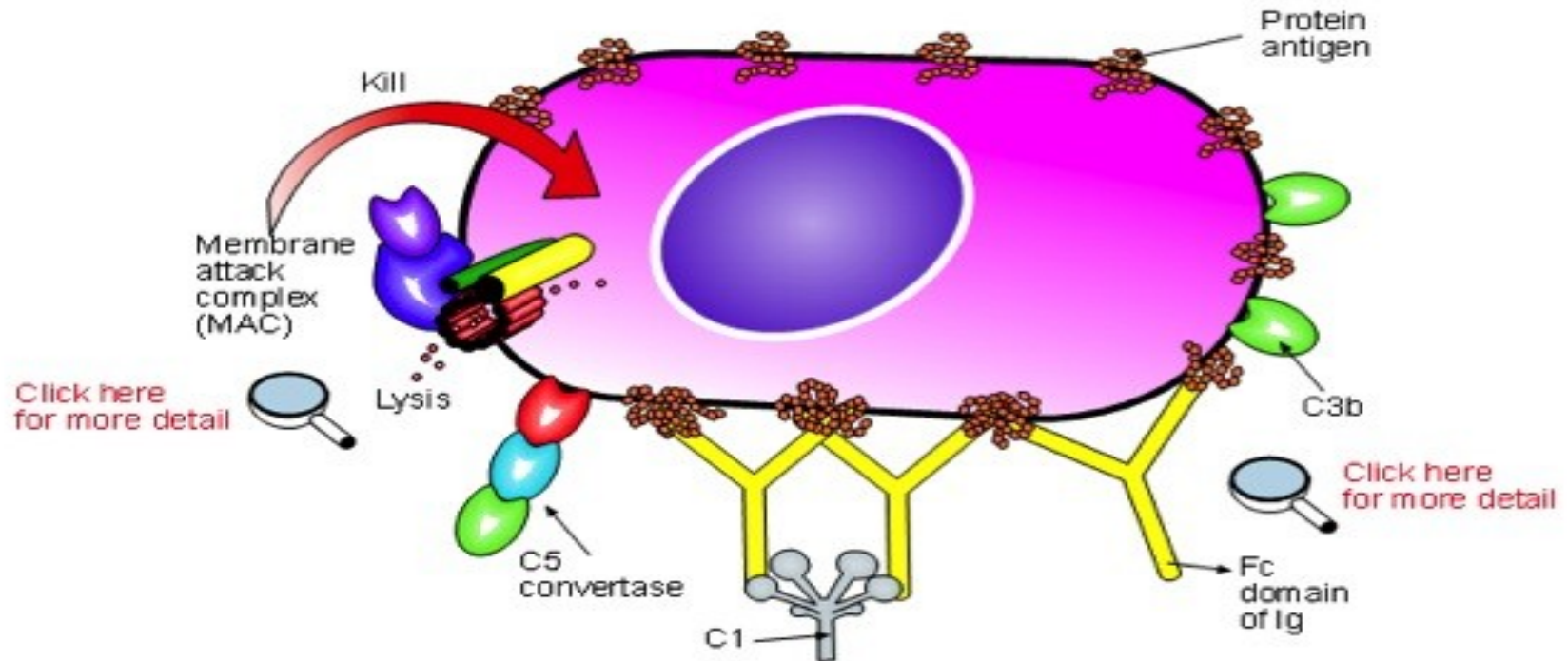
Type-II hypersensitivity



Cytotoxicita závislá na protilátkách

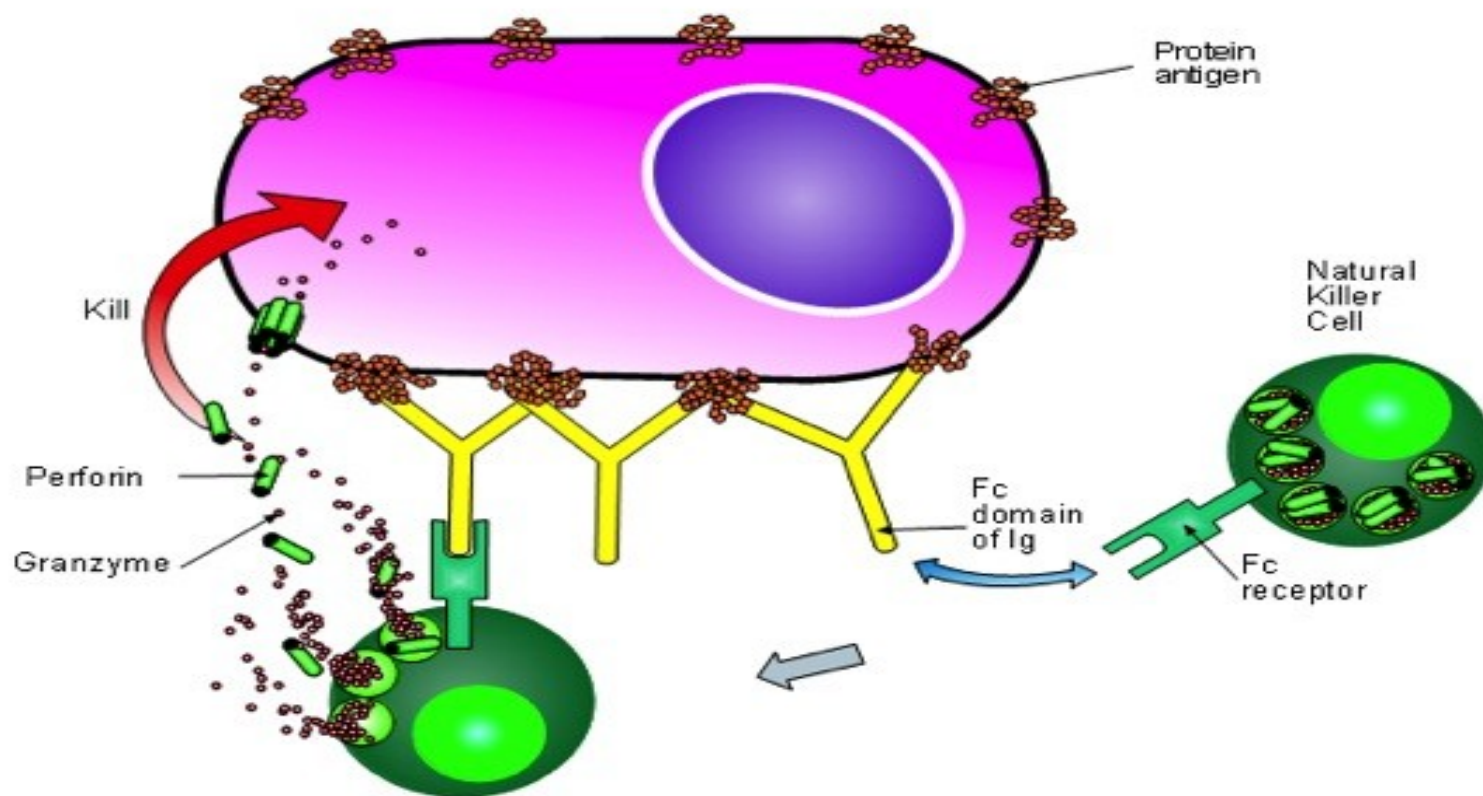
Type 2 - antibody-dependent cytotoxicity

Figure 2a: Classical complement pathway



Cytotoxicita závislá na protilátkách

Figure 2b: Antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC)



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

Imunopatologické reakce II. typu (cytotoxický typ přecitlivělosti)

Uplatňuje se :

- Autoimunitní choroby (cytotoxický efekt autoprotilátek).
- Imunitní reakce namířena proti autoantigenům specifickým pro určitou buněčnou linii nebo tkáň.
- Autoimunitní cytopenie - poškození erytrocytů, granulocytů, trombocytů.
- Hemolytické reakcí způsobených protilátkami proti krevním skupinám.
- Poškození tkání – kůže (pemphigus), atd..
- Patogenetický účinek antireceptorových protilátek např. u myasthenia gravis).

Cytotoxicita závislá na protilátkách – typy onemocnění

- Autoimunitní hemolytická anémie
- Autoimunitní perniciosní anemie
- Autoimunitní trombocytopenie
- Transfusní reakce
- Hemolytická choroba novorozenců
- Goodpasturův syndrom
- Pemphigus
- Hashimotova thyroditida
- Graves' Basedova choroba
- Myasthenia gravis
- Revmatická horečka

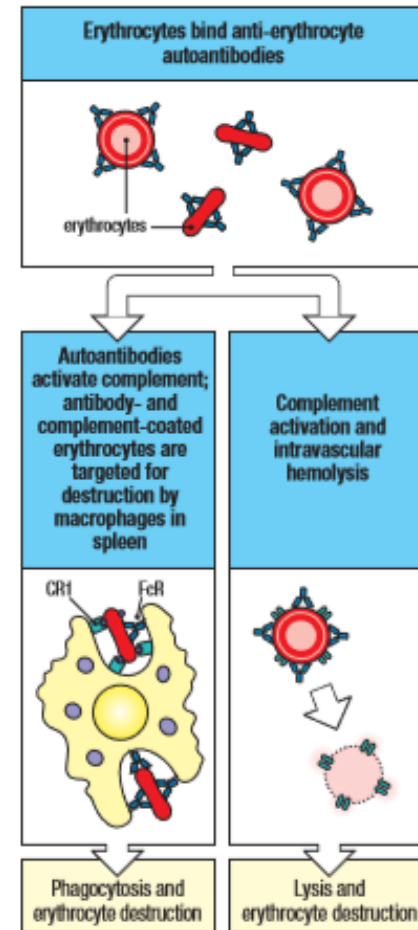
Druhy onemocnění u cytotoxického typu přecitlivělosti

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.

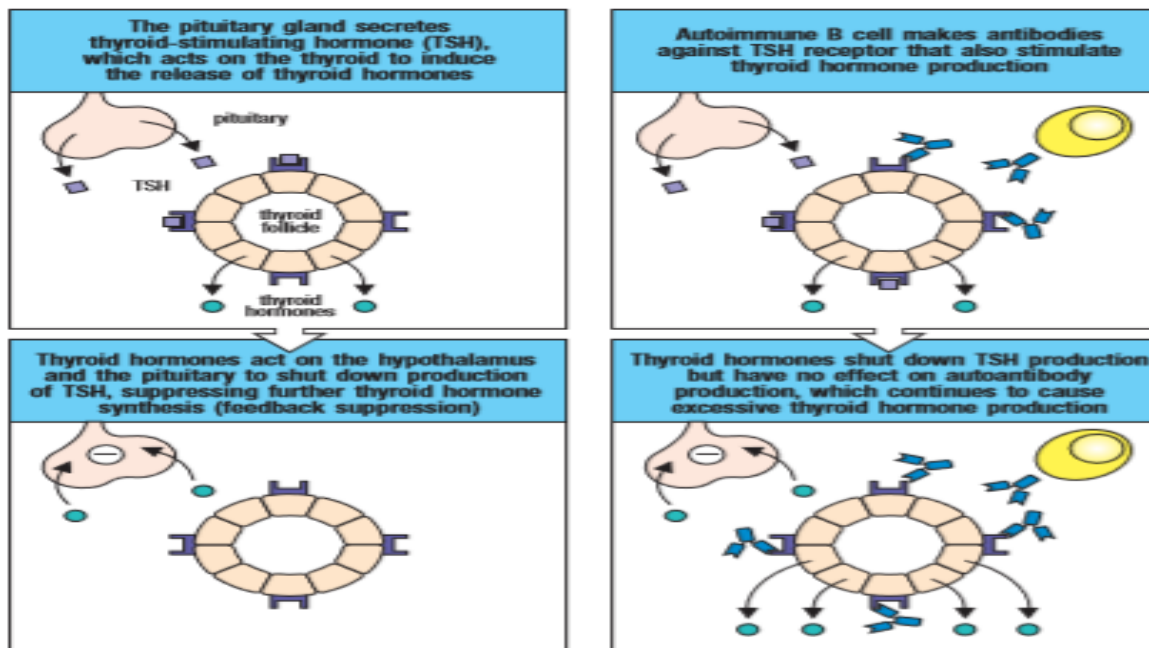
Transfuzní reakce

- 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+
 - matka tvorba anti RhD pl. – nebezpečné při dalším těhotenství



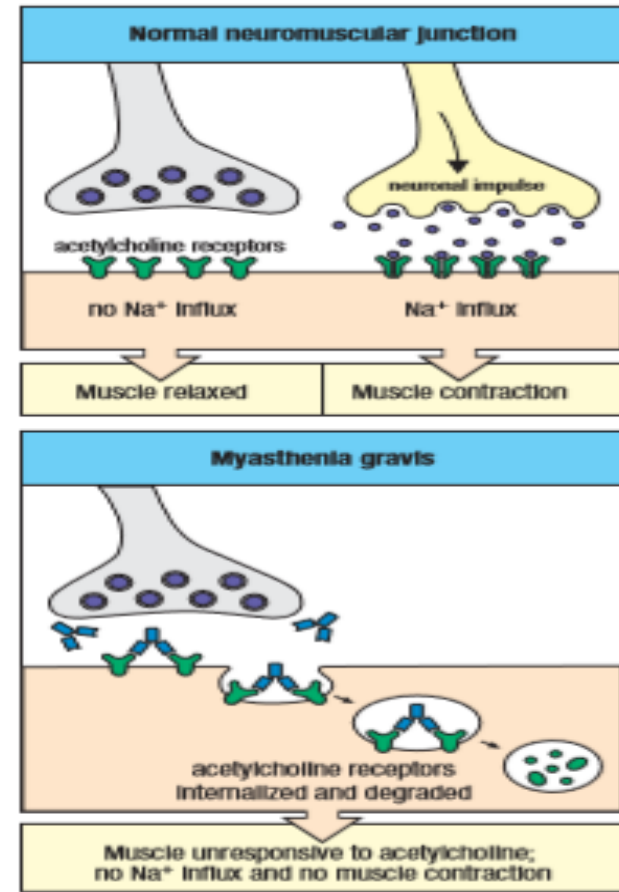
Imunopatologická reakce II. typu anti-receptorové protilátky

- 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 autolga na acetylcholinový receptor, blokování nervosvalového přenosu u myasthenia gravis



Imunopatologická reakce II. typu antireceptorové protilátky

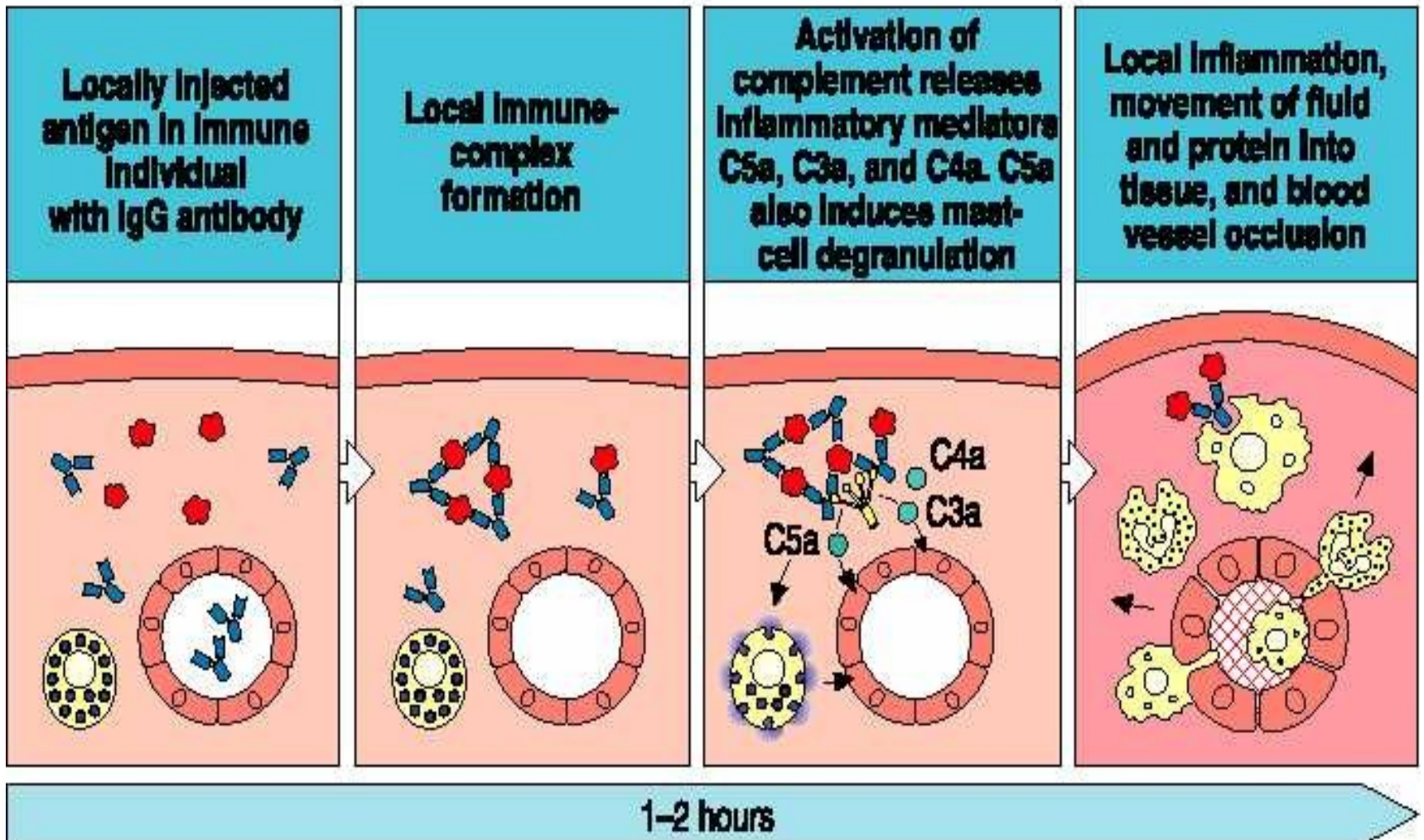
- Autoprotilátky neničí cílovou strukturu, ale inhibují její funkci:
 - vazba autolg na acetylcholinový receptor , blokování nervosvalového přenosu u myasthenia gravis
 - Autolg proti tyreoidálním hormonům – hypotyreóza
 - Autolg proti receptoru pro inzulin – vzácná forma diabetu
 - Autolg proti fosfolipidům(kardiolipin,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

Imunopatologická reakce s tvorbou komplexů: III. typ hypersenzitivity

- 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...

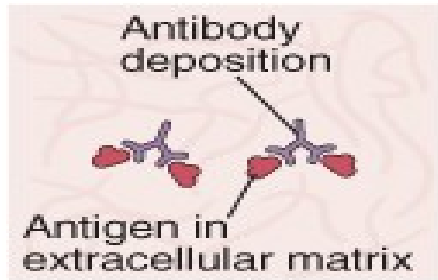
Imunokomplexová onemocnění způsobená ukládáním cirkulujících imunitních komplexů

- 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

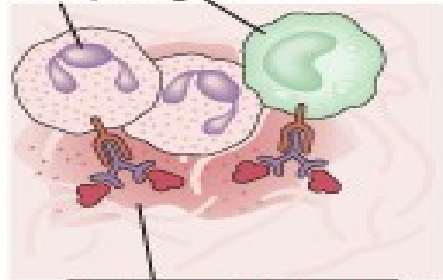
Effector mechanisms of tissue injury

A Injury caused by anti-tissue antibody



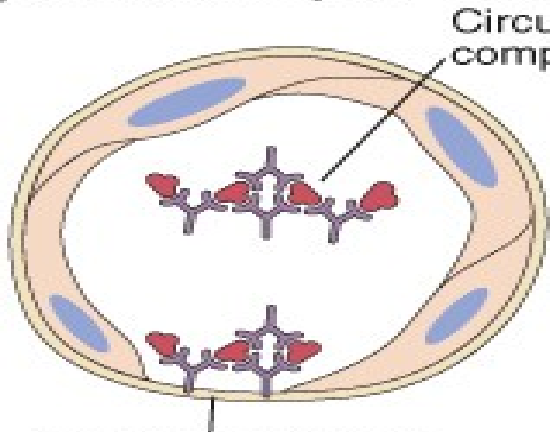
Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells

Neutrophils and macrophages

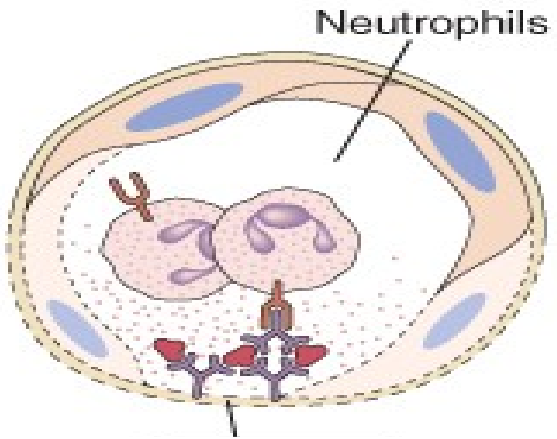


Tissue injury

B Immune complex-mediated tissue injury



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

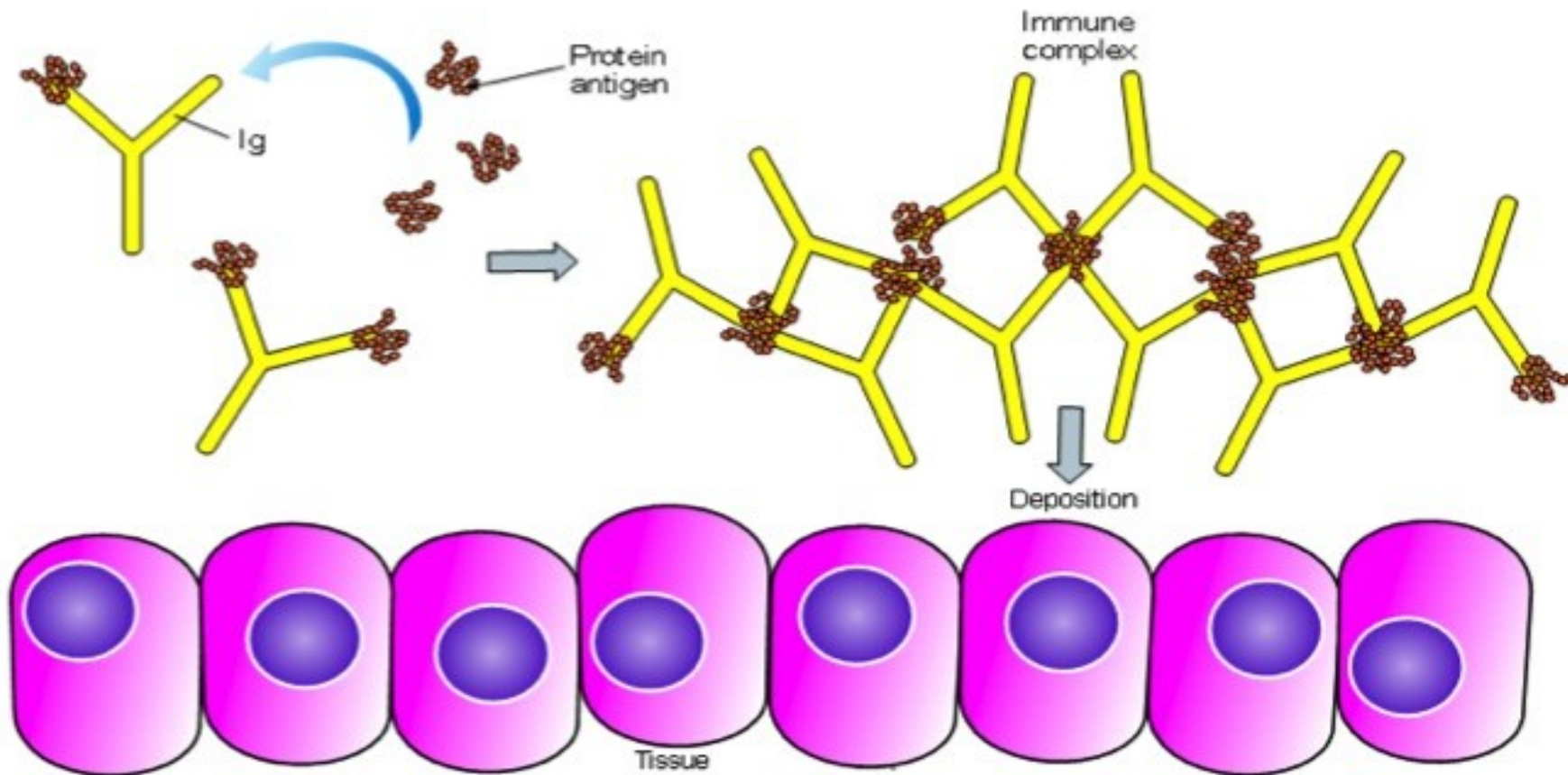


immune complexes

Reakce na imunokomplexy

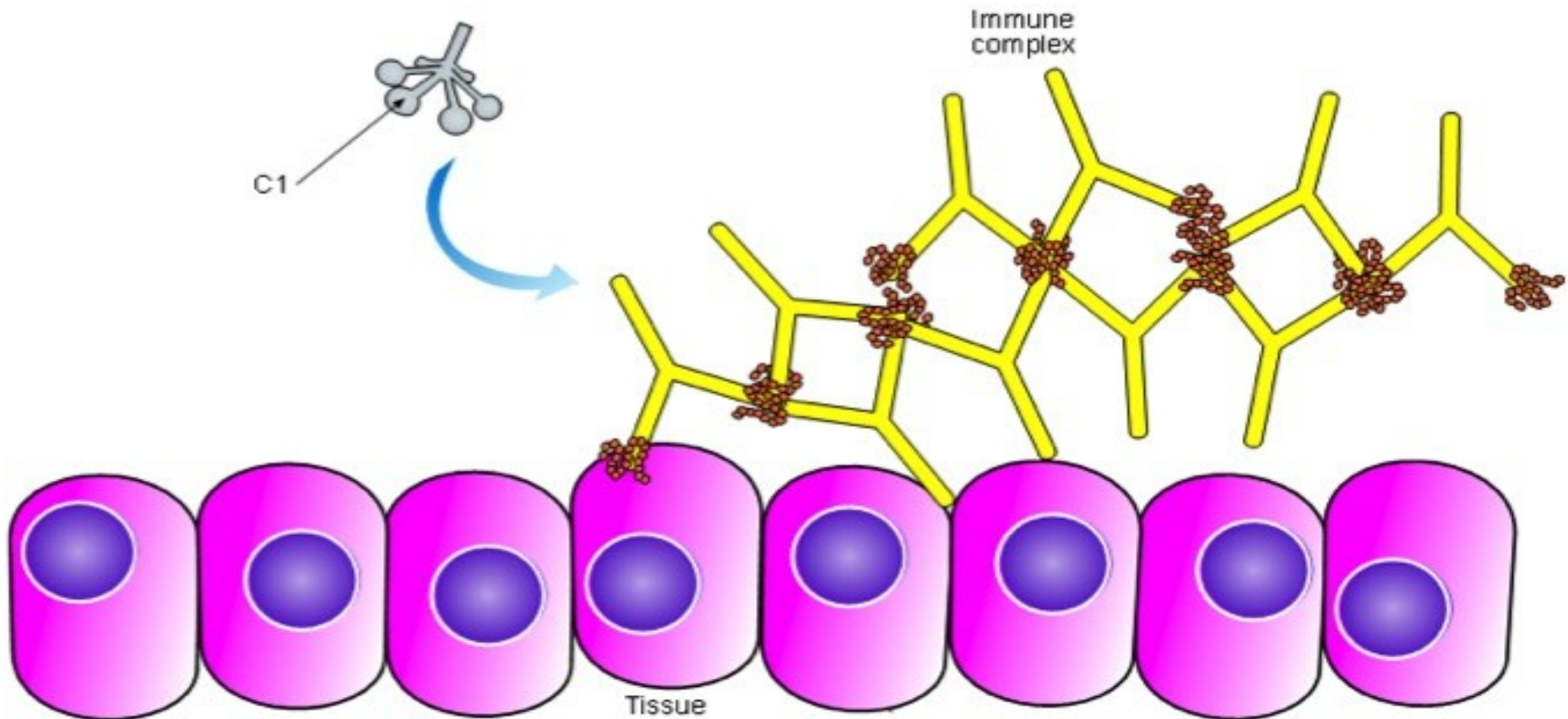
Type 3 - immune complex hypersensitivity

Figure 3a



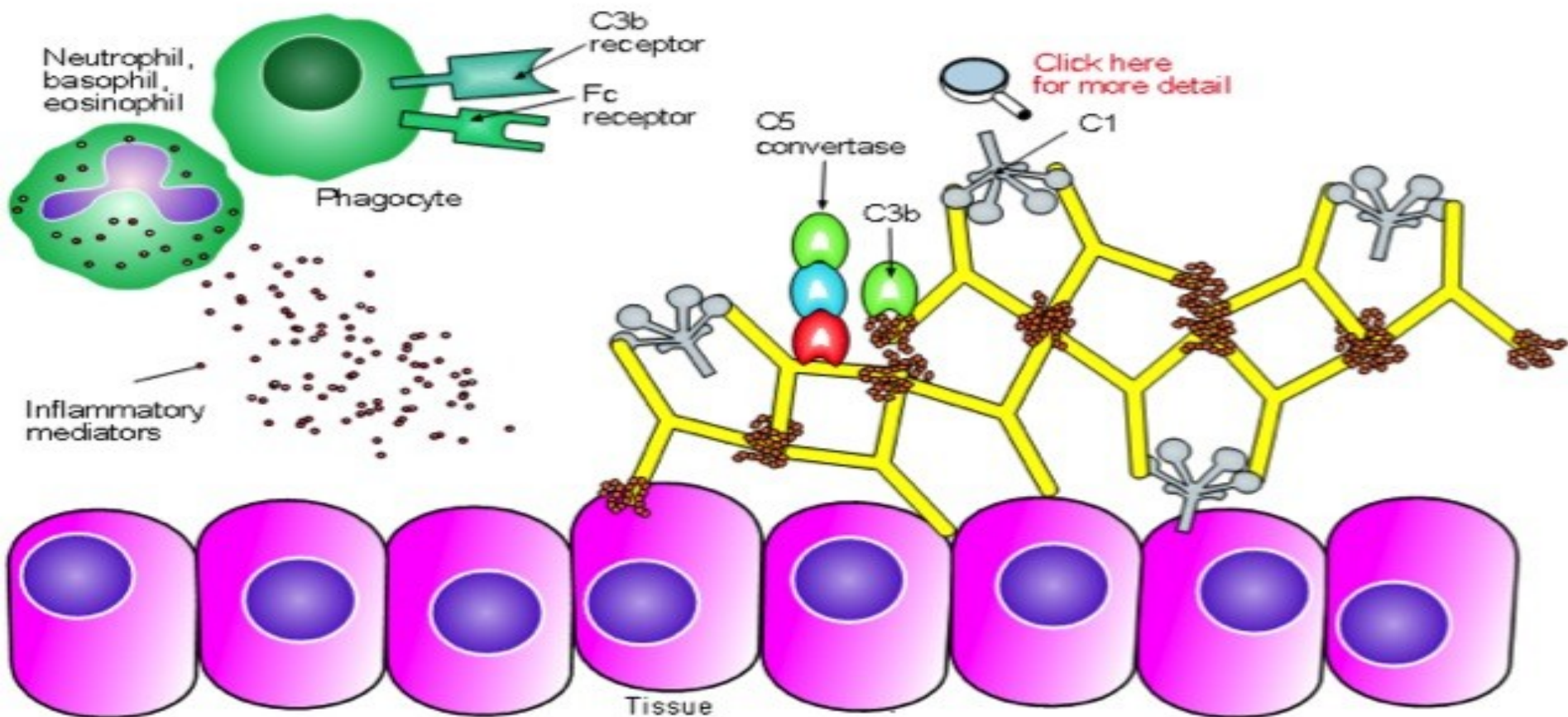
Reakce na imunokomplexy

Figure 3b



Reakce na imunokomplexy

Figure 3c



Reakce na imunokomplexy typy onemocnění

- Imunokomplexová glomerulonefritida
- Revmatoidní artritida
- Sérová nemoc
- Subakutní bakteriální endokarditida
- Symptomy malárie
- Systémový lupus erythematosus
- Farmářské plíce – typ Artushovy reakce

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

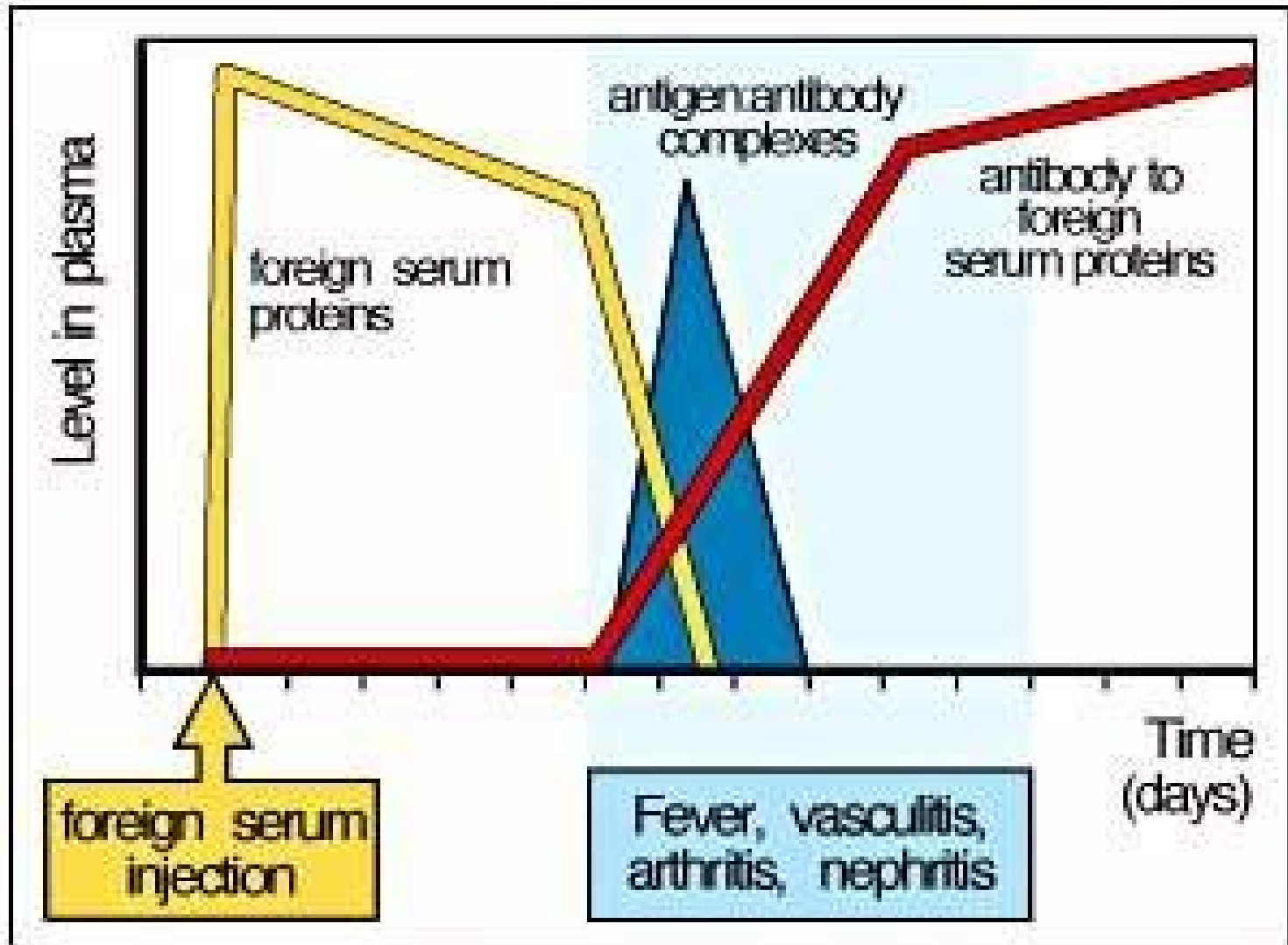
Je porušen fyziologický transport a odstraňování imunitních komplexů, důsledkem je lokální zánět

- 1) Typ sérové nemoci (nadbytek antigenu)**
např. u některých autoimunitních chorob, SLE
- 2) Typ Arthusovy reakce (nadbytek protilátek)**
např. u exogenní alergické alveolitida, 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



Exogenní alergická alveolitida - Arthusova reakce

- Příčina – usazování nerozpustných imunokomplexů v plicích.
- Imunokomplexy jsou z exogenních Ag a IgG.
- 6-8 hodin po expozici se u pacientů objevuje záchvatovitý kašel, horečka třesavka, zimnice, malátnost, ...
- Opakovaná expozice vede k plicní fibróze.
- Často u chovatelů ptáků (expozice ptačím Ag), farmářů (plísně v seně), kožešníků, výroby plesnivých sýrů...

Přecitlivělost oddáleného typu IV.

- Oddálená alergická reakce – u senzibilizovaného jedince – 24-48hodin.
- Ag vyvolá aktivaci T-lymfocytů, které po vývoji do efektorové fáze produkují cytokiny – ovlivnění IS.
- Výsledkem je infiltrace tkáně lymfocyty, monocyty makrofágy a někdy i nekróza tkáně vyvolaná přímým účinkem těchto buněk.

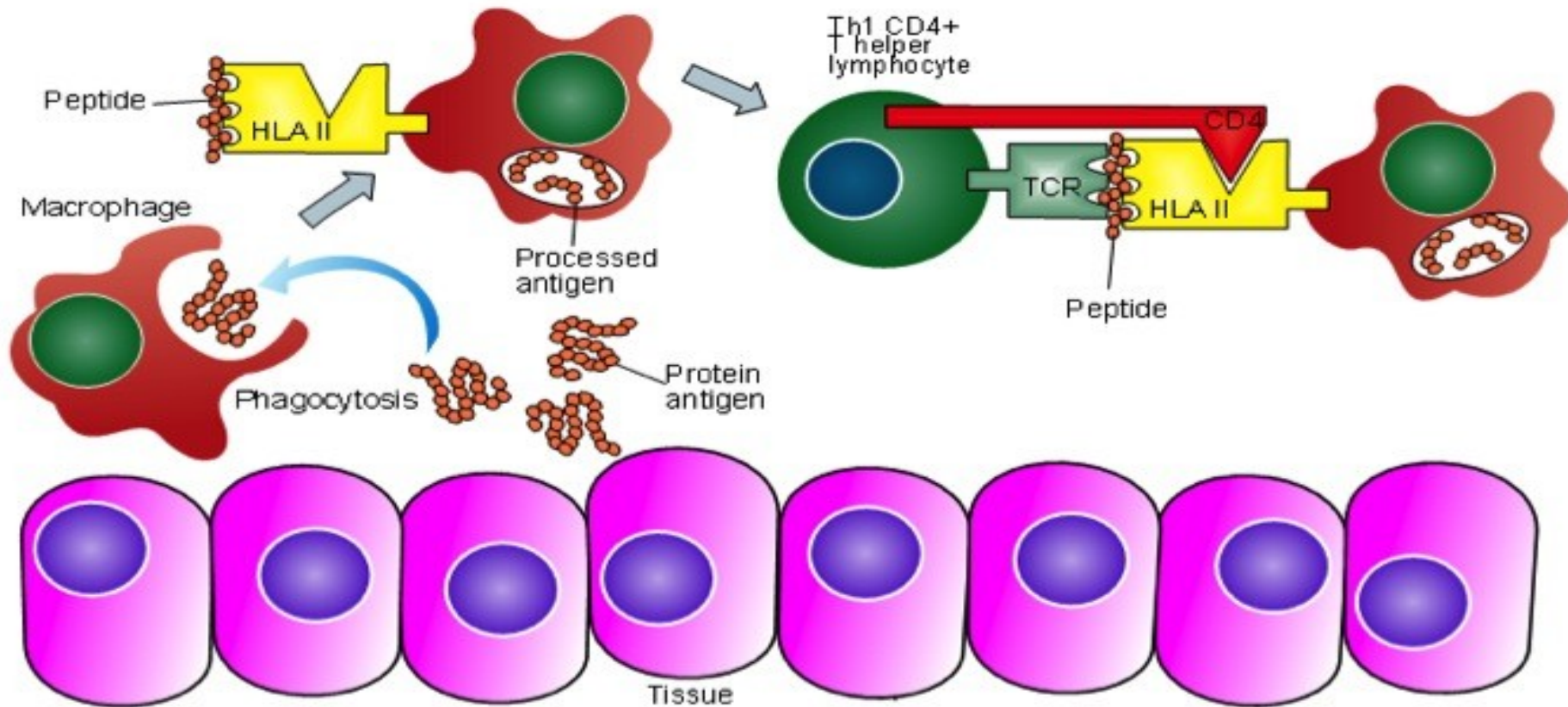
Přecitlivělost oddáleného typu IV. závislá na Th buňkách

- 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.

Reakce pozdní přecitlivělosti

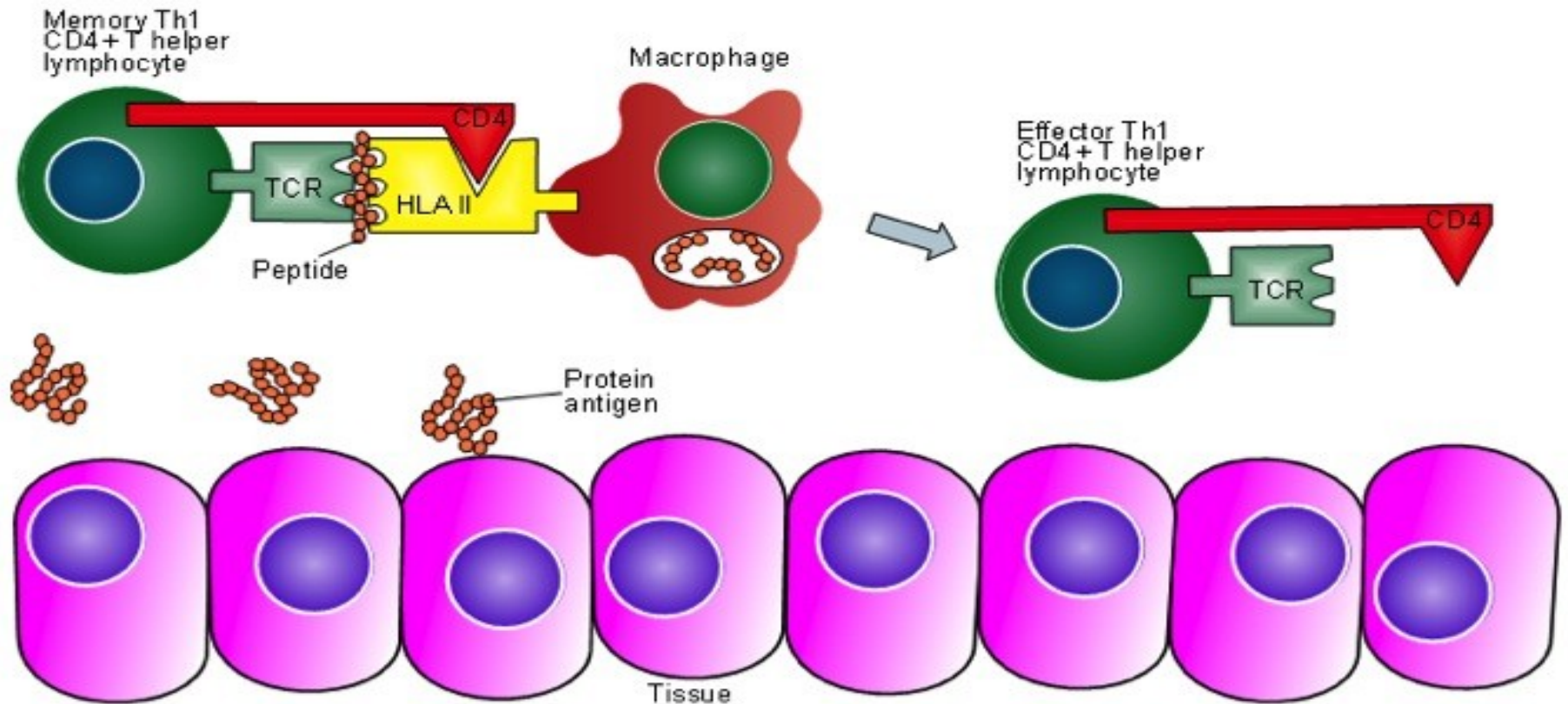
Type 4 - cell-mediated (Delayed-Type Hypersensitivity, DTH)

Figure 4a: Primary exposure



Reakce pozdní přecitlivělosti

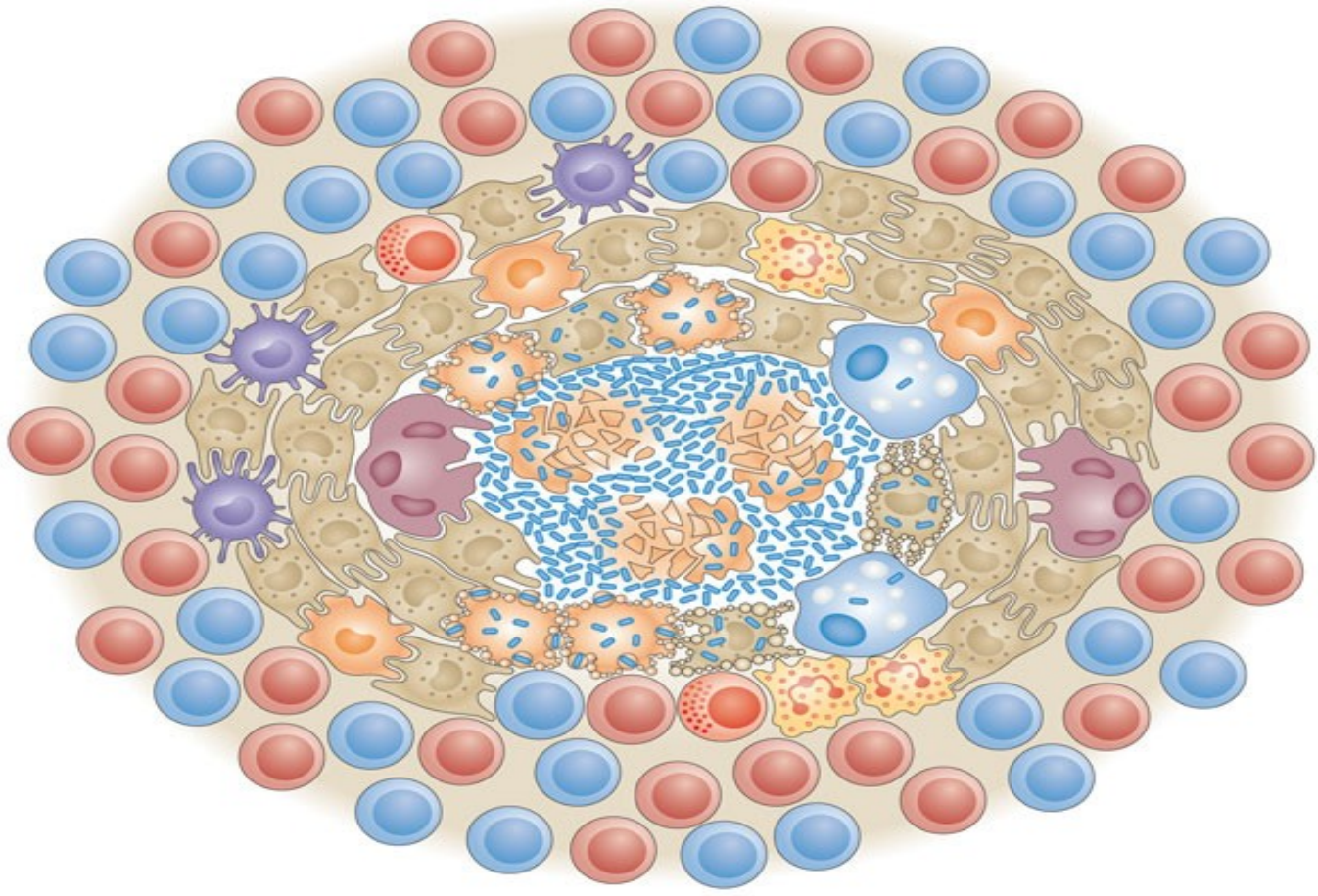
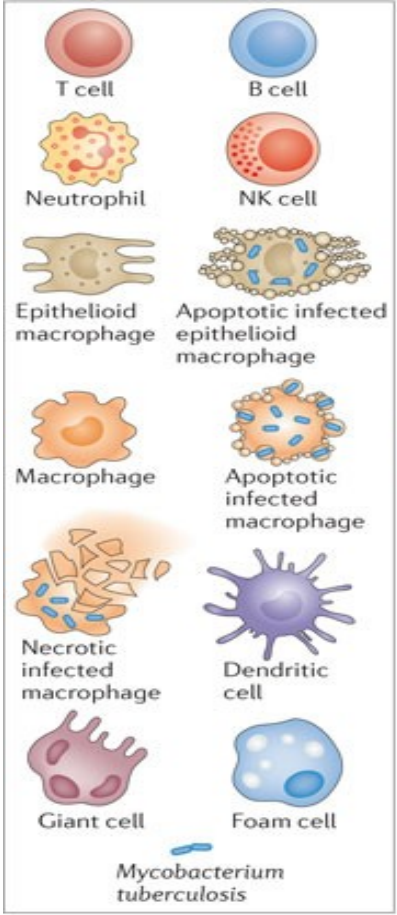
Figure 4b: Re-exposure



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

Granulom



Th1, Th 17 lymfocyty

Příklady chorob, v jejichž patogenezi se uplatňují Th1 lymfocyty a IFN γ

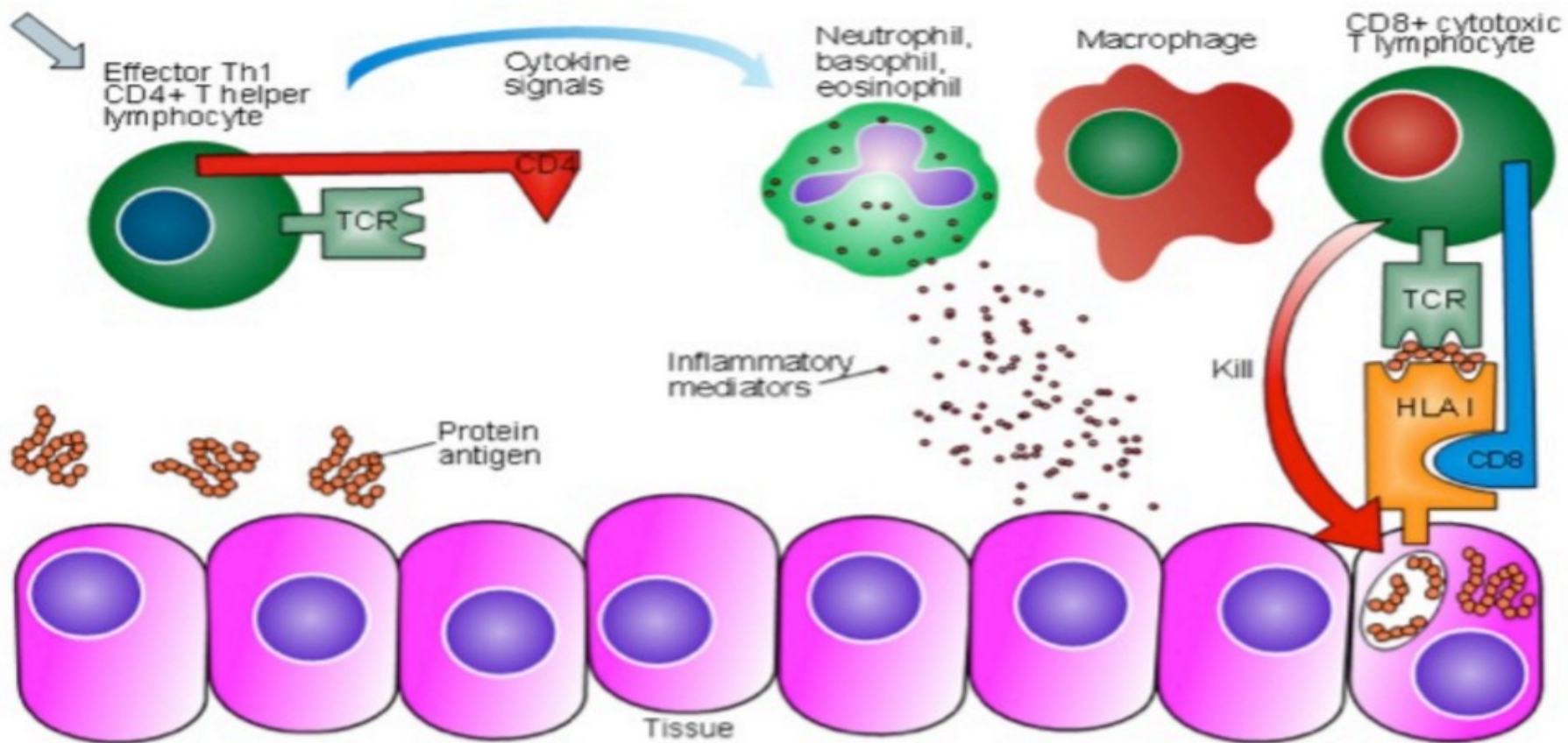
- Kontaktní ekzém
- Některé typy vaskulitidy
- Sclerosis multiplex

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.

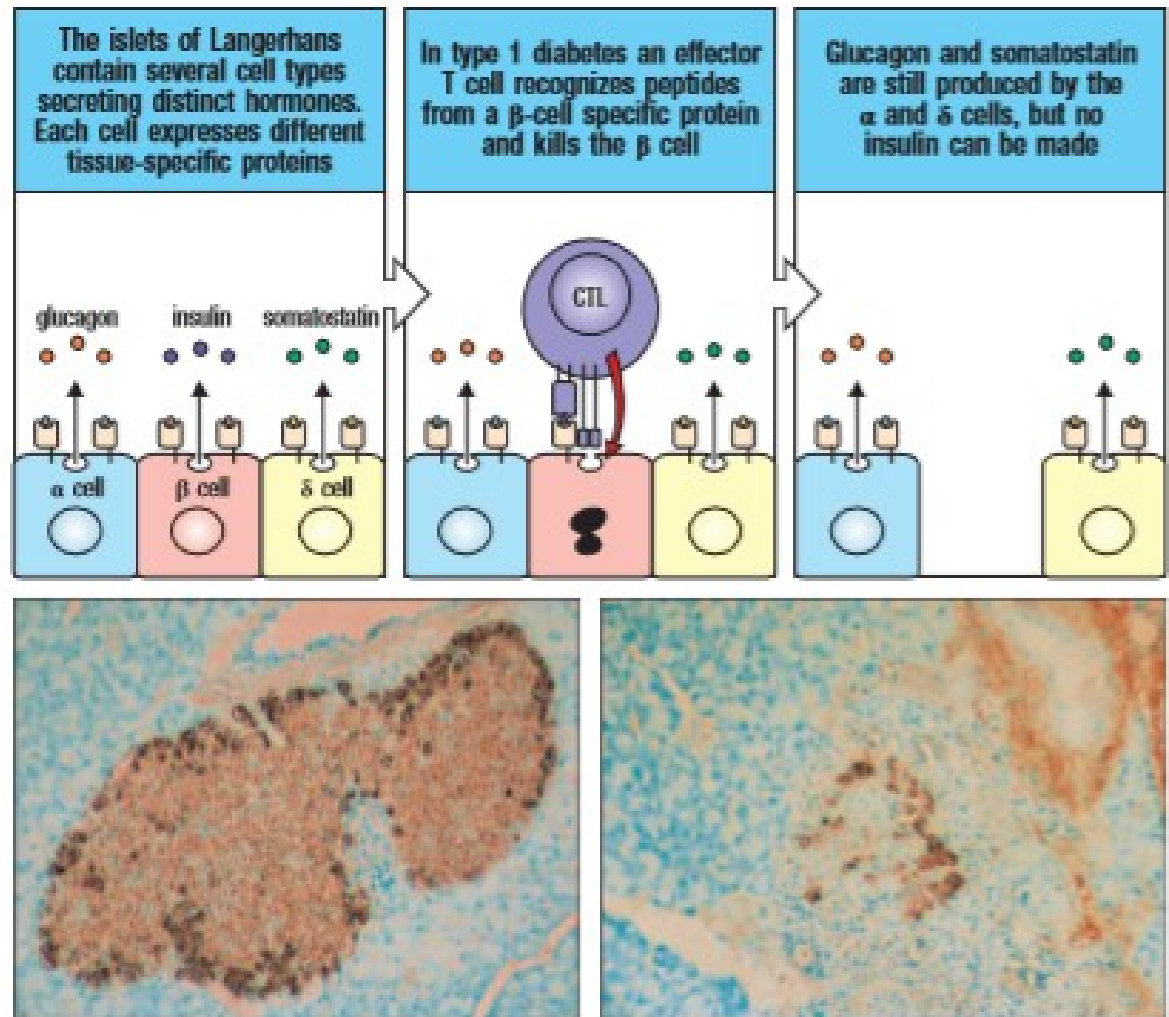
Reakce pozdní přecitlivělosti

Figure 4c



Příklad oddálené přecitlivělosti IV. typu - Diabetes mellitus I. typu

- Cytotoxické B-lymfocyty napadají β -buňky v pankreatu tvořící insulin



Autoimunitní choroby

Autoimunitní choroby

- Onemocnění, při kterém **autoprotílátka** 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 - vznik degranulované apoptózy

Vnější faktory

- Infekční podněty
- Enviromentální podněty
- Neuroendokrinní regulace

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

Prolomení autotolerance

infekce a trauma:

- destrukce tkání vede k uvolnění **autoantigenů**, vůči kterým nebyla vytvořena centrální tolerance (sekvestrované antigeny)
- tvorba autoprotilátek na základě podobnosti mikrobiálních antigenů s autoantigeny (**molekulární mimikry**)

polyklonální aktivace B lymfocytů:

- vyvolána na **T-independentními antigeny** = lipopolysacharidy (polyklonální mitogen B lymfocytů) → nespecifická stimulace B lymfocytů a produkce protilátek (většinou třídy IgM)
- reakce **polysacharidů a polymerních peptidů** s velkým množstvím BCR, vznikající signály stačí k vyvolání buněčného dělení a diferenciaci B lymfocytů na plazmatické buňky bez pomoci Th lymfocytů

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, hyrotoxikóza)

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)

TYPY AUTOIMUNITNÍCH REAKCÍ

- **Humorální typ autoimunitní odpovědi**
 - II. a III. typ imunopatologické reakce- je typický přítomností autoprotilátek ve vysoký titru, s vysokou afinitou k antigenu, většinou ve třídě IgG, dochází k tvorbě IK
 - autoprotilátky jsou namířeny proti různým orgánově nespecifickým či orgánově specifickým antigenům: proti intracelulárním proteinům a nukleovým kyselinám, cytoplazmatickým makromolekulárním komplexům, které se účastní syntézy bílkovin (či nukleových kyselin) a genové exprese a regulace
- **Buněčný typ autoimunitní odpovědi**
 - IV. typ imunopatologické reakce
 - zahrnuje granulomatózní zánět, cytotoxické reakce, cytokinovou Th1 odpověď

Imunopatologické reakce

- **II typ imunopatologické reakce cytotoxicita závislá na protilátkách** – Gravesova-Basedowova choroba, Perniciózní anemie, Myasthenia gravis, Goodpastureův syndrom, Pemphigus vulgaris, Autoimunitní hemolytická anemie, Idiopatická trombocytopenická purpura.
- **III typ imunopatologické reakce imunokomplexová reakce** - Systémový lupus erythematoses, Polyarteritis nodosa, Poststreptokoková glomerulonefritida.
- **IV typ imunopatologické reakce – pozdní přecitlivělost** - Diabetes mellitus (insulin-dependentní), Revmatoidní artritida, Roztroušená skleróza, Ulcerózní kolitida, Crohnova choroba.

Autoimunitní choroby

- **Systémová**
 - postiženo více orgánů a tkání.
- **Orgánově lokalizovaná**
 - postihující převážně určitý orgán provázené postižením dalších orgánů.
- **Orgánově specifická**
 - postižení jednoho orgánu nebo skupiny vývojově a funkčně propojených orgánů.

Systemové choroby

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

Orgánovéspecifické choroby

- Ulcerózní kolitida
- Crohnova choroba
- Celiakie
- Autoimunitní hepatitida (typ I, II, III)
- Primární biliární cirhóza
- Primární sklerozující cholangitida
- Inzulíndependentní 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

Diagnostika AIO obecně

Klinika

Nález autoprotilátek

Histologický nález

Serologická diagnostika autoimunitních chorob

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

Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních chorob

- Poměrně často se setkáváme se stavem, kdy autoprotiátky proti látky 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!

Laboratorní diagnostika autoimunitních chorob

- **ELISA**
- **NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE**
- **IMMUNOBLOTING**

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

I. Antinukleární protilátky (ANA)

- nepřímá imunofluorescence
- linie Hep-2 buněk
(Human epithelioma cells - bb.lidského laryngeálního karcinomu)
- zákl. ředění 1 : 80, dotitrovat geometrickou řadou do 1: 1 280
- typy fluorescence

HEp-2 CELL

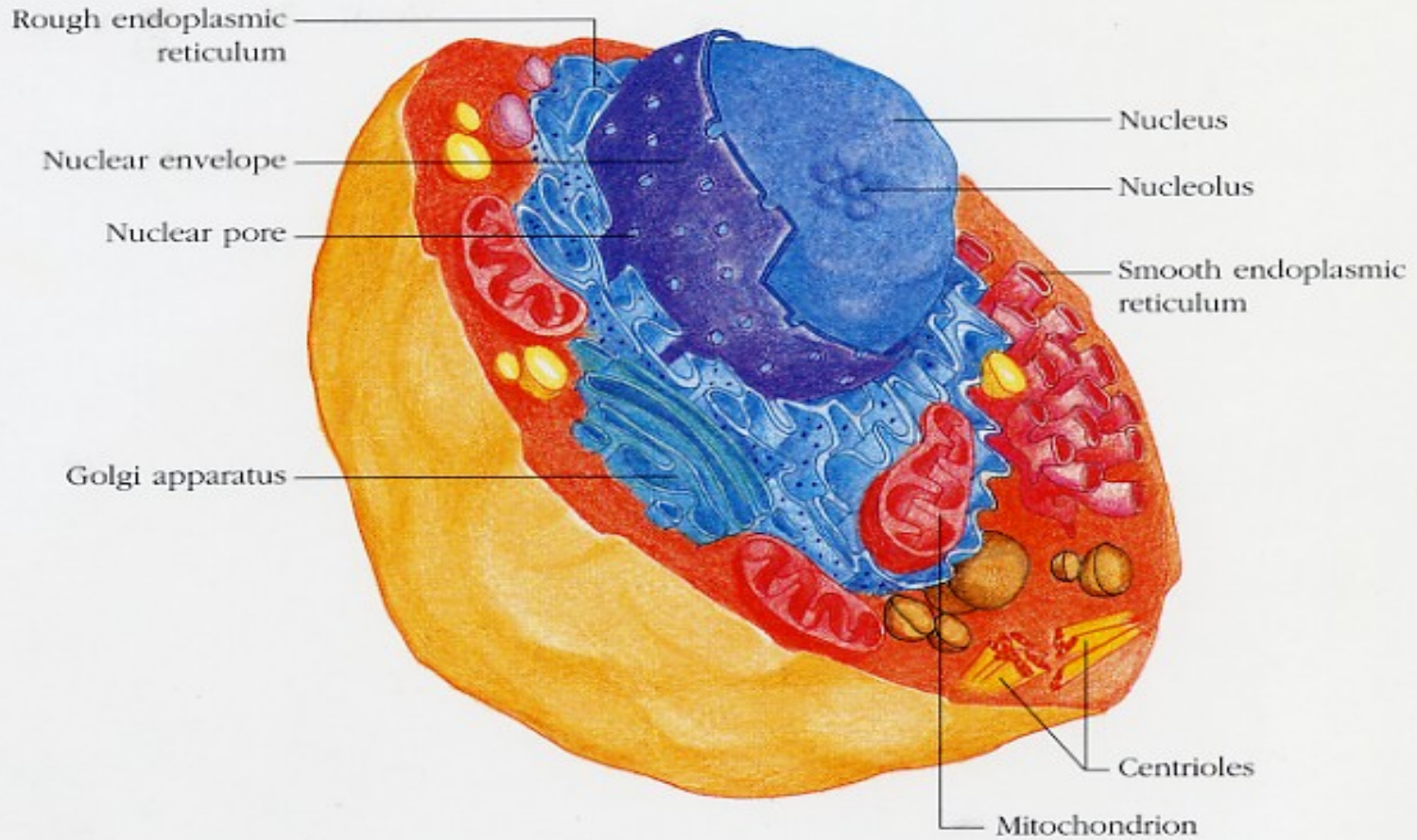
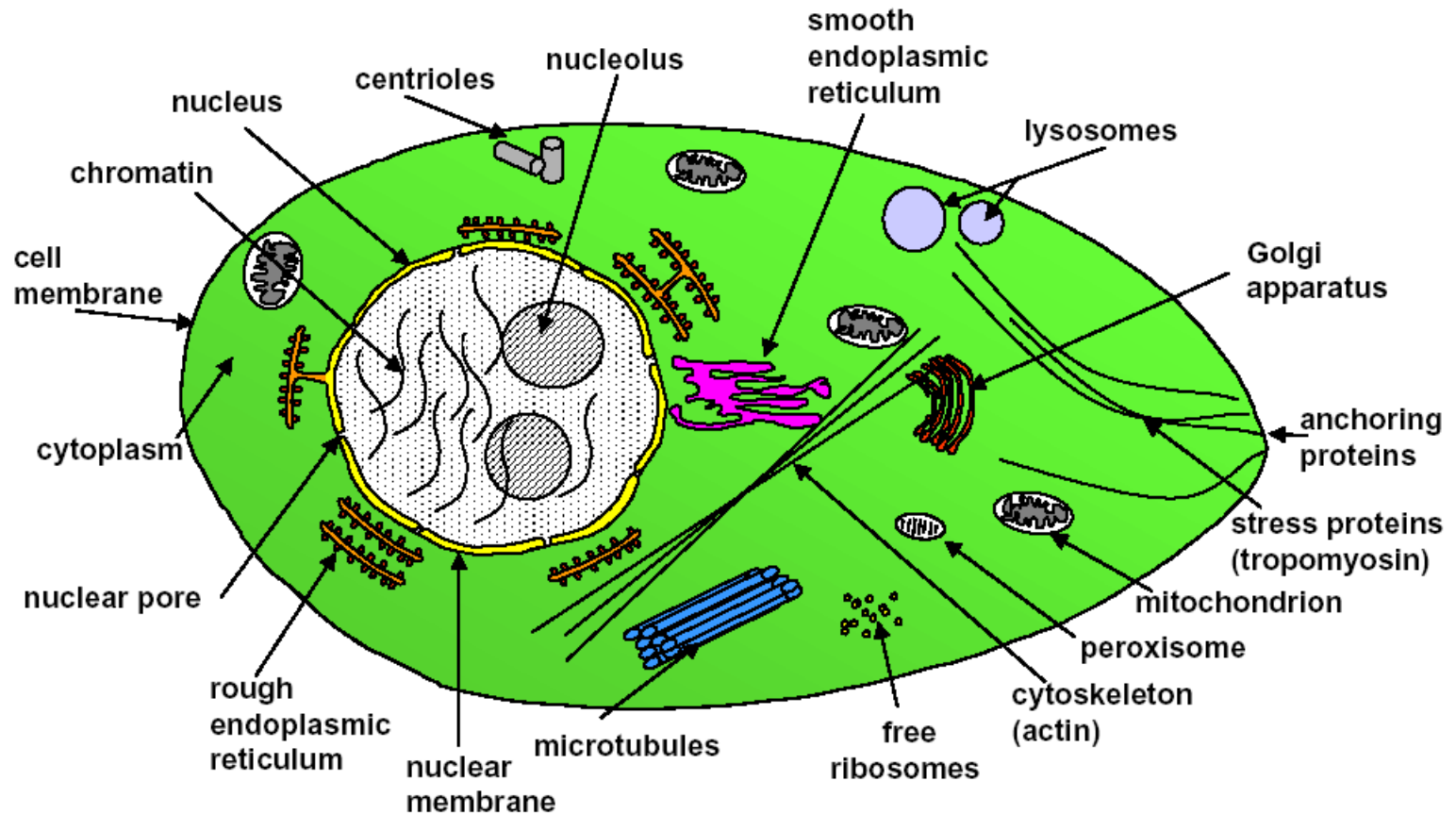


Schéma Hep-2 buňky



Laboratorní diagnostika autoprotilátek

Jaderné autoantigeny

polynukleotidy

histony

ribonukleoproteiny

antigeny jadérek

centroméra

další antigeny

dsDNA

ssDNA

RNA

H1,H2A,H2B,
H3.....

U1-nRNP, Sm,
SS-A, SS-B

U3-nRNP/Fibrilarin,
RNA- polymeráza 1,
Pm-Scl, 7-2-RNP (To),
organizér jadérka

Proteiny
kinetochoru

Scl-70
Cyclin(PCNA)
jaderné granula
Ku

Typ: Homogenní

antigen :

histony - bazické proteiny asociované s DNA

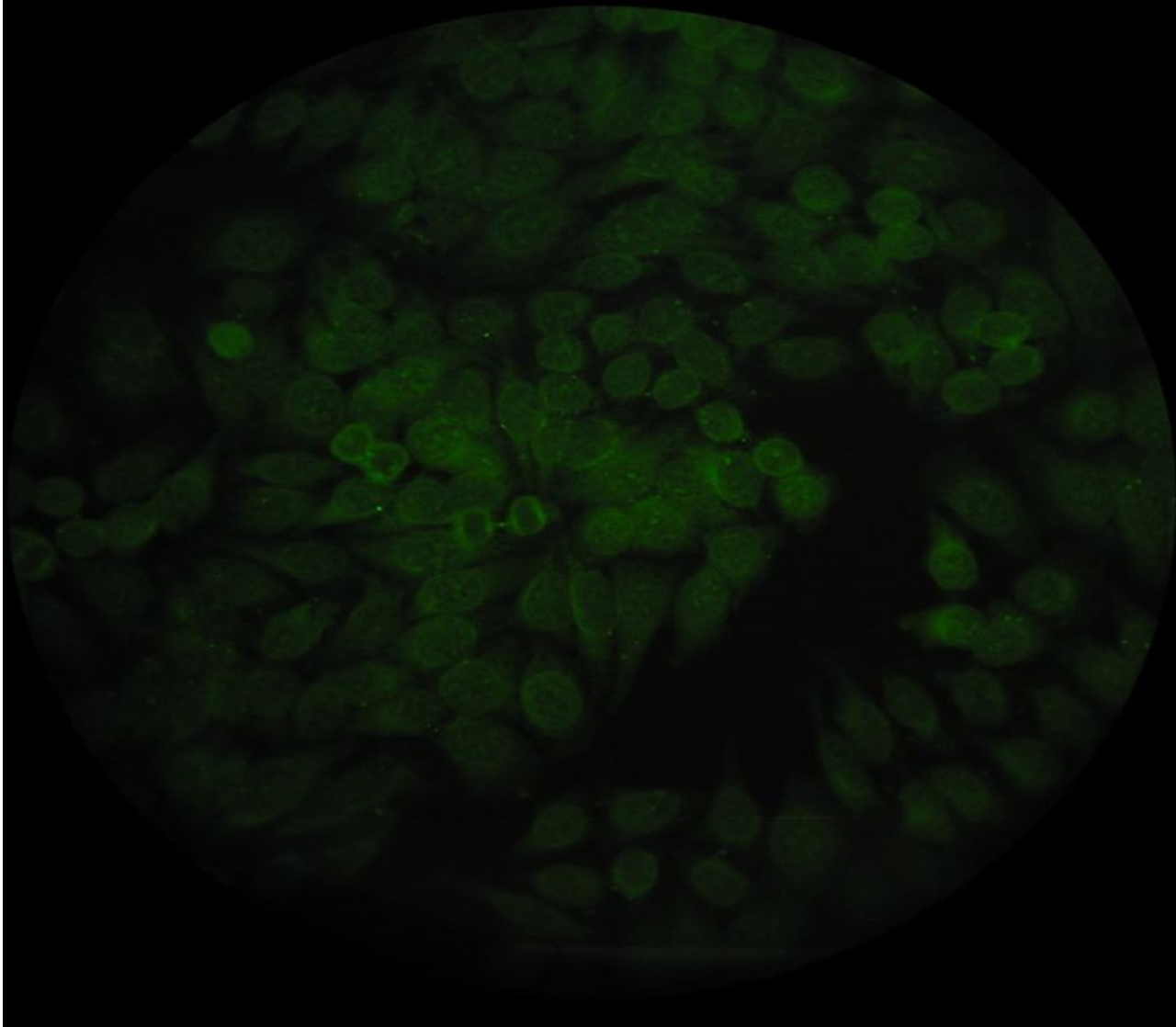
polynukleotidy - dsDNA, ssDNA

Ku - DNA vazebný protein

klinické asociace :

SLE, léky indukovaný lupus, RA

negativní obraz

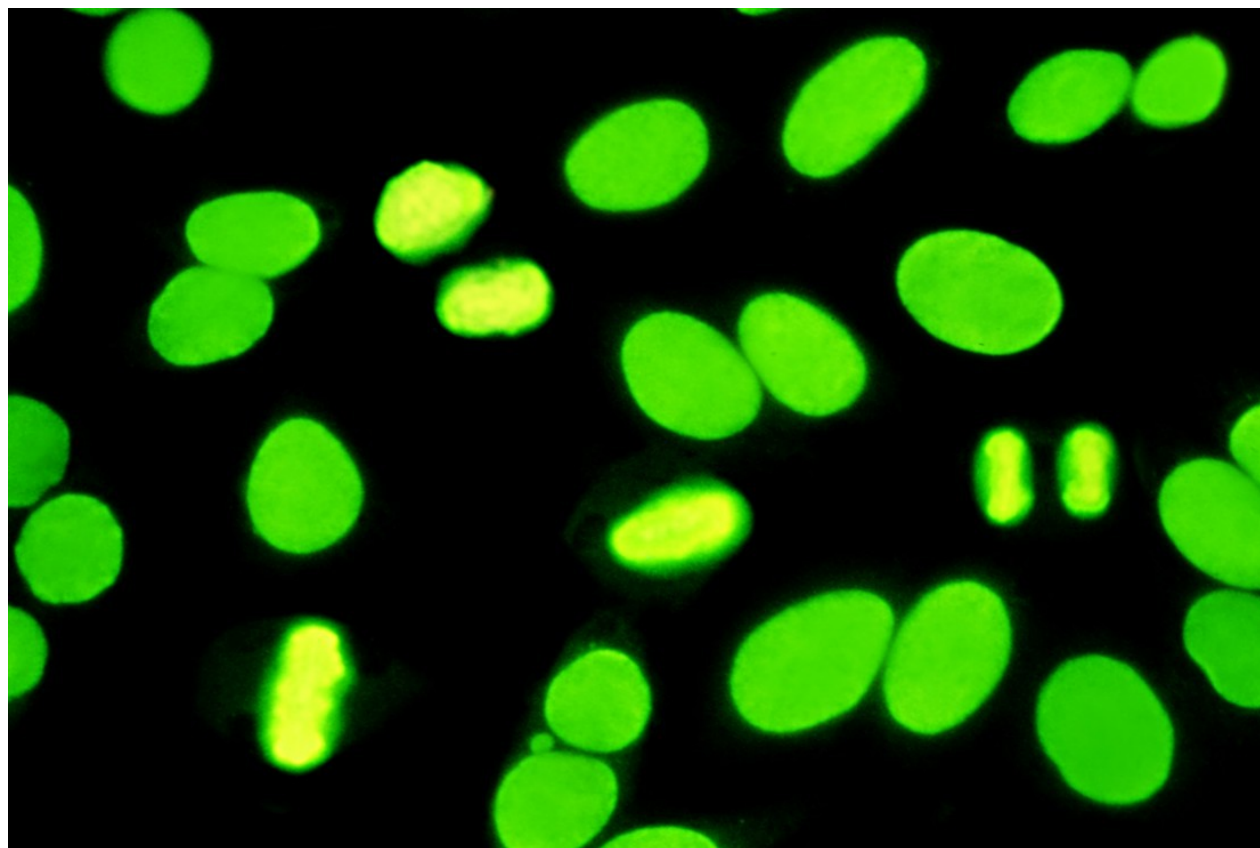


Fluorescenční obraz na Hep-2

HOMOGENNÍ

Polynukleotity - dsDNA, ssDNA

Histony - H1,H2A,H2B, H3,H2A-H2B komplex



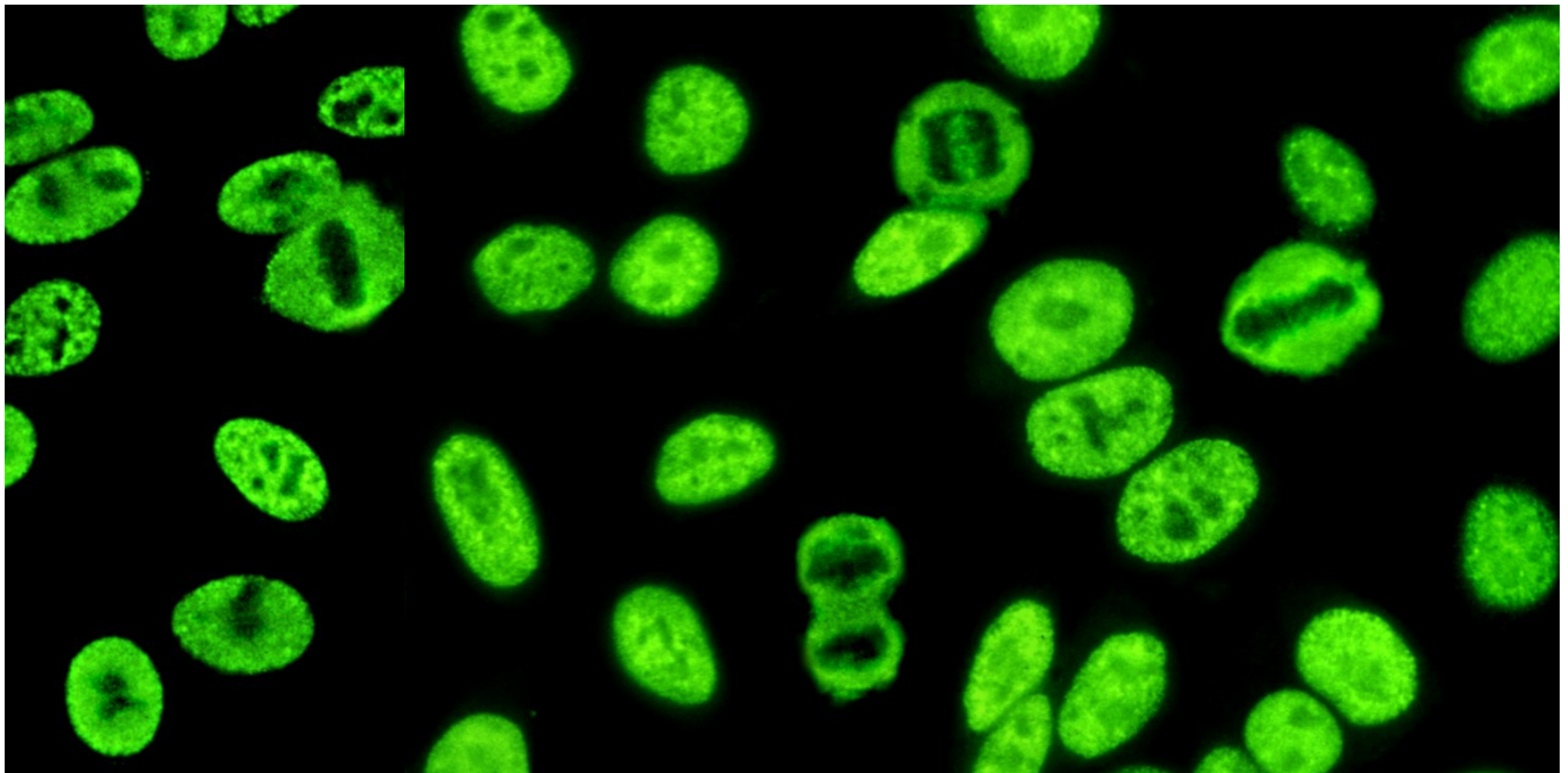
ANA

- 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

Fluorescenční obraz na Hep-2

ZRNITÁ

Ribonukleoproteiny nukleoplazmy (ENA)
U1-nRNP, Sm, SS-A, SS-B,



Typ: Centromerový antigen

CENP-A 17kDa

CENP-B 80 kDa

CENP-C 140 kDa

klinické asociace

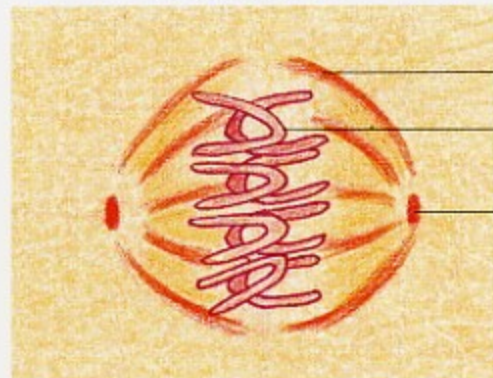
80-95% CREST sy / limitovaná forma PSS /
Calcionosis - Raynaudův f. - Esofageální rigidita -
Sclerodaktylie - Teleangiectasie

HEp-2 MITOTIC STAGES

① PROPHASE

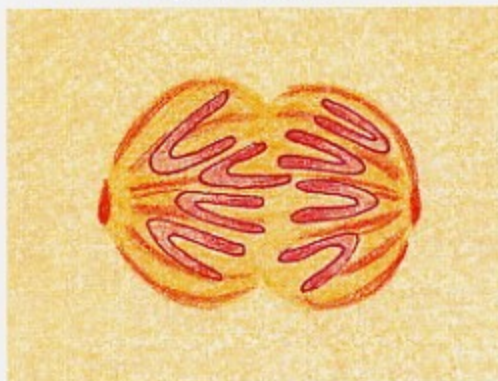


② METAPHASE

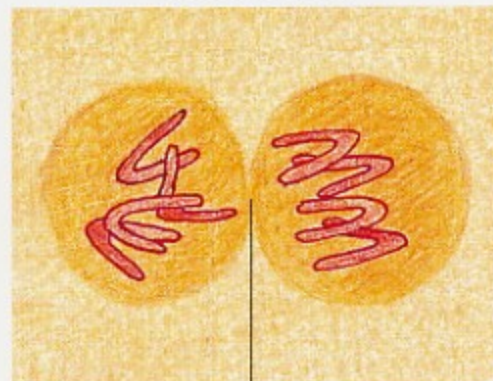


Tubulin
Centromere
Spindle pole

③ ANAPHASE



④ TELOPHASE

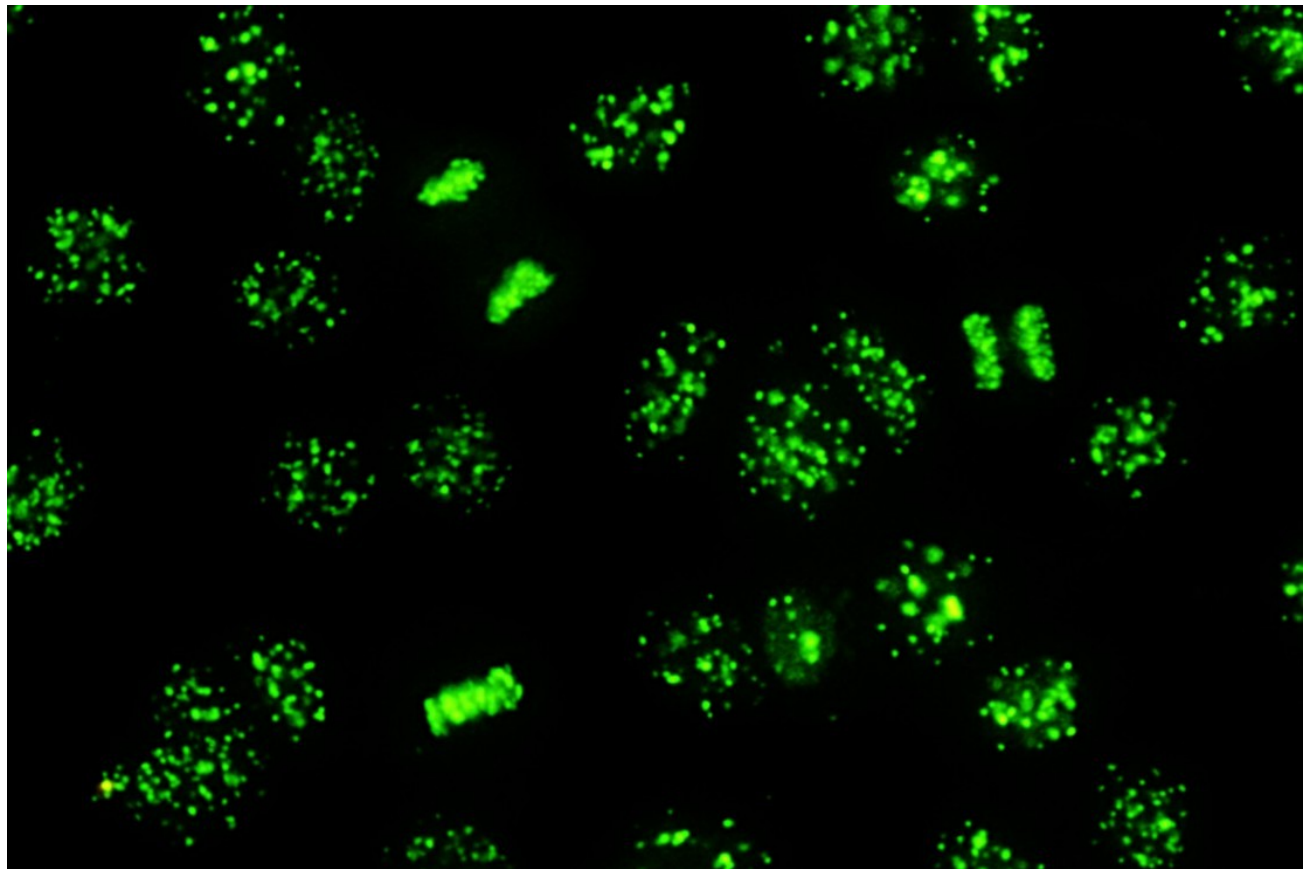


Midbody

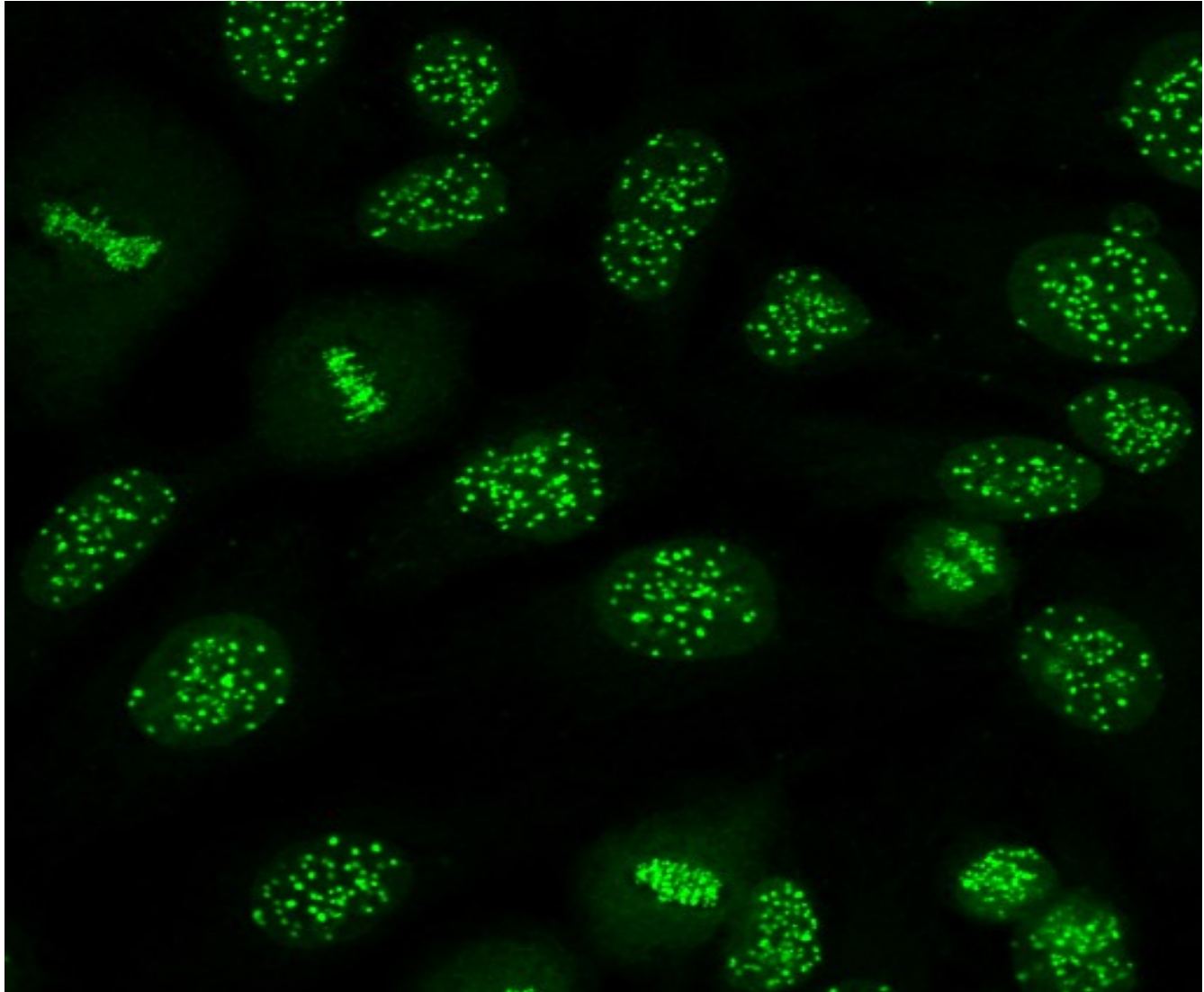
Fluorescenční obraz na Hep-2

CENTROMÉRA

Proteiny kinetochóru

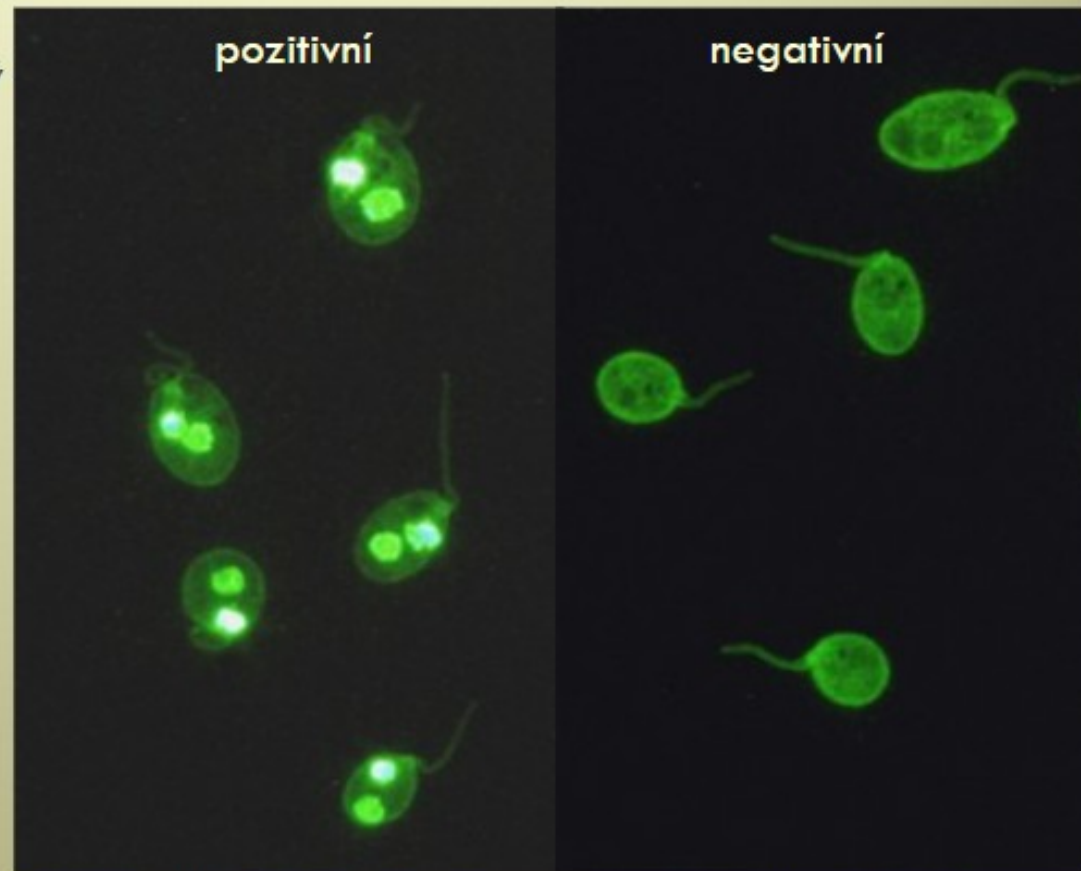


centromerová fluorescenc



a-dsDNA

- *Jako substrát je využíván prvok Crithidia luciliae, který obsahuje kinetoplast (mitochondrie) obsahující dsDNA. Kinetoplast neobsahuje ssDNA ani histony a další antigeny.*
- **antigen:** dsDNA
- **klinická asociace:**
významný autoantigen u systémového lupusu, se specifitou okolo 95%.



A.R Bradwell, R.G. Hughes: Atlas of tissue autoantibodies. Atlas of Hep-2 patterns

ANCA

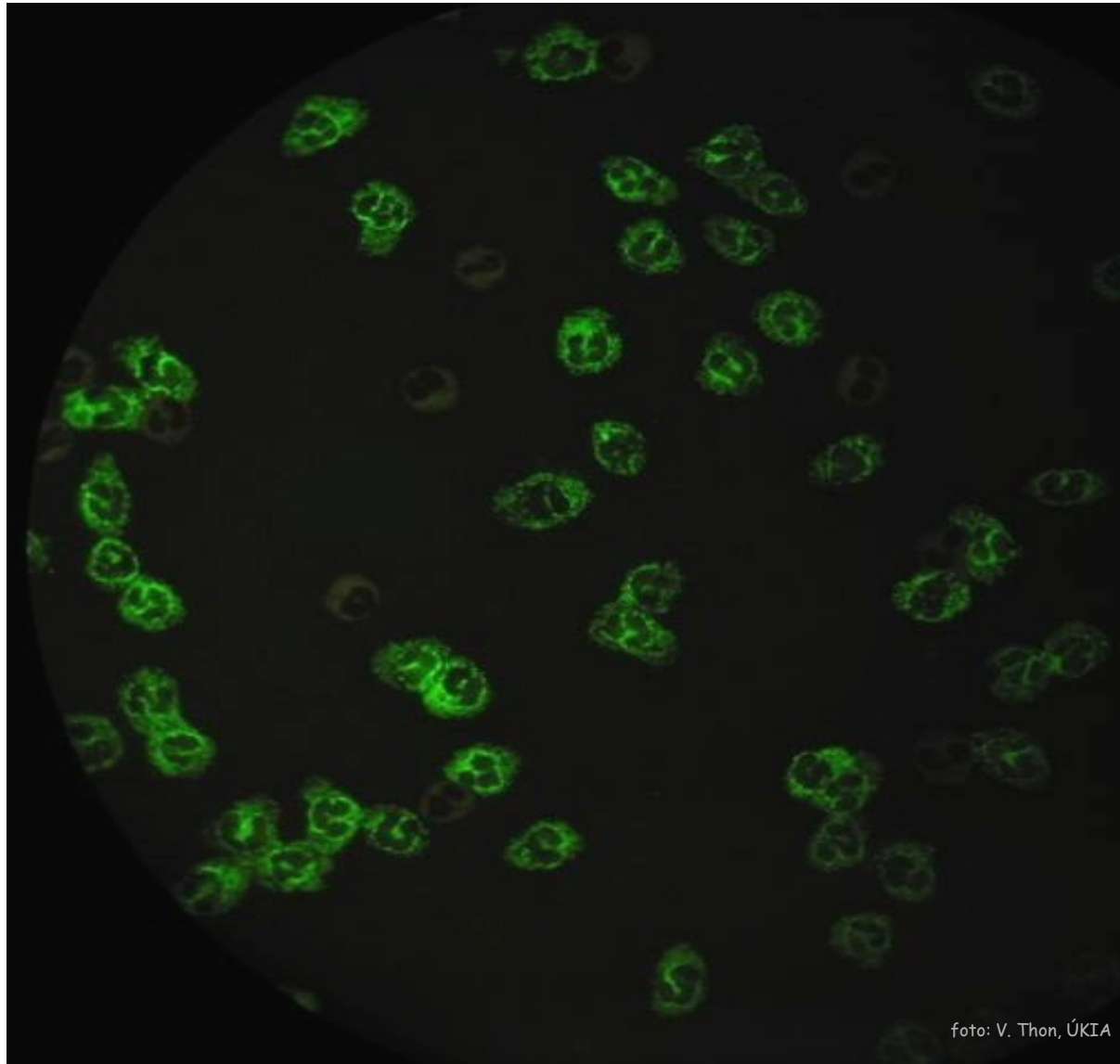
Antibodies against Neutrophil Cytoplasmic Antigens

- 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.

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.

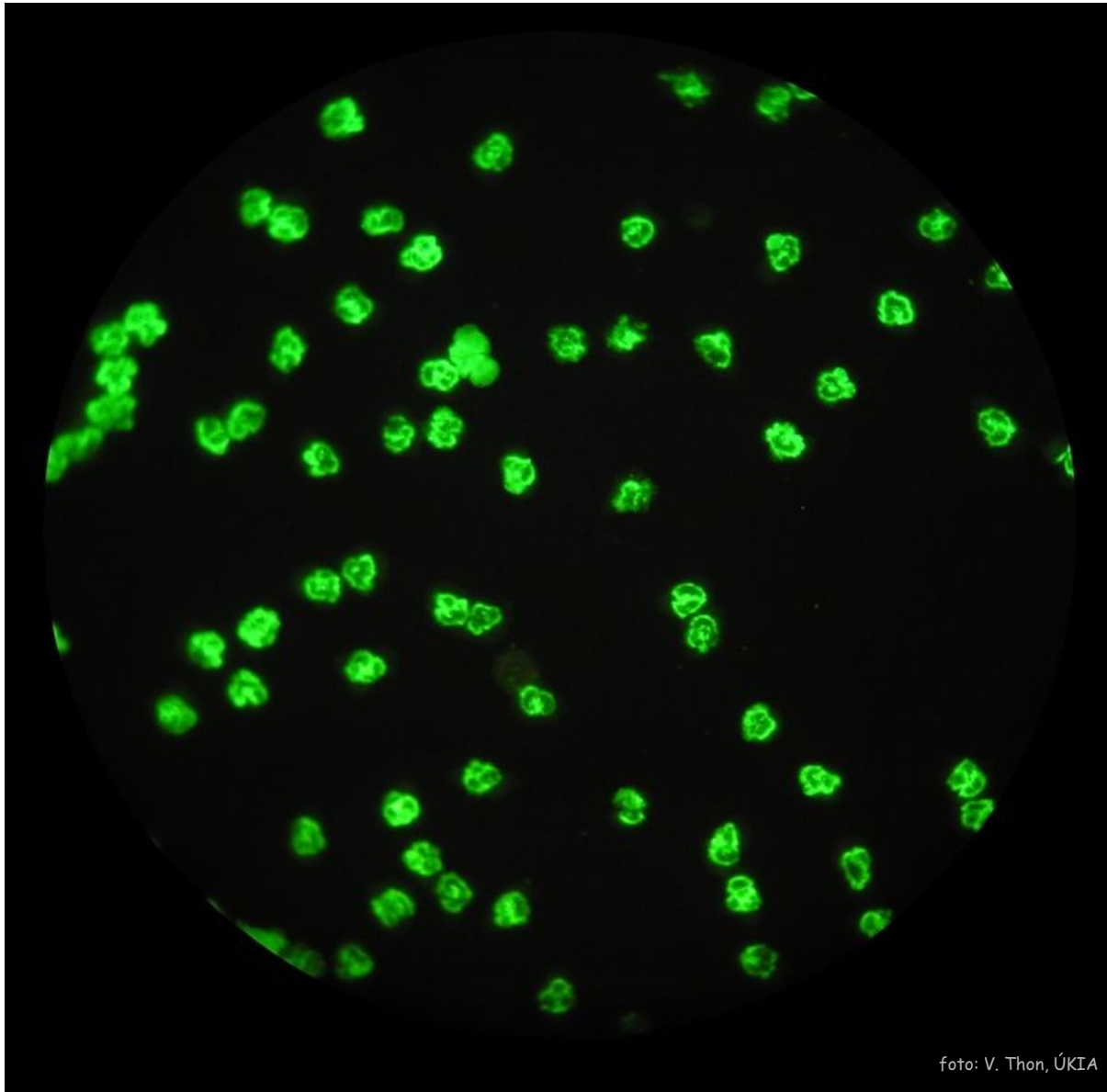
c - ANCA



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



Antifosfolipidový syndrom (APS)

- autoimunitní onemocnění charakterizované recidivujícími žilními nebo arteriálními trombózami, spojené s přítomností antifosfolipidových protilátek
- **Autoprotilátky** - vazba na povrchové fosfolipidy buněk - inhibice produkce prostacyklinu, zesílení tvorby tromboxanu, von Willebrandova faktoru a tkáňového faktoru, aktivace trombocytů - jejich agregace, destrukce s následnou trombocytopenií
- **projevy:** tepenná trombóza (okluze intrakraniálního řečiště- CMP; tepen v oční sítnici, myokardu, nadledvinách, periferních tepenách končetin)
- neplodnost, **opakované potrácení**

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.

Systemový lupus Erythematodes

- **Chronické zánětlivé systémové 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 Erythematodes

- 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 Erythematodes– imunologický laboratorní nále

základní sérologické testy:

1. ANA (antinukleární protilátky)

a) anti-Smith

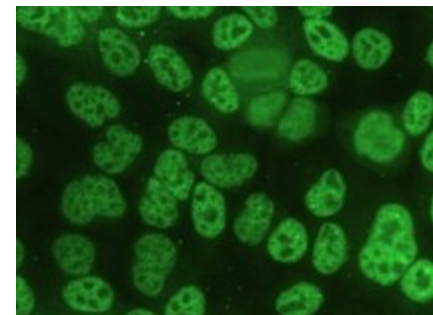
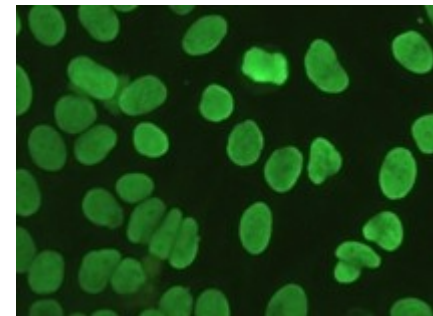
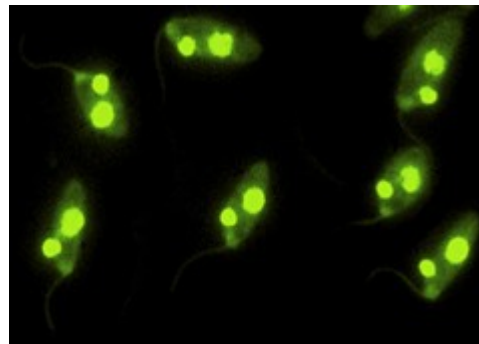
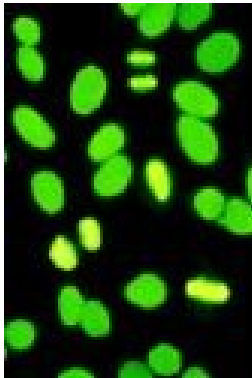
b) anti- dsDNA – specifické pro SLE - přítomné v 70%
případů

c) anti-histonové protilátky - specifické pro léky
indukovaný lupus

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

Autoprotiátky

- **Autoprotiátky: ANA, dsDNA, ENA (SS-A/Ro, SS-A/La), Sm, proti nukleozomům, fosfolipidům**



Revmatoidní artritida

- **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

Laboratorní diagnostika revmatoidní artritidy

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

Sjögrenův syndrom

- Chronické zánětlivé onemocnění charakteristické postižením exokrinních žláz (slinných, slzných, gastrointestinálního, urogenitálního systému a kůže).
- Primární projevy: xerostomie, xeroftalmie, atrofická glositida, zvýšená kazivost zubů, poruchy motility ezofagu, atrofická gastritida.
- Neerozivní polyartritida, pancreatitida, intersticiální plicní postižení, renální tubulární acidosa, Raynaudův fenomén, recid. kolpitidy.

Autoprotilátky

- **autoprotilátky** proti **ENA** = extrahovatelným nukleárním antigenům (SS-A, SS-B), **ANA**- zrnitý typ, RF

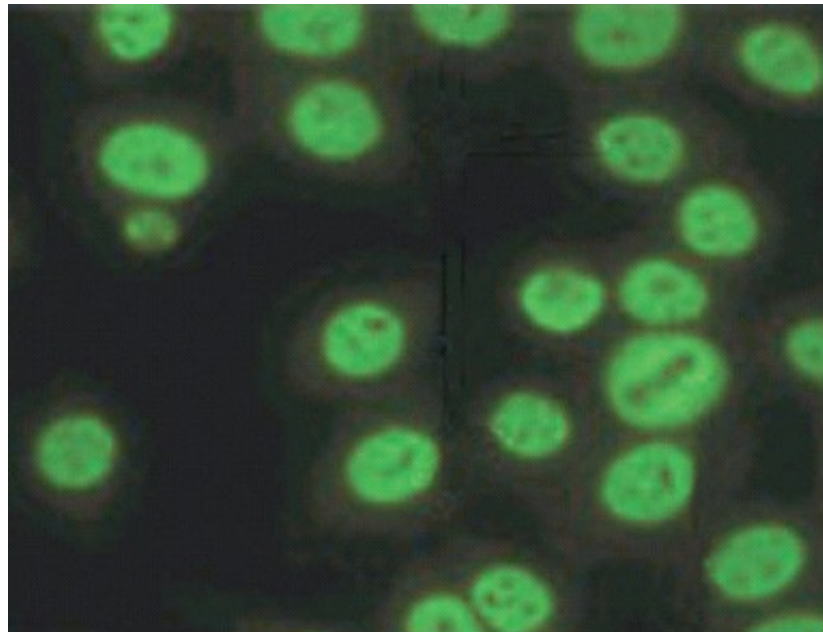
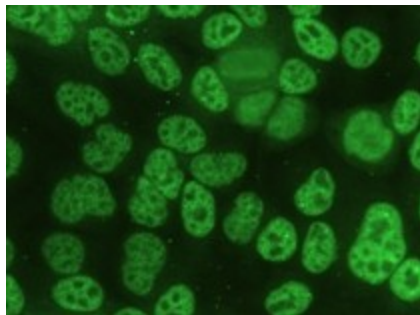
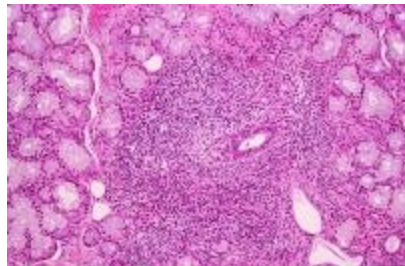


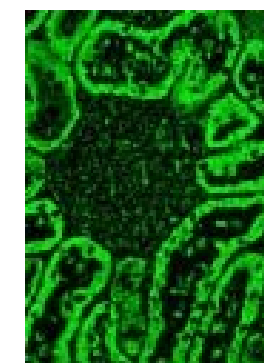
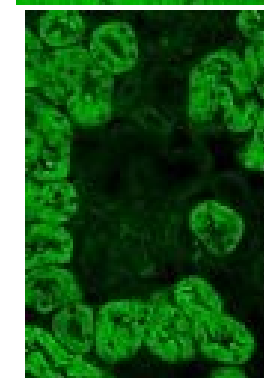
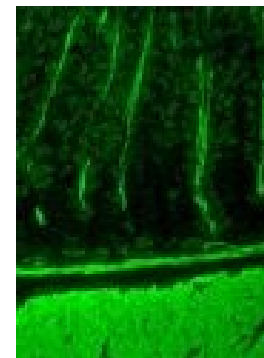
FIGURE 4: Fine speckled nuclear FANA - corresponds to anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies, markers of Sjögren's syndrome, subacute cutaneous LE and neonatal LE

Autoimunitní onemocnění jater

- Autoimunitní hepatitida
- Primární biliární cirhóza
- Progresivní sklerotizující cholangitida

Autoimunitní hepatitidy

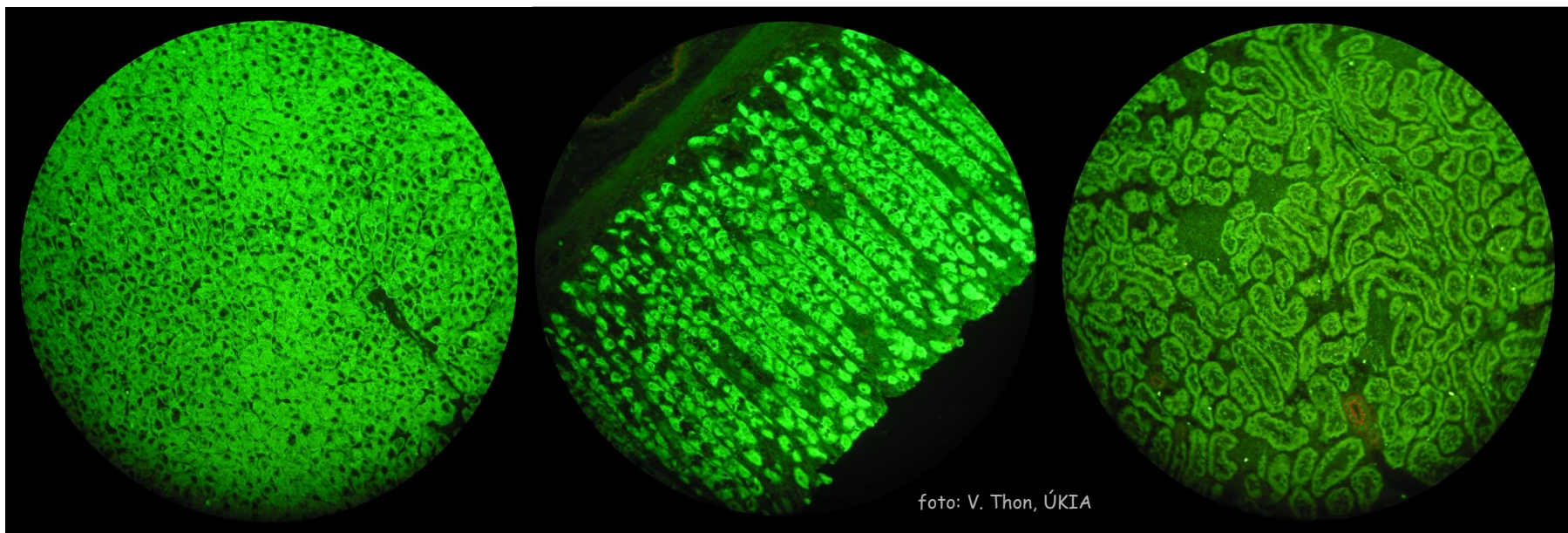
- **typ I** - autoprotiátky proti **SMA**, ANA, ANCA, SLA
- **typ II** – autoprotiátky proti antigenům mikrozómů **LKM-1**
- **typ III** - autoprotiátky proti rozpustným jaterním antigenům **SLA**
- **typ IV** - překryvný syndrom s PBC - **AMA**



Primární biliární cirhóza

- **Orgánově specifická choroba.**
- Charakteristické klinické projevy: ikterus, hepatomegalie, svědění kůže.
- Biochemie: známky intrahepatální cholestázy
- Imunologie: přítomnost antimitochondriálních protilátek -imunofluorescenčně

AMA



játra

žaludek

ledvina

Autoprotilátky

- **autoprotilátky** proti **ENA** = extrahovatelným nukleárním antigenům (SS-A, SS-B), **ANA**- zrnitý typ, RF

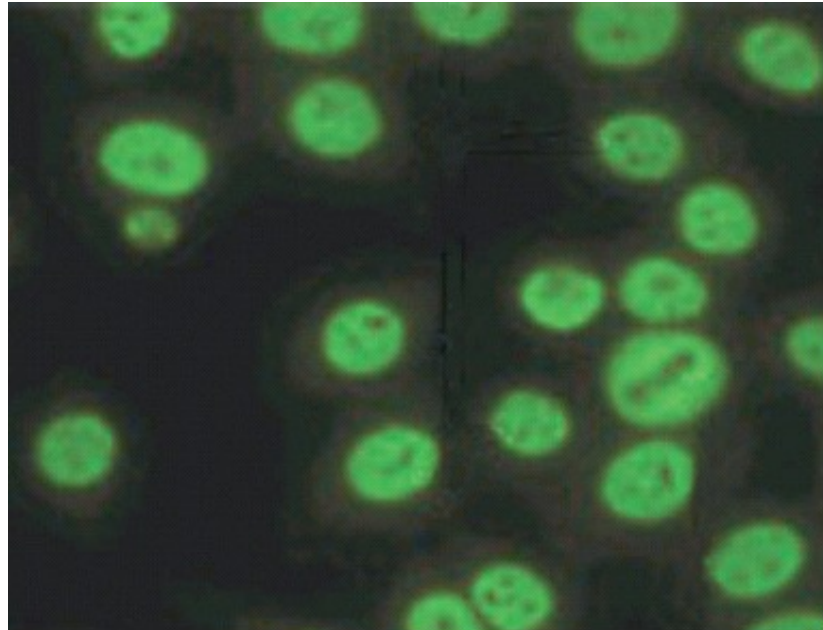
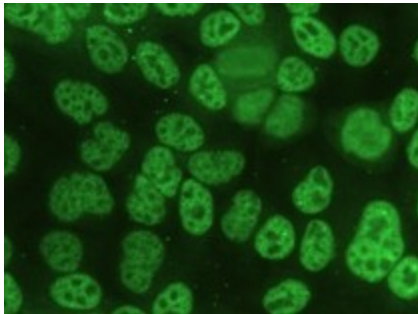
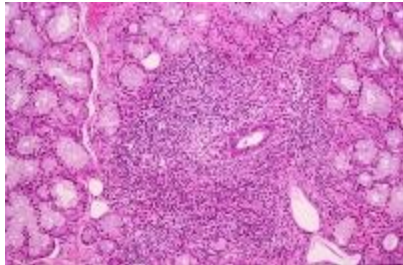


FIGURE 4: Fine speckled nuclear FANA - corresponds to anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies, markers of Sjögren's syndrome, subacute cutaneous LE and neonatal LE

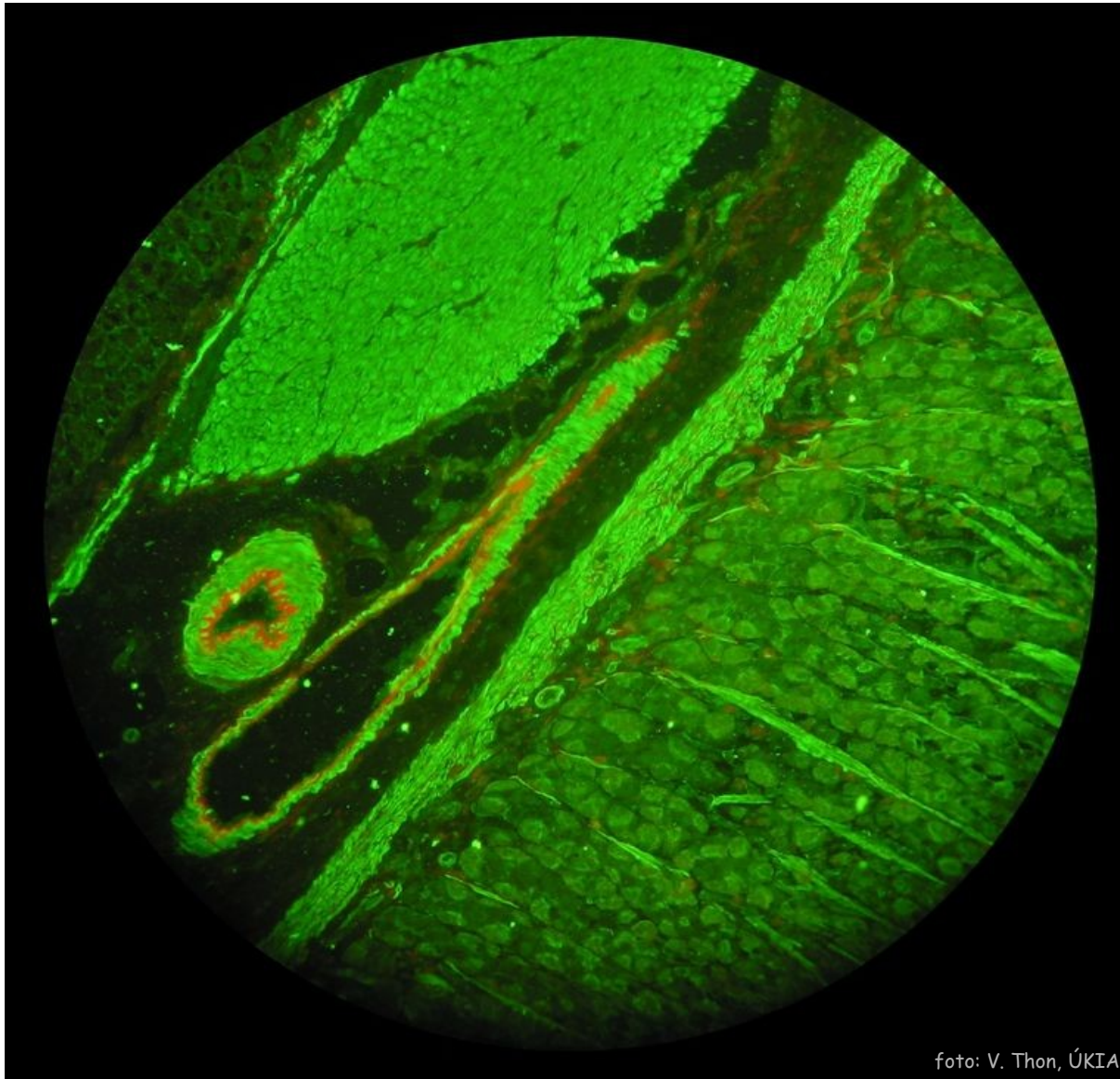
Autoimunitní gastritida (perniciózní anemie)

- **Orgánově specifická choroba**
- Deficience vitamínu B12 způsobená chronickou autoimunitní gastritidou (intrinsic factor).
- Anemie (megaloblastová), neurologické příznaky.
- Protilátky proti parietálním buňkám žaludku podporují diagnózu – imunofluorescenčně – ASMA.
- Asociace s jinými autoimunitními chorobami.

ASMA, žaludek



ASMA, žaludek



Gravesova-Basedowova choroba

- **Orgánově specifická choroba.**
- Autoprotilátky proti štítné žláze – stimulují růst štítné žlázy a vedou k hyperfunkci štítné žlázy.
- 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.

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!

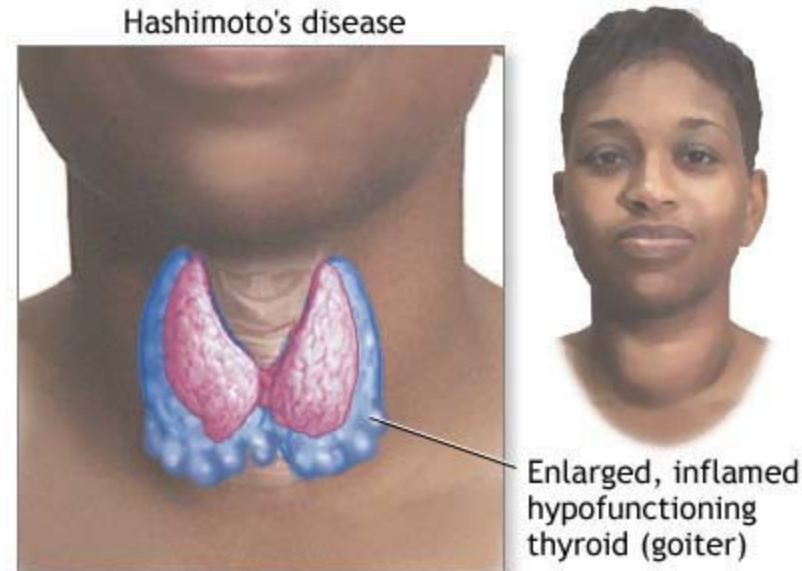
Struma, oftalmopatie; zvýšení TK, tachykardie, fibrilace síní, zvýšené pocení, vypadávání vlasů, lomivé nehty

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.
- Hypofunkce - infiltrace štítné žlázy lymfocyty a plazmatickými bb.
- Imunologie: autoproti látky proti thyreoperoxidáze v 90%+, proti thyreoglobulinu ve 40-70%+.
- Biochemie: zvýšení TSH, snížení T4 event. i T3.

Autoimunitní postižení endokrinního systému

- **Hashimotova thyreoiditida** - hypofunkce
 - infiltrace štítné žlázy lymfocyty a plazmatickými bb.
 - autoprotiátky proti thyreoideální peroxidáze (**a-TPO**) a/nebo proti thyreoglobulinu (**a-TG**)
- Klinické projevy: příznaky hypofunkce štítné žlázy, struma, relativně častá kopřivka



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

Myasthenia gravis



- Onemocnění charakterizované přítomností **autoprotilátek proti Ach receptorům**.
- **Ab** po vazbě na postsynaptickou membránu neuromuskulárního spojení blokuje převod vzruchu přes nervosvalovou ploténku
- **IK** působí sek. poškození nervosvalové ploténky
- Projevy: postupně progredující svalová slabost.
- Postižením okulokutánních svalů (ptóza víček, diplopie), postižením svalů tváře a faryngu (dysartrie, dysfagie), kosterního svalstva (potíže při chůzi do schodů, postižení dýchacích svalů).
- Pomocná vyšetření: EMG

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.

Vyšetřované autoprotilátky

A. Orgánově nespecifické autoprotilátky :

RF – revmatoidní faktor (protilátky proti Fc částem Igg)-
revmatoidní artritida

APA – antifosfolipidové protilátky- antifosfolipidový syndrom

ANCA – protilátky proti cytoplazmě neutrofilů- vaskulitidy,
ulcerózní kolitida

Antinukleární protilátky (protilátky proti jaderným Agg):

ANA (=ANF) – antinukleární faktor, SLE, Sjögrenův
syndrom, systémová skleróza, dermatopolymositida,
MCTD, sklerodermie

ENA – protilátky proti extrahovatelným nukleárním Agg.,
SLE, Sjögrenův syndrom, systémová skleróza
sklerodermie, dermatopolymositida, MCTD

dsDNA – protilátky proti dvoušroubovici DNA, SLE

Vyšetřované autoprotilátky

B. Orgánově nespecifické autoAbb. u skupin chorob postihujících určitý orgán :

Abb. proti Agg **tlustého střeva a pankreatu** (kolitida)

Abb. proti kvasince **Sacchromyces** (Crohn)

Abb. proti **endomyzium, gliadinu a transglutamináze** (celiakie)

AMA - antimitochondriální protilátky (primární biliární cirhóza)

LKM - protilátky proti antigenům jater a ledvin (AI hepatitidy)

BMG - Abb proti bazální membráně alveolů a glomerulů
(pulmorenální Goodpastureův sy, rychle progredující GN)

C. Orgánově specifické autoprotilátky :

proti mikrosomům štítné žl. a tyreoglobulinu (Hashimotova tyreoiditis)

proti TSH receptorům (Gravesova - Basedowova choroba)

proti strukturám **ovarií** (sy předčasné ovariální dysfunkce)

proti **β buňkám pankreatu, GAD** (DM I. typu)

Prevalence autoimunitních chorob

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

Choroby štítné žlázy:	> 3% dospělých žen
Revmatoidní artritida:	1% celkové populace, převaha žen
Primární Sjögrenův syndrom:	0,6-3% dospělých žen
Systémový lupus erythematosus:	0,12% celkové populace, převaha žen
Roztroušená skleróza:	0,1% celkové populace, převaha žen
Diabetes I. typu:	0,1% dětí
Primární biliární cirhóza:	0,05-0,1% žen středního a staršího věku
Myasthenia gravis:	0,01% celkové populace, převaha žen