

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 komplexem 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-lymfocytu, 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 kodující 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

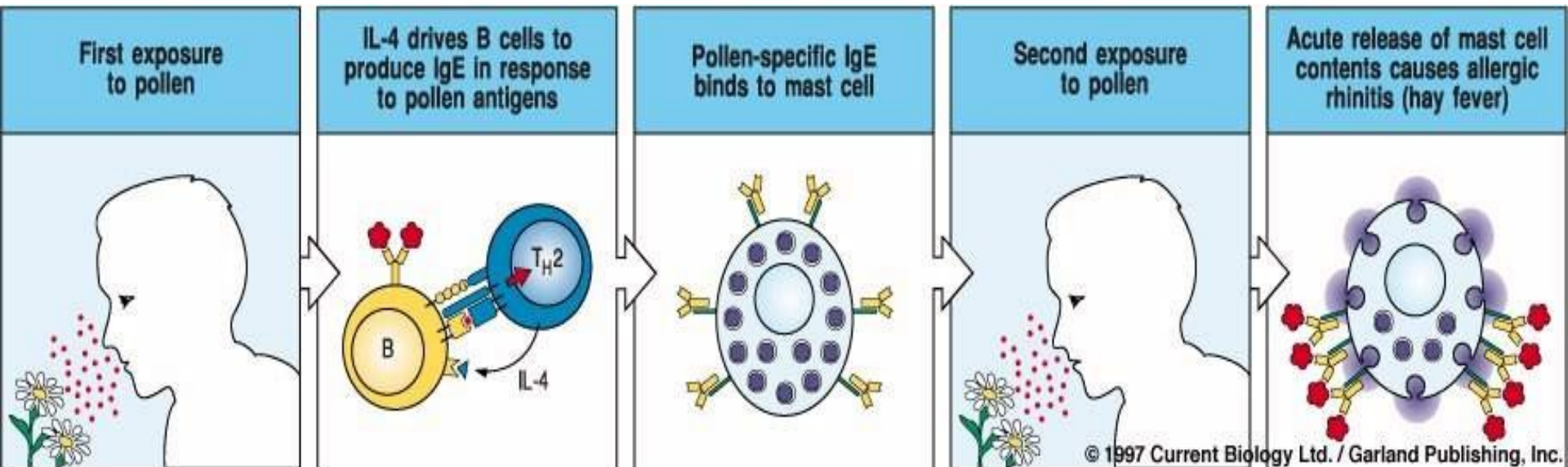
Zprostředkovaná IgE -**atopická**

- 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,...

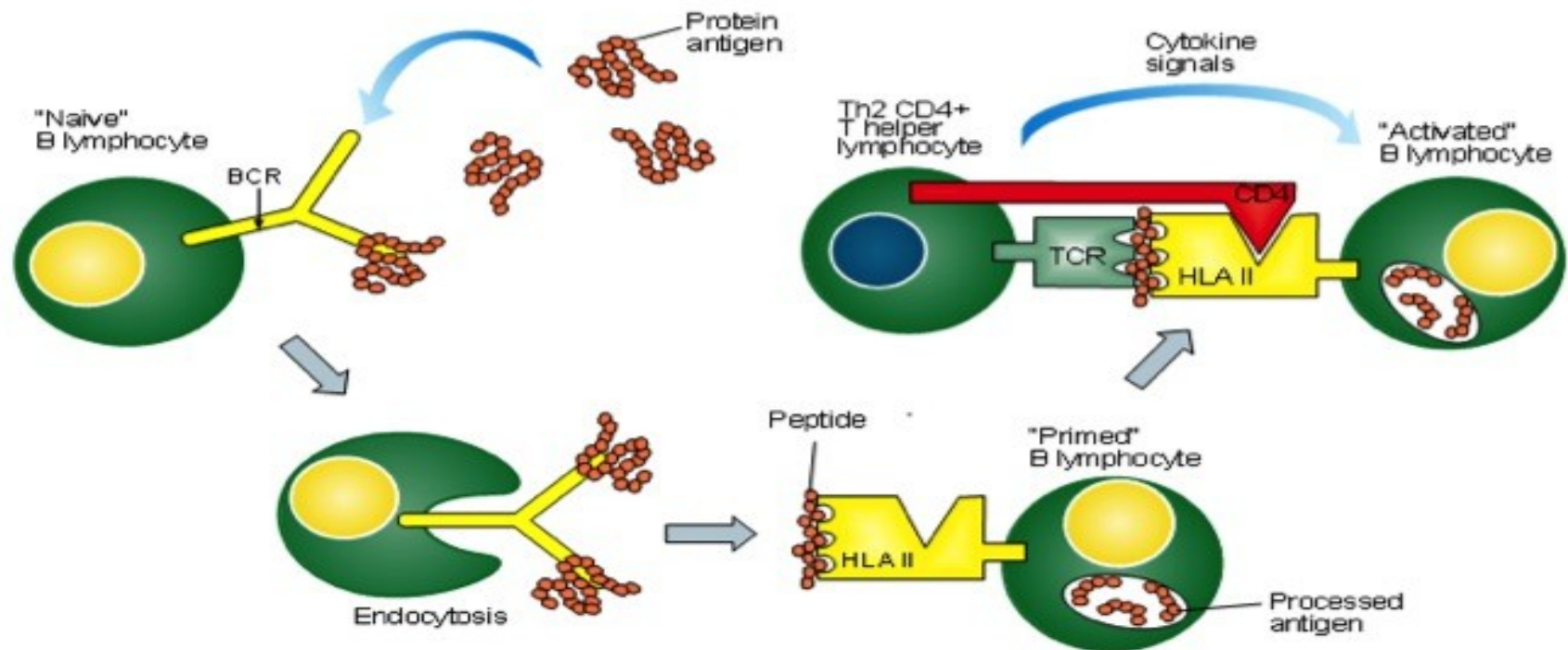
Type-I hypersensitivity



Časná přecitlivělost

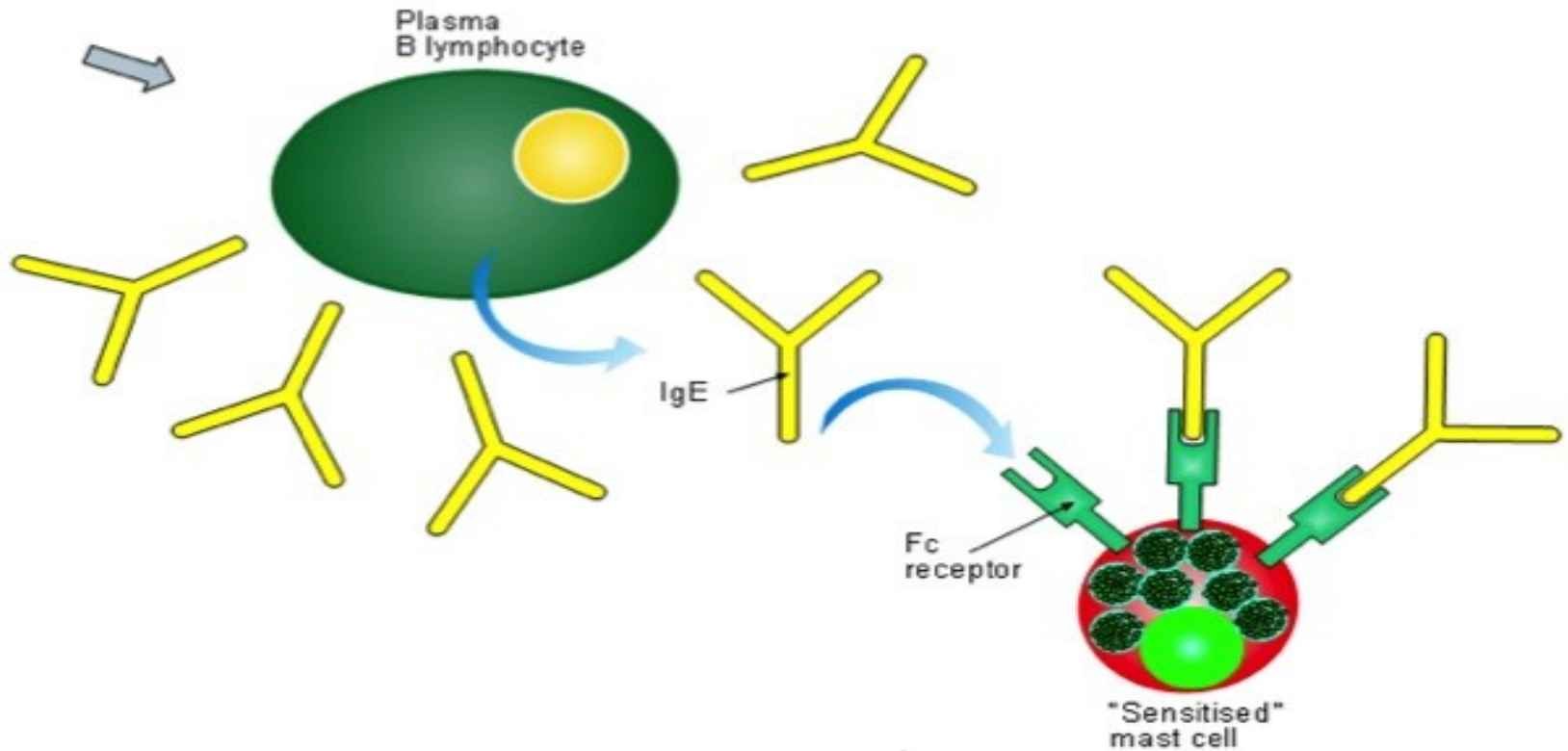
Type 1 - Immediate (or atopic, or anaphylactic)

Figure 1a: Primary exposure



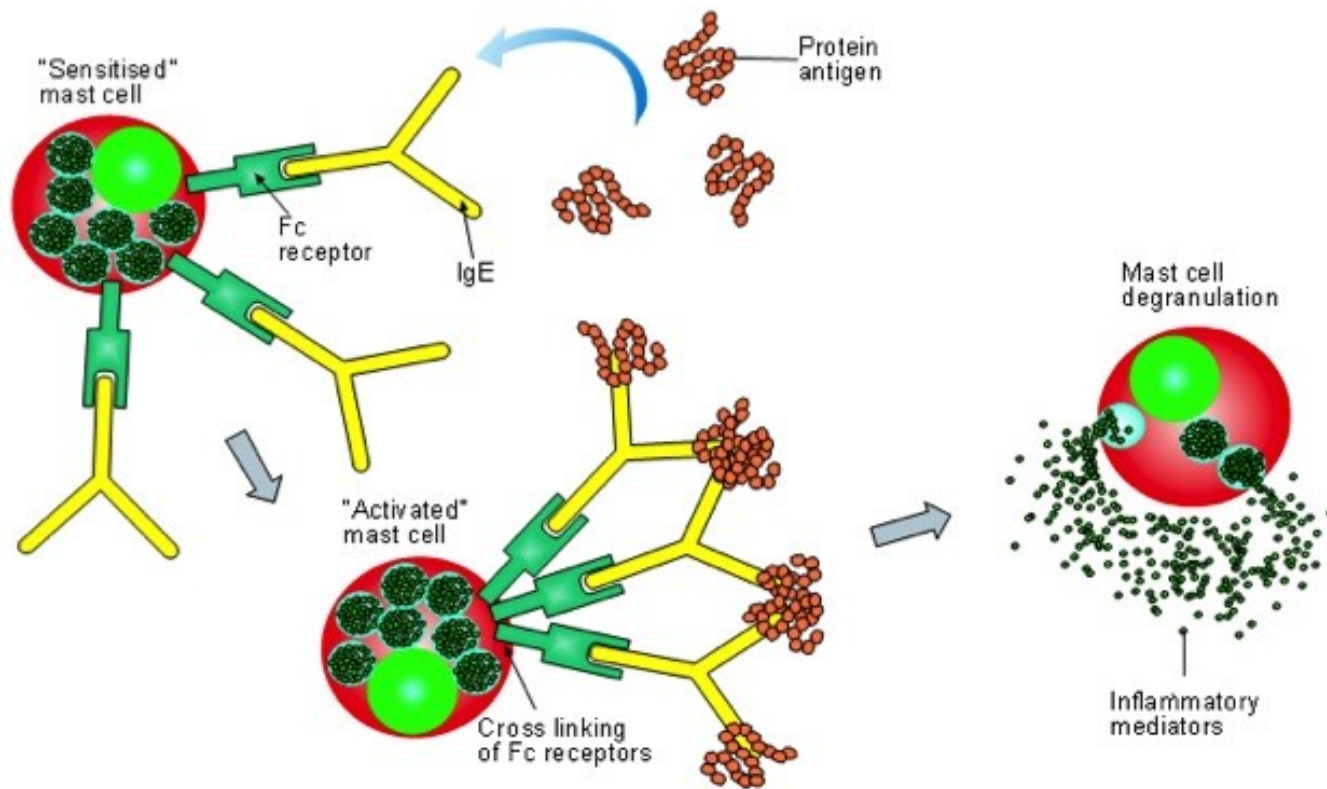
Časná přecitlivělost

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

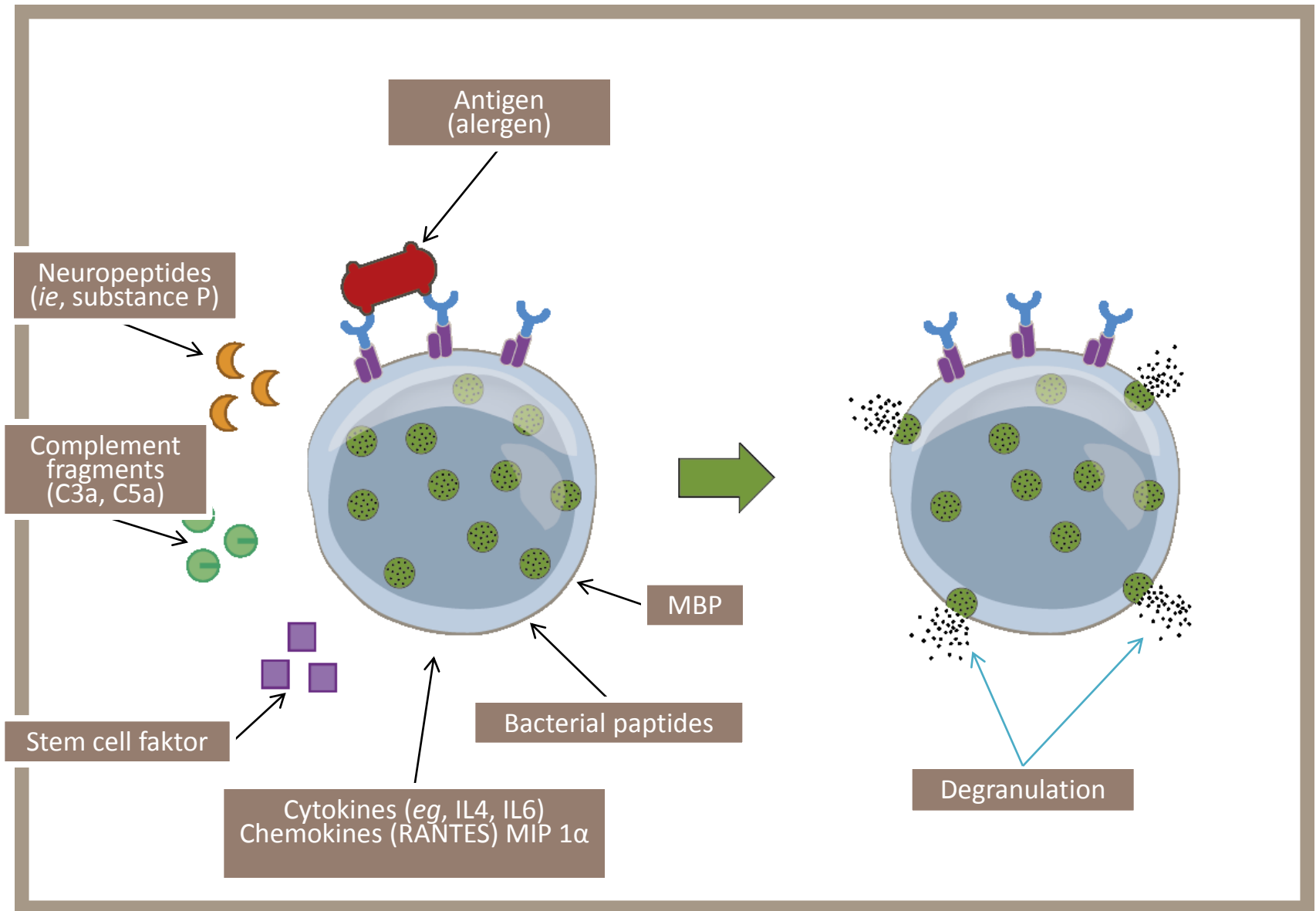
Časná a pozdní fáze alergické reakce

- 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
- 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

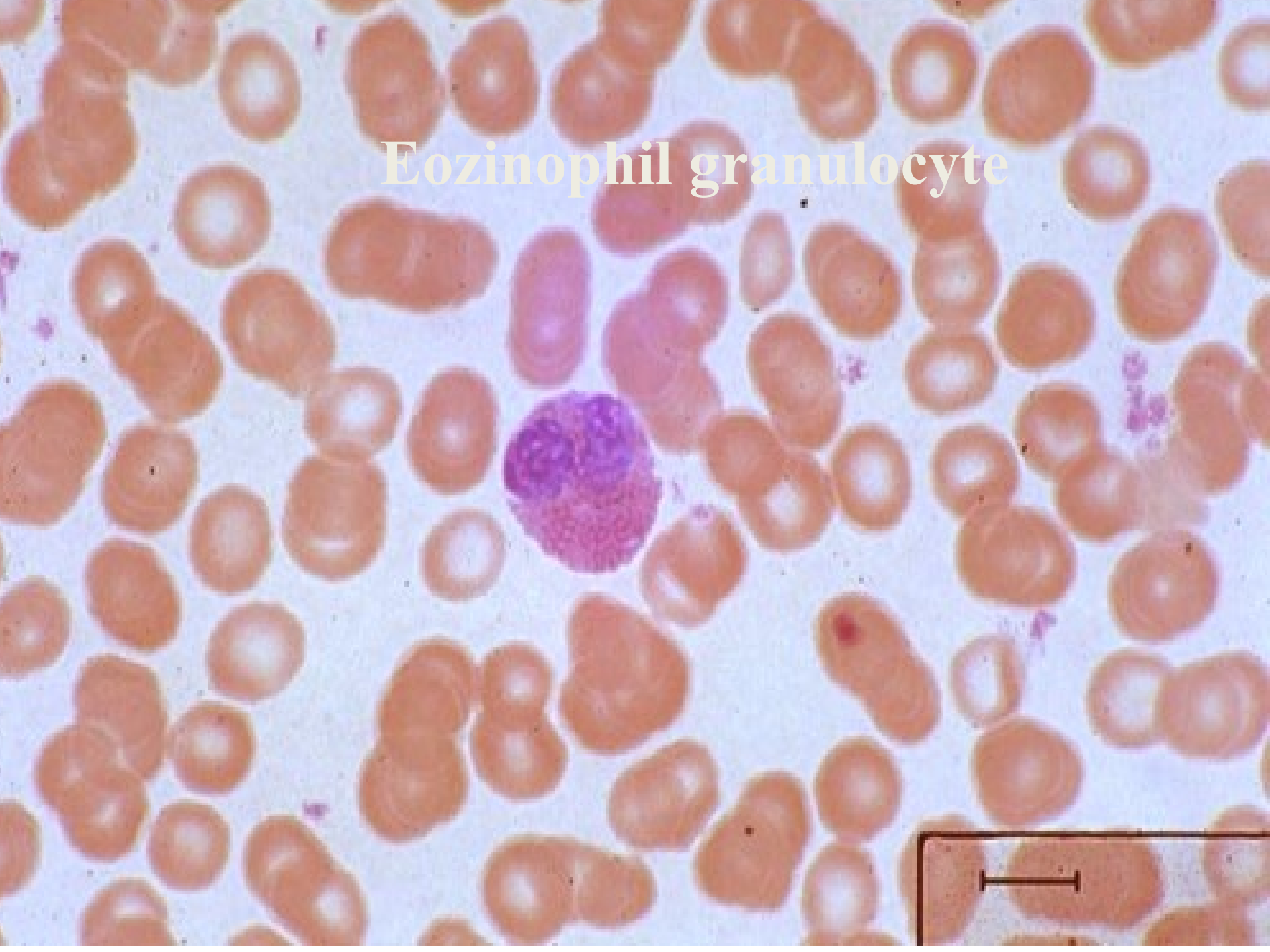
Žírné buňky

- **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

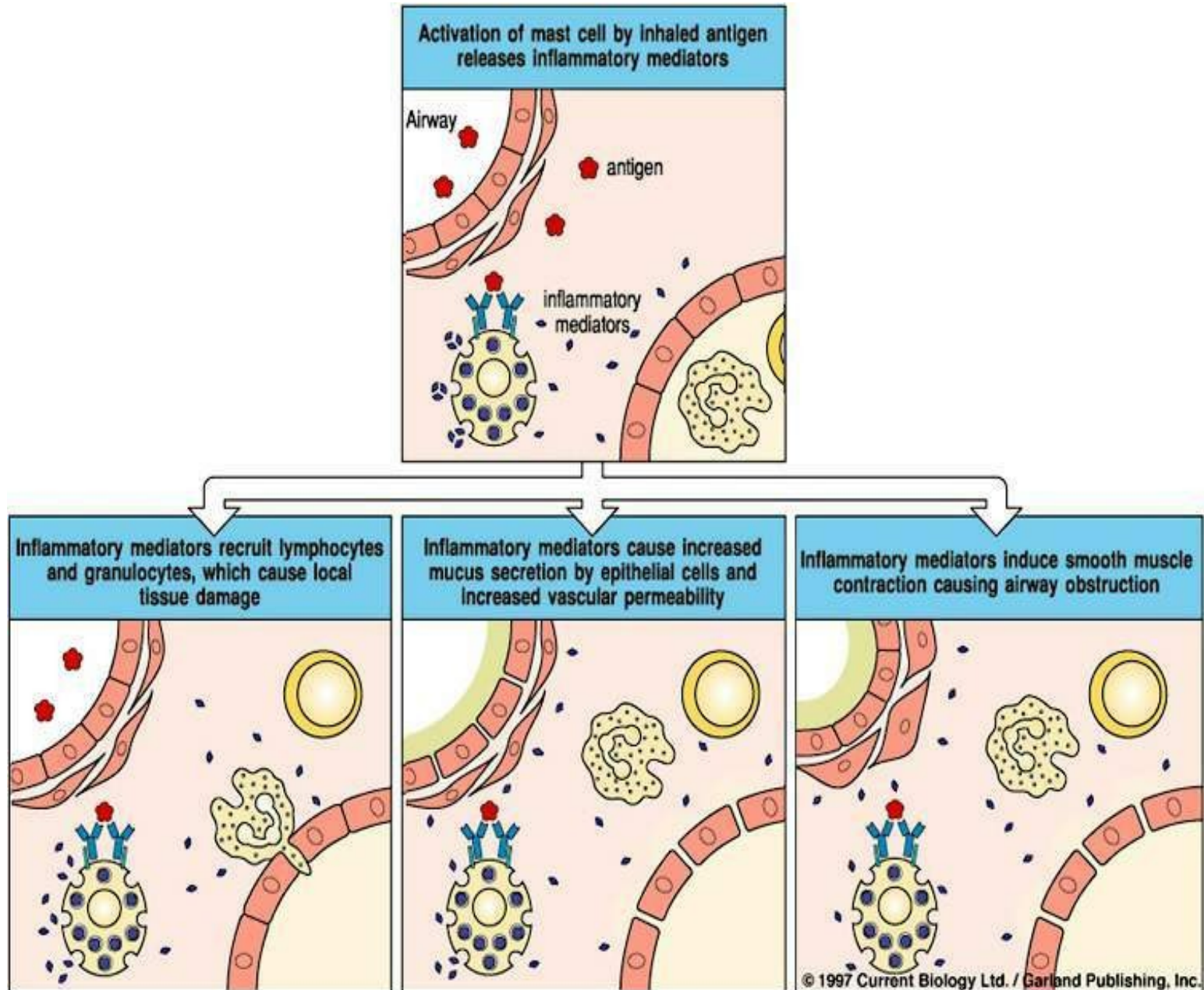


Alergické choroby

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



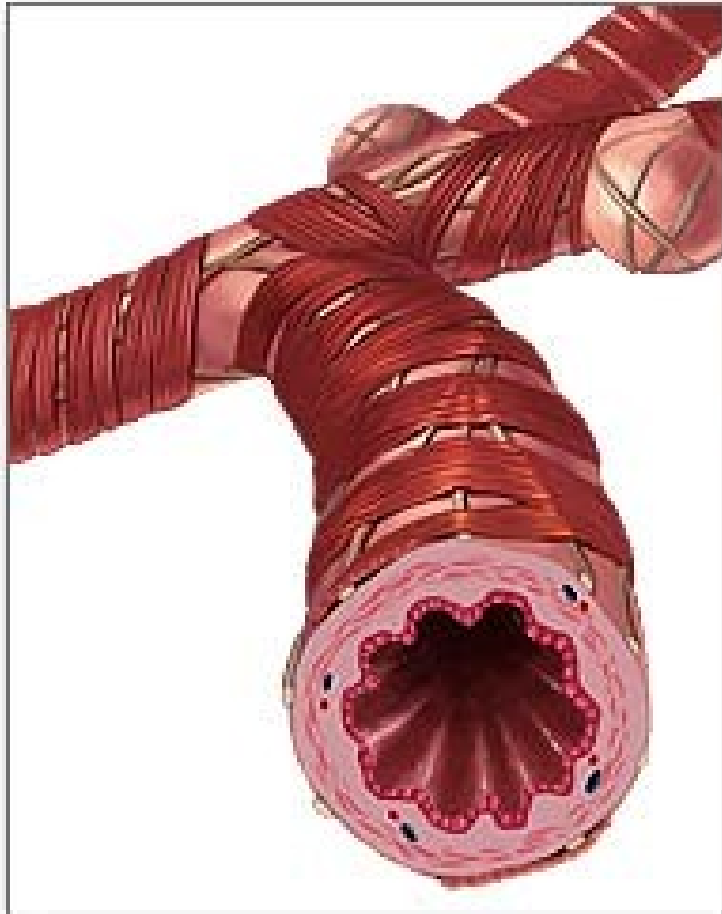


Astma bronchiale

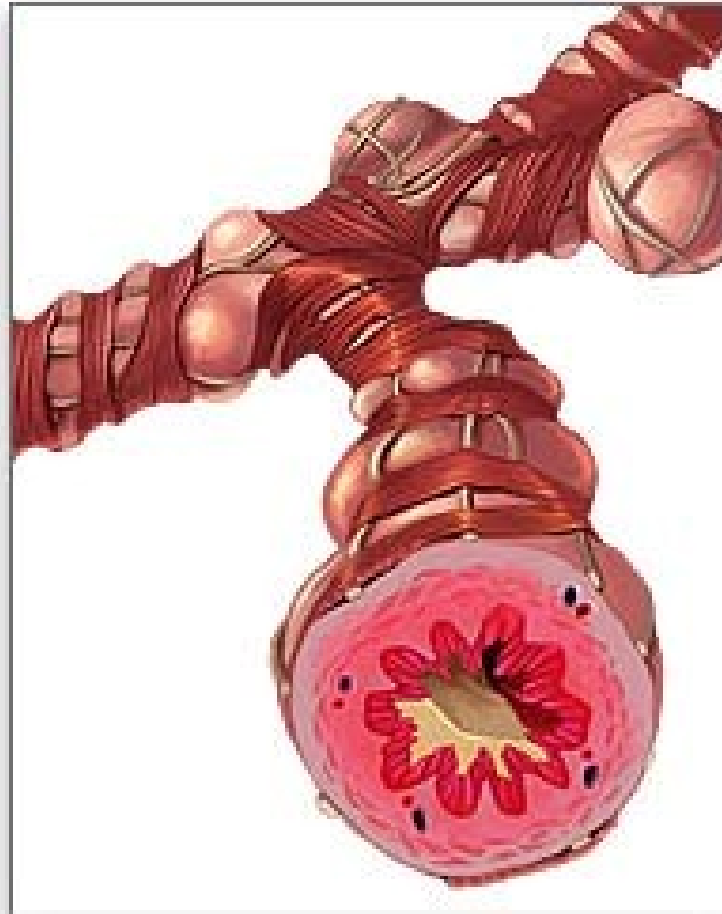
- Zvýšená reaktivita průdušek projevující se reverzibilní obstrukcí.
- Projevem jsou záchvaty dušnosti především expiračního charakteru. Někdy může být příznakem pouze dráždivý kašel.
- Postupně dochází k remodelaci bronchiální stěny.
- Patofyziologickým podkladem je chronický, především eozinofilní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

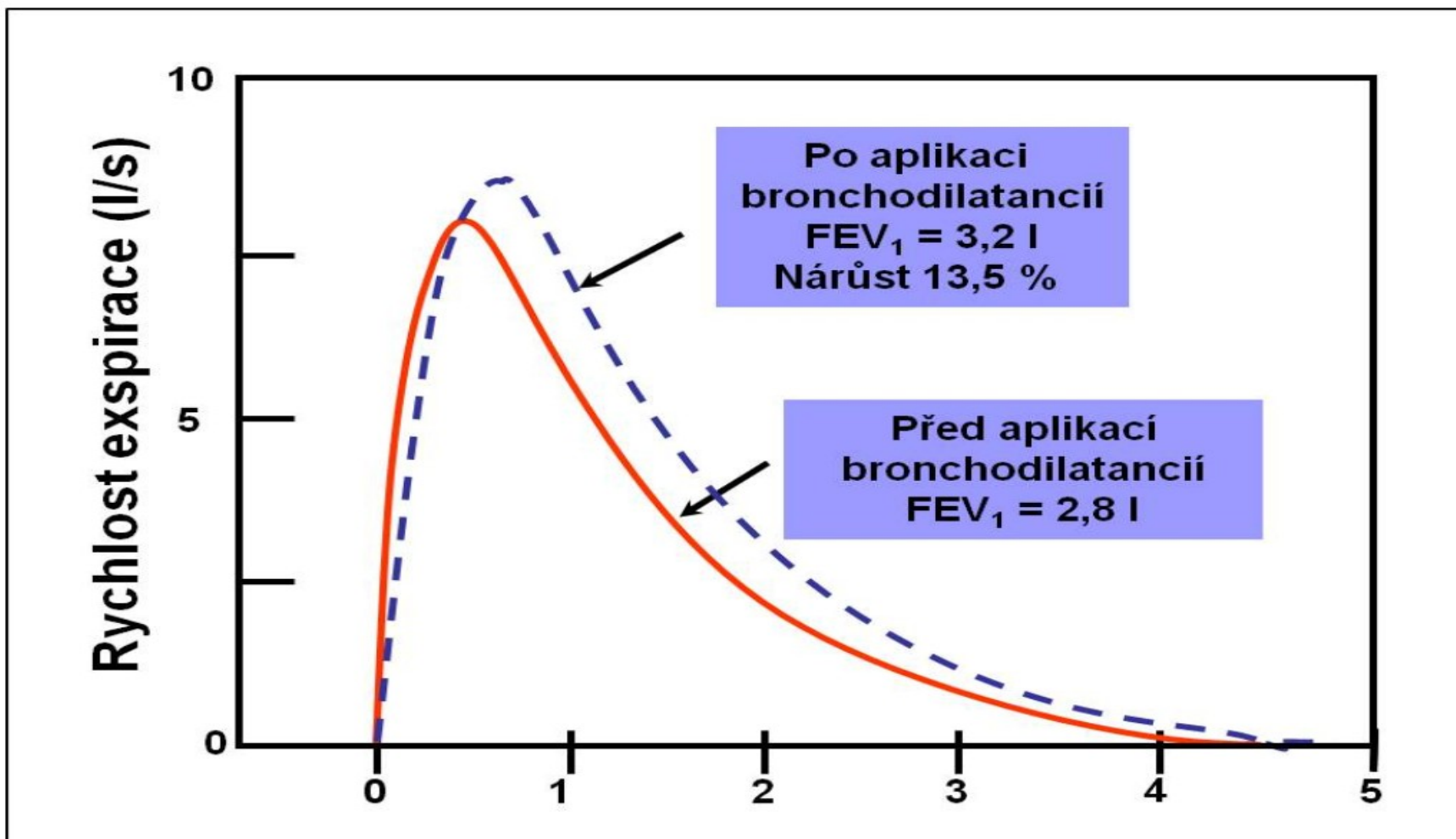
Spirometrie

- 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, 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

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 léčících, kosmetických výrobcích, nátěrových hmotách, soli některých kovů silice rostlin
- Vznik kontaktní alergie – diferenciaci 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)

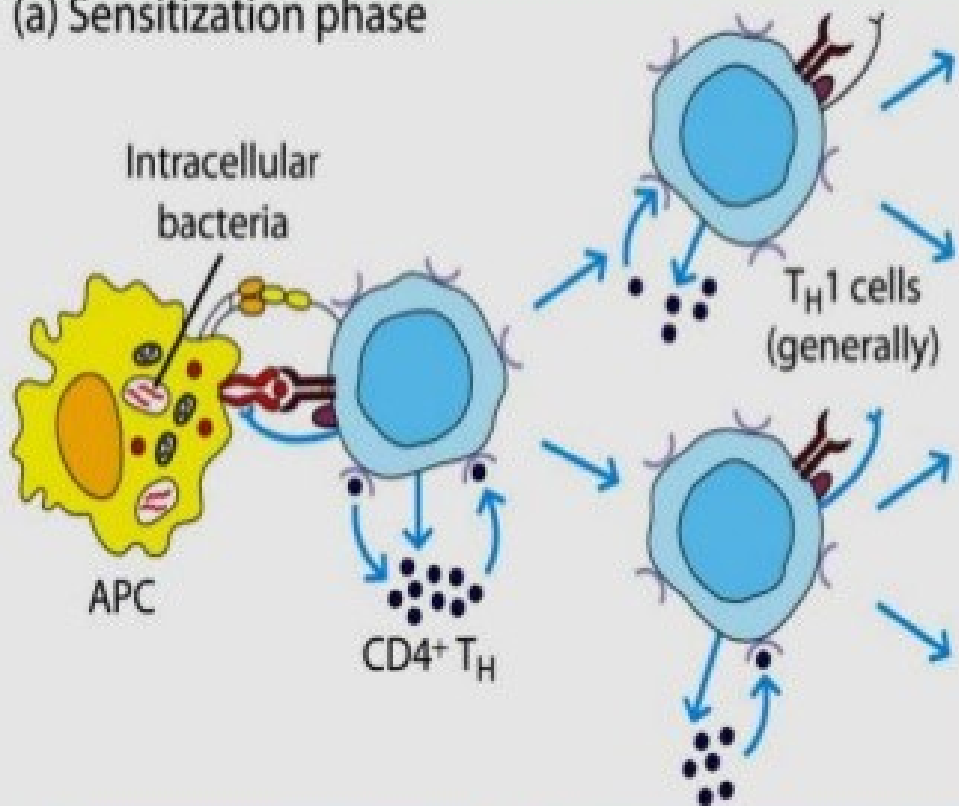
Eosinofilní leukocyty (gastroenteropatie)

IgG (alergická alveolitida)

jiné imunologické mechanismy

Stages of Type IV DTH

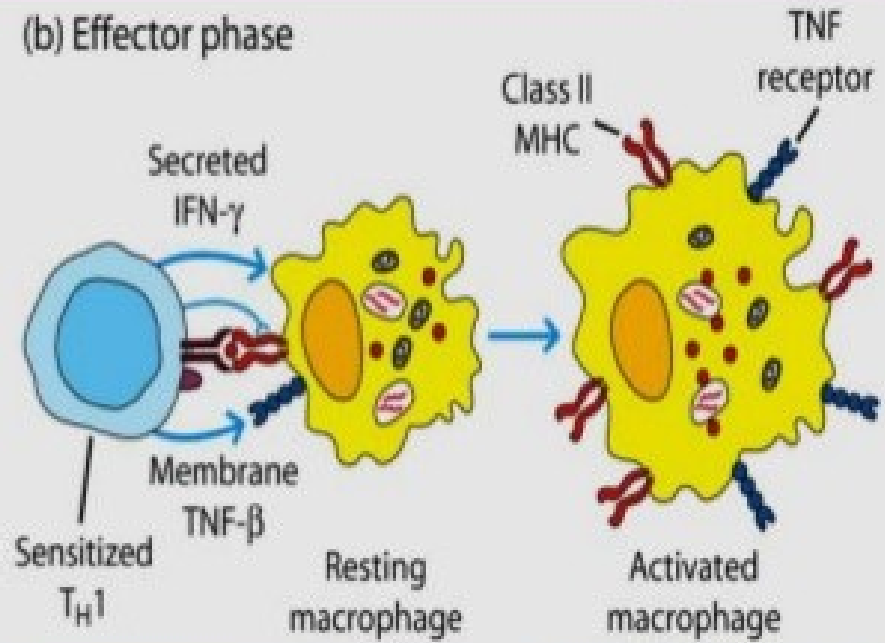
(a) Sensitization phase



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:
↑ Class II MHC molecules
↑ TNF receptors
↑ Oxygen radicals
↑ Nitric oxide

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

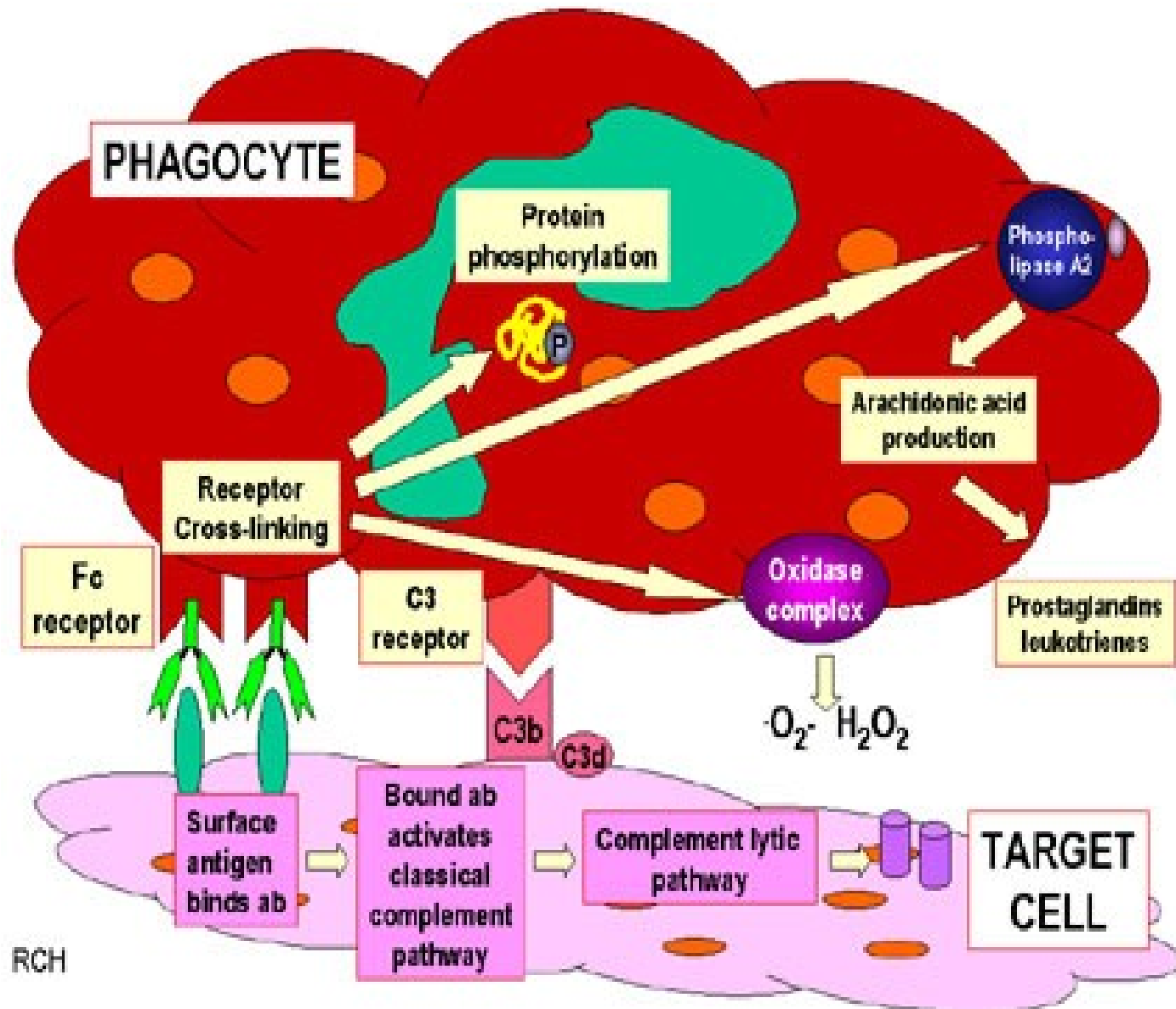
Imunopatologické reakce II. typu

- 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

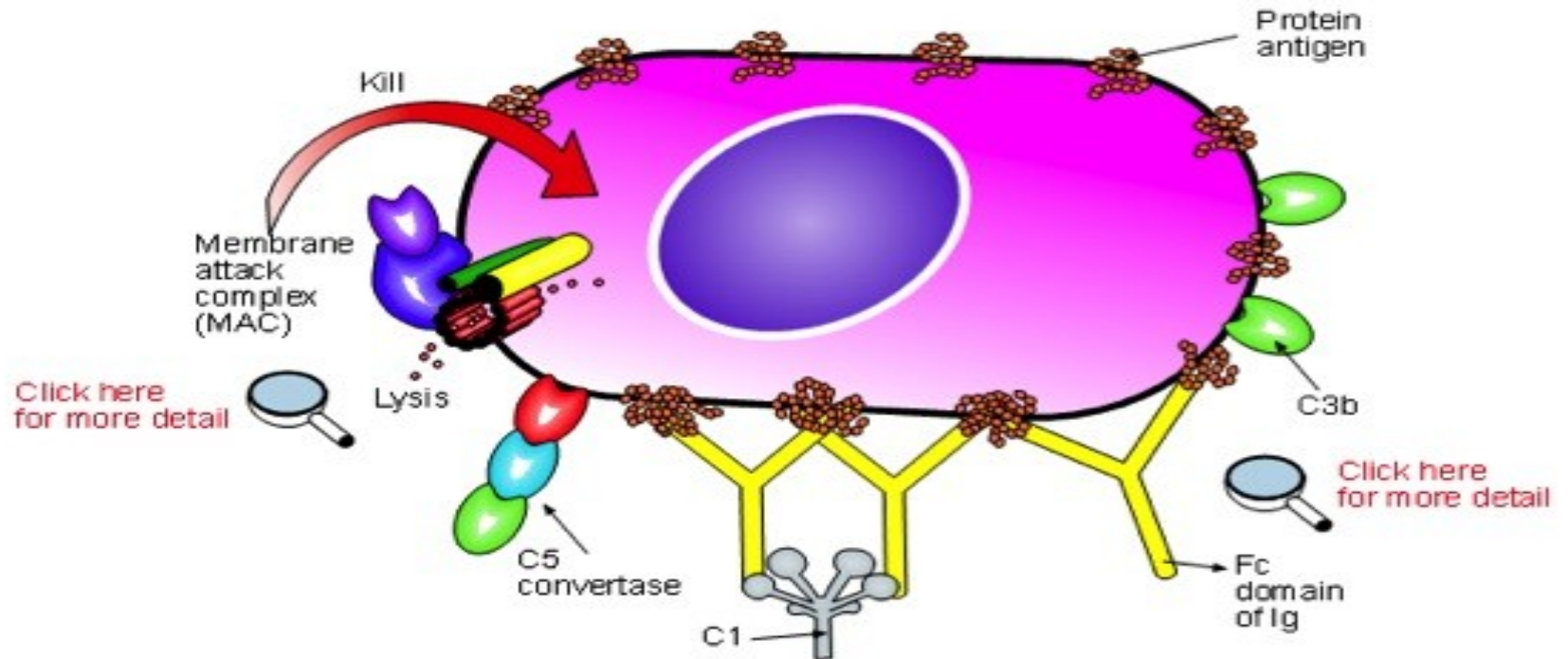
Type-II hypersensitivity



Cytotoxicita závislá na protilátkách

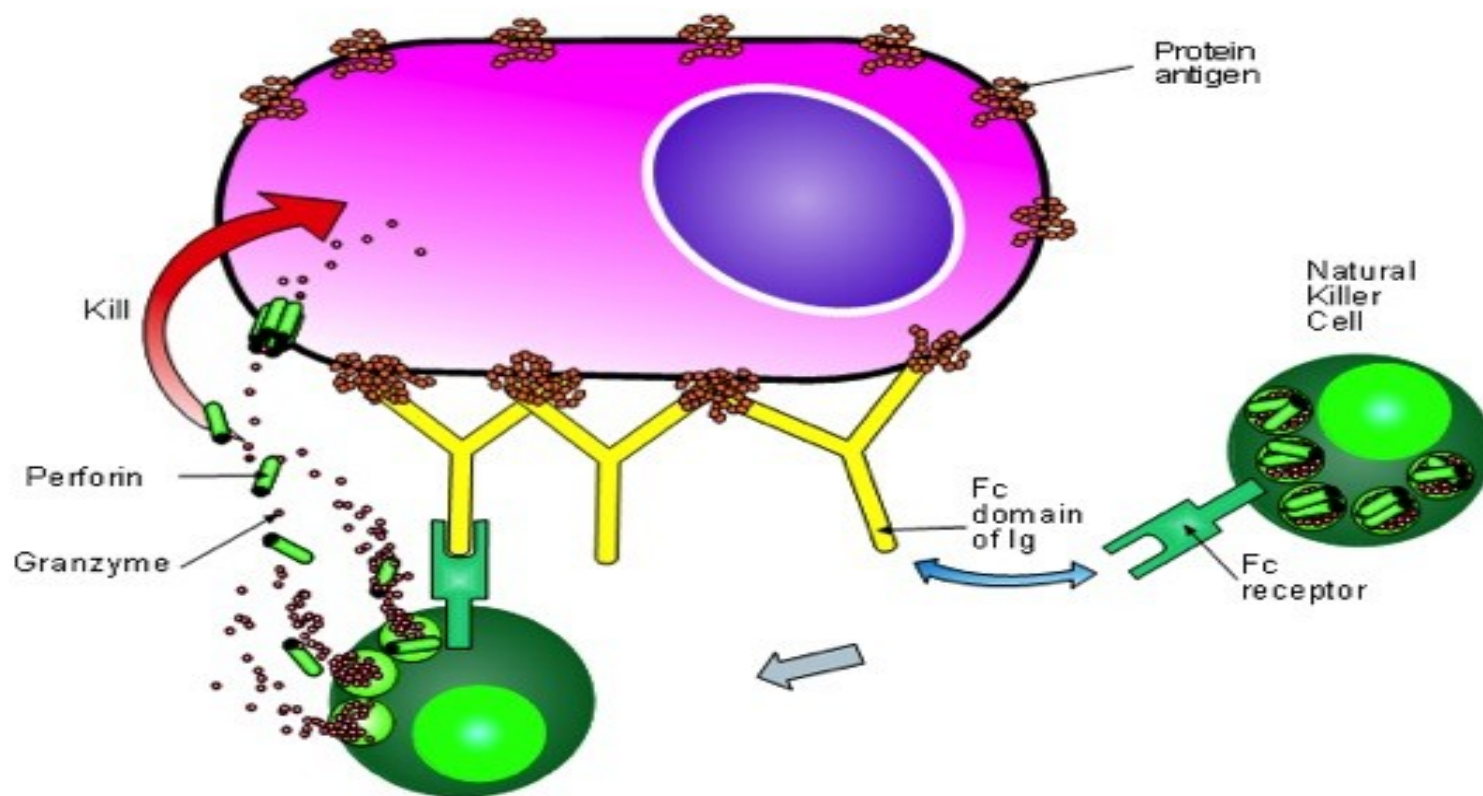
Type 2 - antibody-dependent cytotoxicity

Figure 2a: Classical complement pathway



Cytotoxicita závislá na protilátkách

Figure 2b: Antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC)



Cytotoxicita závislá na protilátkách – typy onemocnění

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

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

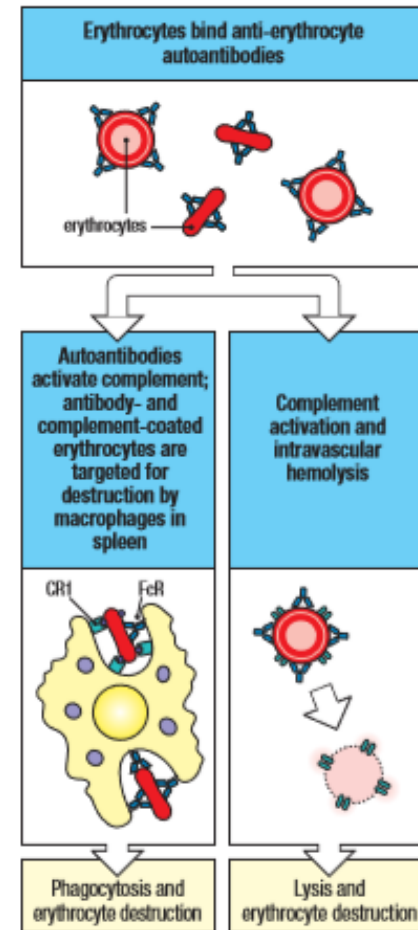
Druhy onemocnění u cytotoxického typu přecitlivělosti

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

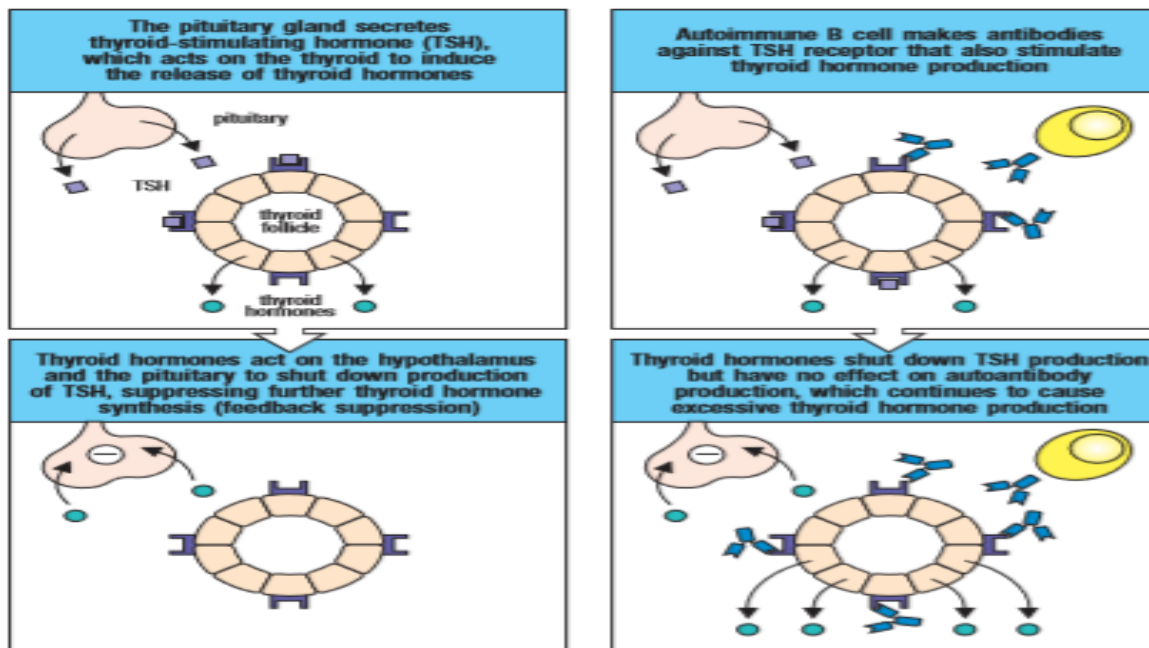


Cytotoxický typ přecitlivělosti

- 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..

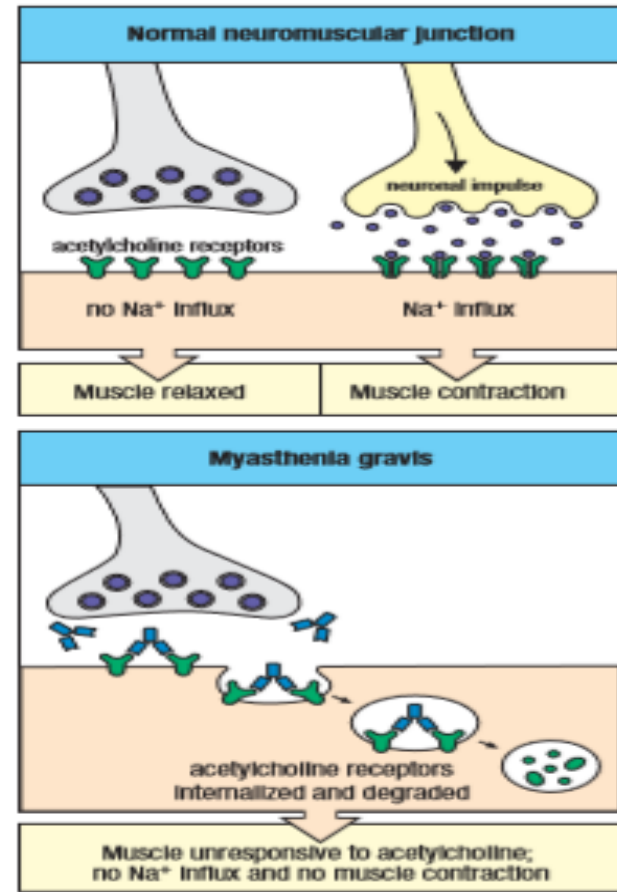
Imunopatologická reakce II. typu anti-receptorové protilátky

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



Imunopatologická reakce II. typu antireceptorové protilátky

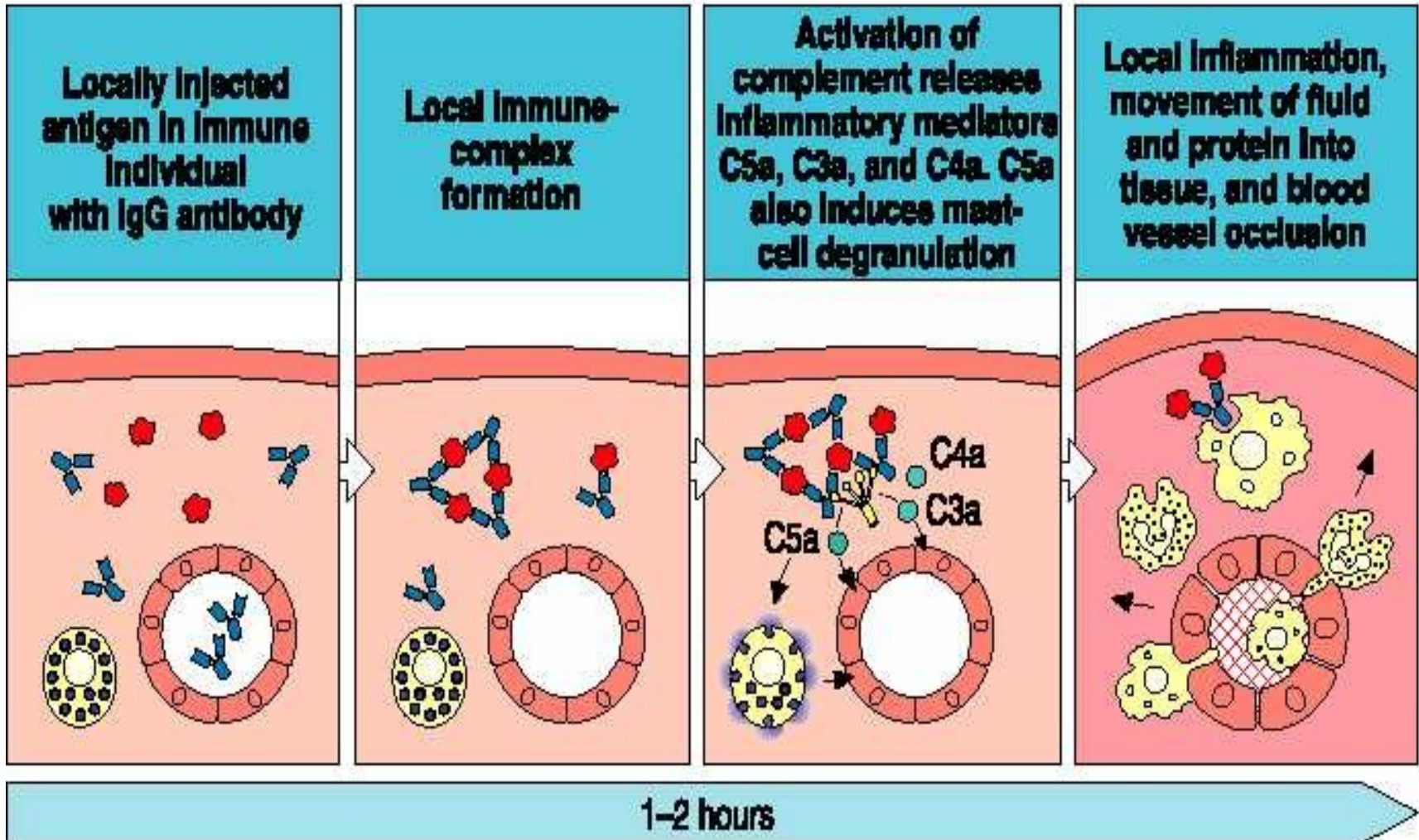
- Autoprotilátky neničí cílovou strukturu, ale inhibují její funkci:
 - vazba autolg na acetylcholinový receptor , blokování nervosvalového přenosu u myasthenia gravis
 - Autolg proti tyreoidálním hormonům – hypotyreóza
 - Autolg proti receptoru pro inzulin – vzácná forma diabetu
 - Autolg proti fosfolipidům(kardiolipin, 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...

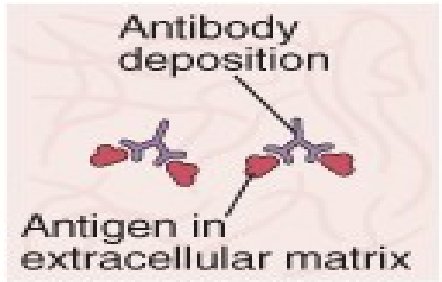
Imunokomplexová onemocnění způsobená ukládáním cirkulujících imunitních komplexů

- 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

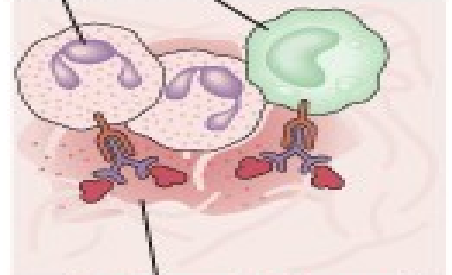
Effector mechanisms of tissue injury

A Injury caused by anti-tissue antibody

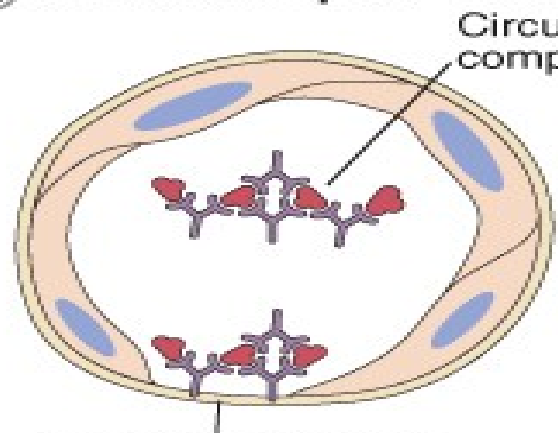


Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells

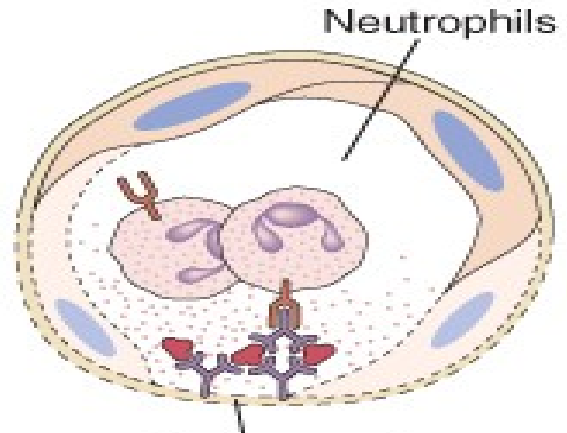
Neutrophils and macrophages



B Immune complex-mediated tissue injury



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

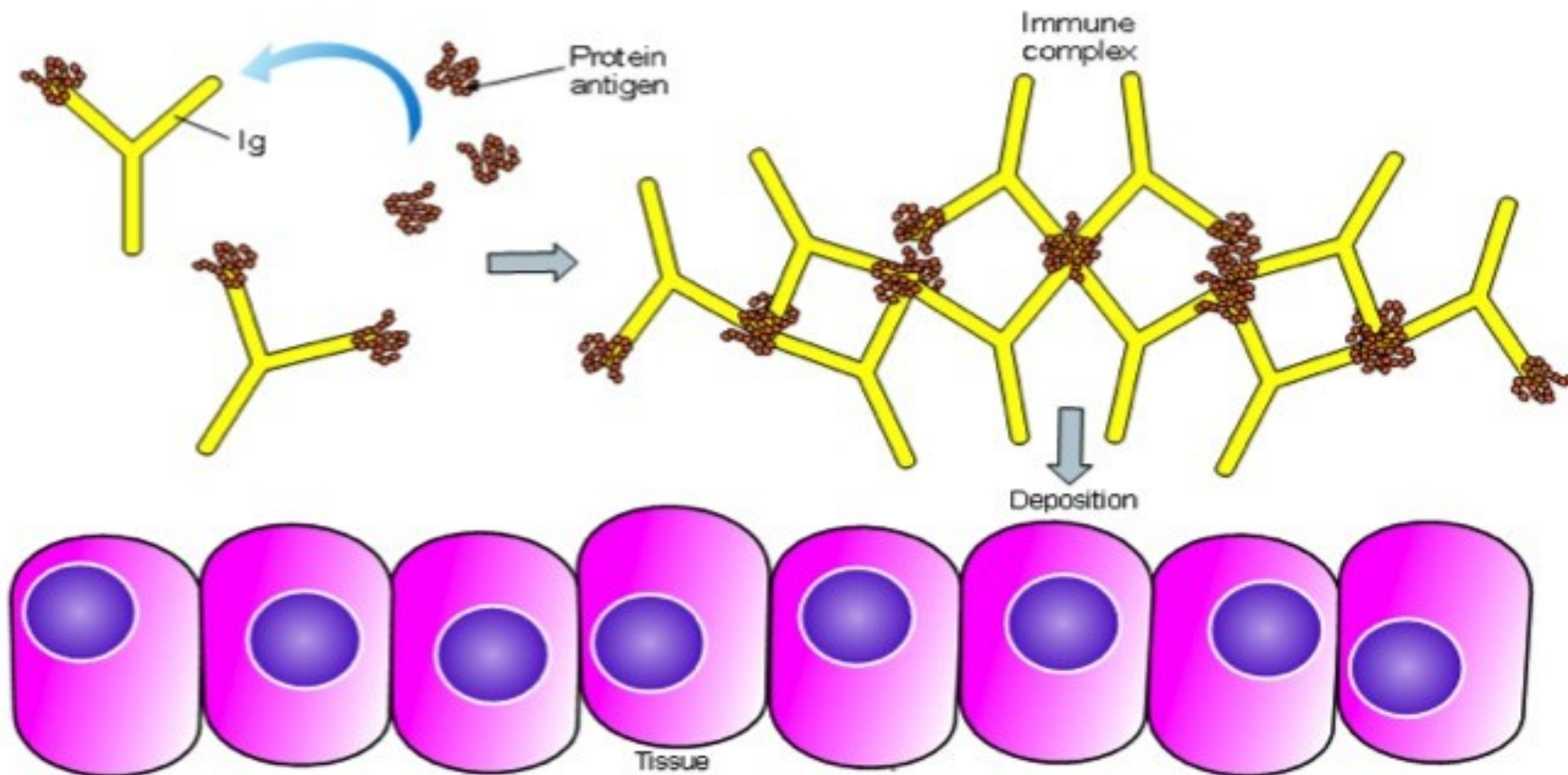


immune complexes

Reakce na imunokomplexy

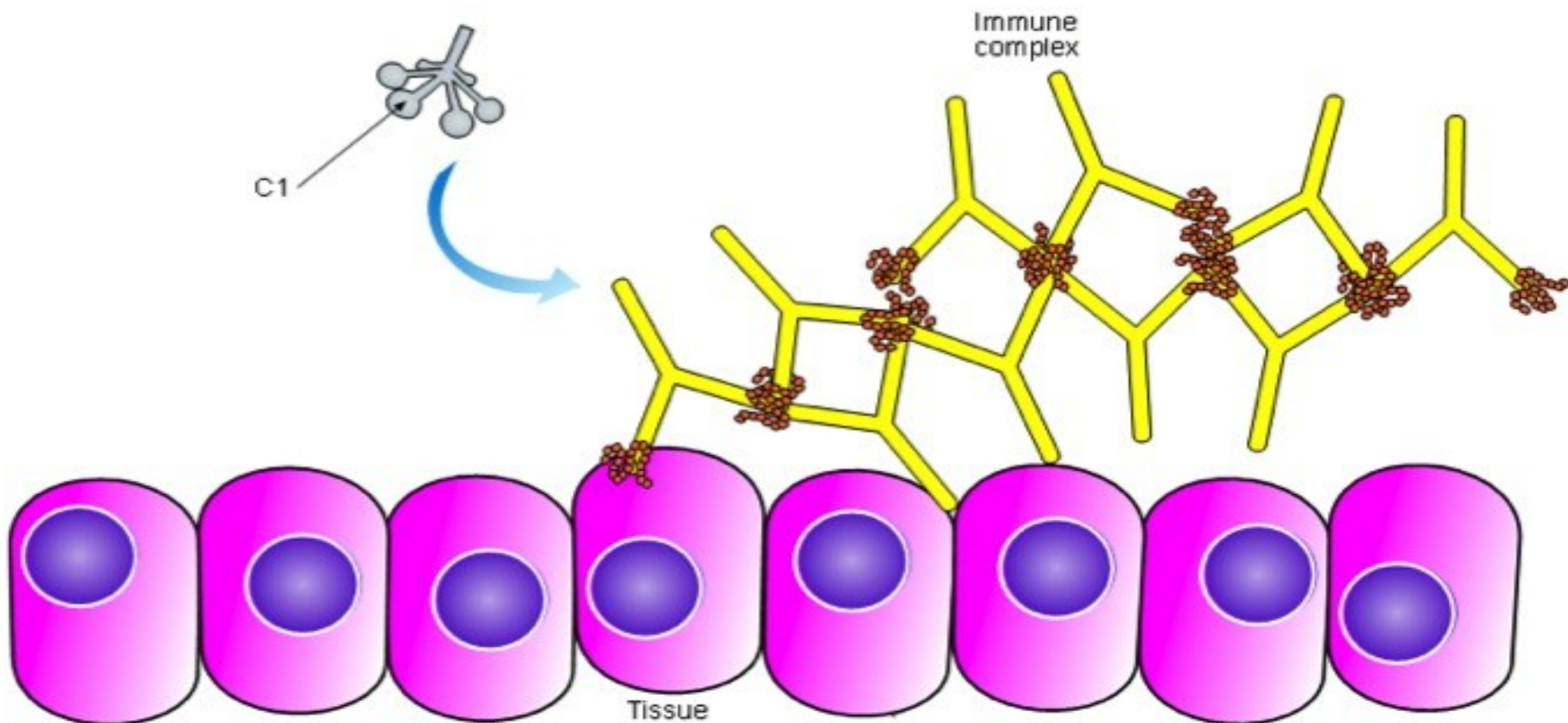
Type 3 - immune complex hypersensitivity

Figure 3a



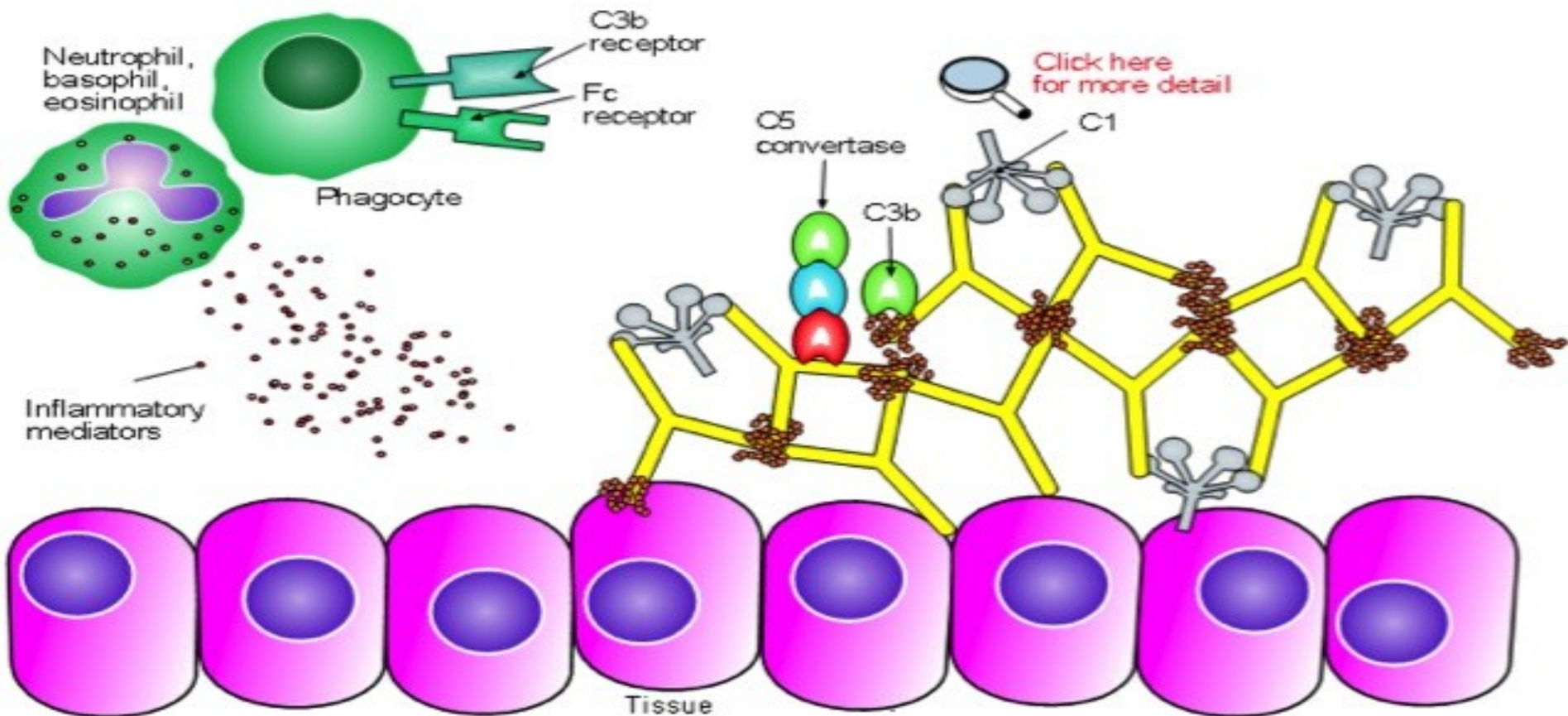
Reakce na imunokomplexy

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)

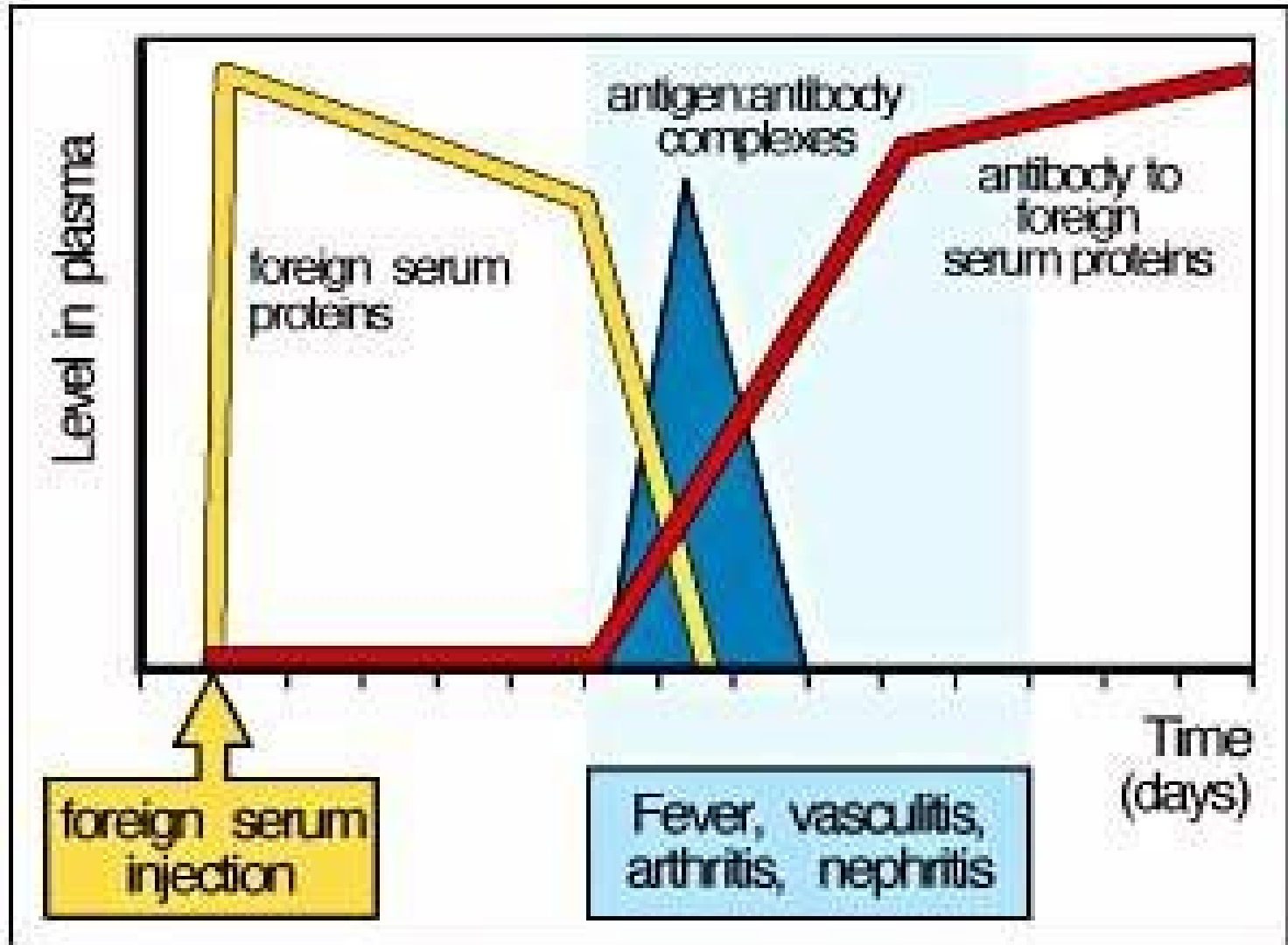
Je porušen fyziologický transport a odstraňování
imunitních komplexů, důsledkem je lokální zánět

- 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

- 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...

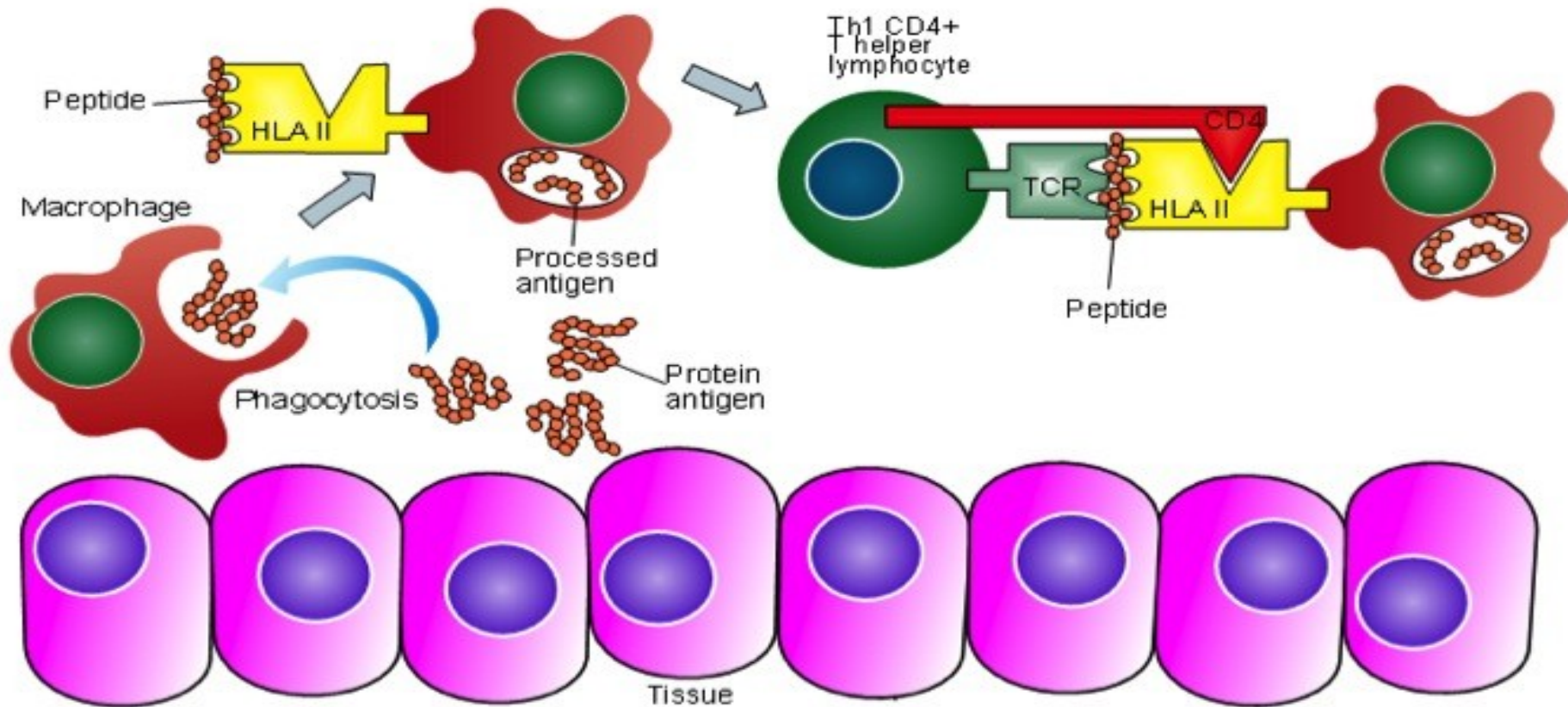
Přecitlivělost oddáleného typu IV. závislá na Th buňkách

- 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

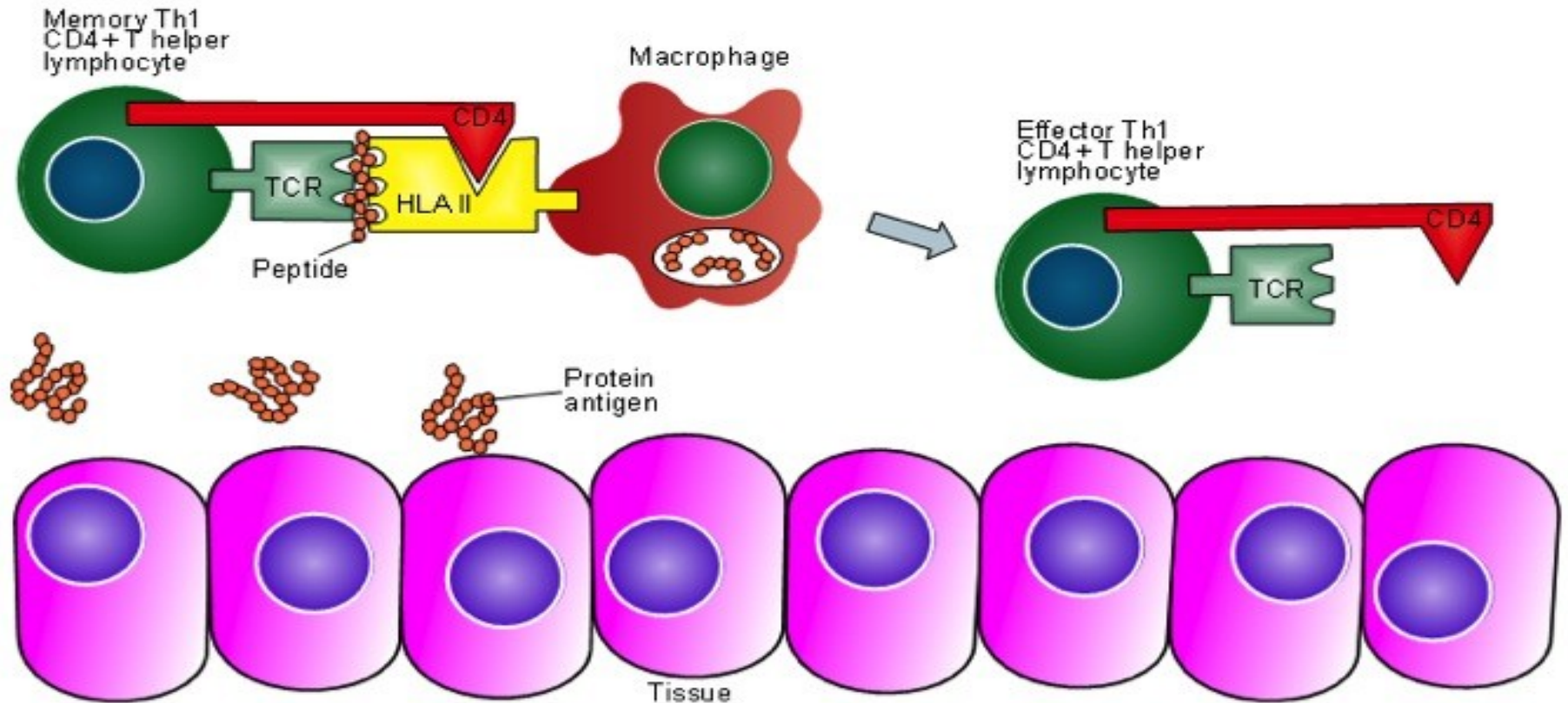
Type 4 - cell-mediated (Delayed-Type Hypersensitivity, DTH)

Figure 4a: Primary exposure



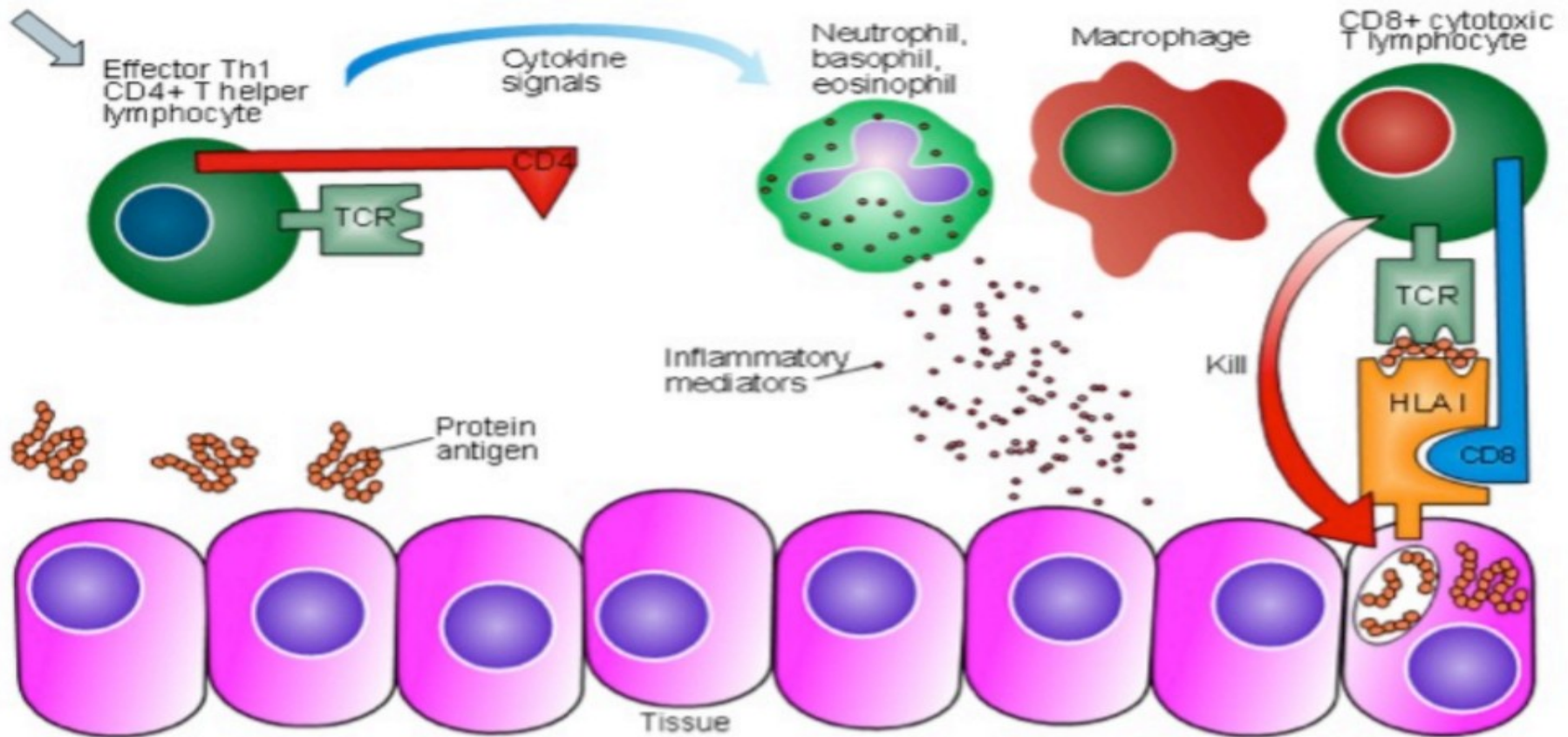
Reakce pozdní přecitlivělosti

Figure 4b: Re-exposure



Reakce pozdní přecitlivělosti

Figure 4c



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 a IFN γ

- Kontaktní ekzém
- Některé typy vaskulitidy
- Sclerosis multiplex

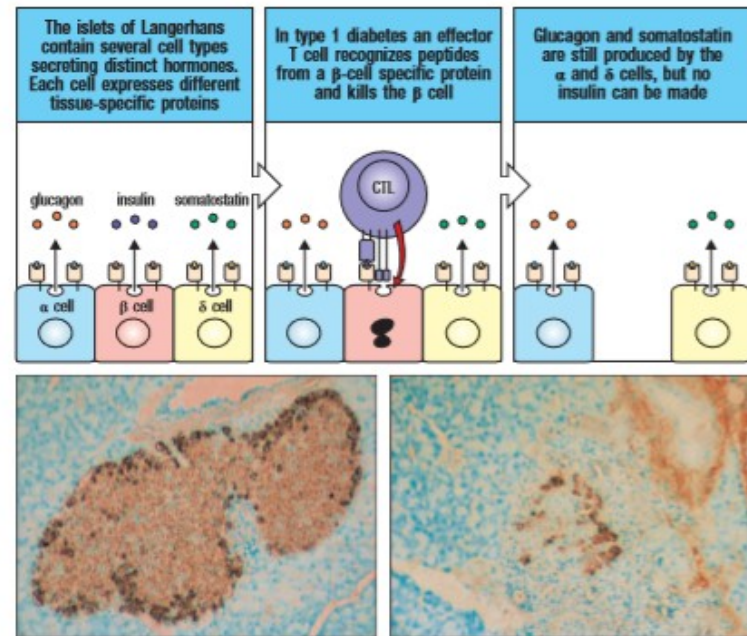
Přecitlivělost oddáleného typu IV. Závislá na Tc buňkách

- 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

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 **autoprotiátky** 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

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**

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

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

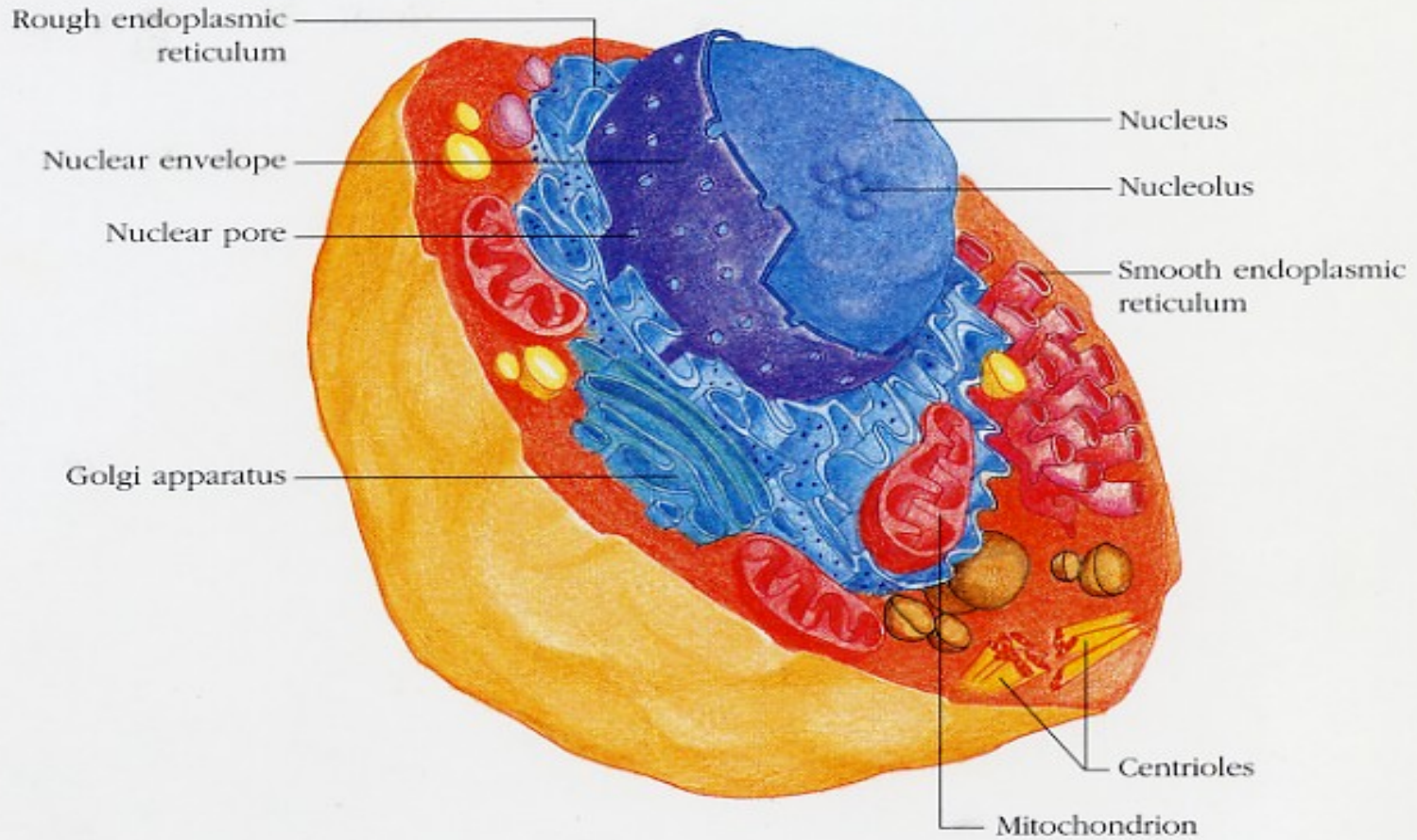
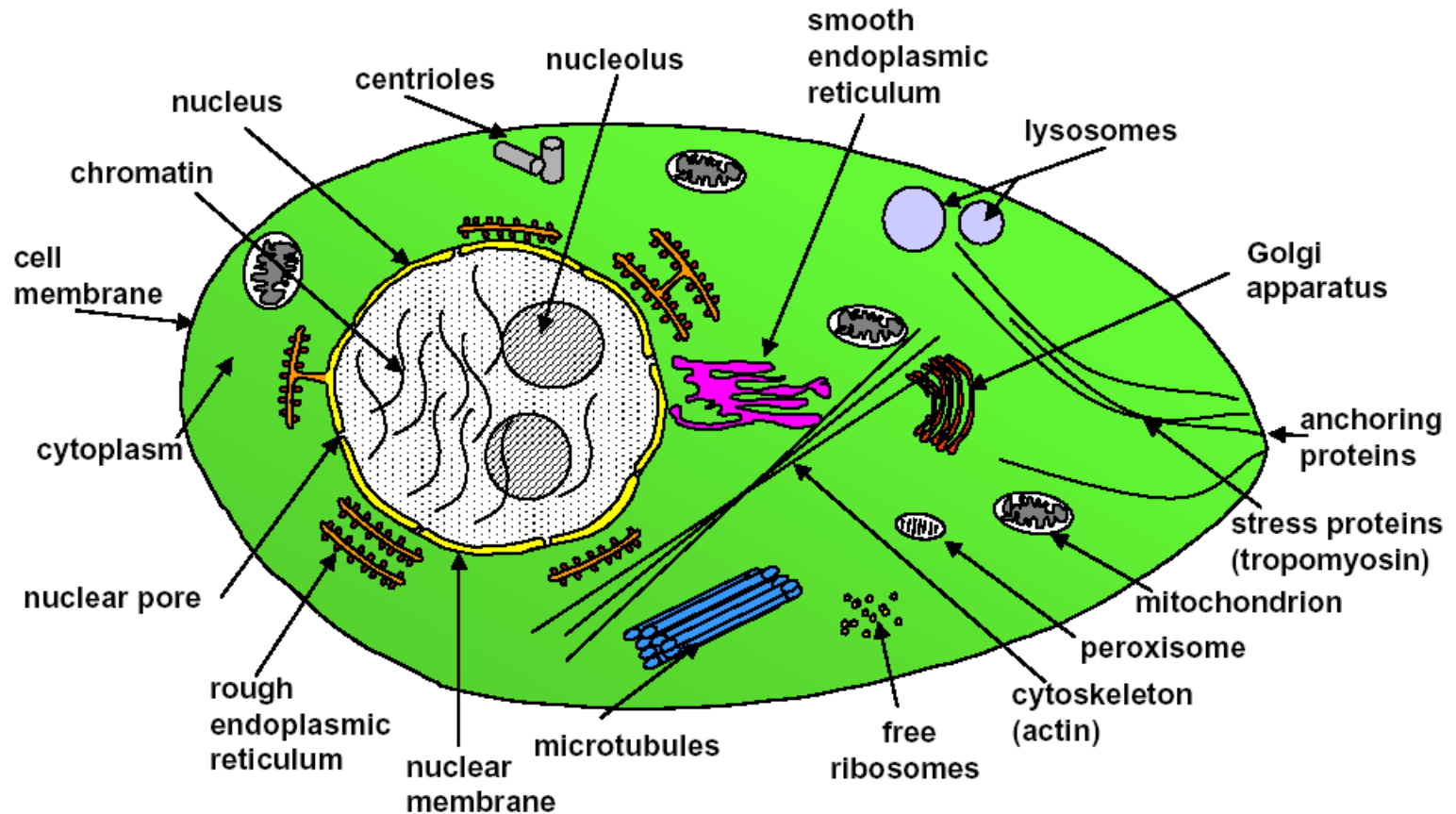


Schéma Hep-2 buňky



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

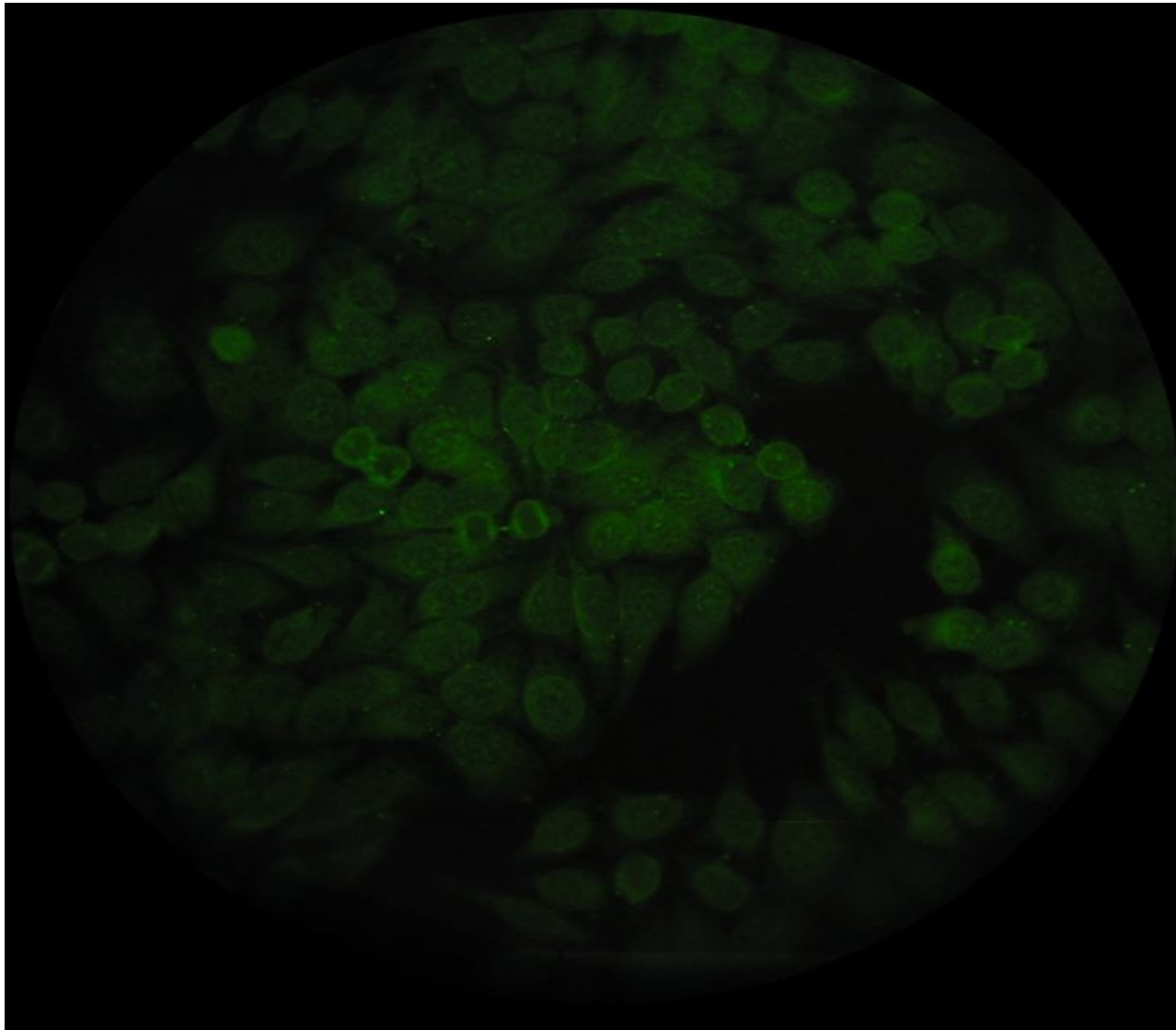
polynukleotidy - dsDNA, ssDNA

Ku - DNA vazebný protein

klinické asociace :

SLE, léky indukovaný lupus, RA

negativní obraz

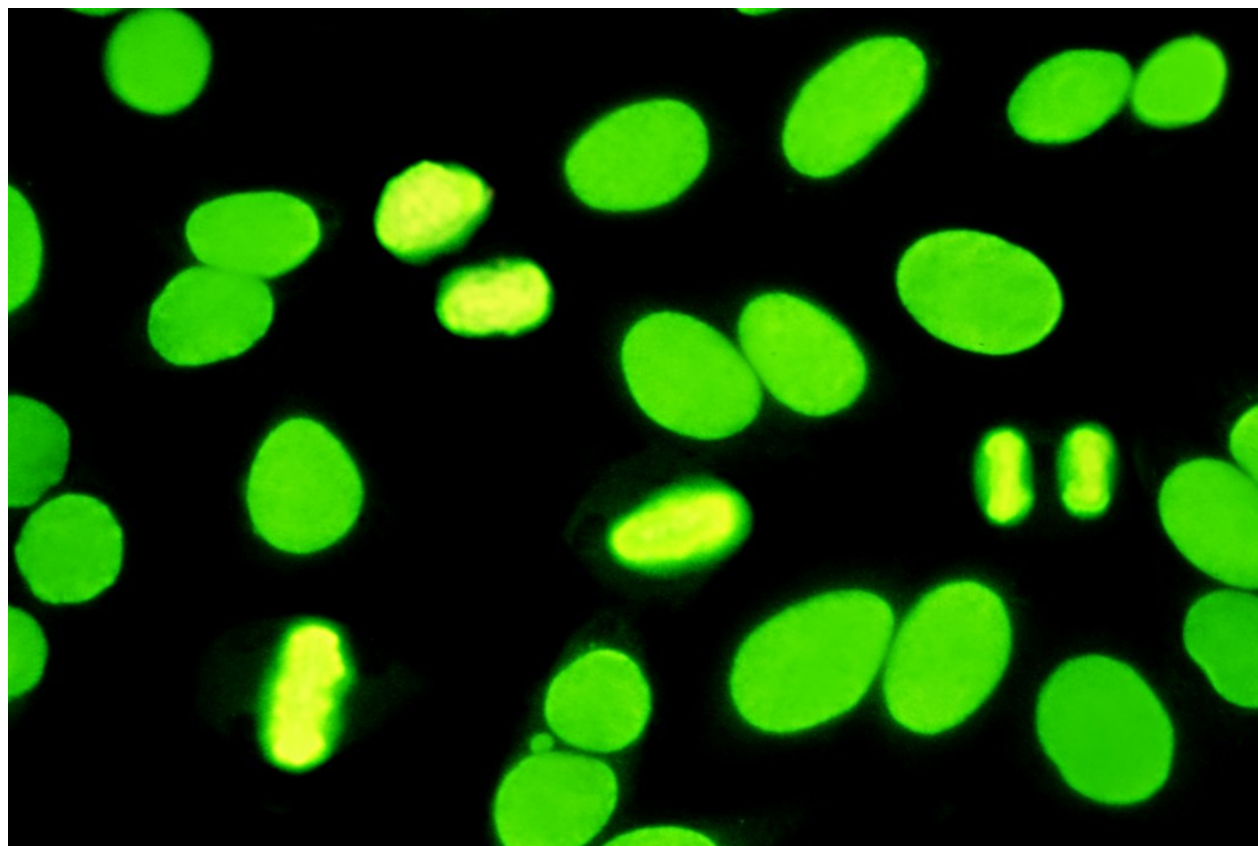


Fluorescenční obraz na Hep-2

HOMOGENNÍ

Polynukleotity - dsDNA, ssDNA

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



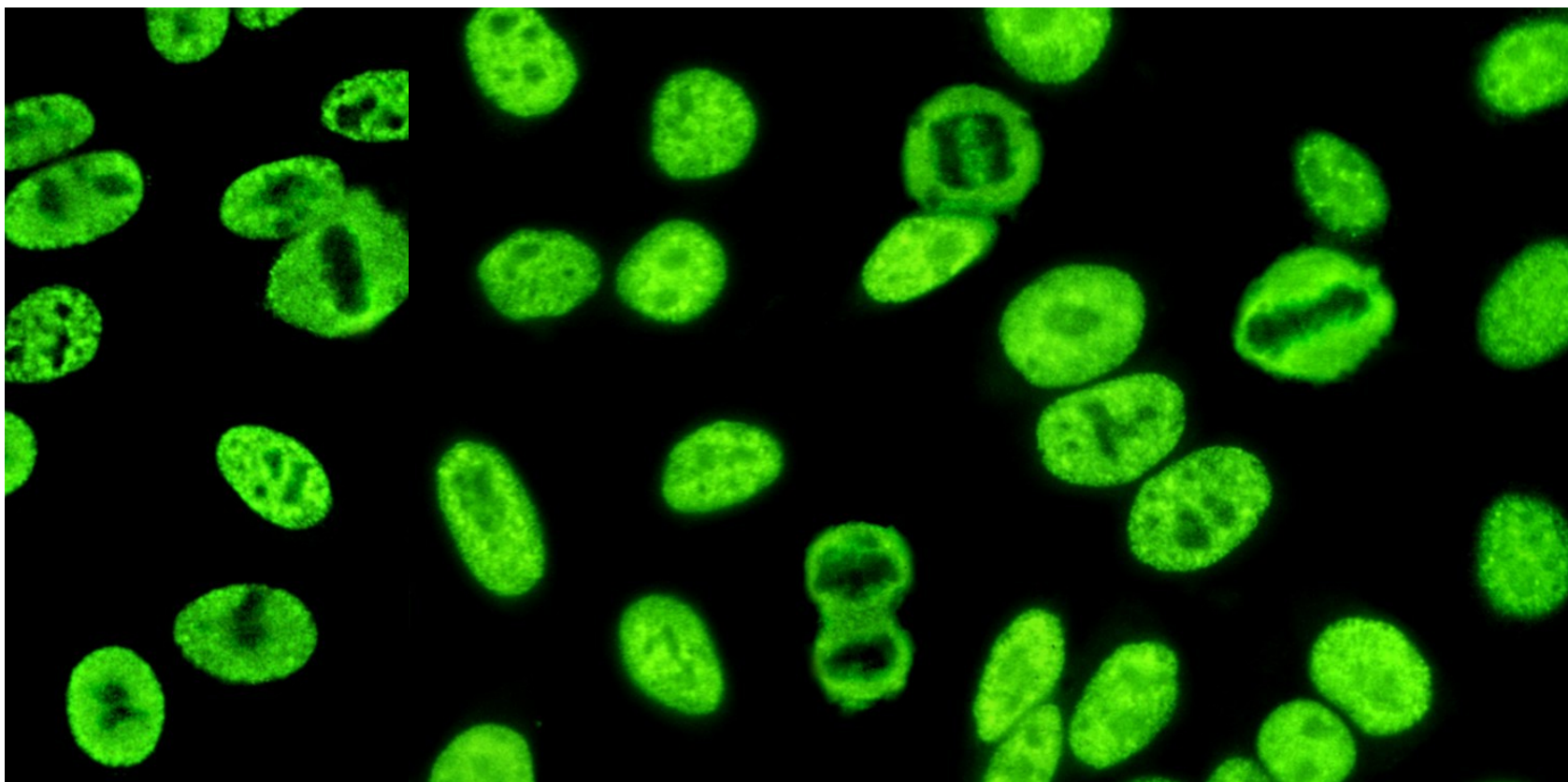
ANA

- 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

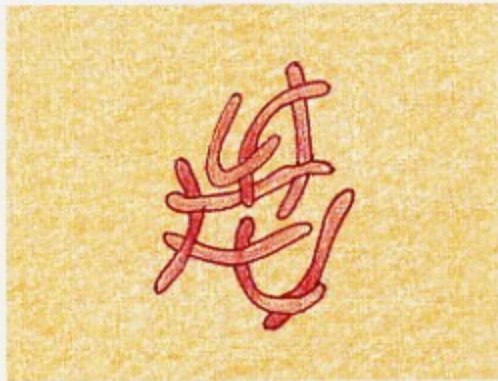
CENP-C 140 kDa

klinické asociace

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

HEp-2 MITOTIC STAGES

① PROPHASE



② METAPHASE

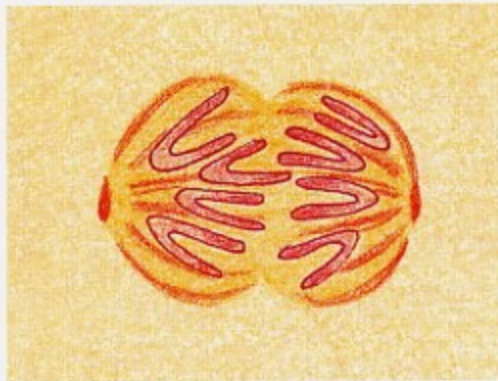


Tubulin

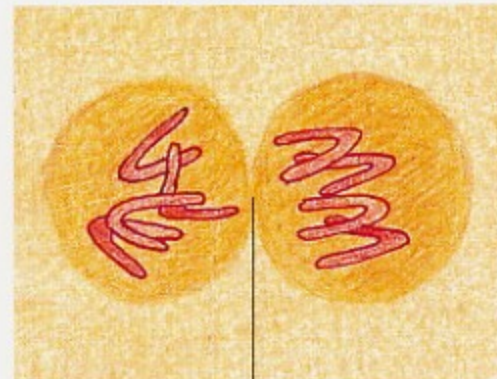
Centromere

Spindle pole

③ ANAPHASE



④ TELOPHASE

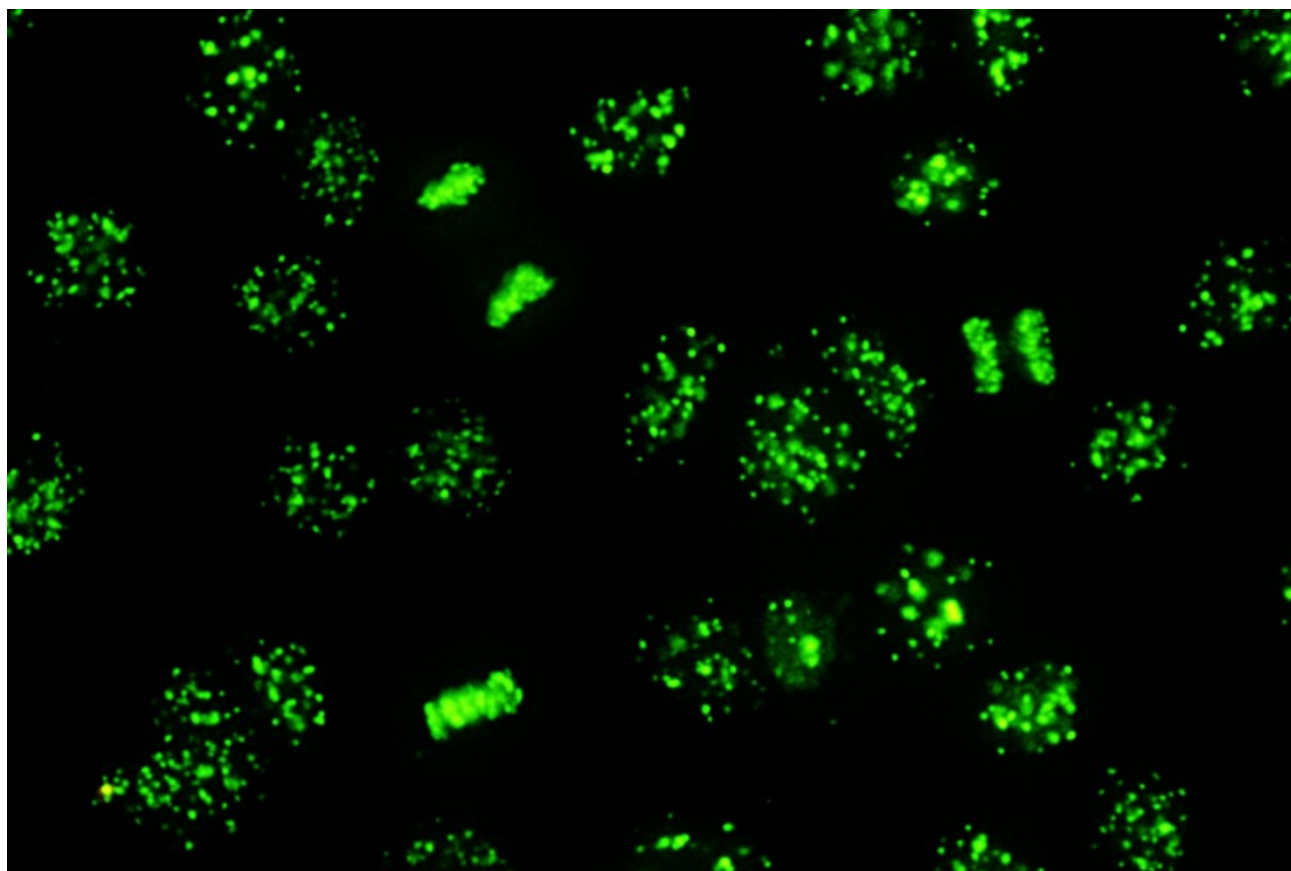


Midbody

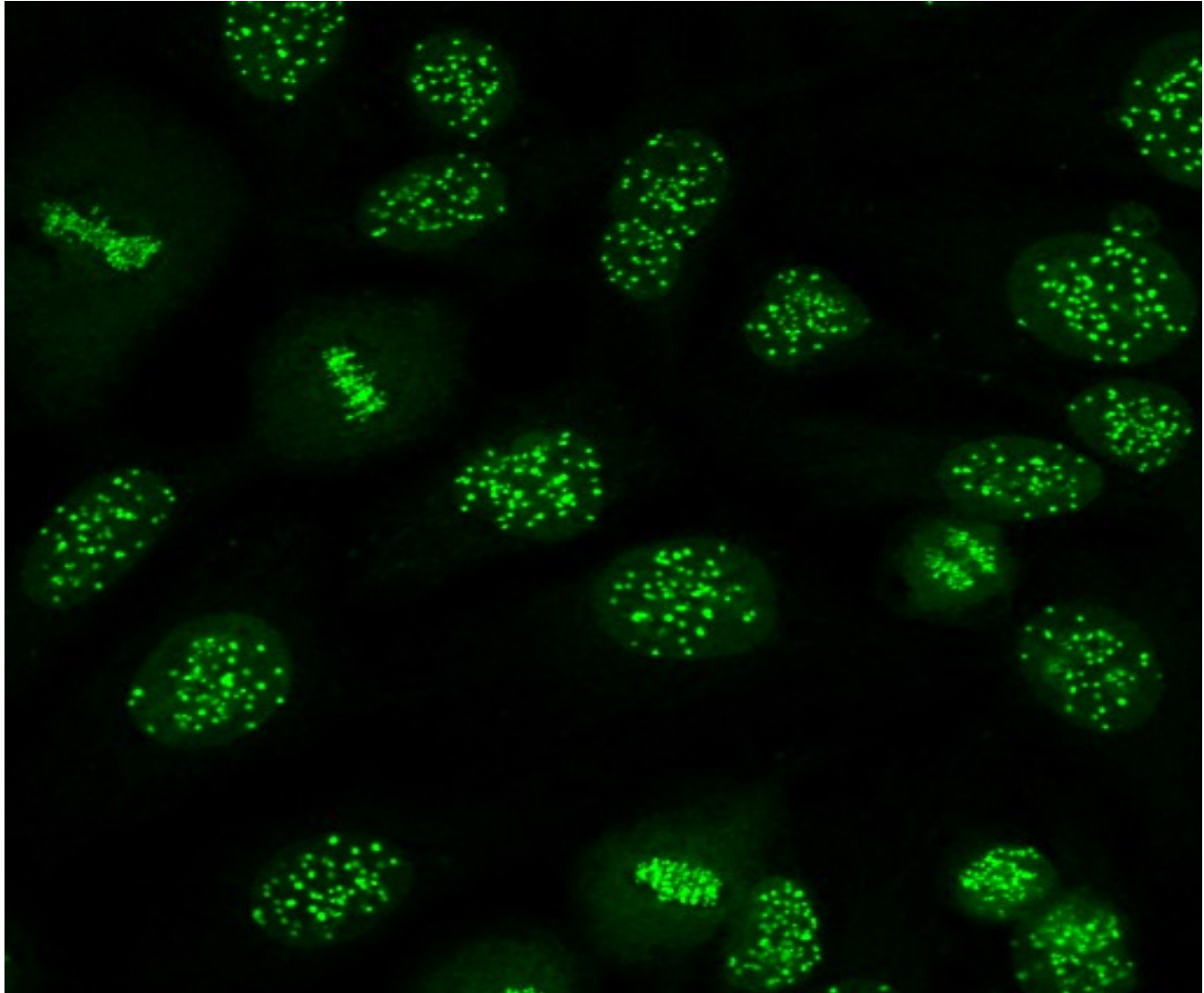
Fluorescenční obraz na Hep-2

CENTROMÉRA

Proteiny kinetochóru



centromerová fluorescencence



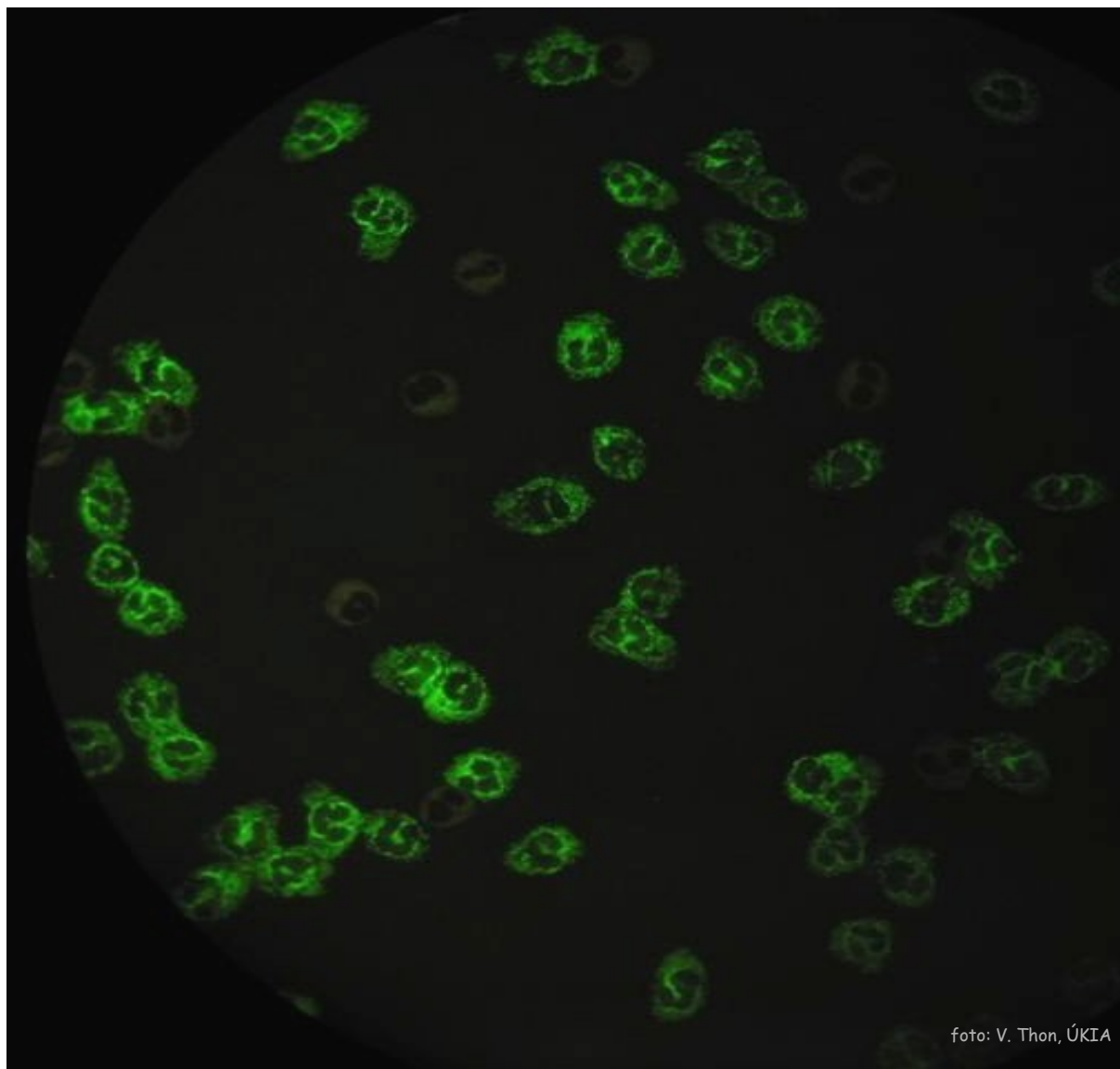
ANCA

- 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

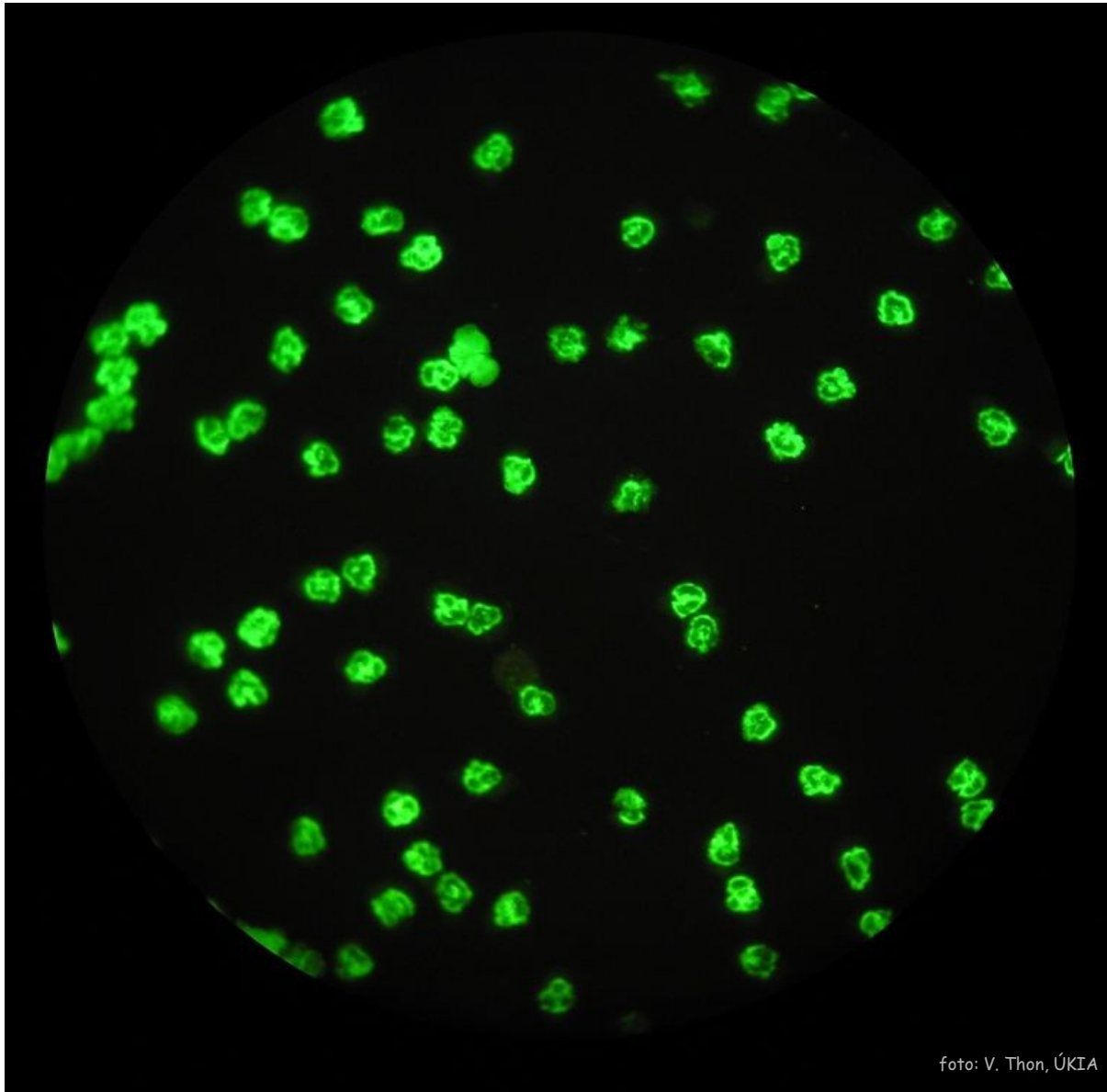
c - ANCA



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



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***

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 erythematoses – 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)

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

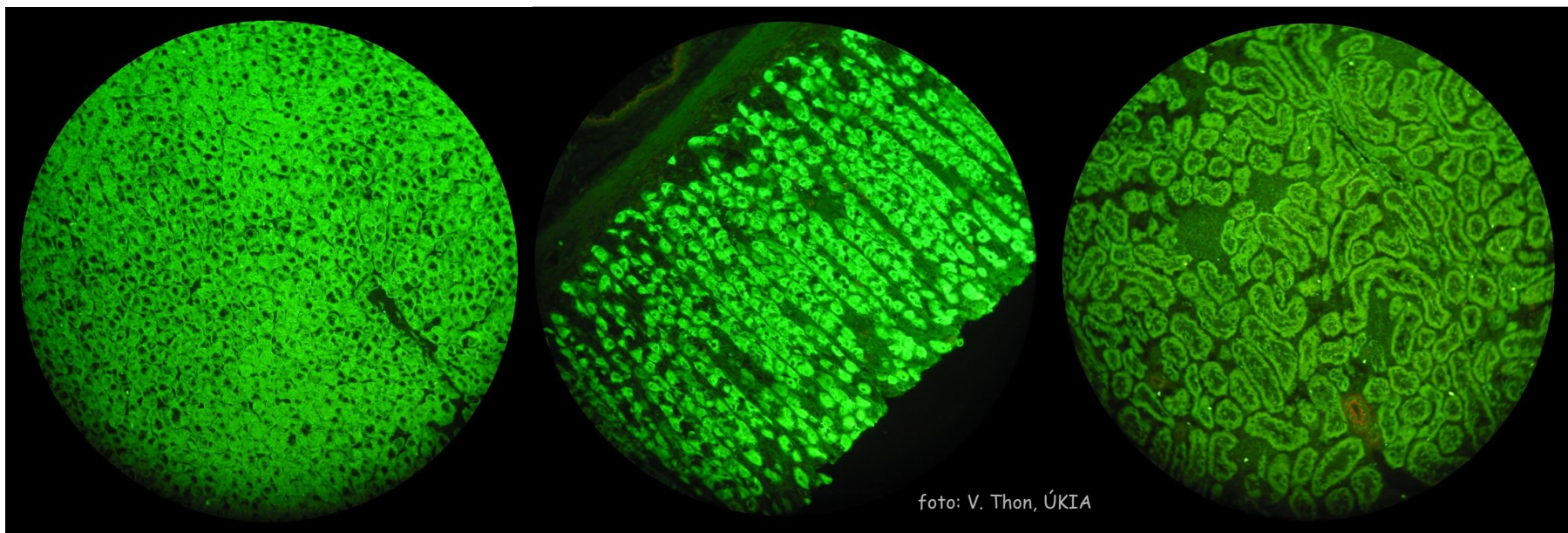
Laboratorní diagnostika revmatoidní artritidy

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

Primární biliární cirhóza

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

AMA



játra

žaludek

ledvina

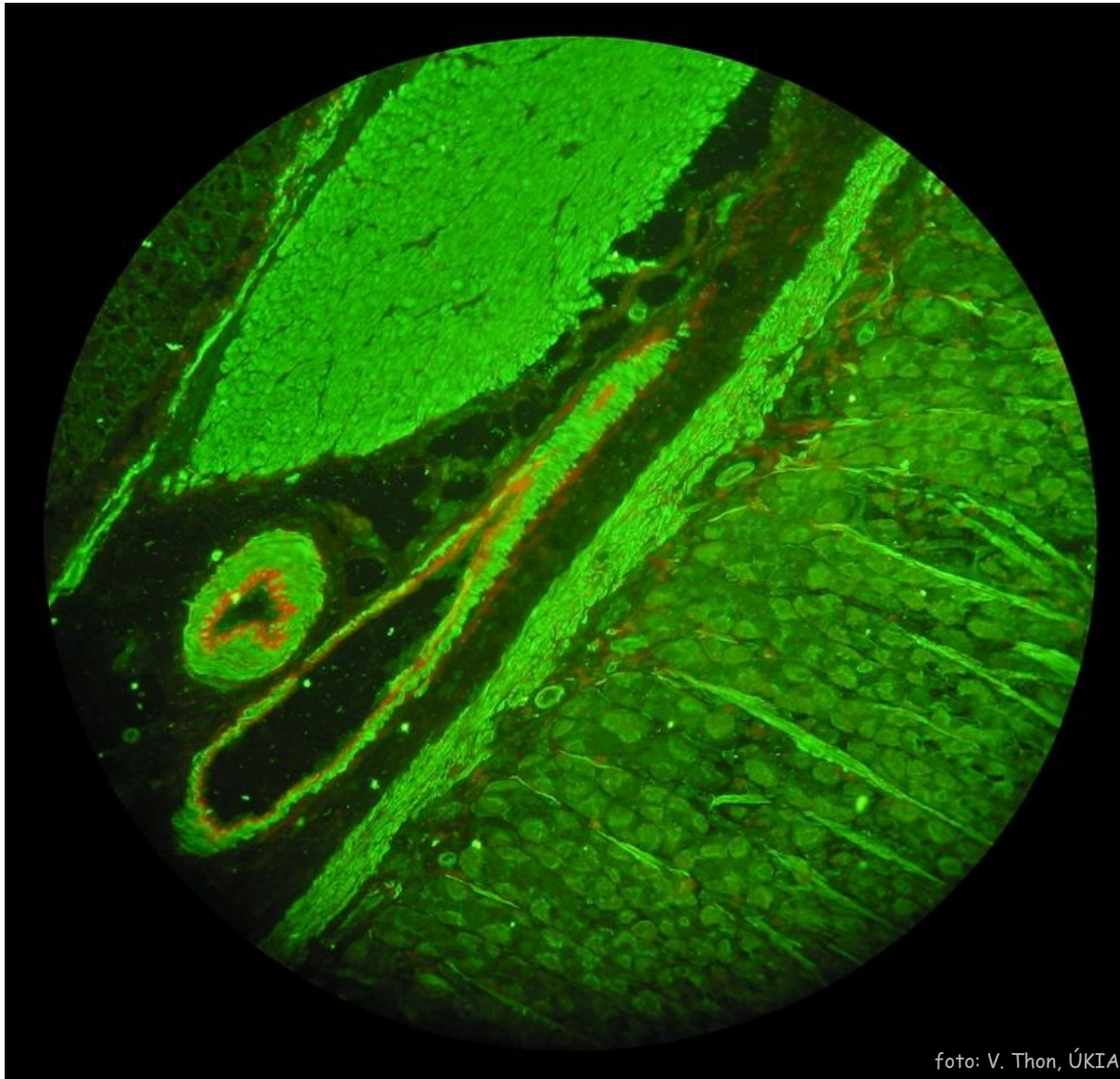
Autoimunitní gastritida (perniciózní anemie)

- **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



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.
- Biochemie: zvýšení TSH, snížení T4 event. i T3.
- Imunologie: autoprotiátky proti thyreoperoxidáze v 90%+, proti thyreoglobulinu ve 40-70%+

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.

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

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 autoprotiátek: ELISA – metody

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.

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