

Imunitní tolerance autoimunitní choroby

Roman Hakl

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU
FN u sv. Anny v Brně

Autoreaktivita

Některá ze složek imunitního systému reaguje na struktury organismu vlastní, tato reakce nemusí být patologická, může být součástí homeostázy.

Autoimunitní onemocnění

- Autoimunitní onemocnění: autoimunitní reakce vede k poškození tkání
- Celkově postihují autoimunitní choroby asi 3% populace (častěji ženy)
- Autoimunitní reakce: humorální i buněčné
- Humorální autoimunitní reakce: tvorba autopl. (většinou IgG)
- Buněčné autoimunitní reakce: Tc a Th1-lymfocyty

Příčiny vzniku autoimunity

faktory vnitřní (genetické)

+

faktory vnější (zevní prostředí)

infekce, stres, léky, chemikálie, UV záření

Genetické aspekty autoimunitních onemocnění

- Nahromadění autoimunitních onemocnění v rodinách
- Vazba na HLA antigeny
- Poruchy apoptózy vedou k autoimunitním syndromům
- Většina autoimunitních onemocnění je častějších u žen

Vnější vlivy účastníci se rozvoje autoimunitních chorob

- Infekce
 - „Bystander“ efekt při probíhajícím zánětu
 - Molekulární mimikry
 - Polyklonální stimulace
- Vliv UV světla na rozvoj a exacerbace SLE
- Rozvoj sklerodermie po aplikaci prsních implantátů

Mechanismy vedoucí ke vzniku autoimunitních chorob

- Vizualizace skrytých antigenů
- Zkřížená reaktivita exo- a endoantigenů (molekulární mimikry)
- Abnormální exprese HLA-II antigenů
- Polyklonální stimulace
- Porucha funkce regulačních T-lymfocytů
- Vznik neoantigenů (např. vliv léků, infekcí)

Patogeneze autoimunitních chorob

- Autoprotilátky působí opsonizačně, aktivují komplementový systém, blokují/stimulují receptory, může se uplatnit i fenomén ADCCC. Komplexy s autoantigeny mohou vytvářet imunokomplexová onemocnění.
- Autoreaktivní T-lymfocyty: uplatňují se cytotoxické ale i Th lymfocyty. Nejznámějším příkladem je roztroušená mozkomíšní skleróza, DM-I.
- Nespecifické mechanismy: chemotaxe leukocytů do místa zánětu.

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!

Typy autoimunitních onemocnění

- Systemové – postihují řadu orgánů a tkání
- Orgánově specifické – postižen pouze jeden orgán
- Řada onemocnění má intermediární charakter s postižením několika orgánů.

Orgánově specifické autoimunitní choroby

Endocrine diseases

Immune (Hashimoto's) thyroiditis

Hyperthyroidism (Graves' disease; thyrotoxicosis)

Type I diabetes mellitus (insulin-dependent or juvenile diabetes)

Autoimmune adrenal insufficiency (Addison's disease)

Autoimmune oophritis

Hematopoietic system

Autoimmune hemolytic anemia

autoimmune thrombocytopenia

Autoimmune neutropenia

Neuromuscular system

Myasthenia gravis

Autoimmune polyneuritis

Multiple sclerosis

Skin

Pemphigus and other bullous diseases

Cardiopulmonary System

Rheumatic carditis

Postcardiotomy syndrome (Dressler's syndrome)

Gastrointestinal tract

Atrophic gastritis

Crohn's disease

Ulcerous colitis

Autoimmune hepatitis

Diagnostika autoimunitních onemocnění

- **Klinické příznaky**
- Nález autoprotilátek
- Histologický nález

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>	0,05-0,1% žen středního a staršího věku
<i>Myasthenia gravis:</i>	0,01% celkové populace, převaha žen

Autoimunitní choroby: vliv pohlaví

(Ahmed SA et al: Am J Pathol 1985, 121:531)

<i>choroba</i>	<i>ženy / muži</i>
Hashimotova thyreoditis	25 - 50 : 1
Thyreotoxikóza	4 - 8 : 1
Systemový lupus erythematosus	9 : 1
Revmatická arthritida	2 - 4 : 1
Sjögrenův syndrom	9 : 1
Myasthenia gravis	2 : 1
Diabetes mellitus I. Typu	5 : 1

(ANA, ANF)

- Antinukleární protilátky: autoprottilátky proti orgánově nespecifickým buněčným antigenům.
- ANA zahrnují protilátky proti různým antigenům jádra (DNA, RNA, histony, nukleoproteiny)
- Stanovení ANA : imunofluorescenční metoda, vyvolávají různé druhy fluorescence.
- Fluorescence: nejčastěji homogenní typ (protilátky proti cílovému antigenu ds-DNA); periferní a zrnitý typ (protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům), nukleolární typ.

Výskyt antinukleárních protilátek (ANA, ANF)

- SLE: 95 - 100 %
- RA: 15 - 30 %
- Systémová sklerodermie: 75 -80 %
- Autoimunitní hepatitis: 20 -60 %
- Zdravé osoby: 0 - 4 %
- Zdravé osoby nad 60 let: 10 - 20 %

Systemový lupus erythematoses

- Prevalence 1: 4000, poměr ženy: muži je 10:1, typický začátek mezi 20-40 let
- Postižení: kloubů, kůže, ledvin, srdečního a cévního aparátu, plic, CNS....
- 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

- Celkové příznaky: horečky, hubnutí, malátnost
- Artritidy: postiženy především drobné klouby ruky, je malá tendence k deformitám
- Kožní příznaky: motýlovitý exantém, kopřivky
- Glomerulonefritida
- Polyserositidy
- Postižení nervové soustavy: příznaky ischemie, psychiatrická postižení, záchvatovitá onemocnění.
- Kardiovaskulární příznaky

Systemový lupus erythematoses

- Laboratorní nálezy: ANA, dsDNA (pl. proti dvouvláknové DNA), antihistonové pl, ENA (extrahovatelným nukleárním antigenům), (SS-A (anti- Ro), SS-B (anti- La), RNP (pl. jaderným ribonukleoproteinům),), APL
- Pokles CH50, C3, C4
- Zvýšení hladin Ig a CIK

Protilátky proti anti-ds-DNA IF

- nepřímá imunofluorescence
- odrážejí aktivitu SLE
- *Critidia luciliae*; kinetoplast obsahuje čistou DNA
- zákl. ředění 1 : 10, event. dotitrovat geometrickou řadou

anti-ds-DNA pl.

u 60 - 90% SLE, spojeno s aktivitou onemocnění
/ u zdravých osob s výskytem a-dsDNA pl.
v 85% vývoj SLE do 5 let /

Revmatoidní artritida

kloubní příznaky

- Symetrická artritida zprvu nejčastěji bazálních a středních kloubů prstů. Asi u 1/3 nemocných však může onemocnění začínat jako atypická mono-oligoartritida.
- Bolesti, ztráta síly, ranní ztuhlost kloubů.
- Klouby nabývají vřetenovitý tvar, postupně dochází k deformitám.
- RTG: Osteoporóza v okolí kloubu, eroze chrupavek

Laboratorní diagnostika revmatoidní artritidy

- Revmatoidní faktor (protilátky proti Fc fragmentu IgG)
- Protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům
- Hypergamaglobulinémie
- Vysoké CRP, FW

Revmatoidní artritida mimokloubní příznaky

- Celkové: únavnost, úbytek na váze, subfebrilie
- Revmatické podkožní uzly
- Tendinitidy, tendosynovitidy
- Může se objevit objevit vaskulitida, postižení periferních nervů, plicní fibróza, uveitida.
- Často se vyvíjí sekundární Sjögrenův syndrom.

Primární biliární cirhóza

- Charakteristické klinické projevy:
ikterus, hepatomegalie, svědění kůže
- Biochemicky známky intrahepatální cholestázy
- Typická přítomnost antimitochondriálních protilátek

Autoimunitní gastritida (perniciózní anemie)

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

Protilátky proti hladkému svalstvu (ASMA)

např.

u chronické autoimunitní hepatitidy,

avšak též při akutních hepatidách

Protilátky proti buněčným receptorům

- Stimulace receptoru - např. stimulace TSH receptoru u Graves-Basedowovy choroby
- Blokáda přenosu- například u myastenie gravis (protilátky proti acetylcholinovému receptoru neuromuskulární ploténky)

Graves-Basedowova choroba

- Struma
- zvýšená funkce štítné žlázy
- exoftalmus

hypertyreoidismus

- příčina - stimulace TSH receptoru protilátkami

Myasthenia gravis

- Autoimunitní onemocnění neuromuskulárního spojení
- vyvoláno přítomností autoprotilátek proti acetylcholinovým receptorům
- autoprotilátky se naváží na postsynaptickou membránu a blokují přenos vzruchu

Protilátky proti cytoplazmě granulocytů (ANCA):

c-ANCA (cytoplazmatická) – antigen: proteináza 3,
typické pro Wegenerovu granulomatózu

p-ANCA (perinukleární) – antigen: myeloperoxidáza,
výskyt např.

u rychle progredující glomerulonefritidy;
u některých vaskulitid - polyarteritis nodosa, ...

Wegenerova granulomatóza

Jedná se o granulomatózní nekrotizující vaskulitidu.

Recidivující mastoiditidy;

Chronická rýma, sinusitidy, Postižení dýchacích cest - perforace nosního septa

Ledviny - segmentální nekrotizující glomerulonefritida

Plíce - infiltráty

Artralgie

Léčba autoimunitních chorob

- Substituce funkce postiženého orgánu (podávání inzulínu u DM-I)
- Zmírnění příznaků choroby – protizánětlivá léčba (lehčí formy revmatických chorob)
- Imunosupresivní léčba
- Odstranění autoprotiátok - plazmaferéza