

Imunitní tolerance autoimunitní choroby

Jiří Litzman

Imunitní tolerance

Imunitní tolerance

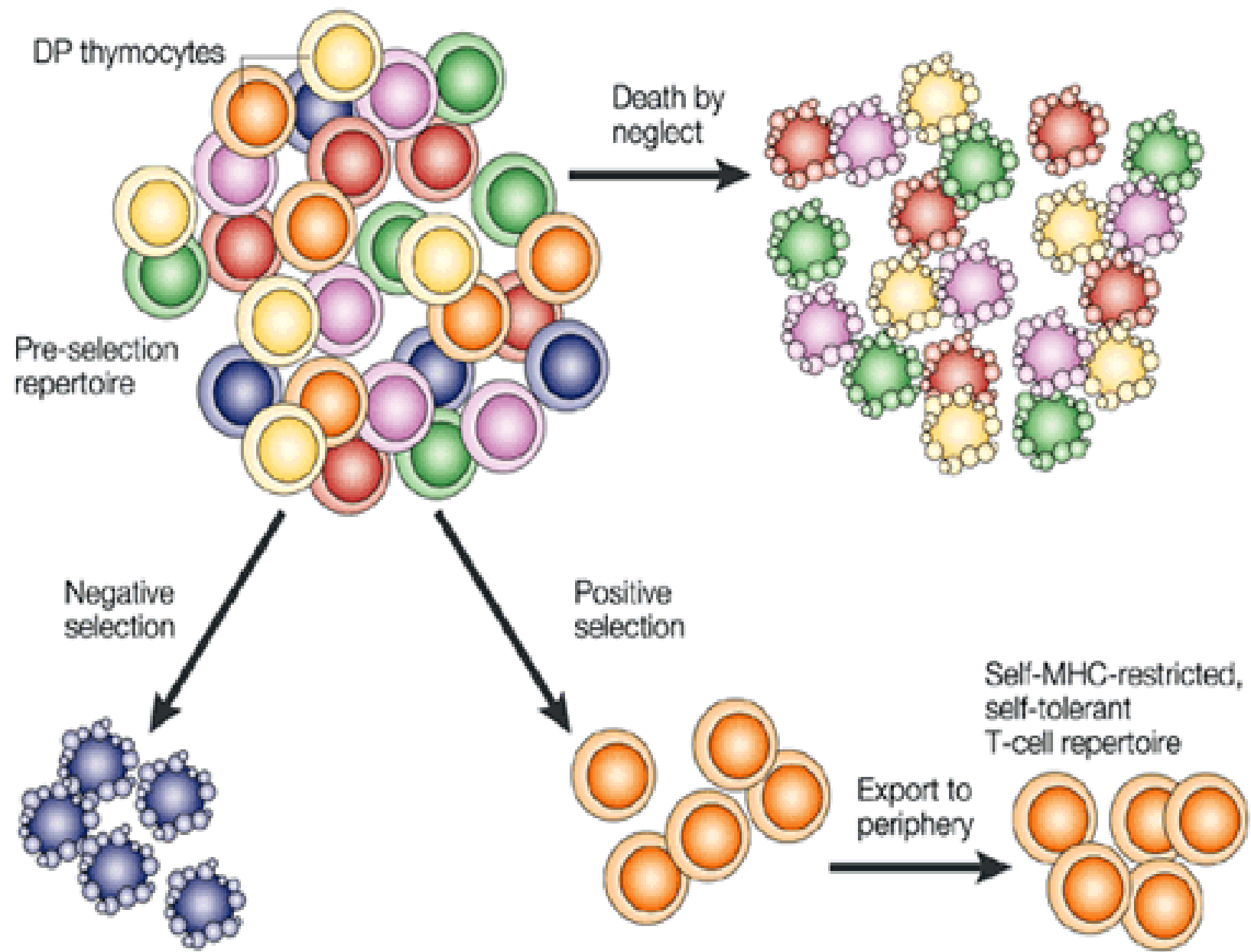
- Centrální
- Periferní

Centrální imunitní tolerance = klonální delece

- negativní selekce během thymové výchovy
- delece autoreaktivních B-lymfocytů v kostní dřeni

Thymová výchova T-lymfocytů

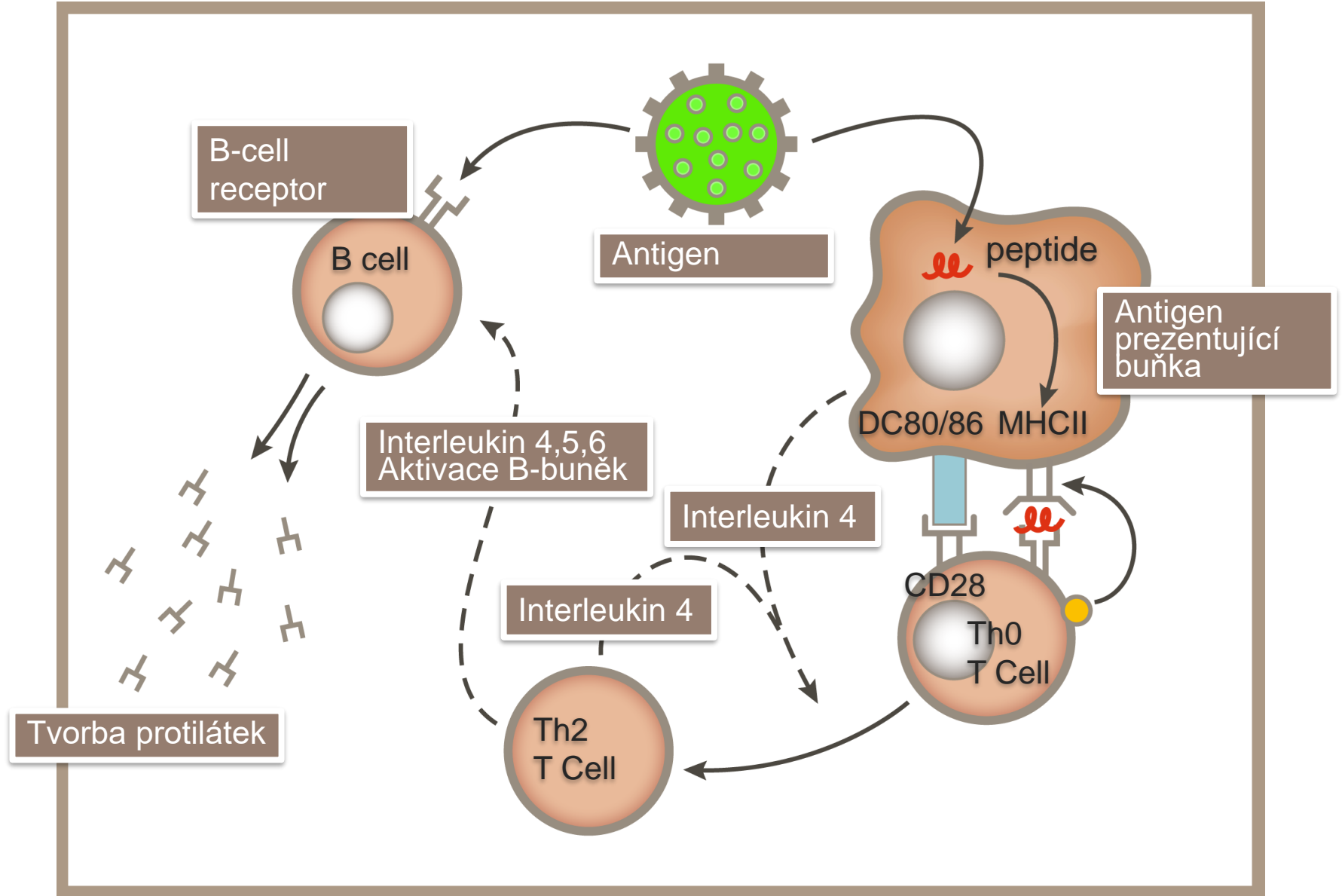
- Pozitivní selekce buněk reagujících s nízkou afinitou s HLA antigeny na povrchu antigen- prezentujících buněk. Probíhá v kortikální oblasti. Zajišťuje přežití jen těch T-lymfocytů, které později rozpoznají komplex antigen-HLA.
- Negativní selekce – apoptózou hynou thymocyty reagující s vysokou afinitou s komplexem HLA-autoantigeny. Probíhá zejména v subkortikální oblasti thymu. Zajišťuje odstranění autoreaktivních klonů.
- V průběhu obou procesů hyne více než 90% thymocytů.



Periferní imunitní tolerance

- Klonální anergie - chybí kostimulační signály
- Klonální delece
- Klonální ignorance - koncentrace autoantigenu je podprahová, autoantigeny jsou skryty.
- Suprese - autoreaktivita potlačena regulačními buňkami.

Aktivace imunitního systému antigenem



Imunoregulační působení T-lymfocytů

- Regulační T-lymfocyty (Treg) - jsou CD4+CD25+ zajišťují vrozenou neodpovídavost na autoantigeny.
- Tr1, indukované Treg lymfocyty- zajišťují antigenem-indukovanou toleranci.
- Vzájemná negativní regulace subpopulací Th1 a Th2.

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

Výskyt autoimunitních chorob

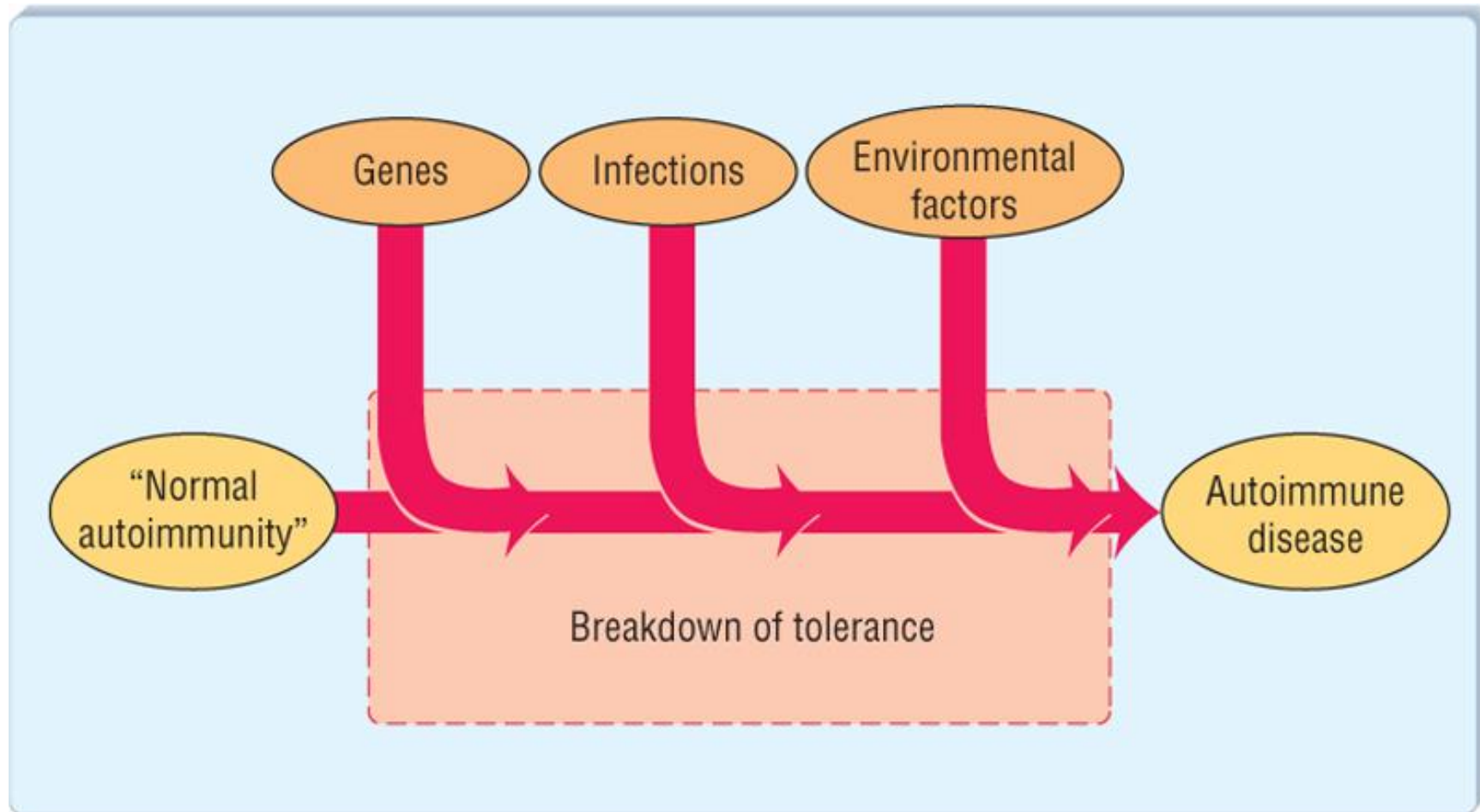
(Mackay IR, BMJ 2000; 321: 93-96)

- Odhaduje se, že asi 5% populace trpí některou autoimunitní chorobou.
- Autoimunitní postižení štítné žlázy: asi 3% žen.
- Revmatoidní artritida: 1% populace.
- Primární Sjögrenův syndrom: 0.6-3% žen.
- SLE: 0,12% populace.
- Roztroušená mozkomíšní skleróza: 0,1% populace.

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)

Faktory zapojené do rozvoje autoimunitního onemocnění



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

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.

Typy autoimunitních onemocnění

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

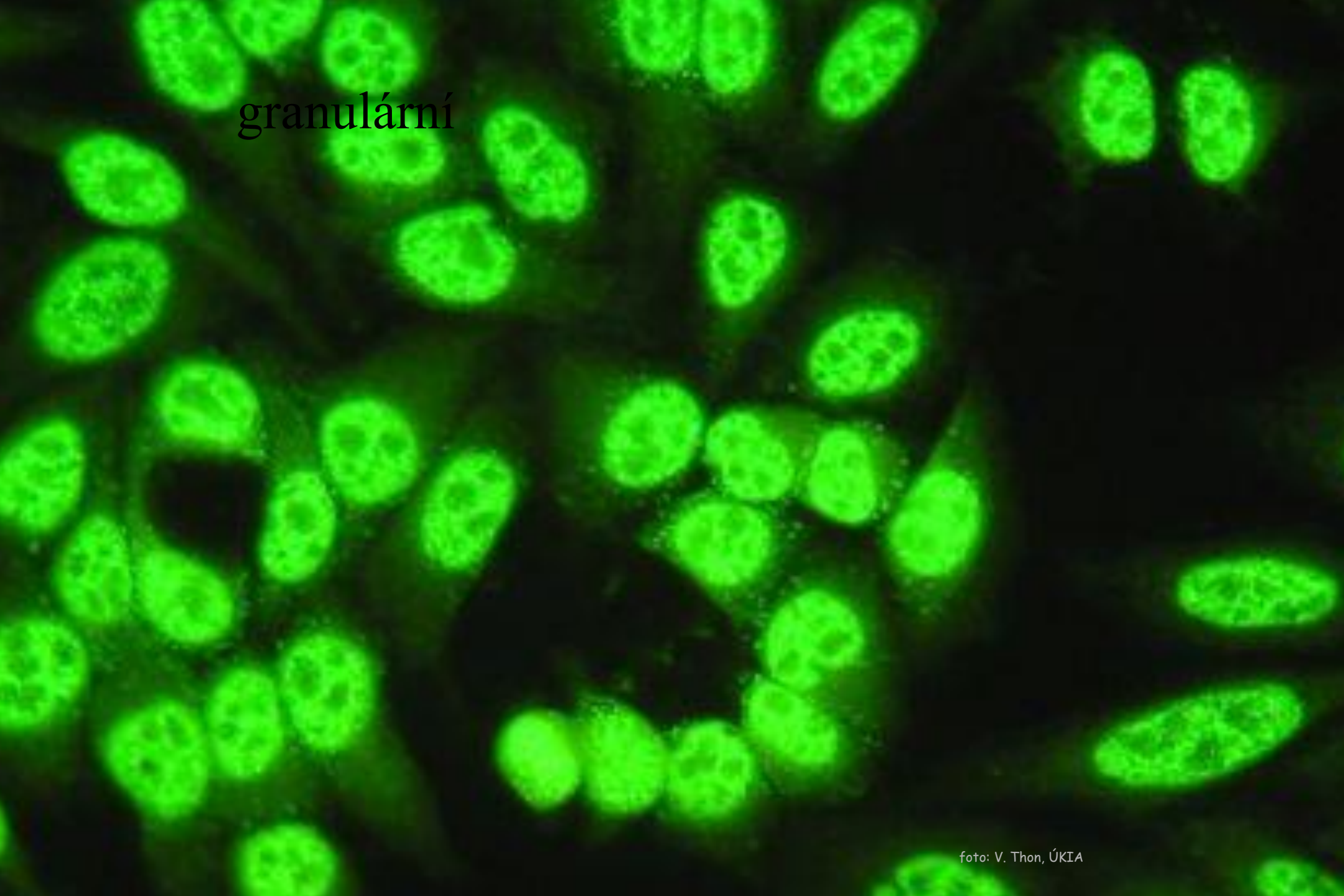
Autoprotilátky

- Protilátky namířené proti antigenům vlastního těla.
- Popsány stovky, snad tisíce různých autoprotiátek.
- Část z nich je patogenetická, část je pouze epifenomémem, způsobeným například uvolněním velkého množství autoantigenů při nekróze buňky.
- Některé autoprotiátky jsou důležité v diagnostice autoimunitních chorob.

(ANA, ANF)

- Antinukleární protilátky: autoprottilátky proti orgánově nespecifickým buněčným jaderným 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.

granulární

A microscopic image showing numerous granular cells, likely granulocytes, stained with a bright green dye. The cells are oval-shaped and densely packed, with a granular internal structure. The background is dark, making the green-stained cells stand out prominently.

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 %

Typy autoimunitních onemocnění

- Systemové – postihují řadu orgánů a tkání – SLE, revmatidní artritida,
- 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

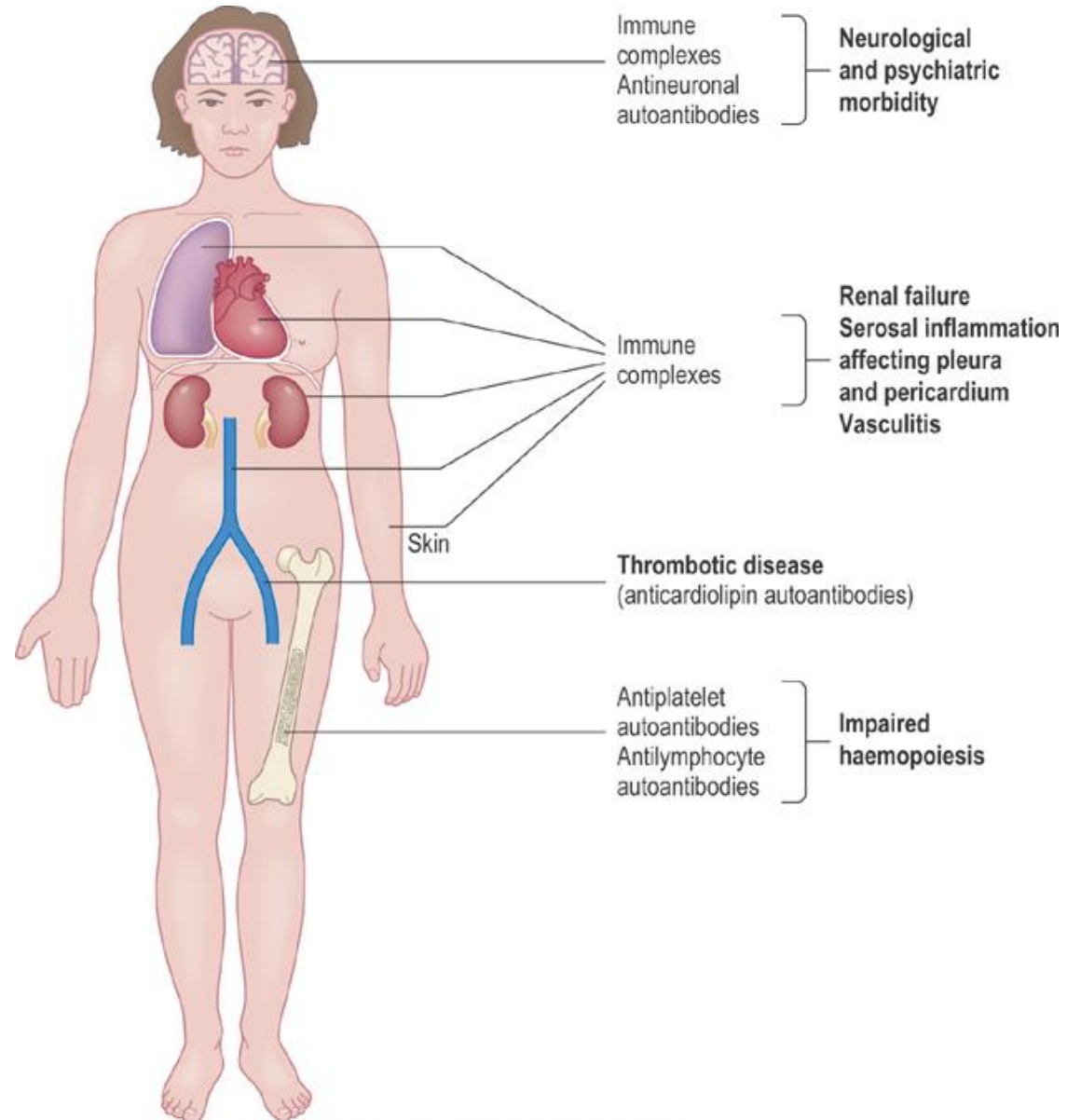
Systemový lupus erythematoses

- 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....
- Onemocnění může být vyvoláno řadou léků: fenytoin, karbamazepin, sulfasalazin, chlorpromazin...

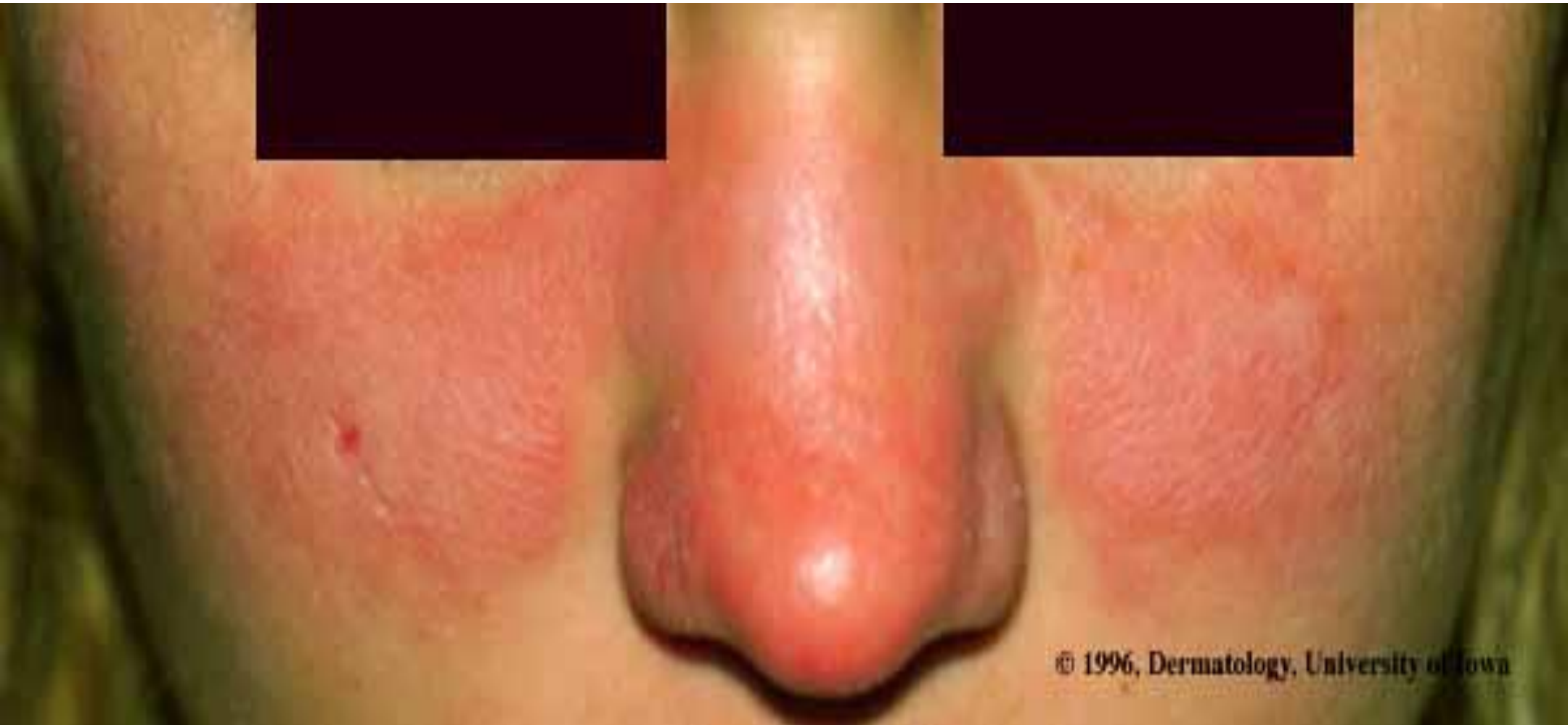
Systemový lupus erythematoses

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

Systemic lupus erythematoses – clinical manifestation



Systemový lupus erythematoses



Ústní ulcerace při SLE



Ulcerace při SLE



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

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



deformita knoflíkové dírky u pacientky s revmatoidní artritidou



ulnární deviace u pacientky s revmatoidní artritidou



kloubní deformity v rámci revmatoidní artritidy



ulnární deviace u pacientky s revmatoidní artritidou



ulnární deviace u pacientky s revmatoidní artritidou

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.

Sjögrenův syndrom

- Autoimunitní onemocnění probíhající s chronickým a progredujícím průběhem.
- Autoimunita je namířena proti exokrinním žlázám (slzným, slinným, potním, exokrinní složce pankreatu, žlázám v bronších...)
- Projevuje se jako difúzní, chronický zánět s destrukcí exokrinních žláz.
- Formy **primární a sekundární** – při jiném onemocnění autoimunitního charakteru (SLE, revmatoidní artritida...)

Sjögrenův syndrom

- Postižení slinných žláz: zduření slinných žláz, xerostomie (suchost v ústech), poruchy polykání (dysfagie), obtíže s řečí (chrapot, pacienti mají problém déle mluvit), zvýšená kazivost zubů.
- Postižení očí: xeroftalmie (suchost očí), keratokonjunktivitis sicca .
- Snížená produkce potu, suchost kůže, svědění kůže (pruritus), ztráta adnex.
- Gastritis s achlorhydrií, poruchy exoktionní funkce pankreatu
- Suchost vaginy a vulvy, sklon ke kandidovým infekcím;
- Dráždivý kašel, chronická bronchitida
- Příznaky doprovázejících revmatických onemocnění.

Sjögrenův syndrom - diagnostika

- Vyšetření spontánní a stimulované salivace
- Vyšetření tvorby slz (lakrimace): Schirmerův test
- Laboratorně- přítomnost řady autoprotilátek: ANA, revmatoidní faktor, často vysoké hladiny sérových imunoglobulinů (hypergamaglobulinémie)
- Vyšetření protilátek proti exokrinním žlázám se nyní již většinou rutinně neprovádí. Stejně jako bioptické vyšetření slinných žláz bukální sliznice.

Sjögrenův syndrom



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 oophoritis

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

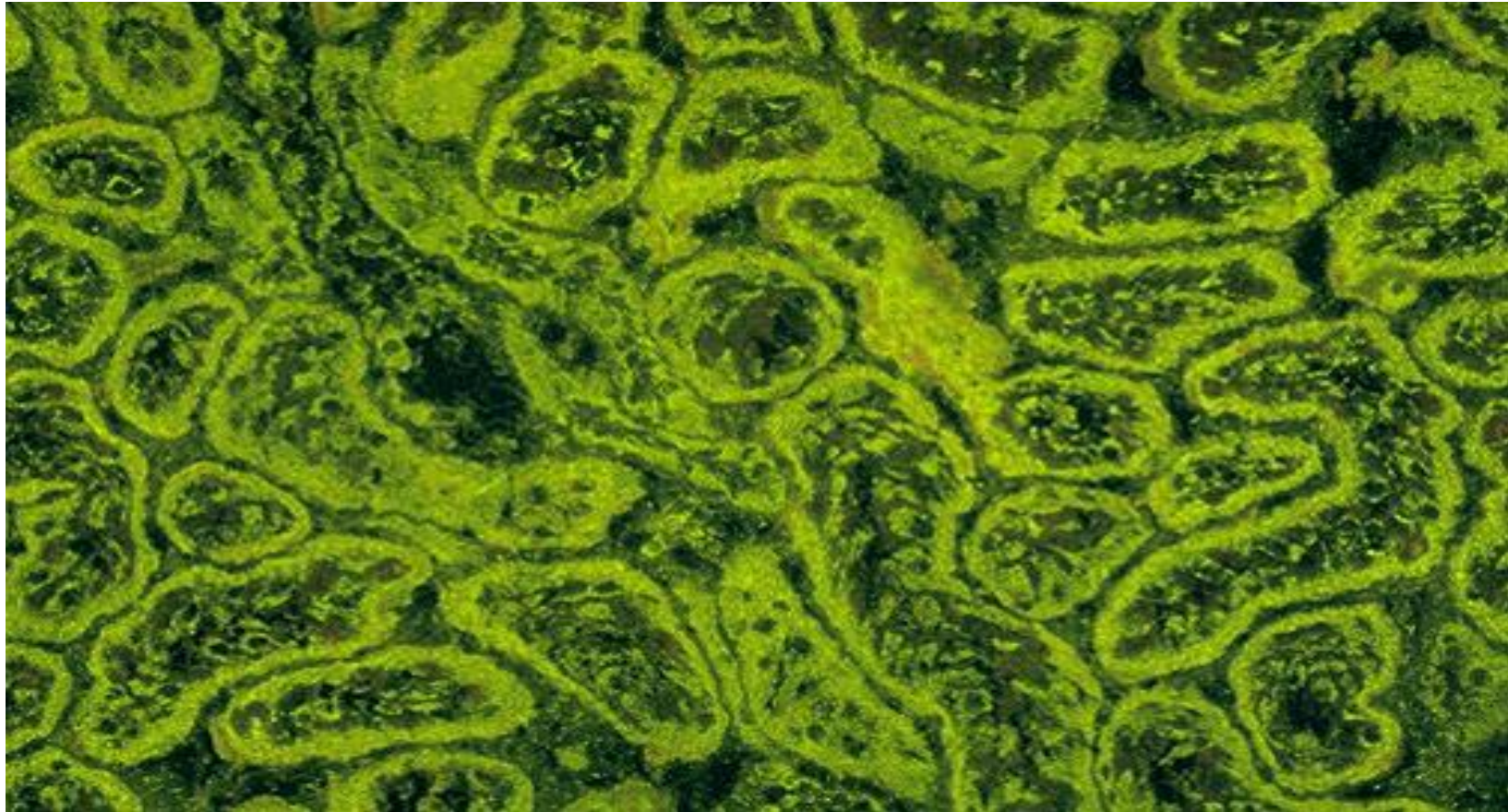
Ulcerous colitis

Autoimmune hepatitis

Primární biliární cirhóza

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

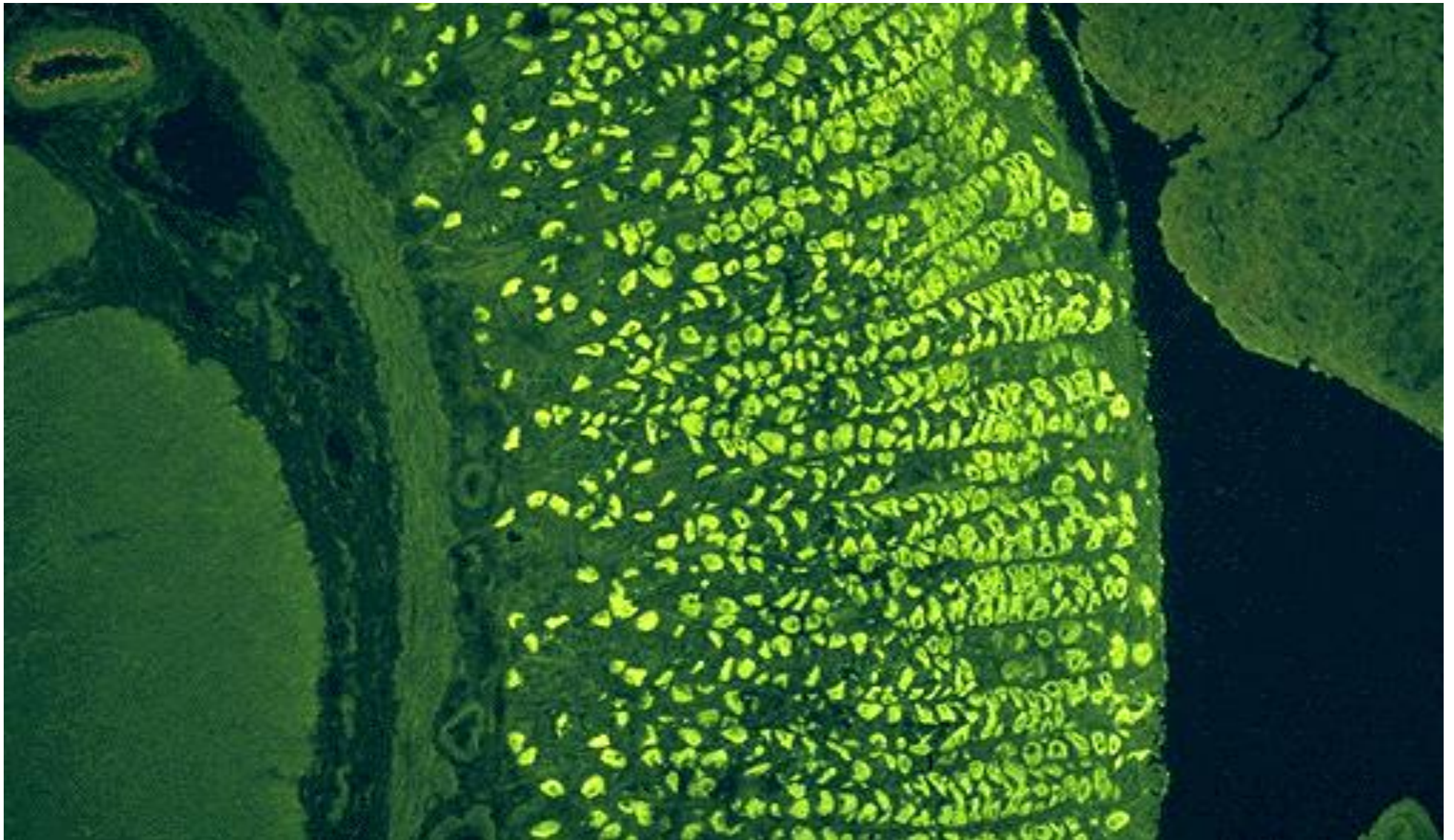
Antimitochondriální protilátky



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 parietálním buňkám žaludku



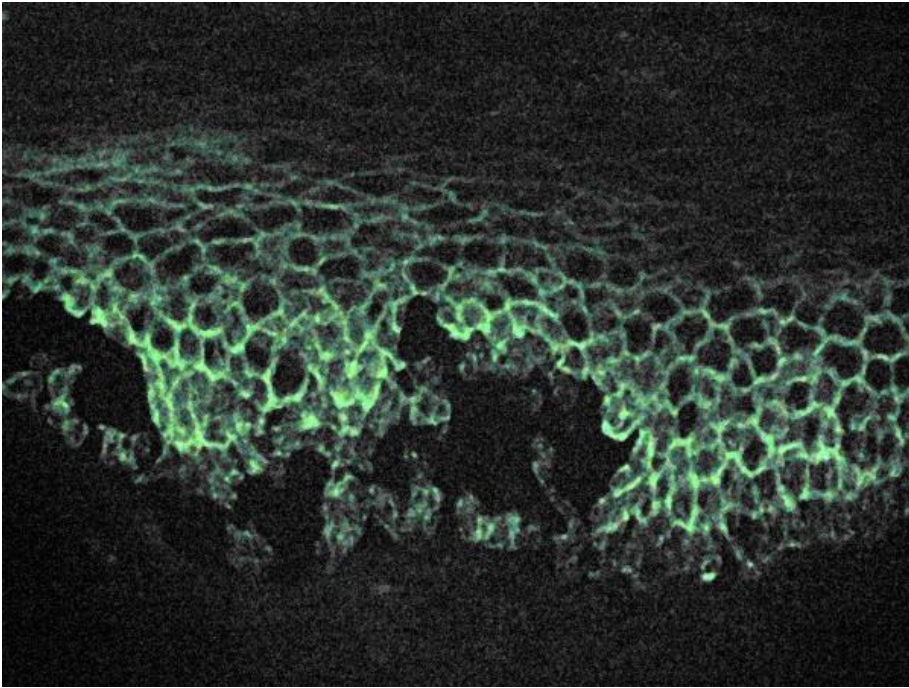
Jazyk u nemocných s perniciosní anémií



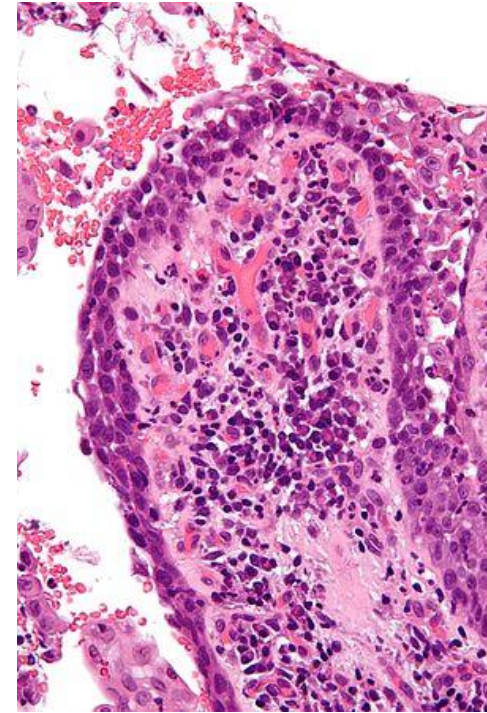
Pemphigus (vulgaris a další formy)

- Život ohrožující, recidivující autoimunitní onemocnění s tvorbou intraepidermálních puchýřů na kůži i na sliznicích.
- Postihuje spíše starší osoby, mezi 30. a 70. rokem.
- Vzniká intraepidermální **vezikula až bula**, bez významné predilekce – později dochází ke generalizaci.
- Na sliznicích – vznik rozsáhlých erozí, bolestivost, salivace a zápach z úst.
- Většinou první prezentace v dutině ústní: měkké patro, bukální sliznice, dolní ret

Pemfigus vulgaris .- laboratorní diagnostika



Autoprotilátky proti intercelulární substanci-
autontgenem je desmoglein.



Histologie léze – průkaz
akantolýzy, tvorby puchýřů

Pemfigus vulgaris na bukální sliznici



Pemfigoid

- Autoimunitní onemocnění postihující kůži a sliznice vedoucí k odloučením epidermis od bazální membrány.
- Nejčastěji jej nacházíme u starších osob (70–80 let).
- Průběh onemocnění je zdlouhavý, může dojít ke spontánní remisi.
- Sliznice ústní dutiny postižena asi u 40 % případů.
- Někdy se vyskytuje jako paraneoplázie.



Bullosní pemfigoid

Zdroj: Wikipedia



Jizvící pemfigoid

Pemfigoid v ústech



Celiakie

(céliakální sprue, glutenová/glutensenzitivní enteropatie)

- Je imunitně zprostředkované systémové onemocnění vyvolané glutenem a jemu podobnými prolaminy u geneticky vnímavých jedinců.
- Celiakie má různorodý klinický obraz a může být i asymptomatická.
- Základem diagnostiky je průkaz protilátek proti tkáňové transglutamináze .
- Kauzální terapií je celoživotní bezlepková dieta
- Prevalence v ČR je přibližně 1:250–300.

Celiakie

Gastrointestinální projevy:

- Chronický průjem a neprospívání při výskytu lepku v potravě (asi 5 % dětí s céliakií)
- Recidivující bolesti břicha, nauzea a zvracení, neprospívání s váhovým úbytkem, zácpa.

Extraintestinální projevy:

- časté: únava, osteopenie/osteoporózy, porucha růstu, **hypolazie zubní skloviny, časté afty**, zpoždění puberty, anémie, dermatitis herpetiformis (Duhring)

Klinicky nemá (tichá) forma céliakie

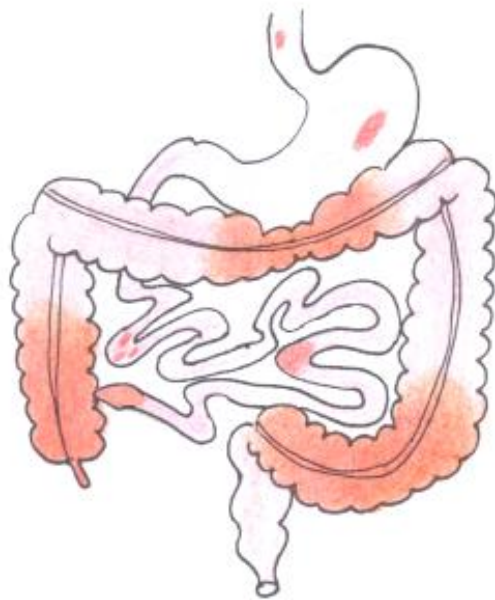
Charakterizuje ji přítomnost protilátek a typický histologický obraz při enterobiopsii.

Céliakie se sice klinicky nemanifestuje, ale celoživotní bezlepková dieta je plně indikována

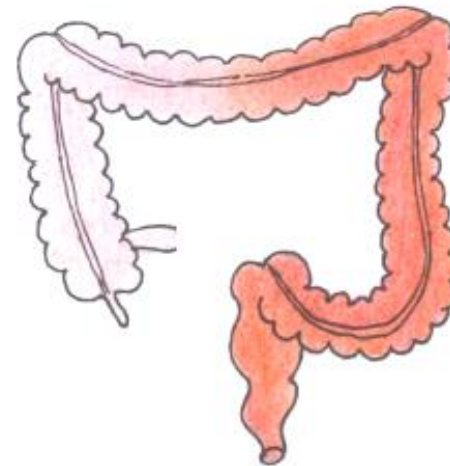
Dermatitis herpetiformis (Dühring)

- Kožní forma glutenové přecitlivělosti (autoimunity) se shnoscnu patogenetí, diagnostikopu a léčbou jako celikaie
- **Erupce typických silně svědivých puchýřků** herpetiformního vzhledu na kůže, tyto eflorescence se ale mohou objevit i v dutině ústní.

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida



Crohnova choroba



Ulcerózní kolitida

Crohnova choroba

Crohnova choroba

(*colitis regionalis, ileitis terminalis*)

- Jedná se o **chronický nespecifický zánět** (až granulomatózní) postihující **celou tloušťku stěny** střeva, zánětlivé změny jsou **segmentární** nebo **plurisegmentární**.
- Může být postižena **kterákoliv část trávicí trubice** (od jícnu po rectum), nejčastěji to však bývá konec tenkého střeva (terminální ileum).
- Nemoc se objevuje spíše **u mladých lidí** ve věku mezi 20 až 30 lety (25–30 % pacientů je diagnostikováno před 20. rokem života).
- Průměrná prevalence u dospělých je asi 130/100 000.

Crohnova choroba

(*colitis regionalis, ileitis terminalis*)

- **Intestinální manifestace**
- Mezi časté projevy patří **bolesti břicha** a **chronický průjem** (vzácně s krví). Kolem konečníku se mohou vyskytnout fisury, perianální abscesy, píštěle a marisky (anální řasy – kožní výrůstky v oblasti přechodu análního otvoru a kůže)
- **Mimostřevní projevy**
- Vyskytují u více než 40 % pacientů. Často předchází střevní projevy až o několik let.
- Nespecifické příznaky - recidivující horečky, anorexie, úbytek hmotnosti a opoždění růstu zvláště u dětí. Mezi hlavní systémy, které bývají postižené patří:
- **skelet**: porucha růstu a osteoporóza
- **kůže a sliznice**: gingivitida, tvorba aft, erythema nodosum
- **oči**: iritida, episkleritida, uveitida
- **játra a pankreas**: promární sklerosující cholangiitis;
- **cévní systém**: hyperkoagulační stav, který může způsobit hlubokou žilní trombózu

Ulcerosní kolitis

Ulcerózní kolitida

(idiopatická proktokolitida, proctocolitis idiopathica,

- **autoimunitní** typ zánětu trávicí trubice.
- Jde o **hemoragicko-hnisavý až ulcerózní zánět** sliznice a submukózy **konečníku a přilehlé části colon** (proctocolitis, popř. celého colon – pancolitis,
- Nikdy **nejsou změny v tenkém střevě**).
- 20 % pacientů je diagnostikováno před dvacátým rokem života

Ulcerózní kolitida

(idiopatická proktokolitida, proctocolitis idiopathica)

- Zánět postihuje pouze rektum a kolon a to v různém rozsahu.
- Zánět je kontinuální a distální úseky tlustého střeva jsou většinou postižené více.
- Příčina není známá. Mezi nejpravděpodobnější teorie patří dysregulace imunitní odpovědi na běžné bakteriální antigeny.
- Prevalence: 150/100 000 obyvatel;
- 19 % pacientů jsou děti do 18 let

Ulcerózní kolitida

(idiopatická proktokolitida, proctocolitis idiopathica)

Gastrointestinální příznaky

- průjmy s krví;
- bolesti podbřišku v souvislosti s defekací;
- tenesmy (bolestivé nucení na stolicí, po defekaci přetrvává pocit nucení).

Extraintestinální manifestace

Jsou podstatně méně časté než u Crohnovy choroby.

Patří mezi ně:

- artralgie, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum

Lichen ruber planus

- Patří mezi erytemato-papulo-skvamózní dermatózy, jehož **charakteristickými znaky** jsou:
- svědivé ploché červenohnědé papula kolem 1 mm v průměru, voskově lesklé,
- postižení sliznic, vlasů a nehtů.
- V etiologii se uvažuje o účasti cytotoxických T-lymfocytů namířených proti antigenům v oblasti bazální membrány.

Lichen planus v ústech



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

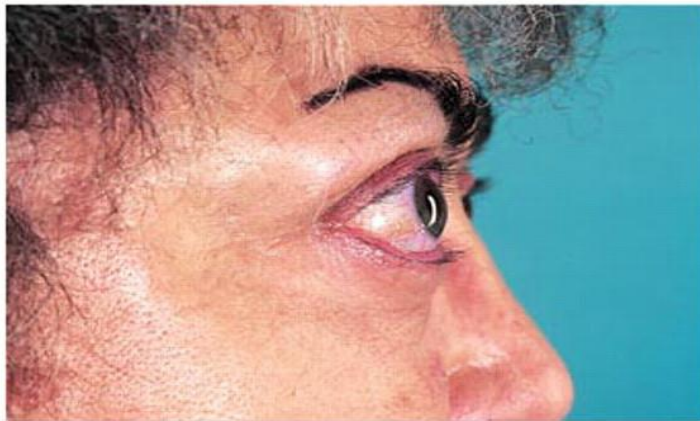
- příčina - stimulace TSH receptoru protilátkami

Graves-Basedowova choroba





A



B



C

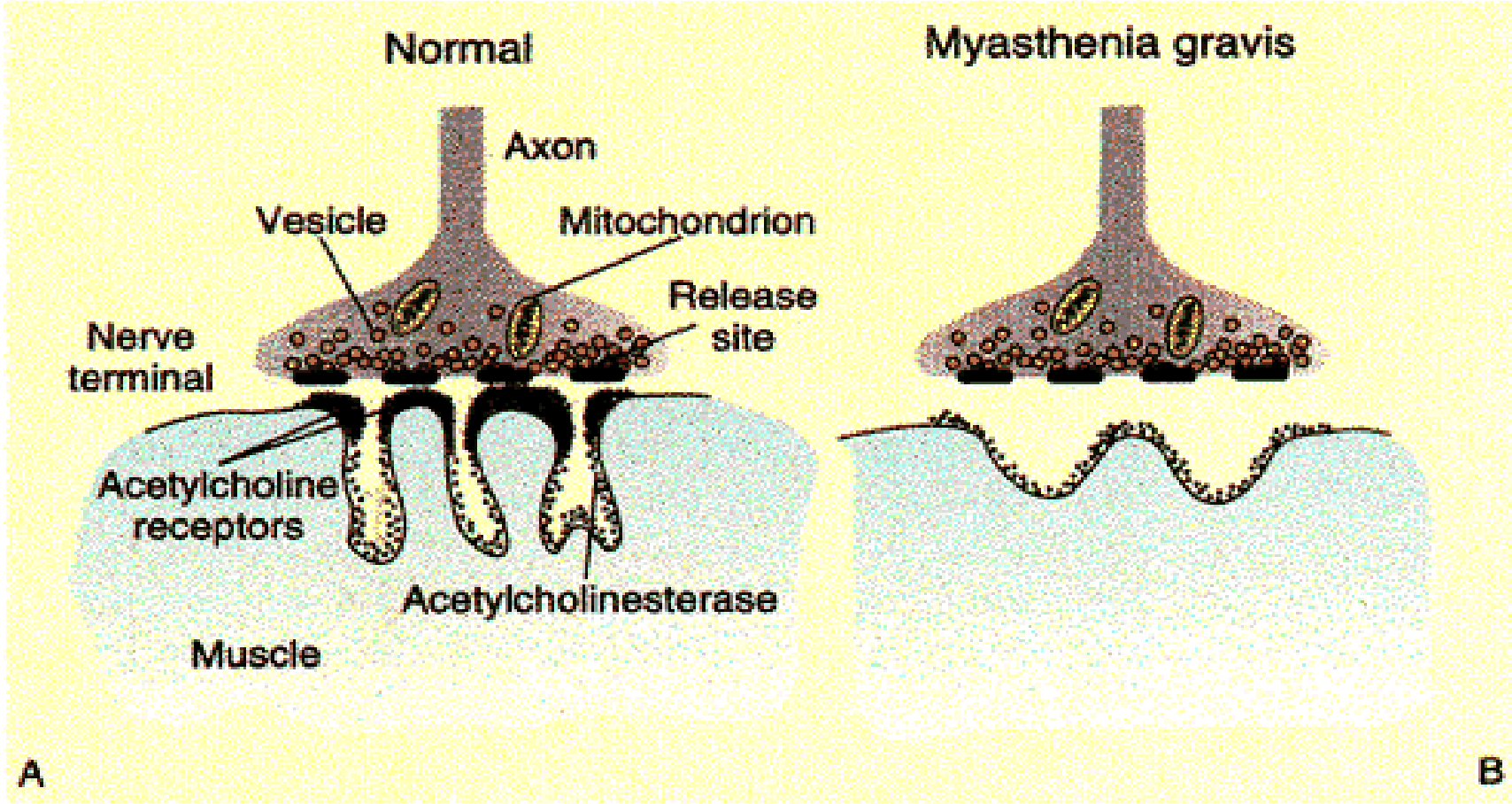


D

Myasthenia gravis

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

Normal and Myasthenic Neuromuscular Junctions



Granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza)

- Nekrotizující granulomatózní vaskulitida především malých cév, vznik pseudotumorosních útvarů - granulomů
- ORL oblast: opakované sinusitidy, otitidy, mastoiditidy, postižení nosní přepážky
- Postižení plic s možností hemoptýzy
- Postižení ledvin
- Laboratorně: zánětlivé příznaky (vysoká FW, CRP..)
pozitivita C-ANCA (protilátky proti proteináze 3)

Wegenerova granulomatóza



Wegenerova granulomatóza

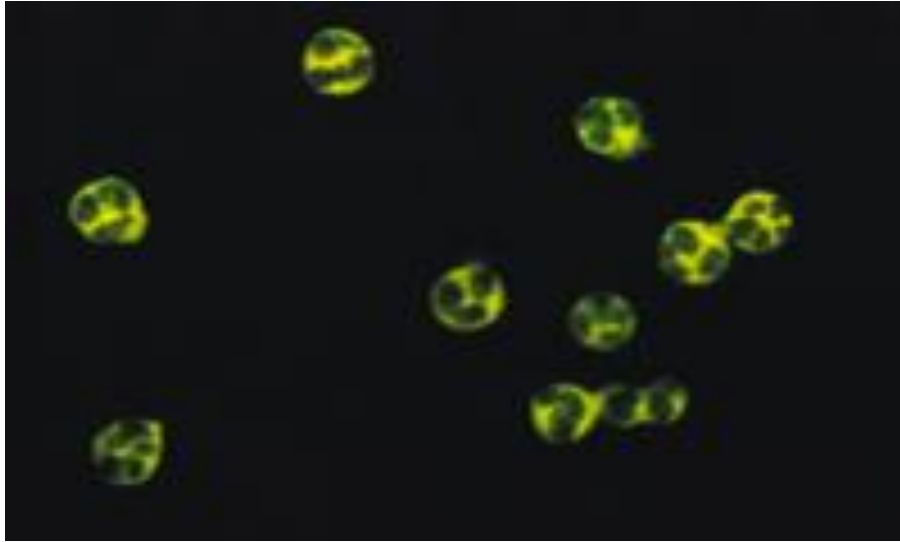


Protilátky proti cytoplazmě granulocytů (ANCA):

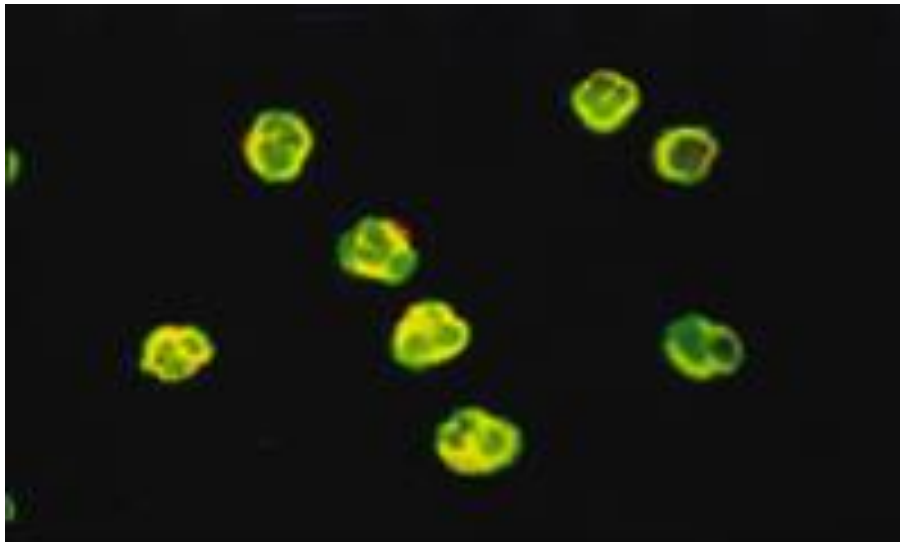
c-ANCA (cytoplazmatická) – antigen: proteináza 3,
typické pro Wegenerovu granulomatózu

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

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



c - ANCA



p - ANCA

Diagnostika autoimunitních onemocnění

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

Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních chorob

- Poměrně často se setkáváme se stavem, kdy diagnosticky využívané autoprotiátky jsou odlišné od autoprotiátek patogenních.
- Přítomnost řady autoprotiátek v nízkých titrech nacházíme poměrně běžně.
- Autoimunitní choroba musí mít klinické příznaky, samotná přítomnost autoprotiátek nikdy nestanoví diagnózu!

Léčba autoimunitních chorob

- **Nahrazení funkce postiženého orgánu** – substituce inzulinem, thyreoidálními hormony, parenterální aplikace vit B12
- **Protizánětlivá léčba** - v lehkých případech u chorob asociovaných s výrazným zánětem („kolagenózy“) je možné podávat „klasické“ protizánětlivé léky – nesteroidní antiflogistika, antimalarika, protizánětlivé dávky steroidů. Výrazně účinnější je hlavně blokáda prozánětlivých cytokinů monoklonálními protilátkami.
- **Imunosupresivní léčba** – je základem léčby závažných autoimunitních chorob.
- Indukce imunitní tolerance – zatím všechny klinické pokusy selhaly.