

AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ

Autoimunitní reakce

Schopnost imunitního systému reagovat s vlastními tkáněmi je fyziologickým jevem

- Autoimunita fyziologická (odstranění starých, poškozených, apoptotických buněk)
- Autoimunita **poškozující** = autoimunitní choroby. Selhání schopnosti rozpoznat *škodlivé/neškodné*, selhání mechanismů tolerance, autoimunitní reakce vede k poškození zdravých tkání.

Incidence AI onemocnění v populaci: **5-7%**

Mechanismy tolerance

- podmínkou vzniku autoimunitních chorob je prolomení autotolerance, tedy mechanismů, udržujících imunitní reakci vůči vlastním tkáním ve fyziologických mezích
- tolerance je udržována na 2 úrovních
 - centrální** ustanovuje se v thymu pro T lymfocyty a v kostní dřeni pro B lymfocyty
 - periferní** doplňuje mechanismy centrální tolerance, přímo v tkáních nebo regionálních mízních uzlinách

Při vzniku autoimunitních onemocnění se předpokládá zejména selhání mechanismů periferní tolerance.

Periferní tolerance

- **klonální delece** - fyzická eliminace autoreaktivních klonů, autoreaktivní lymfocyty po rozpoznání autoantigenů hynou apoptózou
- **klonální anergie** - funkční neodpovídavost lymfocytů indukovaná rozpoznáním antigenu, chybí kostimulační signál
- **klonální ignorance** - neschopnost lymfocytů T rozpoznat autoantigen, týká se antigenů vyskytujících se v podprahovém množství
- **suprese** – potlačení autoreaktivních lymfocytů jinými imunokompetentními buňkami, zejména regulačními T lymfocyty

Příčiny vzniku autoimunity

k prolomení mechanismů udržujících autotoleranci je obvykle nutné působení několika faktorů (multifaktoriální charakter autoimunity)

faktory podílející se na prolomení autotolerance:

- **vnitřní** (asociace s HLA - např. HLA B 27 – Bechtěrevova choroba, polymorfizmy genů pro cytokiny, mutace v genech regulujících apoptózu, polymorfizmy genů kódujících TCR a H řetězce imunoglobulinů, asociace s imunodeficity, faktory hormonální atd.)

- **vnější** (infekce, stres aktivací neuroendokrinní osy a hormonální dysbalancí, léky, chemikálie a UV záření modifikací autoantigenů atd.)

Mechanismy účasti infekce na indukci autoimunity

- 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**)
- vlivem zánětlivých cytokinů dochází k expresi **kostimulačních molekul** a k stimulaci anergických autoreaktivních T lymfocytů
- mikrobiálními **superantigeny** vyvolají polyklonální aktivaci velkého počtu T lymfocytů i B lymfocytů s tvorbou autoprotilátek

Autoimunitní reakce - typy

■ **Humorální – autoprotiátky**

diagnostický marker, vysoký titr, vysoká afinita, většinou izotyp IgG
mechanismy poškození :

- II. typ - cytotoxická reakce AIHA, ITP
 - funkční ovlivnění - stimulace GB choroba
 - inhibice Myasthenia gravis
- III. typ imunokomplexy SLE

■ **Buněčná - autoreaktivní T lymfocyty**

diagnosticky nepoužitelné, od fyziol. T ly se nedají odlišit
mechanismy poškození :

- IV. typ (granulomatózní záněť, Tc a Th1 lymfocyty)
 - Diabetes mellitus, Roztroušená skleróza, Ulcerózní kolitida,
Crohnova choroba, Celiakie

Fáze vzniku autoimunitního onemocnění

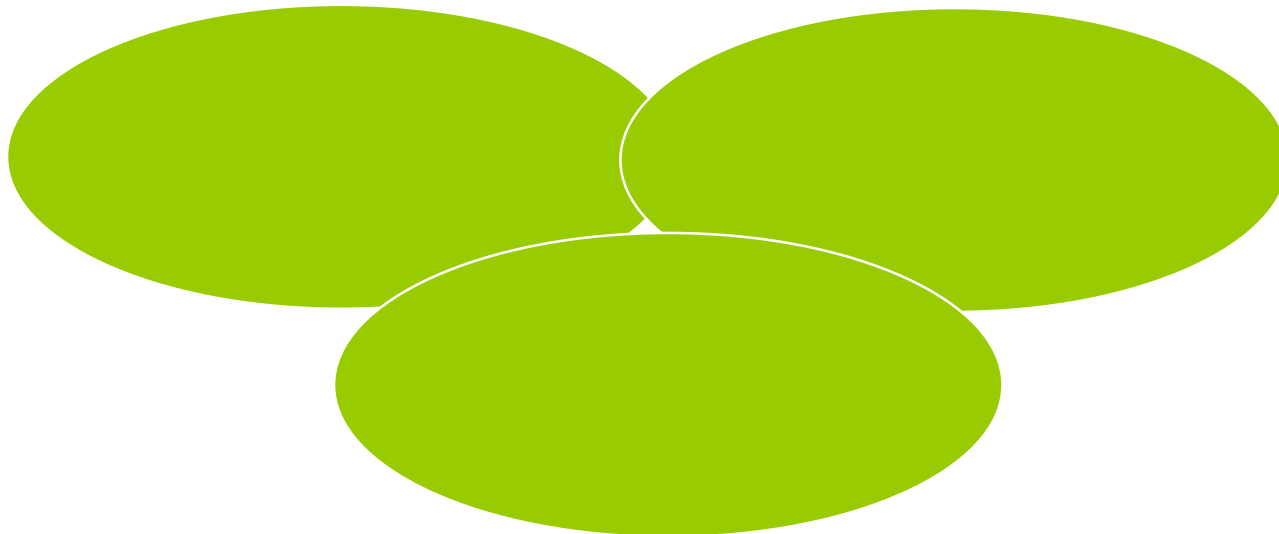
Proces vývoje autoimunitního onemocnění zahrnuje několik fází:

- Fáze vnímavosti
- Fáze iniciace
- Fáze propagace
- Fáze regulace
- Fáze rezoluce nebo progrese
- Fáze ireverzibilního poškození

Autoimunitní choroby

Systemové

Orgánově specifické



Orgánově lokalizované

AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ

■ **Systemová**

- orgánově nespecifické autoprotiátky
- postiženo více orgánů a tkání
- převážně imunokomplexový typ poškození tkání

■ **Orgánově specifická**

- orgánově specifické autoprotiátky nebo autoreaktivní T lymfocyty
- postižení převážně jednoho orgánu
- humorální i buněčné mechanismy

■ **Orgánově lokalizovaná**

- orgánově nespecifické autoprotiátky
- postižení převážně jednoho orgánu, navíc výskyt řady systémových příznaků

SYSTÉMOVÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ

- **Systemový lupus erythematoses**
- **Rvmatoidní artritida**
- **Sjögrenův syndrom**
- **Dermatopolymyozitida**
- **Systemová sklerodermie**
- **Smíšená choroba pojiva**
- **Antifosfolipidový syndrom**
- **Vaskulitidy**

SJÖGRENŮV SYNDROM

- jedno z nejčastějších AI onemocnění
- prevalence 1-3% populace
- chronické zánětlivé onemocnění charakteristické postižením exokrinních žláz (slinných, slzných, gastrointestinálního, urogenitálního systému a kůže)
- **2 formy-** primární
sekundární (asociovaná s jinými autoimunitními chorobami SLE, RA..)
- projevy: **xerostomie, xeroftalmie**, atrofická glositida, zvýšená kazivost zubů, poruchy motility ezofagu, atrofická gastritida

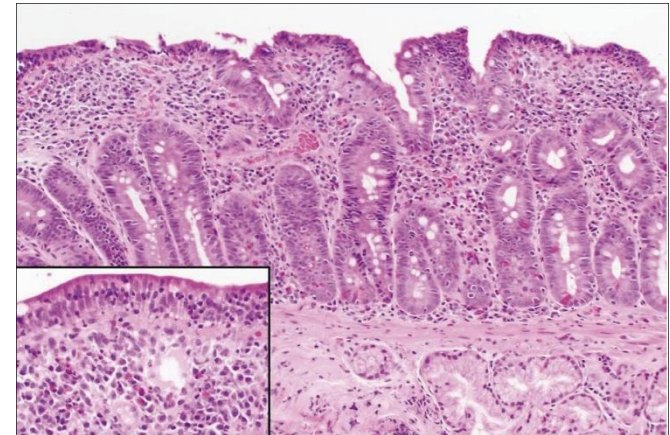


SJÖGRENŮV SYNDROM

- **systemová manifestace SS:** neerozivní polyartritida, pankreatitida, intersticiální plicní postižení, renální tubulární acidosa, Raynaudův fenomén, recid. kolpitydy
- spojen se zvýšeným rizikem non-hodgkinských lymfomů

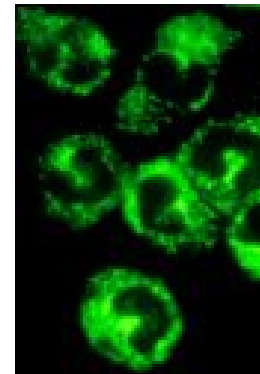
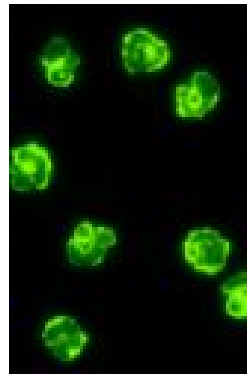
DIAGNOSTIKA

- **Klinický obraz** (nepříjemně suché oči, pocit písku v očích, pocit suchosti v ústech, otoky slinných žláz, zapíjení suchých jídel...)
- Schirmerův test (produkce slz, pod 5 mm/5 min)
- Škachův test (produkce slin za 15 minut)
- Scintigrafie, biopsie slinných žláz
- **ANA, ENA (SS-A, SS-B)**



Vaskulitidy

- široká skupina chorob charakterizovaná nekrotizujícím zánětem cév, který vede k trombózám či tvorbě aneuryzmat
- poškození způsobené ukládáním abnormálních imunokomplexů v cévní stěně
- patofyziologický podíl autoprotilátek **ANCA** na aktivaci neutrofilních granulocytů (p-ANCA, c-ANCA)
- hlavní klinickou manifestací jsou známky ischemie postiženého orgánu



Klasifikace

- **Vaskulitidy cév malého kalibru**
 - mikroskopická polyangiitida
 - Henoch-Schönleinova purpura
- **Vaskulitidy cév středního kalibru**
 - Polyarteritis nodosa
 - syndrom Churg-Strauss
 - Wegenerova granulomatóza
- **Vaskulitidy cév velkého kalibru**
 - Takayasuova arteritida
 - Velkobuněčná (temporální) arteritida

Syndrom Churgův-Straussové (alergická angiitida a granulomatóza)

- Granulomatozní zánět bohatý na eozinofily v respiračním traktu a nekrotizující vaskulitida malých a středních tepen
- **Klinický průběh má 3 fáze:**
- 1. prodromální období, může trvat řadu let, projevuje se alergickými projevy jako je **chronická rýma, polypóza nosní sliznice a astma**
- 2. období charakterizované **eosinofilií** na periférii (až 80%) i ve tkáních např. v plicích (na RTG migrující infiltráty), GIT, srdci
- 3. rozvoj **systemové vaskulitidy**

Diagnostika: eozinofilie v KO, vysoké celkové IgE, **p-ANCA**

Wegenerova granulomatóza = Granulomatóza s polyangiitidou (GPA)



- Onemocnění postihuje granulomatózním zánětem horní a dolní cesty dýchací spolu s přítomností nekrotizující vaskulitidy malých a středních cév
- Klinický obraz je variabilní:
 - ORL oblast** - chronická rýma a zánět dutin, ulcerace nosní sliznice, destrukce nosních chrupavek- sedlovitý nos
 - pľíce** - plicní infiltráty, kašel, hemoptýza, dušnost
 - ledviny** - u $\frac{3}{4}$ nemocných glomerulonefritida
- Diagnostika: c-ANCA téměř u 100 % pacientů s aktivní generalizovanou nemocí

- https://www.youtube.com/watch?v=A4b_-uUNv7w

Dermatopolymyozitida

- systémová zánětlivá choroba postihující **příčně pruhované svaly** (polymyozitida) a **kůži** (dermatomyozitida)
- infiltrace svalů T lymfocyty, makrofágy, plazmatickými buňkami, PMN a eozinofily, destrukce svalových vláken

Projevy

- bolesti ve svalech, symetrická proximální svalová slabost
- kožní změny (**heliotropní exantém**- otok a červenofialové zbarvení kůže horních víček, **Gottronovy papuly**- tmavě červené papulky na extenzorové straně drobných kloubů ruky)
- dysfagie, postižení dýchacích svalů
- myokarditida, srdeční arytmie



Diagnostika

- v séru elevace **CK, LDH, AST, ALT, myoglobinu**
- **ANA, ENA**- nejvíce specifické a nejlépe detekovatelné jsou **Jo-1** (anti-histidyl-tRNA syntetáza)
- abnormální **elektromyogram** (nízké potenciály motorických jednotek)
- **biopsie svalů** (zánětlivá infiltrace s nálezem lymfocytů, makrofágů, plazmatických buněk, PMN a eozinofilů+ degenerace a nekróza myofibril se současnými známkami regenerace)
- často jako paraneoplastický projev

Systemová skleróza

- skleróza kůže a/nebo dalších orgánů
- **Difúzní sklerodermie** (progresivní systemová skleróza) je nejhorší formou, postihuje kůži a vnitřní orgány (zejména plíce a GIT)
- **Limitovaná forma** je mnohem lehčí
Limitovaná forma je často součástí **CREST syndromu** (CREST: podkožní kalcifikace, **R**aynaudův syndrom, **E**zofageální dysmotilita, **S**klerodaktylie, **T**elangiektázie)
- Diagnostika: **ANA, ENA anti-Sc1-70, anti-centromery**



Smíšená choroba pojiva (MCTD)

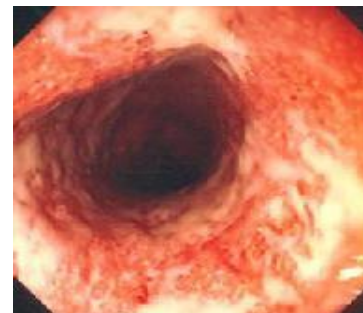
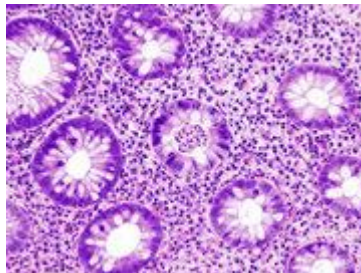
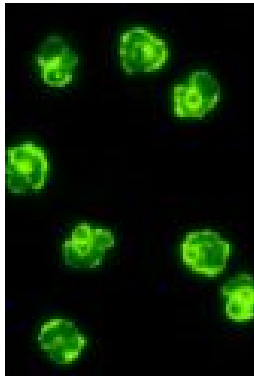
- **Kombinuje příznaky** polymyozitidy, systémového lupus erythematoses, sklerodermie, dermatomyozitidy (překryvný (overlap) syndrom)
- **Projevy:** bolestivost/otoky kloubů, neklid, Raynaudův fenomen, myositida, sklerodaktylie
- **Laboratorní nálezy:** ANA, ENA U1-RNP

ORGÁNOVĚ LOKALIZOVANÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ

- **Ulcerózní kolitida**
- **Crohnova choroba**
- **Celiakie**
- **Autoimunitní hepatitidy**
- **Primární biliární cirhóza**
- **Primární sklerotizující cholangioitida**
- **Plicní fibróza**

AUTOIMUNITNÍ POSTIŽENÍ GIT

- **Ulcerózní kolitida**
- chronické zánětlivé postižení sliznice a submukózy tlustého střeva a rekta
- projevy: průjmy, tenezmy, příměs krve ve stolici, extraintestinální projevy (séronegativní artritida, uveitida)
- **autoprotilátky** proti atyp.p **ANCA**, a- tlusté střevo



AUTOIMUNITNÍ POSTIŽENÍ GIT

- Crohnova choroba
- chronické onemocnění - fokální, granulomatózní zánět v celém rozsahu střevní stěny (ulcerace, striktury, píštěle)
- Klinické projevy: průjmy + extraintest. projevy: episkleritida, iridocyklitida, uveitida, kloubní postižení (ankylozující spondylitida, artritida)
- **autoprotilátky** proti *Saccharomyces cerevisiae* (**ASCA**), a- pankreas



Primární biliární cirhóza

- chronické zánětlivé onemocnění charakterizované obliterací malých intrahepatálních žlučovodů a periportálním zánětem, vedoucím k fibróze a následně cirhóze
- V 90% postiženy ženy středního věku
- **Projevy:** ikterus, hepatosplenomegalie, svědění kůže, artralgie, únava, pigmentace kůže, xantomy, xantelazmata, osteomalacie
- **Diagnostika:**
Laboratorní vyšetření: elevace ALP, GMT
Nepřímá fluorescence pozitivita **AMA a ANA** (jaderné tečky)
Pomocná vyšetření: biopsie jater

Autoimunitní hepatitidy

- autoimunitní chronický zánět jaterní tkáně
- postihuje mladé dospělé, hlavně ženy
- dochází k nekróze hepatocytů v periportální oblasti, progresse do cirhózy
- ***Projevy a dg.***
klinické příznaky dlouho němé nebo nespecifické (únava), náhodný záchyt vyšších JT(ALT, AST), hypergamaglobulinemie
- Autoprotilátky ASMA (typ I), LKM (Typ II), SLA (Typ III)

ORGÁNOVĚ SPECIFICKÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ

- **Autoimunitní endokrinopatie**
- **Autoimunitní neurologická onemocnění**
- **Autoimunitní cytopenie**
- **Autoimunitní kožní onemocnění**
- **Autoimunitní oční onemocnění**

AUTOIMUNITNÍ ENDOKRINOPATIE

- **Hashimotova thyreoiditida**
- **Graves-Basedowova choroba**
- **Diabetes mellitus I. typu**
- **Addisonova choroba**
- **Autoimunitní polyglandulární syndrom**
- **Atrofická gastritida s perniciózní anémií**

AUTOIMUNITNÍ POSTIŽENÍ ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU

Graves-Basedowova choroba

- hyperfunkce štítné žlázy (thyreotoxikóza)
- autoprotiátky proti receptoru pro TSH se vážou na thyreocyty – stimulují růst štítné žlázy a produkci hormonů

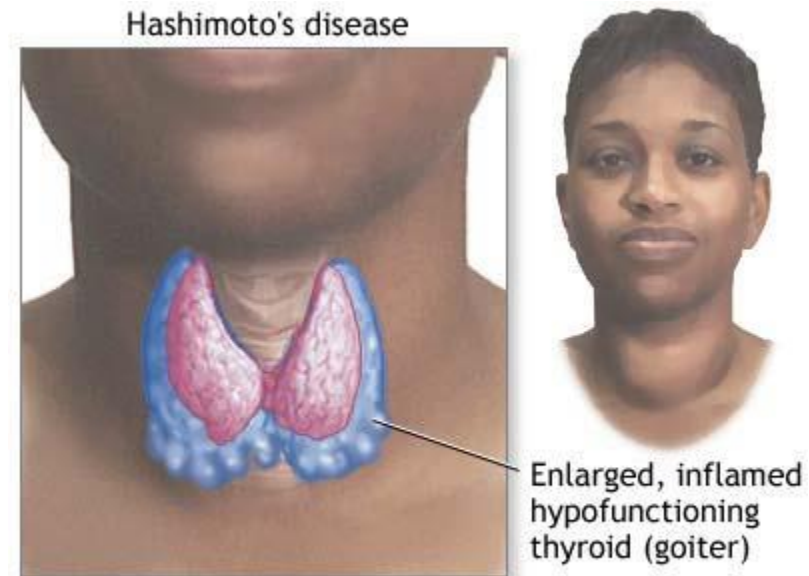
autoprotiátky stimulující tvorbu retrobulbární tkáně (exoftalmus)



Hashimotova thyreoiditida

- hypofunkce štítné žlázy
- infiltrace štítné žlázy lymfocyty a plazmatickými bb.
- autoantilátky proti thyreoideální peroxidáze (**a-TPO**) a/nebo proti thyreoglobulinu (**a-TG**)

Častým příznakem je struma
Často kopřivka



Inzulin dependentní diabetes mellitus

- destrukce β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu
- nedostatečná sekrece inzulínu
- projevy- příznaky DM

- imunologie: autoproti látky proti **GAD** (dekarboxyláza kyseliny glutamové), proti **Langerhansovým ostrůvkům, proti inzulínu**

Autoimunitní polyglandulární syndromy

- postihuje geneticky predisponované jedince, převážně mladší ženy
- kombinace různých autoimunitních endokrinologických onemocnění (např. autoimunitní tyreoiditida + DM)
- projevy, laboratorní a imunologické vyšetření: dle sdružených podjednotek

AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU

- **Akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie
(syndrom Guillain-Barré)**
- **Myasthenia gravis**
- **Roztroušená skleróza**

Akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (syndrom Guillain-Barré)

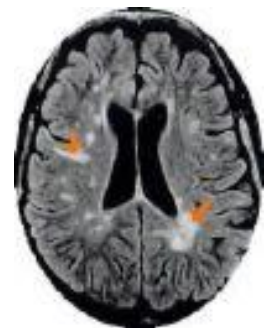
- zánětlivá demyelinizační periferní neuropatie
- začátek často 1-3 týdny po infekci (Campylobacter jej.)
- **příznaky:** rychle progredující slabost a parestézie DK, HK s postupem na oční a dýchací svaly, vedoucí k respiračnímu selhání
- imunologické vyšetření: autoprotilátky proti **membráně gangliosidů** (zkříženě reagují s lipopolysacharidy Campylobacter jejuni)

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), postižení svalů tváře a faryngu (dysartrie, dysfagie), kosterního svalstva (potíže při chůzi do schodů, postižení dýchacích svalů)
- Pomocná vyšetření: EMG

Roztroušená skleróza



- chron. demyelinizační onemocnění způsobené převážně abnormální reaktivitou převážně **T lymfocytů** proti myelinovému základnímu proteinu
- postižení bílé hmoty v různých oblastech CNS
- **projevy:** parestézie, poruchy hybnosti, slabost, diplopie, ataxie, poruchy funkce močového měchýře
- **Dg. - vyšetření likvoru-** zvýšená syntéza imunoglobulinů intrathékálně- **oligoklonální IgG v likvoru**
 - MRI
 - evokované potenciály

AUTOIMUNITNÍ CYTOPENIE

- **Hemolytická anémie** - autoprotiátky proti membránovým erytrocytárním antigenům
- **Trombocytopenie** - autoprotiátky proti trombocytárním antigenům (GPIIb/IIIa)
- **Neutropenie** – autoprotiátky proti membránovým antigenům neutrofilů

Diagnóza autoimunitního onemocnění

- NO: klinické příznaky, RA, OA (spouštěcí faktory)
- Laboratorní vyšetření - imunologické (diagnóza autoimunity, určení podtypu autoimunity)
- Laboratorní vyšetření biochemické, hematologické a zobrazovací metody - posouzení aktivity choroby, funkční a morfologické poškození orgánů (aktuálnost terapie)

Včasná diagnóza může být prevencí ireverzibilního poškození

Léčba autoimunit

Systemové autoimunity - nespecifická imunosuprese

Orgánově specifické autoimunity-

- nespecifická imunosuprese
- u endokrinopatií - substituční léčba produktu žlázy zničené autoimunitním procesem (inzulín, T hormony)

Idea- obnova autotolerance

- indukce tolerance vůči známému autoantigenu (kolagen II, uveální antigen, bazický myelinový protein- Copaxone)

Korekce definovaných imunodeficitů

Minimalizace známých spouštěcích faktorů

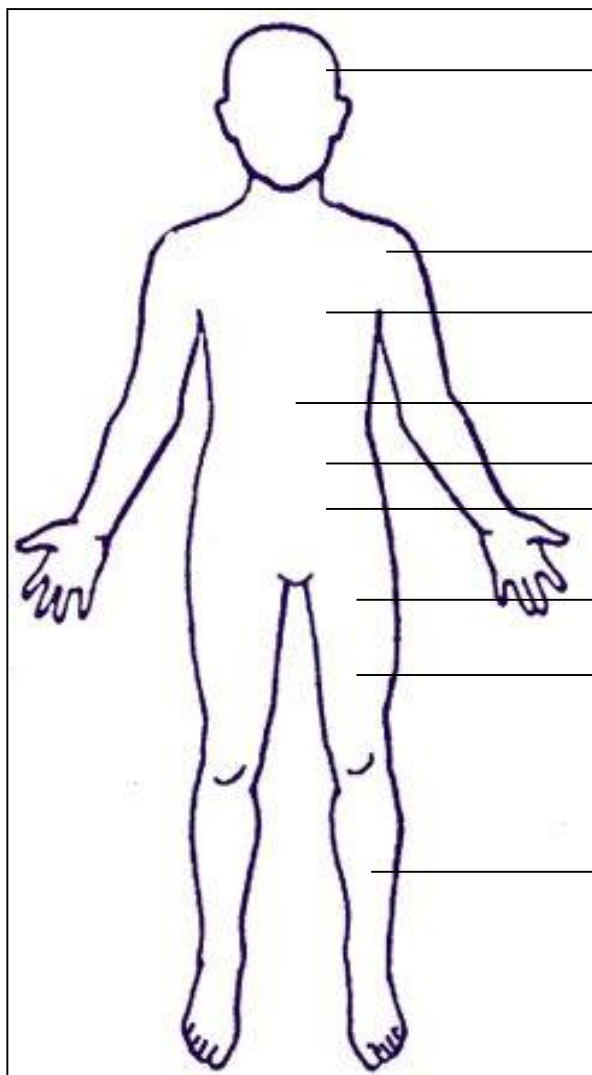
LÁTKY S IMUNOSUPRESIVNÍM PŮSOBENÍM

- **GLUKOKORTIKOIDY**
- **LÁTKY ZASAHOJÍCÍ DO METABOLISMU DNA**
- **LÁTKY SELEKTIVNĚ INHIBUJÍCÍ T LYMFOCYTY**
- **MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY**

GLUKOKORTIKOIDY

- Lipofilní látky- prostupují přes cytoplazmatickou membránu → v cytoplasmě se vážou na specifické receptory → přestup do jádra a vazba na DNA
- zásah do transkripce genů kódujících různé proteiny
- redukce transkripce genů pro **prozánětlivé cytokiny**
- omezení účasti buněk imunitního systému v místech zánětu (**ovlivnění endotelií, snížení chemotaxe**)
- ovlivnění **počtu a funkce buněk imunitního systému**
- pulsní podání i.v., prolongovaná léčba p.o.

Nežádoucí účinky kortikosteroidů



vliv na psychiku

atrofie kůže

katarakta

akné

hirsutismus

proximální myopatie

hypertenze

žaludeční vředy

diabetes mellitus

suprese nadledvinek

aseptická nekróza

osteoporóza

horší hojení ran

Cushingoidní habitus

zvýšená náchylnost k infekcím

zhoršení růstové dynamiky u dětí

LÁTKY ZASAHUJÍCÍ DO METABOLISMU DNA

- **Cyklofosfamid** → **alkylační látka**, alkylace a cross-links makromolekul DNA, RNA → snížení počtu a funkce T a B lymfocytů, snížení tvorby protilátek (lymfopenie)
- **RA, SLE, RS, vaskulitidy, transplantace**
dlouhodobé podávání spojeno s Ca močového měchýře
- **Metotrexát - antagonist kys.listové**, blok syntézy DNA → snížení tvorby protilátek, útlum působení IL-1, snížení tvorby IL-5, indukce IL-10 a 4 = přesun Th1 aktivity k Th2
- **RA, vaskulitida, systémové onemocnění pojiva**

LÁTKY LÁTKY ZASAHOJÍCÍ DO METABOLISMU DNA

- Azathioprin (Imuran)- zásah do biosyntézy **purinových bází**- deplece buněčných zásob purinů → útlum syntézy RNA a DNA
RA, SLE, RS, transplantace
toxicita na kostní dřeň (granulocytopenie, trombocytopenie)
- Mykofenolát mofetil (CellCept)→ **blok syntézy guanosinu** → inhibice proliferace T a B lymfocytů, interference s adhezivními interakcemi mezi leukocyty a endotelovými buňkami
transplantace solidních orgánů

LÁTKY SELEKTIVNĚ INHIBUJÍCÍ T LYMFOCYTY

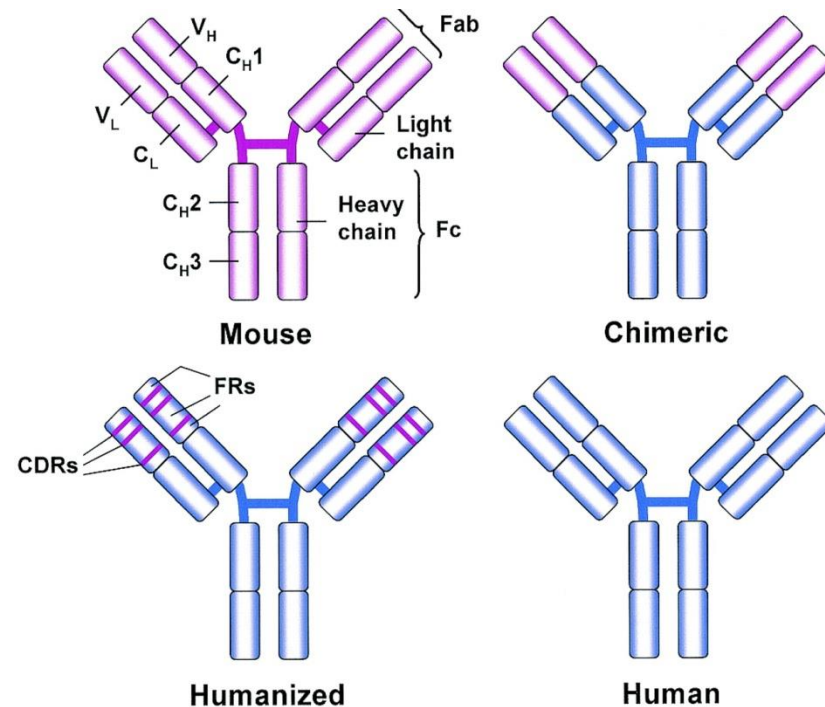
- **Cyklosporin A**
- **Tacrolimus**
- **Rapamycin**

regulují expresi IL 2 a IL-2 receptoru v aktivovaných T lymfocytech

- Alogenní transplantace orgánů, autoimunity
- Nežádoucí účinky: nefrotoxicita, neurotoxicita, hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

- Reagují se solubilními makromolekulami nebo membránovými proteiny
- Reakce vede k neutralizaci cílové struktury – blok signální cesty, indukce apoptózy
- Původně **myší** původ – čistě myší se již nepoužívají, tendence k nahrazení lidskými imunoglobuliny (**chimerické, humanizované**-myší protein jen v oblasti přímo reagující s antigenem, **humánní**)



MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

Využití:

- nádorová imunologie (lymfom z B řady- anti-CD20)
- autoimunitní choroby (anti-TNF α)
- transplantační imunologie (anti-CD3)

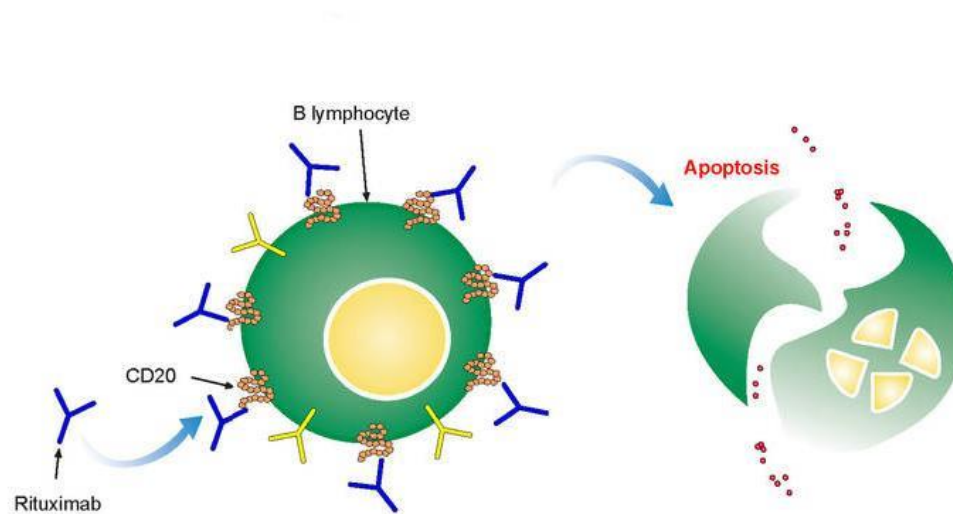
Příklady:

Anti T terapie

monoklonální protilátky proti CD 3, CD 4, CD 52, CD 25 (basiliximab)
orgánové transplantace- rejekce, GVH

Anti B terapie

monoklonální protilátky proti CD 20 (Rituximab)
lymfomy, autoimunity



Příklady:

Anticytokinová terapie

monoklonální protilátky proti TNF - alfa

- infliximab (Remicade) - chimérická
- adalimumab (Humira) - humanizovaná
- Etanercept (Enbrel) – humanizovaná, inhibitor receptoru

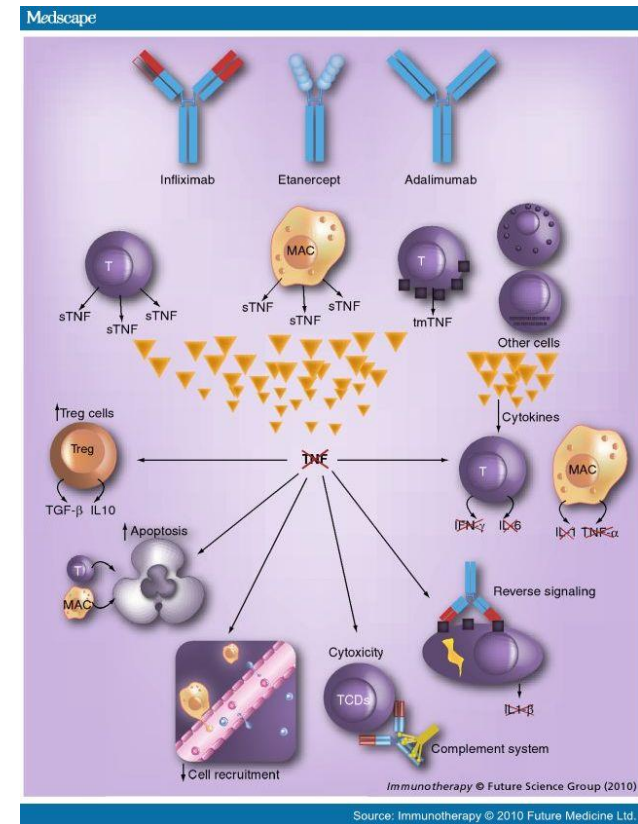
nežádoucí účinky:

indukce autoprotilátek anti-dsDNA
zvýšená incidence tbc

indikace: RA, Crohn, Bechtěrev

Anti-adhezivní molekuly

monoklonální protilátky proti $\alpha 4$ -integrinu
- natalizumab (Tysabri) - léčba RS



- <https://www.youtube.com/watch?v=yZ6wWuAQnME>

Děkuji za pozornost !