

# Autoimunitní onemocnění

**Autoimunita** (AI) označuje imunitní odpověď organismu na své vlastní složky – *autoantigeny*. Potenciálním autoantigenem je kterýkoli protein, řada sacharidů a lipidů. Imunitní reakce na takový antigen je humorální i buněčně zprostředkovaná, lze prokázat přítomnost autoprotilátek a autoreaktivních T-lymfocytů, které poškozují tkáň organismu, tak se vyvíjí autoimunitní onemocnění. Postihují především mladé ženy.

## Dělení autoimunitních onemocnění

1. Lokalizovaná (orgánově specifická) – imunitní reakce je namířena proti určité tkáni nebo orgánu.
2. Systémová (orgánově nespecifická) – postihuje více orgánů.

## Fyziologické mechanismy autotolerance

1. **Klonální delece** – během dozrávání imunokompetentních T- a B-lymfocytů jsou eliminovány ty, které by reagovaly s vlastními antigeny organismu.
2. **Klonální anergie** – ztráta nebo omezení reaktivity imunokompetentních buněk specifických proti vlastním antigenům.
3. **Periferní inhibice** – utlumení reaktivní imunokompetentní buňky jinými regulačními buňkami imunitního systému (především  $T_S$  –  $CD-8^+$  supresory).
4. **Imunologické privilegium** – např. rohovka, kanálky varlete, myelinové pochvy – vytvoření bariéry, která brání průchodu T-lymfocytů nebo buňky těchto tkání na svém povrchu exprimují Fas-ligand, který se naváže na Fas-receptor aktivovaného T-lymfocyty a navodí jeho apoptózu.

## Mechanismy narušující autotoleranci

1. Změna vlastního antigenu navázáním jiné molekuly.
2. Zkřížená reaktivita protilátky proti dvěma antigenům, z nichž jeden je vlastní a druhý cizorodý.
3. Polyklonální aktivace B-lymfocytů.
4. Nerovnováha mezi  $T_H$  a  $T_S$ .
5. Zpřístupnění sekvestrovaného vlastního antigenu, proti kterému se nevyvinula imunotolerance.
6. Genetická predispozice (asociace s HLA).

# Porucha periferní tolerance lymfocytů

## T-lymfocyty

- zvýšená exprese kostimulačních molekul ve tkáni: transgenní exprese – B7, IL-2, přirozeně např. infekce,
- poruch exprese molekul inaktivujících kostimulační dráhu na lymfocytech: CTLA-4,
- mutace vedoucí k poruše apoptotického signálu: Fas (lpr/lpr), Fas-L (gld/gld), IL-2-/-, IL-2R $\alpha$ -/-, IL-2R $\beta$ -/-,
- porucha T lymfocyty zprostředkované suprese: transfer subpopulací T buněk,
- polyklonální stimulace: superantigen.

## B-lymfocyty

- polyklonální stimulace: LPS.

## A – Genetické faktory

1. MHC geny:
  - MHC II: DM 1. typu.
    - HLA DR4 (5x–6x > riziko).
    - HLA DR3/DR4 (25x > riziko).
  - MHC I: Ankylosující spondylartritis HLA-B27 (90x–100x > riziko)
2. Ostatní geny:
  - polymorfismus genu pro IL-2 (DM 1. typu),
  - gen v blízkosti CTLA-4 (DM 1. typu),
  - genetická deficiencie C2 a C4 (SLE),
  - Fas a FasL (ALPS).

## B – Role infekce v autoimunitním procesu

- Virové a bakteriální infekce mohou teoreticky ovlivnit vznik a exacerbaci autoimunitního onemocnění.
- Infekční mikroorganismy nejsou přítomny v autoimunitní lézi, tzn. příčinou autoimunitního poškození není infekce, ale výsledek imunitní odpovědi, která může být indukována nebo dysregulována přítomností mikroorganismu.
- Potenciální mechanismy ovlivnění autoimunity infekcí,
- exprese kostimulátorů (B7, IL-2, IFN- $\gamma$ , ...),
- alterace vlastních antigenů, které se tak mohou stát částečně krosreaktivní,
- zpřístupnění „sekvestrovaného“ antigenu (intraokulární proteiny, spermatozoa),
- molecular mimicry = zkřížená reaktivita proti cizorodému a vlastnímu antigenu.

## C - Ostatní faktory v rozvoji AI onemocnění

- Anatomické poškození tkáně (zánět, trauma, ischemie = zpřístupnění „sekvestrovaného“ antigenu).
- Hormonální vlivy.
- řada AI vyšší incidence u žen než u mužů (SLE ~10F/1M; SLE model (NZW/NZB)F1 pouze u samic a ovlivněn androgenní terapií).

## Lokalizovaná autoimunitní onemocnění

1. **Autoimunitní hemolytická anémie** (proti erytrocytům), **trombocytopenie** (proti krevním destičkám), **agranulocytóza** (proti granulocytům).
2. Diabetes mellitus I. typu (proti B-buňkám Langerhansových ostrůvků).
3. **Chronická gastritis typu A** (proti parietálním buňkám žaludeční sliznice a vnitřnímu faktoru).
4. **Goodpastureův syndrom** (proti bazálním membránám, zvláště v ledvinách a plicích).
5. **Hashimotova tyreoiditis** (proti koloidu a tyreocytům).
6. **Graves-Basedowova struma** (proti  $T_{SH}$ -receptorům tyreocytů) – toxická difusní parenchymatózní struma.
7. **Myasthenia gravis** (proti acetylcholinovým receptorům neuromuskulárních plotének).
8. **Primární biliární cirhóza** (proti buňkám interlobulárních žlučovodů jater).
9. **Nespecifické střevní záněty** (IBD)



Myasthenia gravis s ptózou (poklesem víčka)


## Systémová autoimunitní onemocnění

1. **Kolagenózy** (lupus erythematoses, scleroderma, dermatomyositis).
2. **Revmatoidní artritida**.
3. **Sjogrenův syndrom**.
4. **Reiterův syndrom**.

### Viscerokutánní kolagenózy

- Systémová autoimunitní onemocnění. Jde o fibrinózní intersticiální záněty.
- *Nemají nic společného s poruchami kolagenu – k názvu kolagenózy vedl dříve poznatek, že jsou ovlivnitelná léčbou ACTH a kortikoidy.*

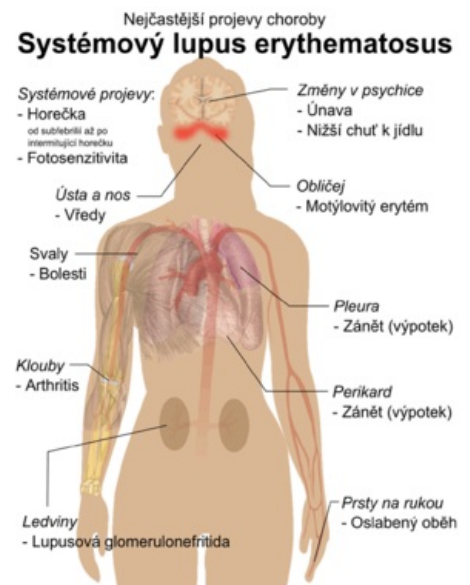
#### A. Systémový lupus erythematoses (SLE)

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Systémový lupus erythematoses*.

- Tvorba několik typů autoprotilátek proti různým antigenům (a z toho vyplývající pestrost příznaků onemocnění): proti jaderným antigenům (ANF – Anti Nuclear Factors) jako jsou ds-DNA, histony, RNA, dále proti fosfolipidům aj. – vazba protilátek k antigenům vede k tvorbě imunokomplexů, které se ukládají v různých tkáních a poškozují je (aktivace komplementu, jehož chemotaktické složky přitahují neutrofile, které uvolňují své lysozomální enzymy) – jde tedy o **imunopatologickou reakci III. typu**.
- Je charakterizován přítomností tzv. **hematoxylinových tělísek** v intersticiu poškozovaných tkání, jde o histologický obraz **LE buněk** – granulocyty s velkou bazofilní inkluzí, která je zbytkem fagocytovaného poškozeného jádra.
- Postihuje především mladé ženy.

#### 1. Akutní a subakutní lupus erythematoses Kůže:

- Červenofialový erytém + fotosenzitivita. Působením UV záření nebo jiným poškozením kůže se uvolňují autoantigeny do oběhu, kde se na ně váží autoprotilátky a imunokomplexy se ukládají v bazální membráně epidermis.
- Zvláště na místech nekrýtlých oděvem (motýlovitý erytém na tváři, dlaně a bříska prstů).
- Mikroskopicky **fibrinoidní nekróza** vaziva koria těsně pod epidermis, zúžení epidermis, vakuolární degenerace až rozpad buněk bazální vrstvy (subepidermální puchýřky), ztlustělá bazální membrána.



nejčastější příznaky SLE

**Cévy:** Fibrinoidně nekrotická generalizovaná vaskulitida (analogie PAN, ale postihuje i menší cévy).

**Ledviny:** Fokální **glomerulonefritida**.

**Srdce:** Libmanova-Sacksova endokarditida (atypická verukózní endokarditis) – nebakteriální endokarditis, postihující především komorovou plochu cípatých chlopní a nástěnný endokard.

**Serózy:** Nehnisavá polyserositis (pleuritis, pericarditis).

**Klouby:** Artritida, zvláště drobných kloubů ruky.

**Krev:** Poruchy krvetvorby (cytopenie) a koagulace (trombózy).

## 2. Chronický lupus erythematoses

Je charakterizován především postižením kůže (ložiska se zánětlivým erytémem, folikulární hyperkeratózou, jizevnatou atrofií koria a periadnexální malobuněčnou infiltrací), častěji se zde vyskytuje kožní karcinom.

### B. Sklerodermie

 Podrobnější informace naleznete na stránce Systémová sklerodermie.

- Zmnožení vaziva (glykoproteinů základní hmoty) s tuhnutím kůže a podkoží s následnou atrofií epidermis. Někdy postihuje i vnitřní orgány (plíce – častější výskyt plicních karcinomů, GIT – často jícen, náhrada svaloviny vazivem – vede ke stenóze a dysfagii, častější vznik karcinomů, cévy – ztlustění intimy a poruchy prokrvení), má formu ohraničenou a generalizovanou.

### C. Dermatomyositis

- Postihuje kůži, svaly a nervy, v akutním stadiu se podobá spíše erytematodu, v chronickém spíše sklerodermii.



Motýlovitý exantém SLE

## Revmatoidní artritida (polyarthritis progressiva)

 Podrobnější informace naleznete na stránce Revmatoidní artritida.

- Chronické onemocnění většího počtu kloubů (zpravidla symetrické), podmíněné imunopatologickou reakcí III. typu (ukládání imunokomplexů – tzv. revmatoidní faktor charakteru IgM ve vazbě s protilátkami IgG – a imunitní reakce na ně – aktivují komplement, jehož chemotaktické složky přitahují polymorfonukleáry – jejich enzymy působí rozrušení okolní tkáně), běžnou komplikací je sekundární (AA) amyloidóza.
- Některé rysy má společné s revmatickou artritidou (současné postižení srdce, nálezy revmatických uzlů), ale patogeneze je odlišná, častěji postihuje ženy středního věku.



Ohraničené ložisko sklerodermie na kůži zad (morfea)

### Klinické projevy

- Začíná jako ranní ztuhlost a bolestivost kloubů ruky a nohy, postupně se zmenšuje rozsah pohybů, až vznikají ankylózy a svalové kontraktury.
- Jde o trvale progredující onemocnění, jež může vést až k úplnému znehybnění.



postižení kloubů rukou u revmatoidní artritidy

### Mikroskopie

- Při každém vzplanutí onemocnění se kloubní dutina plní serózním až sero-fibrinózním exsudátem nízké viskozity, s příměsí polynukleárů.
- Synoviální membrána je překrvená a prosáklá, s kulatobuněčnou celulizací (plazmocytů tvoří revmatoidní faktor a imunoglobuliny. Vzniklé **imunokomplexy** se ukládají do synovialis, chrupavky i do synoviální tekutiny). Membrána později křivkovitě zduří (**vilózní produktivní synovialitis**) a přesahuje na chrupavku jako **pannus**. Chrupavka nekrotizuje a pod ní se tvoří granulační tkáň (připomíná artrózu, ale na okrajích kloubu nejsou osteofyty).
- V pozdějších stadiích se synovialis vyhlazuje, pannus se mění v tlustou vazivovou blánu, dochází k vazivové a později kostěné ankylóze, v okolí kloubu vzniká osteoporóza, která později postihuje celou kost.

### Makroskopie

- V konečných stadiích vznikají **svalové kontraktury** (především z omezení pohybů v kloubech kvůli bolestem), což vede k **deformitám končetin** – typický je vzhled ruky, kde kontrakturami interoseálních svalů vzniká **ulnární deviace prstů**.

## Sjogrenův syndrom

- Klinický syndrom charakterizován xerostomií, xeroftalmií a revmatoidní artritidou, má formu:
  1. **primární** – postihuje exokrinní žlázy (slinné, slzné, potní, tracheobronchiální, žaludeční, vaginální);
  2. **sekundární** – navíc projevy kolagenózy (SLS, sklerodermie, polyarteritis nodosa, chronická polyartritida, Reynaudův syndrom), v 5–10 % při ní vzniká MALTom.
- Typicky postihuje ženy kolem menopauzy.
- Příčinou je zřejmě autoimunitní pochod charakterizovaný tvorbou protilátek proti cytoplasmatickým antigenům duktálního epitelu. Je zde možnost induktivní role sialotropních a lymfotropních virů.

- **Mikroskopicky** stejný obraz jako myoepitelové sialoadenitidy (lymfoidní infiltráty kolem vývodů, které se zužují, jejich lumen zaniká a mění se v epimyoeptelové ostrůvky, vztah mezi oběma syndromy je blízký, ale u více než poloviny nemocných s myoepitelovou sialoadenitidou není xerostomie a/nebo xeroftalmie).

## Reiterův syndrom

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Reaktivní artritida*.

Tvoří jej **triáda**:

1. negonokoková uretritida,
2. postinfekční seronegativní artritida,
3. konjunktivitida.

## Současná léčba autoimunitních a alergických onemocnění

1. Protizánětlivé léky (NSAID, steroidy);
2. Blokátory mediátorů příznaků (antihistaminika, antagonisté leukotrienů a jejich receptorů, solubilní TNF-R...);
3. Cyclosporin – imunosuprese;
4. Plasmaferéza.



Reynaudův fenomén u sekundární formy Sjögrenova syndromu

## Experimentální léčba autoimunity a alergie

1. Indukce tolerance – opakovaným perorálním podáním antigenu (probíhající klinická studie prevence DM I. typu – inzulin, terapie revmatoidní artritidy – kolagen typ II):
  - i.v. podáním antigenu;
  - opakovaným parenterálním podáváním nízkých dávek antigenu (klinická studie prevence DM I. typu – inzulin).
2. Ovlivnění kostimulace (blokátory kostimulačních molekul).
3. Antagonisté prozánětlivých cytokinů (jako IL-1, TNF) – TNF- $\alpha$ R.
4. Genová terapie.
5. Specifické ovlivnění průběhu na molekulární úrovni – blokátory efektorových molekul a jejich receptorů. Blokátory migrace lymfocytů do tkání.
6. Imunoablace a autotransplantace CD34+ buněk – (klinická studie u pacientů v pozdních stádiích život ohrožujících autoimunitních chorob, např. lupus erythematoses, roztroušená skleróza, autoimunní hemolytická anémie, autoimunní trombocytopenická purpura aj.).
7. Copolymer 1 (Copaxone), analog myelinu složený z – L-tyrosinu, kys. L-glutamové, L-alaninu, L-lysinu (roztroušená skleróza).

## Alergie

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Alergie*.

## Odkazy

### Související články

- Autoimunitní onemocnění jater
- Systémový lupus erythematoses
- Systémová sklerodermie
- Revmatoidní artritida
- Reaktivní artritida

### Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 2010-02-11]. <<https://www.stefajir.cz/>>.
- PASTOR, Jan. *Langenbeck's medical web page* [online]. ©2006. [cit. 2011-10-27]. <<https://langenbeck.webs.com/>>.



### Článek neobsahuje vše, co by měl.

Můžete se přidat k jeho autorům ([https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Autoimunitn%C3%AD\\_onemocn%C4%9Bn%C3%AD&action=history](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Autoimunitn%C3%AD_onemocn%C4%9Bn%C3%AD&action=history)) a jej.

O vhodných změnách se lze poradit v diskusi.

