

Imunologie, autoimunitní onemocnění

MUDr. Šárka Lukešová, Ph.D.

Oddělení klinické imunologie a mikrobiologie, Oddělení klinické onkologie, Oblastní nemocnice Náchod, a.s.

Článek přináší přehled základních autoimunitních chorob, které vznikají v důsledku selhání tolerance k vlastním tkáním. Pojednává o mechanismech imunologické tolerance, principech a fázích vzniku autoimunitního onemocnění. Přináší přehled výskytu protilátek více či méně charakteristických pro jednotlivá autoimunitní onemocnění.

Klíčová slova: autoimunita, autotolerance, autoprotilátky.

Imunology, autoimmune diseases

Article provides a summary of autoimmune diseases that result from the failure of tolerance to self tissues. It discusses the mechanisms of immunological tolerance, principles and stages of formation of autoimmune disease. It provides an overview of the incidence of autoantibodies more or less characteristic for individual autoimmune diseases.

Key words: autoimmunity, autotolerance, autoantibodies.

Autoimunitní onemocnění je definováno jako poškození vlastních tkání autoimunitní reakcí. Podmínkou vzniku autoimunitního onemocnění je prolomení autotolerance, tedy mechanismů, udržujících reakci vůči vlastním tkáním ve fyziologických mezích.

Tolerance vůči vlastním tkáním je za fyziologických okolností udržována na dvou úrovních, centrální a periferní.

Centrální tolerance se ustanovuje v thymu pro T lymfocyty a v kostní dřeni pro B lymfocyty. Mechanizmy periferní tolerance (založené na regulačních, tlumivých T lymfocytech) probíhají přímo v tkáni nebo v regionálních uzlinách.

V thymu probíhá pozitivní a negativní selekce. Při pozitivní selekci jsou zachovány T lymfocyty, jejichž komplex TCR je schopen s nízkou afinitou rozpoznat vlastní MHC molekuly prezentující vlastní peptidy. Při negativní selekci (klonální depleci) jsou eliminovány nebo inaktivovány lymfocyty, které rozpoznávají komplexy MHC-vlastní peptid s příliš vysokou afinitou.

V kostní dřeni probíhá negativní selekce. Jsou při ní eliminovány B lymfocyty rozpozná-

vající rozpustné nebo membránové molekuly přítomné v tomto prostředí.

Mezi mechanismy periferní tolerance řadíme klonální depleci, klonální anergii, klonální ignoranci a supresi. Klonální deplece je fyzická eliminace autoreaktivních klonů. Autoreaktivní lymfocyty po aktivaci vyvolané rozpoznáním autoantigenů hynou apoptózou. Při klonální anergii dojde k funkčnímu útlumu lymfocytu rozpoznávajícího autoantigen v důsledku chybění kostimulačního signálu. Při klonální ignoranci dochází k neschopnosti lymfocytů rozpoznat autoantigeny, které jsou exprimovány na vlastních tkáních v podprahovém množství, čímž neposkytnou dostatečný signál aktivací minimálního potřebného počtu receptorů. Při supresi dochází k potlačení autoreaktivních lymfocytů jinými imunokompetentními buňkami a jejich produkty. Důležité v tomto procesu jsou regulační T lymfocyty, ale i další buňky (např. některé subpopulace dendritických buněk, monocytů, žírné buňky, regulační B lymfocyty, NK-T lymfocyty), které buď produkují tlumivé cytokiny nebo podporují diferenciaci regulačních T lymfocytů.

K poruše autotolerance je obvykle nutné působení několika faktorů, a to vnitřních či vnějších. Mezi hlavní vnitřní faktory ovlivňující vznik a průběh autoimunitních onemocnění patří asociace s MHC (HLA), geny kódující cytokiny, geny kódující apoptózu a aktivaci práh buněk, asociace s imunodeficity, polymorfismus genů kódujících TCR a H řetězce imunoglobulinů, faktory hormonální. Mezi hlavní vnější faktory ovlivňující vznik a průběh autoimunitních onemocnění patří infekce, stres, léky a jiné chemikálie a UV záření. Největší podíl na indukci autoimunity je přisuzován infekcím. Mechanizmy jsou různé. Infekce může odhalit autoantigen, který byl dříve pro imunitní systém nedostupný. Pod vlivem zánětlivých cytokinů může dojít k ektopické expresi MHC molekul II. třídy, což napomáhá prezentaci peptidů, které jsou jinak imunitnímu systému nepřístupné, nebo k expresi kostimulačních molekul a k následné stimulaci anergických autoreaktivních lymfocytů. Vzhledem k podobnosti některých mikrobiálních antigenů s určitými molekulami organismu vlastními může dojít k tvorbě autoprotilátek. Některé mikrobiální superantigeny mohou vyvolat polyklonální aktiva-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Šárka Lukešová, Ph.D., lukesova.sarka@nemocnicenachod.cz
Oddělení klinické imunologie a mikrobiologie, Oddělení klinické onkologie,
Oblastní nemocnice Náchod, a.s., Purkyňova 446, 547 69 Náchod

Cit. zkr.: Med. praxi 2016; 13(4): 171–174

Článek přijat redakcí: 4. 3. 2016

Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2016

ci velkého počtu T lymfocytů, včetně autoreaktivních. Jiné infekce způsobí polyklonální aktivaci B lymfocytů spojenou s tvorbou autoprotilátek.

Vznik autoimunitního onemocnění je postupný proces, zahrnující šest fází. První je fáze vnímavosti, kam můžeme zařadit genetickou predispozici ke vzniku autoimunitního onemocnění se snížením normálního prahu pro vznik autoimunitní reakce. Lze jej těžko diagnosticky odhalit, spíše předpokládat na základě rodinné anamnézy či vyšetřením určitého haplotypu HLA. Druhá je fáze iniciace, kdy jedinec nejví klinické symptomy onemocnění, ale jsou již přítomny určité známky autoimunitní reakce (např. různé autoprotilátky v séru). Ve třetí fázi, fázi propagace, dochází k objektivně prokazatelným poškozením cílových buněk, tkání a orgánů s klinickými projevy. Jsou zároveň aktivovány regulační mechanismy, které mohou spontánně či s pomocí léčby rozvoj onemocnění zastavit, tj. fáze regulace. Nedojde-li ke spontánní remisi, je právě cílem léčebných zásahů, aby fáze regulace byla udržena a nedošlo k progresi onemocnění a ireverzibilnímu poškození orgánů. Progrese onemocnění je charakterizována výraznou zánětlivou reakcí v cílových orgánech, která ústí k trvalému poškození cílových orgánů. To je poslední fáze – fáze ireverzibilního poškození. Poškozené tkáně jsou nahrazeny fibrotickou tkání, zánětlivý proces ustává nebo dochází k projevům autoimunitního zánětu v jiných orgánech. Léčebné zásahy v této fázi spočívají již pouze v symptomatické terapii nahrazující zničené tkáně.

Autoimunitní onemocnění lze zhruba rozdělit na systémová a orgánově specifická. Hranice mezi těmito skupinami není ostrá, na rozhraní stojí choroby s manifestací v určitém orgánu s výskytem autoprotilátek proti orgánově nespecifickým antigenům (orgánově lokalizovaná onemocnění).

U systémových autoimunitních onemocnění je autoimunitní reakce namířena proti konzervovaným strukturám jaderných a dalších orgánově nespecifických antigenů. Uplatňuje se zejména imunokomplexový typ poškození tkání. U autoimunitních chorob orgánově lokalizovaných dochází k imunopatologickému poškození převážně jednoho orgánu, z čehož vyplývají příznaky nemoci a souvisí s výskytem orgánově nespecifických autoprotilátek, které mohou mít diagnostický, ale nikoliv patogenetický význam.

Třetí skupinou jsou orgánově specifické autoimunitní choroby, u nichž tkáňové poškození vyvolávají buď autoreaktivní T lymfocyty nebo autoprotilátky, které mají cytotoxický účinek nebo ovlivňují funkci cílové struktury. Ve většině případů se humorální a buněčné autoimunitní reakce kombinují (viz obrázek 1).

V dalším textu rozebereme základní autoimunitní onemocnění rozdělená dle tří skupin.

Systémová (orgánově nespecifická) autoimunitní onemocnění (tabulka 1)

■ **Revmatoidní artritida (RA)** je chronické autoimunitní onemocnění neznámé etiologie, postihující 0,5–1 % dospělé populace. Nejčastějším klinickým projevem je symetrická periferní polyartritida. RA vede k destrukci kloubů a k jejich deformitám prostřednictvím poškození šlach a ligament a vznikem erozí chrupavky a kosti. Dochází také k řadě extraartikulárních projevů, které postihují kůži, oči, sliznice, plíce a pleurální dutinu, vzácněji také srdce a ledviny. Nejčastěji vyskytujícími se protilátkami jsou protilátky proti Fc-částem imunoglobulinů (revmatoidní faktor) a proti citrulinovým peptidům. Patogeneticky dochází v postižených kloubech k nerovnováze mezi prozánětlivými cytokiny a jejich inhibitory (TNF β , IL-6, IL-17, IL-1).

■ **Juvenilní idiopatická artritida** je systémové zánětlivé onemocnění autoimunitní povahy charakterizované objektivními známkami synovity jednoho nebo více kloubů po dobu 6 týdnů a déle u dítěte mladšího 16 let. Dochází k infiltraci synovie B i T lymfocyty, produkci cytokinů, tvorbě cirkulujících imunokomplexů i autoprotilátek a aktivaci komplementové kaskády. Dochází k poruše regulace IL-1 β , vedoucí ke stimulaci a přetrvávání zánětu.

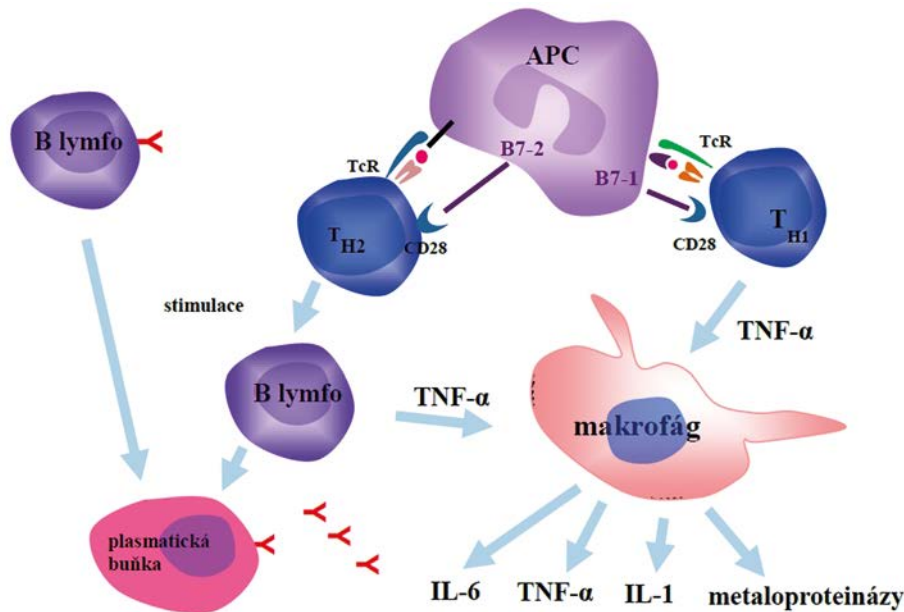
■ **Systémový lupus erytematos** je autoimunitní zánětlivé onemocnění s velmi pestrým klinickým obrazem. Je charakterizován hyperaktivitou B buněk a nadprodukcí orgánově nespecifických autoprotilátek, z nichž mnohé se podílejí na tvorbě imunokomplexů. Antinukleární protilátky (ANA) se v aktivní fázi vyskytují až v 95 % případů, anti-ds-DNA u 40–90 % nemocných. Protilátky proti extrahovaným nukleárním antigenům (ENA), zahrnující antigeny Ro, La, Sm, U1RNP, U2RNP, Ku se nachází u 30–50 % nemocných, protilátky proti histonům u 40–60 % nemocných. Lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti glykoproteidu 1 mají význam v diagnostice antifosfolipidového syndromu. Známkou aktivity choroby a možného poškození ledvin je hypokomplementemie. Další laboratorní nálezy bývají spojeny se specifickým orgánovým poškozením (např. proteinurie u glomerulonefritidy, hemolytická anemie, pozitivní Coombsův test, leukocytopenie, lymfocytopenie, trombocytopenie).

■ **Dermatomyozitida** je autoimunitní onemocnění zprostředkované humorální imunitou, namířeno proti endotelu endomyosiálních kapilár. Protilátky aktivují komplementový systém, tvoří se imunokomplexy. Dochází ke vzniku okluzivní kapilaritidy, vaskulitidy s rozvojem sekundární perifascikulární atrofie svalových vláken. Polymyozitida je autoimunitní onemocnění zprostředkované celulární imunitou. Zásadní úlohu hrají cytotoxické T lymfocyty (CD8+), které infiltrují svalová vlákna a způsobují jejich nekrózu. Přítomnost určitých typů protilátek je někdy spojena s určitým typem orgánového poškození. Anti-Jo-1 protilátky bývají asociovány s poškozením plicního intersticia. Anti-SRP protilátky u polymyozitidy bývají asociová-

Tab. 1. Systémová (orgánově nespecifická) autoimunitní onemocnění

Onemocnění	Nejčastěji se vyskytující autoprotilátky
Revmatoidní artritida	RF proti citrulinovým peptidům
Systémový lupus erytematos	ANA, anti-ds-DNA, anti-Sm proti krevním elementům
Dermatomyozitida	ENA: Jo-1, PM/Scl
Systémová sklerodermie	Scl-70, anticentromerové protilátky, proti RNA izomeráze III, anti-U3 RNP, anti-U1RNP, anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-Th/To, anti-U11/U12
Sharpův syndrom	anti-U1-RNP
Sjögrenův syndrom	SS-A, SS-B
Antifosfolipidový syndrom	lupus antikoagulans, antikardiolipinové, proti beta-2 glykoproteinu 1
Vaskulitidy	ANCA

Obr. 1. Schéma zánětlivé odpovědi



ZÁNĚT A DESTRUKCE

ny s progresivní svalovou atrofií. Anti-Mi-2 protilátky u dermatomyozitidy jsou asociovány s typickými kožními projevy. U mírného kožního postižení u myozitidy či sklerodermie se objevují anti-PM/Scl protilátky, s paraneoplastickou dermatomyozitidou bývají asociovány anti-p155 protilátky. Anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáza (HMGCR) protilátky jsou asociovány se statiny indukovanou myozitidou.

- **Systémová sklerodermie** je autoimunitní onemocnění pojiva charakterizované ukládáním kolagenových depozit do kůže a vnitřních orgánů, vaskulopatií a produkcí specifických protilátek. V patogenezi hraje roli aktivace imunitního systému (tvorba specifických protilátek – nejčastěji proti topoizomeráze I-anti-Scl70, anticentromerové protilátky, protilátky proti RNA izomeráze III, vzácněji anti-U3 RNP, anti-U1RNP, anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-Th/To, anti-U11/U12), na vaskulopatii se podílí modifikace vaskulárního tonu, zvýšená hladina endotelinu 1, porucha metabolismu oxidu dusného, porucha růstových regulátorů a cytokinů – TGFβ, PDGF, IGF, FGF, TNF, interleukinů 1, 4, 6, 8 a 17, tvorba superoxidů a vaskulotoxických produktů, patologická produkce a funkce adhezivních molekul.
- **Smišená choroba pojiva (Sharpův syndrom)** je autoimunitní onemocnění charakterizované

přítomností protilátek anti-U1-RNP nesoucí klinické rysy systémového lupus erytematodes, systémové sklerodermie a polymyozitidy.

- **Sjögrenův syndrom** je chronické, zánětlivé, autoimunitní onemocnění postihující především exokrinní žlázy, ve kterých se tvoří lymfocytární infiltráty, což vede k poruše funkce žlázy a úbytku tvorby sekretu. Typická je přítomnost protilátek proti extrahovaným nukleárním antigenům SS-A, SS-B.
- **Antifosfolipidový syndrom** je charakterizovaný přítomností venózní či arteriální trombózy nebo specifické komplikace gravidity při současném výskytu antifosfolipidových protilátek (lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky, protilátky proti beta-2 glykoproteinu 1).
- **Vaskulitidy** s přítomností protilátek proti cytoplazmatickým antigenům neutrofilů (ANCA) jsou širokou skupinou chorob charakterizovaných nekrotizujícím zánětem cév, který se může projevit postižením jakéhokoliv orgánu, nejčastěji ledvin, plic a kůže.

Orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění (tabulka 2)

- **Atrofická gastritida** (autoimunitní metaplastická atrofizující gastritida) je chronické onemocnění, v jehož patogenezi se účastní vznik protilátek proti parietálním buňkám a vnitřnímu faktoru.

- K autoimunitním onemocněním tenkého střeva řadíme celiakii, neceliakální glutenuovou senzitivitu, eosinofilní gastroenteritidu a autoimunitní enteropatii.

■ **Celiakie** je imunitně zprostředkované, zánětlivé onemocnění tenkého střeva, při kterém dochází ke ztrátě imunitní tolerance organismu ke gliadinu. Po proteolýze proteázami střeva prochází peptidy gliadinu přes enterocyty do lamina propria sliznice, kde se po deaminaci enzymem tkáňovou transglutaminázou 2 naváží na antigen prezentující buňky. Ty pomocí HLA antigenů prezentují antigen T lymfocytům, které uvolňují prozánětlivé cytokiny. Současně stimuluje B lymfocyty ke tvorbě protilátek proti tkáňové transglutamináze 2 a proti gliadinu. Screeningovým vyšetřením je stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA, event. IgG (při hypogamaglobulinemii IgA), konfirmačním testem při jejich pozitivitě je stanovení protilátek proti endomysiu, event. vyšetření protilátek proti deaminovaným gliadinovým peptidům. Diagnóza je stanovena histologicky odběrem vzorků tenkého střeva (duodena).

■ **Eosinofilní gastroenteritida** je primární onemocnění trávicího traktu s autoimunitními rysy, charakterizované eosinofilní infiltrací sliznice v histologickém obraze. Postižena může být kterákoliv vrstva – mukóza, svalová vrstva, seróza. Patogeneze se účastní různé cytokiny – IL-3, IL-5, GM-CSF.

■ **Autoimunitní enteropatie** je onemocnění typické pro dětský věk, charakterizované pozitivitou protilátek proti enterocytům, v jehož důsledku dochází k poškození sliznice tenkého střeva. Předpokládá se hyperaktivita imunity a porucha regulace na úrovni T lymfocytů.

- Idiopatické střevní záněty zahrnují **ulcerózní kolitidu** a **Crohnovu chorobu**. Podíl imunitního systému na etiopatogenezi idiopatických střevních zánětů je zřejmý, přesto zůstává příčina onemocnění neobjasněná. Nejspíše dochází vlivem nejrůznějších antigenních podnětů k poruchám slizniční imunoregulace nebo ztrátě tolerance s následnou abnormální imunitní odpovědí.

Tab. 2. *Orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění*

Onemocnění	Nejčastěji se vyskytující autoprotilátky
Atrofická gastritida (autoimunitní metaplastická atrofizující gastritida)	proti parietálním buňkám a vnitřnímu faktoru
Celiakie	proti tkáňové transglutamináze 2, proti gliadinu, proti endomysiu, proti deaminovaným gliadinovým peptidům
Ulcerózní kolitida	ANCA
Crohnova choroba	ASCA (nejde o autoprotilátky)
Autoimunitní hepatitida	I. typ: ANA, ASMA, AAA, pANCA, AMA II. typ: LKM1, LKM 2,3, LCA III. typ: SLA, ANA, ASMA
Primární sklerozující cholangitida	p-ANCA, ANA, ENA, ASMA, RF, antikardiolipinové
Primární biliární cirhóza	AMA, ANA

U ulcerózní kolitidy se vyskytují protilátky proti různým cytoplazmatickým antigenům neutrofilů (ANCA); u Crohnovy choroby je typický výskyt protilátek proti mannanům kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) (nejde o autoprotilátky).

- **Autoimunitní hepatitida** je chronické zánětlivé onemocnění jater s autoimunitními rysy. Klasifikuje se do několika typů. Převažující je autoimunitní hepatitida I. typu, kde se vyskytují pozitivní protilátky ANA, ASMA, AAA, pANCA, mohou být přítomny i AMA. Autoimunitní hepatitida II. typu je charakterizována pozitivními protilátkami LKM1, méně často též LKM2, LKM3, LCA. Autoimunitní hepatitida III. typu má pozitivní protilátky SLA, někdy ANA a ASMA. Překryvné syndromy (overlap syndrome) mají laboratorní znaky autoimunitní hepatitidy a zároveň dalšího onemocnění jater.
- **Primární sklerozující cholangitida** je progresivní, cholestatické onemocnění s autoimunitními rysy neznámé etiologie, postihující zánětem a fibrózou střední a velké nitrojaterní a extrahepatální žlučovody. Laboratorně bývají zvýšené sérové hladiny IgM, hypergamaglobulinemie, pozitivní

p-ANCA a další nespecifické autoprotilátky (ANA, ENA, ASMA, RF, antikardiolipin).

- **Primární biliární cirhóza** je autoimunitní onemocnění neznámé etiologie charakterizované T lymfocyty zprostředkovanou destrukcí epiteliálních buněk intralobulárních žlučovodů. Charakteristickým sérologickým znakem jsou antimitochondriální protilátky (AMA), zvýšené bývají též sérové hladiny ANA a IgM.
- **Autoimunitní glomerulopatie** představují velmi heterogenní skupinu onemocnění, u nichž hraje patogenetickou roli infekce a autoimunita.

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

Do této skupiny onemocnění patří autoimunitní endokrinopatie (Hashimotova tyreoiditida, Gravesova-Basedowova nemoc, juvenilní diabetes mellitus, Addisonova nemoc, autoimunitní poruchy reprodukce, autoimunitní polyglandulární syndrom), autoimunitní neurologická onemocnění (myastenia gravis, periferní demyelinizační neuropatie, roztroušená skleróza), autoimunitní cytopenie (hemolytická anemie, trombocytopenie, neutropenie), autoimunitní

kožní onemocnění (pemphigus, psoriáza), autoimunitní oční onemocnění (uveitis). Tkáňové poškození vyvolávají buď autoreaktivní T lymfocyty nebo autoprotilátky, které mají cytotoxický účinek nebo ovlivňují funkci cílové struktury. Ve většině případů se humorální a buněčné autoimunitní reakce kombinují.

Častým onemocněním je **autoimunitní tyreoiditida**, v jejíž patogenezi se uplatňuje autodestruktivní působení lymfocytů infiltrujících štítnou žlázu. Tvorbou autoprotilátek proti tyreoperoxidáze a tyreoglobulinu se na destrukci štítné žlázy nepodílí, spíše se předpokládá jejich protektivní význam.

Roztroušená skleróza mozkomíšni je charakterizována procesem zánětu a neurodegenerace, vedoucí k demyelinizaci nervových vláken a zániku neuronů.

Psoriáza je systémové autoimunitní onemocnění. Současná představa o mechanismu vzniku psoriatického zánětu předpokládá roli poškozujících faktorů, které mohou mít pravděpodobně mikrobiální původ, s následným uvolněním alarminů. Dojde k aktivaci dendritických buněk a keratinocytů, což je předpokladem pro diferenciaci T lymfocytů v subsety Th1 a Th17. Konečnou fází je produkce prozánětlivých cytokinů, jako jsou IL-12, 23, 17, 13, 22 nebo IFN γ a efektorového cytokinu TNF α .

Závěr

Článek přinesl přehled základních autoimunitních chorob, které vznikají v důsledku selhání tolerance k vlastním tkáním, což je důsledkem kombinace faktorů vnitřních (genetických, endokrinních) a vnějších (infekce, UV záření, chemikálie, stres). Možnosti léčebného ovlivnění se s přibývajícím poznatky stále rozšiřují, ale jejich výčet přesahuje rozsah tohoto sdělení.

LITERATURA

1. Pavelka K, Arenberger P, Lukáš M, et al. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění. Praha: Grada Publishing 2014.
2. Zadražil J, Horák P, Karásek D, et al. Moderní farmakoterapie

autoimunitních chorob. Praha: Maxdorf 2015.
3. Hořejší V, Bartůňková J. Základy imunologie. Praha: Triton 2009.
4. Krejssek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Hradec Králové: Nukleus 2004.

5. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al. Clinical Immunology. Principle and Practice. Birmingham: Mosby Elsevier 2008.