

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká Fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka

**Diferenciální laboratorní diagnostika systémových
autoimunitních onemocnění**

Klára Vavrušková

Bakalářská práce

Praha 2008

Školitelka: RNDr. Ivana Půtová

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce byla vypracována samostatně a pouze s použitím citované literatury pod vedením školitele bakalářské práce.

V Praze, dne 17. 4. 2008


.....

Klára Vavrušková

Poděkování

Ráda bych poděkovala za pomoc při kompozici této práce RNDr. Ivaně Půtové. Rodičům a všem blízkým za duševní podporu během celého studia a při zpracování této práce.

Abstrakt

Autoimunitní onemocnění jsou zánětlivá onemocnění s imunologickým základem. Dalším nezanedbatelným rysem těchto onemocnění je, že postihují jeden či více životně důležitých orgánů (nejčastěji se jedná o kloub nebo sval). Jejich společným znakem je přítomnost orgánově specifických či orgánově nespecifických autoprotilátek. Tato onemocnění postihují častěji ženy a většinou mladé jedince. Léčení je dlouhodobé a obtížné s použitím kortikoidních látek a jiných protizánětlivých látek.

Cílem této práce je provést výčet nejčastějších systémových autoimunitních onemocnění, seznámit se s jejich klinickými projevy a diferenciální laboratorní diagnostikou.

Klíčová slova: autoimunitní onemocnění, systémová sklerodermie, systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida, dermatomyozitida a polymyozitida, vaskulitidy, autoprotilátky, HLA geny.

Abstrakt

Autoimmune diseases are phlogistic disorders on immunological base. Another indispensable distinctive (symptom) of these diseases is the fact that they attack one or more vital organs (most often articulation or muscle). The common feature of these diseases is presence of organ specific or non specific autoantibodies. More often these disorders affect womankind and mainly young people. Treatment is long-standing and difficult and includes the application of corticosteroids and other antiinflammatory drugs.

The purpose of my bachelor's essay is to carry out specification of most common system autoimmunity disorders and to acquaint myself with their clinical indications and with differential laboratory diagnostics of system autoimmune diseases.

Key words: connective tissue diseases, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis and dermatomyositis, vaskulitides, autoantibodies, HLA gene.

I. OBSAH

I.	OBSAH	2
II.	SEZNAM ZKRATEK	3
III.	ÚVOD	7
IV.	LITERÁRNÍ PŘEHLED	8
	4.1. Funkce imunitního systému	8
	4.2. Autoimunitní reakce	8
	4.3. Příčiny vzniku autoimunity	8
	4.4. Autoimunitní systémová onemocnění	10
	4.5. Rozdělení systémových autoimunitních onemocnění	11
	4.6. Revmatoidní artritida	12
	4.6.1. Klinický obraz	12
	4.6.2. Kloubní postižení	13
	4.6.3. Mimokloubní postižení	14
	4.6.4. Etiopatogeneze	14
	4.6.5. Asociace s HLA	15
	4.6.6. Epidemiologie	15
	4.7. Systémový lupus erythematosus	15
	4.7.1. Kožní projevy	16
	4.7.2. Kloubní a svalové projevy	16
	4.7.3. Ledvinové projevy	16
	4.7.4. Plicní projevy	17
	4.7.5. Srdeční projevy	17
	4.7.6. Neuropsychiatrické projevy	18
	4.8. Systémová sklerodermie	18
	4.8.1. Kožní projevy	18
	4.8.2. Orgánové projevy	19
	4.8.3. Cévní změny	19
	4.8.4. Epidemiologie	19
	4.9. Vaskulitidy	20
	4.10. Polymyozitida a dermatomyozitida	21
	4.11. Etiopatogeneze systémových autoimunitních onemocnění	22
	4.11.1. Autoprotilátky	23
	4.11.2. HLA geny	25
	4.12. Diferenciální laboratorní diagnostika systémových autoimunitních onemocnění ..	26
	4.12.1. Diagnostika revmatoidní artritidy	26
	4.12.2. Diagnostika systémového lupusu erythematosus	27
	4.12.3. Diagnostika systémové sklerodermie	30
	4.12.4. Diagnostika vaskulitid	31
	4.12.5. Diagnostika polymyozitidy a dermatomyozitidy	32
V.	ZÁVĚR	34
VI.	SEZNAM LITERATURY	35
	6.1. Citace	35
	6.2. Internetové zdroje	38
VII.	PŘÍLOHA	39

II. SEZNAM ZKRATEK

ACLA	-	antikardiolipinové protilátky (anticardiolipin antibodies)
ANCA	-	protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (antineutrophil cytoplasmic antibodies)
ANA	-	antinukleární protilátky (antinuclear antibodies)
Anti-CCP	-	protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům (anti-cyclic citrullinated peptide)
Anti-Ncs Ab	-	antinukleozomální protilátky (anti-nucleosom antibody)
Anti-Sm protilátky	-	protilátky proti jadernému antigenu Sm (Smith antibody)
APA	-	antifosfolipidové protilátky (antiphospholipid antibodies)
atd.	-	a tak dále
Bcl-2	-	B-lymfocyt leukémie 2 (B-cell leukemia/lymphoma 2)
bp	-	pár bází (base pair)
C1, C2, C3, C4	-	C1, C2, C3, C4 složka komplementu
c-ANCA	-	cytoplazmatické antineutrofilní cytoplazmatické protilátky (cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies)
CD8	-	diferenční antigen 8 (cluster of differentiation)
CNS	-	centrální nervový systém
CRP	-	C-reaktivní protein
CSS	-	Churg-Strauss syndrom
CTLA-4	-	cytotocický T-lymfocytární antigen (cytotoxic-T-lymphocyte antigen)
DM	-	dermatomyozitida (dermatomyositis)
DNA	-	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleotid acid)

ds-DNA	-	dvouvláknové DNA (double stranded DNA)
EKG	-	elektrokardiogram
ELISA	-	enzymový imuno-vazebný test (enzyme-linked immunosorbent essay)
ENA	-	extrahovatelný nukleární antigen (extractable nuclear antigen)
ER	-	endoplazmatické retikulum
Fas	-	protein na povrchu T _C (cytotoxických T-lymfocytch), strukturně podobný TNF
FW	-	sedimentace erytrocytů
g	-	gram
GTP	-	guanosintrifosfát
h	-	hodina
H1-H4	-	histony
HBsAg	-	povrchový antigen hepatitidy B (hepatitis B surface antigen)
Hep-2 buňky	-	imortalizované buňky lidského laryngeálního karcinomu (human epithelioma type 2 cells)
HLA	-	lidský histokompatibilitní antigen (human histocompatibility antigen)
HLA-A	-	lidský histokompatibilitní antigen A (human histocompatibility antigen A)
HLA-B	-	lidský histokompatibilitní antigen B (human histocompatibility antigen B)
HLA-C	-	lidský histokompatibilitní antigen C (human histocompatibility antigen C)
HLA-DP	-	lidský histokompatibilitní antigen DP (human histocompatibility antigen DP)
HLA-DQ	-	lidský histokompatibilitní antigen DQ (human histocompatibility antigen DQ)
HLA-DR	-	lidský histokompatibilitní antigen DR (human histocompatibility antigen DR)
hnRNP	-	heterogenní jaderný ribonukleoprotein (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein)

HSP	-	protein teplotního šoku (heat shock protein)
IF	-	imunofluorescence
IgA, IgE, IgG, IgM	-	imunoglobulin A, E, G, M
kDa	-	kilodalton (jednotka molekulové hmotnosti)
kg	-	kilogram
LE	-	lupus erythematoses
MAA	-	s myozitidou asociované protilátky (myositis associated autoantibodies)"
MCTD	-	smíšená onemocnění pojiva (mixed connective tissue disease)
MHC	-	hlavní komplex tkáňové slučitelnosti (major histocompatibility komplex)
mRNA	-	informační ribonukleová kyselina (messenger ribonucleic acid)
MSA	-	pro myozitidu specifické protilátky (myositis specific autoantibodies)
NANES	-	National Health and Nutrition Examination Survey
např.	-	například
nDNA	-	nativní deoxyribonukleová kyselina (native deoxyribonucleotid acid)
nRNP	-	jaderný ribonukleoprotein (nuclear ribonucleoprotein)
NuMa	-	jaderný mitotický aparát (nuclear mitotic apparatus)
p-ANCA	-	perinukleární antineutrofilní cytoplazmatické protilátky (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies)
PCNA	-	proliferační buněčný jaderný antigen (proliferating cell nuclear antigen)
PM	-	polymyozitida (polymyositis)
RA	-	revmatoidní artritida
RF	-	revmatoidní faktor
RNA	-	ribonukleová kyselina (ribonucleotid acid)

RNAP-I	-	RNA polymerasa I (RNA polymerase I)
RNAP-II	-	RNA polymerasa II (RNA polymerase II)
RNAP-III	-	RNA polymerasa III (RNA polymerase III)
RNP	-	ribonukleoprotein (ribonucleoprotein)
rRNA	-	ribozomální ribonukleová kyselina (ribosomal ribonucleic acid)
rRNP	-	ribozomální ribonukleoprotein (ribosomal ribonucleoprotein)
RTG	-	rentgen
SCL	-	systémová sklerodermie (systemic scleroderma)
SE	-	sdílený epitop (shared epitope)
SLE	-	systémový lupus erythematoses
snRNA	-	malá jaderná ribonukleová kyselina (small nuclear ribonucleic acid)
SRP	-	částice rozpoznávající signál (signal recognition particle)
SS	-	Sjögrenův syndrom
ssDNA	-	jednovláknová DNA (single-stranded DNA)
T _C	-	cytotoxický T-lymfocyt (cytotoxic T-cell)
TCR	-	receptor T-lymfocytů pro antigen (T-cell receptor)
T _H	-	pomocný T-lymfocyt (helper T-cell)
tj.	-	to je
TNF	-	faktor nekrotizující nádory (tumor necrosis factor)
tRNA	-	transferová ribonukleová kyselina (transfer ribonucleotid acid)
tzv.	-	takzvaný
U1-U6	-	uridin
USA	-	Spojené státy americké (United States of America)
UV	-	ultrafialové záření

III. ÚVOD

Schopností a cílem autoimunitního systému je rozpoznat cizí antigeny od vlastních orgánů a tkání. V perinatálním období toto zajišťují autoreaktivní T-lymfocyty v thymu, později autoreaktivní T a B-lymfocyty.

Autoimunitní onemocnění je název pro poruchy imunity, při kterých ochranná autoreaktivita přerůstá až v autoagresi vůči vlastním tkáním a orgánům. Následkem je poškození či porucha funkce orgánů nebo orgánových soustav.

Autoimunitní choroby se dělí na systémová autoimunitní onemocnění, u nichž probíhají patologické procesy v několika orgánech (většinou jde o klouby nebo svaly) a na orgánově specifická autoimunitní onemocnění. Autoimunitní onemocnění se vyznačují velmi často přítomností autoprotilátek v séru. Diferenciální laboratorní diagnostika spočívá v detekci přítomnosti autoprotilátek.

Mezi systémová autoimunitní onemocnění řadíme systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritidu, dermatomyozitidu a polymyozitidu, Sjögrenův syndrom, systémovou sklerodermii, smíšené choroby pojiva, překryvné syndromy, antifosfolipidový syndrom, primární vaskulitidy, eozinofilní fasciitidu a ankylozující spondylartritidu.

Orgánově specifická onemocnění jsou např.: chronické idiopatické záněty střeva, autoimunitní hepatitidy, primární biliární cirhózy a kryptogenní alveolitidy.

K potlačení autoagresivních reakcí se používají imunosupresiva, ke kterým řadíme kortikoidní látky (např. hydrokortison), antimetabolity, alkylační látky a imunosupresivní antibiotika.

Cílem mé bakalářské práce je shrnout laboratorní diagnostiku některých systémových autoimunitních onemocnění a přiblížit některé jejich klinické příznaky. Pro vypracování své bakalářské práce jsem si vybrala tato autoimunitní onemocnění: revmatoidní artritidu, systémový lupus erythematoses, systémovou sklerodermii, vaskulitidy, polymyozitidu a dermatomyozitidu.

IV. LITERÁRNÍ PŘEHLED

4.1. Funkce autoimunitního systému

Imunitní systém je jeden ze základních homeostatických mechanismů organismu. Hlavní jeho funkcí je rozpoznávat škodlivé od neškodlivého a chránit tak organismus proti škodlivinám. Tato funkce se projevuje jako (1):

- 1) obranyschopnost – imunitní systém chrání organismus proti patogenním mikroorganismům a jejich toxickým produktům tak, že rozpozná vnější škodliviny,
- 2) autotolerance – imunitní systém dokáže rozpoznat vlastní tkáň organismu a udržuje toleranci vůči nim,
- 3) imunitní dohled – imunitní systém odstraňuje staré, poškozené a některé mutované buňky.

4.2. Autoimunitní reakce

Imunitní systém má schopnost rozpoznat vlastní tkáň. Staré, poškozené, apoptotické nebo jinak pozměněné buňky vlastního těla průběžně rozpoznává a eliminuje je. O autoimunitních procesech tedy hovoříme tehdy, pokud autoimunitní reakce vede k poškození tkání.

Autoimunitní reakce je typu buněčného a humorálního. Při humorálních reakcích dochází k tvorbě autoprotilátek, většinou izotypu IgG, které se podílejí na tkáňovém poškození cytotoxickými mechanismy, nebo tvorbou a ukládáním imunokomplexů. Autoimunitní reakce, které jsou zprostředkované buněčně, jsou charakterizovány poškozujícím zánětem způsobeným T_C a T_H1 -lymfocyty a jejich cytokinovými produkty (1).

4.3. Příčiny vzniku autoimunity

K prolomení autotolerance je obvykle nutné působení několika faktorů. Jde o kombinaci vnitřních faktorů (genetických) a faktorů zevního prostředí (vnějších).

U různých jedinců může být klinické onemocnění stejného charakteru způsobeno různými příčinami a naopak, stejný genetický defekt může mít v závislosti na dalších faktorech různé klinické manifestace.

Mezi hlavní vnitřní faktory ovlivňující vznik a průběh autoimunitních onemocnění patří:

A) Faktory genetické:

1) asociace s MHC (HLA) – u řady autoimunitních onemocnění je známa asociace s určitým haplotypem nebo určitými alelami MHC I. i II. třídy, což svědčí pro to, že dědičná je pouze dispozice k onemocnění a na konkrétních podmínkách vnějšího prostředí pak závisí další manifestace,

2) geny kódující cytokiny – autoimunitní onemocnění může vyvolat deficit nebo nadbytek určitého cytokinu, nejspíše proto, že dojde k poruše regulace T_H1 či T_H2 ,

3) geny řídící a regulující apoptózu – příčinou určitých autoimunitních chorob u lidí jsou mutace v genech kódujících molekuly zúčastněné v procesu apoptózy (Fas, FasL, Bcl-2, CTLA-4). Při porušení procesu apoptózy aktivovaných lymfocytů nedochází k adekvátní regulaci a k ukončení imunitní reakce,

4) asociace s imunodeficiencí - u imunodeficiencí převážně buněčných, ale i humorálních je pozorována vyšší incidence autoimunitních chorob,

5) polymorfismus genů kódujících TCR a H řetězec imunoglobulinů.

B) Faktory hormonální:

Většina autoimunitních chorob je až několikanásobně častější u žen. Jejich intenzita a incidence se často snižuje během těhotenství a zvyšuje v dospívání a po porodu.

C) Faktory zevního prostředí:

Ze zevních faktorů se nejvíce uplatňují infekce, stres, léky, chemikálie a UV záření. Největší podíl na indukci autoimunity je přisuzován zejména infekcím, i když zatím žádné infekční agens není přímo asociováno s konkrétní autoimunitní chorobou. Stresové faktory se uplatňují zejména hormonální dysbalancí a aktivací neuroendokrinní osy. UV záření a léky se mohou na vzniku autoimunity podílet pravděpodobně porušením regulačních mechanismů a modifikací autoantigenů (1).

Různé druhy protilátek, jako jsou revmatoidní faktory (RF), antinukleární protilátky (ANA), antifosfolipidové protilátky (APA), protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA), antiendoteliální protilátky, protilátky proti krevním buňkám a další, hrají významnou roli v patogenezi autoimunitních onemocnění (2).

4.4. Autoimunitní systémová onemocnění

Autoimunitní choroby jsou závažným medicínským a sociálním problémem, jelikož jimi trpí 5 až 7% populace. Jsou to chronická, invalidizující onemocnění, která však mohou někdy probíhat i pod obrazem těžkého postižení s fatálním koncem. Postihují velmi často osoby mladého věku, především ženy, jejich celková frekvence je mírně nad 3% v populaci (2). Autoimunitní onemocnění jsou klinicky charakterizována postižením řady různých orgánů s častou manifestací v muskuloskeletárním aparátu. Rovenský a spol. (3) uvádějí, že téměř polovina všech dospělých vyšetřovaných v NANES I (National Health and Nutrition Examination Survey I) v USA udávala v anamnéze některý z chronických muskuloskeletárních symptomů, 10% pak permanentní defekt vedoucí ke snížení či ztrátě schopnosti vykonávat různé činnosti. Tyto choroby jsou velmi častou příčinou přiznání částečného či plného invalidního důchodu.

Jedná se o skupinu nemocí, jejichž společným rysem je postižení pojivové tkáně, přítomnost různých druhů autoprotilátek a postižení krevních cév. Hlavním znakem autoimunitních chorob je přítomnost autoagresivních buněk a nebo cirkulujících autoprotilátek, infiltrace cílové tkáně lymfocyty a přenos choroby v experimentálním modelu lymfocyty nebo sérem (4, 5).

Autoimunitní choroby postihují řadu orgánů endokrinního, gastrointestinálního, reprodukčního, nervového a krvetvorného systému. Jsou známa poškození kůže, očí, jater a ledvin. Tyto choroby můžeme dělit na orgánově specifické, u nichž je imunitní odpověď namířená proti antigenu specifickému pro daný orgán a na ty, které mají systémový charakter. Základním rysem systémových nemocí je humorální imunitní odpověď manifestující se produkcí autoprotilátek, namířených proti různým orgánově nespecifickým antigenům, především proti intracelulárním proteinům a nukleovým kyselinám. Většina z těchto antigenů jsou funkční makromolekulární komplexy, které se často účastní syntézy bílkovin či nukleových kyselin a genové exprese a regulace. Funkce autoprotilátek by tedy mohla vyplývat z inhibice činnosti příslušného autoantigeny. Nejčastějšími cílovými buněčnými autoantigeny jsou: chromatin (DNA, histony a nehistonové chromozomální proteiny), jaderná membrána a póry, jadérko, ribonukleové kyseliny a ribonukleoproteiny, jaderná matrix a různé součásti cytoplazmy, např. enzymy či ribozomy. Každé systémové onemocnění je asociováno s charakteristickým spektrem autoprotilátek, které reagují jen s určitými antigeny a ne s jinými. Někdy se v této souvislosti mluví o „imunologických otiscích prstů“, které

charakterizují dané onemocnění. Tyto autoprotílátky mohou působit zánětlivá poškození nejrůznějších orgánů (6).

Sledováním autoimunitního antigen-protílátkového systému získávají molekulární biologové a imunologové cenné informace o struktuře a klíčových funkcích intracelulárních proteinů. Jako příklad definovaných funkcí je možno uvést ribonukleoproteiny nRNP a Sm, cílové antigeny pro autoprotílátky vyskytující se zejména u systémového lupus erythematoses, které se účastní procesů, při nichž vzniká mRNA; dále tRNA syntetázy, cílové pro protílátky vyskytující se při polymyozitidě (PM), které mají funkci při translaci mRNA nebo protílátky vyskytující se u systémové sklerodermie, které jsou namířeny proti proteinům a nukleovým kyselinám s aktivní účastí v rRNA procesech. Další nové pohledy na molekulární a genomovou strukturu organismu přináší studium nukleotidových a aminokyselinových sekvencí mnoha antigenů vyskytujících se při autoimunitě (7).

4.5. Rozdělení systémových autoimunitních onemocnění

Systémová autoimunitní onemocnění jsou charakteristické postižením řady různých orgánů s častým onemocněním v oblasti muskuloskeletárního aparátu s následným postižením jednoho či více životně důležitých orgánů. Jedná se o skupinu heterogenních nemocí, které spojuje stejný rys postižení krevních cév, pojivové tkáně a přítomnost různých druhů autoprotílátek. Každé toto onemocnění má svá specifika projevů, která lze diagnostiky zařadit. Morfologicky je základním projevem zánětlivé i trombotické postižení cév a zánět všech pojivových struktur organismu. Téměř vždy tato onemocnění ohrožují život, buď přímo či na základě komplikací, ke kterým je nutno též přidat následky dlouhodobé a různě toxické terapie. Přes poměrně velké znalosti o jejich patogenezi zůstává etologická příčina u všech autoimunitních onemocnění neznámá. Jedná se o chronická onemocnění, která invalidizují pacienta, tato onemocnění mohou někdy probíhat i pod obrazem těžkého postižení s fatálním koncem. Vyskytují se v celkové frekvenci mírně nad 2-3% v celé populaci a postihují často osoby mladšího věku. Často některé klinické příznaky mohou napodobovat řadu běžných interních onemocnění a není je jednoduché diferenciatně diagnostikovat. Neznalost příčin těchto onemocnění a neúplná znalost patogenetických dějů vedou k tomu, že jsou pacientům podávána jako terapie nespecifická imunosupresiva a kortikoidní látky. Pro autoimunitní onemocnění jsou užívány názvy typu kolagenázy, systémová onemocnění pojiva, systémová autoimunitní onemocnění nebo systémová revmatická onemocnění .

Přehled systémových autoimunitních onemocnění (2):

- Revmatoidní artritida
- Systémový lupus erythematoses
- Sjögrenův syndrom
- Systémová sklerodermie
- Polymyozitida a dermatomyozitida
- Vaskulitidy
- Smíšené onemocnění pojiva
- Smíšené a překryvné syndromy
- Relabující polychondritida
- Eozinofilní fasciitida
- Syndrom eozinofilie - myalgie

4.6 Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida (RA) je nejčastější chronické systémové autoimunitní onemocnění s prevalencí kolem 1% u světové populace (8).

4.6.1. Klinický obraz

Revmatoidní artritida je autoimunitní zánětlivé chronické onemocnění postihující především synoviální klouby charakterizované infiltrací kloubního prostředí zánětlivými buňkami a hypertrofií synoviální membrány, progresivními erozemi kostí a chrupavky s místní dekalifikací kosti (9) a také produkcí autoprotilátek, nejčastěji revmatoidních faktorů (RF, 70-75% z pacientů s RA). V postižených kloubech dochází k proliferaci synoviální membrány doprovázené neovaskularizací a infiltrací různých buněčných typů, převážně T buněk (2). Podstatou onemocnění je nekontrolovatelný imunitní proces, kdy organizmus začne reagovat na neznámou noxu tvorbou autoprotilátek a aktivací autoagresivních imunokompetentních buněk, které napadnou a ničí struktury vlastního organismu. Při revmatoidní artritidě jsou agresivně napadány synoviální tkáň a nezdědka i jiné tkáně. Destrukce tkáně má formu aseptického zánětu s výraznou proliferační složkou, která pak agresivně ničí kloubní chrupavku i subchondrální kost.

Rozlišujeme:

1. časné stadium (nástup a časný rozvoj nemoci)
2. obraz vyvinuté chronické nemoci

Nástup nemoci může být náhlý nebo pozvolný, může se projevovat od počátku postižením kloubu nebo může začít obecnými příznaky zánětu, což jsou teploty, hubnutí, leukocytóza, uzlinový syndrom a anemizace. Spouštěcími faktory vzniku revmatoidní artritidy může být trauma, infekce, vakcinace či emocionální stres (9). Faktory životního prostředí mohou také spustit imunitní proces, který vede k napadání své vlastní tkáně v těle.

Stále však není zcela přesně známa příčina revmatoidní artritidy. I když se uvažovalo o virech, bakteriích či houbách jako o příčině RA, nakonec to nebylo prokázáno. Někteří vědci se domnívají, že RA můžeme geneticky zdědit. V poslední době bylo zjištěno, že kouření tabáku také přispívá k rozvoji revmatoidní artritidy (I).

4.6.2. Kloubní postižení

Typické pro revmatoidní artritidu je postižení stejných kloubů nebo skupin kloubů na obou končetinách symetricky. Na počátku onemocnění však může být postižení jen jednoho nebo několika málo kloubů (mono- a oligoartritis). S postupem vývoje nemoci přibývají další postižení kloubů. Prvotní fáze nemoci se může vyvíjet různě dlouho, je možné i spontánní zklidnění na různě dlouhou dobu nebo přechod do vyvinutého stádia nemoci (9).

Klouby, které jsou postižené, jsou většinou velmi bolestivé, teplejší, zduřené s horší pohyblivostí. Zduření se objevuje na základě výpotku nebo kvůli prosáknutí měkkých tkání. Bolest může být spontánní i palpační, nebo se zvyšuje s pohybem. Revmatoidní artritida může postihnout všechny synoviální klouby vyjma distálních interfalangeálních kloubů rukou a nohou. Postižený kloub není zarudlý. Bolest kloubu bez jakýchkoli dalších projevů zánětu není nutným projevem artritidy. Syndrom karpálního tunelu představuje komplikaci. Vzniká v důsledku synoviální hyperplazie v zápěstním kloubu. Projevuje se píchavou bolestí prvního až radiální poloviny čtvrtého prstu a necitlivostí. Velmi často bývají postiženy ramenní klouby (většinou u revmatoidní artritidy začínající ve vyšším věku) a kolenní klouby (osovité deformity a vznik „viklavého kolene“). Méně často jsou postiženy klouby kyčelní. Postižení krční páteře může být velmi závažné (především v atlantoaxiálním kloubu), vede až k bolestem šíje a hlavy, k závratím a paresteziím. Ligamentum transversum (drží dens axis ve stabilní poloze při předním oblouku atlasu) se může vlivem zánětu uvolnit a dovolit tak ventrální subluxaci atlasu. Také mohou být postiženy intervertebrální disky a intervertebrální

klouby. Artritida temporomandibulárních kloubů, která způsobuje bolest při žvýkání, je poměrně častá.

Klasickým projevem revmatoidní artritidy bývá tzv. ranní ztuhlost kloubů zejména na horních končetinách, která může trvat od desítek minut až po několik hodin (2).

4.6.3. Mimokloubní postižení

Nejčastějším mimokloubním postižením jsou revmatoidní uzly a vyskytují se asi u 20-30% nemocných. Nalezneme je většinou v podkoží nad proximální hranou ulny a nad olekranonem. U mnoha pacientů se vyskytuje i svalové postižení, především ve smyslu svalové slabosti spolu se sníženou aktivitou v okolí bolestivých kloubů společně s atrofií vláken. Při revmatoidní artritidě je kůže na prstech lesklá, atrofická a vyhlazená. Končetiny bývají v akrální části chladnější. Mnoho pacientů má projevy kožní vaskulitidy, což představuje vážnou komplikaci. U RA se dá popsat velmi mnoho kardiálních obtíží, např. perikarditida, myokarditida, endokarditida a arteritida. Plicní postižení se může manifestovat pleuritidou nebo intersticiální plicní obstrukcí. U RA je v pokročilých stádiích onemocnění relativně častá sekundární amyloidóza a manifestuje se především postižením ledvin. Nejčastějším očním postižením je suchá keratojunktivitida. Z hematologických abnormalit je nejčastější anémie, která se projevuje sníženou utilizací a sérovou hladinou železa, sníženou hladinou erythropoetinu, inektivní erytropoézou a sníženým přežíváním erytrocytů. U pacientů s RA jsou mnohem častější různé bakteriální infekce (2).

4.6.4. Etiopatogeneze

Z hlediska věku, počátku onemocnění, průběhu, progresu a výše uvedených klinických manifestací se revmatoidní artritida jeví jako poměrně heterogenní onemocnění. Proto také není snadné studovat genetické pozadí této choroby. Za klinickou heterogenitu mohou být zodpovědné negenetické faktory, jako infekce, stres, toxické látky, avšak na základě studií provedených na jednovaječných dvojčatech je zřejmé, že klinické projevy jsou z velké části podmíněny faktory genetickými (10).

Předpokládá se, že RA může vzniknout v důsledku změněné funkce imunitního systému u geneticky vnímavých jedinců (2).

4.6.5. Asociace s HLA

Nejvýznamnější roli zde hrají HLA geny kódující molekuly HLA antigenů, umístěné na krátkém raménku 6. chromozomu (6p21.3). Genetická oblast HLA se skládá z mnoha genových lokusů, které se dělí do tří tříd. Do HLA I. třídy patří geny A, B, C, E, F, G, do HLA II. třídy geny DR, DQ, DP. Mezi těmito třídami leží skupina genů, které kódují složky komplementu C2, C4, tumor nekrotizující faktor α (TNF- α), protein tepelného šoku HSP-70 a další proteiny (11, 12).

Podstatné z hlediska genetické predispozice k RA jsou HLA geny II. třídy a to DR, DP a DQ. Během genetických studií byla zjištěna vyšší frekvence některých HLA DRB1 alel u pacientů s RA a byla nalezena korelace mezi vnímavostí k onemocnění a určitým typem alel. Zkoumání alel HLA DRB1 vedlo ke zjištění, že genetická predispozice k RA je vázána na ty alely, které nesou stejný sekvenční motiv pěti aminokyselin, QKRAA/QRRAA (Q-glutamin, K-lysin, R-arginin, A-alanin) v pozici 67-74 ve třetí hypervariabilní oblasti DRB1 molekuly (12). V alele HLA DRB1 a v subtypech HLA DR4 a HLA DR1 je obsažen tzv. sdílený epitop (shared epitope, SE) (13).

4.6.6. Epidemiologie

Revmatoidní artritida se vyskytuje na celém světě. V České republice je asi kolem 100 tisíc nemocných. Revmatoidní artritida se může vyskytnout v kterémkoli věku, ale častěji bývají postiženy ženy v poměru k mužům 2-3:1 (2).

4.7. Systémový lupus erythematoses

Systémový lupus erythematoses je chronické zánětlivé onemocnění neznámého původu. Probíhá chronicky jako zánětlivý proces postihující kůži, klouby, ledviny, serózní blány, plíce, kardiovaskulární systém, CNS a případně další orgány. Charakteristickým rysem onemocnění je postižení jednoho nebo více orgánů v jakékoli kombinaci. Dalším specifickým rysem je přítomnost prokazatelných imunologických abnormalit, z nichž některé způsobují přímé cytotoxické poškození a jiné se podílejí na tvorbě imunitních komplexů, které vedou k zánětu. Většina těchto protilátek je takzvaně orgánově nespecifická, to znamená, že jsou zaměřeny proti vlastním strukturám, jež jsou součástí buňky. Není však výjimkou přítomnost protilátek, tzv. orgánově specifických, které bývají zaměřeny proti specifickým strukturám

orgánů, nebo jen proti určitým buňkám (erytrocyty, trombocyty atd.). Průběh onemocnění se dělí na období remisí a chronických či akutních vzplanutí (14).

4.7.1. Kožní projevy

Kožní projevy se vyskytují až u 80% všech nemocných. Postižení kůže lze rozdělit na specifické a nespecifické příznaky. Specifické příznaky pak vymezují základní formy, pod kterými může onemocnění probíhat i samostatně. Specifické kožní změny mají tři základní formy (14):

- Akutní kožní LE – projevuje se obličejovým „motýlovitým“ erytémem na obou tvářích
- Subakutní kožní LE – projevuje se remitující tvorbou malých erytematózních papul
- Chronický kožní LE – probíhá pod obrazem izolované diskoidní formy s tvorbou jizev

4.7.2. Kloubní a svalové projevy

Artralgie či artritida jsou nejčastějšími počátečními příznaky SLE. Postižení může být na všech kloubech, ale nejtypičtější pro onemocnění bývá postižení drobných kloubů ruky, zápěstí a kolene. Postižení se vyznačuje svojí symetričností, avšak odlišuje se od revmatoidní artritidy tím, že nedochází až ke změnám kostních struktur postižených kloubů a to ve smyslu erozí a časných destrukcí. Přesto se vyvíjejí deformity kloubů prstů, zvláště rukou ve smyslu subluxací frakčních kontraktur a ulnárních deformací. U části pacientů jsou popisovány avaskulární nekrózy, především hlavice femuru. Nejčastější komplikací je osteoporóza, která vzniká v souvislosti s dlouhodobou kortikoidní terapií (14).

4.7.3. Ledvinové projevy

U 50% pacientů se objeví známky lupusové nefritidy, která se projevuje tzv. močovým syndromem, který je charakterizující přetrvávající proteinurií, větší než 0.5g/24h, nebo přítomností erytrocytárních, hemoglobinových, granulárních, tubulárních či smíšených válců v močovém sedimentu. Současně s tím může docházet k vzestupu krevního tlaku. Základní ohodnocení ledvinového postižení přináší biopsie.

Rozlišuje se pět základních typů nálezů v renální biopsii (14):

Typ I – normální nález – v bioptickém vzorku nejsou shledány žádné, nebo jen velmi nepatrné změny

Typ II – mezangiální glomerulonefritida – přítomnost imunitních depozit IgG a C3 s hypercelularitou

Typ III – fokální proliferativní glomerulonefritida – postižení kapilár u méně než 50% glomerulů

Typ IV – difúzní proliferativní glomerulonefritida – změny postihují kapiláry u více než 50% glomerulů se ztluštěním kapilární stěny, přítomnou nekrózou a tzv. buněčnými srpkami

Typ V – membranózní glomerulonefritida – je s přítomností nepravidelných depozit IgG, IgM a C3 uložených subepiteliálně

4.7.4. Plicní projevy

U 30-60% pacientů se SLE se projeví nepřilíš velký exsudativní zánět pohrudnice vyvolaný imunopatologickým procesem s průkazem autoprotilátek. Objevuje se oboustranný pohrudniční výpotek.

Akutní lupusová pneumonitida vyvolává akutní poškození plicní tkáně a je doprovázena zvýšením teploty, kašlem a na RTG snímku jsou skvrnitě alveolární infiltráty.

Vážnější avšak vzácnější je syndrom krvácení do alveolů, který se projevuje velmi těžkou a často smrtelnou respirační insuficiencí. Dochází také k poklesu krevního hemoglobinu.

Vzácným projevem je primární plicní hypertenze, jejíž příčina není dobře známa (14).

4.7.5. Srdeční projevy

Nejčastěji se objeví perikardiální výpotek a také zánět srdečního svalu, který se projevuje tachykardií, arytmiemi, nebo zvětšením srdce. Klinicky nejzávažnějším postižením je nebakteriální verukózní endokarditida (Liman-Sacksova), která někdy probíhá bez klinických příznaků, ale je velmi nebezpečná, neboť se musí počítat s rozvojem sekundární bakteriální endokarditidy. Proto se někdy zavádí antibiotická profylaxe (14).

4.7.6. Neuropsychiatrické projevy

Mezi neurologické projevy patří bolesti hlavy, cévní mozkové příhody, pohybové poruchy, epileptické křeče, transversální myelitida a kraniální a periferní neuropatie. Nejčastější pohybovou poruchou je chorea. Křeče epileptického charakteru jsou spíše vzácnější. Kraniální neuropatie se projevují obrnou obličejového nervu, ptózou víčka, nystagmem, tinitem nebo defekty vidění.

Psychiatrickým příznaky jsou např. psychóza, psychoneuróza, kognitivní dysfunkce nebo organický mozkový syndrom (14).

4.8. Systémová sklerodermie

Mezi systémová onemocnění postihující pojivové tkáně patří systémová sklerodermie. Postihuje kůži i vnitřní orgány např. gastrointestinální trakt, plíce, srdce a ledviny (15). SCL je charakteristická poruchami imunitního systému, masivním ukládáním kolagenu a jiných extracelulárně ukládaných hmot. U SCL malé krevní cévy mají sklon k zúžení a někdy dojde k celému uzavření krevního kanálu. Pacienti se SCL jsou extrémně citliví na chlad (16, 17).

U systémové sklerodermie rozlišujeme několik forem (14):

- Difúzní sklerodermie – vyznačuje se tvrdou kůží na obličeji, trupu a horních a dolních končetinách
- Limitovaná sklerodermie – tuhá kůže se objevuje v lokalitách distálně od loktů a kolen, ale výjimkou není ani obličej a oblast krku
- Bez kožní sklerodermie – neobjevují se klinické kožní projevy, ale jsou postiženy vnitřní orgány
- V rámci překryvného syndromu – projevují se jak známky systémové sklerodermie, tak i RA či SLE
- Nediferencované onemocnění pojivové tkáně – vyznačuje se laboratorními projevy systémové sklerodermie, ale nejsou přítomny orgánové projevy nebo tuhá kůže

4.8.1 Kožní projevy

Obvykle dochází ke změnám barvy prstů rukou a nohou při přechodu z tepla do chladu. Často již na počátku choroby otékají prsty.

Rozlišujeme tři na sobě závislé fáze kožního onemocnění (14):

- Fáze zánětlivá, endematózní – projevuje se prosáklým edémem nejčastěji v oblasti krku, výstřihu a obličeje. Když edém ustoupí, kůže se změní ve velmi tuhou.
- Fáze sklerotická – může vyvolat kloubní deformity
- Fáze atrofická – kůže se v obličeji změní a v ústních koutcích se objeví radiální rýhování a nos se zašpičatí

4.8.2. Orgánové projevy

Nejčastěji jsou zasaženy plíce, ledviny a srdce. Na kostře rukou je osteoporóza. Postupně dojde k atrofii svalstva a svalové slabosti.

Charakteristická je hypomotilita jícnu a jeho rozšíření v distální části. Střeva mohou být postižena podobně jako jícen, pak jsou nejčastějšími projevy průjmy nebo zácpy, bolesti břicha a nechutenství vedoucí k poklesu tělesné hmotnosti.

Životu nebezpečné je plicní postižení, které se manifestuje jako intersticiální plicní fibróza, projevující se dušností.

Perikarditida a myokarditida jsou klinicky manifestní jako srdeční arytmie (14).

4.8.3. Cévní změny

Téměř 100% pacientů má Raynaudův fenomén s bifázickou reakcí při chladu. Může dojít k tzv. systémové formě tohoto fenoménu, který postihuje jak kůži, tak i vnitřní orgány a vyvolává ledvinovou krizi (16).

4.8.4. Epidemiologie

Systémová sklerodermie je onemocnění s prevalencí do 250 nemocných na 1 milion obyvatel. Ženy jsou postiženy častěji než muži. Příčina a původ této nemoci je stále neznámý. Někteří pacienti před onemocněním zaznamenali expozici k některým toxickým průmyslovým látkám nebo lékům - pentazocin, vinylchlorid a organická rozpouštědla (16).

4.9. Vaskulitidy

Vaskulitida je zánět krevních cév. Záněty vedou postupně ke zužování a později i k úplnému uzavření cév. Vaskulitidy mají společné některé příznaky, většinou jsou to horečky, pokles hmotnosti až anorexie, slabost a únava. Dělí se podle vzniku na primární (vzniklé jako primární postižení cév) a sekundární (vznik sekundárně při nějakém jiném onemocnění).

Primární vaskulitidy rozlišujeme podle lokalizace na lokalizované na malých cévách (kožní leukocytoklastická vaskulitida, Henoch-Schönleinova purpura a mikroskopická polyangiitida), lokalizované na středně velkých a malých cévách (polyarteritis nodosa, syndrom Churg-Strauss a Wegenerova granulomatóza) a postihující velké, střední a malé cévy (temporální arteritida, izolovaná vaskulitida mozku a Takaysuova choroba).

Sekundární vaskulitidy vznikají při infekcích, při systémových autoimunitních onemocněních, při maligních onemocněních, při esenciální smíšené kryoglobulinémii a při hypokomplementémii (14).

Henoch-Schönleinova purpura je onemocnění postihující malé cévy. Nejčastěji se objevuje u dětí v předškolním věku a častěji u chlapců (2). Má imunologický podklad s přítomností IgA revmatoidních faktorů. Spouštěcím faktorem můžou být infekce a alergie na potraviny a chemické látky. Mezi nejčastější klinické příznaky patří postižení kůže ve formě tmavých palpovatelných makul v oblasti hýždí a předloktí. Dále se vyskytují bolestivé otoky kloubů především na dolních končetinách, bolesti břicha až kolikovitě bolesti, makroskopická či mikroskopická hematurie a vzácněji postižení CNS (14).

Mikroskopická polyangiitida je nekrotizující vaskulitida postihující malé cévy. Laboratorním nálezem je přítomnost ANCA protilátek. Mezi klinickými příznaky jsou v popředí postižení ledvin s mikroskopickou hematurií, méně časté je krvácení do plic (2).

Mezi vaskulitidy zasahující středně velké a malé cévy patří polyarteritis nodosa. Stěna cévy je postižena negranulomatózní panarteritidou s účastí polymorfonukleárních leukocytů, eosinofilů a lymfocytů. Mnohočetná aneurysmata vznikají na podkladě fibrinoidní nekrózy. Mohou být postiženy všechny orgány. Mezi klinickými příznaky převládají bolesti břicha, průjem, nechutenství, slabost, únava, pokles tělesné hmotnosti o 4kg a více, hypertenze, periferní neuropatie, řídce infarkt myokardu a u mužů bolest varlat. Nervový systém postihují drobné encefalomalacie (14).

Syndrom Churg-Strauss neboli alergická angiitida a granulomatóza je charakterizován jako onemocnění malých cév s granulomatózním zánětem bohatým na eozinofily

v respiračním traktu. Jedná se o systémové onemocnění řady orgánů, které postihuje plíce, srdce, klouby, svaly, zažívací trakt, nervy a mozkové cévy. CSS se objevuje u pacientů s astmatem a častěji u mužů (2).

Wegenerova granulomatóza je forma vaskulitidy postihující granulomatózním zánětem zejména horní a dolní dýchací cesty a ledviny (glomerulonefritida). Dochází i k destrukci okolních tkání. Mezi časté klinické projevy zahrnujeme záněty plic, kašel, dušnost, slizniční ulcerace v oblasti nosu, nasopharyngu a patra. Často bývají postiženy i oči a to například exoftalmem, rohovkovými vředy, konjunktivitidou nebo episkleritidou (14).

Formou granulomatózní arteritidy postihující hlavně aortu včetně jejích větví je temporální arteritida. Nejvíce se vyskytuje u osob kolem padesátého roku a postihuje nejvíce spánkovou tepnu. Nejvíce frekventovanými projevy jsou bolesti hlavy s citlivostí temporální artérie. Objevují se i polykací obtíže a brnění jazyka. Nejobávanějším projevem je postižení očí. Nejprve se zhorší ostrost vidění a poté může dojít až k oslepnutí.

Takaysuova choroba je choroba postihující hlavně velké tepny zejména aortu a její větve a hlavní plicní tepnu s jejími větvemi. Zařazujeme ji do skupiny granulomatózních arteritid. Postihuje cévní stěny, v nichž se tvoří uzlíky. Postihuje hlavně ženy v mladším věku, u chlapců je méně častá. Nemocní mají oslabený nebo nehmatný puls na artérii, někdy se vyskytnou i oční příznaky (2).

4.10. Polymyozitida a dermatomyozitida

Polymyozitida a dermatomyozitida jsou neinfekční, zánětlivá onemocnění, která postihují především příčně pruhované svaly a kůži (dermatomyozitida). Častá jsou postižení kloubů, plic, gastrointestinálního traktu a srdce. Souhrnně je nazýváme myozitidy (18).

Zasaženy mohou být jak děti tak i dospělí, nejčastěji bývají zasaženy dospělé ženy. Existuje asociace těchto onemocnění se zhoubným nádorem, speciálně u dermatomyozitidy. Ve většině případů je poškozen příčně pruhovaný sval, ale také srdeční a hladké sval může být poškozen. Myozitidy musejí být rozpoznány od fybromyalgie a polymyalgie rheumatica (19).

Polymyozitida vede k oslabení a následnému chřadnutí svalů především na ruce a nohou. Postižený, pokud má zasaženo rameno, má velké potíže s pohybem ruky. Nejobávanější je oslabení svalů krku a hrdla, což způsobuje nemalé problémy při polykání a dýchání (2). V pokročilých případech se může objevit oropharyngeální dysfagie a „nosové mluvení“ (19).

Dermatomyozitida je multisystémové onemocnění, které je charakteristické načervenalou vyrážkou, nejčastěji na obličeji (hlavně v lokalitách kolem očí a na tvářích), na rukách (hlavně na kloubech prstů a loktech), na kolenou a na kotnících (2, 20). Tato vyrážka se může rozšířit při citlivosti na světlo i na krk a horní část hrudníku. Na ruce může dojít k rozšíření drážky nehtu a ke zdrsnění kůžičky (20).

Někdy výsev zasáhne oblasti nad kostními výběžky nebo nad šlachami. Vlasatou část hlavy mohou také postihnout zánětlivé změny a mohou vézt až k alopecii. Na prstech se vyskytují Gottronovy papuly (nad interfalangeálními klouby), zhrubění kůže či periunguální edémy. Sekundární kalcifikace se mohou vyskytnout u chronických lézí.

U polymyozitidy i dermatomyozitidy se může objevit kardiální postižení se změnami EKG, kardiomyopatií, perikarditidou nebo srdeční selhání. Pokud jsou postiženy respirační svaly, mohou nastat plicní komplikace. U 10% pacientů se rozvine intersticiální pneumonitida (21).

U některých nemocných se objevují ještě další symptomy, mezi které patří horečka, bolesti kloubů, svalová slabost, poruchy polykání a u dermatomyozitidy také změny na kůži. Svalová slabost postihuje symetricky proximální svalové skupiny končetin, krku a trupu, při kterých dochází k atrofii. Pacientům s postižením dolních končetin se velmi špatně chodí (především do schodů), chůze je kolébavá a velké problémy jim také činí vstávání ze židle. Také sportovní aktivity jim činí velké potíže. Pokud jsou zasaženy horní končetiny, největší problémy činí oblékání, česání a pohyby spojené se zvedáním rukou (2, 22).

Neoplazie se vyskytne až u 26% nemocných s dermatomyozitidou (23).

Prognózu zhoršují mimosvalová postižení hlavně srdce, plic a faryngálních svalů, vyšší věk, pozdní či nedostatečná léčba (21).

Laboratorní vyšetření by mělo zahrnovat testování svalových enzymů (kreatinfosfokináz, transamináz, laktodehydrogenáz a aldoláz) (22).

4.11. Etiopatogeneze systémových autoimunitních onemocnění

Příčina onemocnění je doposud neznámá. Za rozvoj choroby pravděpodobně zodpovídají autoimunitní projevy organismů. Vznik onemocnění ovlivňují tyto faktory: věk, genetická dispozice, hormonální vlivy, abnormality v imunitní regulaci, infekce, toxické látky, chemikálie či léky.

Genetická predispozice je polygenní, což znamená, že na vnímavosti k chorobě se podílí soubor několika genů. Nejčastěji se spojuje s geny HLA systému.

Hormonální vlivy mají převahu na přítomnost těchto onemocnění hlavně u žen, ale po věku menopauzy se vyrovnává frekvence onemocnění u mužů i žen.

Změny v imunitních reakcích se mohou projevit celým souborem abnormalit, tj. prodloužením přežívání imunitních buněk, ztrátou tolerance, nedostatečnou tlumivou schopností a převahou tvorby prozánětlivých cytokinů. Některé viry a bakteriální součásti mohou spustit stimulaci imunitního systému buď svým globálním působením nebo podobností s vlastními molekulami. Jako příklad mohou být případy onemocnění vyvolané toxiny či léky.

Podstatnou roli v patogenezi hrají různé druhy autoprotilátek jako jsou (2):

- protilátky proti krevním buňkám
- antiendoteliální protilátky
- protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů
- antifosfolipidové protilátky
- revmatoidní faktory
- antinukleární protilátky

4.11.1. Autoprotilátky

Autoprotilátka je buněčný produkt obranného systému v těle (bílé krvinky), který působí proti složkám vlastního organismu. Systémová autoimunitní onemocnění se dají diferenciatně laboratorně diagnostikovat podle přítomnosti určitých protilátek.

Antinukleární protilátky jsou protilátky proti orgánově nespecifickým buněčným antigenům, které jsou lokalizovány nejvíce v jádře. Jejich klinickým významem je screening systémových chorob. Jsou detekovány na kryostatových řezech Hep-2 buněk. Hodnotí se titr protilátek. Byly prokázány u nemocných se systémovým lupusem erythematodes, Sjögrenovým syndromem, polymyozitidou a dermatomyozitidou, se smíšenými chorobami pojiva a systémovou sklerodermií. Ovšem ve vyšším věku lze slabou pozitivitu zjistit u 10-25% zdravé populace. Detekce antinukleárních protilátek se provádí především nepřímou imunofluorescencí a pomocí velmi citlivé metody ELISA.

Anti-ds-DNA jsou protilátky proti dvouvláknové DNA. Jsou vysoce specifické pro aktivní neléčený systémový lupus erythematodes (asi 60-70% případů). Můžeme je nalézt i v průběhu léčeného SLE. Detekce ds-DNA protilátek se provádí nejčastěji nepřímou imunofluorescencí a metodou ELISA.

ENA protilátky jsou protilátky proti extrahovatelnému nukleárnímu antigenu. Jedná se o skupinu jaderných proteinů. Dají se rozpustit v pufovaném fyziologickém roztoku. Pro jejich detekci se využívá protisměrná imuno elektroforéza. Klinicky lze takto diagnostikovat některé vzácnější kolagenózy a obtížně zařaditelné případy. Dále se ENA typizuje na Sm typický pro systémový lupus erythematoses, SS-A a SS-B typické pro SLE a Sjögrenův syndrom, Jo-1 objevující se u dermatomyozitid a polymyozitid, Scl-70 u systémové sklerodermie, U1RNP u smíšených chorob pojiva a PM-1 u overlap syndromu.

Při stanovení revmatoidního faktoru se zjišťuje přítomnost antiimunoglobulinových protilátek (IgG, IgA a IgM). Vyskytuje se především u revmatoidní artritidy, ale jeho přítomnost není vyloučena ani u systémového lupusu erythematoses a Sjögrenova syndromu. Může se vyskytnout i u chronických infekcí a nádorových onemocnění. Po 65. roce se pozitivita objeví až u 20% zdravé populace. Existuje zvláštní skupina, kterou tvoří tzv. „skrytý“ revmatoidní faktor vyvázaný v imunokomplexech (jeví se jako negativní). Nejčastěji se pro zjištění revmatoidního faktoru používá latexový fixační test (také jím lze prokázat „skrytý“ RF). Metoda ELISA určuje imunoglobulinové izotypy RF (II).

Hlavně u RA se vyskytují protilátky proti citrulinovaným peptidům. Jsou převážně třídy IgG a vykazují více než 90% specifitu pro RA. Jsou namířené proti proteinům a peptidům, které obsahují aminokyselinu citrulin. Mezi citrulin reaktivní autoprottilátky asociované s RA patří: antikeratinové protilátky (namířené proti citrulinovanému filagrinu), antiperinukleární faktor, protilátky proti citrulinovanému vimentinu a protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (anti-CCP) (24).

Screeningově imunofluorescenčním testem se vyšetřují ANCA. Při pozitivitě imunofluorescenčního testu se protilátky proti jednotlivým antigenům potvrzují ELISA testem. ANCA jsou protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů. ANCA mají dva typy dílčích antigenů. Protilátky proti myeloperoxidáze (p-ANCA) a proteináze-3 (c-ANCA), které se vyskytují u jednotlivých onemocnění. Typ c-ANCA je přítomen u Wegenerovy granulomatózy a mikroskopické polyarteritidy, typ p u různých vaskulitid a nespecifických střevních zánětů.

Cílovou strukturu protilátek proti histonům (antihistonové) tvoří histony (malé jaderné proteiny bazického charakteru). Jejich výskyt lze poměrně často zaznamenat u SLE a systémové sklerodermie.

Antifosfolipidové protilátky jsou protilátky proti negativně nabitým fosfolipidům. Patří sem antikardiolipinové protilátky, protilátky proti β -2-glykoproteinu I, lupus antikoagulant protilátky a protilátky proti fosfatidylserinu a fosfatidylinositolu (vyšetřují se

ELISA testem ve třídě IgG a IgM). Antikardiolipinové protilátky a protilátky proti β -2-glykoproteinu I jsou nacházeny u SLE a vyšetřují se ELISA testem ve třídách IgA, IgM a IgG. Pozitivita ACLA se ale může někdy vyskytnout přechodně i u infekční mononukleózy.

Anti-C1q protilátky jsou nejčastější protilátky proti komplementovému systému u SLE.

C3 nefritický faktor je autoproti látka prokazatelná u osob s membranoproliferativní glomerulonefritidou (II).

4.11.2. HLA geny (human leukocyte antigens)

Autoimunita je stav, při kterém složka autoimunitního systému reaguje na struktury organismu vlastní a ty tím poškozují. Jde například o inzulín-dependentní diabetes mellitus, revmatoidní artritidu, roztroušenou sklerózu, systémový lupus erythematosus, ankylozující spondylitidu a Bechtěrevovu chorobu.

Autoimunitní onemocnění postihují více než 5% obyvatel. Nejnovější studie poukazují na spojení nemocí s HLA antigeny 2. třídy, což přispívá k pochopení mechanismu vzniku onemocnění. Důležitým krokem k vysvětlení závislosti HLA s nemocemi je objev základní funkce HLA molekul, které T-buňkám předkládají peptidové fragmenty intracelulárních a extracelulárních antigenů imunitního systému. Takto fungují HLA antigeny jako elementy, které T-buňky jsou schopny „vidět“ i s fragmenty cizích i vlastních antigenů (25).

HLA antigeny jsou kódovány skupinou genů patřících k major histocompatibility komplexu – MHC (hlavní komplex tkáňové slučitelnosti). MHC glykoproteiny I. třídy se skládají z α řetězce o molekulární hmotnosti 44kDa a β -2-mikroglobulinu o molekulární hmotnosti 12kDa. Jsou prezentovány na buněčném povrchu většiny somatických buněk, kromě červených krvinek. Funkce těchto molekul je navázání specifických peptidů vytvořených cytoplasmatickými proteiny při proteolýze. CD8 koreceptory pomáhají vázat komplexy MHC glykoproteinů I. třídy (26). Geny HLA jsou umístěny na krátkém raménku chromozomu šest. Je šest hlavních HLA lokusů a to A, B, C, DR, DQ a DP. HLA antigeny (glykoproteiny se shodnou strukturou, ale lišící se sekvencemi aminokyselin) kódují geny v těchto lokusech.

HLA antigeny jsou rozděleny podle funkce a struktury na dvě základní skupiny – 1. a 2. třídu. V jaderných buňkách se vyskytují antigeny 1. třídy (HLA-A, HLA-B, HLA-C), antigeny 2. třídy (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) jsou exprimovány na antigen-prezentujících

buňkách, kterými jsou mikrofágy, dendritické buňky, B-buňky, aktivované T-buňky a epitelální buňky v thymu.

Geny, které kódují HLA jsou velmi polymorfní. Varianty genů se nazývají alely. Existuje přes 250 alelních variant HLA-B, více než 200 variant HLA-DRB1 a 120 alel HLA-A. HLA antigeny se skládají ze dvou polypeptidových řetězců (a, b). Antigeny 1. třídy jsou složeny z polymorfního řetězce α a nepolymorfního β -2-mikroglobulinu, zatímco oba řetězce antigenů 2. třídy jsou kódovány geny z oblasti HLA regionu.

Sérologická typizace určí antigeny pomocí typizačních sér na povrchu lymfocytů. Typizace DNA metodikou určí varianty genů definující daný antigen.

Geny HLA se dědí jako haplotyp. Určité kombinace alel se dědí jako haplotyp, tedy společně a frekvence jejich rekombinace je nízká. Je nutné rozlišit, zda je nemoc spojena s danou alelou nebo s úzce s ní spojenou alelou. Termín penetrance označuje stupeň klinické exprese určitého genu. Pokud je gen popsán jako 90% penetrantní, je 90% pravděpodobnost, že jedinec mající tuto alelu bude nemocný (25).

4.12. Diferenciální laboratorní diagnostika systémových autoimunitních onemocnění

4.12.1. Diagnostika revmatoidní artritidy

Narušení imunitní odpovědi je základem patogeneze revmatoidní artritidy. T a B-lymfocyty zprostředkovávají imunitní odpověď a sehrávají důležitou roli v patogenezi onemocnění. Předpokládá se, že významné postavení při vzniku RA mají rezidentní buňky synovie (synoviocyty) podobné fibroblastům. Jsou aktivovány cytokiny mikrofágů a lymfocytů. To způsobí zvýšenou tvorbu enzymů degradujících matrix kloubního aparátu. RA synoviální fibroblasty jsou tedy aktivní účastníci podílející se na destrukci kloubu během patogeneze revmatoidní artritidy (27).

Diferenciální laboratorní diagnostika musí rozeznat revmatoidní artritidu od ostatních druhů artritid (hlavně od asymetrické oligoartritis a předcházejícího infektu), což bývá složité a po určitou dobu onemocnění i nemožné. Typické pro onemocnění v aktivní fázi je zvýšená až velmi vysoká sedimentace, zvýšený až vysoký titr CRP, trombocytóza, anémie a pozitivita revmatoidního faktoru.

Postup diagnostiky (9):

- anamnéza se zaměřením na revmatologickou symptomatologii

- fyzikální interní vyšetření s pečlivým vyšetřením všech kloubů
- laboratorní vyšetření: jednak všeobecné; jednak specificky zaměřené- FW, CRP, hemogram, přítomnost RF (revmatoidní faktor), a to latexovým fixačním testem, ELISA metodou nebo nefelometricky či turbidimetricky, stanovení hladin anti-CCP protilátek
- RTG vyšetření kloubů
- cytologické, mikrobiologické a imunologické (na přítomnost RF a dalších autoprotilátek) vyšetření kloubního punktátu (je-li dostupný).

Revmatoidní faktor se vyskytuje až u 75% osob s revmatoidní artritidou. RF jsou imunoglobuliny, které mají vlastnost se specificky vázat na Fc fragment IgG. RF nacházející se v séru se nejlépe vážou k podtřídám IgG1, IgG2 a IgG4. S podtřídou IgG3 nejlépe reagují revmatoidní faktory nacházející se lokálně v kloubním výpotku. S aktivitou artritidy a rozsahem kloubního poškození dobře koreluje množství RF v séru.

RF není specifický jen pro revmatoidní artritidu, ale vyskytuje se i u systémového lupusu erythematodes (30%), Sjögrenova syndromu (90%), systémové sklerodermie či polymyozitidy. Může být také přítomen u pacientů s infekčními procesy nebo chronickými zánětlivými stavy (syfilis, tuberkulóza, aktivní hepatitida atd.) (III).

Při vývoji revmatoidní artritidy mají v současné době největší význam anti-CCP protilátky. Citrulinovaná může být celá řada proteinů (např. vimentin, fibrin, filagrin, kolagen). Proteinem synoviální tkáň je vimentin, který je exprimován na povrchu apoptotických buněk a citrulinován mikrofágy v zánětlivém prostředí, kam je uvolněn. Delší dobu je také známa spojitost některých genů HLA systému se závažností revmatoidní artritidy (28).

4.12.2. Diagnostika systémového lupusu erythematodes

U pacientů se SLE dochází k produkci velkého množství protilátek reagujících s epitopy řady jaderných, cytoplazmatických i povrchových antigenů. Je několik možných faktorů predisponujících k chorobě: porušená clearance imunitních komplexů a jejich zvýšená depozice v tkáních, genetické faktory zvyšující protilátkovou imunitu, defektní imunoregulace a exogenní agens zvyšující protilátkovou imunitu, zejména infekční (virové či bakteriální). Protilátková produkce může být vyvolána antigenem a může být závislá na T-lymfocytech. SLE je na druhé straně charakterizován polyklonální aktivací B-lymfocytů, jejichž repertoár

se posunuje směrem ke tvorbě autoprotilátek imunoglobulinů třídy G a A, vzestup jejich tvorby koreluje s projevy aktivity onemocnění. Dalším patogenetickým činitelem je vliv zvýšené hladiny estrogenů a jejich metabolitů (29).

Typickým rysem SLE je častá přítomnost několika autoprotilátek najednou. Pro SLE jsou důležité především protilátky proti dvouvláknové DNA – dsDNA, které jsou diagnosticky specifické. Anti-DNA protilátky tvoří heterogenní skupinu namířenou proti různým antigenním místům DNA (30, 31). Rozeznáváme několik skupin protilátek proti DNA. Vysoké hladiny anti-nDNA protilátek (nativní DNA) jsou asociovány především se SLE. Najdou se u většiny těchto nemocných s aktivním onemocněním. Byly poprvé popsány několika skupinami už v roce 1957 a brzy byla pozorována pozitivní korelace mezi těmito protilátkami a přítomností nefritidy u SLE (32). Protilátky proti ssDNA (jednořetězcové DNA) jsou méně specifické a najdeme je vedle SLE i u různých jiných autoimunitních a infekčních nemocí (např. u infekční mononukleózy, aktivní hepatitidy, RA a SS). Anti-nDNA protilátky se zcela vzácně najdou u některých dalších onemocnění – např. v rodinách nemocných se schizofrenií (33).

Jednorázové stanovení anti-nDNA protilátek je sice vysoce diagnostické, ale pro prognostické účely se doporučuje longitudinální sledování, přičemž ve většině případů stoupající titry anti-nDNA ohlašují vzplanutí choroby (34).

Antihistonové protilátky se nacházejí asi u dvou třetin nemocných s aktivním onemocněním. Byly prokázány proti všem typům histonů: H1, H2A, H2B, H3 a H4 a také proti jejich komplexům. Můžeme je nalézt u dvou třetin nemocných se SLE, u pacientů s RA či juvenilní chronickou artritidou. Většina nemocných, kteří jsou léčeni prokainamidem, rozvine protilátkovou odpověď proti histonům, ale symptomatické onemocnění se objeví jen asi u 10-20% z nich, takže většina antihistonových protilátek je benigní a bližší zkoumání ukázalo, že antihistonové protilátky u symptomatických pacientů jsou především třídy IgM a namířeny jsou proti všem histonům. Naopak symptomatictí pacienti při užívání prokainamidu mají protilátky třídy IgG a ty jsou namířeny převážně proti komplexu H2A-H2B. Tyto protilátky mají i prognostický význam, protože byly pozorovány ještě před vznikem manifestního onemocnění (35).

V současné době probíhají ve světě studie, které se zabývají detekcí protilátek proti nukleozomům ve vztahu k aktivitě a orgánovému poškození u pacientů se SLE. Protilátky přímo proti nukleozomům byly poprvé popsány v roce 1957 v souvislosti se systémovým lupus erythematoses (SLE). V roce 1986 naznačil Hardin, že by nukleozomy mohly být významnými antigeny při tvorbě antinukleárních protilátek u pacientů se SLE. Až v roce 1995

byly správně popsány jako autoantigeny u systémových onemocnění. Nukleozomy se skládají hlavně z oktameru histonů (čtyři homo-dimery H2A, H2B, H3, H4), okolo nichž se dvakrát stáčí 146 bp DNA. Histon H1 interaguje s nukleozomy a spolu se spojenou DNA se připojují na sousední nukleozomy. Proto je struktura nukleozomu důležitá v pevné struktuře DNA v jádrech (36, 37).

Antinukleozomální protilátky reagují pouze s nukleozomy. Nemají žádnou, nebo jen malou aktivitu proti jednotlivým histonům nebo čisté DNA. Objevují se dříve než ostatní autoprottilátky u SLE a mají pravděpodobně významnou úlohu v patogenetickém mechanismu nefritidy. Komplex nukleozom - nukleozom specifická autoprottilátka se váže na heparansulfát bazální membrány glomerulů a působí zde poškození jednak jako uložený imunitní komplex a jednak umožňuje další vazbu anti-nDNA protilátek a vytvoření imunitních komplexů in situ (38). Nukleozomy se najdou v cirkulaci u pacientů se SLE a předpokládá se spojení s defektní apoptózou, která umožní změny na uvolňovaných nukleozomech, které se tím stanou snáze imunogenní (39). Půtová a spol. ve své studii zjišťovali frekvenci anti-Ncs (antinukleozomální) Ab, anti-dsDNA a antihistonových protilátek u nemocných se SLE, SCL, SS a kontrolním souborem. U pacientů se SLE byla frekvence positivity anti-Ncs Ab, anti-dsDNA a antihistonových protilátek 72,3%, 63% a 54% v porovnání s nemocnými se SCL a SS (17,9%, 8%, 5% a 7%, 7% a 0%). Pacienti s lupusovou nefritidou měli statisticky zvýšenou hladinu cirkulujících antinukleozomálních protilátek ve srovnání s kontrolami i ostatními vyšetřovanými skupinami). Tyto hodnoty také odpovídaly výsledkům publikovaných zahraničních studií. Ve shodě s literárními údaji byla zaznamenána vysoká prevalence anti-Ncs Ab u pacientů se SLE (72,3%) a srovnatelná prevalence anti-Ncs Ab u kontrolního souboru zdravých (6%) (40).

Autoprottilátky, které jsou namířeny proti jaderným antigenům, prokazujeme nepřímou imunofluorescencí (IF) na Hep-2 buňkách, přičemž jsou popisovány různé typy positivity (homogenní typ, jemně zrnitý, skvrnitý atd.). Výjimkou jsou některé případy (1-2%) nemocných s izolovanou pozitivitou anti-Ro protilátek, které mohou mít někdy ANA negativní a autoprottilátky se prokáží až jinou metodou nebo se neprokáží vůbec.

Dalším z důležitých cílů autoprottilátek u SLE je skupina malých jaderných ribonukleoproteinových částic. Patří sem anti-Sm protilátky, které jsou velmi specifické pro SLE, ale senzitivita vyšetření je poměrně malá (10-30%). Jsou častější při postižení CNS, nefritidě, plicním postižením a perikarditidě. Anti-Sm protilátky jsou téměř vždy doprovázeny anti-RNP protilátkami, což je dáno pravděpodobně výskytem příslušných antigenických epitopů na společných makromolekulárních strukturách. Sm a RNP jsou svou povahou

ribonukleoproteiny. Séra pacientů s protilátkami proti nim precipitují s malými jadernými ribonukleoproteinovými kyselinami (snRNA). V případě anti-RNP je to U1RNA, v případě anti-Sm ještě U2, U4, U5 a U6 RNA (U znamená, že se jedná o RNA bohaté na uridin).

Přítomnost anti-SSA/Ro a anti-SSB/La protilátek je klinicky významná, neboť zde existuje asociace s několika podtypy SLE: subakutní kožní lupus, neonatální lupus a SLE při C2 a C4 deficitu. Rovněž byla prokázána asociace anti-SSA/Ro s fotosenzitivní vyrážkou, pneumonií a renálními změnami. Přítomnost anti-SSA/Ro a anti-SSB/La v séru matky souvisí často s kongenitálními poruchami vodivého srdečního systému novorozenců. Protilátky proti ribozomálnímu RNP (anti-rRNP, anti-P protein) jsou rovněž specifické pro SLE (10-40%). Jejich výskyt stoupá u aktivního onemocnění a opakovaně se uvádí jejich asociace s CNS postižením. P protein je antigen složený ze tří ribozomálních fosfoproteinů P0 (38kDa), P1 (19kDa) a P2 (17kDa), obsažených v přibližně 80 proteinech, z nichž se skládá ribozom. Tyto fosfoproteiny hrají rozhodující roli při iniciaci, translokaci a terminaci ribozomálních polypeptidů a jsou potřebné pro syntézu proteinů a GTPázovou aktivitu (2, 41, 42, 43, 44, 45, 46).

U pacientů se SLE můžeme najít také další pro SLE specifickou protilátku – proti PCNA (cyklin) antigenu. Jde o protein o molekulové hmotnosti 36 kDa, nacházející se v proliferujících buňkách, který má vztah k DNA polymeráze, asistující při replikaci a opravách DNA. Exprese antigenu roste v pozdní G a v S fázi buněčného cyklu. Anti PCNA protilátky mají vztah k přítomnosti glomerulonefritid a lymfoproliferativních poruch (46).

V menším množství můžeme najít i anti-Ku protilátky. Anti-Ku je heterodimer složený z podjednotek p80 a p70, které se vážou na DNA a předpokládá se jejich úloha při replikaci a opravách DNA (47). Dále můžeme najít nejrůznější protilátky proti složkám buněčné matrix a organelám. Dalšími autoprottilátkami jsou protilátky proti různým buňkám těla, např. antileukocytární, antiendoteliální, antineuronální, antilymfocytární, antierytrocytární, antitrombocytární a protilátky proti stresovým proteinům HSP 65 a HSP 90 (48).

4.12.3. Diagnostika systémové sklerodermie

Systémová sklerodermie je onemocnění pojivové tkáně projevující se ztlustěním a sklerotizací kůže s různým rozsahem a také postihuje řadu viscerálních orgánů. Dochází k fibrotickým a sklerotickým změnám ve stěnách cév.

Diagnóza se určuje na základě biopsie kůže a důkazem přítomnosti protilátek. Krevním obrazem se zjistí většinou úbytek červených krvinek. G-globuliny jsou zvýšené. Jsou také přítomny revmatoidní faktory a kryoglobuliny a to až u 30-50%. U 90% nemocných se diagnostikují antinukleární autoprotilátky. Přítomnost ANA protilátek (antinuclear antibody) někdy, ale ne vždy, signalizuje SCL nebo SLE. Velmi specifický pro systémovou sklerodermii je nálezní anti-Scl-70 protilátek. U formy s kožním postižením jsou přítomny anticentromérové protilátky. Menší procento pacientů prokazuje též přítomnost antifibrilarinových protilátek a anti-RNA polymerázových protilátek I-III (RNAP-I, RNAP-II, RNAP-III). Lze nalézt ještě další protilátky, ale již s menší frekvencí.

Někdy se využívá i kapilární mikroskopie, při které se pomocí světelného mikroskopu posuzuje průběh kapilár v nehtovém lůžku (14).

4.12.4. Diagnostika vaskulitid

Mikroskopická polyangiitida je typická přítomností ANCA protilátek, které se určují nepřímou fluorescencí. Perinukleární fluorescencí jsou charakterizovány p-ANCA a c-ANCA jsou charakterizovány granulární cytoplazmatickou fluorescencí.

U polyarteritis nodosy je zvýšena hladina CRP a až u 50% nemocných lze prokázat přítomnost HBsAg, což je povrchový antigen hepatitidy B. ANCA protilátky jsou přítomny, ale jen jako typ p-ANCA.

V krevním obraze se syndrom Churg-Strauss projeví především vysokou eozinofilií. U některých pacientů se také dají zjistit vysoké hladiny IgE a p-ANCA. Také biopsie postižených orgánů může přispět k utvrzení diagnózy.

Typickým laboratorním příznakem Wegenerovy granulomatózy je přítomnost c-ANCA někdy mohou být prokazatelné i p-ANCA (asi u 10% pacientů). Dále se v laboratorním nálezu zjišťuje anémie, leukocytóza i trombocytóza. Zpravidla je vyšší hladina C-reaktivního proteinu a hypergamaglobulinemie. Potvrdit diagnózu lze také histologickým vyšetřením odebrané tkáně (provedením biopsie) postiženého orgánu. Pokud vyšetřujeme postiženou tkáň mikroskopicky, můžeme pozorovat nahromadění zánětlivých buněk (tzv. granulomy).

Temporální arteritida se vyznačuje nápadně vysokou hodnotou sedimentace erytrocytů a abnormální biopsií (granulomatózní zánět, obvykle s mnohojadernými obrovskými buňkami). Biopsii temporální arterie se hodí provést po padesátce u každého případu i bez bolestivosti kůže dané oblasti (14).

4.12.5. Diagnostika polymyozitidy a dermatomyozitidy

Protilátky proti buněčným antigenům, cytoplazmatickým nebo jaderným má v séru přítomno poměrně velké procento nemocných s PM a DM (60 – 80%). Právě přítomnost těchto protilátek v poslední době umožnila lépe definovat podskupiny nemocných s podobnými klinickými projevy a zjemnila diferenciální diagnostiku těchto onemocnění. Autoprotilátky se rozdělují do tří skupin: 1. pro myozitidu specifické autoprotilátky (MSA), 2. autoprotilátky častěji asociované s myozitidou (MAA) a 3. ostatní protilátky vyskytující se u myozitidy. Heterogenní skupinu protilátek tvoří pro myozitidu specifické protilátky (MSA), každá z nich se vyskytuje jen u určitého procenta pacientů. Jeden pacient má prakticky vždy jen jednu MSA a jen někdy se může kombinovat s některou, pro myozitidu nespecifickou protilátkou. MSA se mohou rozdělovat na podkladě antigenu, proti kterému jsou namířeny (49).

Nejčastějšími MSA jsou antisyntetázové autoprotilátky namířené proti aminoacyl-tRNA syntetázám, což jsou enzymy katalyzující vazbu určité aminokyseliny na její příslušnou transferovou ribonukleovou kyselinu (tRNA). Takto navázaná aminokyselina je pak pomocí specifické tRNA, jejíž antikodón je komplementární k příslušnému kodónu na mRNA, inkorporována do správného místa tvořícího se proteinového řetězce. Byly popsány autoprotilátky proti pěti tRNA syntetázám z dvaceti, které se vyskytují v buňkách. Nejčastější takovou autoprotilátkou je anti-Jo-1, namířená proti histidyl-tRNA syntetáze. Méně časté jsou anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ a anti-OJ, které rozeznávají syntetázy pro threonin, alanin, glycin a izoleucin. Pro produkci těchto protilátek existuje silná dědičná dispozice, jelikož byla nalezena asociace s HLA antigeny. U pacientů s tímto typem protilátek hovoříme o antisyntetázovém syndromu (50).

Dalšími protilátkami, které se u nemocných vyskytují, jsou protilátky namířené proti nesyntetázovým cytoplazmatickým antigenům. Do této skupiny autoprotilátek patří autoprotilátky proti proteinům SRP (signal recognition particle). SRP se účastní translokace nově vytvořených proteinů do endoplazmatického retikula (ER). Tyto protilátky jsou klinicky spojeny s odlišným syndromem a nacházejí se u pacientů s PM, která má v tomto případě těžký průběh a často je rezistentní na běžnou terapii.

Poslední skupinou MSA jsou anti-Mi-2 protilátky, namířené proti několika jaderným proteinům neznámé funkce s hlavní komponentou 240 kDa proteinem. Byly nalezeny u 60% pacientů s DM (51).

Všechny pro myozitidu specifické protilátky je možné najít také u dětských forem PM/DM (52).

Skupina autoprotiilátek asociovaných s myozitidou, ne však výlučně, obsahuje některé ne zcela jasně definované autoprotiilátky. Protilátky proti antigenu o molekulové hmotnosti 56kDa nukleoproteinového komplexu izolovaného z jader buněk syrských křečků se najdou u většiny pacientů s myozitidami. Nejsou však úplně specifické, neboť jejich nižší hladiny mohou být nalezeny i u jiných systémových onemocnění, především u SLE (53). U nemocných byly prokázány také endoteliální protilátky a protilátky proti součástem svalů – myoglobinu a myozinu. Jejich přítomnost se mění s aktivitou choroby, nejsou však kompletně specifické pro tato onemocnění. Není vyloučeno, že k jejich tvorbě dochází sekundárně na základě předchozího svalového postižení (54).

Nejčastější z autoprotiilátek asociovaných s přechodnými syndromy zahrnujícími myozitidu jsou anti nRNP protilátky, především ty, které jsou namířeny proti antigenu o molekulové hmotnosti 70kDa. Jejich přítomnost patří mezi diagnostická kritéria pro smíšené onemocnění pojiva a Sharpův syndrom.

Anti-PM-Scl autoprotiilátky jsou asociovány s kombinovaným syndromem, který zahrnuje myozitidu a sklerodermii. Tyto protilátky jsou namířeny proti komplexu jedenácti proteinů neznámé funkce, z nichž nejčastěji jsou rozpoznávány polypeptidy o molekulové hmotnosti 100 a 70kDa. Nikdy se nevyskytují dohromady s jinými autoprotiilátkami typickými pro myozitidu nebo sklerodermii (55).

Dále se mohou vyskytovat u nemocných anti-Ku protilátky namířené pravděpodobně proti nějakému translačnímu faktoru. Klinický obraz nemocných s přítomností anti-Ku autoprotiilátek se podobá antisyntetázovému syndromu (50).

V. ZÁVĚR

Ve své bakalářské práci jsem se pokusila nastínit problematiku systémových autoimunitních onemocnění.

Systémová onemocnění jsou skupinou chronických onemocnění se zánětlivým postižením různých orgánů (především kůže, plic, ledvin, exokrinních žláz, srdce a cév) a s častou manifestací v oblasti muskuloskeletárního aparátu (kloubů, svalů, šlach). Jsou to invalidizující onemocnění, která mohou probíhat pod obrazem těžkého stavu s fatálním koncem. Pro tuto heterogenní skupinu chorob je charakteristická přítomnost různých druhů autoprotilátek, především proti jaderným antigenům (antinukleární, anti-dsDNA, protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům - ENA), ale i proti krevním buňkám (erytrocytům, leukocytům a trombocytům), a také plazmatickým bílkovinám (např. IgG, kardiolipinu), které se vyskytují u jednotlivých onemocnění s různou frekvencí a specificitou. Významným rysem je překrývání imunologických abnormalit a klinických projevů. Mají však některé specifické projevy, které umožňují jejich diagnostické zařazení. Jejich frekvence v populaci je vyšší než 3 % a postihují velmi často jedince v mladém věku. Pro tato onemocnění jsou užívána různá synonyma, jako například systémová onemocnění pojiva, systémová autoimunitní onemocnění, kolagenózy nebo systémová revmatická onemocnění.

Systémová zánětlivá onemocnění jsou spojena s orgánovým postižením různého stupně. Pokud nejsou dostatečně léčena, mají progresivní vývoj s vážnými funkčními následky. Mohou probíhat pod obrazem těžkého celkového onemocnění s fatálním koncem. Symptomatologie nespecifických projevů zánětu se kombinuje s klinickými příznaky a laboratorním obrazem charakteristického postižení orgánů nebo systémů. Již na podkladě základního vyšetření a běžné anamnézy může být podezření na některé z definovaných chorobných jednotek. Včasná diagnostika a zahájení léčby omezí progresi a zlepšuje prognózu nemocných. Důležité je, aby byl pacient vyšetřen na specializovaném pracovišti již v počátku onemocnění. V poslední době došlo k vývoji nových diagnostických a prognostických ukazatelů a k rozšíření možností objektivního posouzení aktivity onemocnění, rychlosti jeho progresu a odpovědi na léčbu. Zároveň se rozšířily terapeutické možnosti o nové postupy, které jsou účinné u podstatné části nemocných rezistentních na dosud dostupnou léčbu a které podstatně zlepšují kvalitu života nemocných.

VI. SEZNAM LITERATURY

6.1. Citace

1. **Hořejší, V., Bartůňková, J.:** Základy imunologie, Praha, 2002: 279s.
2. **Vencovský, J.:** Autoimunitní systémová onemocnění, Praha 1998: 146s.
3. **Rovenský, J., Pavelka, K. a spol.:** Klinická reumatológia, Bratislava 2000.
4. **Buc, M.:** Autoimunita I. Imunopatogenetické mechanizmy autoimunitních procesov, Čes. Revmat., 1996, č.1: s. 3-10.
5. **Tlaskalová, H.:** Autoimunita V: Současná imunologie, Praha 1993: s.134-192.
6. **Tan E. M.:** Antinuclear antibodies: Diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology, Adv. Immunol., 44, 1989: s. 93-151.
7. **Mühlen C. A., Tan E. M.:** Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. Sem. Arthr. Rheum., 24/5, 1995: s. 323-358.
8. **Wagner,U., Kaltenhauser,S., Sauer, H. a spol.:** HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis, Arthritis. Rheum. 1997,č. 40: s. 341-351.
9. **Hrba J.:** Revmatoidní artritida, Ústí nad Labem 2002, (cit. 26. dubna 2007).
Dostupné na: <http://www.cls.cz/dp>
10. **Mac Gregor, A.J., Bamber,S., Carthy, D., Vencovský, J.:** Heterogeneity of disease phenotype in monozygotic twins concordant for rheumatoid arthritis. B.r J. Rheumatol., 34, 1995: s. 215-220.
11. **Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S.:** Cellular and molecular immunology. W.B. Saunders Company, 1997.
12. **Singal, D.P., Li, J., Lei, K.:** Genetics of rheumatoid arthritis (RA): two separate regions in the major histokompatibility complex to susceptibility to RA. Immunol., Petera, 69, 1999: s. 301-306.
13. **Rowley, M.J., Stockman, A., Brand, A.C.:** The effect of HLA-DRB1 disease susceptibility markers on the expression of RA. Scand. J. Rheumatol. 26, 1997: s. 448-455.
14. **Dostál C.:** Systémová revmatická onemocnění, Praha 2001, (cit. 20. dubna 2007).
Dostupné na: <http://www.prakticka-medicina.cz>
15. **Haustein U.:** Systemic sclerosis. Dermatology online journal, Germany 2002, (cit. 26.

dubna 2007). Dostupné na:

<http://dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/scleroderma/haustein.html>

16. **Blahoš J., Zamrazil V.:** Endokrinologie – interdisciplinární obor, Praha 2006: s. 165-178.
17. **Maureen D. Mayes:** The Scleroderma Book: A Guide for Patients and Families, Oxford University Press US 1999: s. 6.
18. **Theodosakis J., Adderly B., Fox B.:** Léčení artritidy, 1997: s. 137-151.
19. **R. Ferrari, P. J. Maddison:** Rheumatology Guidebook: A Step-by-step Guide to Diagnosis and Treatment, Informa Health Care 1996: s. 163.
20. **R. J. G. Rycroft, Start J. Robertson:** Color Handbook of Dermatology, Thieme 2003: s. 102.
21. **Lukáš Z.:** Česká revmatologie – číslo 3/září, Dysimunní myopatie, Praha 2005: s. 91-95.
22. **Donald M. Perkin, James D. Shift:** Pediatric Hospital Medicine: Textbook of Inpatient Management, Lippincott Williams & Wilkins 2007: s. 416.
23. **Faustmannová O.:** Dermatomyositis, Brno 2002, (cit. 22. března 2007).
Dostupné na: <http://www.solen.cz>
24. **Jozef Rovenský a kolektiv:** Revmatologický výkladový slovník, Praha 2006: s. 204-205.
25. **Slavčev A.:** Hlavní histokompatibilní komplex u člověka a autoimunitní onemocnění, Praha 2002, (cit. 11. srpna 2007).
Dostupné na: <http://bechtereve.webpark.cz/win/hla-b27.html>
26. **Larry W. Moreland:** Rheumatology and Immunology Therapy: A to Z Essentials, Springer 2004: s. 71.
27. **Šenolt L.:** Česká revmatologie – supplementum 1/září, Synoviální fibroblasty, Praha 2006: s. 20.
28. **Mann H., Bečvář R., Forejtová Š., Šenolt L. a kolektiv:** Česká revmatologie – číslo 4/prosinec, Zpráva z kongresu EULAR, Praha 2006: s. 176-178.
29. **Steinberg A. D.:** Mechanismy porušené imunitní reakce. V: Stites, D.P., Terr, A.I.: Základní a klinická imunologie. Victoria publishing Praha 1994: s. 393-397.
30. **Krishna P., Fritzler M. J., Van de Sande J. J.:** Interactions of anti-DNA antibodies to DNA. Int. Rev. Immunol., 5, 1989: s. 79-9.
31. **Koffer D., Angelo V., Kukel H. C.:** Polynucleotide immune complexes in serum and glomeruli of patients with systemic lupus erythematosus. Am. J. Pathol., 74, 1974: s. 109.

32. **Sirota P., Firer M. A., Schild K. et al.:** Autoantibodies to DNA in multicase families with schizofrenia. *Biol. Psychiatry.*, 33, 1993: s. 450-455.
33. **Smeenk R., Brinkman K., Van den Brink H. et al.:** Autoantibodies to DNA in patients with systemic lupus erythematosus. Their role in the diagnosis, the follow – up and the pathogenesis of the disease. *Clin. Rheumatol.*, 9, 1990 (suppl): s. 100-110.
34. **Egner W.:** The use of laboratory tests in diagnosis of SLE. *J. Clin. Pathol.*, 53, 2000: s. 424-432.
35. **Tan E.M.:** Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv. Immunol.*, 44, 1989: s. 93-151.
36. **Isenberg D. A., Ehrenstein M. R, Longhurst C., Kalsi J. K.:** The origin, sequence structure, and consequences of developing anti-ds DNA antibodies . A human perspective. *Arthritis. Rheum.*, 37,1994: s. 169-180.
37. **Berden J. H. M. et al.:** Lupus nephritis: A nucleosome waste disposal defect? *J. Nephrol.*, 15, 2002: s. 1-10.
38. **Ghillani-Dalbin P., Amoura Z., Charuel J.L. et al.:** Testing for anti-nucleosome antibodies in daily practice: a monocentric evaluation in 1696 patients. *Lupus*, 12, 2003: s. 833-837.
39. **Amoura Z., Koutouzov S., Chabre H. et al.:** Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases. Antinucleosome antibodies of the IgG 3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.*, 43, 2000: s. 76-84.
40. **Půtová I., Dostál C., Bečvář R.:** Detekce anti-nukleozomálních protilátek metodou ELISA u pacientů s lupusem. Srovnávací analýza pomocí 3 komerčních souprav. *Česká revmatologie*, 13(1), 2005: s. 14-21.
41. **Dostál C., Vencovský J. a spol.:** Systémový lupus erythematosus. Medprint, Cheb 1997.
42. **Sinico R. A., Bollini B. et al.:** The use of laboratory tests in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus. *J. of Nephrology*, 15, 2002: s. 20-S27.
43. **Tan E. M.:** Meaning of autoantibodies in lupus-like syndromes. *Lupus*, 3, 1994: s. 483-485.
44. **Dostál C., Rovenský J., Lukáč J., Cebecauer L., Grebušková K.:** Systémový lupus erythematosus In: Pavelka K., Rovenský J. et al. *Klinická revmatologie*, Praha 2003: s. 235-260.

45. **Horák P., Heřmanová Z., Faltýnek L., Pospíšil Z., Ščudla V.:** Autoprotilátkový profil a aktivita choroby u nemocných se systémovým lupus erythematosus. *Vnitřní lékařství*, 43 (10), 1997: s. 639-644.
46. **McCarthy – Farid G. A.:** Proliferating cell nuclear antigen autoantibodies. V: Peter J. B., Shoenfeld Y.: *Autoantibodies*. Elsevier Netherlands, 1996: s. 651-654.
47. **Reeves W. H., Satoh M., Stojanov L., Wang J.:** Ku and Ki autoantibodies . V: Peter J. B., Shoenfeld Y.: *Autoantibodies*. Elsevier Netherlands, 1996: s. 449-455.
48. **Lahita R. G., Bradlo L., Fishman J., Kukel H. G.:** Estrogen metabolism in Systemic lupus erythematosus. Patients and family members. *Arthritis. Rheum.*, 25, 1982: s. 843-846.
49. **Vencovský J.:** Novinky v diagnostice a terapii polymyozitidy a dermatomyozitidy. V: Pavelka, K. a kol.: *Pokroky v reumatologii*, Alter Praha 1996.
50. **Maddison P. J.:** Aminoacyl-tRNA histidyl (Jo-1) synthetase autoantibodies. V: Peter J. B., Shoenfeld Y.: *Autoantibodies*. Elsevier Netherlands 1996: s.33-35.
51. **Targoff I. N., Reichlin M.:** The asociation between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthr. Rheum.*, 7, 1985: s. 796-803.
52. **Vencovský J., Jarošová K., Tomasová-Studýnková J., Cimburek Z., Lösterová M., Půtová I., Soukup T., Rexová P., Handlíček P.:** Polymyozitida a dermatomyozitida- projekt Národního registru revmatických chorob, *Čes. Revmatol.*, 2, 2002: s. 98-105.
53. **Arad-Dann H., Isenberg D., Ovadia E., Shoenfeld Y., Sperling J., Sperling R.:** Autoantibodies against a Nuclear 56 kDa Protein: a Marker for Inflammatory Musile Disease. *J. Autoimmun.*, 2, 1989: s. 877-888.
54. **Targoff I. N.:** Immune manifestation on inflammatory muscle disease. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 20, 1994: s. 857-880.
55. **Oddis C. V., Targoff I. N.:** PM-Scl autoantibodies. V: Peter J.B., Shoenfeld Y.: *Autoantibodies*. Elsevier Netherlands, 1996: s. 642-650.
56. **Hengstman G. J. D.:** *Myosotis specific autoantibodies, specifiky an clinical applications*, Hengstman Publishing, Bommel, The Netherlands, 2005.

6.2. Internetové zdroje

- I. http://www.medicinenet.com/rheumatoid_arthritis/article.htm, (cit. 20. srpna 2007).
- II. <http://www.imunol-usti.cz/>, (cit. 26. dubna 2007).
- III. <http://www.ifcor.cz/info.php?item=RF%20screening>, (cit. 20. března 2007).

VII. PŘÍLOHA

Tab. 1 Nejdůležitější autoprotilátky u SLE (2)

PROTILÁTKA	VÝSKYT
Proti intracelulárním antigenům	
Anti-dsDNA	40-90%
Anti-ssDNA	70-90%
Anti-nukleozomy	84-88%
Anti-histony	70%
Anti-Sm	10-30%
Anti-nRNP (U1-RNP)	30-40%
Anti-SSA/Ro	35-60%
Protilátka	
Anti-SSB/La	10-50%
Antiribozomální P protein (rRNP)	10-40%
Anti-Ku	20-40%
Anti-hnRNP A1	Asi 30%
Anti-hnRNP A2	23%
Proti buněčné membráně	
Antilymfocytární	Až 80-90%
Antierytrocytární	40%
Abtitrombocytární	205%
Antineuronální	90%
Antiendoteliální	0-88%
Proti sérovým komponentám	
Antifosfolipidové	10-30%
Anti-β2-glykoprotein I	?
Anti-IgG (revmatoidní faktory)	20-60%

Tab. 2 Nejčastější autoprotilátky u myozitid (upraveno dle 2 a 56)

PROTILÁTKA	VÝSKYT
Pro myozitidu specifické protilátky (MSA)	
Anti-Jo-1	30-35%
Anti-PL-7	3-5%
Anti-PL-12	3%
Anti-SRP	4-5%
Anti-Mi-2	5-12% (DM:15-35%)
S myozitidou asociované protilátky (MAA)	
Anti-PM-Scl	8-12% (PM/SSc přechod: 24%)
Anti-U1-snRNP	4-17% (MCTD:100%)
Anti-Ku	1-7% (PM/SSc přechod: 5-25%)
Ostatní protilátky	
Anti-Ro52	5-10% (Sjögrenův syndrom)
Anti-PMS1	7-8%
Tkáňově specifické protilátky	
Protilátky proti antigenům svalové tkáně a endotelovým buňkám	Nejsou diagnosticky významné