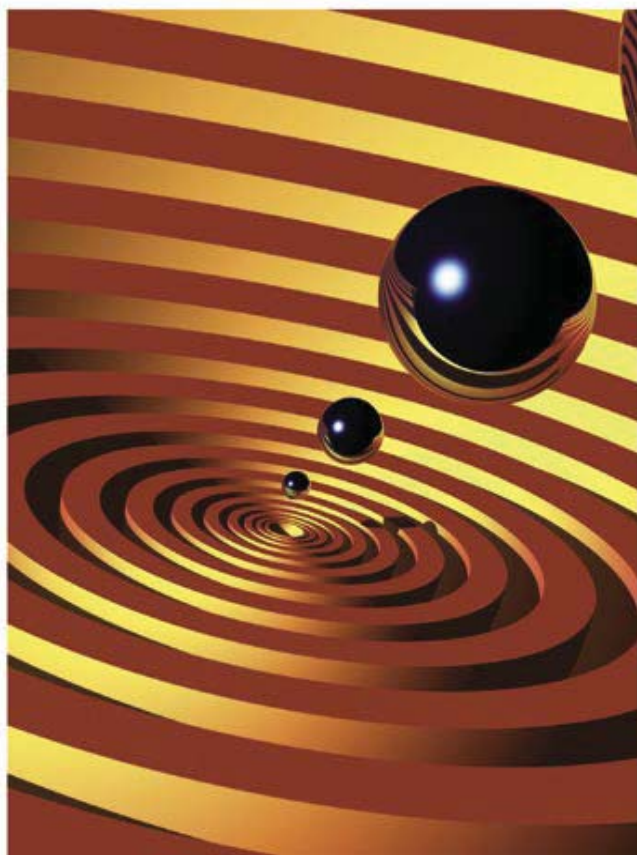


Yehuda Shoenfeld, Terezie Fučíková, Jiřina Bartůňková

AUTOIMUNITA

VNITŘNÍ NEPŘÍTEL



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

AUTOIMUNITA

Vnitřní nepřítel

Pořadatelka díla:

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

Autorský kolektiv:

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

Prof. MUDr. Terezie Fučíková, DrSc.

Prof. Yehuda Shoenfeld, MD, FRCP

Recenzenti:

Doc. RNDr. Ludmila Tučková, DrSc.

Prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2007

Obrázek 3 nakreslila Miloslava Krédlová.

Ostatní obrázky dodali autoři.

Cover Photo © isifa.com, 2007

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2973. publikaci

Odpovědný redaktor Jan Lomíček

Sazba a zlom Linda Marečková

Počet stran 88 + 8 stran barevné přílohy

1. vydání, Praha 2007

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

*Práce byla částečně podpořena výzkumnými záměry
VZ MSM 0021620812 a VZ MZČR 000064203.*

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2044-9 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6290-6 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Zkratky	7
Úvod	8
1 Imunitní systém a autoimunita	10
2 Historie autoimunitních chorob	14
3 Autoimunitní choroby a jejich klasifikace	19
4 Příčiny autoimunitních chorob	24
Dědičnost autoimunitních chorob	25
Poruchy imunitního systému jako příčina autoimunitních chorob	28
Hormony a autoimunitní choroby	32
Zevní spouštěcí faktory autoimunitních chorob	36
Chemické látky a léky jako induktory autoimunity	39
Psychika a autoimunita	44
Transplantace jako příčina autoimunitních chorob	44
Další vnější faktory jako příčina autoimunitních chorob	45
5 Průvodce jednotlivými autoimunitními chorobami	46
Systémový lupus erytematodes	46
Příznaky charakterizující lupus	47
Problémy s diagnózou lupusu	48
Kožní projevy SLE	49
Další příznaky lupusu	50
Lupus a těhotenství	51
Artritida u SLE	53
Poruchy krvetvorby u SLE	53
Léčba lupusu	53
Sjögrenův syndrom	54
Antifosfolipidový syndrom	55
Revmatoidní artritida	56
Dermatopolymyozitida	57
Systémová sklerodermie	57
Vaskulitidy	57
Wegenerova granulomatóza	59
Mikroskopická polyarteritida	59
Kožní leukocytplastická vaskulitida	60

Polyarteriitís nodosa (klasická)	60
Alergická granulomatózní angiitída (syndrom Churgův-Straussové)	60
Henochova-Schönleinova purpura	60
Kawasakiho choroba	60
Hortonova a Takayasuova arteriitída	61
Hypertyreóza	61
Hypotyreóza – Hashimotova tyreoiditída	62
Myasthenia gravis	62
Perniciózní anémie	63
Primární biliární cirhóza	64
Autoimunitní hepatitída	64
Autoimunitní diabetes (juvenilní diabetes, diabetes I. typu)	65
Autoimunitní onemocnění kůže	65
Roztroušená skleróza	66
Autoimunitní choroby krevního systému	66
Další autoimunitní choroby	67
6 Léčba autoimunitních chorob	69
Protizánětlivá a imunosupresivní léčba	69
Léčba intravenózními imunoglobuliny	74
Orální tolerance	75
Transplantace kmenových buněk krvetvorby	77
Ozáření (iradiace)	78
Plazmaferéza	78
Biologická léčba	79
Jednoduchá režimová opatření	79
Dieta a autoimunitní onemocnění	79
Alternativní medicína	80
Závěr	81
Literatura	83
Rejstřík	84

Zkratky

AIHA	autoimunitní hemolytická anémie
ANCA	autoprotilátky proti cytoplazmě neutrofilů (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
APS	antifosfolipidový syndrom
BM	bazální metabolismus
CMV	cytomegalovirus
CNS	centrální nervová soustava
CRP	C-reaktivní protein
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EBV	virus Ebsteina-Barrové
ENA	extrahovatelné nukleární antigeny
HLA	transplantační tkáňové antigeny (Human Leukocyte Antigens)
Ig	imunoglobulin
IgA	imunoglobulin A
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
ITP	idiopatická trombocytopenická purpura
IVF	in vitro fertilizace
IVIG	intravenózní imunoglobuliny
MHC	komplex transplantačních tkáňových antigenů (Major Histocompatibility Complex)
MPA	mikroskopická polyarteriitida
MRI	magnetická rezonance
NSAID	nesteroidní protizánětlivá léčiva
PAN	polyarteriitis nodosa
PBC	primární biliární cirhóza
RS	roztrošená skleróza
SLE	systémový lupus erytematodes
TG	tyreoglobulin
TNF	faktor způsobující nekrózu nádoru (Tumor Necrosis Factor)
TPO	tyroidální peroxidáza
UV záření	ultrafialové záření

Úvod

Choroby, které nazýváme autoimunitními, postihují přibližně 5–7 % obyvatel ve vyspělých zemích, a proto představují velký medicínský a společenský problém. Tato příručka přináší populárně naučnou formou stručný přehled o příčinách autoimunitních chorob, jejich charakteristiku a možnosti léčby.

Rozluštění lidského genomu a pokroky v technologiích molekulární biologie pomáhají vědcům objevit mechanismy, které vedou ke vzniku autoimunitních onemocnění. Výsledky výzkumu také přináší možnosti cílenější terapie, která znamená pro pacienty méně nežádoucích účinků než klasická imunosupresivní terapie.

Autoimunitní choroby vznikají na základě poruchy regulace imunitní reakce.

Imunitní systém můžeme přirovnat k armádě. Jeho hlavní funkcí je chránit organismus od cizích nepřátel přicházejících zvenčí, například proti virům, bakteriím, parazitům. Organismus však mohou ohrožovat i vnitřní nepřátelé. Tito nepřátelé jsou velmi zákešní, protože mohou unikat imunitnímu dozoru. Příkladem jsou rakovinné buňky, které se velmi rafinovaně dokáží skrýt před zraky imunitního systému. K některým buňkám nebo tkáním organismu se naopak může imunitní systém chovat tak, jako by byli nepřátelé. Pokud proti nim začne bojovat, vzniká autoimunitní onemocnění. Základní funkcí imunitního systému je tedy likvidace cizích nájezdníků.

Imunitní systém je totiž velmi sofistikovaný nástroj schopný rozlišovat mezi cizím (vnějším) a vlastním. Ale nejen to: dokáže identifikovat nebezpečí, ať již přichází zvenčí, nebo zevnitř. K tomuto rozlišování je imunitní systém vybaven několika mechanismy.

Autoimunitní choroby vznikají právě proto, že imunitní systém nedokáže správně rozlišit cizí a vlastní a nesprávně identifikuje nebezpečí – dochází k situaci, kdy systém považuje vlastní tkáně a orgány za vetřelce. V důsledku toho je napadán, což vede ke vzniku nejrůznějších chorob. Může napadnout buď jen jeden druh buněk, nebo celý orgán, anebo dokonce několik orgánových systémů najednou. Takto narušený imunitní systém pak nestihne vykonávat své základní funkce – obranu proti vnějším, eventuálně vnitřním nepřátelům. Výsledkem takové poruchy imunity je „vlastní branka“, útok sám na sebe.

Následující text je doplněným, rozšířeným a českým poměrům přizpůsobeným překladem knihy prof. Yehudy Shoefeldy *AUTOIMMUNE DISEASES THE ENEMY FROM WITHIN*. Překlada a úprav se ujaly na žádost prof. Shoefeldy přední odbornice na autoimunitní choroby, zakladatelka české klinické imunologie prof. Terezie Fučíková a její žákyně prof. Jiřina Bartůňková. Ponechán je charakter monografie jako popularizační knihy o tomto donedávna tajemném oboru medicíny, autoimunitě.

Je stručně vylíčena základní funkce imunitního systému i okolnosti, které vedou k tomu, proč se původně prospěšná obranná imunitní reakce zvrhne do sebe-poškozujícího zánětu. Ten pak může způsobit chronická invalidizující onemocnění, jakými některá autoimunitní onemocnění jsou. Upozorní navíc, že je mnohdy nevhodné posilovat „oslabenou imunitu“, která ve skutečnosti začíná selhávat právě opačným směrem – nepřiměřenými reakcemi.

Kniha uvádí i přehled jednotlivých zástupců široké plejády autoimunitních chorob, které navenek vypadají jako zcela odlišná onemocnění (např. roztroušená skleróza, cukrovka I. typu, revmatoidní artritida...), ale jejich patogeneze, a tudíž i léčba bývá velmi obdobná. Jak patogenezi, tak možnostem léčby autoimunitních chorob jsou věnovány samostatné kapitoly.

Publikace je doplněna několika souhrnnými tabulkami, barevnou přílohou s některými typickými klinickými příznaky autoimunitních chorob, rejstříkem a odkazy na další literaturu věnovanou této problematice, obvykle již více specializovanou na jednotlivé choroby.

Vzhledem k tomu, že jde o velmi mladou disciplínu medicíny, která prolíná všemi lékařskými obory, najde kniha své cílové čtenáře mezi praktickými lékaři i specialisty, zejména starší generace, kteří se o autoimunitních chorobách prakticky během svých studií neučili. Kniha může sloužit i jako poučný, přitom odlehčený studijní materiál pro studenty medicíny, ev. přírodních věd. Složitá problematika autoimunity je podána velmi jasně a srozumitelně, i když částečně zjednodušeně.

Popularizační charakter knihy přitáhne jistě i vzdělané pacienty, kteří autoimunitou trpí, zejména, pokud jim ji doporučí ošetřující lékař. Vzhledem k prevalenci autoimunitních chorob – asi 5 % populace, jde řádově o půl milionu osob v České republice.

Autoři doufají, že kniha splní svůj účel a najde si svůj okruh uspokojených čtenářů.

1 Imunitní systém a autoimunita

Imunitní systém je hlavním obranným systémem organismu proti infekcím. Podobně jako má armáda různé divize, například pozemní a vzdušné vojsko, má také imunitní systém své součásti. Obvykle se dělí do dvou skupin: protilátková imunita a buněčná imunita. Buněčná imunita je představována zejména lymfocyty T. To jsou nezávislí a hlavní vojáci obranných sil. Jsou to „tanky“ armády, neboť mohou rozpoznat cizí nepřátele, napadnout je a zničit. Lymfocyty útočí na vetřelce přímo nebo prostřednictvím jedovaných látek (cytokinů). To jsou velmi účinné substance, které ovlivňují řadu buněk těla vlastních i cizích.

Důležitou funkcí lymfocytů T je likvidovat viry. Viry jsou nejmenšími mikroorganismy schopnými vniknout do buněk napadeného organismu. Jejich životní cyklus je závislý na cyklu buňky, kterou napadají, neboť sami nejsou schopni se množit. Svoji genetickou informaci, tedy DNA nebo RNA, přidají k DNA hostitelské buňky a využijí všech jejích buněčných pochodů ke svému pomnožení. Nakonec dokážou zákeřně zabít tu buňku, která jim poskytla azyl a pomoc pro vlastní přežití.

Právě lymfocyty T umí rozpoznat buňku organismu, kterou infikovaly viry. Lymfocyt T virus zabije jen tak, že zlikviduje celou infikovanou buňku. Obdobným způsobem ničí lymfocyty T nádorové buňky. Nádorová buňka se od normální buňky liší některými povrchovými strukturami, které je lymfocyt T za normálních okolností schopen rozpoznat. Pokud je ovšem reaktivita imunitního systému narušena, může se stát, že nádorová buňka není správně rozpoznána jako škodlivá, imunitní systém ji nezničí a nádor může růst. Jakmile je nádorová masa příliš velká, nezlikviduje ji už ani normálně fungující imunitní systém. Dr. Steve Rosenberg, osobní lékař bývalého amerického prezidenta Ronalda Reagana, byl velkým průkopníkem myšlenky, že pomocí stimulace imunitního systému můžeme účinně bojovat proti nádorovým chorobám. V současné době se tzv. imunoterapií nádorových chorob zabývá celá řada výzkumných týmů po celém světě a některé postupy již pronikly i do klinické praxe.

Dosud jsme mluvili o jedné části imunitního systému, o buněčné imunitě. Druhou součástí je imunita humorální neboli protilátková. Tvoří ji lymfocyty B a jejich produkty, protilátky. Označení lymfocytů T a B je historicky odvozeno od orgánů, kde tyto lymfocyty vznikají. Lymfocyty B byly poprvé popsány u ptáků, kteří mají orgán zvaný Fabriciova burza. Zjistilo se, že právě v tomto orgánu vznikají lymfocyty produkující protilátky, proto se vžilo označení lymfocyty B (od slova burza). Burza je u ptáků součástí zažívacího ústrojí. U lidí tento orgán neexistuje a lymfocyty B se tvoří v kostní dřeni. Lymfocyty B rozpoznávají cizorodé antigeny většinou s pomocí lymfocytů T. Ty informují své partnery „B“ o tom, že se v organismu vyskytla nějaká infekce, zejména bakteriální. Velmi zjednodušeně lze říci, že pokud jde o infekci viry, důležitější úlohu v jejich likvidaci hrají lymfo-

cyty T, pokud jde o infekci bakteriální, převažuje role lymfocytů B. Oba buněčné typy pak společně bojují svými specifickými zbraněmi, aby nepřítele přemohly. Zbraněmi lymfocytů B jsou „střely“, protilátky zvané také imunoglobuliny. Jsou to bílkoviny struktury podobné písmenu Y. Horní rozdvojená část Y identifikuje bakterii nebo jinou cizorodou látku a naváže se na ni. Každá protilátka má v této oblasti jinou strukturu, a pozná tedy různé druhy mikroorganismů. Ty potom zapadnou do příslušné protilátky stejně, jako klíč do klíčové dírky.

Imunitní systém má jednu důležitou vlastnost podobnou nervovému systému, a tou je paměť. Pokud se znovu imunitní systém setká se stejným mikroorganizmem, zlikviduje jej mnohem rychleji a účinněji, protože má právě již zmíněnou imunologickou paměť.

V případě poruchy imunitního systému, která vede ke vzniku autoimunitního onemocnění, se mohou uplatňovat obě složky imunity: buněčná i protilátková. V případě poruchy buněčné imunity lymfocyty T napadají vlastní buňky, jako by byly infikovány virem, a ničí je. Příkladem takového onemocnění je autoimunitní diabetes mellitus (cukrovka I. typu, juvenilní diabetes). U této choroby jsou cílem útoku lymfocytů T Langerhansovy buňky ve slinivce břišní. Tyto buňky za normálních okolností produkují inzulin, tj. hormon, který pomáhá krevnímu cukru vstupovat do buněk a přinášet jim energii nutnou k jejich správné funkci. Bez inzulinu se cukr hromadí v krvi a vzniká cukrovka. Za destrukci Langerhansových buněk ve slinivce jsou zodpovědné právě lymfocyty T, které z dosud neznámých důvodů identifikují tyto buňky jako nepřátelské. V důsledku poškození Langerhansových buněk lymfocyty nemůže slinivka produkovat inzulin a vzniká cukrovka. Je to klasický příklad orgánově specifické autoimunitní choroby. Imunitní systém zlikviduje navždy Langerhansovy buňky a pacientům nezbyvá, než být doživotně závislí na přívodu inzulinu jako léčiva.

Jiný příklad choroby, kde se uplatňují lymfocyty T, je revmatoidní artritida. Tato choroba postihuje kolem 1–2 % populace. Lymfocyty T se dostávají do kloubů a ničí chrupavky. Kromě lymfocytů T se uplatňuje i celá řada dalších zánětlivých buněk a působků. Zánět chrupavky pak vede k zánětu celého kloubu, jeho otoku, bolestivosti a poruše hybnosti. Pokud se zánět neléčí, kloub ztuhne, zkostratí, vznikají deformace a kloub navždy ztratí svoji hybnost. Pacienti tak mohou skončit na vozíku. Onemocnění je tedy dalším příkladem, jak imunitní systém dokáže zničit vlastní tkáň, v tomto případě kloub. V USA je chorobou postiženo přibližně 6 000 000 lidí, v České republice přibližně 100 000. To jen podtrhuje závažnost problematiky autoimunitních chorob.

Druhý typ autoimunitních chorob je způsoben poruchou protilátkové imunity. V tomto případě lymfocyty B produkují protilátky zaměřené proti vlastním tkáním, tzv. autoprotilátky. Protilátky původně určené pro boj proti bakteriím a jiným mikrobům se tak stávají nástroji destrukce vlastních tkání. Jedním z příkladů autoimunitní choroby způsobené autoprotilátkami je idiopatická trombocytope-

nická purpura (ITP). Krev každého člověka obsahuje několik druhů buněk, mezi jinými krevní destičky – trombocyty. Normální koncentrace destiček v krvi je asi 200 000–300 000 v 1 μ l. Destičky se účastní procesu srážení krve při poranění, aby zabránily přílišnému krvácení. Nahromadí se v místě poranění a vytvoří trombus, tedy jakousi zátku, kterou zastaví další krvácení. Po některých virových onemocněních, při užívání některých léků a někdy ze zcela neznámých příčin se začne imunitní systém chovat k destičkám jako k cizím buňkám. Vytvoří proti nim protilátky (autoprotilátky) a ničí je. Autoprotilátka navázaná na destičku koluje v krevním oběhu, tím se dostane do sleziny a v ní je tento komplex zachycen a zlikvidován. Slezina tak funguje jako pohřebiště destiček. Výsledkem je pokles koncentrace krevních destiček a místo normálních 200 000 jich můžeme najít v krvi jen desetinu. Pacientovi se na kůži objeví drobné červené skvrnky, což jsou místa drobného krvácení do kůže, tzv. purpura. Purpura se může vyskytnout jak na kůži, tak i na sliznicích, např. i oční spojivce. Krvácení může postihnout i jiné sliznice, např. trávicího nebo vylučovacího ústrojí, což se pak projeví krvácením do moči, z nosu, z dásní při čištění zubů. Vážnou komplikací je pak vnitřní krvácení, které může být i smrtelné.

Autoimunitní choroby tedy dělit do dvou velkých skupin podle mechanismu poškození, a to poškození převážně buněčnými složkami imunity nebo převážně protilátkami. Podporu pro toto rozdělení můžeme najít i v morfologii, když v mikroskopu pozorujeme poškozenou tkáň odebranou při biopsii. Například u diabetu vidíme v okolí Langherhansových ostrůvků stovky lymfocytů. Podobně je tomu u revmatoidní artritidy, pokud technikou zvanou artroskopie odebere ortoped vzorek z kloubu, jsou vidět opět stovky lymfocytů, které ničí kloubní chrupavku. Konečným důsledkem takového zánětu je pak náhrada kloubní chrupavky jizevnatou tkání, která vede k nevratným deformacím a ztrátě funkce poškozeného kloubu.

Klasifikace autoimunitních chorob na choroby zprostředkované buněčnou imunitou (lymfocyty T) a humorálními složkami (lymfocyty B a protilátkami) má své oprávnění nejen z hlediska patogeneze, ale i z hlediska některých druhů terapie. Pokud je onemocnění způsobené cirkulujícími autoprotilátkami, je možné je odstranit filtrací krve, procesem zvaným plazmaferéza. Pacientova krev prochází kolonou, na níž se vychytají protilátkové komplexy. Pacientovi se pak vrátí očištěná krev (plazma) a nahradí se adekvátními roztoky. Jiná možnost léčby autoimunitních chorob zprostředkovaných protilátkami je podávání „zdravých“ protilátek, které vychytají ty škodlivé. Tato terapie spočívá v nitrožilním podávání protilátek neboli imunoglobulinů (IVIG).

Zmíněná klasifikace je také užitečná z hlediska diagnostického. Každé onemocnění je charakterizováno určitým spektrem autoprotilátek, které pomáhají při diagnostice. V některých případech je výskyt autoprotilátek až v 95 % specifický pro určitou chorobu. Neplatí to tak ale pro všechny, u jiných onemocnění je specifita mnohem nižší. I tak je stanovení autoprotilátek velmi užitečný diagnostický

nástroj. Detekci autoprotilátek se zabývají specializované imunologické laboratoře, neboť jde o vyšetření vyžadující určitou zkušenost. Stanovují se buď imunofluorescenční technikou, nebo technikami zvanými ELISA, ev. dalšími metodami. Ordinující lékař, ať je to internista, hematolog, revmatolog, klinický imunolog či jiný specialista, musí být obeznámen s problematikou autoprotilátek a jejich výpovědní hodnotou. Také léčba autoimunitních chorob patří do rukou příslušných specialistů.

V této kapitole jsme nastínili základní pohled na autoimunitní choroby jako na choroby z poruchy imunity, které vedou k poškození vlastních tkání. Výzkum posledních desetiletí vedl k poznání mnoha funkcí imunitního systému. Za objevy v oblasti imunologie bylo oceněno několik vědců Nobelovou cenou. Ti přispěli k vysvětlení jednotlivých funkcí imunitního systému, určili mechanismy, jak imunitní systém rozpoznává cizí a vlastní a co se stane, když mechanismy imunity selžou. Nositelé Nobelových cen také identifikovali receptory na imunitních buňkách. Tyto receptory fungují jako antény, které přijímají a vysílají signály důležité k rozlišení cizího a vlastního. Počátek třetího tisíciletí poskytuje vědcům díky pokročilým biotechnologiím možnost hledat účinné léky, kterými se dají cíleně zasáhnout určité molekuly, podílející se na vzniku nebo udržování patologických poškozujících imunitních reakcí.

Jak se imunitní systém vůbec naučí rozlišovat mezi vlastním a cizím? Imunitní systém je velmi složitý mechanismus. Místem vzniku imunitních buněk jsou lymfatické orgány. Jedním z nich je brzlík (tymus), žláza uložená na přední straně hrudníku za hrudní kostí. Právě v tymu probíhá výchova vznikajících lymfocytů T tak, aby byly schopny rozpoznat vlastní a cizí struktury. Složitými mechanismy, které jsou dosud objasněny jen zčásti, procházejí lymfocyty T několika kontrolními body. Ty lymfocyty, které rozpoznávají vlastní struktury, jsou ihned zničeny. Pouze ty lymfocyty, které vlastní struktury nepoznávají, nebo je poznávají jen částečně, mohou opustit tymus. Mechanismus je jednou z prevencí vzniku autoimunitních chorob. Tato výchova lymfocytů T probíhá již od dětství.

Procesy zvané tolerance byly objasněny teprve nedávno, i když jen částečně. Jejich selhání může vést k autoimunitním onemocněním. Reaktivita vůči vlastnímu ale nemusí být vždy patologická. Také normální lymfocyty jsou schopné rozpoznat vlastní struktury. Je to fyziologický mechanismus, kterým imunitní systém pomáhá očisťovat organismus od rozpadlých částí tkání, buněk nebo eliminovat poškozené buňky, které již ztratily svoji funkci. Toto je náplň práce tzv. přirozených autoprotilátek nebo fyziologických autoreaktivních lymfocytů. Vážou se na onen buněčný odpad a transportují jej do jater nebo sleziny. Rovnováha mezi fyziologickou a patologickou autoreaktivitou je ovšem velmi delikátní.

2 Historie autoimunitních chorob

Téměř po padesát let byla teorie autoimunity paralyzována částečně vinou Paula Ehrlicha, nositele Nobelovy ceny. Podařilo se mu svojí autoritou totiž přesvědčit vědecký svět, že autoimunita je něco nemyslitelného. Představa, že autoprotilátky jsou dokonce fyziologickou součástí našeho organismu, byla podle Ehrlicha zcela scestná; v roce 1900 napsal, že autoimunitní choroby nemohou prakticky existovat. Zde je citát z jeho článku: „Organismus obsahuje důmyslné nástroje, jimiž se brání proti účinku imunitní reakce, která se tak snadno aktivuje po jakémkoliv cizím podnětu. Výsledkem je, že se neprodukují žádné autotoxiny a nemohou tedy poškodit vlastní organismus. Výsledky našich pokusů potvrdily tuto hypotézu, takže jsme oprávněni tvrdit, že existuje „horror autotoxicus“ v našem organismu. Tyto ochranné nástroje jsou nesmírně důležité pro existenci jedince“. Ehrlich & Morgenorth (Berl. Klin. Wochensch., 1900, 37, 453 S.).

Paul Ehrlich byl vynikající vědec, který obdržel Nobelovu cenu za vývoj léku proti syfilis a za rozvoj koncepce autoimunity. Opravdu věřil, že není myslitelné, aby autoprotilátky kolovaly v organismu. Domníval se, že pokud by taková situace nastala, vedla by okamžitě k smrti. Nazval tento stav „horror autotoxicus“, strach ze sebepoškození, z vlastních toxinů. Tento zvláštní termín je dodnes spojen s Ehrlichovým jménem. V té době se nikdo neodvážil autoimunitu dále studovat, a to i přesto, že na počátku 20. století se mnoho vědců zajímalo o určitý druh autoimunitní choroby, u níž se červené krvinky rozpadly v chladu. Krvinky se rozpadaly jen tehdy, když byly obaleny protilátkami, onemocnění bylo proto nazváno chorobou z chladových protilátek, aglutininů (jako aglutininy se označovaly protilátky, schopné shlukovat krvinky). Žádný vědec se tehdy neodvážil navrhnout, že by onemocnění bylo možné považovat za autoimunitní a tyto chladové protilátky za autoprotilátky.

V roce 1937 byl proveden zajímavý pokus, který je dnes považován za první vědecký experiment dokazující autoimunitu. Mozková tkáň jedné opice byla injikována do jiné opice, u níž se posléze vyvinula choroba zvaná experimentální alergická encefalomyelitida. Onemocnění bylo pojmenováno slovem alergická encefalitida, neboť vědci stále váhali použít pojem autoimunitní. Toto opičí onemocnění je velmi podobné lidské chorobě zvané roztroušená skleróza, která je dnes považována za klasickou autoimunitní chorobu postihující mozek. V té době nebyli vědci s to prokázat autoprotilátky, které by byly s chorobou spojeny, a tak nepřímě podporovali Ehrlichovu teorii. Tehdy totiž netušili, že autoimunitní reakce nemusí být jen protilátková, ale i buněčná, u níž jsou za autoreaktivitu zodpovědné lymfocyty T. Angažovanost lymfocytů T v autoimunitě byla prokázána teprve o půlstoletí později.

Teorie autoimunity byla pomíjena až do doby, kdy Noel Rose, jiný význačný lékař a vědec, provedl v USA další zajímavý experiment. Injekoval tkáň z lidské štítné žlázy do myši. Myš vytvořila protilátky proti lidské štítné žláze a onemoc-

něla chorobou zvanou tyreotoxikóza, projevující se nadměrnou činností štítné žlázy. Také tato choroba je dnes považována za klasickou autoimunitní chorobu. Noel Rose a jeho skupina identifikovali atakující protilátky zodpovědné za toto onemocnění. Pokus byl klíčovým momentem v dalším výzkumu autoimunity. K seznamu autoimunitních onemocnění velmi rychle přibývala další. Ještě další dvě historické události přispěly ke konečnému přijetí autoimunity jako mechanismu vzniku některých chorob.

V Austrálii byly k lékařskému výzkumu používány dva druhy myši. Myši kmene zvaného NZB (New Zealand Black) spontánně onemocněly chorobou, při níž se rozpadají červené krvinky vlivem přítomnosti protilátek, které se na ně vážou. Zvířecí model byl posléze podporou teorie autoimunitních onemocnění. Bylo totiž možné studovat autoprotilátky namířené proti červeným krvinkám, mechanismy jejich účinku a cíle, proti nimž byly namířeny. Posléze byl tento kmen myši zkřížen s jiným kmenem, zvaným NZW (New Zealand White). Potomci kmene NZB/NZW-F1 onemocněli prototypem autoimunitního onemocnění, systémovým lupus erytematodes (SLE), při němž dochází k poškození řady orgánů. K této zajímavé chorobě se ještě vrátíme. Postiženými orgány u SLE jsou klouby, kůže, ledviny, mozek a další. Z pokusů na myších bylo zřejmé, že k rozvoji autoimunitního onemocnění je kromě jiného nutný nějaký genetický faktor; onemocněli totiž potomci dvou určitých kmenů myši.

Tab. 1 Klíčové události v historii autoimunitních chorob

Rok	Historická událost
1945	Datuje se první popis autoprotilátek proti červeným krvinkám zodpovědných za jejich rozpad a způsobujících tak hemolytickou anémii.
1948	Hargraves popsal tzv. fenomén LE. Jedná se o bílé krvinky, které pohltily jádro jiné bílé krvinky. Buňky LE se staly na dlouhou dobu důležitým diagnostickým znakem pro systémový lupus erytematodes (obrázek 1 v barevné příloze).
1950	Harrington si vstříkl krev pacienta s ITP a onemocněl touto chorobou.
1959	Byl vyvinut první myší model autoimunitní choroby. Myš kmene NZB trpí autoimunitní hemolytickou anémií. Zkřížení s kmenem myši NZW vede k potomstvu, které onemocní systémovým lupus erytematodes.

Zkratky: ITP – idiopatická trombocytopenická purpura

Stovky vědců používaly k pokusům model myši F1 NZB/NZW, aby lépe porozuměli mechanismům onemocnění. Na těchto myších se také testovala celá řada léků, nyní běžně používaných pro léčbu autoimunitních chorob. Experimentální zvířata jsou také vhodným modelem pro studium genetiky autoimunit.

Jiná historická událost se odehrála v roce 1948, kdy americký vědec Harrington uvedl, že trombocytopenická purpura (ITP) by mohla být autoimunitní chorobou. Vyslovil teorii, že krev obsahuje nějaký faktor, který ničí krevní destičky (trombocyty), což vede k trombocytopenii a následnému krvácení. V té době ještě netušil, že onen faktor je autoprotilátka neboli imunoglobulin, který je schopný vázat se na destičky. Harrington provedl smělý pokus, který by v dnešní době byl považován téměř za kriminální čin, za nějž by mohl být stíhán. Odebral krev několika pacientům s ITP. Vstříknul si posléze sérum těchto pacientů do vlastní žíly a překvapivě si také způsobil trombocytopenii. Pokusem dokázal Harrington jeden ze základních mechanismů autoimunitních chorob, prokázal, že „cosi“ – nějaký faktor, kolující v krvi, může přenášet onemocnění z jedné osoby na jinou. Dnes víme, že tímto faktorem jsou autoprotilátky. Harrington položil základ jedné z teorií autoimunity: k tomu, aby se prokázal autoimunitní původ onemocnění, je zapotřebí izolovat určitý faktor – protilátku, která po pasivním přenosu na jiné experimentální zvíře vyvolá stejnou chorobu.

Co to tedy je autoimunitní onemocnění? U některých chorob se domníváme, že jsou autoimunitní, ačkoliv to nejsme schopni v některých případech prokázat. Dva vědci a lékaři, učitel a jeho žák – Dr. Ernst Witebsky a Dr. Noel Rose (o něm jsme se již zmínili, že to byl první vědec, který dokázal indukovat autoimunitní onemocnění na myším modelu), postulovali čtyři základní kritéria nutná k zařazení určité choroby mezi autoimunitní. Aby se určitá choroba mohla nazvat autoimunitní, musí se v první řadě definovat, co je cílem útoku, který orgán nebo buňka, přesněji i která struktura (tzv. autoantigen). Obvykle je cílem nějaký izolovaný orgán, někdy je však cílů více a napadena je celá řada orgánů. Za druhé se musí určit, které mechanismy imunity jsou zodpovědné za napadení vlastních tkání – zda jsou to buňky nebo protilátky. Třetí podmínka spočívá v experimentálním důkazu: zdravé zvíře se musí imunizovat látkou aktivující imunitní reakci (tzv. adjuvans) spolu s příslušným předpokládaným autoantigenem a indukovat tak tvorbu autoprotilátek proti určité tkáni, která se stala terčem útoku u určitého onemocnění. Například imunizace červenými krvinkami s vhodným adjuvans vede k tvorbě protilátek proti červeným krvinkám a k rozvoji autoimunitní hemolytické anémie. Čtvrté kritérium je pak založeno na důkazu, že pasivním přenosem protilátek z jednoho zvířete na druhé způsobíme příslušné onemocnění.

Například jedno velmi zajímavé onemocnění – myasthenia gravis, které vede k těžké svalové slabosti, je způsobeno autoprotilátkou zasahující receptor, který je na rozhraní mezi svalem a nervovým zakončením. Tento receptor na sebe za normálních okolností váže chemickou látku – acetylcholin, produkovanou nervem, a tím se přenáší pokyn ke svalové kontrakci. Pokud se tato autoprotilátka naváže

na receptor, ten je vyřazen z funkce a informace předávána z nervového zakončení nemůže být doručena ke svalům (obr. 2 v barevné příloze). Pacientovy svaly ochabují, dokud není stanovena správná diagnóza a zahájena adekvátní léčba (viz kapitola o léčení autoimunitních chorob).

Jakmile byla autoprotilátka izolována z pacientova séra a injikována myši nebo králíkovi, zvířata rozvinula krátce po aplikaci svalovou ochablost typickou pro myasthenii. Tento pokus je nezvratným důkazem, že onemocnění je skutečně autoimunitní a je způsobené specifickou protilátkou.

Autoimunitní choroby postihují především ženy v reprodukčním věku. Těhotné ženy představují přirozený model k důkazu autoimunitní povahy onemocnění, to je pasivní přenos autoprotilátek z matky na plod. Pokud má žena autoimunitní onemocnění způsobené autoprotilátkami, existuje riziko, že novorozenec bude mít projevy téhož onemocnění, i když jen po poměrně krátkou dobu asi 3 týdnů po porodu, než totiž mateřské protilátky z novorozeneckého oběhu vymizí. Tento fakt je velmi důležitý z klinického a praktického hlediska. Představme si, že těhotná žena má myasthenii gravis, již výše zmíněné autoimunitní onemocnění vedoucí k těžké svalové slabosti. Novorozenec se pak může narodit s totální paralýzou dýchacích svalů díky přenosu mateřských autoprotilátek přes placentu. V této situaci se musí ihned zahájit u novorozence umělé dýchání, o těchto komplikacích je třeba vědět již před porodem, aby se pro novorozence připravila adekvátní péče. Jiným příkladem může být těhotná žena s autoprotilátkami proti krevním destičkám, trombocytům. Její novorozenec se může narodit s trombocytopenií, což je rizikový faktor pro krvácení při jakémkoliv zásahu během porodu, například při použití kleští, kdy může dojít až k nebezpečnému nitrolebnímu krvácení.

Nyní již tedy víme, co to znamená výraz autoimunitní choroba. Není překvapivé, že řada známých onemocnění s dosud nepoznanou příčinou je postupně identifikována jako autoimunitní, např. psychiatrické onemocnění známé jako schizofrenie. Pokud je opravdu schizofrenie autoimunitní onemocnění (a skutečně u některých forem pro to přibývají důkazy), pak bychom měli vyměnit klasickou antipsychotickou léčbu za imunomodulační terapii. Autoimunitní původ má nejspíš i jiná mozková choroba, autismus, přinejmenším některé její formy. Tato choroba vzniká obvykle v dětství a postižené děti mají podivné chování, nekomunikují s okolím. Také u některých případů plešatosti se prokázal autoimunitní původ. Dokázala to izraelská skupina z Haify. Identifikovala lymfocyty, které napadají vlasové kořínky a způsobují vypadávání vlasů. Léčba takového druhu plešatosti může být v zásadě stejná jako u jiných autoimunitních onemocnění. Nedávno byly popsány případy epilepsie spojené s výskytem autoprotilátek proti určitým faktorům zodpovědným za srážení krve. I v tomto případě je na místě spíš léčba imunomodulační než klasická antiepileptická. Je jasné, že jak plešatost, tak schizofrenie, autismus nebo epilepsie jsou onemocnění s různými příčinami a jen malou část lze klasifikovat jako autoimunitní. Nicméně toto rozlišení je zcela namístě právě z léčebného hlediska.

Z dlouhého seznamu chorob považovaných dnes za autoimunitní zmíníme ještě alespoň aterosklerózu, civilizační chorobu postihující cévy a vedoucí k srdečním infarktům nebo mozkové mrtvici. Onemocnění je způsobeno řadou rizikových faktorů, jako je kouření, malá pohybová aktivita, obezita, cukrovka nebo vysoká hladina cholesterolu v krvi. Nicméně je zřejmé, že i ateroskleróza má svoji imunitní složku a autoimunitní reakce se na jejím rozvoji silně podílí.

Závěrem lze říci, že řada autoimunitních onemocnění teprve čeká na svoji definici a charakterizaci. Označení choroby jako autoimunitní má své diagnostické, ale hlavně léčebné důsledky.

Tab. 2 *Výskyt autoimunitních chorob v populaci*

Autoimunitní onemocnění	Přibližný výskyt v populaci
Revmatoidní artritida	1 : 100
Hashimotova tyreoiditida	2 : 100
Diabetes I. typu	5 : 1000
Celiakie	1 : 200
Sjögrenův syndrom	1 : 500
Roztroušená skleróza	1 : 1000
Systémový lupus	1 : 4000
Sarkoidóza	1 : 10 000
Střevní záněty (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba)	5 : 100 000

Pozn.: Údaje se liší v závislosti na etniku, zeměpisných šířkách, věkových kategoriích apod. V tabulce jsou uvedeny přibližné odhady pro středoevropskou populaci.

3 Autoimunitní choroby a jejich klasifikace

V předešlé kapitole jsme probrali historii autoimunitních chorob, a to včetně toho, jak dlouho imunologové nebrali na vědomí existenci autoimunity v důsledku teorie nositele Nobelovy ceny Paula Ehrlicha o „strachu z autoimunity“ (tzv. „horror autotoxicus“). Nicméně s postupem let se tato teorie překonala a studium autoimunitních chorob se rozvíjelo. Nakonec i ti, kdo objevili autoimunitní choroby a mechanismy jejich vzniku, obdrželi Nobelovu cenu.

Tab. 3 Onemocnění, která řadíme mezi autoimunitní

A. Klasické autoimunitní choroby – systémové

Onemocnění	Typický klinický obraz	Autoprotilátky proti
systémový lupus erytematodes	multiorgánové systémové onemocnění, bolesti kloubů, postižení kůže, ledvin, CNS aj.	jaderným antigenům (ANA, anti ds-DNA, anti-Sm); krevním elementům
revmatoidní artritida	zánětlivé postižení kloubů, bolesti a ranní ztuhlost kloubů	Fc částem imunoglobulinům (revmatoidní faktor, RF)
dermatopolyomyozitida	svalová slabost a bolestivost, typický ekzém nad klouby ruky, ve výstřihu a obličeji, nafialovělé otoky víček	extrahovatelným jaderným antigenům Jo-1, PM/Scl
Sjögrenova choroba	suchost sliznic, bolesti kloubů, nebezpečí vzniku srdeční poruchy u plodu těhotných žen	extrahovatelným jaderným antigenům (SS-A, SS-B)
systémová sklerodermie	Raynaudův sy, progredující tuhnutí – fibróza kůže a orgánů	extrahovatelným jaderným antigenům (Scl-70)
antifosfolipidový syndrom	opakované trombózy, potraty	fosfolipidům (kardiolipinu) (ACLA)
Bechtěrevova choroba	bolesti a záněty kloubů zejména v sakroiliakální oblasti, záněty vaziva kolem páteře vedoucí až k obrazu tzv. „bambusové tyče“ spojené s tuhnutím páteře	autoprotilátky většinou nedetekovatelné
některé vaskulitidy	multiorgánové postižení	cytoplazmatickým antigenům neutrofilů (ANCA)

B. Autoimunitní choroby orgánově specifické

Skupina	Onemocnění	Autoprotilátky nebo autoreaktivní lymfocyty namířené
autoimunitní endokrinopatie	Hashimotova tyreoiditida	proti tyreoglobulinu a proti mikrozomům tyreocytů
	Gravesova-Base-dowova choroba, tyreotoxikóza	proti receptoru pro TSH
	juvenilní diabetes mellitus	proti antigenům β -buněk pankreatu (hlavně dekarboxyláze kyseliny glutamové, GAD65)
	Addisonova choroba	proti antigenům kůry nadledvin (21-OH hydroxyláza)
	atrofická gastritida a perniciózní anémie	proti žaludeční H ⁺ /K ⁺ ATPáze (součásti protonové pumpy a tzv. vnitřního faktoru zodpovědného za transport vitamínu B12)
	autoimunitní poruchy reprodukce a syndrom předčasného ovariálního selhání	proti různým antigenům gonád, zejména proti enzymům účastnících se steroidogeneze
	autoimunitní polyglandulární syndromy	kombinace různých předchozích autoprotilátek
autoimunitní neurologická onemocnění	myasthenia gravis	proti acetylcholinovému receptoru
	periferní demyelinizační neuropatie, sy Guillaina-Barrého	proti gangliosidům (GM1)
	roztroušená skleróza	proti bazickému myelinovému proteinu