

Autoprotilátky

Autoprotilátky jsou protilátky (imunoglobuliny) namířené proti antigenům vlastního organismu. Antigenem mohou být proteiny, glykoproteiny, nukleové kyseliny, fosfolipidy a glykofosfolipidy. Autoprotilátky můžeme dělit na orgánově specifické a orgánově nespecifické – pro určité onemocnění **specifické** nebo jen **asociované**.

Autoprotilátky se tvoří fyziologicky (přirozené protilátky) a mají význam pro fyziologickou autoreaktivitu (označení a odstraňování nepatřičných autoantigenů). Ke zvýšené tvorbě autoprotilátek dochází na podkladě různých patogenetických mechanismů a vede k poškození orgánů nebo tkání (II., III. a IV. typ imunopatologické reakce). Autoprotilátky, které jsou součástí přirozeného imunitního systému hrají významnou roli v obraně organismu, jsou polyreaktivní, s nízkou afinitou a izotypu IgM. Autoprotilátky izotypu IgG a IgA podléhající somatické mutaci mohou být vysoce specifické proti jednotlivým autoantigenům a prokazujeme je u nejrůznějších autoimunitních onemocnění.

Autoprotilátky slouží jako marker autoimunitního onemocnění. Autoprotilátky mohou předcházet klinické manifestaci onemocnění, provázet klinickou manifestaci, přetrvávat po klinicky manifestním onemocnění nebo mohou existovat bez onemocnění. Pozitivita autoprotilátek nemá jednoznačný diagnostický význam, pouze při klinickém podezření na autoimunitní onemocnění podpoří diagnózu. V opačném případě přinutí vyšetřujícího k podrobnějšímu rozboru symptomatologie nemocného, aby se nepřehlédla možná závažnější imunopatologická choroba. K detekci autoprotilátek slouží řada metod, jako je např. nepřímá imunofluorescence, enzymová imunoanalýza (EIA), radioimunoanalýza (RIA) a imunoblot (western blot).^[1]

Orgánově nespecifické protilátky

Orgánově nespecifické autoprotilátky reagují s antigeny těla vlastními, které jsou společné všem tkáňovým nebo orgánovým systémům.

ANA - antinukleární protilátky

Antinukleární protilátky jsou zaměřeny na komplex různých jaderných autoAg. **Klinické využití:** při podezření na systémová autoimunitní onemocnění (např. systémový lupus erythematosus, systémová sklerodermie, smíšená choroba pojiva, revmatoidní artritida aj.). Při pozitivitě ANA se testují další jaderné Ag se zaměřením na specifické epitopy. ANA jsou nejčastěji se vyskytující autoprotilátky, mají omezený diferenciálně diagnostický význam – vyskytují se u starších osob, zejména žen, někdy po infektech, po imunostimulační terapii. Vyšetření ANA slouží jako **screeningový test**, při pozitivitě je nutné provést podrobnější rozbor a vyšetření dalších autoprotilátek. Pokud neindikujeme ANA spolu s ENA (viz dále), nemusíme se dobat spolehlivé diferenciální diagnózy. Pozitivita ENA, která provází řadu systémových chorob, může být izolovaným nálezem při negativním průkazu ANA.

ENA - protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům

Protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům provází systémové autoimunity, zejména smíšenou chorobu pojiva, Sicca-Sjögrenův syndrom, ale i další. Při pozitivitě ENA se testují autoprotilátky proti jednotlivým Ag: Autoprotilátky SS/A – vyskytují se u SLE spojeného s HLA-DR3, u primárního nebo sekundárního Sjögrenova syndromu, izolované keratokonjunktivitidy, izolované xerostomie, kožní form LE, neonatálního SLE, SLE při defektech složek komplementového systému a asi 1/4 nemocných RA a u overlap syndromu. U gravidních nemocných se SLE může znamenat přítomnost autoprotilátek proti SS/A riziko ohrožení plodu vrozeným srdečním atriventrikulárním blokem. Tyto autoprotilátky, pasivně přenesené matkou na plod, mohou být někdy spojeny jen s přechodnými změnami ventrikulární depolarizace.

SS/B autoprotilátky

Najdeme nejčastěji u SLE a Sjögrenova syndromu. Při paraproteinémii (monoklonální gamapatii) nasvědčuje přítomnost autoprotilátek anti SS/B pro asociaci se systémovým nikoli maligním hematologickým onemocněním (sekundární monoklonální gamapatie). Autoprotilátky proti Scl-70 jsou považovány za vysoce specifické pro systémovou sklerodermii, nikoli však formu cirkumskriptní. U části nemocných se systémovou sklerodermií se popisuje tzv. CREST syndrom (kalcinóza, Raynaudův fenomén, ezofageální dysfunkce, sklerodaktylie a teleangiektázie). Tito jedinci mají také pozitivní anti Scl-70.

ACA autoprotilátky - proti centromerám

Lze je prokázat u nemocných Raynaudovým syndromem, CREST syndromem a systémovou sklerodermií, u kterých byly protilátky proti Scl-70 negativní. K autoprotilátkám skupiny ENA patří ještě řada autoprotilátek, jejichž význam a terčová struktura (intracelulární enzymy – topoizomeráza, syntetázy) se podrobněji studují. Vyšetřují se u dermato-polymyozitid, ale jejich výskyt je poměrně nízký (3–10%). Mezi klinicky využívané patří autoprotilátky značené Jo-1 (dermatomyozitida někdy komplikovaná plicní fibrózou), PL-7, PL-12, a další. Autoprotilátky proti Sm antigenu jsou vysoce specifické pro SLE, popř. "overlap" překryvný syndrom s rysy sklerodermie, polymyozitidy a revmatoidní artritidy. Overlap syndrom s pozitivním nálezem autoprotilátek proti Sm antigenu často přechází v SLE s poškozením ledvin. Další orgánově nespecifické autoprotilátky:

ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů

Protilátky proti cytoplasmě neutrofilů se vyskytují u systémových nekrotizujících vaskulitid a idiopatických rychle progredujících glomerulonefritid. Pozitivita autoprotilátek ANCA je typická pro vaskulitické syndromy typu granulomatosy s polyangiitidou (cANCA se specifitou proti proteináze 3) a mikroskopická polyangiitida anebo syndrom Churgův-Straussův (pANCA se specifitou proti myeloperoxidáze). Autoprotilátky ANCA jsou často pozitivní i při chronických střevních zánětech (ulcerózní kolitida), cystické fibróze, sklerozující cholangitidě i jiných imunopatologických stavech.

 Podrobnější informace naleznete na stránce ANCA.

dsDNA – proti dvojspirálové DNA

Jsou považovány za vysoce specifické pro SLE, ale mohou se vyskytovat u jiných systémových chorob a při přechodných imunopatologických stavech, např. po těžších virových infektech

APLA, ACLA

Protilátky proti fosfolipidům (APLA) nebo proti kardiolipidům (ACLA). Rutinně se vyšetřují autoprotilátky proti kardiolipinům (ACLA) a v případě positivity se doplňují o průkaz protilátek proti jiným fosfolipidům (APLA) fosfatidylserinu, fosfatidylinozitolu, fosfatidylethanolaminu, kyselině fosfatidové a proti kofaktorům beta2-glykoproteinu 1, protrombinu. Patogeneticky se uplatňují protilátky zaměřené proti komplexu negativně nabitých fosfolipidů s kofaktorem beta2-glykoproteinu 1 nebo protrombinem. Klinicky se projeví triadou: trombózami, trombocytopenií, u žen habituálním potrácením. Hovoříme o antifosfolipidovém syndromu. Ten může být sekundární (např. u nemocných SLE) nebo i primární. Autoprotilátky ACLA a APLA je třeba vyšetřit u mladých osob s cévními mozkovými příhodami nebo infarktem myokardu, u nemocných s izolovanou neurologickou symptomatologií jako je migréna, chorea, opakovaných mozkových příhod vedoucích až k demenci. U zdravých těhotných žen se APLA vyskytují v nízkých koncentracích asi ve 2–7 %. S přibývajícím věkem výskyt těchto autoprotilátek stoupá. Mohou provázet infekce nebo i malignity. U venózních trombóz převažují APLA izotypu IgG, u habituálního potrácení izotypu IgM.



Raynaudův fenomén.

RF – revmatoidní faktor

Je to autoprotilátka zaměřená vůči Fc fragmentu vlastních imunoglobulinů třídy IgG. **Klinické využití:** při podezření na revmatoidní artritidu, systémové imunopatologické choroby (lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom aj.). RF v titru 1:300 je typickým znakem RA, ve vysokých titrech se mohou vyskytovat u paraproteinémie (monoklonální gamapatie), kryoglobulinémie. Vyšší titry RF nacházíme i u jaterní cirhózy, sarkoidózy, Tbc, po transplantaci, chronických zánětech. RF se určuje i v izotypech Elisa metodou – RF IgG, IgA, IgM – vysoké titry mohou odpovídat regulačním snahám imunitního systému po zátěži (např. virová infekce, subchronický zánět aj.) k obnově imunologické homeostázy.

AMA – protilátky proti mitochondriím

Protilátky proti mitochondriím – se prokáží u 60–90% nemocných s primární biliární cholangitidou (PBC), mohou předcházet řadu let klinické manifestaci tohoto onemocnění. Specifické autoprotilátky u PBC jsou typu M2. AMA se mohou vyskytovat v séru nemocných s polékovým SLE, systémovou sklerodermií, chronickou aktivní hepatitidou (autoimunitní), idiopatickou plicní fibrózou, lymfomy, syfilitidou, Crohnovou chorobou nebo celiakií.

SMA – protilátky proti hladkým svalům

Protilátky proti hladkým svalům – vyšetřujeme při podezření na chronickou aktivní (autoimunitní) hepatitidu. Tyto autoprotilátky se mohou vyskytovat také u nemocných s akutní virovou hepatitidou B a C, infekční mononukleózou, u CMV infekce, poinfarktovém nebo postperikardiálním syndromu.

StMAb – protilátky proti příčně pruhovaným svalům

Protilátky proti příčně pruhovaným svalům vyšetřujeme při podezření na myasthenia gravis nebo polymyozitidu. Pokud je nález negativní, nevylučuje možnost tohoto postižení, pouze v případě myasthenia gravis sdružené s thymomem je jejich pozitivita diagnosticky cenným ukazatelem. (Klinické využití: myasthenia gravis, polymyozitida)^[1] Protilátky anti CCP – proti cyklickému citrulinovanému peptidu – mají vyšší specifitu pro diagnostiku revmatoidní artritidy než zmiňovaný RF, v raném stadiu odliší onemocnění od jiných systémových chorob jako je SLE, sklerodermie, Sjögrenův syndrom. Zvažuje se jejich prediktivní význam pro závažnější průběh s poškozením kloubů.

Orgánově specifické protilátky

Orgánově specifické autoprotilátky se vyskytují u celé řady orgánových imunopatologických stavů (autoimunitních chorob). Vyšetřování těchto autoprotilátek má poměrně značný diagnostický význam.

Endokrinologické nemoci

- Proti TPO (*tyreoidální peroxidáza*) – tato autoprotilátka se vyskytuje ve vysokém titru u Hashimotovy tyreoiditidy a primárního myxedému, střední titry u tyreotoxikózy. V normální populaci titr nízký asi u 8 % zdravých osob.
- Proti **TSH receptoru** – (64 kDa Ag na buňkách štítné žlázy) se najdou až u 80 % nemocných tyreotoxikózou. Titr koreluje s aktivitou onemocnění. Přenáší se transplacentárně (neonatální tyreotoxikóza). Některé antiTSH mají blokujič účinek na metabolismus štítné žlázy (některé myxedémy), jiné stimulují růst (struma, na léčbu refrakterní tyreoiditida).
- Autoprotilátky proti T3 a T4 – způsobují snížení tyreoidálních hormonů,

Diabetes mellitus 1. typu

- GAD – autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové. Nemají význam pro diagnózu diabetu, ale prediktivní hodnotu u dětí v preklinické fázi onemocnění (pozitivita až v 80 %).
- ICA – autoprotilátky proti buňkám Langerhansových ostrůvků se dají prokázat řadu let před vznikem diabetu u 70–80 % nemocných.

Diabetes mellitus 2. typu

- IA-2 (specifický ostrůvkový antigen 2) – předurčuje budoucí závislost na léčbě inzulínem, naznačuje autoimunitní polyendokrinopatii.

Autoimunitní adrenalitida (Addisonova choroba)

- Autoprotilátky proti cytoplasmě buněk nadledvin, 21-hydroxyláze, 17-alfa-hydroxyláze. Přítomny u autoimunitní adrenalitidy, často asociované s předčasným ovariálním selháním.

Autoimunitní hypoparatyreóza

- Autoprotilátky proti cytoplasmě buněk příštítných tělísek. Velmi často sdružené i s Addisonovou chorobou, perniciozní anémií, vitiligem.

Autoimunita reprodukce - autoprotilátky u žen

- proti zona pellucida – při infertilitě,
- proti ovaríím – u primární a sekundární amenorey, infertility,
- proti anexinu V – prediktivní znak možné budoucí infertility,
- protilátky proti spermiím – jedna z příčin neplodnosti, vyskytují se i u mužů.

Onemocnění trávicího ústrojí a jater

- Celiakie – autoprotilátky proti gliadinu, retikulinu, endomyziu, **tkáňové transglutamináze** (tTG). Vyšetřují se při podezření na celiakii, ale v současné době je doporučováno jejich vyšetření jako screeningu pro závažnost celiakie, která nemusí být provázena gastrointestinální symptomatologií. Testují se i v izotypech. Vysoce specifické jsou antiendomyziální a proti tTG IgA izotypu. Definitivní diagnózu upřesňují gastroenterologové biopsií tenkého střeva. Více viz celiakie.
- Chronická autoimunitní hepatitida (CAH) – autoprotilátky LKM (liver kidney microsomes) jsou považovány za charakteristické pro autoimunitní hepatitidu, mohou se přechodně vyskytnout i u virových akutních hepatitid. V praxi se využívá komplexu autoprotilátek, které jsou charakteristické pro CAH a to autoprotilátky ANA, SMA, někdy i AMA, APLA a ANCA.
- Atrofická gastritida a perniciozní anémie – GPCA (gastric parietal cell antibodies) – autoprotilátky proti intrinsic faktoru. V praxi se vyšetřují autoprotilátky GPCA v rámci endokrinopatií, kdy pozitivita GPCA bývá často u polyendokrinopatií.
- Nespecifické střevní záněty

ASCA – protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*, u Crohnovy choroby se výskyt odhaduje až na 80 %, zatímco u ulcerózní kolitidy je typický nález pozitivních autoprotilátek pANCA (90–95%).

Onemocnění ledvin

- GBM – protilátky proti bazální membráně glomerulů – jsou typické pro Goodpastureův syndrom, případně ostatních formách rychle progredujících glomerulonefritid. Vyšetření lze indikovat jako statimové, zejména u náhlých renálních selhání, hemoptýzy či hematurie.

Onemocnění kůže

- protilátky proti intercelulární substanci epidermis – u nemocných s pemphigus vulgaris
- protilátky proti bazální membráně epidermis – u nemocných s bulózním pemfigoidem, někdy u herpes

gestationis a paraneoplastickém pemfigoidu.

Neurologická onemocnění

- protilátky proti BMP – bazickému myelinovému proteinu se vyšetřují v séru, případně v cerebrospinálním moku u všech podezření na demyelinizační onemocnění (pozitivita: roztroušená skleróza 70 %, optická neuritida 80–90 %, Alzheimerova choroba 80–90 %),
- anti gangliosidy – Guillan-Barre syndrom, motorické neuropatie u paraproteinémie, amyotrofická laterální skleróza,
- anti MAG (myelin asociovaný glykoprotein) – se vyskytují u demyelinizačních senzorických i motorických neuropatií spolu s autoprotiátkami proti gangliosidům.

Paraneoplastické autoprotiátky

Paraneoplastické autoprotiátky se mohou vyskytovat u degenerativního poškození centrálního nebo periferního nervového systému bez přímé invaze nádoru. Autoprotiátky postihují nervový systém a mohou i několik let předcházet klinickou manifestací nádoru. Nejčastěji se vyskytují u malobuněčného karcinomu plic, karcinomu ovarií, dělohy, prsu. Mohou být využity jako diagnostické markery u nemocných s neurologickými symptomy pro zjištění, popř. vyloučení paraneoplastického poškození.

- ANNA-1 – antineurální nukleární protilátky.
- PCA-1 (proti Purkyňovým buňkám).
- ANNA-2 u neuroblastomů.

Odkazy

Související články

- Protilátky
- Imunitní systém
- Antigen
- Autoimunitní onemocnění

Reference

1. HRDÁ, Pavlína a Ivan ŠTERZL. Vyšetření autoprotiátek – současné možnosti. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2003, roč. 5, no. 8, s. 410–413, dostupné také z <<http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2003/08/07.pdf>>. ISSN 1803-5256.

Použitá literatura

- BARTŮŇKOVÁ, Jiřina, Terezie FUČÍKOVÁ a Zuzana HUMLOVÁ. *Laboratorní diagnostika v imunologii*. In ZIMA, Tomáš. *Laboratorní diagnostika*. 3. vydání. Praha : Galén, 2013. 1146 s. ISBN 978-80-7492-062-2
- SCHNEIDERKA, Petr, et al. *Kapitoly z klinické biochemie*. 2. vydání. Praha : Karolinum, 2004. 365 s. ISBN 80-246-0678-X.