

# Procvičování: Systémový lupus erythematoses



## Kazuistika

Tento článek obsahuje modelový příklad klinického problému určený ke studiu a zkoušení na 3. LF UK.

Modul: **IIC - Klinicko-patologické základy medicíny** | Kurz: **19. Poruchy imunity** | Číslo: **19-3C** | Verze: **2010**

## NO

Třicetiletá žena přichází k vyšetření pro únavu, námahovou dušnost, lehce zvýšenou teplotu, bolest a otok drobných kloubů na obou rukou. Potíže vznikly po přechozené infekci dýchacích cest a po pobytu u moře, kde po celodenním oslunění pozorovala na kůži ložiska červené barvy (odlišné od spálenin) a v obličeji přetrvává zarudnutí tváří.

Vzhledem k vysoké hodnotě FW, zjištěné anémii, trombocytopenii, proteinurii byla pacientka přijata k diagnostické hospitalizaci, 2. den po přijetí prodělala ischemickou centrální mozkovou příhodu s lehkou levostrannou hemiparézou, která se rychle upravila.

Po záléčení a stabilizaci stavu byla propuštěna do domácího léčení, vzhledem k plánované graviditě žádá ošetřujícího lékaře o informaci o případných rizicích těhotenství.

## Fyzikální vyšetření

teplota 37,3 °C, v obličeji erytém tvaru motýlích křídel, otoky proximálních interfalangeálních kloubů na prstech rukou, kůže nad klouby zarudlá, ostatní nález bez nápadností.

## Laboratorní nálezy

FW 60/110.

Krevní obraz: leukocyty  $5 \times 10^9/l$ , erytrocyty  $2,5 \times 10^{12}/l$ , hemoglobin 98 g/l, trombocyty  $50 \times 10^9/l$ .

Základní biochemické vyšetření séra bylo normální.

Moč: bílkovina 2, jinak chemicky negativní, v sedimentu zvýšené množství erytrocytů.

## Výsledky dalších vyšetření

V dalších laboratorních testech byl zjištěn vysoký titr antinukleárních protilátek, přítomny antifosfolipidové protilátky, pozitivní lupus antikoagulans, negativní latex-fixační test, pozitivní přímý Coombsův antiglobulinový test. Renální biopsie prokázala glomerulonefritidu.

## Otázky a úkoly

### Popište základní mechanismy vzniku autoimunitního onemocnění a rizikové faktory

#### Mechanismy

1. Autoprotilátky po vazbě na cirkulující autoantigen vyvolají aktivaci komplementu a destrukci buněk s imunokomplexy na svém povrchu.
2. Opět aktivace komplementu a současná produkce chemotaktických faktorů (C5a), které působí přilákání granulocytů a mononukleárů. Ty uvolní proteolytické enzymy, volné radikály kyslíku a jiné cytotoxické látky.
3. Autoreaktivní cytotoxické nebo pomocné T-lymfocyty poškozují buňky, které mají na svém povrchu cizí imunogenní peptidy (nejčastěji virového původu). TH1 mají často úlohu u orgánové specifických autoimunit, TH2 častěji u systémových.
4. Autoprotilátky proti membránovému receptoru působící antagonisticky (myasthenia gravis) nebo agonisticky (Graves-Basedowova choroba)

#### Faktory vzniku

MHC má zásadní význam. Příkladem je ankylozující spondylartritida spojená s HLA B27.

#### Vnitřní faktory

- **Genetické predispozice** – časté postižení u obou monozygotních dvojčat. Účastní se mnohočetné geny.
  - Především asociace s HLA molekulami (HLA B27, DR3 apod.)
  - Geny kódující cytokiny, regulující apoptózu, polymorfismus TCR, gen pro H řetězec Ig
- **Hormony** (ženy trpí na autoimunitu 10× častěji než muži)

## Zevní faktory

### ▪ Infekční agens

- EBV (B lymfocyty)
- Superantigeny
- Mechanismus *molekulárních mimikrů* – strukturální a antigenní podobnost mezi proteiny tělu vlastními a epitopy mikroorganismů může spustit autoimunitní reakci (streptokokový M protein má podobnost se srdečním myosinem, *Coxsackie virus* – GAD)
- Patologická exprese MHC II. třídy na buňkách (zejména pod vlivem IFN $\gamma$ ). Buňky samy vystaví MHC II. třídy a tím se de facto změní na antigen prezentující buňku (např. u Graves-Basedowovy choroby)
- Sekvestrované antigeny jsou vlastní antigeny, na které se nevyvinula tolerance. Je to proto, že v embryonálním vývoji ještě neexistovaly (např. spermie) nebo byly odděleny bariérami od imunitního systému (např. čočka, rohovka). Po úrazu (poškození bariéry), může vzniknout na tyto tkáně autoimunitní reakce.
- UV záření
- Léky
- Vakcinace (stále se vedou spekulace)

## Popište principy použitých laboratorních testů a význam pro stanovení diagnózy

### ANA

Antinukleární protilátky se prokazují metodou nepřímé imunofluorescence. Protilátky z krve pacienta se naváží na připravený antigen a poté jsou zviditelněny sekundární značenou protilátkou. Vyšetření ANA slouží především pro diagnostiku a monitorování léčby systémového lupusu (SLE). ANA protilátky mohou být pozitivní (v menším % případů a v nižších titrech) u dalších systémových onemocnění, klasických kolagenóz, i u některých dalších imunopatologických stavů (systémové imunokomplexové vaskulitidy, imunodeficitní stavy, exhaustivní infekční stavy). Ve stáří lze slabou pozitivitu zjistit asi u 10–25 % populace.

### Antifosfolipidové protilátky

#### ▪ Antikardiolipinové protilátky (ACLA)

Tyto protilátky se vyšetřují metodou ELISA. Jsou to diagnostické autoprottilátky pro antikardiolipinový syndrom (opakované trombózy, potraty, trombocytopenie, recidivující CMP). Vzácně se vyskytuje jako samostatné onemocnění, častěji doprovází SLE nebo jiné systémové imunopatologické choroby. Protilátky lze prokázat i v některých případech lues a přechodně u infekční mononukleózy.

#### ▪ Protilátky proti $\beta$ -2-glykoproteinu I

Vyšetřují se opět metodou ELISA. Protilátky proti  $\beta$ -2-GPI nacházíme u antifosfolipidového syndromu, SLE a jinými systémovými onemocněními. Vyšetření je vhodné pro potvrzení ACLA.

#### ▪ Další antifosfolipidové protilátky

Dalšími antifosfolipidovými protilátkami jsou protilátky proti fosfatidylserinu a fosfatidylinositolu. Vyšetřují se metodou ELISA (ve třídě IgG a IgM). Z diagnostického hlediska o nich platí totéž co o ACLA.

### Lupus antikoagulans

Lupus antikoagulans je protein, který zvyšuje riziko vzniku trombóz se všemi svými důsledky (potraty, CMP, infarkt myokardu, plicní embolie a další). Nejčastěji bývá tento protein zjištěn u pacientů se systémovým lupus erytematodes, není však pro toto onemocnění specifický. Může se vyskytovat i např. u pacientů s malignitami nebo AIDS. Vyšetření lupus antikoagulans se provádí hemokoagulačními testy (protein interferuje s procesem hemokoaglace, zjišťujeme tedy prodloužené APTT).

### Latex-fixační test

Protilátky jsou navázány na latexových částicích. K nim přidáme vzorek krve od pacienta. Pokud obsahuje příslušný antigen, dojde k aglutinaci. Tento test lze použít ke stanovení např. revmatoidního faktoru. Tento druh autoprottilátky proti části vlastních imunoglobulinů (antiimunoglobulinové protilátky) je přítomen u nemocných s revmatoidní artritidou, ale není pro ni zcela specifický. Podle jeho přítomnosti či nepřítomnosti se revmatické nemoci dělí na tzv. séropozitivní (např. revmatoidní artritida) a séronegativní (např. Bechtěrevova nemoc). Pozitivní může být také u SLE, dermatopolymyozitidy, Sjögrenova syndromu, ale i např. u jaterních onemocnění. Je přítomen i u části zdravých osob, jeho výskyt přitom stoupá s věkem.

### Přímý Coombsův test

Přímý Coombsův test se užívá k detekci protilátek či proteinů komplementu navázaných na povrchu erytrocytů. Pacientovy krvinky z odebraného vzorku krve se inkubují s protilátkami proti lidským imunoglobulinům (Coombsovo reagens). Přímý Coombsův test je pozitivní, pokud dojde k aglutinaci erytrocytů. To je důkazem, že protilátky či proteiny komplementu jsou navázány na povrchu erytrocytů.

### Renální biopsie

Zjišťuje možnost a míru poškození ledvin.

## **Jaká je pravděpodobná patogenese renálního postižení, anémie a postižení CNS?**

Postižení ledvin se projevuje jako lupusová glomerulonefritida, která patří k nejčastějším a nejzávažnějším orgánovým projevům nemoci. Projevuje se proteinurií, přítomností válců v sedimentu, mikroskopickou erytrocyturií, nebo pyurií (v nepřítomnosti infekce). Anémie je hemolytická. Postižení CNS má různé příznaky od depresivního ladění, bolesti hlavy migrenózního typu až po epileptiformní paroxysmy, poruchy vidění a psychotické stavy.

Patogeneze těchto příznaků je autoimunitní reakce proti buňkám daných tkání (neuronů, erytrocytů). Postižení ledvin je na podkladě ukládání imunokomplexů do bazální membrány glomerulu.

## **Jaké je pravděpodobné onemocnění uvedené pacientky**

Systémový lupus erythematoses

## **Jaký může být vývoj onemocnění a možné komplikace gravidity**

### **Prognóza**

Prognóza je relativně dobrá. 90 % lidí přežije déle než 20 let od diagnózy (dříve umírala většina do 5 let). Neustále narůstá počet nemocných z důvodu citlivějších testů, mnoho pacientů dnes žije v podstatě bez obtíží. Vývoj nemoci bývá kolísavý – střídají se období remise s obdobími atak. K relapsu může dojít bez znatelné příčiny, ale také může být vyvolán infekcí či stresem. Prognóza záleží na závažnosti postižení vnitřních orgánů, zejména ledvin a centrálního nervového systému, které vyžaduje intenzivní léčbu.

### **Těhotenství**

Ženy se systémovým lupusem jsou zpravidla schopné mít zdravé dítě. Těhotenství je vhodné naplánovat na dobu, kdy je pacientka léčena pouze nízkou dávkou glukokortikoidů a jsou vysazeny všechny léky, které mohou způsobit poškození plodu. U pacientek se mohou objevit spontánní potraty, předčasný porod nebo neonatální lupus u dítěte. IgG protilátky z těla matky mohou přestupovat přes placentu a způsobit pak srdeční arytmiie plodu.

## **PF: Byla levostranná hemiparéza po centrální mozkové příhodě spastická nebo paralytická a proč?**

## **PA: Systémový lupus erytematoses**

## **Odkazy**

### **Použitá literatura**

- POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER, et al. *Speciální patologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. 430 s. s. 99–100. ISBN 978-80-7262-494-2.
- KREJSEK, Jan a Otakar KOPECKÝ. *Klinická imunologie*. 1. vydání. Hradec Králové : Nucleus HK, 2004. 941 s. ISBN 80-86225-50-X.
- SILBERNAGL, Stefan a Florian LANG. *Atlas patofyziologie člověka*. 1. české vydání. Praha : Grada, 2001. 390 s. ISBN 80-7169-968-3.