

# Procvičování: Systémové vaskulitidy



## 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: **19-7C** | Verze: **2010**

### NO

Dosud zdravý 35 letý muž, přichází pro 14 dní trvající kašel s vykašláváním krve, mírně se zadýchává. Během posledních několika týdnů se cítí výrazně unaven, zhubl 3 kg, udává bolest svalů a kloubů, byl subfebrilní.

### OA

Běžné dětské choroby

### RA

Nevýznamná

### FA

Léky trvale neužívá

### AA

Alergie neguje

### Fyzikální vyšetření

Teplota 37,5 °C, kardiopulmonálně kompenzovaný, dýchání čisté, sklípkové, ojedinělé vrzoty v expiriu.

### Laboratorní nálezy

FW 60/110, ery 3,8 mil., leu 5,4 (mírná normocytární anémie), urea 22 mmol/l, kreatinin 450 µmol/l, CRP 60 mg/l

moč:

krev 1, bílkovina 1,2 g/24 hod, v sedimentu vyšší počet erytrocytů

imunologie:

IgG 24 g/l (zvýšeno), ANA negativní, ENA negativní, ANCA pozitivní c typ, autoprotilátky anti-MPO negativní, anti PR3 150 IU/ml (rozmezí 0–6)

### RTG hrudníku

v obou plicích polích infiltráty granulomatózního typu.

## Otázky a úkoly

### Jaká je patogeneze příznaků a nálezů, o jaký typ onemocnění se může jednat?

- Příznaky a nálezy se týkají několika systémů: dýchací, pohybový, vylučovací, což naznačuje možné systémové onemocnění.
- Pozitivní c-ANCA protilátky poukazují na ANCA asociovanou vaskulitidu. Tuto domněnku doplňuje klinický nález postižení plic, svalů a kloubů a vysoké hodnoty urey a kreatininu.

ANCA je zkratka pro soubor autoprotilátek proti cytoplasmě neutrofilů, které reagují s proteiny, které nalézáme v granulech neutrofilů a na *peroxidázu* pozitivních lysozomů monocytů, dále pozitivních na *myeloperoxidázu*, *proteinázu 3* a *elastázu*. Následkem toho vzniká u chorob asociovaných s těmito protilátkami jako je Wegenerova granulomatóza a polyarteritis nodosa nekrotizující zánět cévní stěny. Zánětlivé léze typicky obsahují jak neutrofily, tak mononukleární fagocyty.

### Uveďte základní charakteristiky vaskulitid (dělení, možné vyvolávající příčiny).

**Dělení podle etiologie: A – sekundární, B – primární, C – etiologie není jasná**

**A – Přímé zánětlivé poškození cévy (bakterie, rickettsie, spirochety, viry)**

**B – Imunologické postižení**

- imunitní komplexy
  - vaskulitidy při hepatitidě B, C (a smíšená kryoglobulinémie)
  - Henoch-Schönleinova purpura
  - kryoglobulinémie
  - systémový lupus erythematosus
  - sérová nemoc
  - polékové cévní záněty
- ANCA pozitivní (protilátky proti neutrofilům)
  - Wegenerova granulomatóza
  - Churgův-Straussův syndrom
- přímé působení protilátek
  - Goodpastureův syndrom (protilátky proti kolagenu IV. typu v bazálních membránách glomerulů)
  - Kawasakiho choroba (protilátky proti endotelu)

- buněčná imunita
  - rejekce štěpu po transplanaci
- nejasné imunologické mechanismy (paraneoplastická vaskulitida aj.)

## C - Nejasná etiologie

- Hortonova arteritis (obrovskobuněčná arteriitida, temporální arteritis)
- polyarteriitis nodosa
- Takayasuova arteriitida

## Dělení podle typu postižené cévy

- arteritidy
- kapilaritidy (přesněji: u těchto chorob bývají spíše postiženy postkapilární venuly)
- flebitidy

## Dělení podle kalibru postižené cévy

- velké cévy:
  - Hortonova arteritis (Obrovskobuněčná arteriitis, temporální arteritis)
  - Takayasuova arteritis
  - syfilitické aneurysma aorty
- středně velké cévy (viscerální arterie):
  - klasická polyarteritis nodosa
  - Kawasakiho arteritis
- drobné cévy (arterioly, venuly, kapiláry)
  - Wegenerova granulomatóza
  - Churgův-Straussově syndrom
  - mikroskopická polyangiitis
- trombangitis obliterans (středně velké a malé cévy)
  - leukocytoklastická vaskulitis různé etiologie

## Jaké orgány jsou predilekčně postiženy u tohoto onemocnění?

- slizniční ulcerace v oblasti nosu, nasopharyngu, patra (a podle dalších postižených míst zejména v ORL oblasti)
- sinusitidy, záněty plic
- hematurie, proteinurie, selhání ledvin

## Navrhněte pro tohoto nemocného další diagnostický postup, popište principy imunologických laboratorních testů.

Z klinických testů zbývá renální biopsie, která by měla prokázat pauciimunní (negativní imunofluorescence) rychle progredující glomerulonefritidu (RPGN) se srpkami.

ANA, ENA i ANCA jsou autoprotilátky a stanovují se tedy pomocí ELISA. Pro stanovení ENA se ještě používá protisměrná imunoelktroforéza (PIE).

- **Elektroforéza** je soubor separačních metod založených na rozdílné pohyblivosti látek ve stejnosměrném elektrickém poli. Tak se mohou na podkladě rozdílu ve velikosti náboje na molekulách dělit jednotlivé složky zkoumaných částic.
- **Imunoelktroforéza** je dvoufázová a kombinuje elektroforetické dělení a imunodifuzi:
  - Rozdělení zkoumané látky, kterou je nejčastěji sérum elektroforézou prováděnou na gelu. Po konci elektroforetického dělení nedochází k jeho sušení ani barvení, ale navazuje na něj druhá fáze metody.
  - Hned vedle složek, které se na elektroforetickém gelu rozdělily, se vytvoří dlouhá, úzká štěrbina a do ní je pipetována protilátka. Takový vzorek se dále inkubuje a mezi antigeny složek původně elektroforézou dělených látek a protilátkami dojde k reakci a vytvoří se precipitační linie. Ta se dále zviditelní barvivem pro lepší odečítání.
- **Protisměrná elektroforéza:**
  - Tato metoda využívá opačný pohyb antigenu a protilátky v elektrickém poli.
  - Jde vlastně o imunodifuzi, která je urychlována působením elektrického proudu.
  - Protilátka s antigenem se uloží do proti sobě ležících startovacích jamek v gelu. Blíže k anodě se umísťuje protilátka a blíže ke katodě se umísťuje antigen. Antigen se po vzniku elektrického pole pohybuje k anodě a protilátka naopak ke katodě. V prostoru, kde dojde k jejich kontaktu se tvoří precipitační linie a ty se dále zvýrazňují barvením.
- **ELISA** (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
  - Využívá tvorby komplexu antigen protilátka.
  - Na druhé protilátce je přítomen enzym, který přetvoří substrát na látku, kterou detekujeme.
  - Přímá ELISA – pro detekci antigenu.
  - Nepřímá ELISA – pro detekci specifických protilátek (např. HIV testy)

## Jaký bude pravděpodobný terapeutický postup a prognóza onemocnění? Popište princip biologické terapie autoimunitních chorob.

- Základem léčby je cyklofosfamid a prednison, kortikoidy ulevují subjektivně, ale nezlepšují prognózu. Důležitá je další podpůrná a symptomatická léčba, dle obtíží. V těžkých případech lze použít plazmaferézu po 10 cyklech (je to pouze přídatná léčba). Po dosažení remise musí pokračovat udržovací léčba. Existují případy pacientů, kteří jsou po velmi pomalém snižování dávek schopni vysadit udržovací léčbu, ale vystavují se tím riziku relapsu.
- Principem léčby první volby je tedy imunosuprese. Obecně jde o snížení reaktivity imunitního systému, což vede ke snížení poškozování vlastní tkáně. Imunosuprese se nejčastěji používá ke snížení rizika rejekce transplantátu a pro léčbu autoimunitních onemocnění. Problémem je samozřejmě zvýšená vnímavost proti oportunním infekcím, ale zároveň se i zvyšuje riziko vzniku nádorového bujení.
- Poměrně novou možností léčby je tzv. biologická terapie (imunoterapie, bioterapie). Cílem tohoto postupu je stimulovat nebo navrátit tělu vlastní obranné mechanismy a zlepšit jeho schopnost bojovat proti agens způsobujícímu onemocnění. Biologická terapie zahrnuje monoklonální protilátky, interferon, interleukin-2 a několik typů kolonie stimulujících faktorů jako je CSF, GM-CSF a G-CSF.
  - *Infliximab* – lidská chimérická anti-TNF- $\alpha$  monoklonální protilátka
  - *Etanercept* – protein vzniklý spojením p75 TNF- $\alpha$  receptoru a IgG1
  - *Adalimumab* – IgG1 anti-TNF- $\alpha$  monoklonální protilátka
  - *Rituximab* – anti-CD20 monoklonální protilátka
  - *Anakinra* – rekombinační antagonist proti receptoru IL-1

## PF: Změny krevního tlaku při onemocnění ledvin

## PA: Vaskulitidy - typy a morfologie

## Odkazy

### Související stránky

- Wegenerova granulomatóza
- Vaskulitidy

### Použitá literatura

- BARTŮŇKOVÁ, Jiřina. *Imunodeficiencie*. 1. vydání. Praha : Grada, 2002. 228 s. ISBN 80-247-0244-4.
- LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. s. 481-483. ISBN 978-80-7262-373-0.