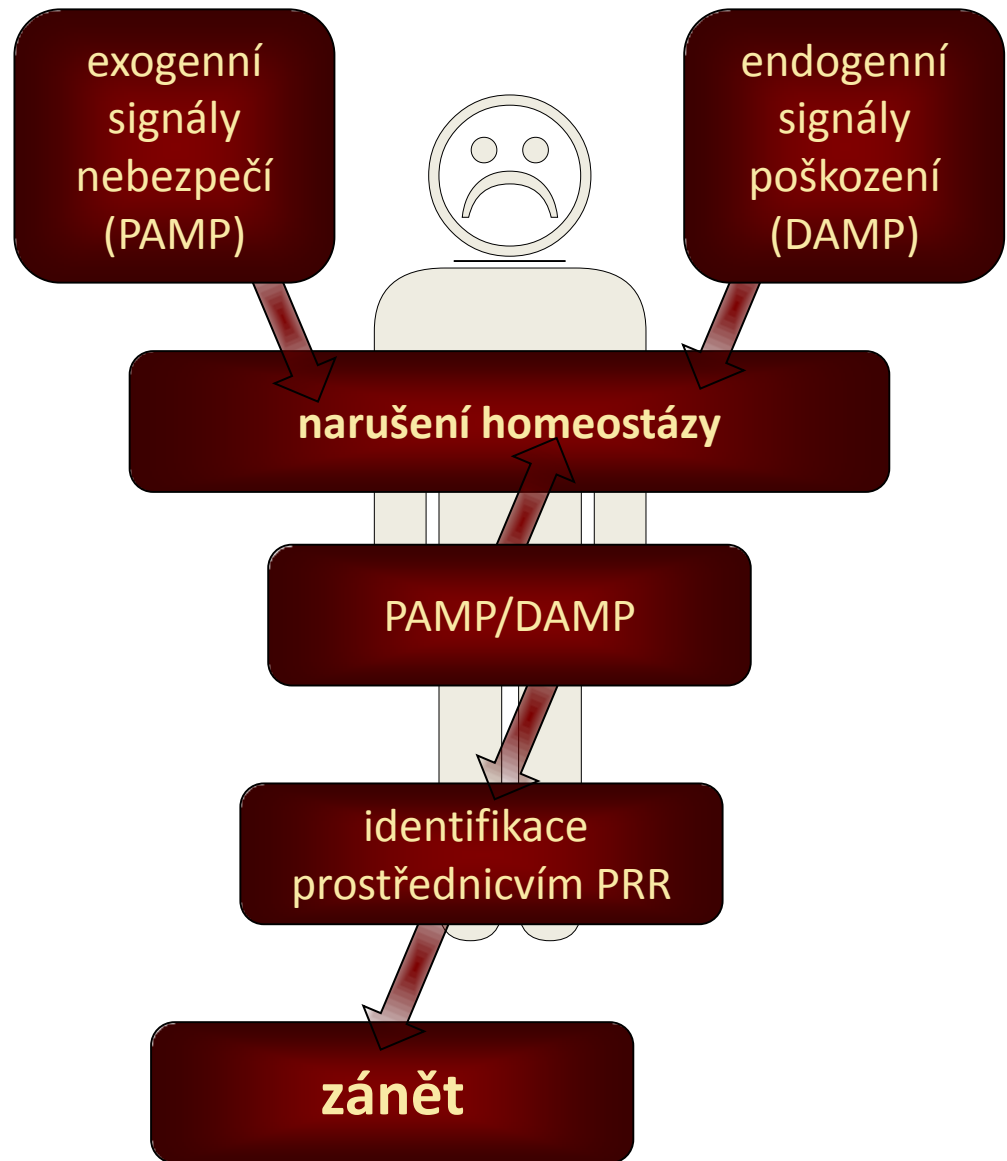
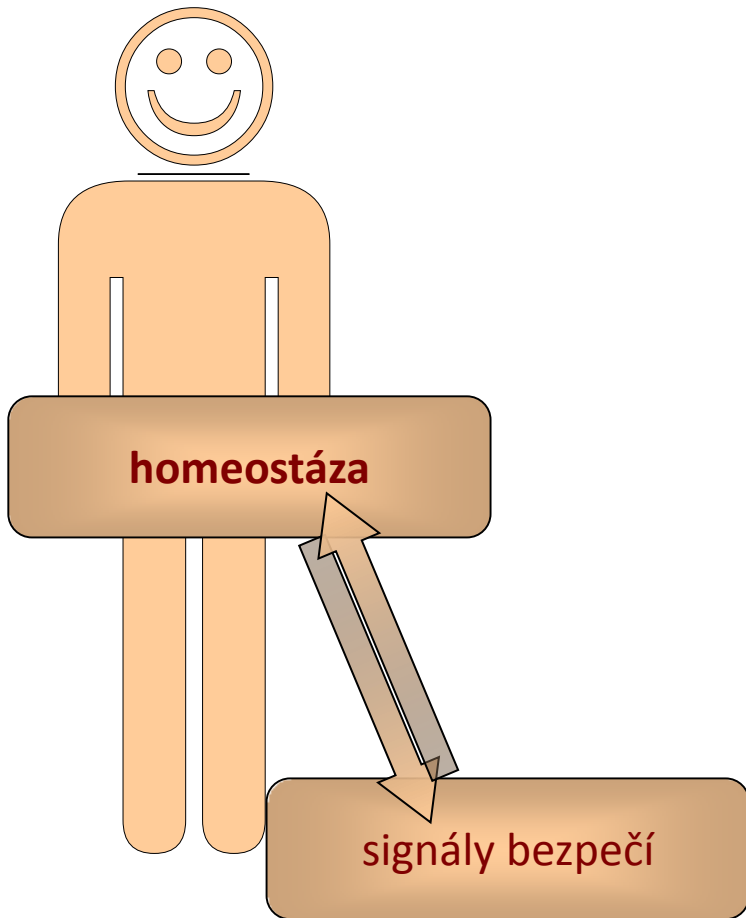


Autoimunitní onemocnění CNS

Eva Kubala Havrdová





ochrana

zánět

poškození

Autoimmunity NS

- **CNS** RS + (NMO, ADEM,...)
- **PNS** AIDP, CIDP
- **NS spojení** MG
- Systémové AI v **NS** Lupus, vaskulitidy

Modelové AI onemocnění CNS: EAE

- Ag CNS + adjuvans
- Tlapka - regionální uzliny – CNS
- Perivaskulární zánětlivá ložiska – paréza ocásku, zadních končetin
- Stav zvířete ovlivňuje průběh
- Knock-out myši – studium významu jednotlivých molekul imunitního systému, genů, mikrobiomu apod.
- Myši se spontánním vývojem EAE

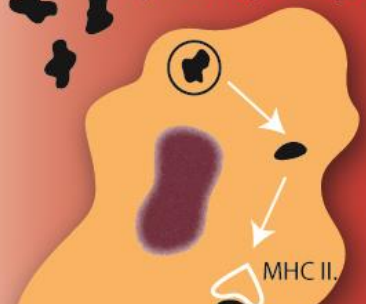
Modelové AI onemocnění CNS: EAE

- Germ free myši
- Kompletní ochrana před vyvoláním EAE a ankylozující spondylitidy, částečná ochrana před RA a zvýšená vnímavost vůči DM I
- Snížená antiinfekční odolnost
- Zhoršené metabolické parametry
- Antibiotika a probiotika snižují příznaky EAE

Jak je modulováno postižení u RS?

- Porucha HEB
- Vznik zánětlivého ložiska perivenulárně
- Sekrece cytokinů, protilátek
- Destrukce myelinu
- Destrukce axonů
- Remyelinizace v situaci uklidnění zánětu

periferní makrofág
zpracovávající Antigen



MHC II.

AM

AM

AM

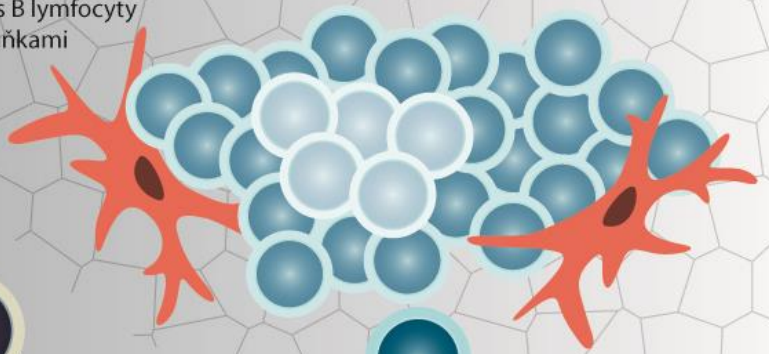
Th1
lymfocyt

přestup
lymfocytu
přes HEB

periferie

HEB

germinální centra s B lymfocyty
a dendritickými buňkami
v meningách



reaktivace Th1
lymfocytu
v cílové tkáni

perivaskulární
makrofág

produkce
protilátek

opsonizace myelinu

demyelinizace

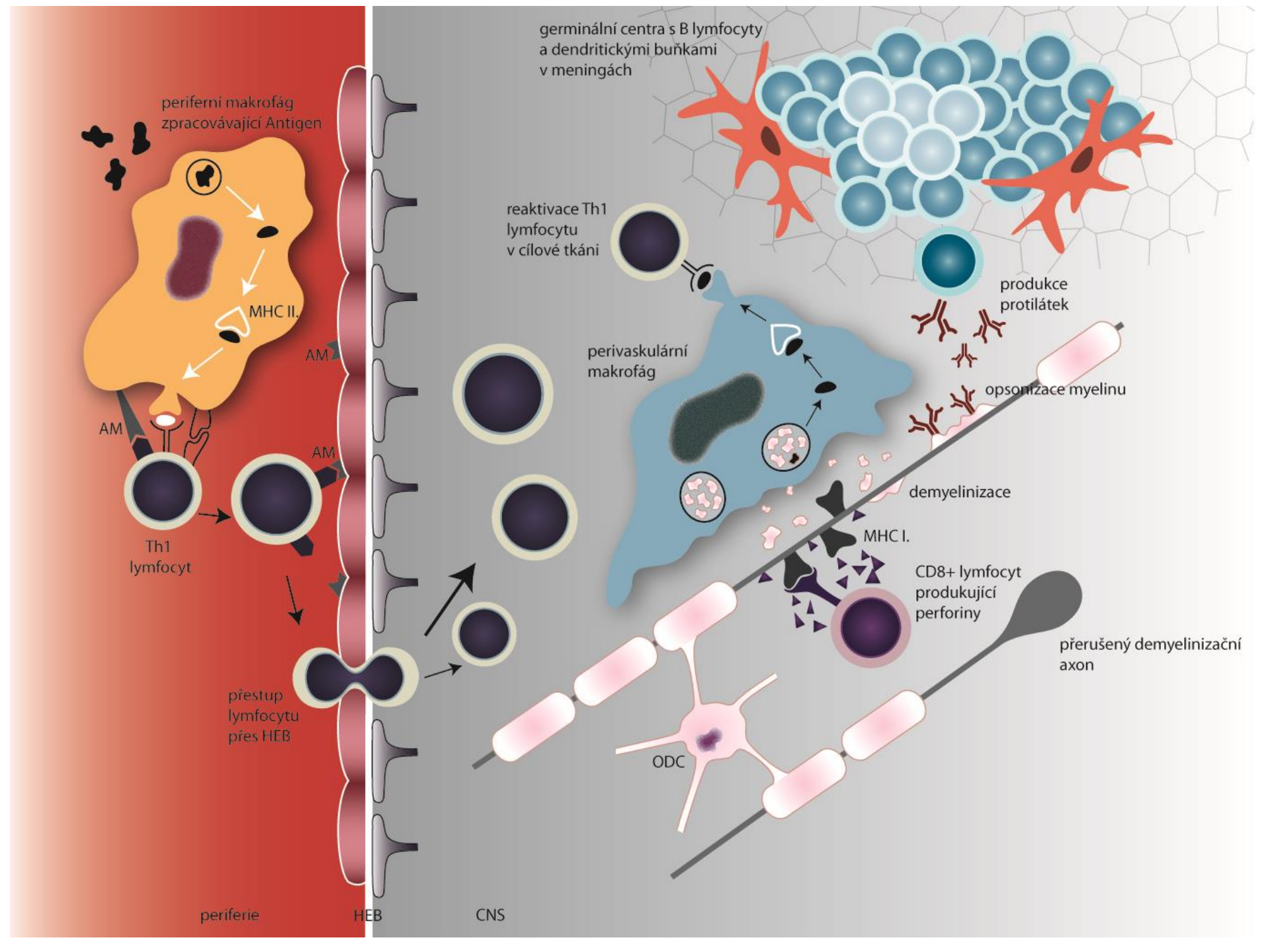
MHC I.

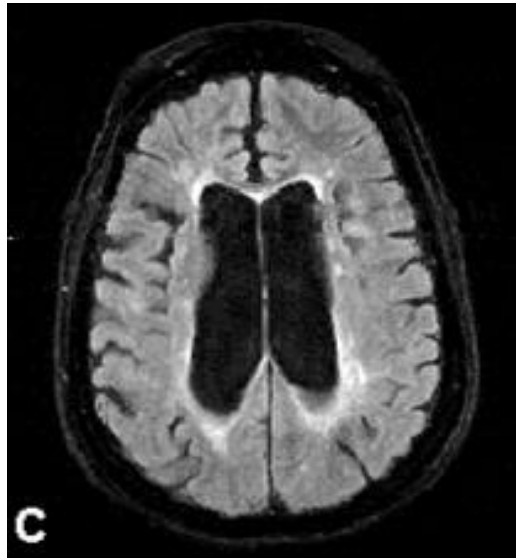
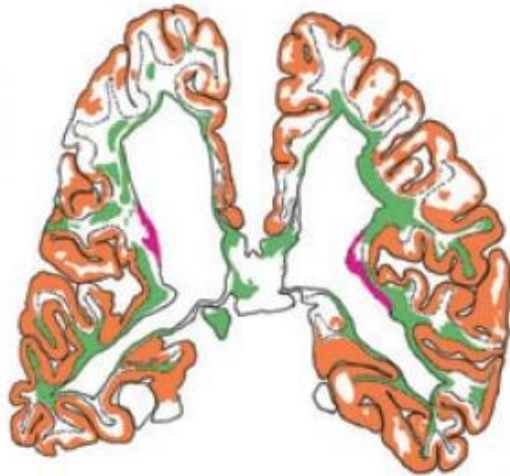
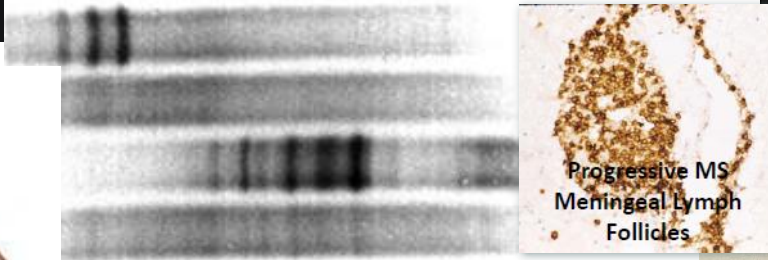
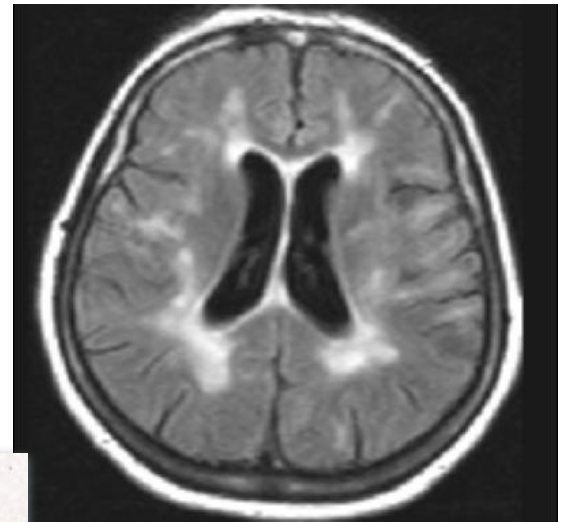
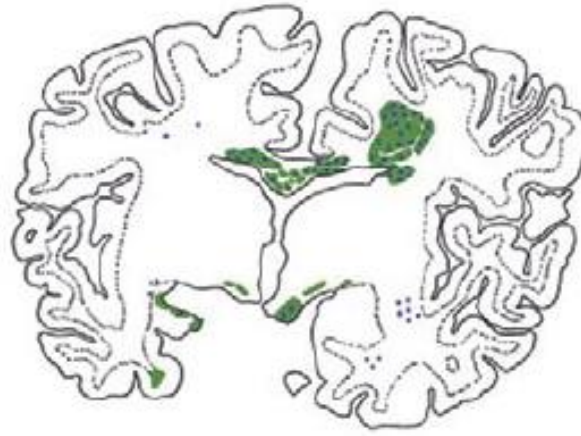
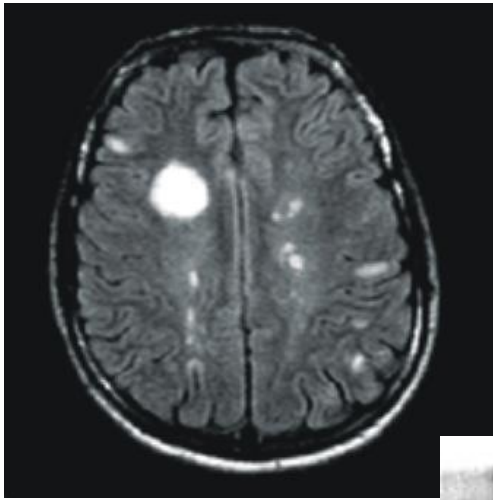
CD8+ lymfocyt
produkující
perforiny

přerušený demyelinizační
axon

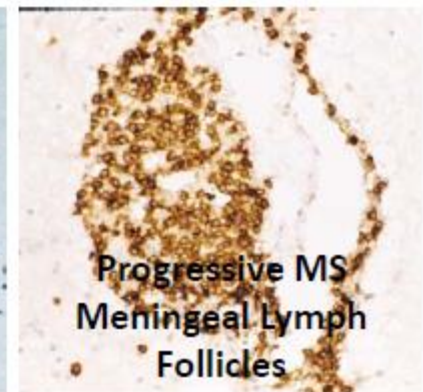
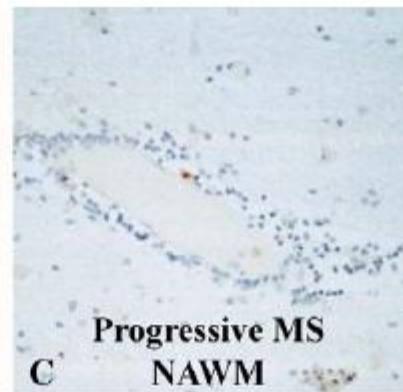
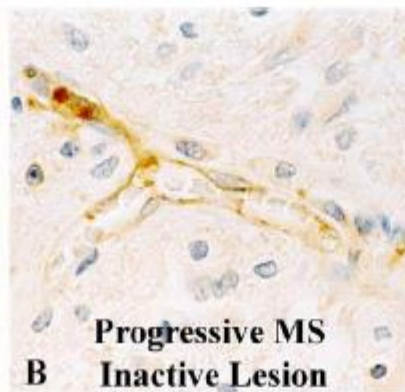
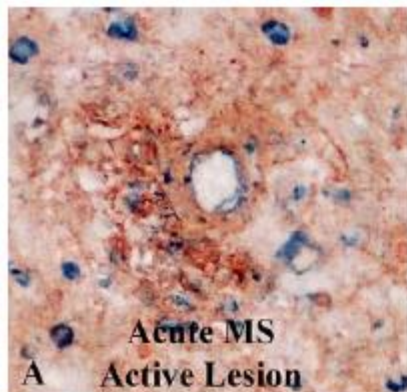
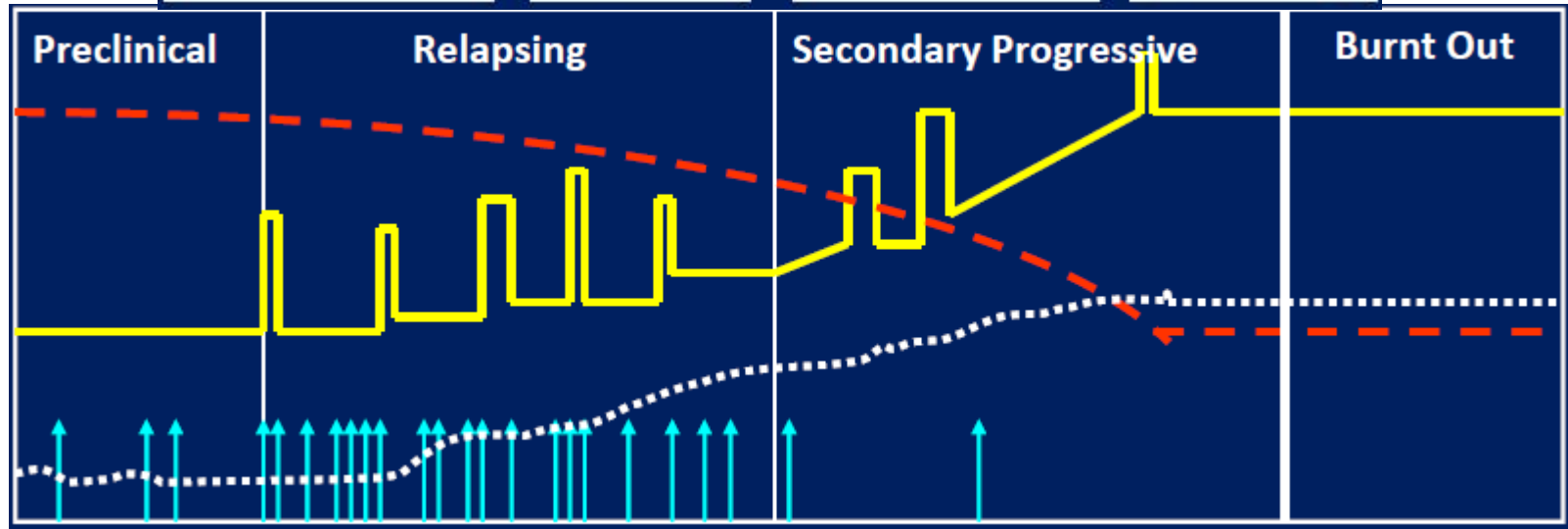
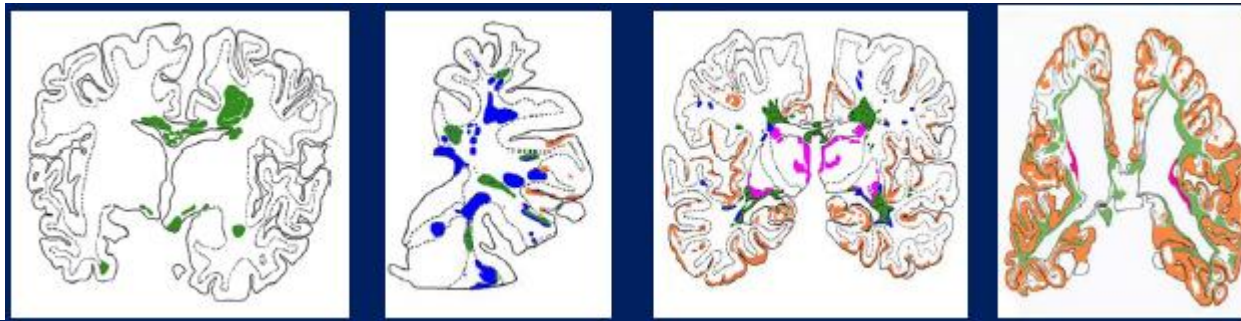
ODC

CNS



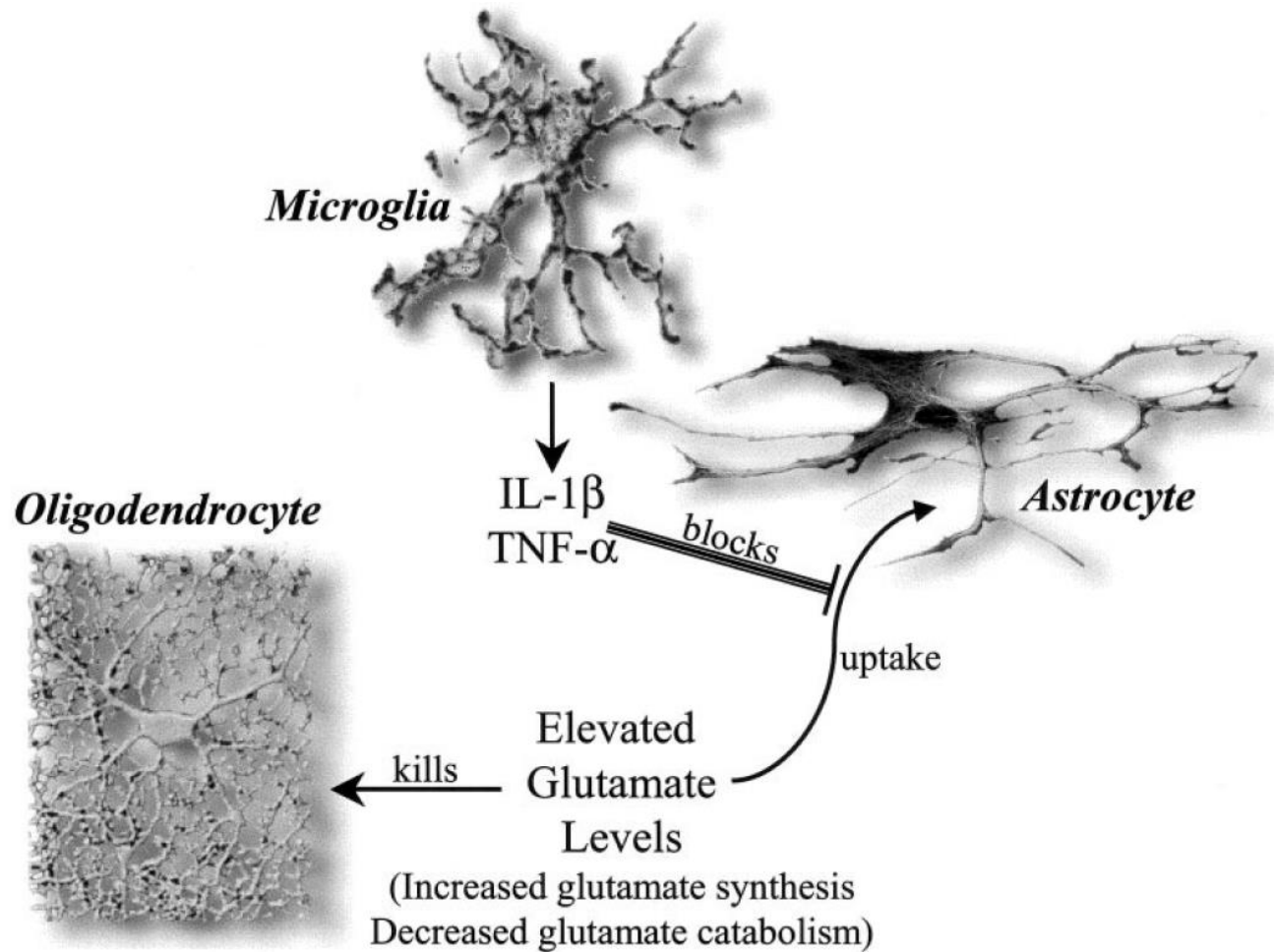


Patologie RS se mění v čase



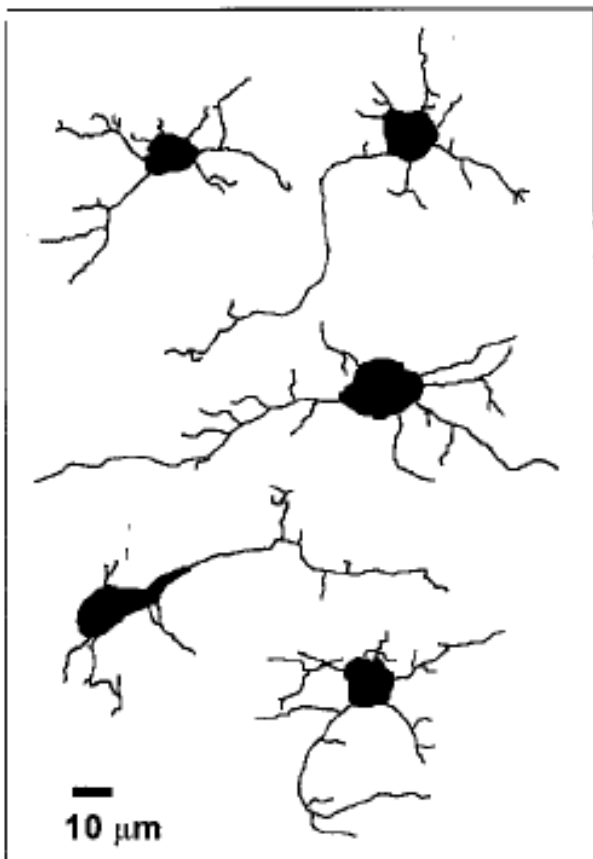
Přímý vliv imunitních faktorů na CNS

Interleukin 1b způsobuje apoptózu oligodendrocytů

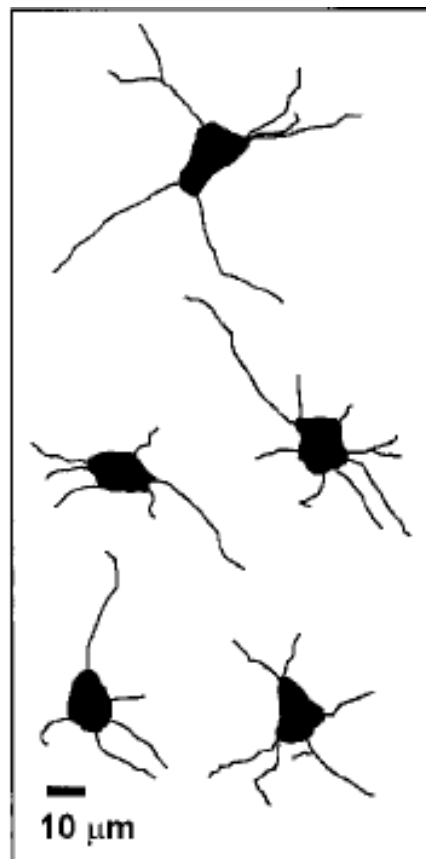


**Léčebné podání interleukinu-2 je
zodpovědné za rozvoj únavy, deprese,
snížení kognitivní výkonnosti a zmatenost u
léčených pacientů**

Walker, Psycho-Oncology 1997



Normální neurony



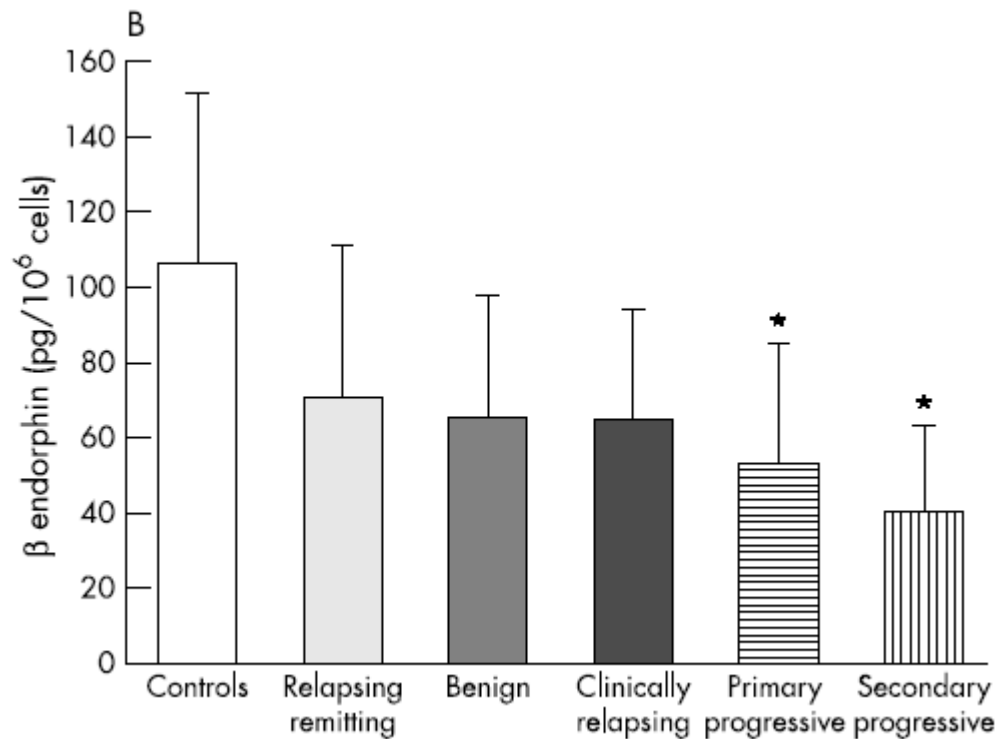
Neurony po přidání
TNF alfa

TNF alfa podaný dobrovolníkům způsobuje depresi

IFN gama brání novotvorbě synapsí

X

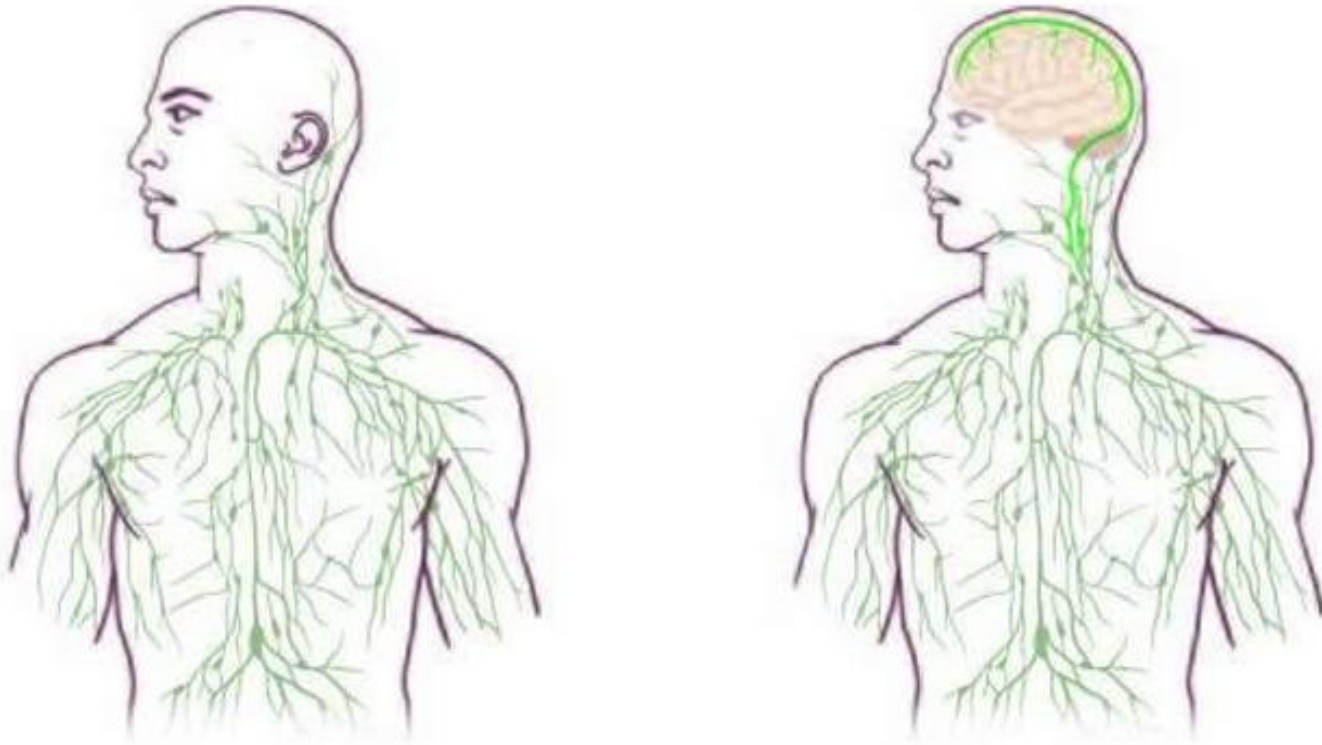
Beta-endorfin má pozitivní regulační efekt



Gironi, JNNP 2003

Missing link between brain and immune system

Nature June 1, 2015



Maps of the lymphatic system: old (left) and updated to reflect UVA's discovery. Image credit: University of Virginia Health System.

Rizikové faktory

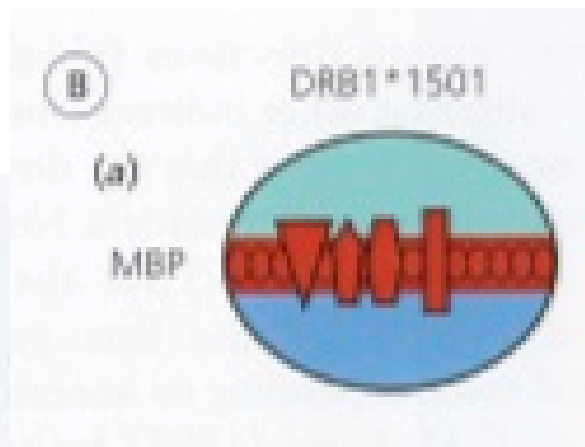
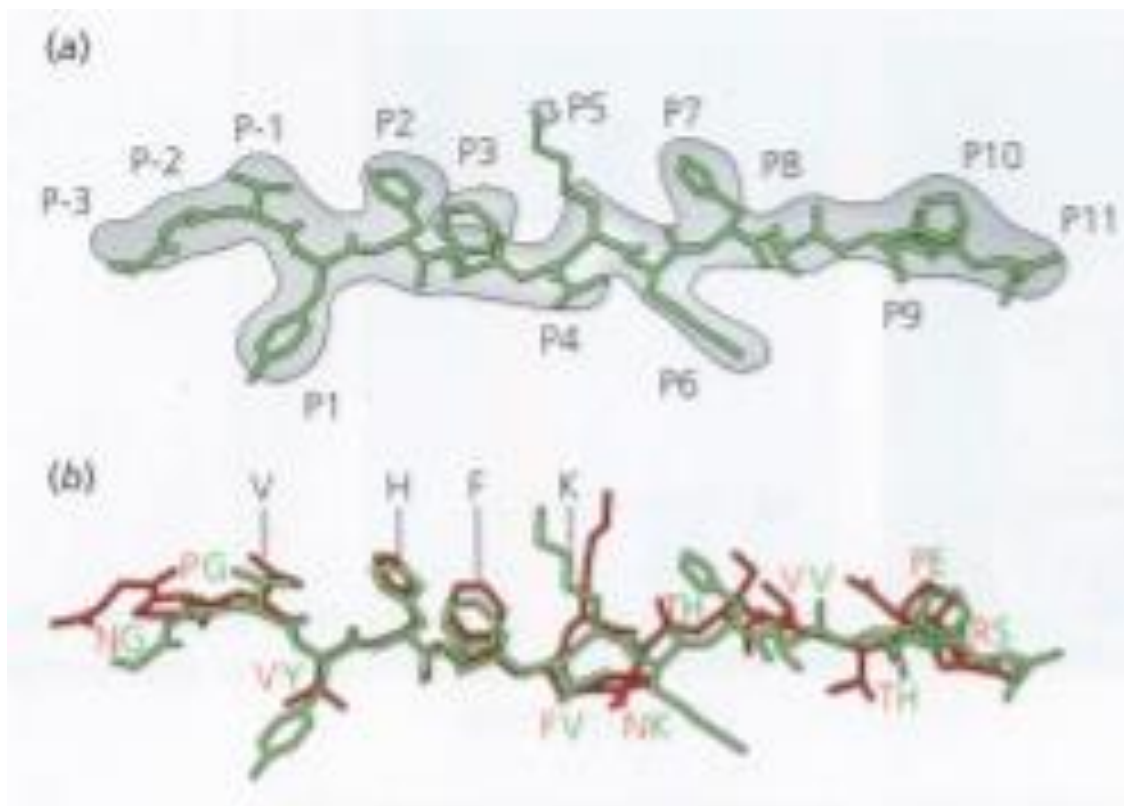
- genetický background
- prostředí

Genetika

- 80 – 90 % pacientů nemá příbuzného s RS
- alela **HLADRB1*1501** (1970) - 14–30% frekvence v populaci, kde je RS častá - zvyšuje riziko 3x u heterozygotů, 6x u homozygotů
- projekt GWAS: ~25 lokusů asociovaných se zvýšeným rizikem RS (s relativním rizikem 0.8 - 1.2)
- toto vše vysvětluje jen 20 - 60% rizika a nevnáší světlo do etiologie, kromě:
- vzácná varianta **CYP27B1**— genu kodujícího 25-hydroxyvitamin D1 α hydroxylázu, která konvertuje 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) na jeho aktivní formu – nefunkční varianta genu je odpovědná za D vitamin-dependentní křivici (typ 1) a zvyšuje riziko RS

Environmentální faktory - EBV

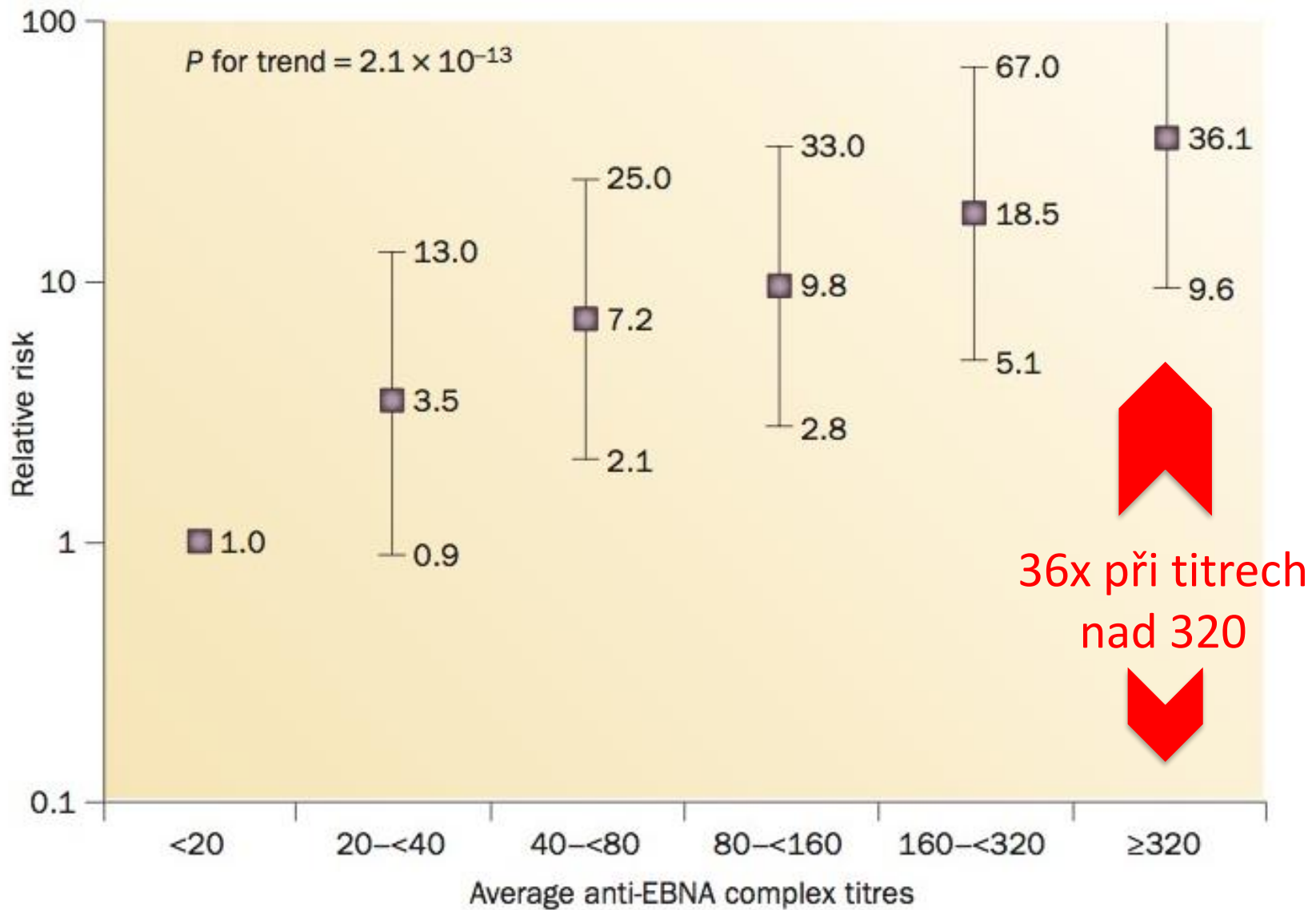
- EBV



- MBP

riziko RS 2-3x vyšší po IM

Riziko vzniku RS se zvyšuje s titrem protilátek proti EBV



Environmentální faktory: D vitamin

- studie na amerických sestřích
- vztah k migračním studiím
- studie dat narození pacientů s RS
- studie US armádních pracovníků – hladiny vitamínu D ve 23 letech (1. odběr krve) nad 99 nmol/l – snižovaly riziko vzniku RS do 5 let o 62% oproti hladinám pod 63nmol/l

Se vzdáleností od rovníku stoupá prevalence RS

World Map of Prevalence of Multiple Sclerosis



Environmentální faktory: Kouření

- kouření matek v těhotenství – vliv na myelin plodu, zvýšené riziko RS u dětí
- kouření (i pasivní) zvyšuje riziko RS
- kouření zvyšuje počet Gd+ lézí
- kouření zvyšuje riziko progrese invalidity u RS
- kouření zvyšuje počet dalších přidružených autoimunitních chorob

- epigenetický faktor?

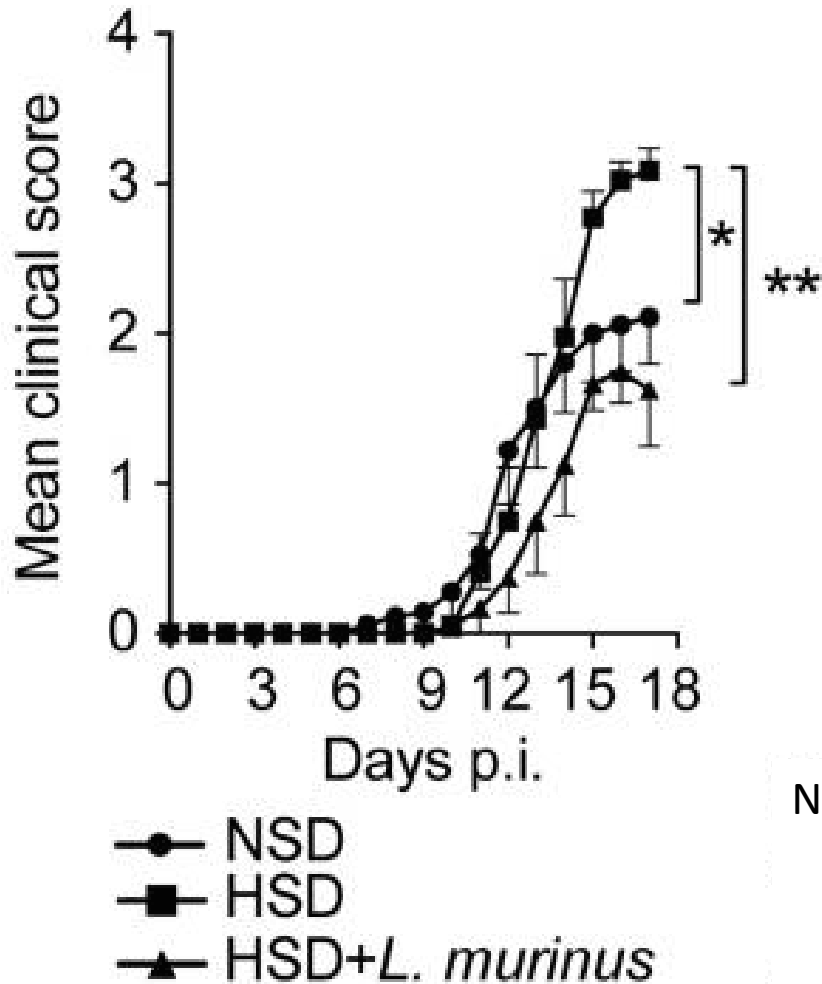
Environmentální faktory: obezita

- Častěji onemocnění obézní dospívající dívky
- Produkce prozánětlivých faktorů tukovou tkání
- EAE probíhá mírněji při restrikci kalorií
- EAE probíhá agresivněji při high-fat diet

Environmentální faktory: zvýšený obsah soli v potravě

- Zvýšení soli indukuje vznik Th17 subpopulace vysoce patogenních na IL23 závislých buněk
- EAE zvířat s vyšším obsahem soli v krmivu probíhá agresivněji

Sůl



dieta s vysokým obsahem soli (HSD) vede k nedostatku *Lactobacillus murinus*

horší skóre EAE
více Th17 lymfocytů

NSD – normal salt diet

Environmentální faktory: mikrobiom

- Mikrobiom pacientů s RS se liší od mikrobiomu zdravých lidí – obsahuje více druhu Archaea (proinflamatorní) a méně protizánětlivého druhu *Butyricimonas* (výzkum z Harvardu oznámený 2014)
- Stěna GIT permeabilnější – mohou se skrz dostat jak buňky, tak antigeny
- Možné ovlivnění dietou i transplantací stolice ?
- Parazité???

Mikrobiom a NMO

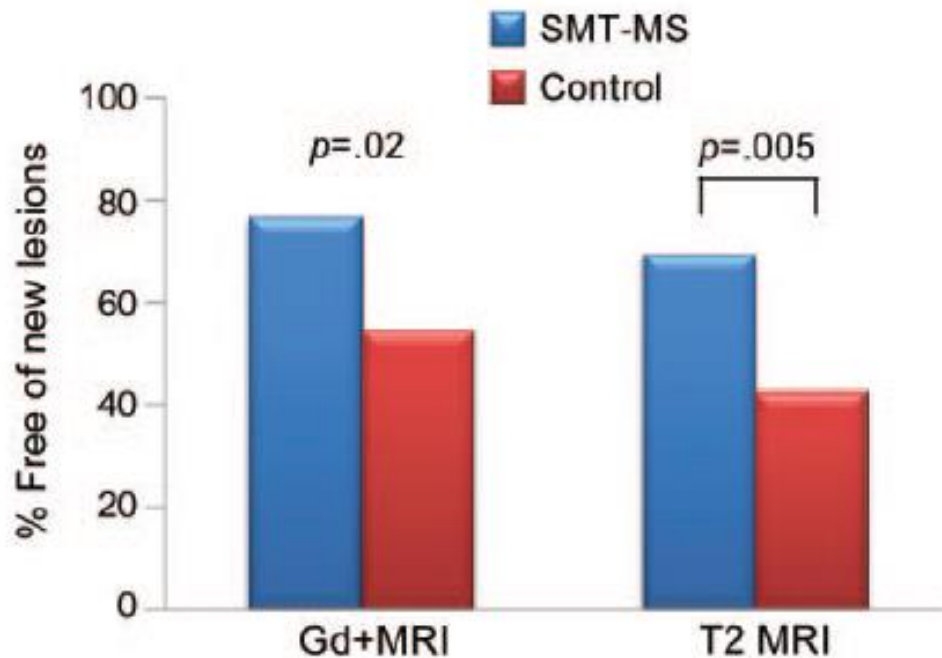
- Vyšší hladiny sérových protilátek proti gastrointestinálním proteinům (potravní antigeny)
- T ly zaměřené proti AQP4 reagují zkříženě proti *Clostridium perfringens* – molekulární mimikry

Vliv stresu

- deprese je problémem 50 – 60 % pacientů
- sebevražednost je až 7x vyšší než v ostatní populaci
- stresové životní události předcházejí 4 – 8 týdnů vývoji nových Gd+ lézí na MRI, ev. klinickému relapsu
- mohla by “stress management therapy” zaměřená na prevenci stresujících událostí a na způsob, jak si s nimi poradit, pomoci?

Vliv psychoterapie na aktivitu zánětu u RS

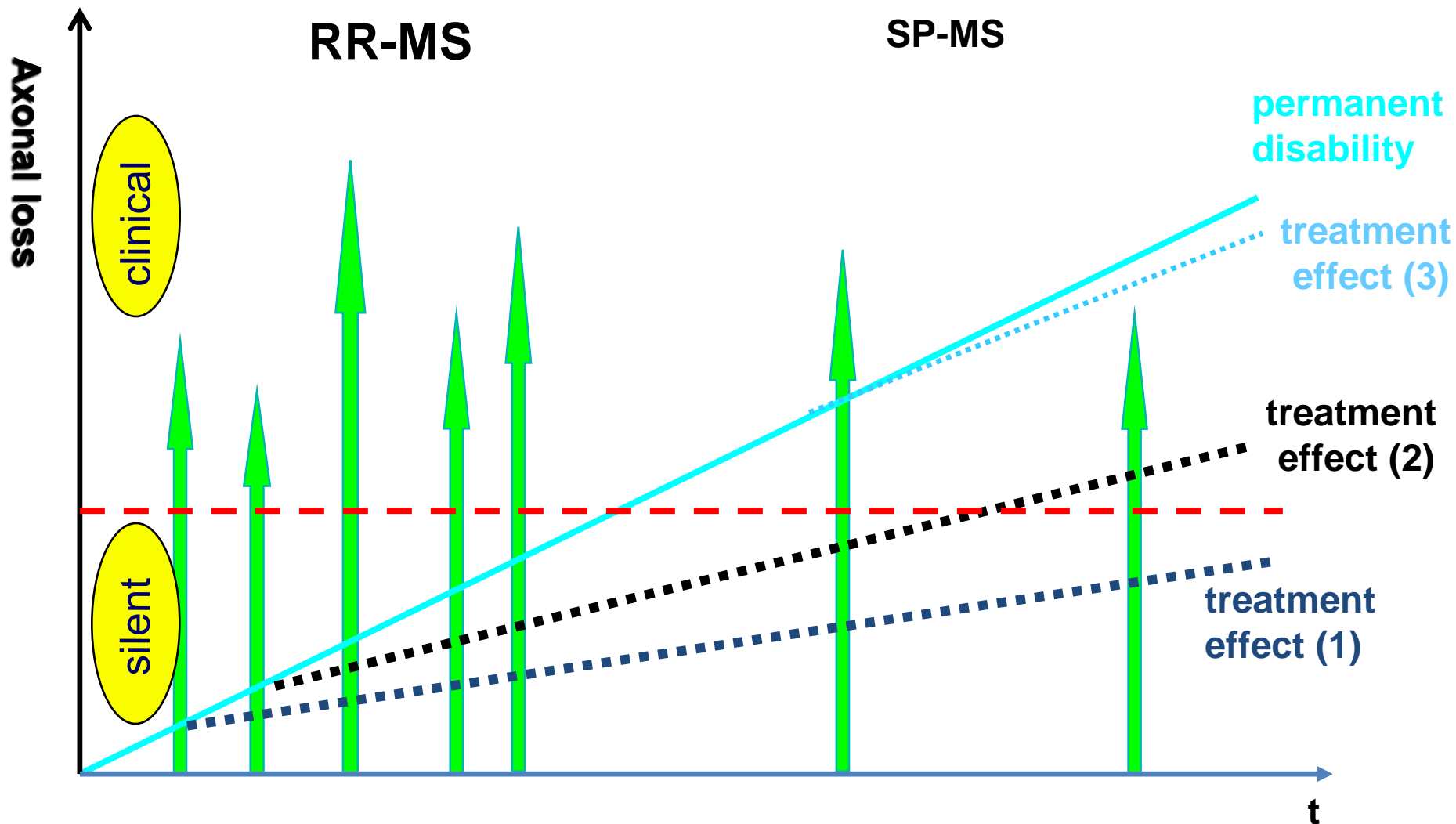
Percent of participants free of gadolinium-enhancing (Gd+) and T2 lesions by treatment group during 24-week treatment period



SMT-MS = stress management therapy for multiple sclerosis.

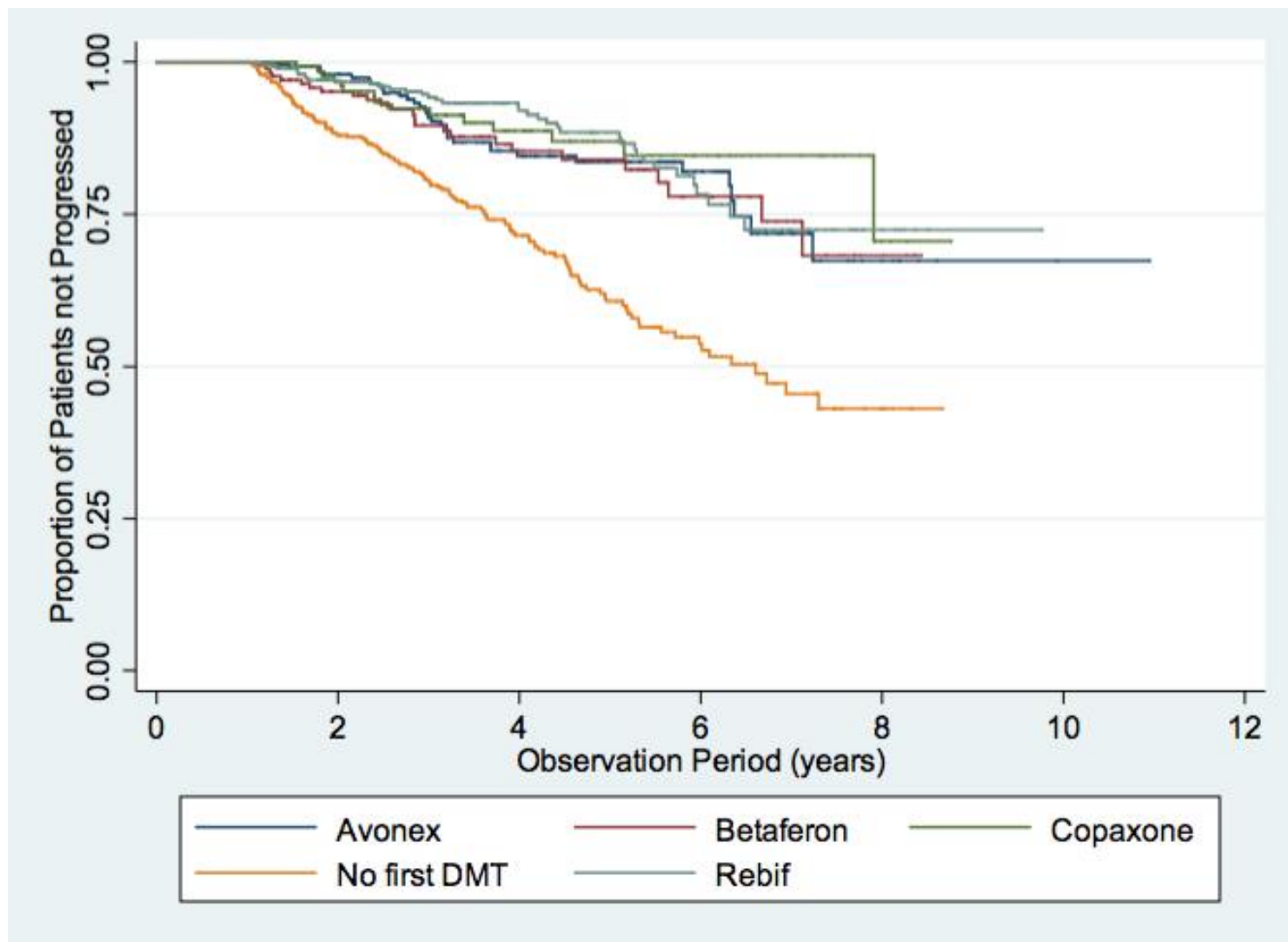
Léčba RS - zasahujeme do patogenetického procesu

- 60. léta 20. st.: ACTH, kortikosteroidy (léčba akutní ataky – dosud: methylprednisolone)
- 70.-80. léta: azathioprine, cyklofosfamid
- 1993 – interferon beta
- 1996 – glatiramer acetát
- 2002 – mitoxantron
- 2006 – natalizumab (ČR 2008)
- 2010 – fingolimod (ČR 10/2012)
- 2015 - teriflunomid, BG12 (dimethylfumarát), alemtuzumab
- 2018 – ocrelizumab (anti CD20), kladribin



Načasování terapeutické intervence při imunomodulaci

Fakt, že pacient není léčen, je nejsilnějším prediktorem invalidity

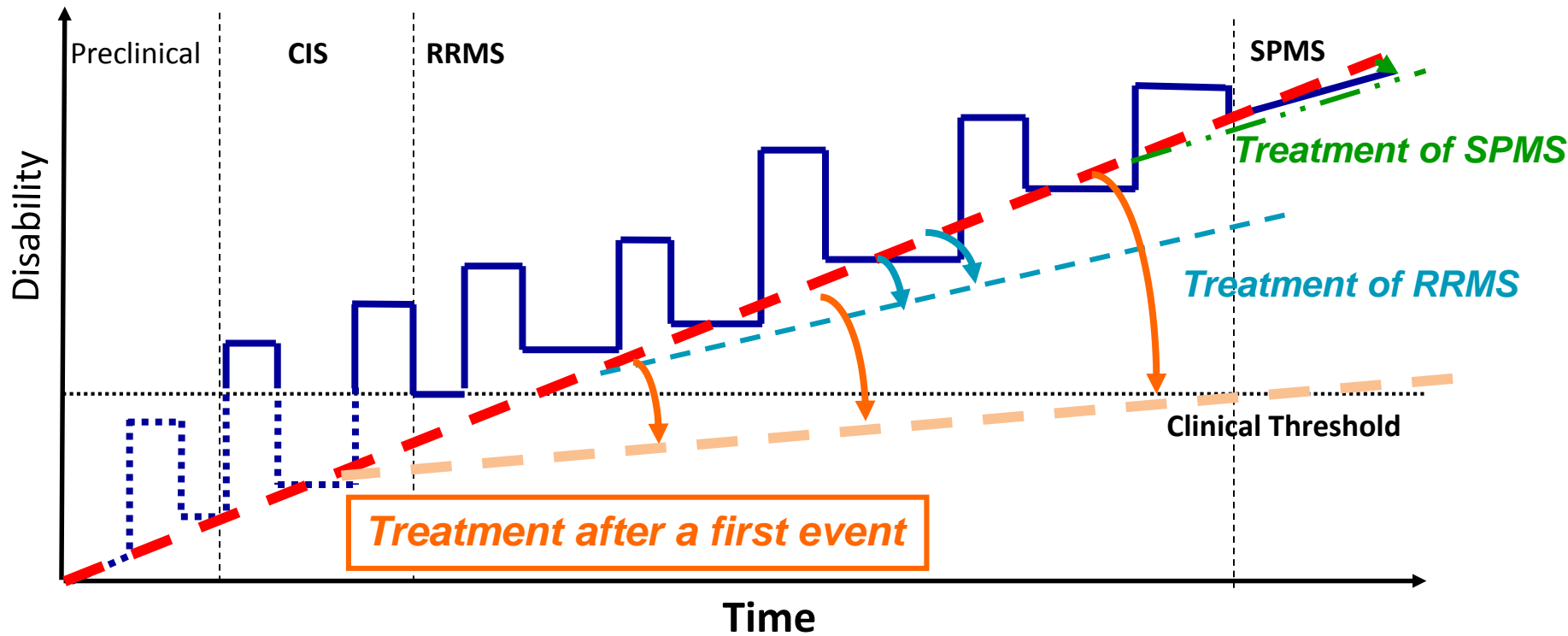


Koncept nulové tolerance v léčbě

- Každé nové zánětlivé ložisko na MR představuje další ničení tkáně CNS
- 2009 vznikl koncept “disease free”
- 2011 se začalo mluvit o klinickém zlepšení

vše však závisí na stadiu choroby, kdy je léčba zahájena

Léčba zahájená v různém stádiu choroby může mít odlišný efekt



Cíle léčby se mění

- 1993: snížení počtu relapsů o 1/3 bylo vnímáno jako průlomová změna natural history of MS
- Ukázalo se, že většina léků, které jsou schopny trochu snížit počet relapsů, neovlivňuje vývoj disability[°] (později se ukázalo, že vliv má **KDY se začne s léčbou**)
- Dlouho nikdo nevěřil, že vliv léku na MR markery má něco společného s klinickým efektem
- 2009: AFFIRM studie umožnila vznik konceptu “Disease activity free”

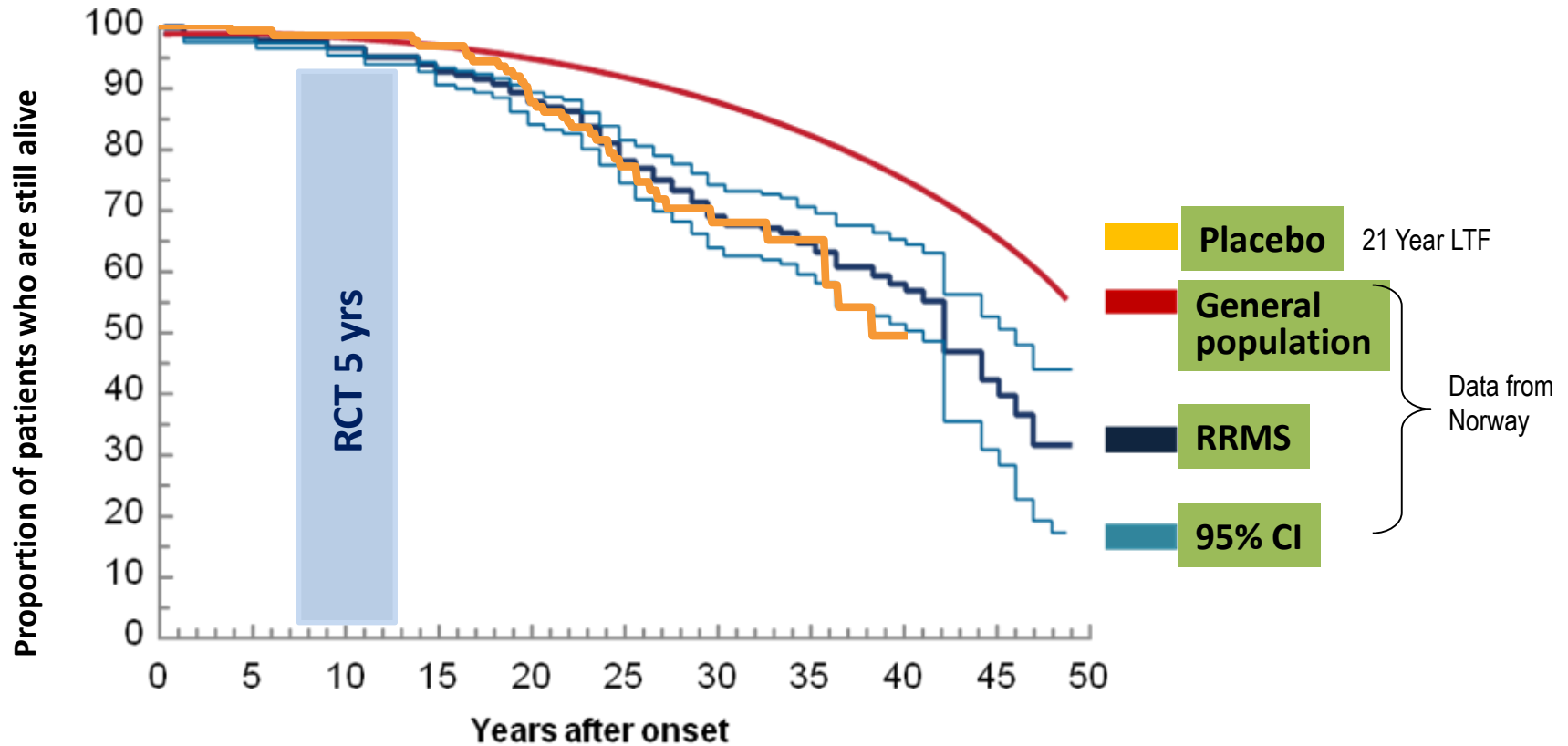
Disease free concept



Co se děje, pokud se léčba odkládá ?

Doba od začátku RS ke smrti

Registr Hordaland County, Western Norway, 1953-2003

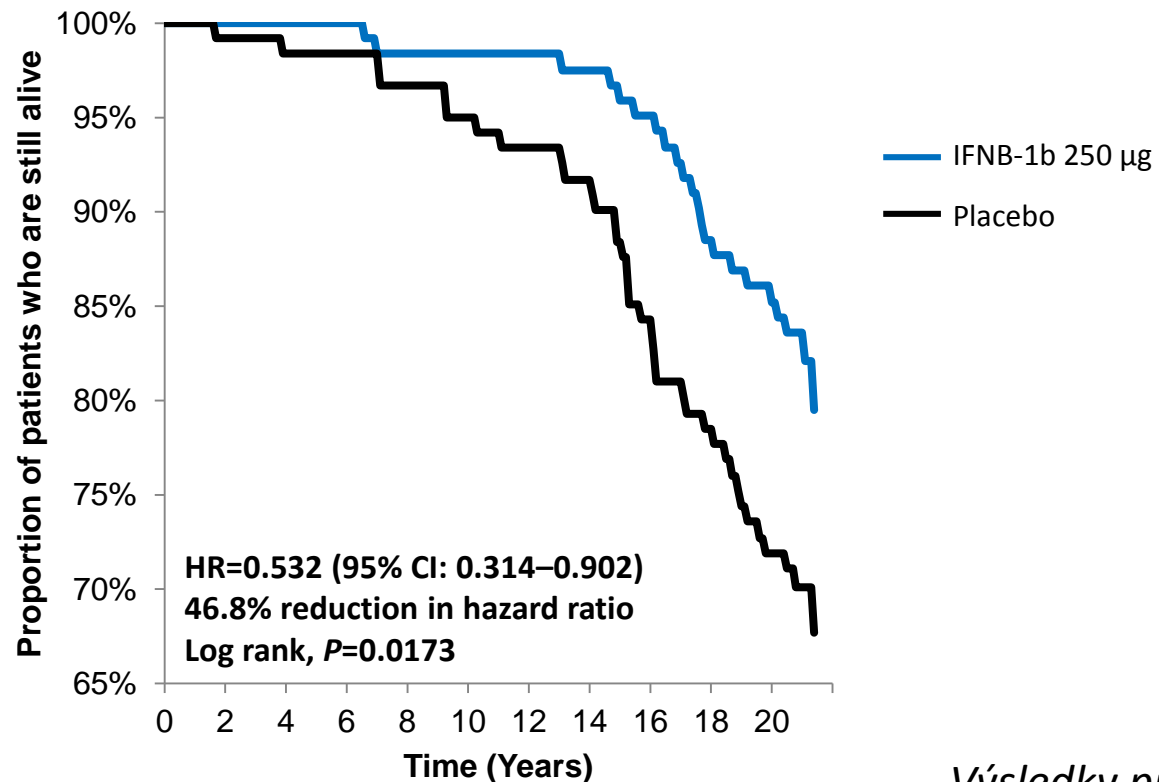


Doba od randomizace ve studii ke smrti

Časnější léčba IFNB → **46.8%** redukce rizika smrti z jakékoli příčiny během 21 let ve srovnání s iniciální léčbou placebem

Průměrný věk
v době smrti:
51.8 years

Smrt ve vztahu k RS:
V 78.3%



At risk:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	21
IFNB-1b 250 µg	124	124	124	121	118	118	118	118	104	104	104	104
Placebo	123	120	120	117	117	117	117	109	109	104	104	88

*Výsledky pro nižší
dávku IFNB
srovnatelné*

Efekt biologické léčby

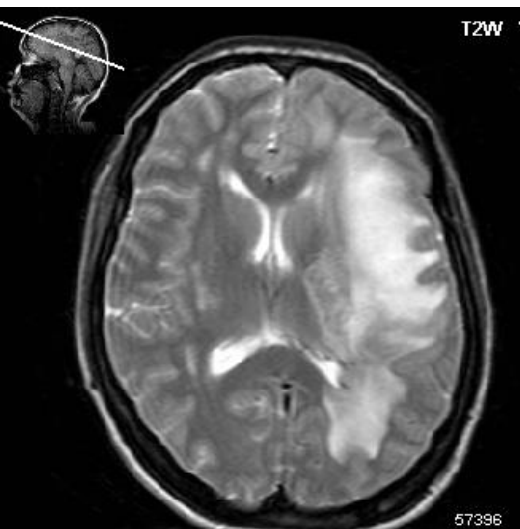
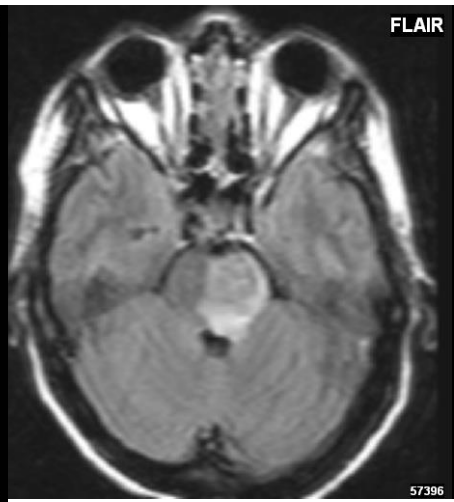
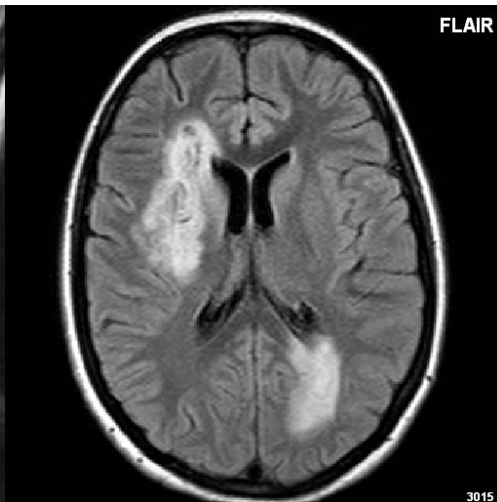
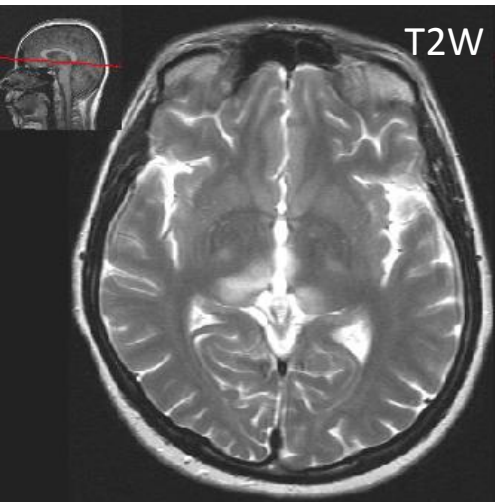
- omezení zánětu – omezení neurodegenerace
- snaha přiblížit rychlost atrofie mozku zdravým osobám (RS: $> 0,4$ % ročně, zdraví $0,1 - 0,3$ %)
- efekt léků je na lymfocyty, především autoimunitní, aktivované
- v časném stadiu nemoci může dojít i ke zlepšení neurologického nálezu (nastartování regenerativních procesů?)

Idiopatické non MS záněty CNS

- ADEM
- NMO M. Devic

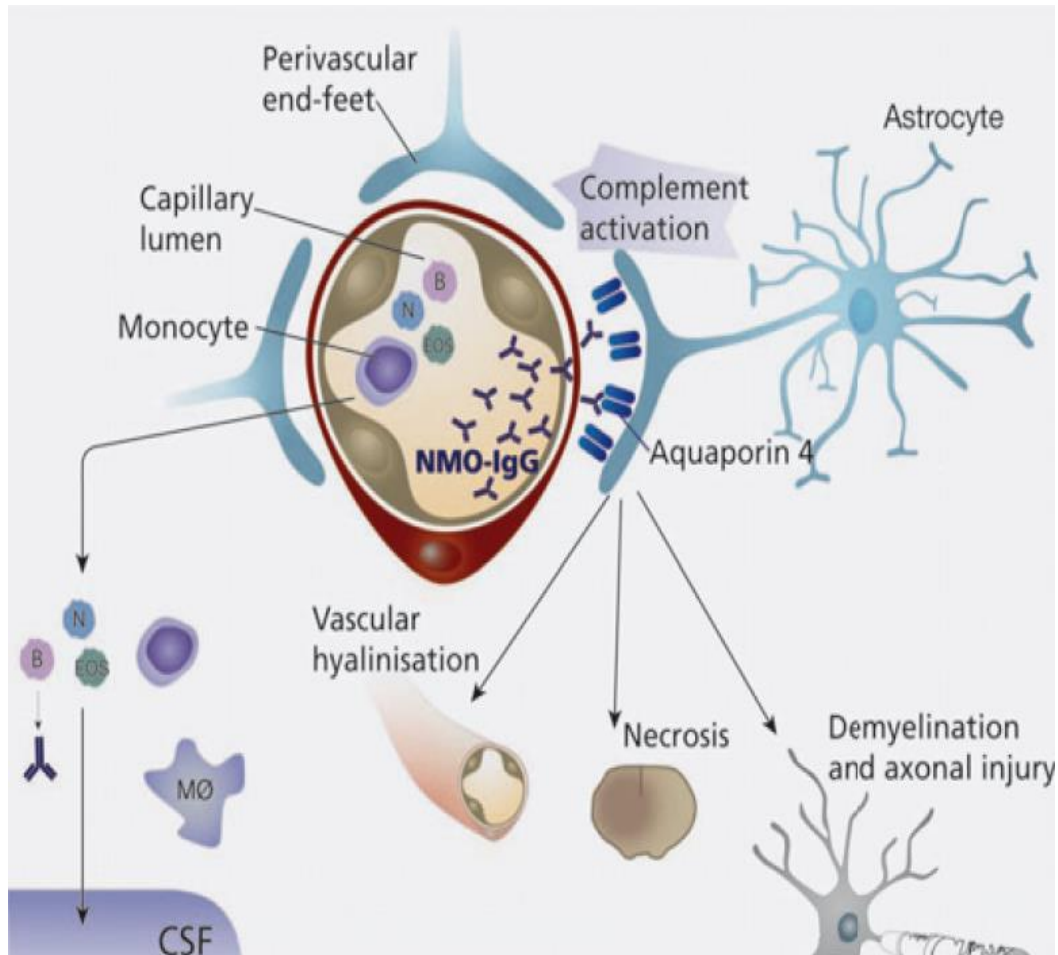
ADEM

- Vzácné monofázické onemocnění, častěji děti
- Akutní průběh, multifokální, polysymptomatický začátek
- Projevy encefalopatie
- MR - atypická ložiska (hluboká šedá hmota, kortex)
- Likvor - pleocytóza bez OCB
- Rekurentní formy nový relaps > 3 měsících



Non-MS záněty

Neuromyelitis optica



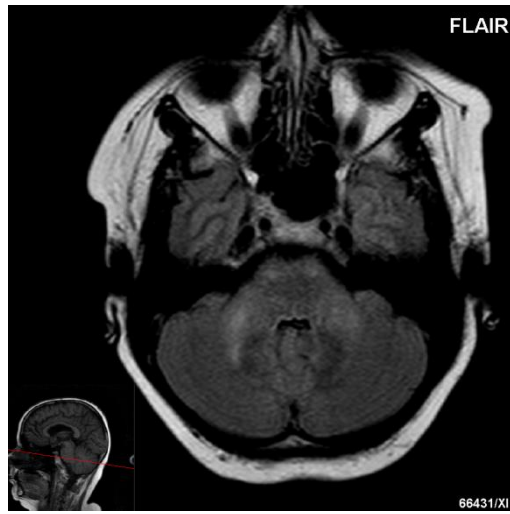
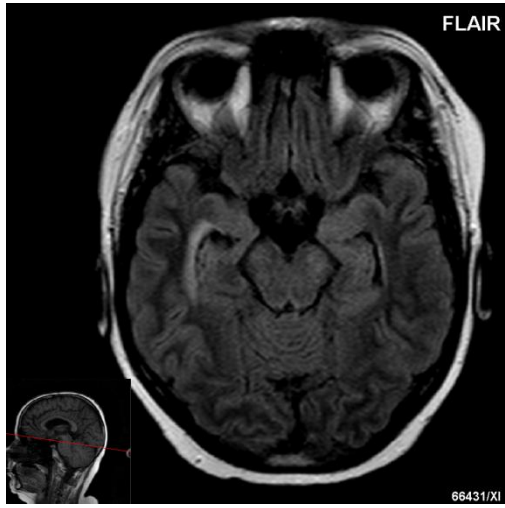
NMO diagnostická kritéria 2006

Velká:

- Optická neuritida
- Akutní myelitida

Malá: alespoň 2 ze 3

- Míšní léze přesahující 3 obratlové segmenty na MR (LETM)
- MR mozku nesplňuje kritéria pro RS
- NMO



Jádrové klinické charakteristiky

Hlavní

Myelitida

Optická neuritida (ON)

Syndrom area postrema (APS)

Méně časté

Akutní kmenový syndrom

Narkolepsie a diencefalické syndromy †

Cerebrální syndrom ‡

MR požadavky v případě † a ‡

- † léze postihující hypothalamus, thalamus nebo periependymální oblast III. komory mozkové
- ‡ rozsáhlé, splývavé uni- nebo bilaterální léze v bílé hmotě nebo subkortikálně
- ‡ léze corpus callosum dosahující minimálně ½ jeho délky
- ‡ dlouhé ložiska v kortikospinálních drahách uni- nebo bilaterálně zasahující do capsula interna nebo pedunkulů
- ‡ rozsáhlé periependymální léze často s enhancementem gadolinia.

MR požadavky u AQP4-IgG^{neg} NMOSD

1. akutní optická neuritida s nálezem na MR mozku:
a) normálním nebo jsou přítomny pouze nespecifické změny bílé hmoty NEBO b) MR n.opticus s hyperintenzitami naT2 vážených obrazech nebo na T1 vážených obrazech s enhancementem optického nervu přesahující polovinu jeho délky nebo zasahující chiasma opticum
2. akutní myelitida s MR nálezem léze délky \geq než 3 obratlové segmenty (LETM) NEBO kontinuální fokální atrofie míchy \geq než 3 obratlové segmenty u pacienta s anamnézou kompatibilní s myelitidou
3. syndrom area postrema vyžaduje MR nález z oblasti dorzální medully oblongaty
4. akutní kmenový syndrom vyžaduje odpovídající kmenovou lézi na MR mozku s periependymálním uložením

AQP4-IgG status

AQP4-IgG ^{poz} NMOSD	AQP4-IgG ^{neg} NMOSD
<ol style="list-style-type: none">1. Minimálně jedna jádrová klinická charakteristika *2. Pozitivní AQP4-IgG v séru3. Vyloučení jiné alternativní diagnózy <p>* V případě cerebrálního syndromu nebo narkolepsie či diencefalického syndromu je potřeba naplnění MR kritérií</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Minimálně 2 jádrové klinické charakteristiky, z toho alespoň jedna je ON, myelitida nebo APS2. Diseminace v prostoru (≥ 2 různé jádrové charakteristiky)3. Splnění MR kritérií4. Negativní test na AQP4-IgG v séru nebo nedostupnost stanovení5. Vyloučení jiné alternativní diagnózy

Další autoimunity

- Vasculitis (zřídka primární CNS angiitis)
- SLE
- Antifosfolipidový syndrom
- Behçetova choroba

Red flags:

Kůže: rash, livedo reticularis, vředy

Spontánní aborty

Thrombózy

Postižení ledvin

Atypická MRI

Další autoimunity

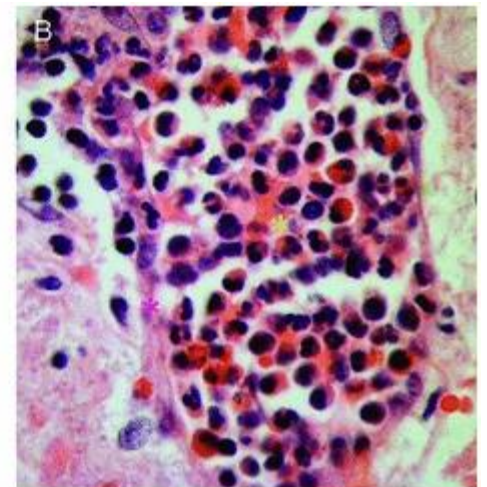
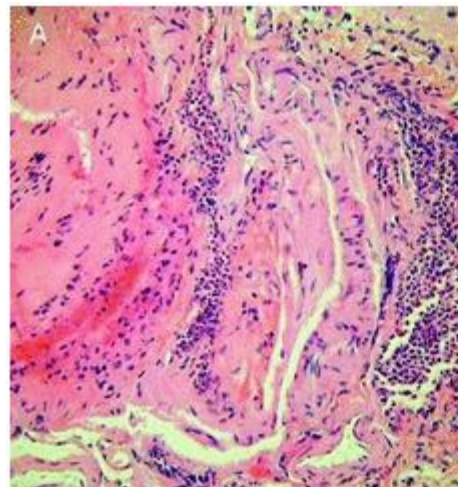
- **Vasculitis (zřídka primární CNS angiitis)**

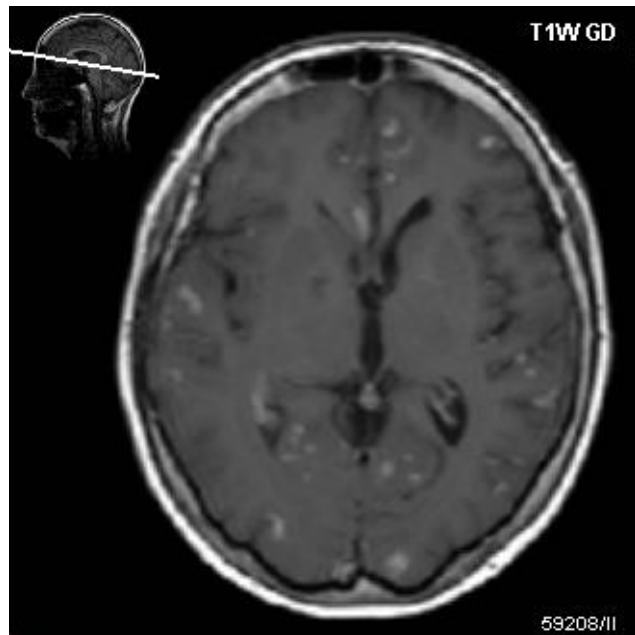
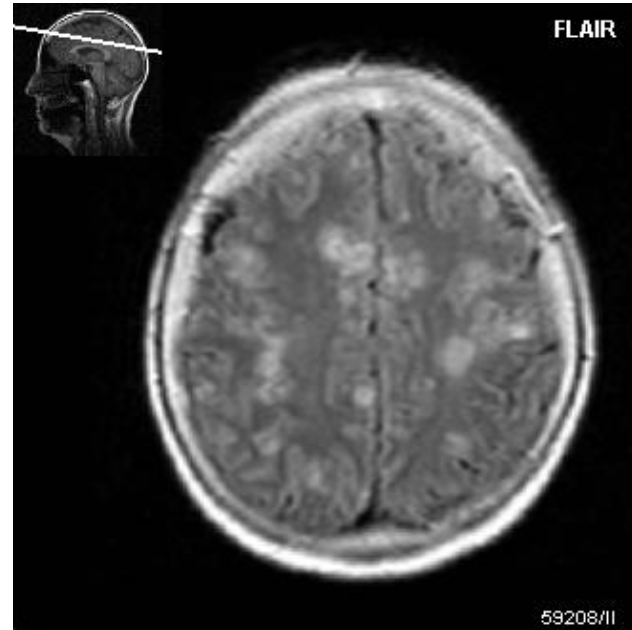
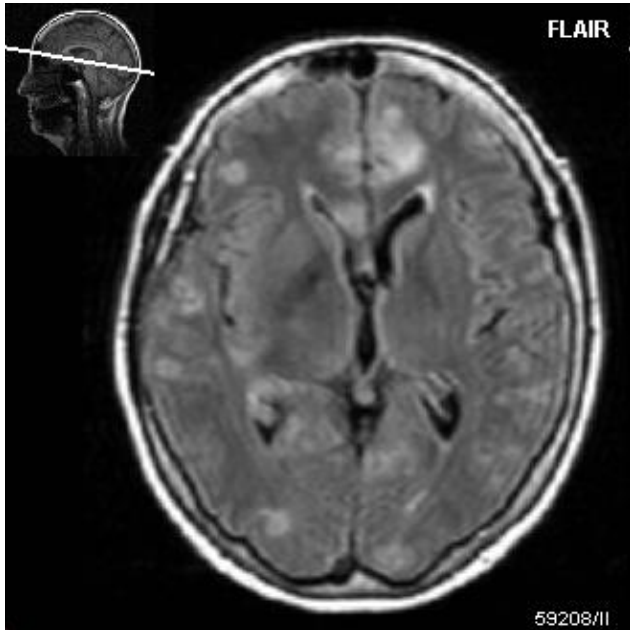
fokální neurologické symptomy

bolest hlavy

změny ve vnímání, myšlení nebo chování

Diagnostická vyšetření: MRI, AG, biopsie

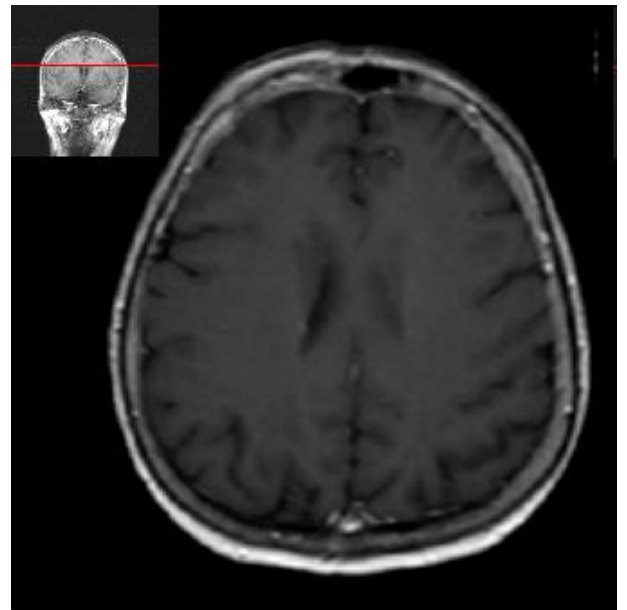
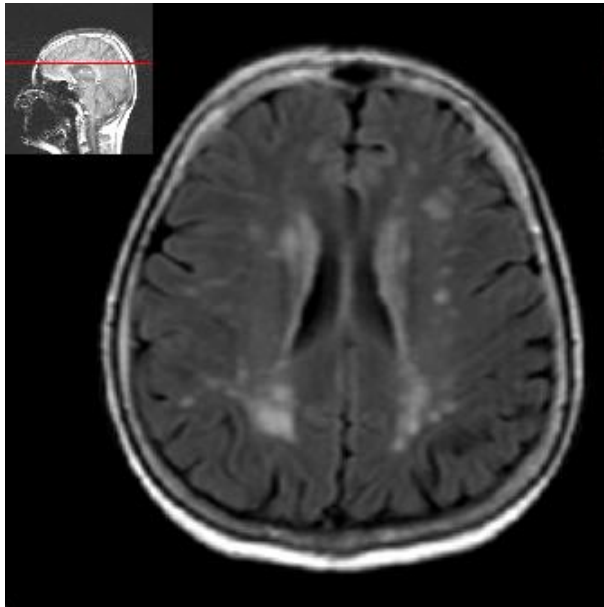
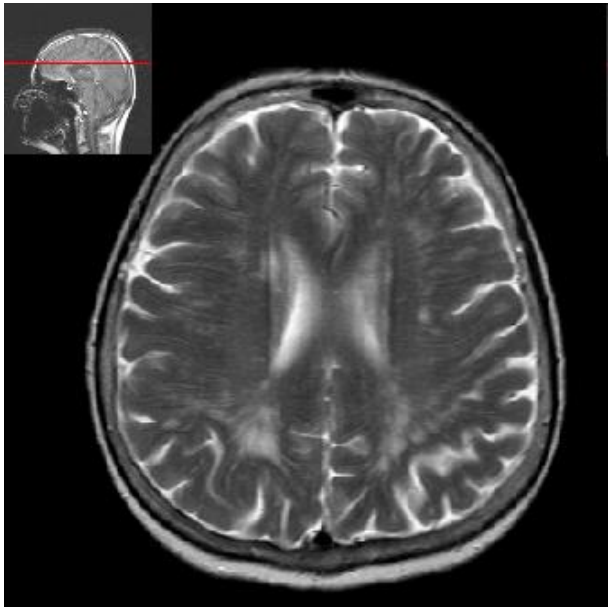




Další autoimunity

SLE = multisystémové autoimunitní postižení pojiva

- mentální změny mohou být sekundární při difusní cerebritidě
- fokální kortikální dysfunkce je výsledkem tromboembolické příhody (stroke u 5-10%)
- epileptické záchvaty se objeví u 14-25% pacientů se SLE oproti 0.5-1% běžné populace
- postižení mozkových nervů (obrna n. III, kraniální neuropatie, optická neuritida)
- periferní neuropatie (18%)
- ostatní: parkinsonismus, myoklonus

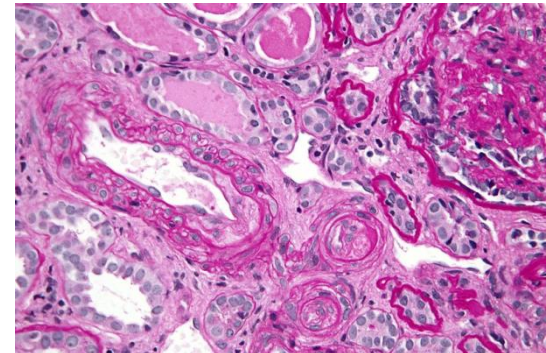


Další autoimunity

- Antifosfolipidový syndrom = autoimunitní hyperkoagulační stav způsobený antifosfolipidovými protilátkami (APS)

APS vyvolává :

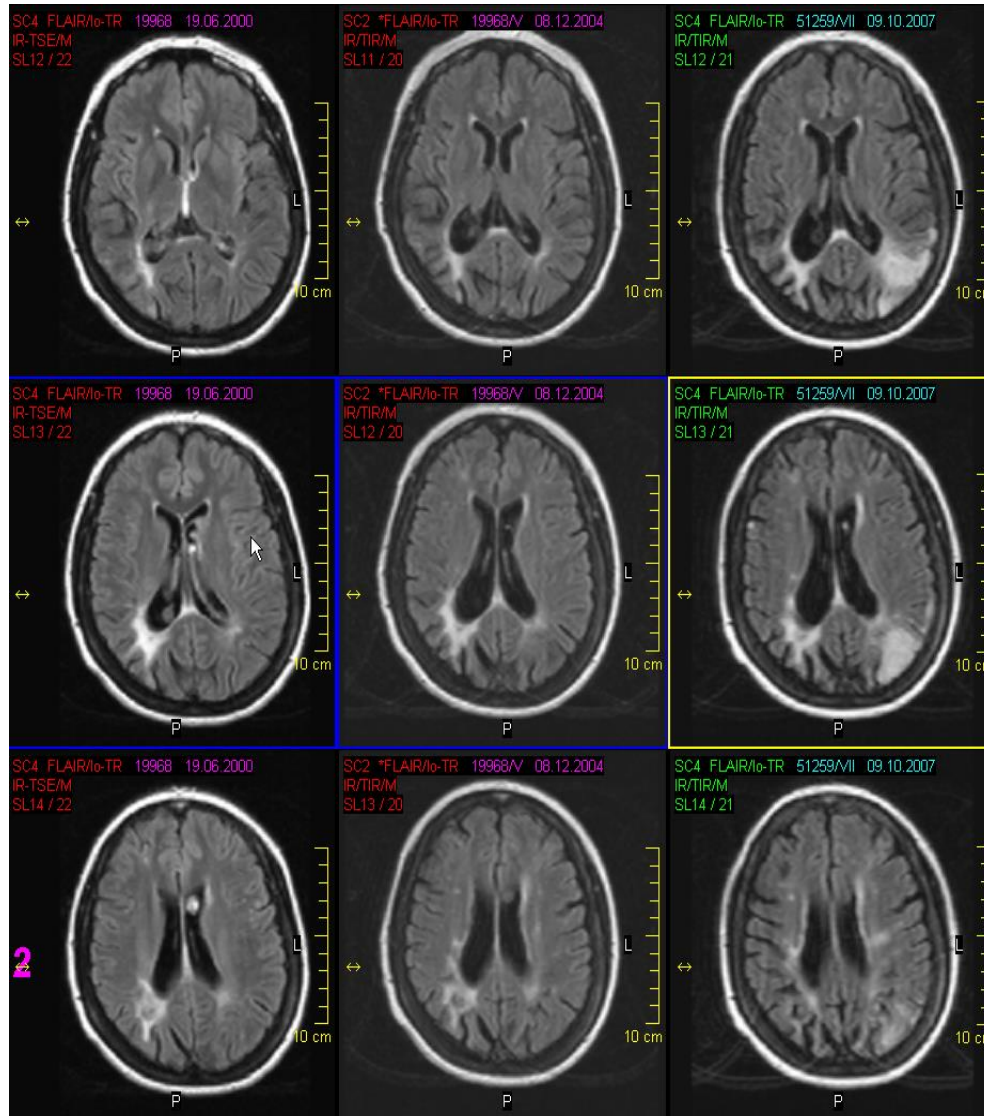
- **ucpání cév u arterií i vén**
- **komplikace těhotenství** (potrat, narození mrtvého dítěte, předčasný porod, preeklampsii)



APS

Žena,
1953

poč. 1990
cephalea



Alternativní diagnózy

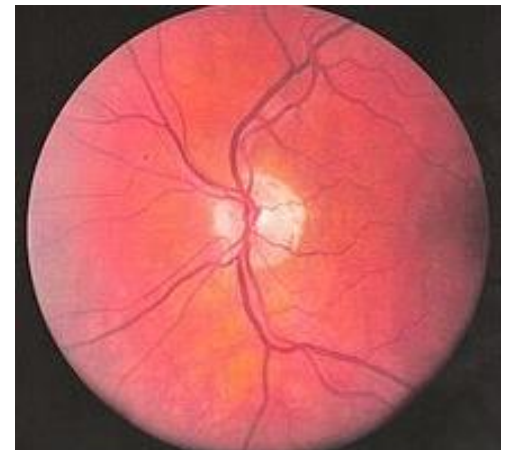
Behçetova choroba = imunitně zprostředkovaná vaskulitida malých cév

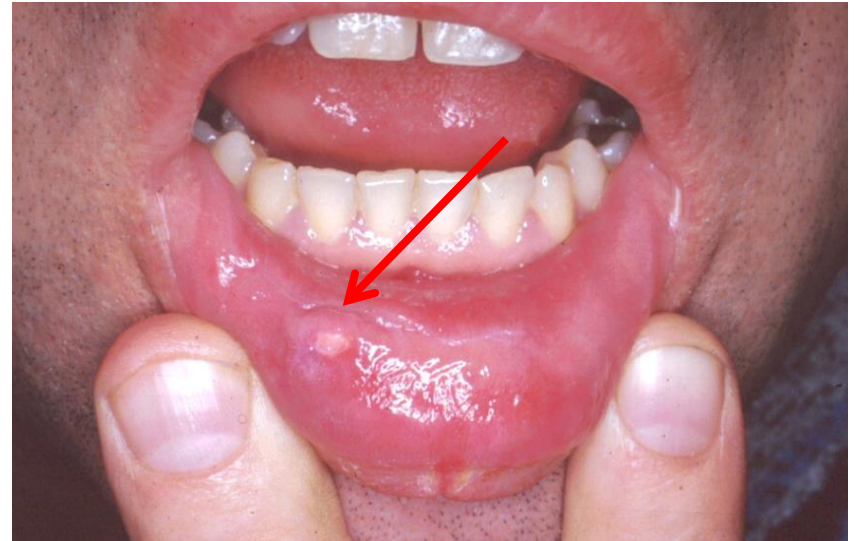
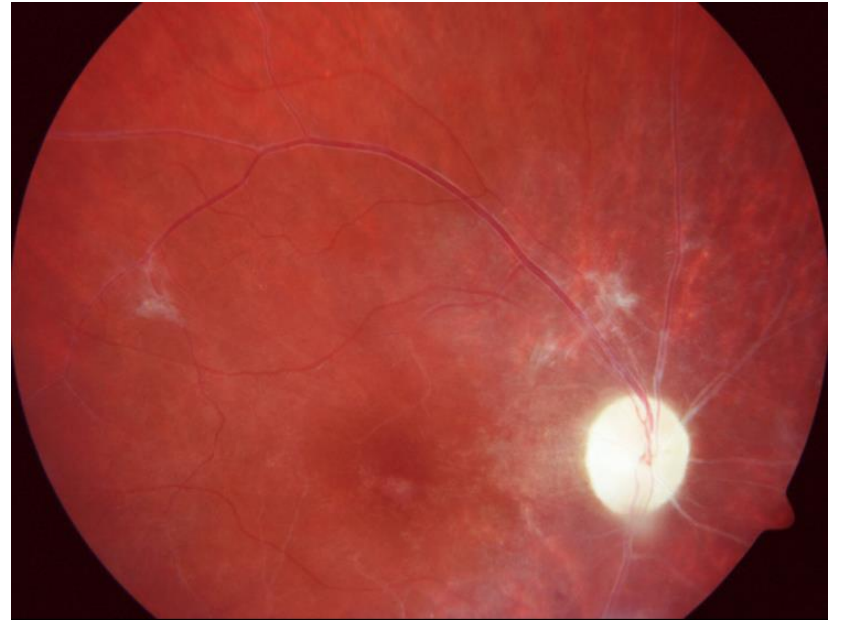
uveitis, optická neuropatie - atrofie optického nervu - nejčastější příčina poškození zraku

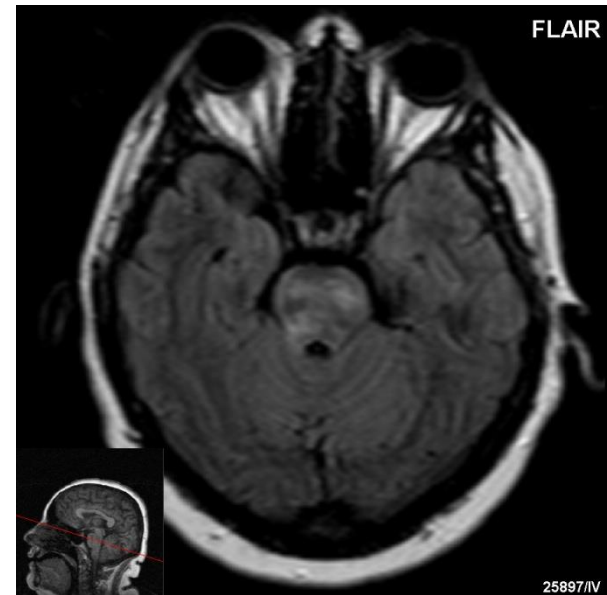
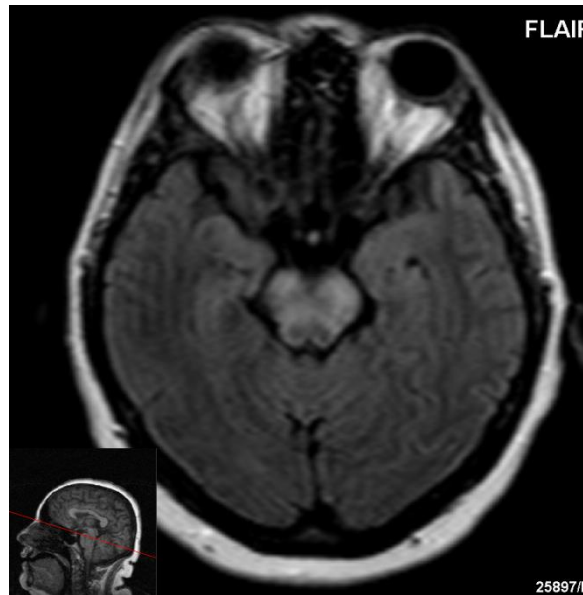
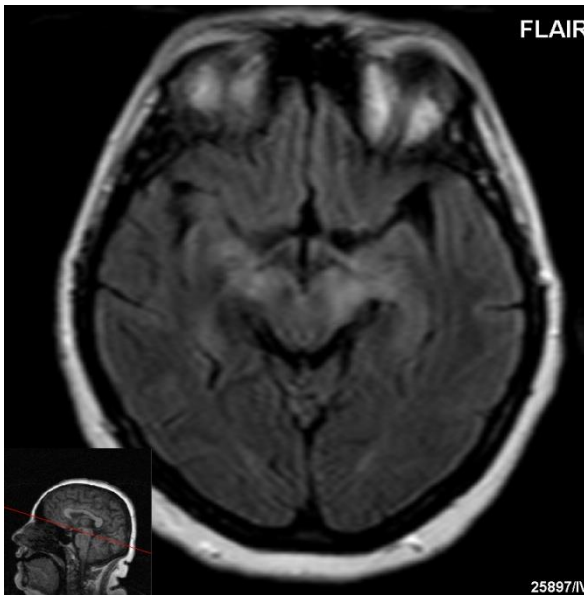
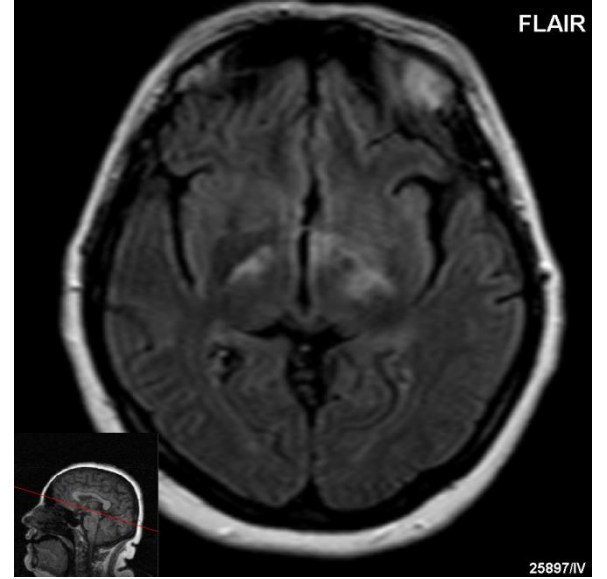
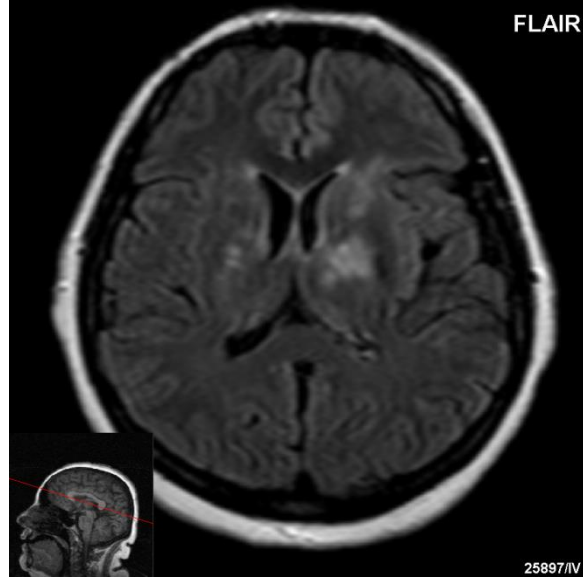
Slizniční vředy (orální, genitální),

Orgánové poškození

Rekurentní aseptické meningitidy, vaskulární trombózy jako je trombóza sinů, organický psychosyndrom (zmatenost, záchvaty, poruchy paměti)







Protilátky proti antigenům PNS

Neuromuskulární spojení:

protilátky proti povrchovým molekulám (zásadní membránové receptory) jsou patogenní, exper. doloženo, PE vede ke zlepšení stavu:

anti-AChR (MG), **anti-MuSK** (muscle specific receptor specific kinase)

anti-VGCC (Lambert-Eaton)

Malobuněčný karcinom plic – 60% případů LEMS
(prevalence LEMS u malobuněčného ca plic je 3%)

Může řadu let předcházet dg. ca

Nádorové protilátky zkříženě reaguji s VGCC
(průkaz možný u 90% pacientů s LEMS)

Protilátky proti P2 proteinu a proti gangliosidům (glykolipidy asociované s proteiny myelinu) - sy Guillain – Barré (AIDP), CIDP

Molekulární mimikry: Campylobacter jejuni

Polyneuropatie spojené s monoklonálními gamapatiemi

Modelové autoimunitní onemocnění zprostředkované protilátkami: **myastenia gravis**

Cíl antigenní destrukce: nikotinový AChR (silně imunogenní)

úloha thymu, tvorba protilátek vůči dalším AG

Popis: Willis 1692

Chemická povaha neuromuskulární transmise: Dale 1936

1934 Walkerová: efekt fysostigminu

1939 Blalock: thymectomie

Autoimunitní povaha MG: 1960 Simpson

Experimentální model nemoci: 1973 Patrick a Lindstrom

Asociace MG s HLA antigeny A1, B8, DR3, DQ2

Lambert – Eaton syndrom

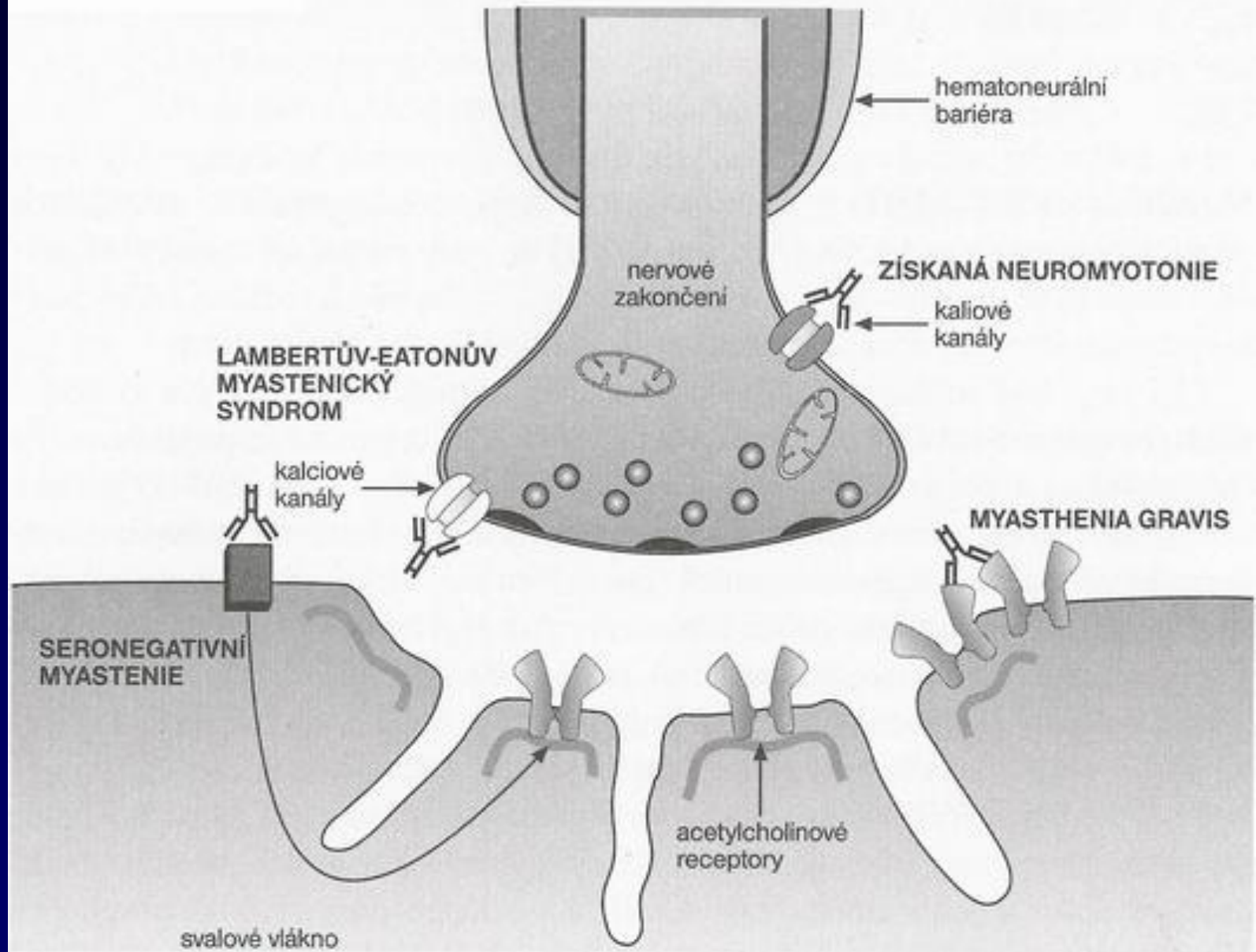
Paraneoplastické onemocnění

Protilátky proti VGCC (voltage gated Ca channels) v presynaptické membráně nervového zakončení

Malobuněčný karcinom plic – 60% případů LEMS
(prevalence LEMS u malobuněčného ca plic je 3%)

Může řadu let předcházet dg. ca

Nádorové protilátky zkříženě reagují s VGCC
(průkaz možný u 90% pacientů s LEMS)



Protilátky proti povrchovým neuronálním strukturám - CNS syndromy

Limbická encefalitida

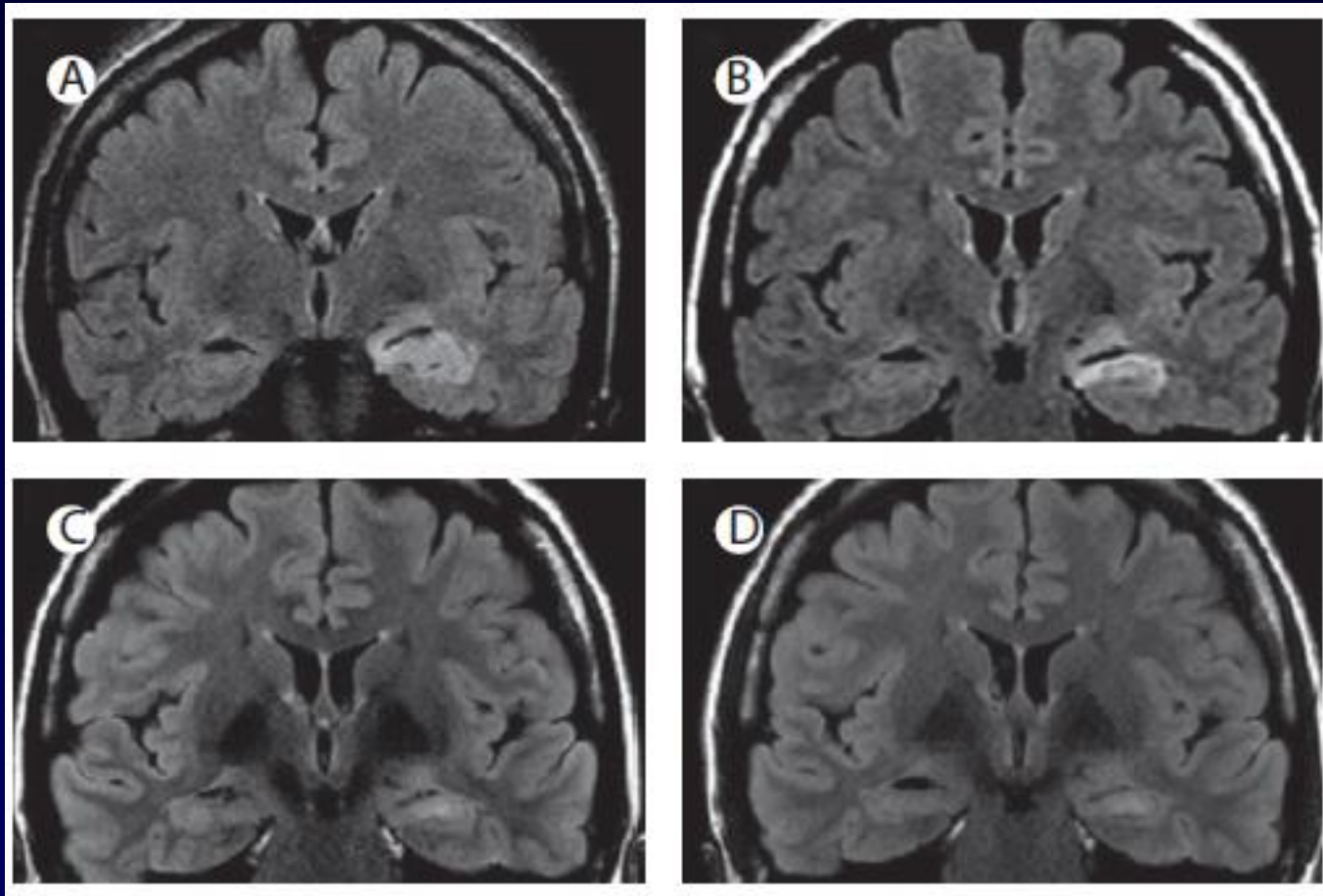
Cerebellární ataxie – CASPR2-Abs (x paraneoplastická cerebell. degenerace: mGluR1, ...anti-GAD, anti-gliadin, postinfekční...)

NMDAR-Ab encefalitida (děti a mladé ženy)

Morvanův syndrom - insomnie, psychiatrické syndromy, porucha paměti, zmatenost, fascikulace, křeče (neuromyotonie), pocení, autonomní poruchy (MRI norm., OCB+, anti-VGKC Abs)

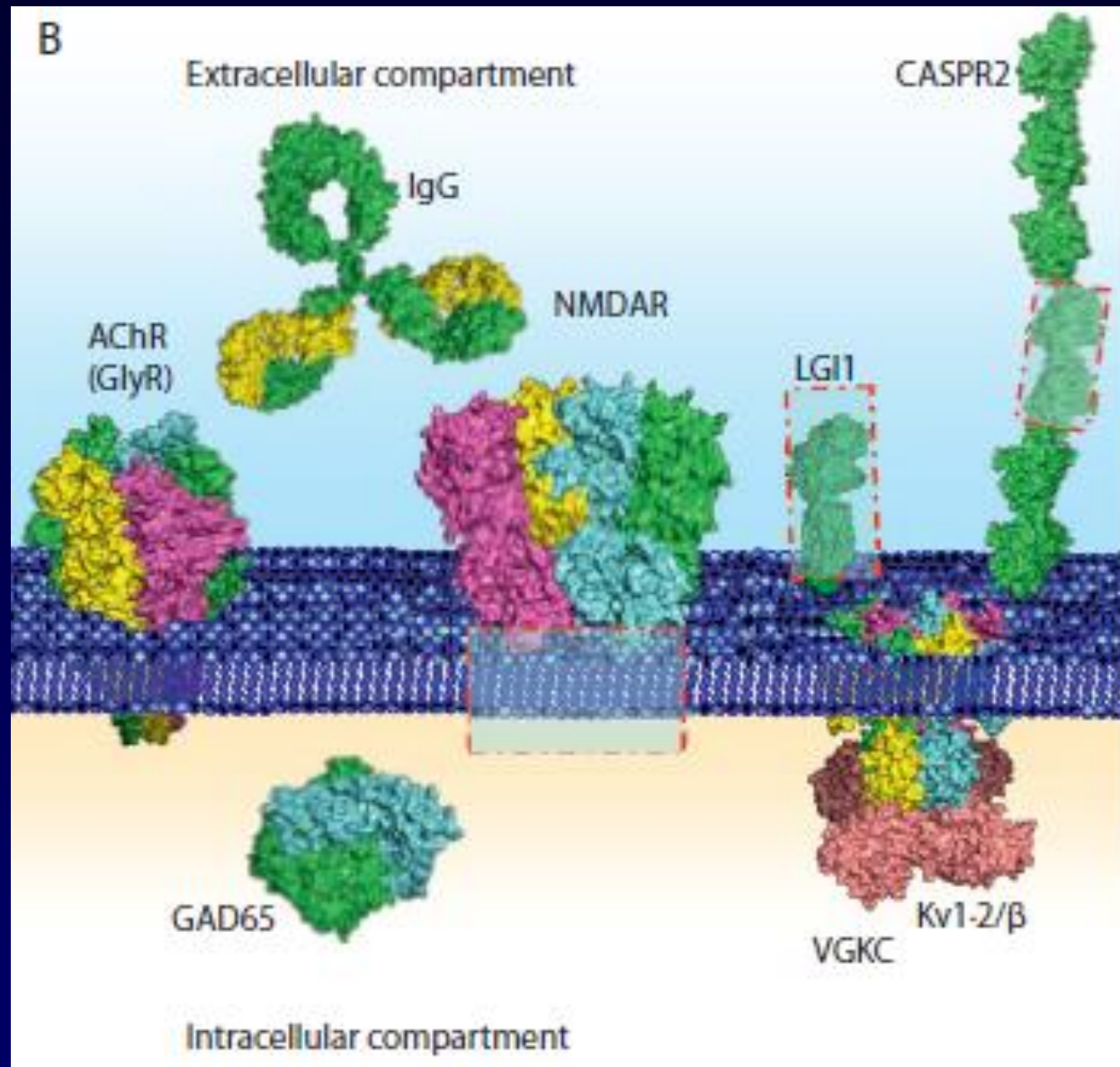
PERM (progres. encef. s rigiditou a myoklonem) – anti GAD-Abs, GlyR-Abs

Bez identifikovaných protilátek: stiff person syndrom (antiGAD, anti-amfifysin?), **opsoklonus-myoklonus** (+ ataxie, encefalopatie), častější paraneoplastický, antiGlyR-Abs?



LE s protilátkami proti GAD, vývoj: 3., 4., 8., 14.měsíc

B



Onkoneurální protilátky (paraneoplastické):

anti-Yo (SCLC – cerebellární degenerace, LE, encefalomyelitida, kmenová encefalitida)

anti-Hu (mamma, ovarium – cerebellární degenerace)

anti-Ri (mamma, SCLC – opsoklonus, myoklons, kmenová encefalitida)

anti-amfifysin (mamma, SCLC – stiff person sy, myelopatie a myoklonus, encefalomyelitida)

anti-CV2 (SCLC, thymom – encefalomyelitida, chorea, cerebellární degenerace, LE)

anti-Ma2 (testes – LE, kmenová encefalitida)

Pozor: výskyt nízkých titrů Abs i u pacientů bez paraneoplastických projevů x výskyt neurol. syndromů i bez přítomnosti tumoru