

# **Autoimunitní onemocnění v neurologii**

**Eva Havrdová  
Dana Horáková**

**Neurologická klinika 1.LF UK a VFN**

## **Autoimunita**

**Součást normální imunity (regulační sítě)**

**X**

## **Autoimunitní onemocnění**

**porucha rozpoznání**

**porucha útlumu imunitní reakce**

**nadměrná tvorba zánětlivých cytokinů**

**výchova T buněk v thymu**

**antigenní mimikry**

**vliv infekcí**

**superantigeny**

## Mechanismy tkáňového poškození

- ◆ T buňkami zprostředkovaná cytotoxicita
- ◆ makrofágy
- ◆ účast protilátek
- ◆ bystander demyelinizace a destrukce ODC
- ◆ axonální ztráta
  - na axonu se objevuje exprese MHC I. při přerušení elektrické aktivity,
  - influx Ca do neuronů
  - nedostatečné odbourávání glutamátu na synapsi

# Autoimmunity NS

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

## Zánět v CNS

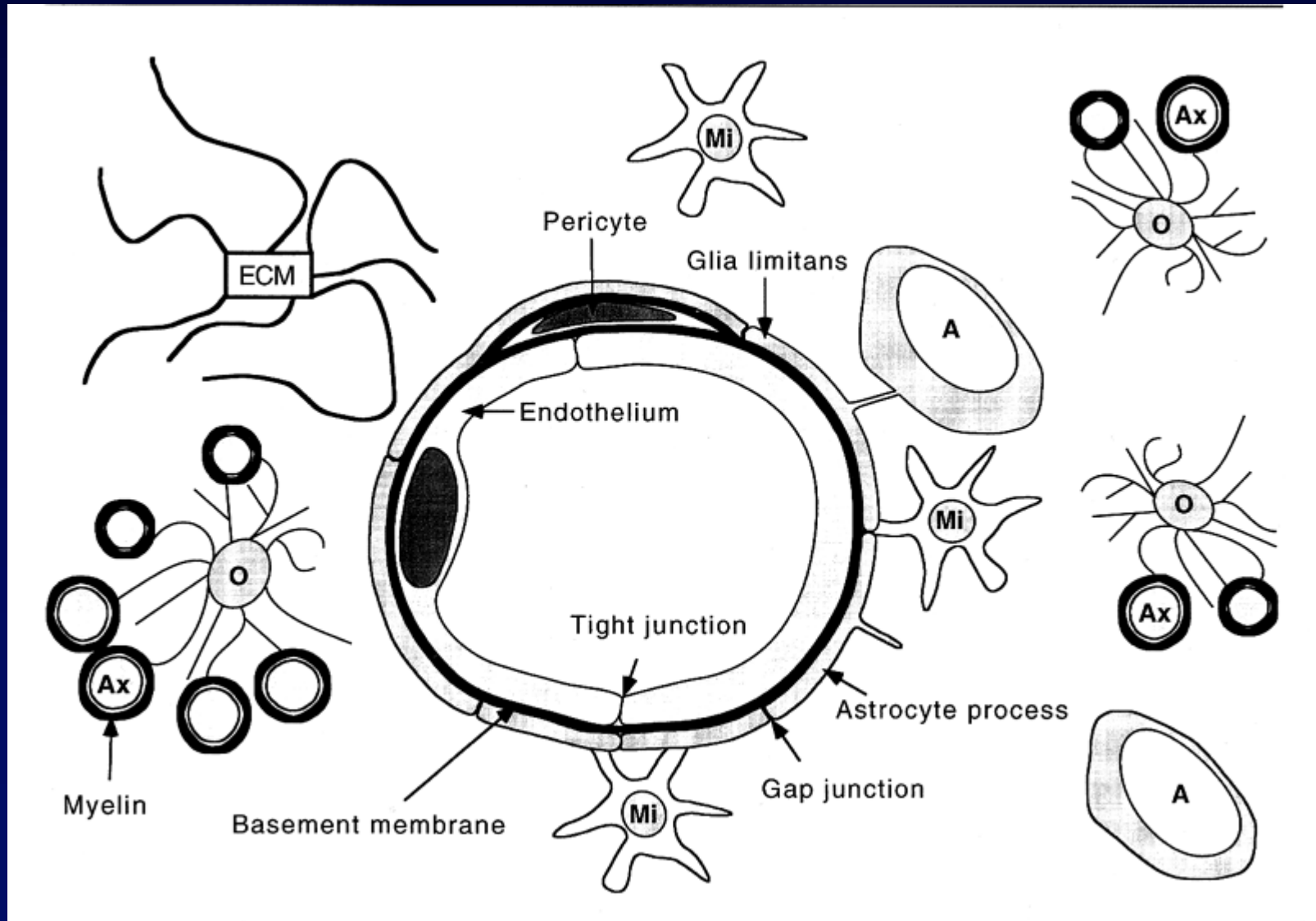
vyžaduje přestup lymfocytů, protilátek či obého přes HEB

dogma o imunoprivilegovanosti NS padlo

**Aktivovaný T lymfocyt dokáže přestoupit HEB  
bez ohledu na antigenní specifitu**

**Nenalezne-li svůj antigen, opustí CNS beze škod**

# Dogma imunoprivilegovanosti CNS padlo



**EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis):**

**aktivní sensitizace vnímavých zvířat tkání CNS**

**→ zánětlivá demyelinizující odpověď**

**⇒ • genetický background (+ knock-out mice pro sledování významu jedné konkrétní molekuly)**

**• zevní faktory:**

**➤ způsob podání Ag**

**➤ dávka Ag**

**➤ aktuální stav zvířete**

# **Roztroušená skleróza mozkomíšní (sclerosis multiplex)** **nejčastější klinický případ AI onemocnění CNS**

prevalence v ČR 170 / 100 000

2x častěji onemocní ženy

nejčastější příčina invalidity mladých nemocných

z neurologické příčiny

věk v době diagnózy\_20-40 let

**Genetické pozadí**

**Zevní faktory**

**Autoimunitní mechanismy → Zánětlivá ložiska  
(perivaskulární infiltráty) v CNS**

**→ Ztráta myelinu i axonů**



# Etioopatogeneze RS

## Genetické pozadí

- Indoevropská rasa
- Polygenní onemocnění
- HLA systém na 6. chromozomu

## Zevní faktory

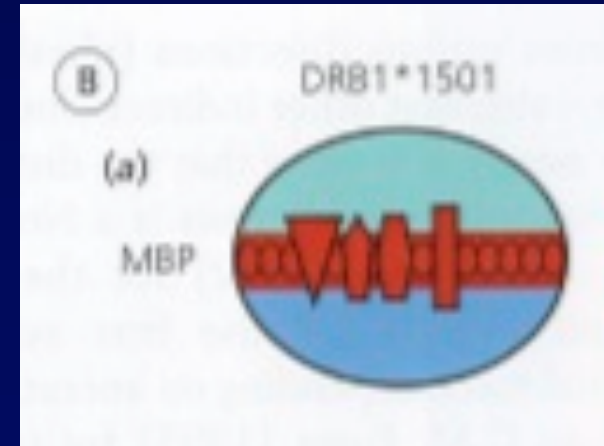
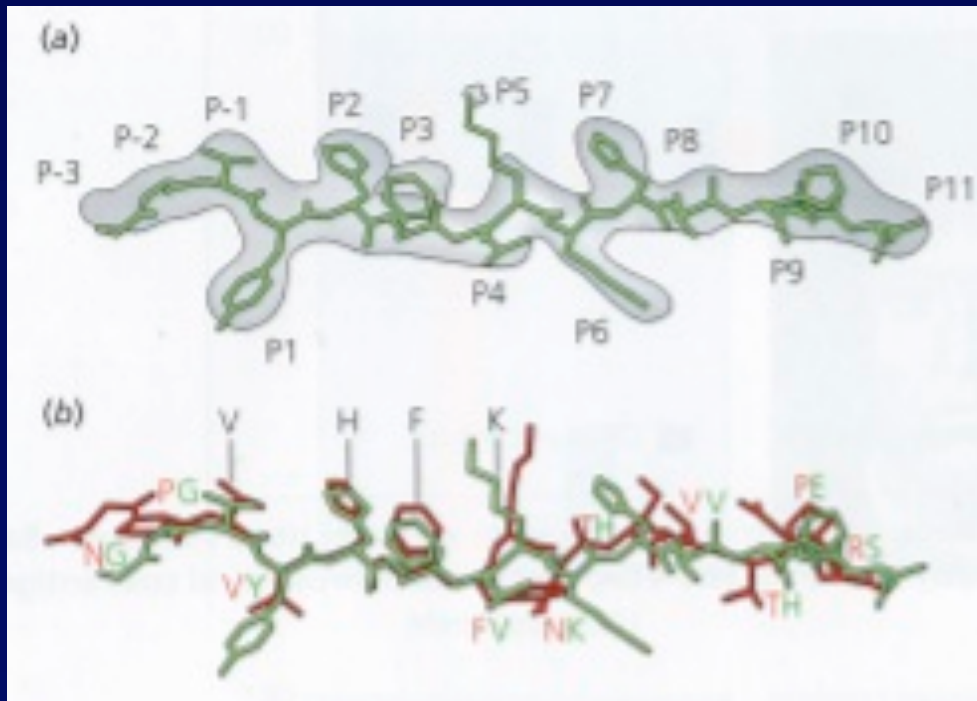
- Viry (EB virus)
- Vitamin D
- Kouření

# Genetika

- 80 – 90 % pacient 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 $\alpha$  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

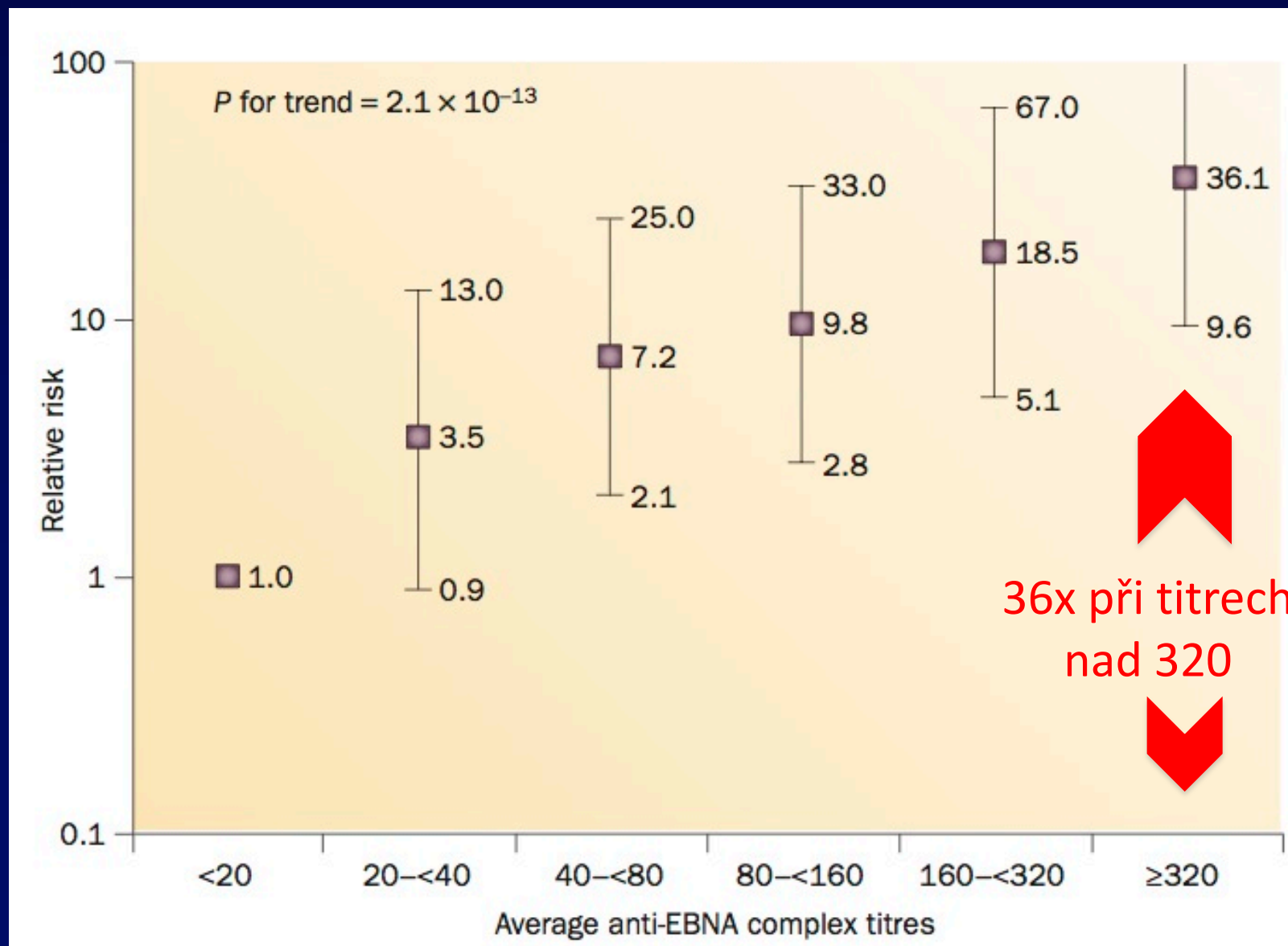
- EBV



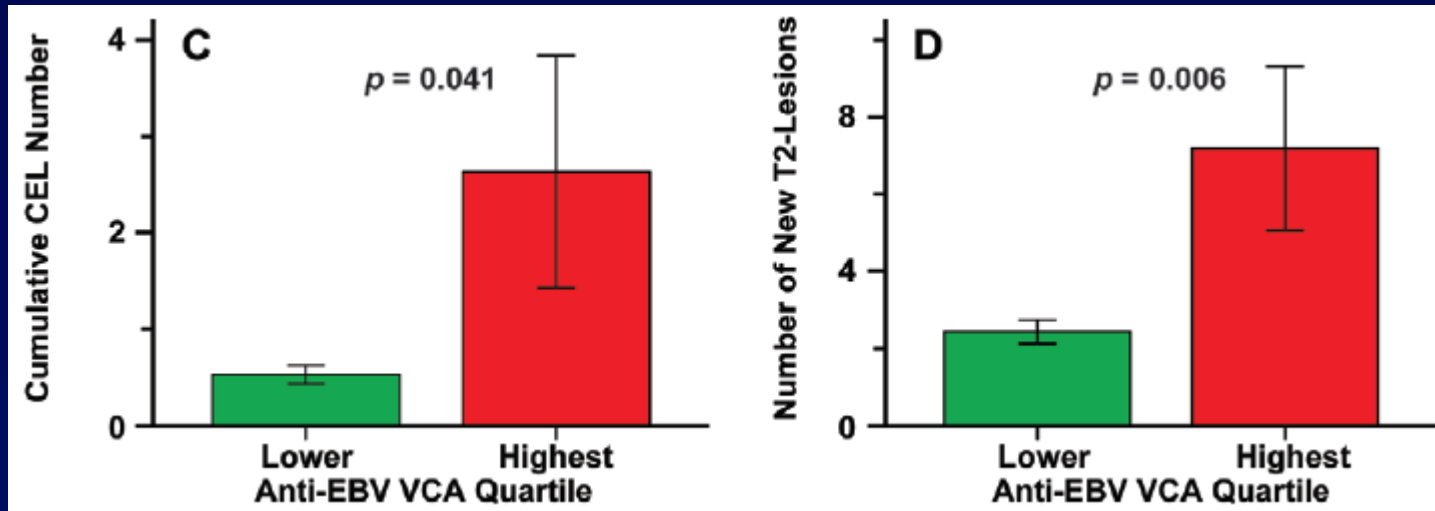
- MBP

riziko RS 2- 3x  
vyšší po IM

# Riziko vzniku RS se zvyšuje s titrem protilátek proti EBV



# Závislost počtu aktivních lézí na MRI na titru protilátek proti EBV

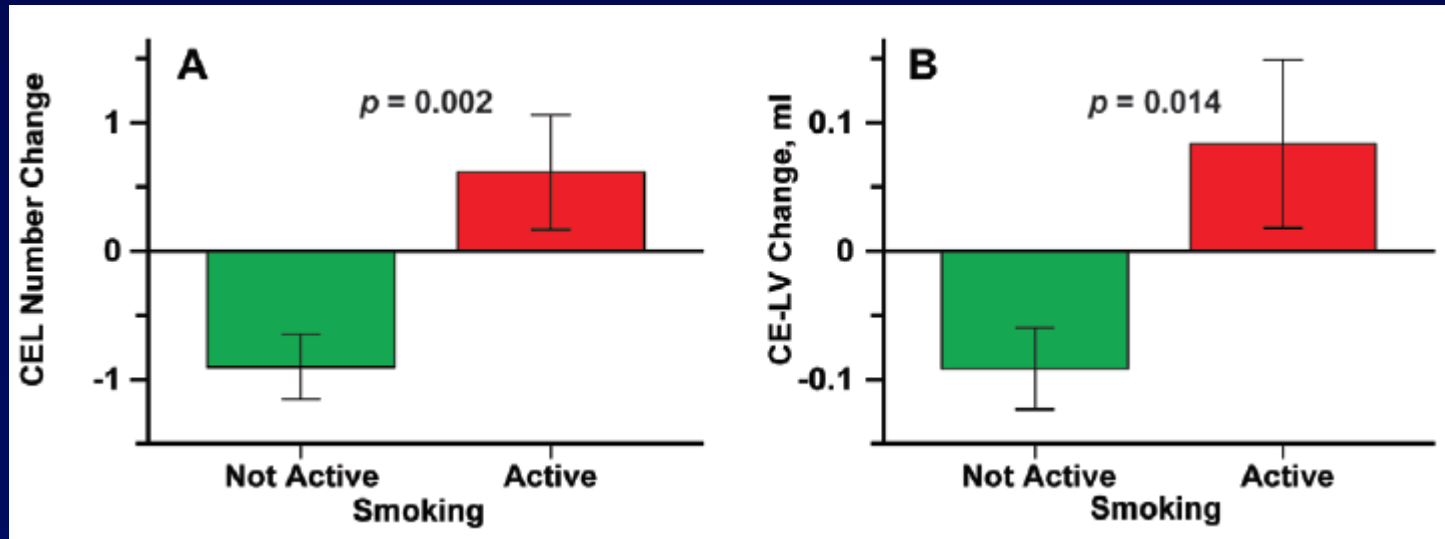


Během prvních dvou let RS trend k **vyšší disabilitě** u vysokého titru anti-EBV VCA (OR 2,84) a také k **poklesu objemu mozku** ( $p = 0.017$ )

# 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

# Vliv kouření na aktivitu RS na MRI



periferní makrofág  
zpracovávající Antigen



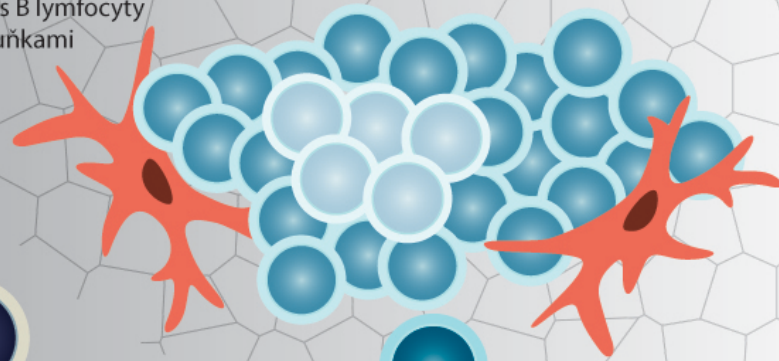
AM  
Th1  
lymfocyt

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

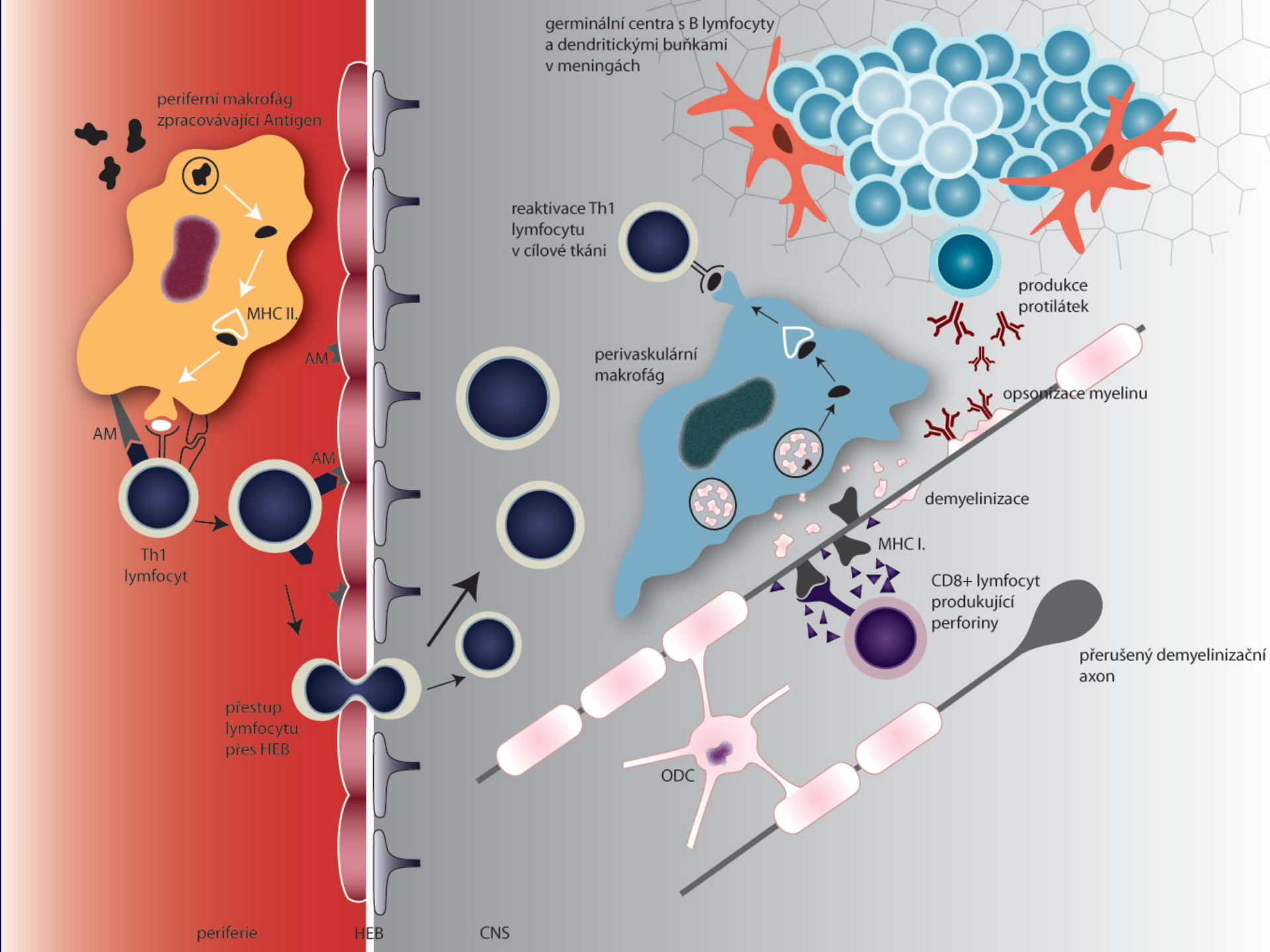
MHC I.

CD8+ lymfocyt  
produkcující  
perforiny

přerušený demyelinizační  
axon

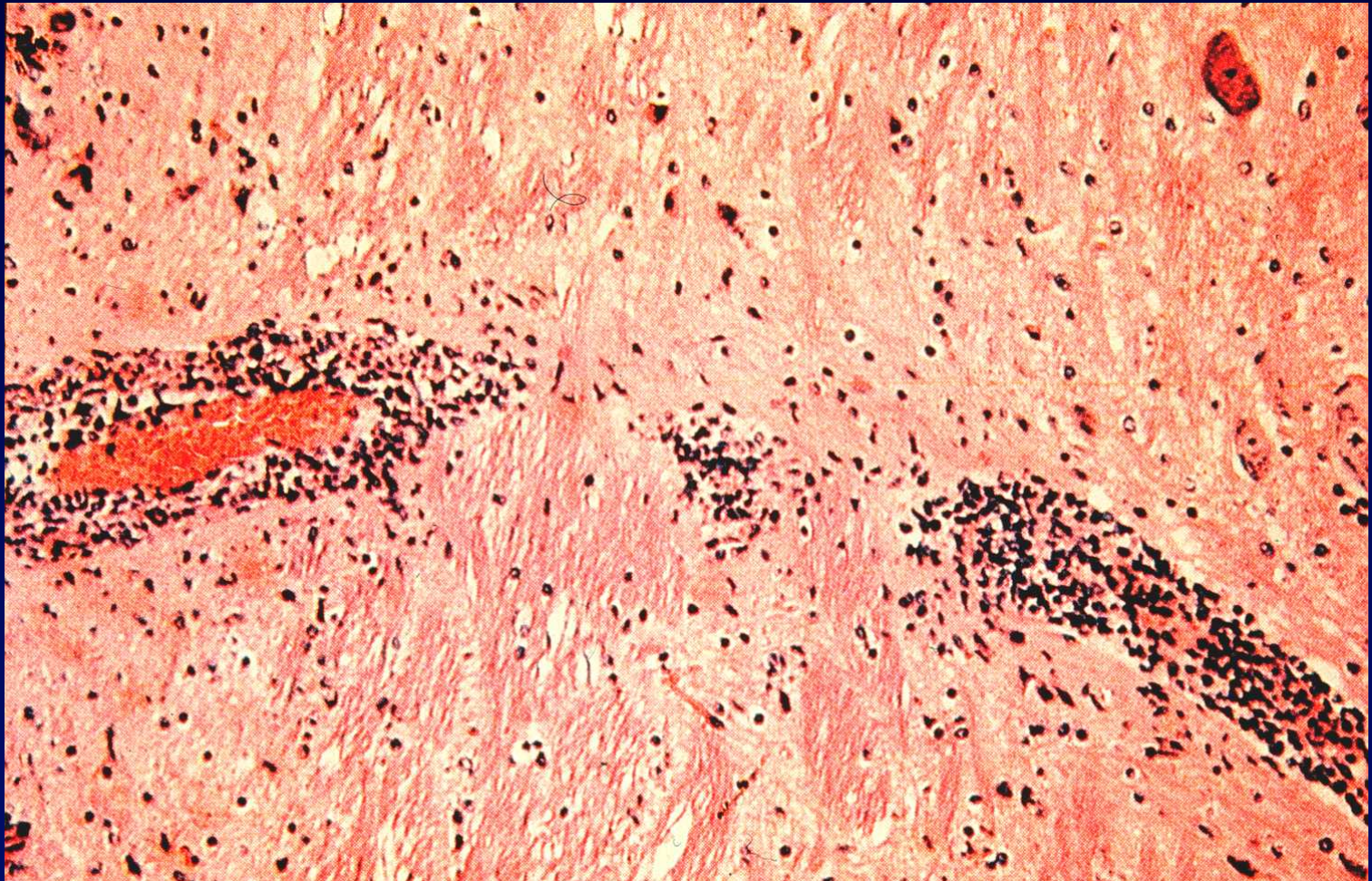
ODC

CNS

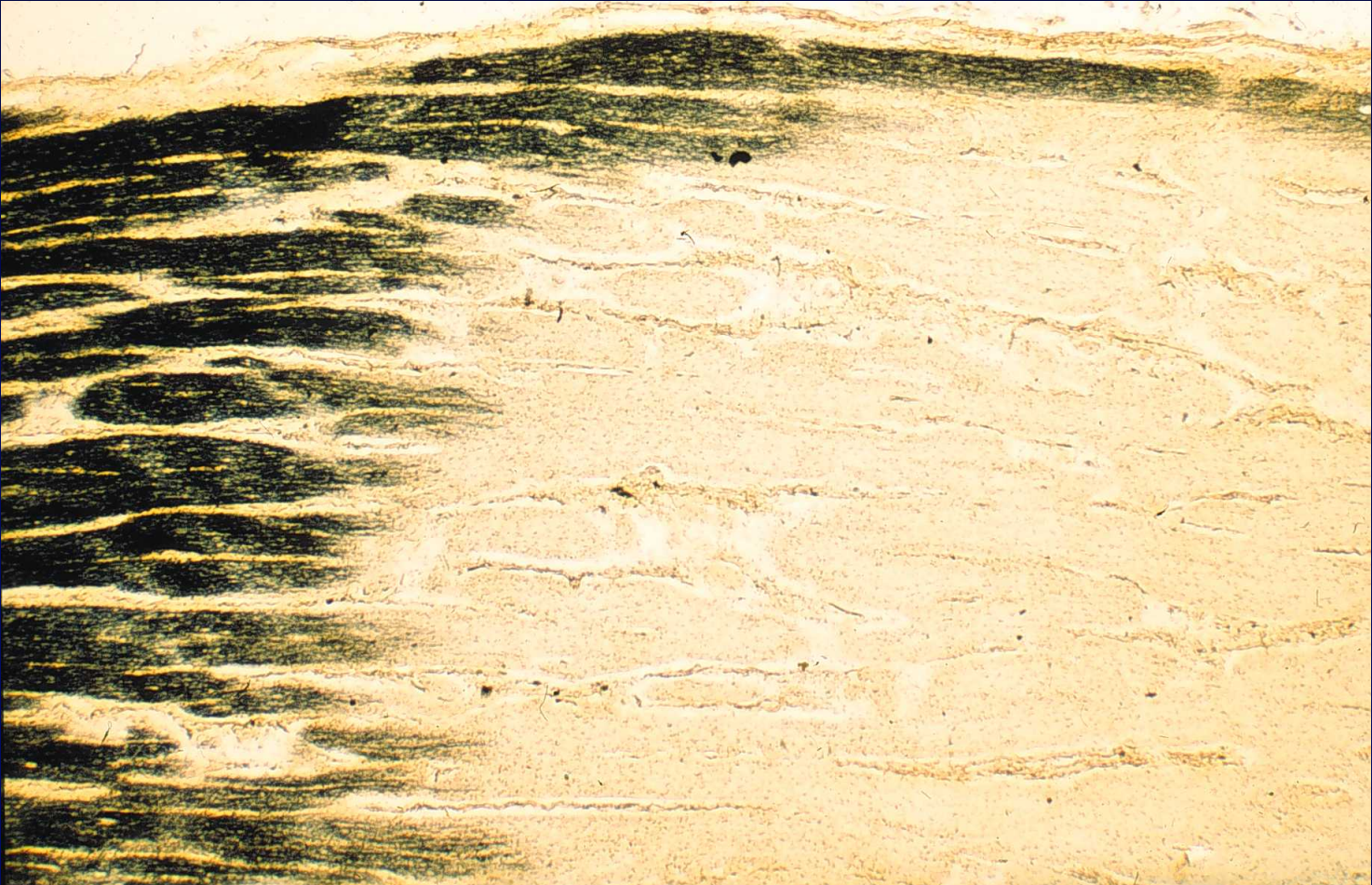


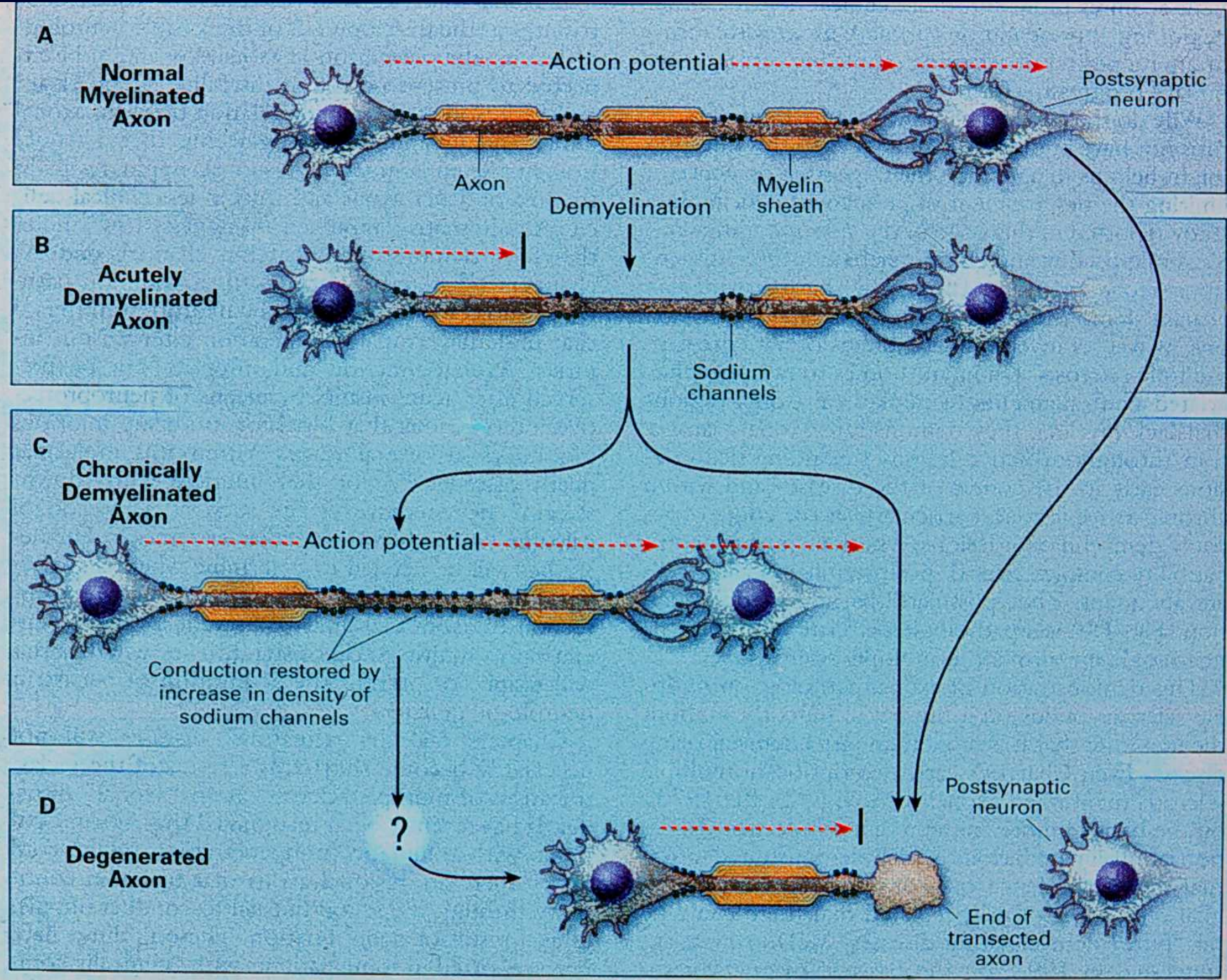


# Perivaskulární zánět v CNS

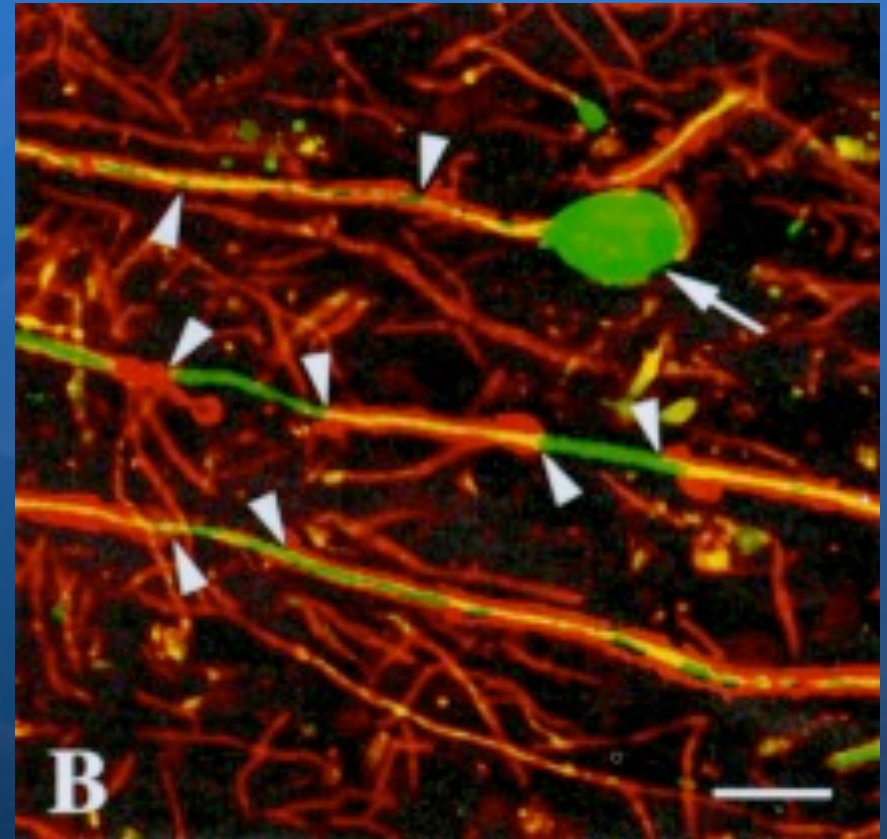
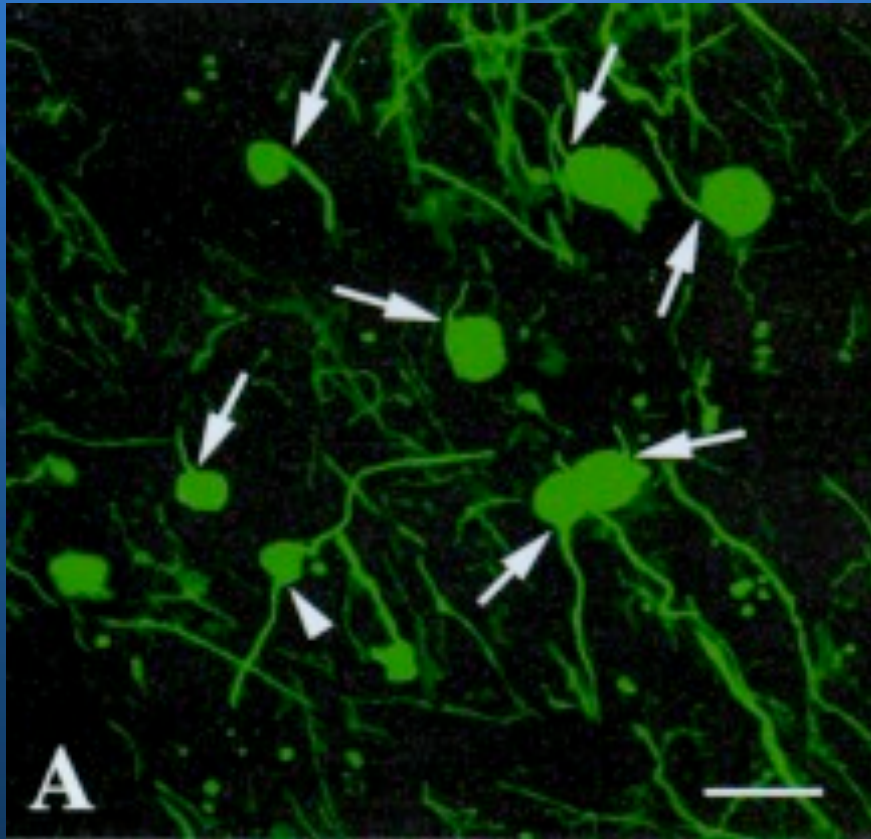


# Demyelinizace v CNS



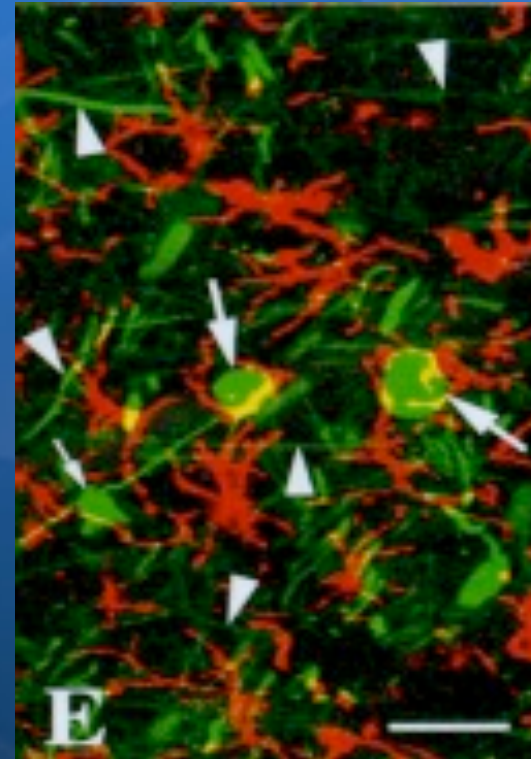
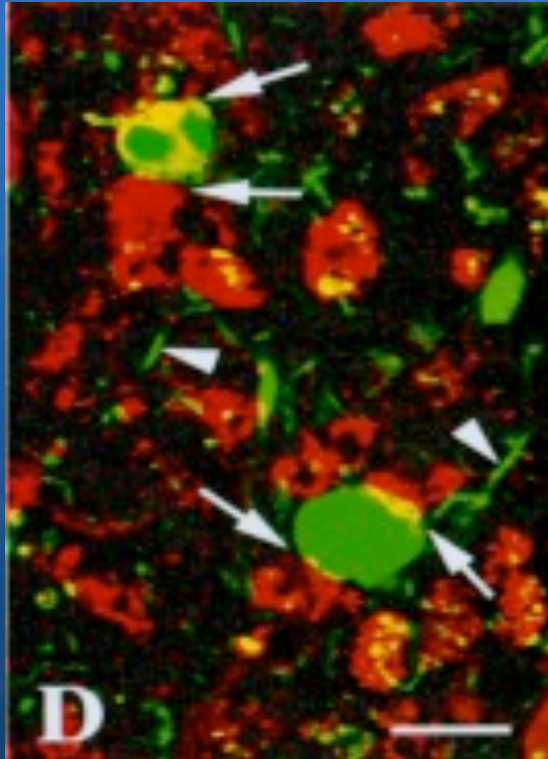


# Axonal Transection in active MS lesions



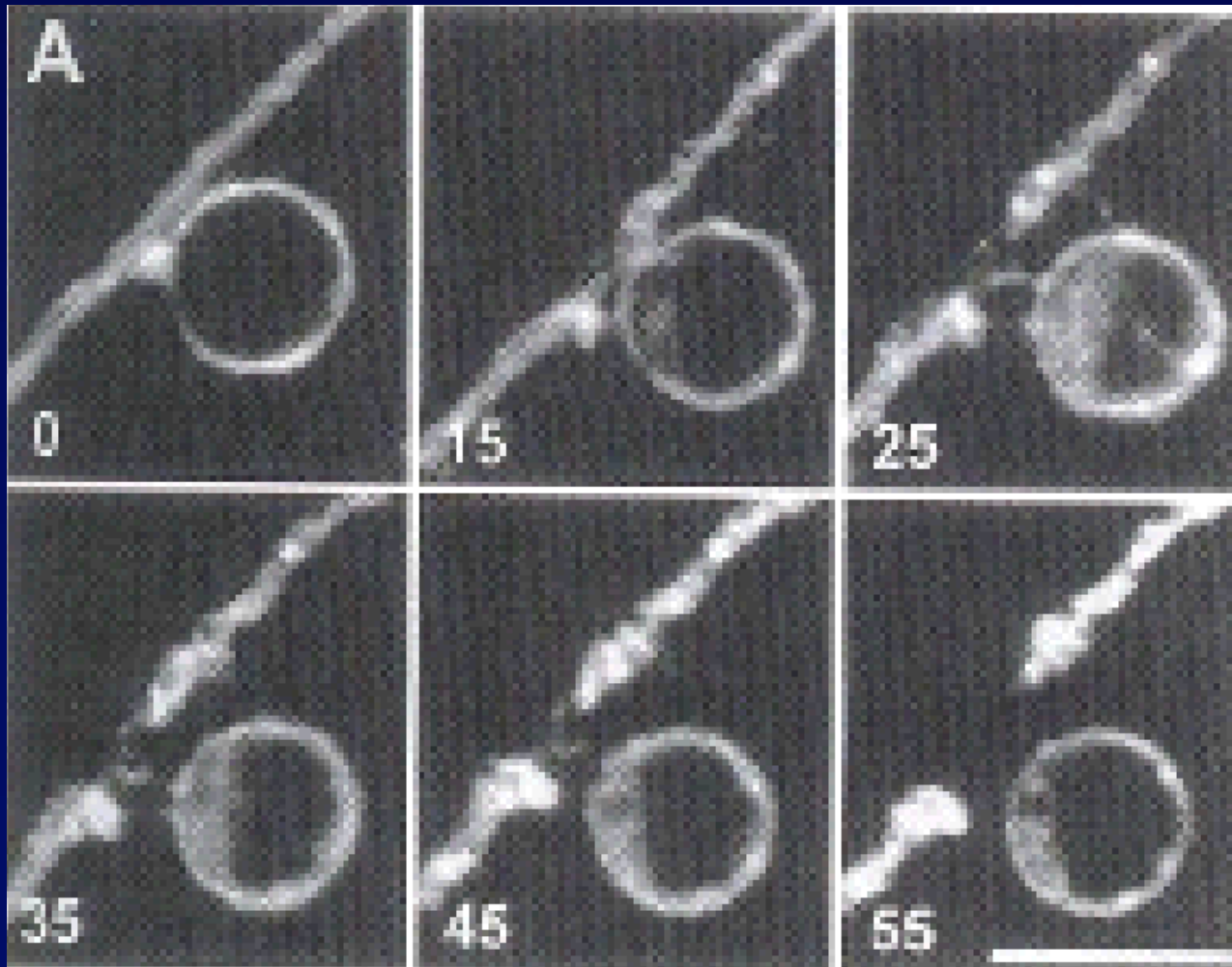
**SMI-32 (non-phosphorylated neurofilament) -demyelinated axons and swellings**

# Macrophage and microglial association with axonal loss

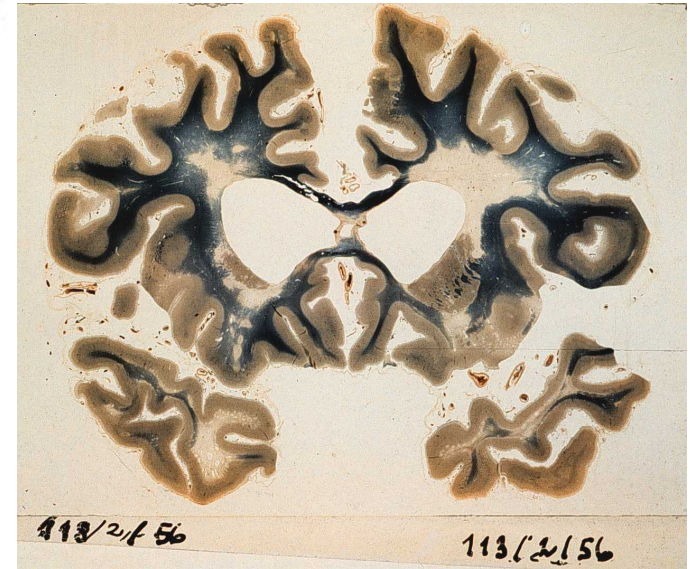
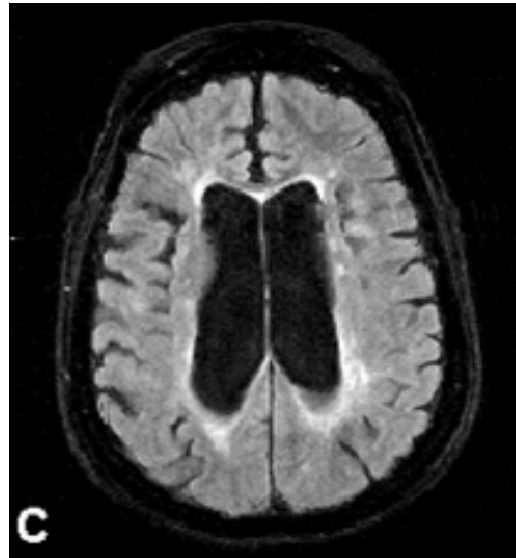
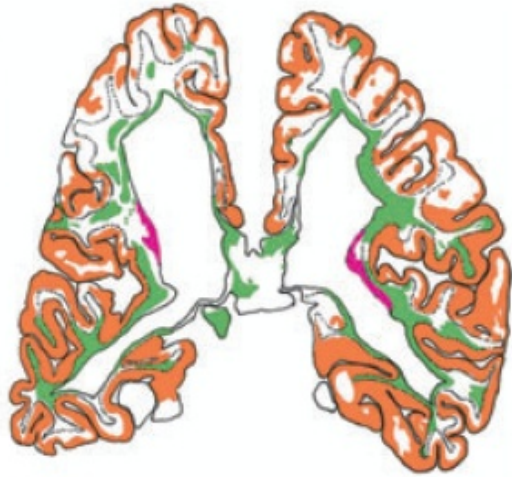
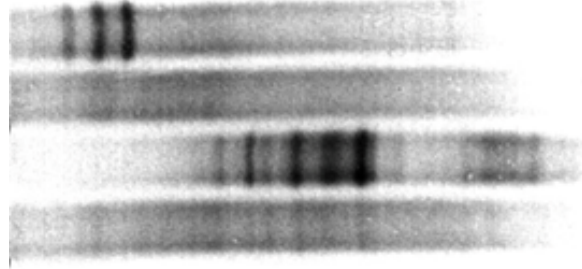
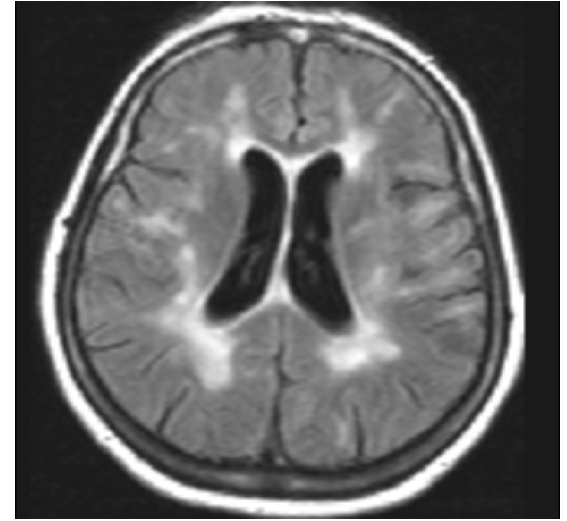
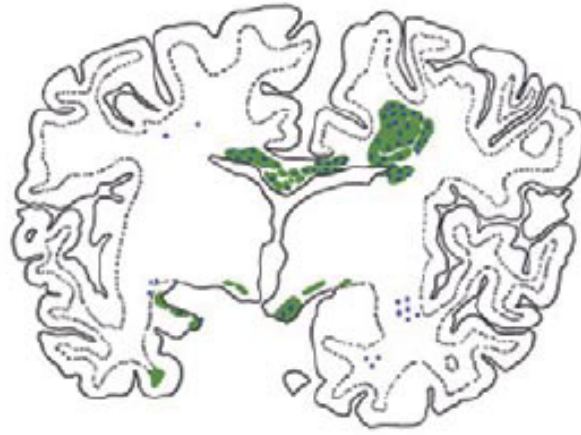
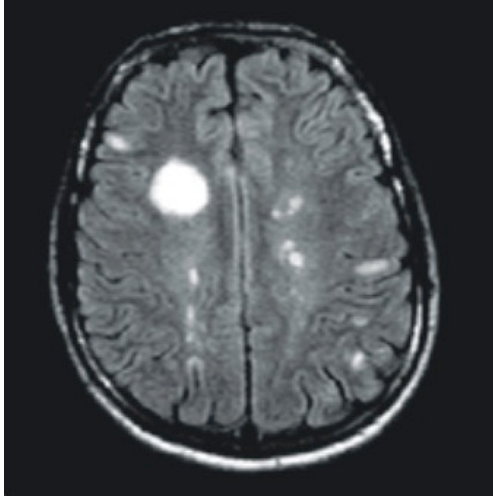


(D) Macrophages (Ferritin positive) and (E) Microglia (Ferritin positive) surround and engulf terminal ovoids (large arrow) but no consistent association with non-transected axons (small arrow). Axons stained with SMI-32 for nonphosphorylated neurofilaments

# Transsekce demyelinizovaného axonu, který exprimuje MHC I, CD8+ lymfocytom pomocí perforinů



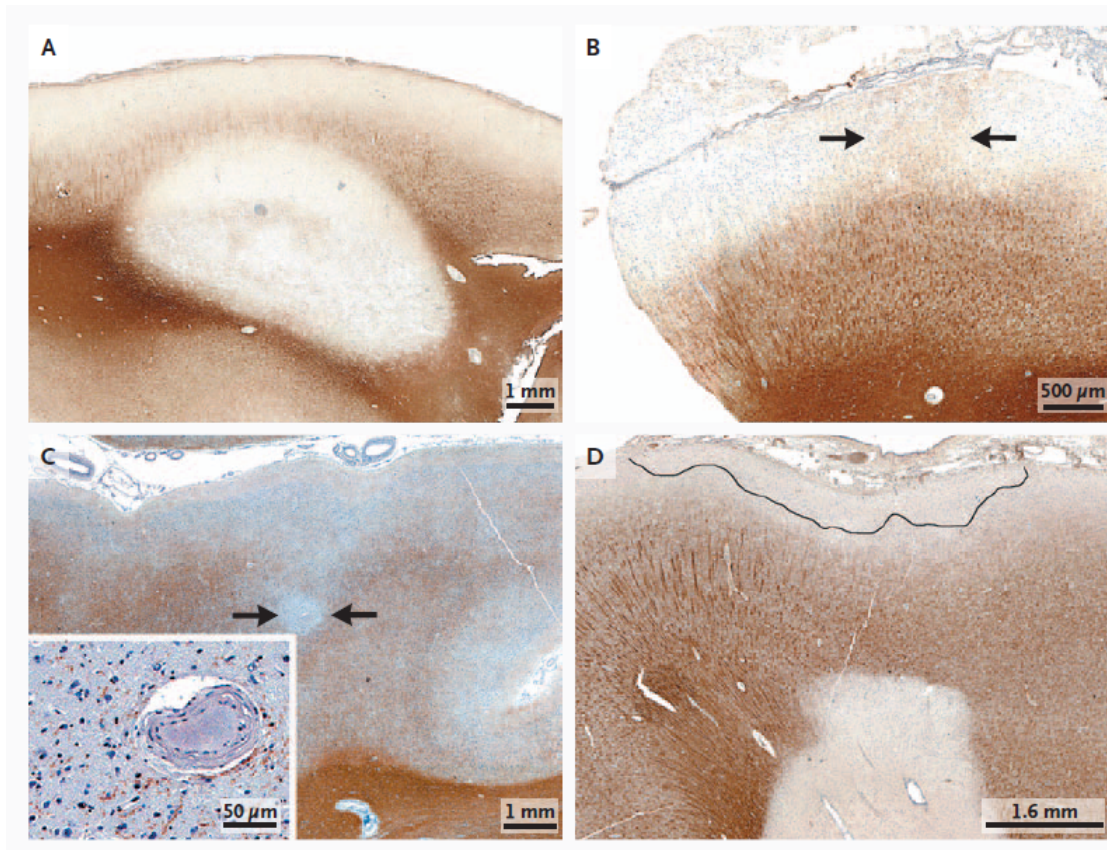
*Wekerle et al. (2000)*



# Postižena není jen bílá hmota: Kortikální léze

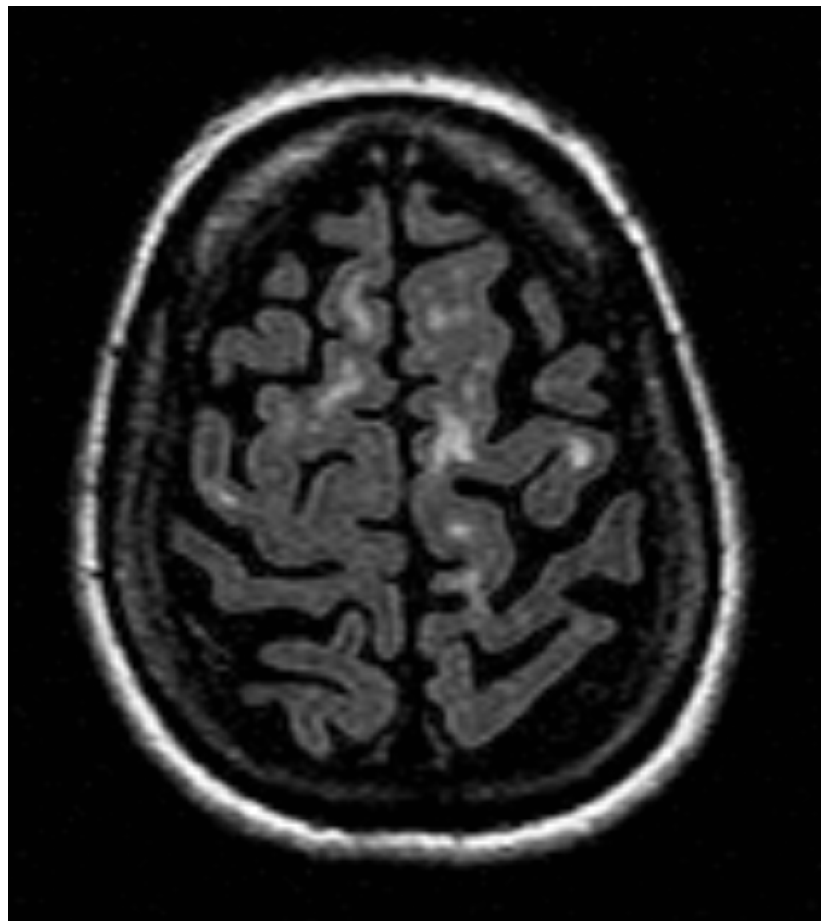
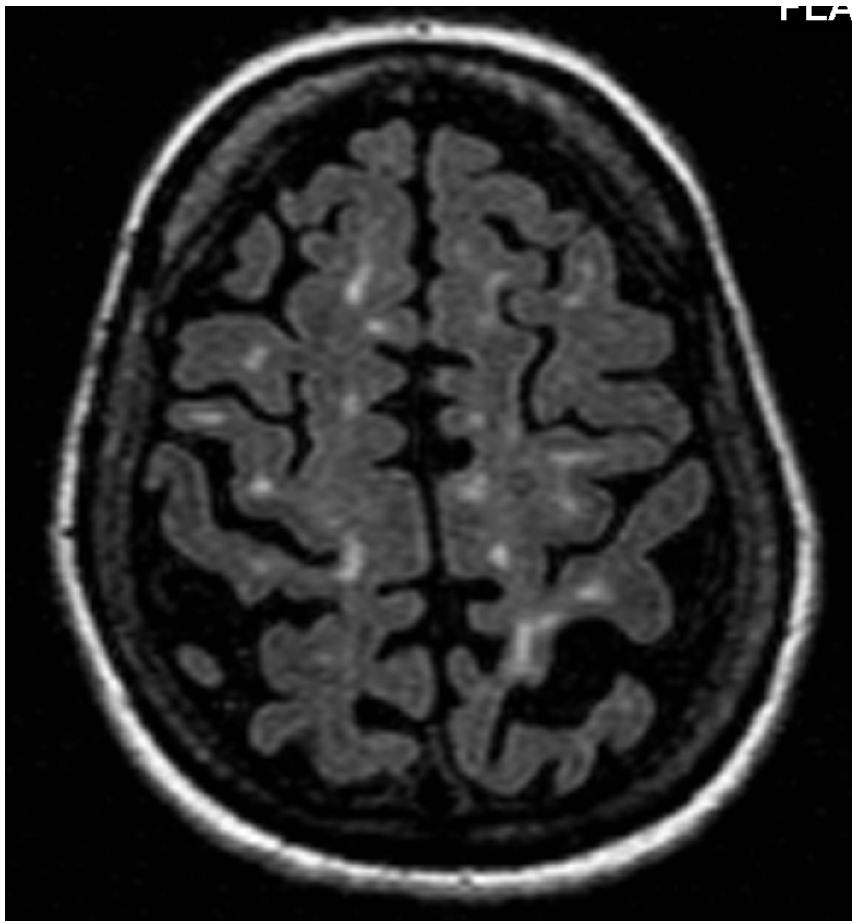
82% kortikálních lézí mělo CD3+ T-bb. infiltráty, 41% s makrofágy asociovanou demyelinizací

meningeální infiltrace byla spojena s přilehlou kortikální lézí  
všude tam, kde byl dostatek materiálu (mening)

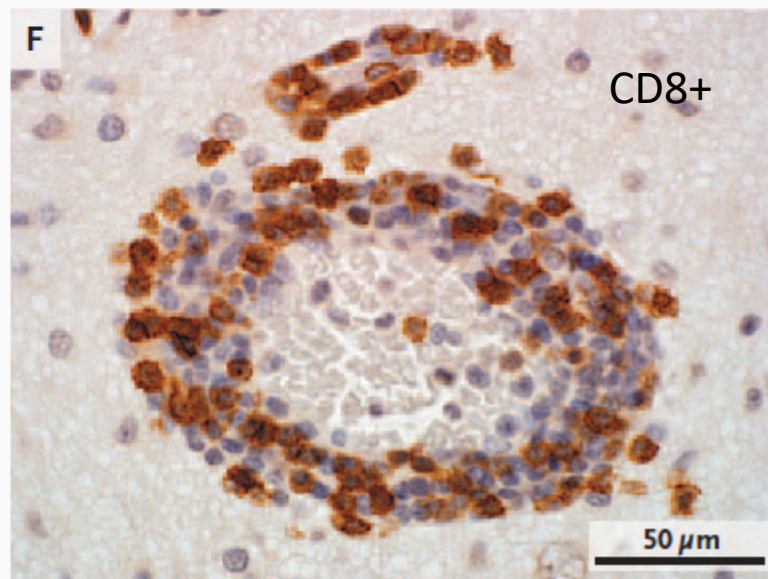
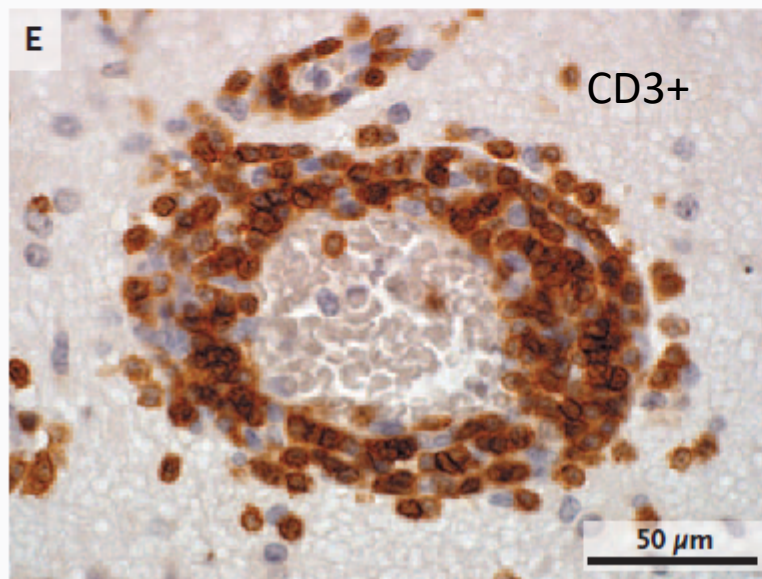
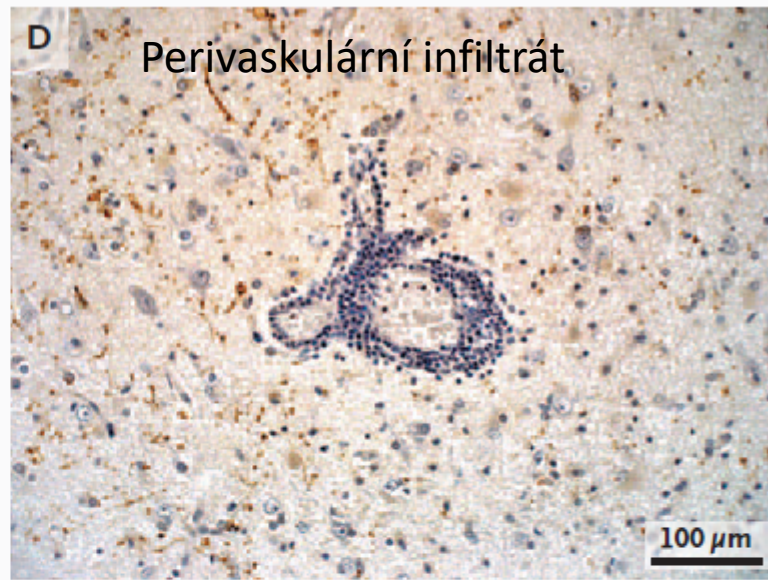
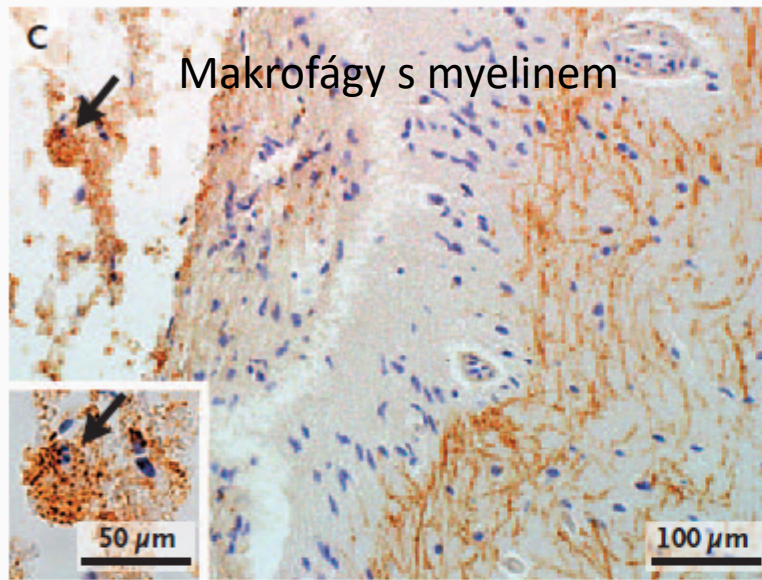




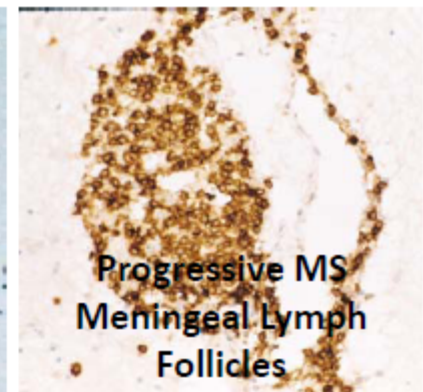
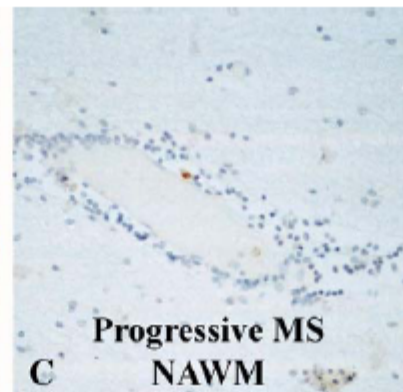
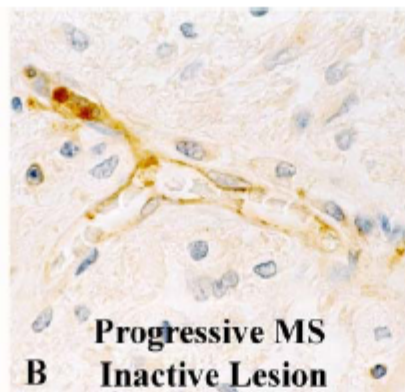
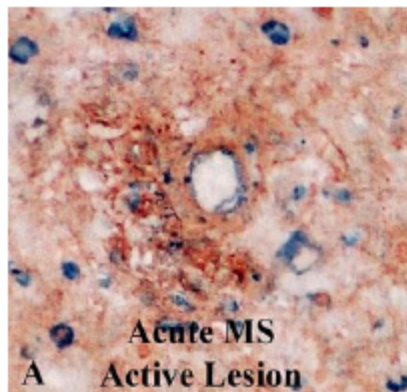
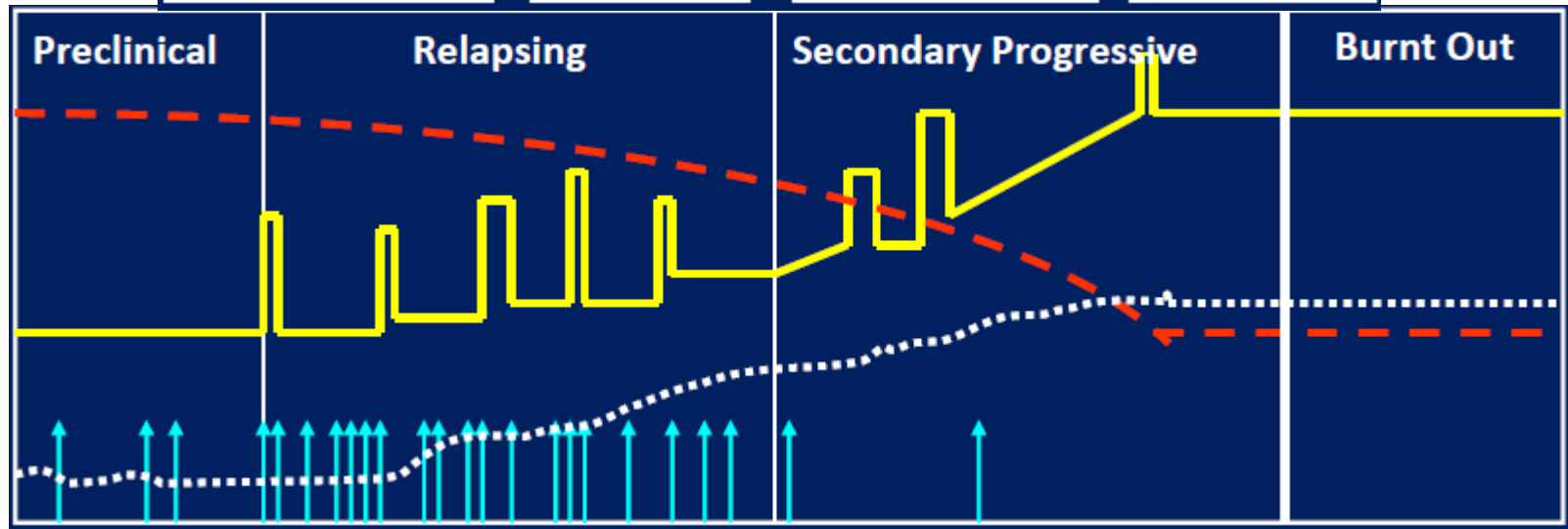
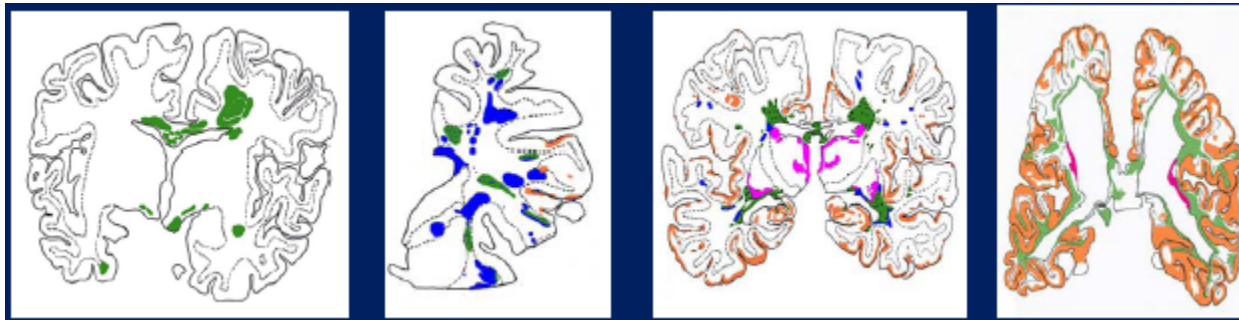
FLAIR



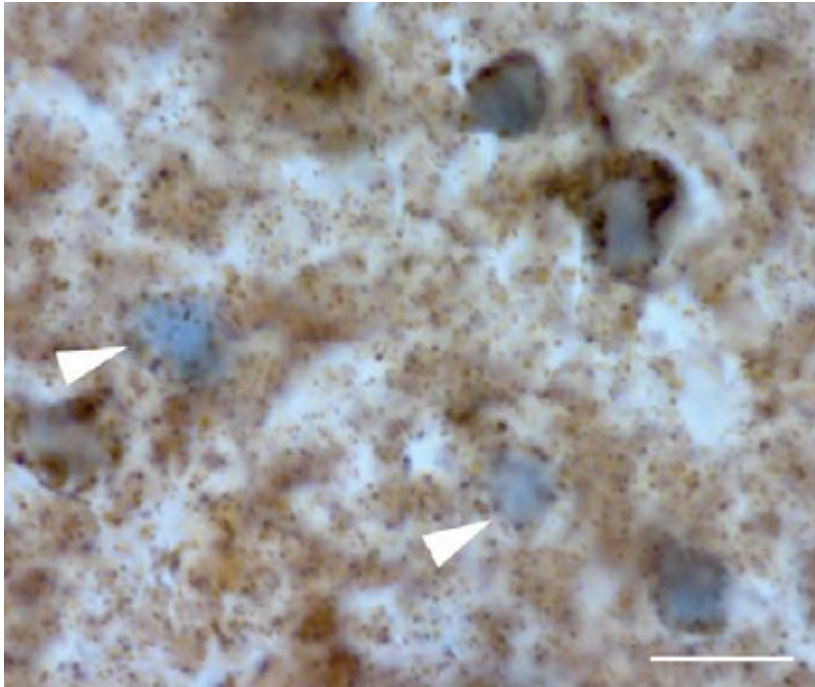
# Kortikální léze



# Patologie RS se mění v čase



# Metabolismus neuronů v progresivní fázi RS



respiračně deficientní neurony – nejsou vázány na léze, maximum v neuronální vrstvě VI (až 66% zkoumaných neuronů u RSjevilo heteroplasmii

versus 16 kontrol vyššího věku)

četné delece mtDNA, klonální expanze (chybí komplex IV, I, V)

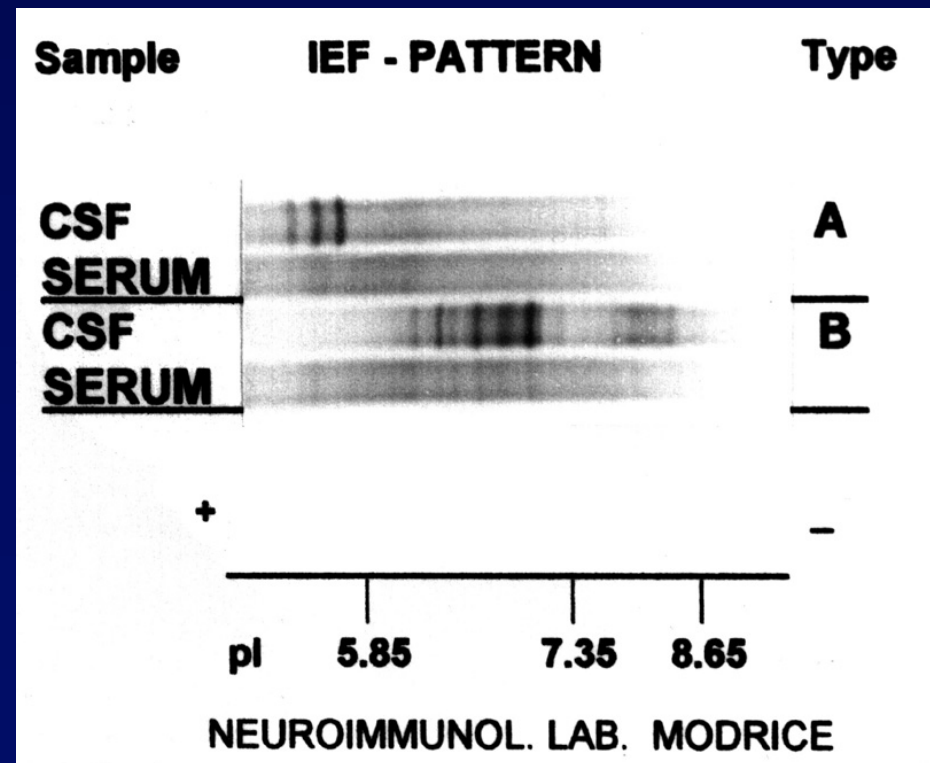
u remyelinizovaných axonů se množství normální mtDNA zvyšuje

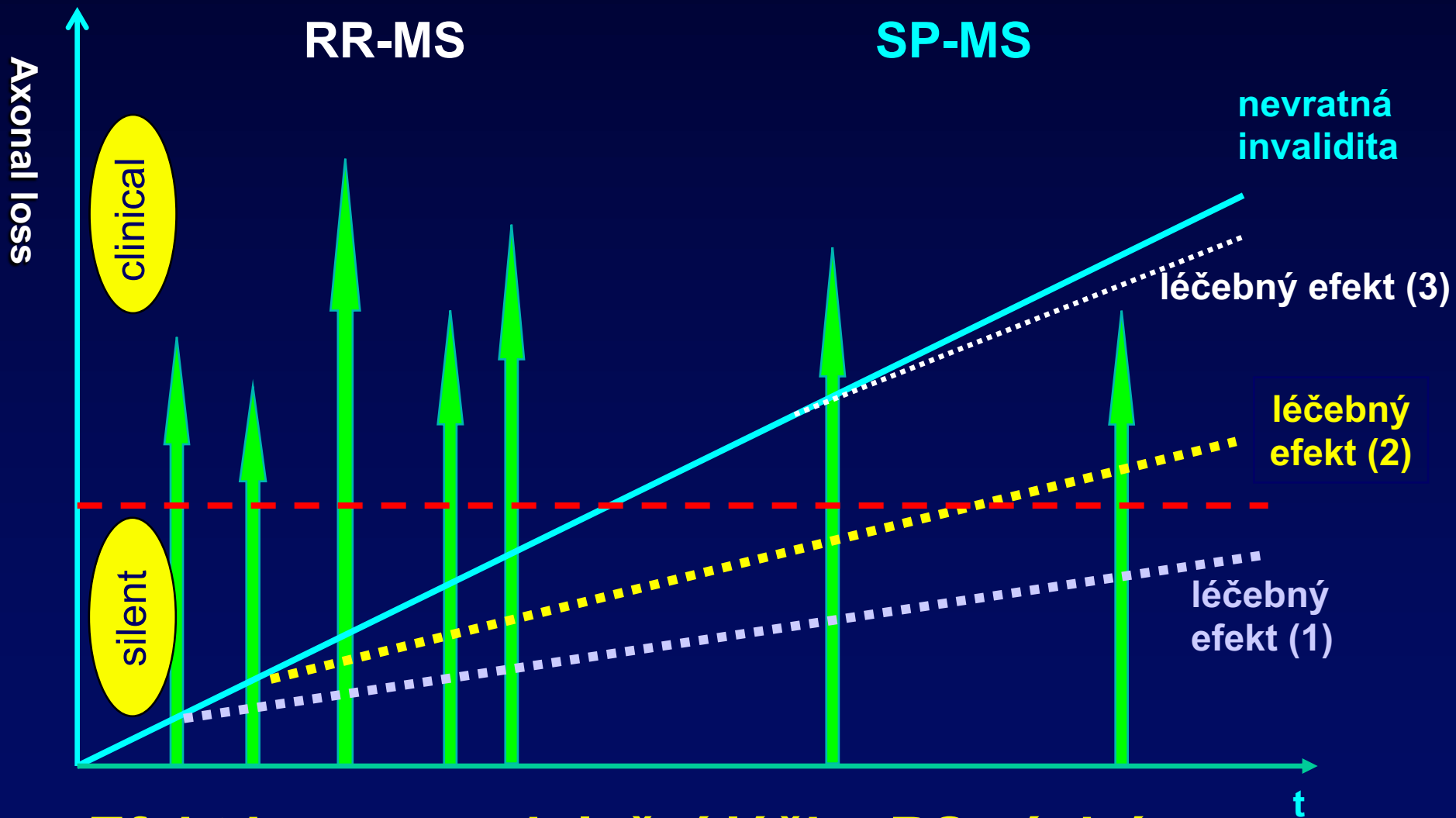
„Once respiratory-deficient due to clonally-expanded mtDNA deletions, the defect is likely to be irreversible and unresponsive to immunomodulatory therapy.“

# Význam vyšetření mozkomíšního moku (analýza - použití isoelektrické fokusace)

- přítomnost oligoklonálních IgG pásů (OCB) odlišných od pásů v séru
- přítomnost zvýšeného IgG indexu
- lymfocytární pleiocytosa  $<50/\text{mm}^3$
- přítomnost plasmocytů

Lze použít jako průkaz  
Diseminace lézí v čase,  
podporuje průkaz výskytu  
zánětlivých lézí





**Efekt imunomodulační léčby RS závisí na včasnosti zahájení**

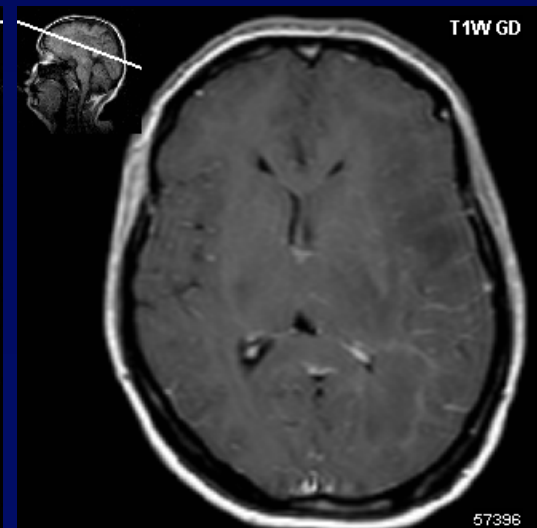
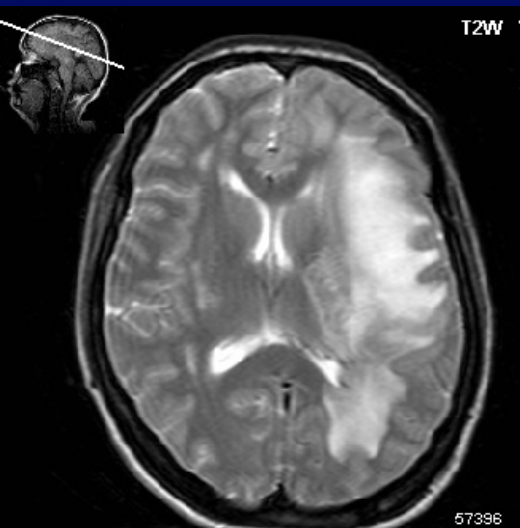
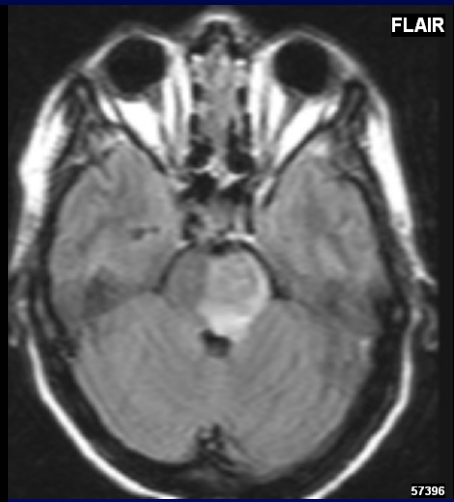
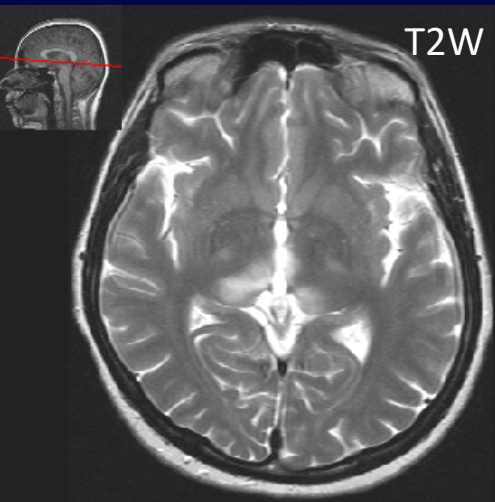
# Idiopatické non MS záněty CNS

- ADEM
- NMO (M. Devic)

# ADEM

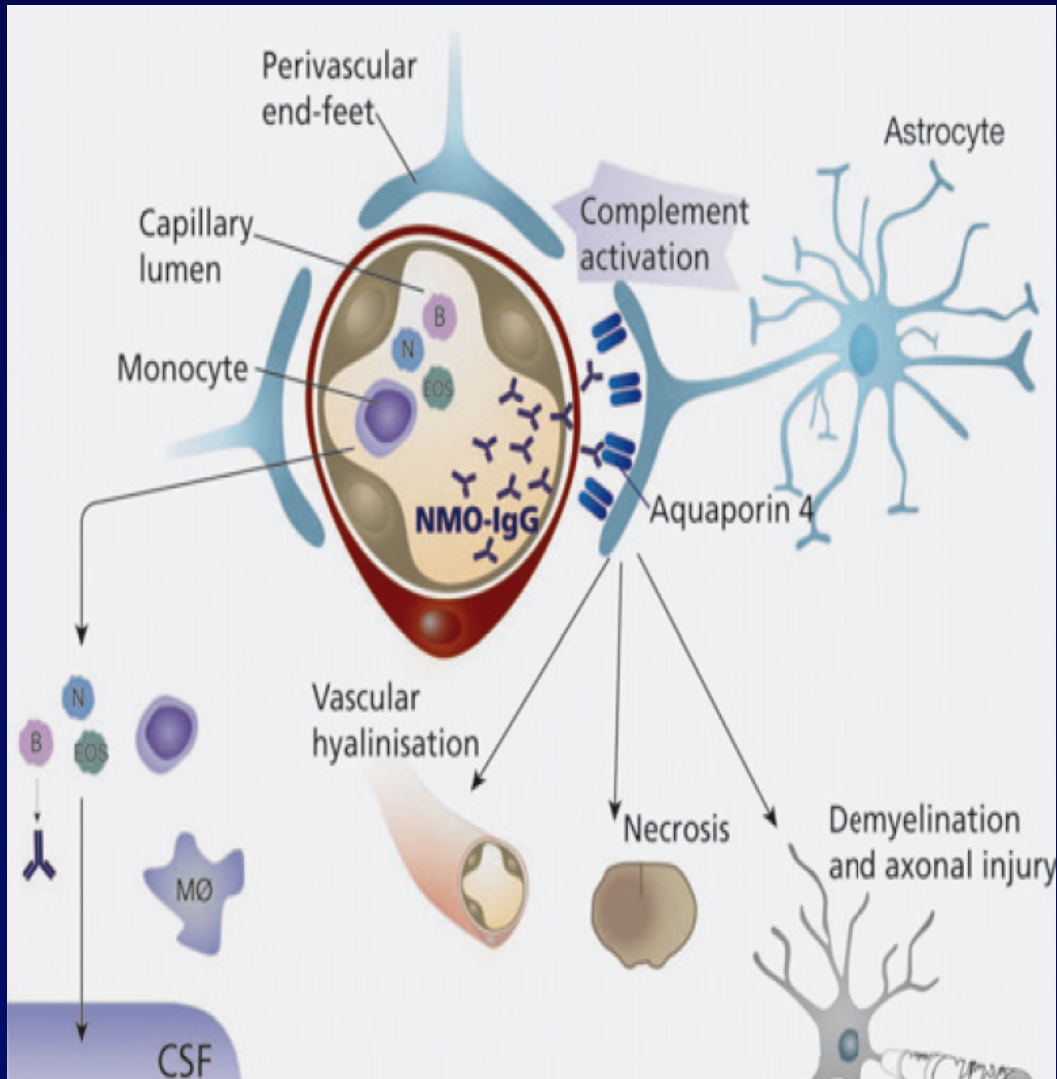
- Vzácné monofázické onemocnění, častěji děti
- Akutní průběh, multifokální, polysymptomatický začátek
- Často po infekci či očkování
- Projevy encefalopatie
- MR - atypická ložiska (hluboká šedá hmota, kortex)
- Likvor- pleocytóza bez OCB
- Rekurentní formy nový relaps > 3 měsících





**ADEM**

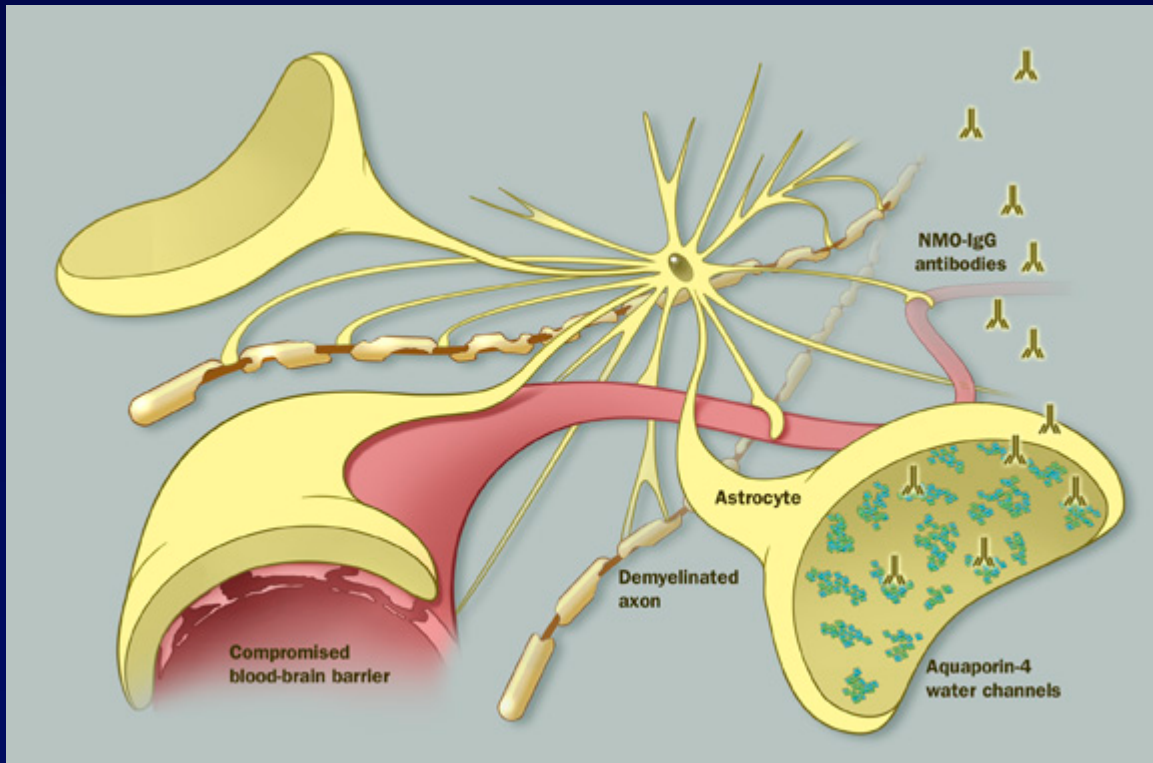
# Neuromyelitis optica, M. Devic



1,5 % demyelinizací

hlavní výskyt: Asie,  
J Am

v ČR přes 50 pacientů



poškození výběžků astrocytů protilátkami proti vodnímu kanálu aquaporinu 4 přispívá k destrukci myelinu a zhoršení funkce HEB

# Diagnostická kritéria 2006

## Major:

- Neuritida zrakového nervu
- Akutní myelitida

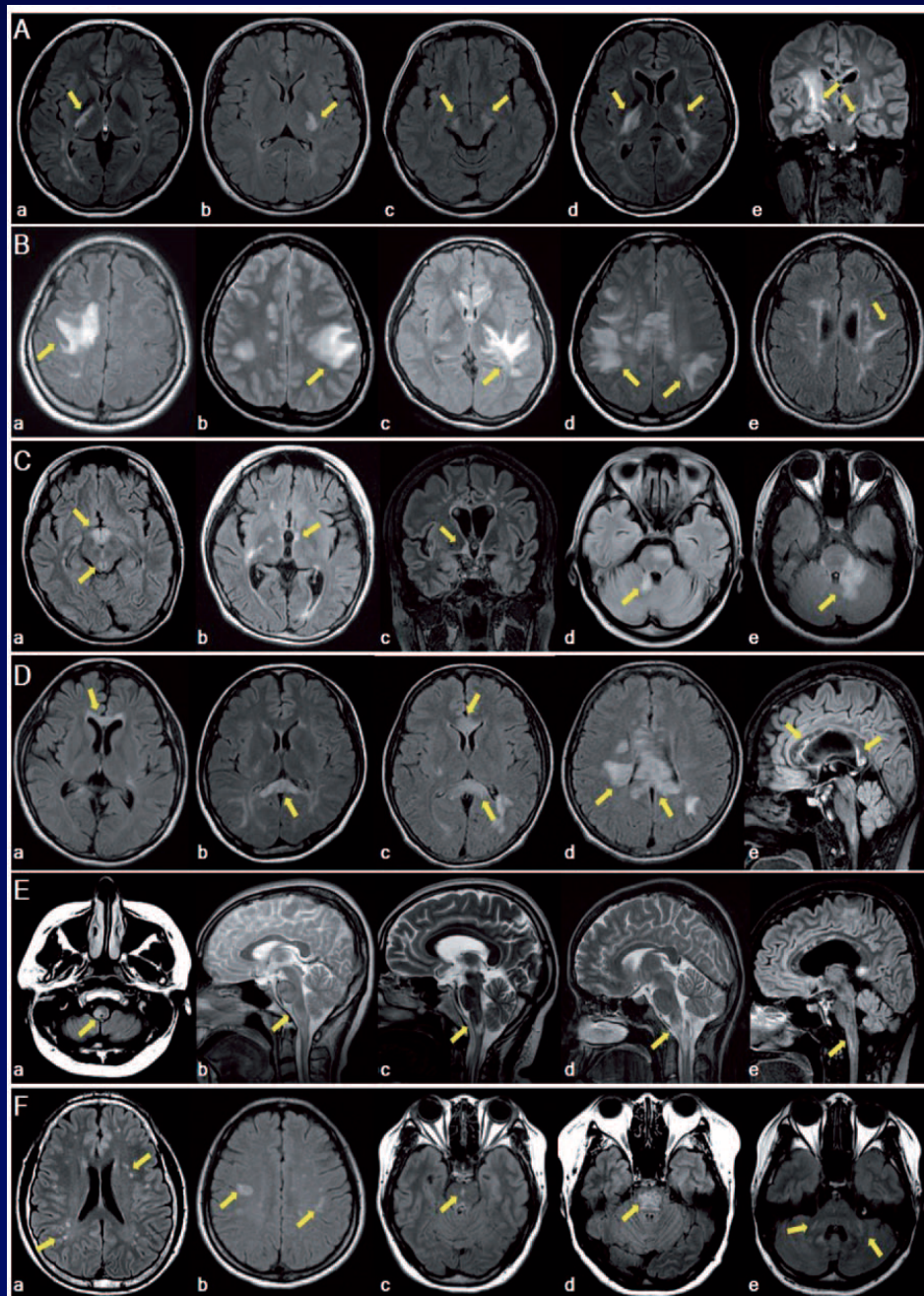
## Minor: (alespoň 2 ze 3)

- MR léze v oblasti míchy přesahující 3 míšní segmenty
- MR mozku nesplňující dg kritéria pro RS
- Pozitivita protilátek NMO-IgG/ AQP4 v krvi

# Diagnostická kritéria 2015

Definují NMO spectrum disorders (NMO SD)

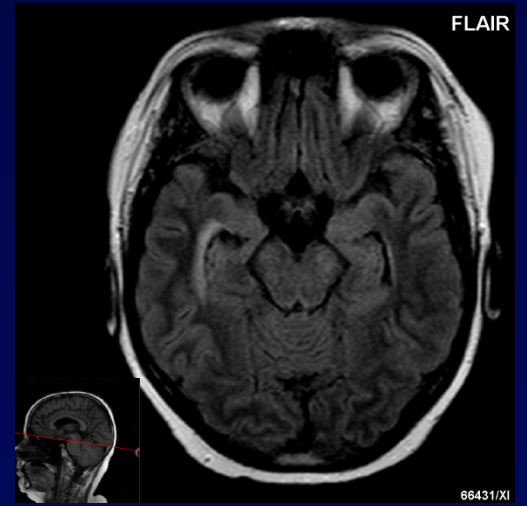
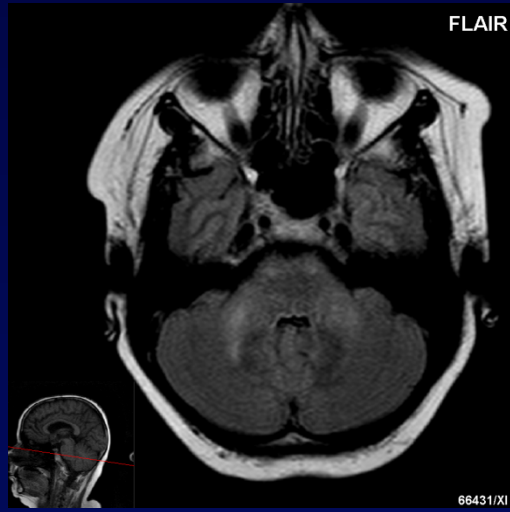
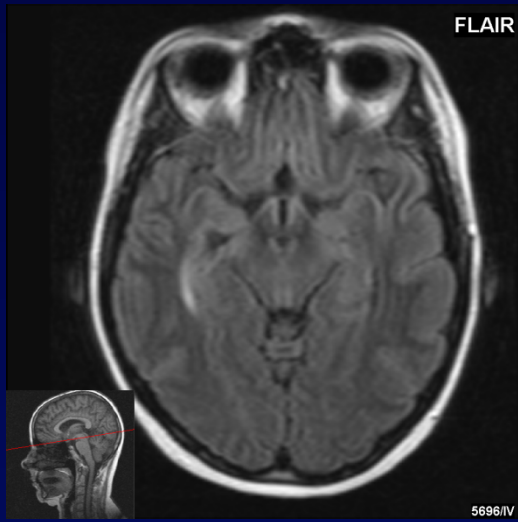
Urychlují diagnostiku a umožňují efektivní léčbu (invalidita zde vzniká v důsledku těžkých atak)



## Mozkové léze u NMO

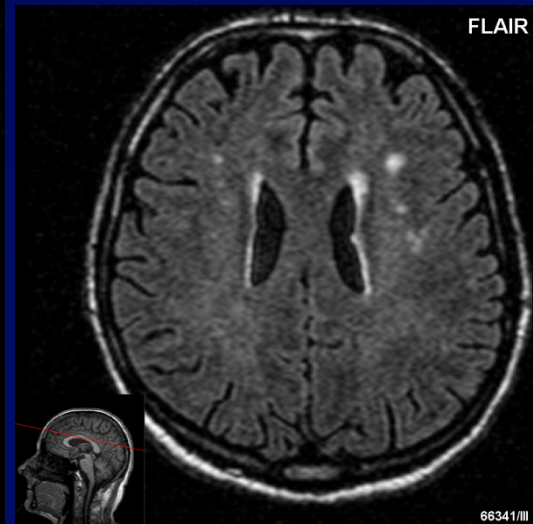
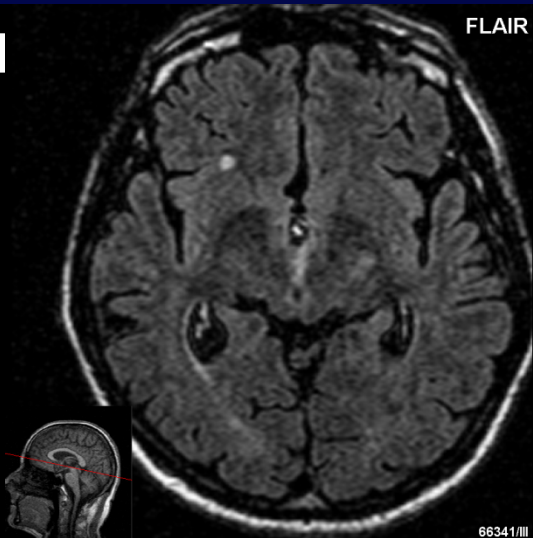
- 79 % během 6 let follow-up
- 31 % již na začátku
- Lokalizace
  - korticospinální dráha
  - hemisféry
  - kolem 3. a 4. komory
  - atypicky kolem postranních komor
  - prodloužená mícha
- NMO nemá kortikální léze

Kim W, Multiple Sclerosis, 2010  
 Sinnecker, Neurology, 2012





7



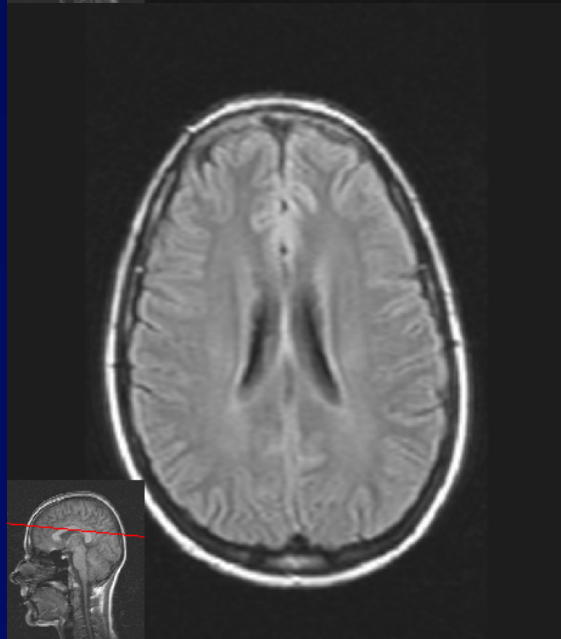
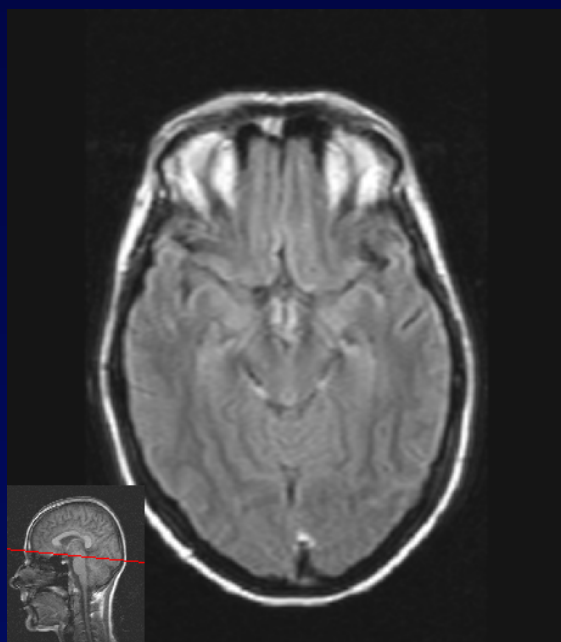
# Kazuistika

- Žena, nar. 1969, indoevropského původu
- OA negat.
- 1. obtíže 1990 – lehká spastická parapareza DK s regresí, recidiva obtíží 1993 přechodná parapareza DK

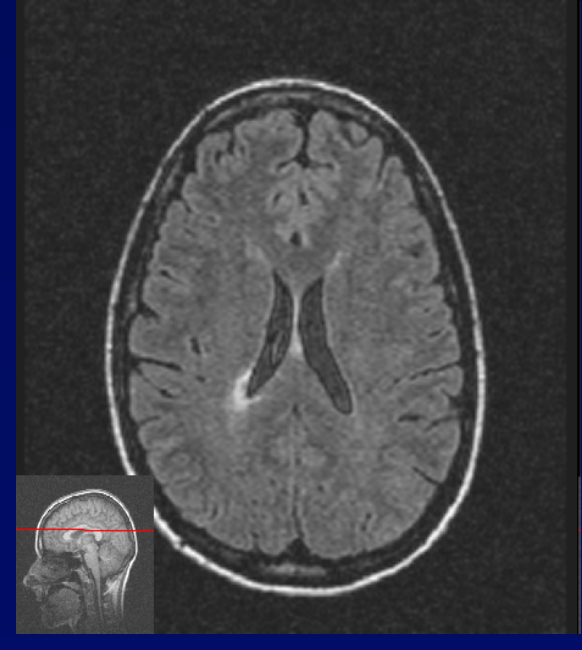
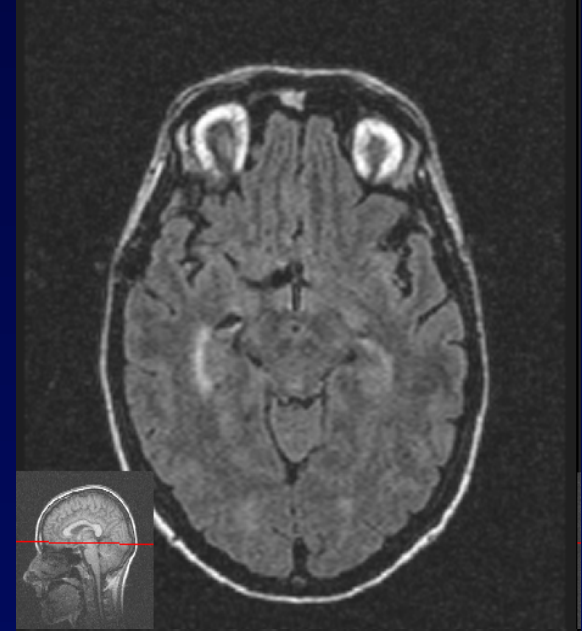


Žena  
nar. 1969,

2003  
optická  
neuritida



9/03



11/06

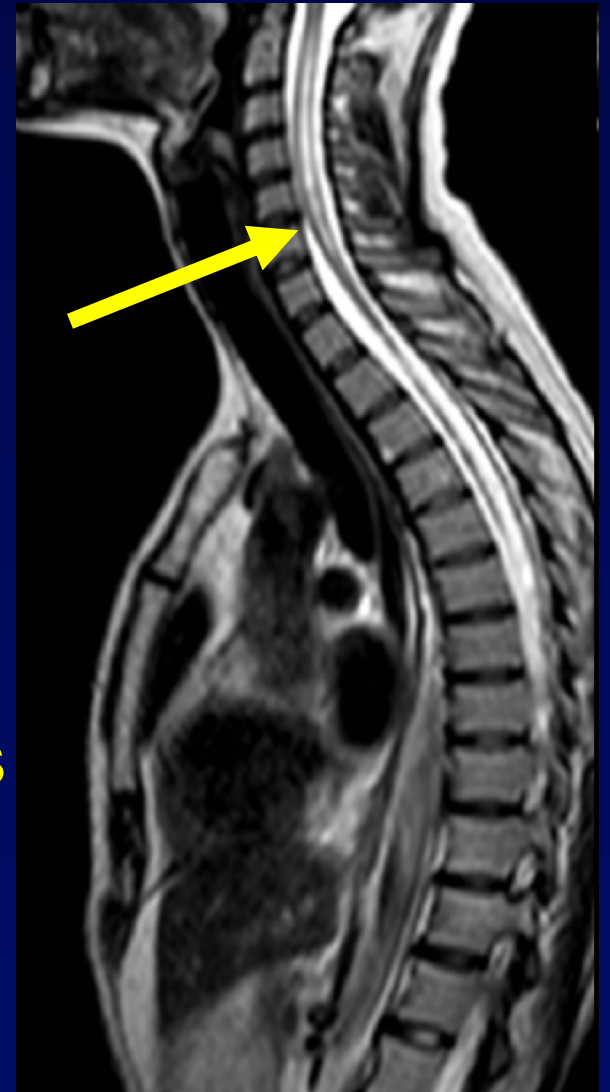
# Pomocná vyšetření

- Likvor – opak. normální nález , IEF negat.
- MR mozku a míchy normální
- Progrese klinického stavu, jasné známky centrálního postižení



9/2007

12/2007  
pozitivní  
NMO IgG/  
anti AQP 4 Abs



3/2008

# 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

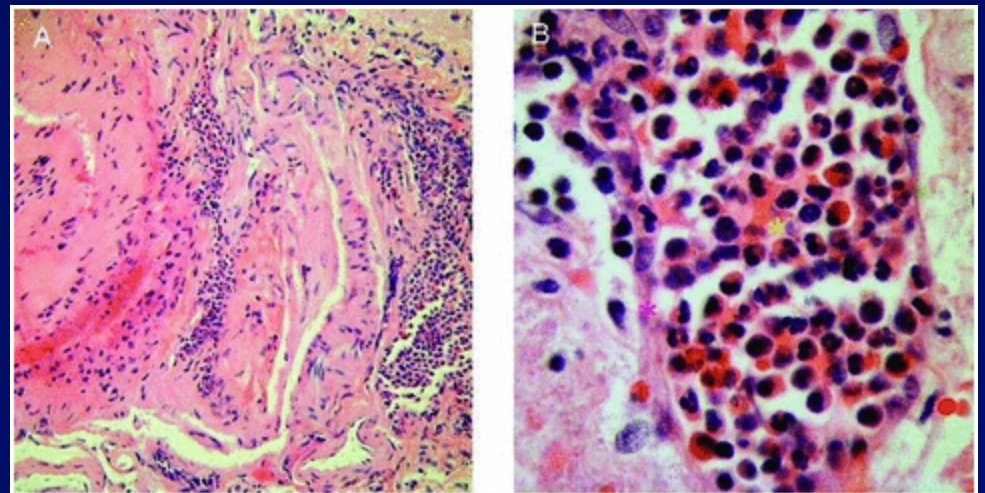
- Vasculitis (zřídka primární CNS angiitis)

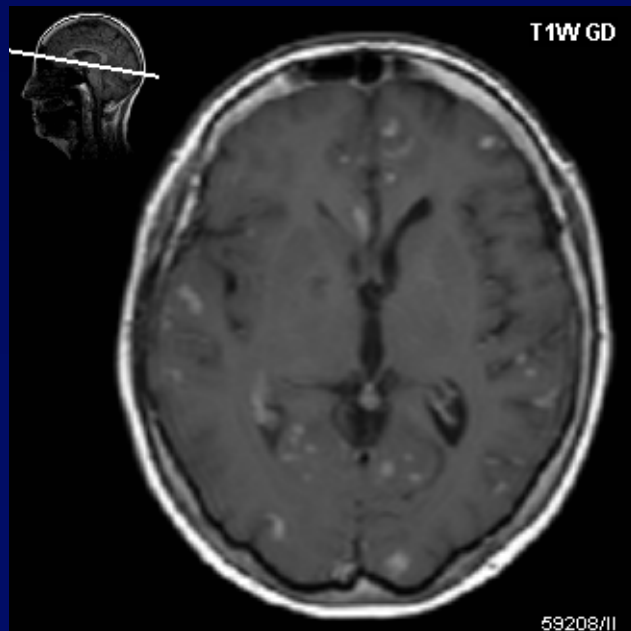
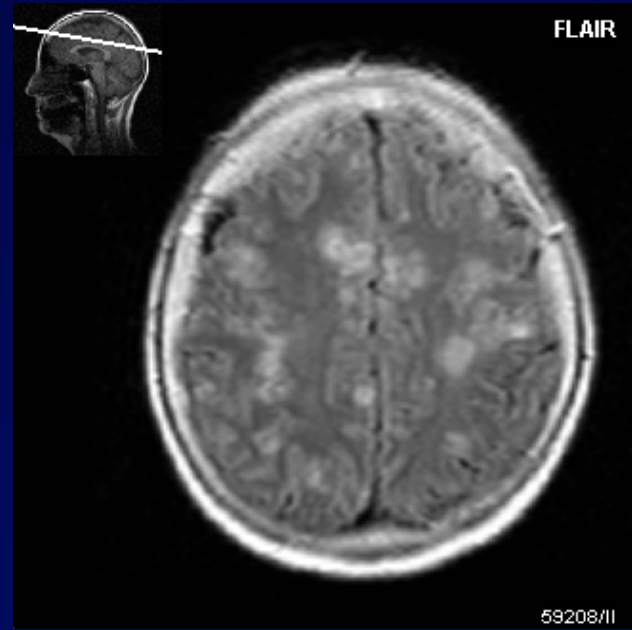
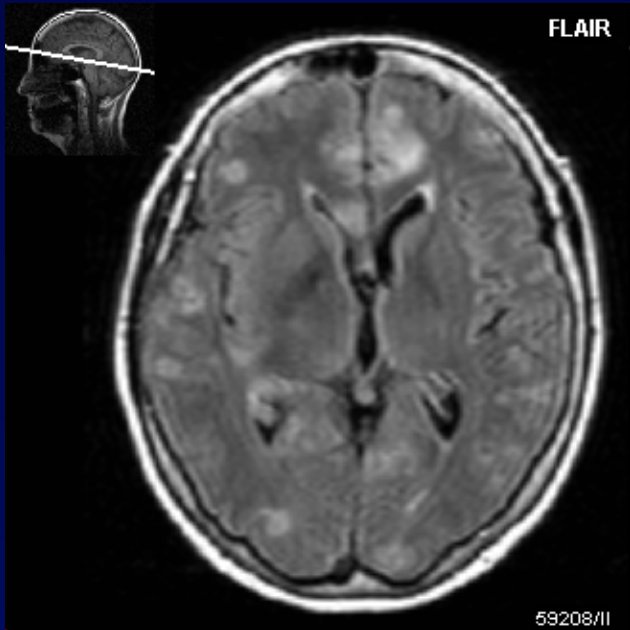
fokální neurologické symptomy

bolest hlavy

změny ve vnímání, myšlení nebo chování

Diagnostická vyšetření: MRI, AG, biopsie

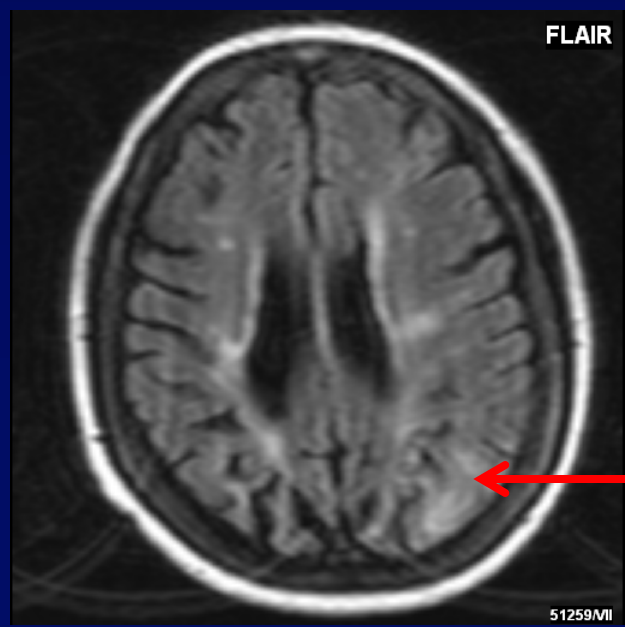
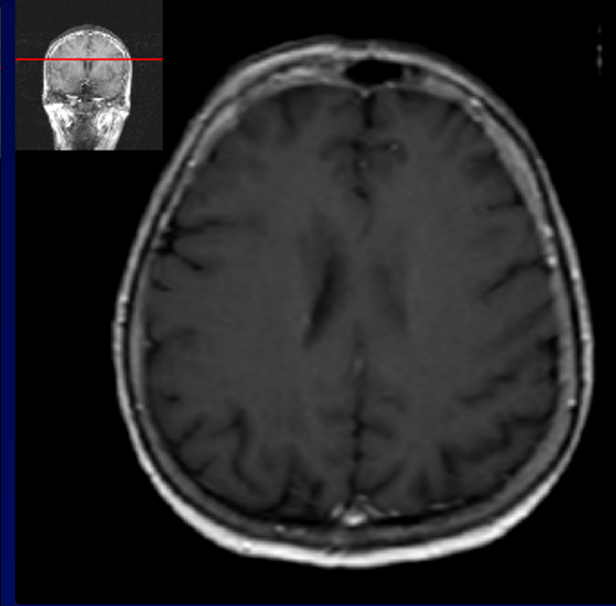
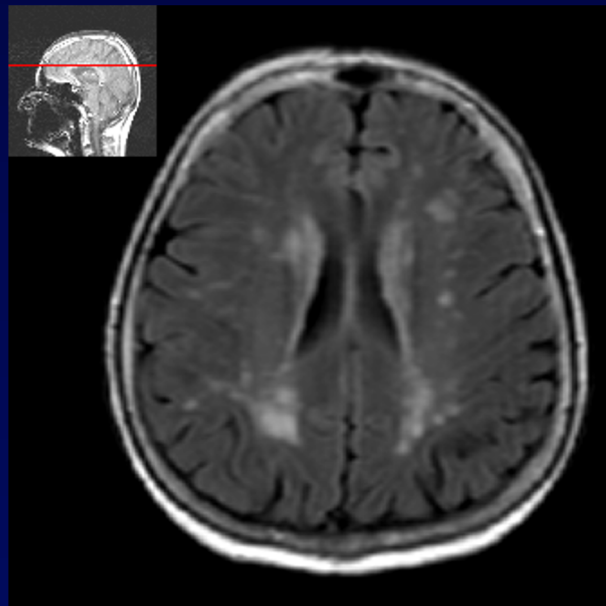




# Další autoimunity

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



SLE

klínovitá vaskulární léze



## KDY ZVAŽUJEME SLE

Neurologické syndromy se často vyskytují už na začátku a SLE by měl být zvažován u těchto pacientů :

- Mladý člověk s prvním výskytem stavu zmatenosti, psychiatrickou symptomatologií, mrtvicí či parkinsonismem
- Pacient s multifokálním procesem postihujícím CNS, zvláště pokud je postižen CNS (např. pacient s dosavadní dg. roztroušené sklerózy) i periferní nervový systém (PNS)
- Pacient s kraniální neuropatií
- Pacient s nekompresivní myelopatií
- Pacient s choreou, nevysvětlenou ataxií, myopatií nebo polyneuropatií

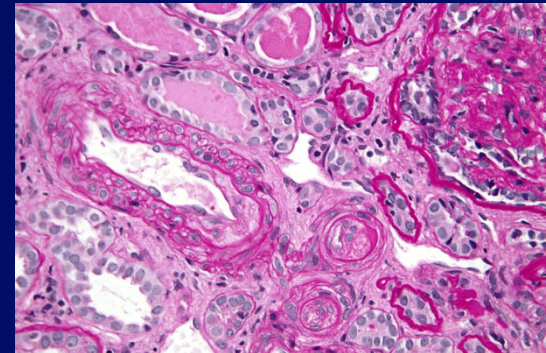
## Další autoimunity

- 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)

pokročilá trombotická mikroangiopatie



# APS

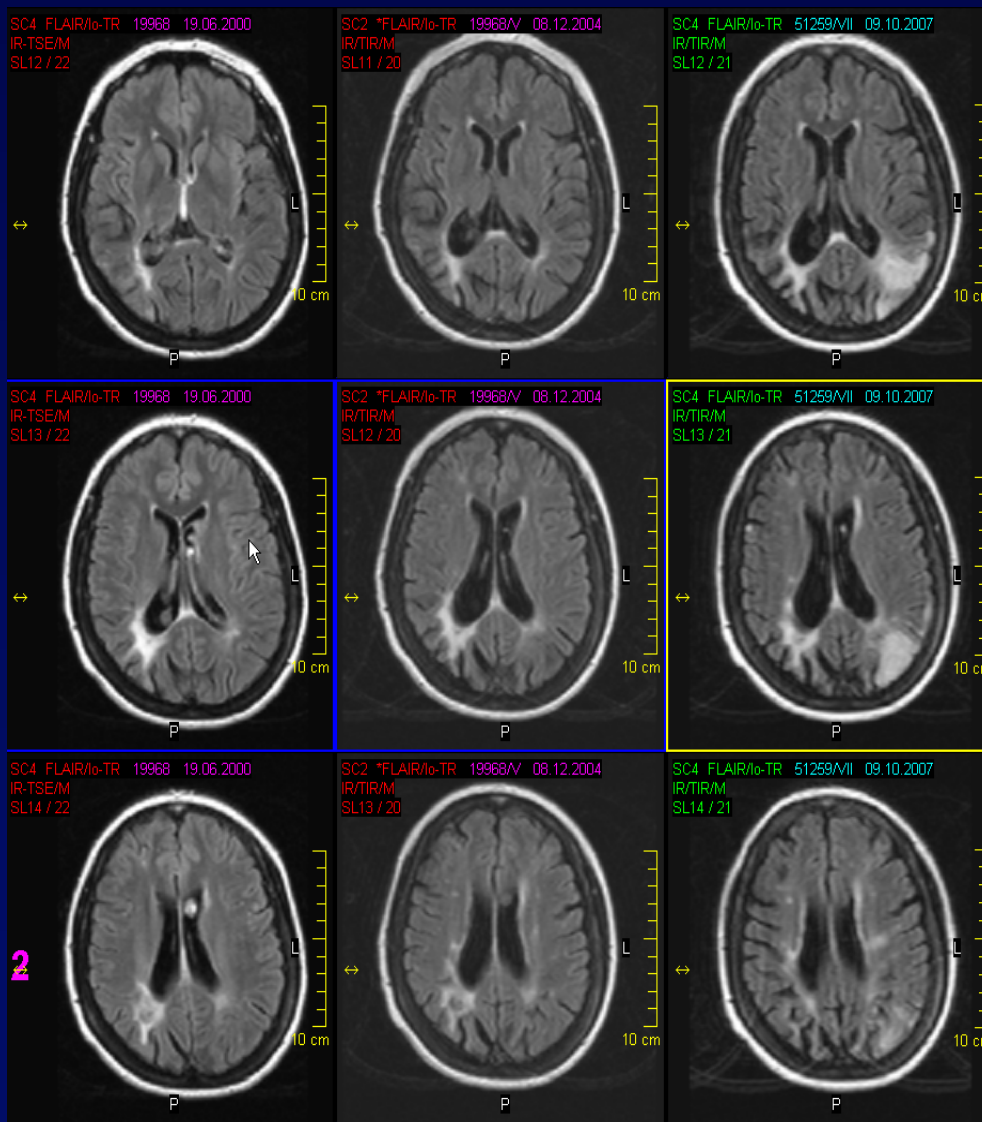
Žena,  
1953

poč. 1990  
cephalea

6/03

12/04

10/07



# Další autoimunity

Behçetova choroba = imunitně zprostředkovaná  
vasculitis malých cév

uveitis, optická neuropatie - atrofie papily optického nervu –  
nejčastější příčina postižení zraku

slizniční vředy (orální, genitální),  
orgánové postižení

recurentní aseptická meningitis, vasculární trombsis such as dural  
sinus thrombosis, organic brain syndrome (confusion, seizures,  
memory loss)

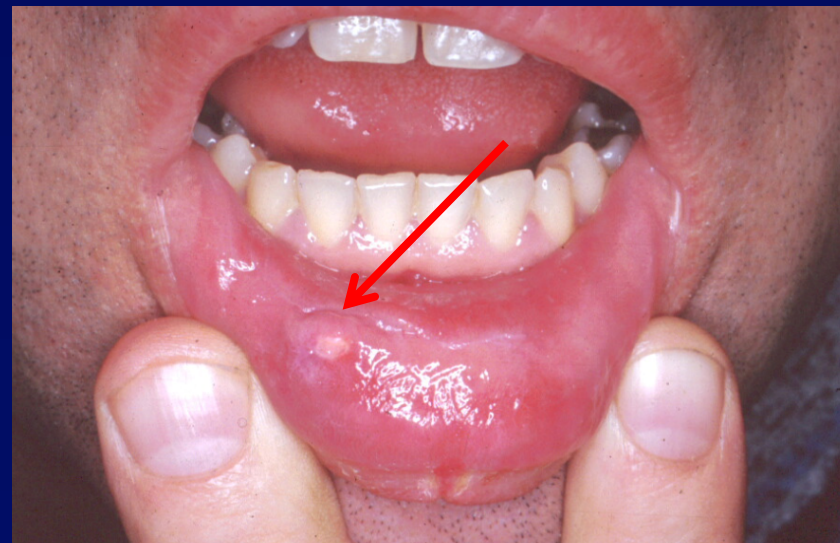
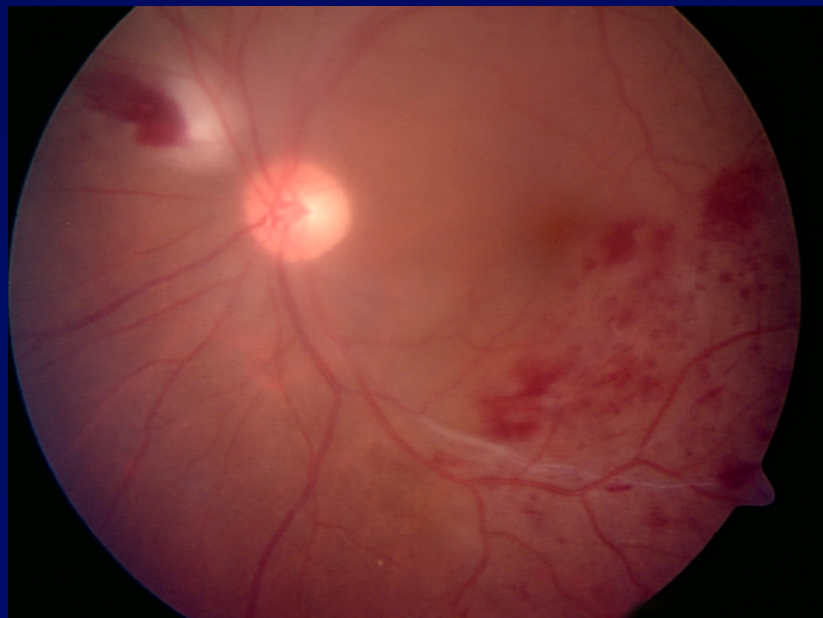




okluzivní vasculitis

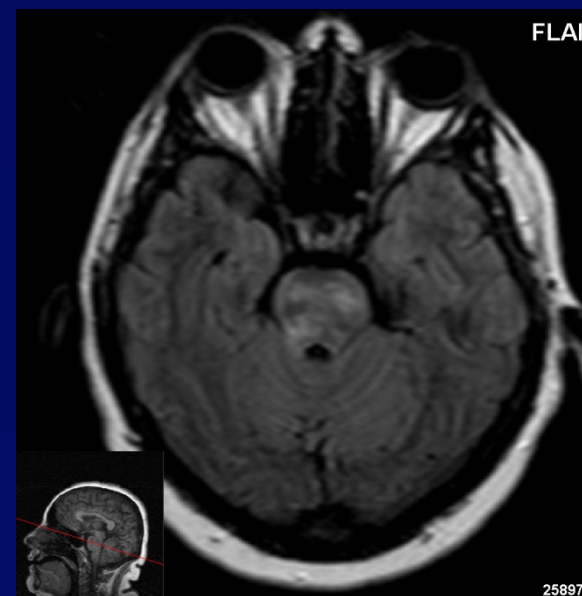
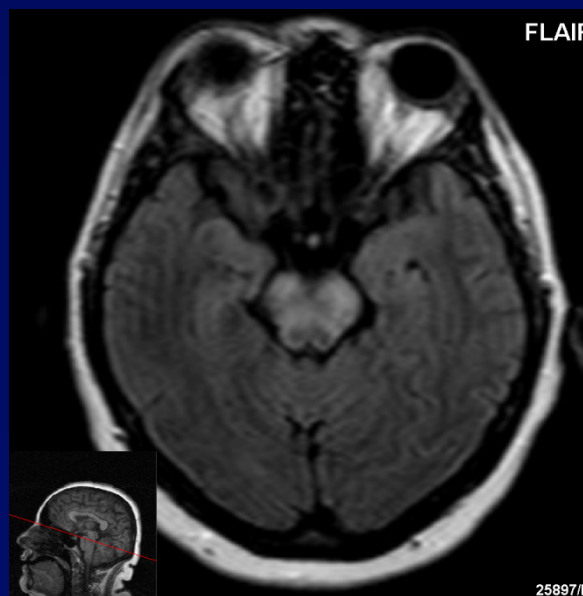
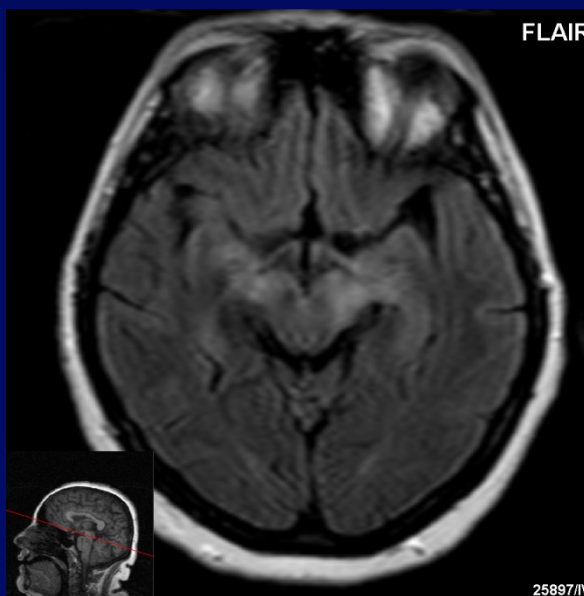
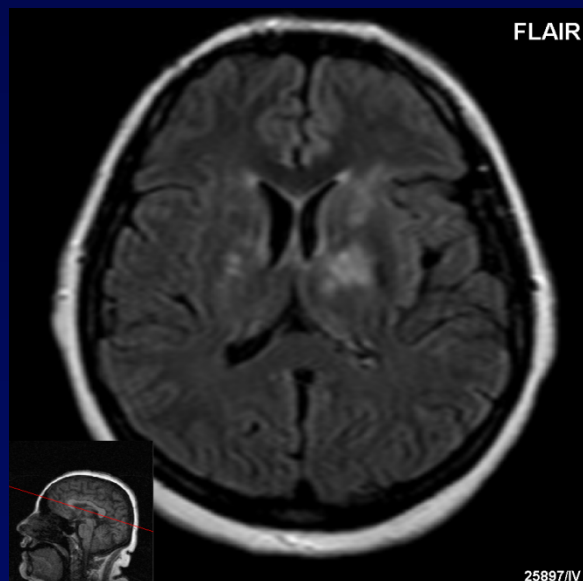
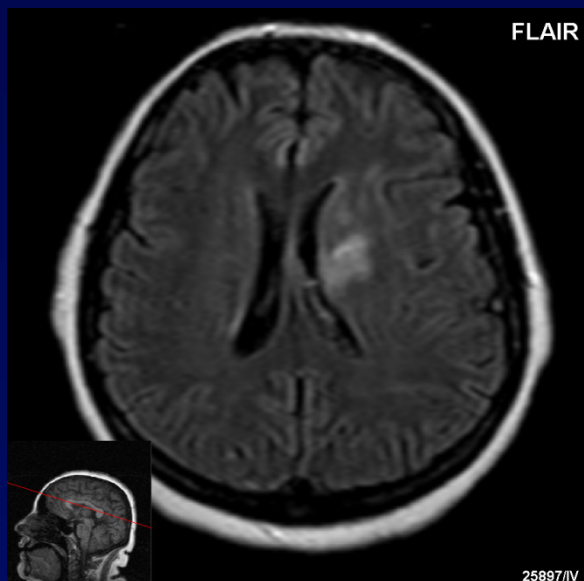


atrofie, vyhaslá vasculitis

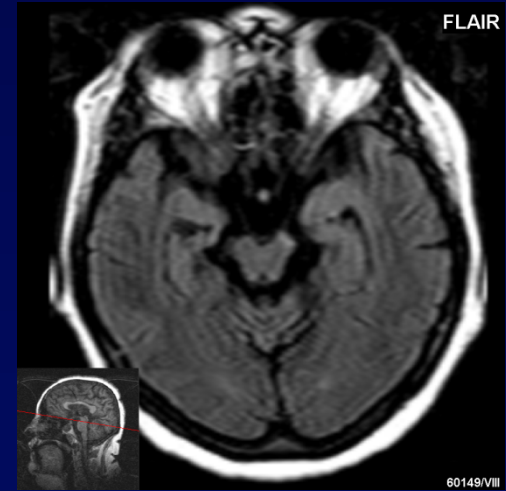
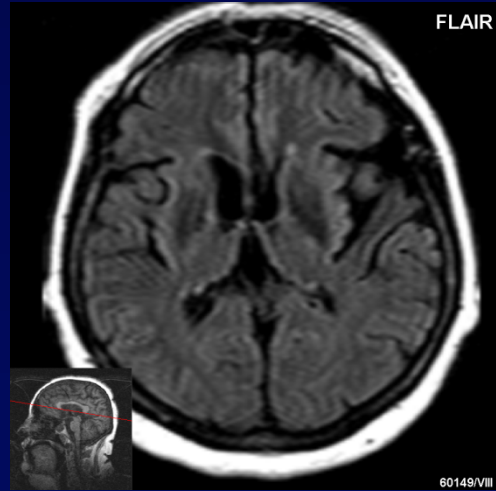
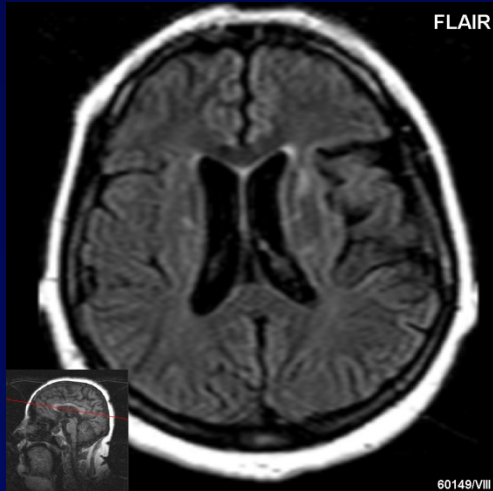


aftózní vřed

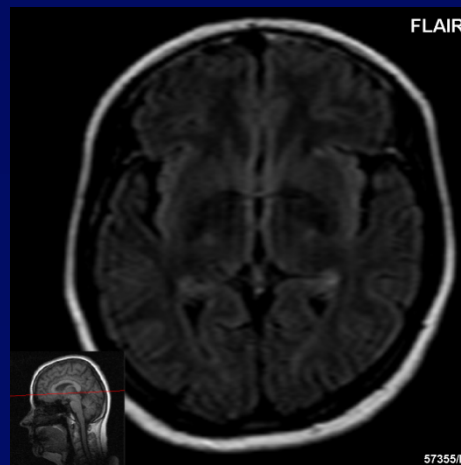
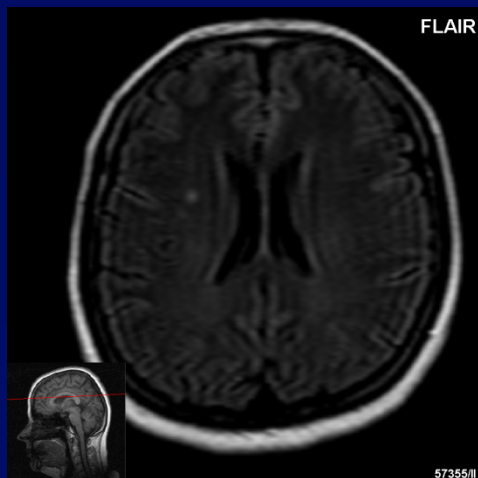
Behçetova choroba: CSF: 2 OCBs, diff. rozpočet buněk CSF:  
54% lymfocytů, 30% monocytů, 13% neutrofilů, 3% plazmatických bb.

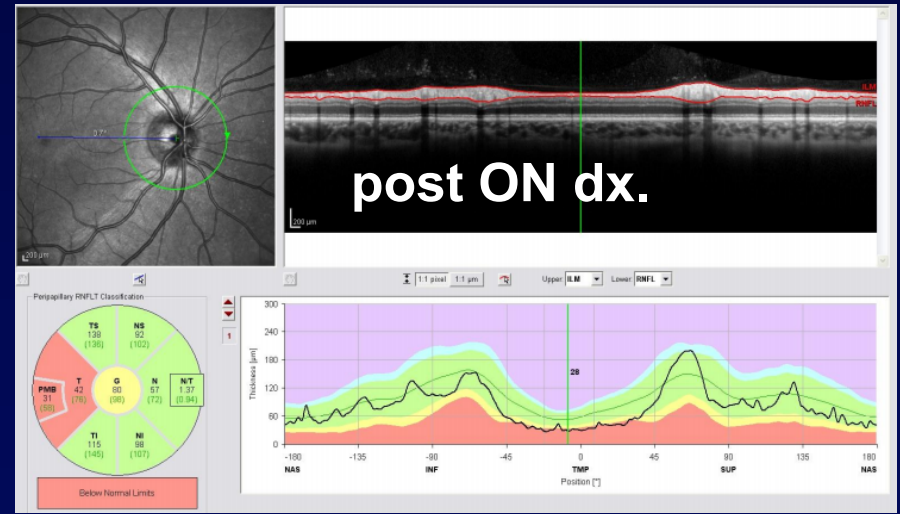
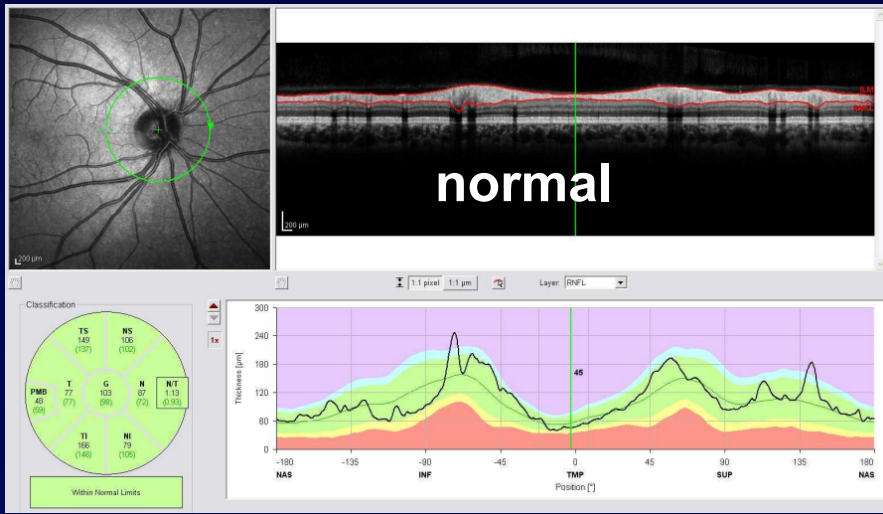


# Behçetova choroba – po 8 letech, léčba steroidy, CyA, cyclofosfamid

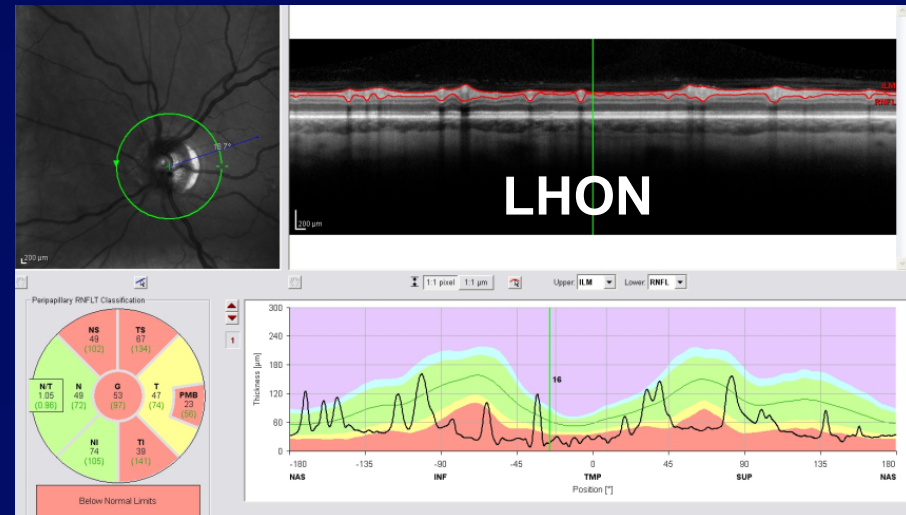
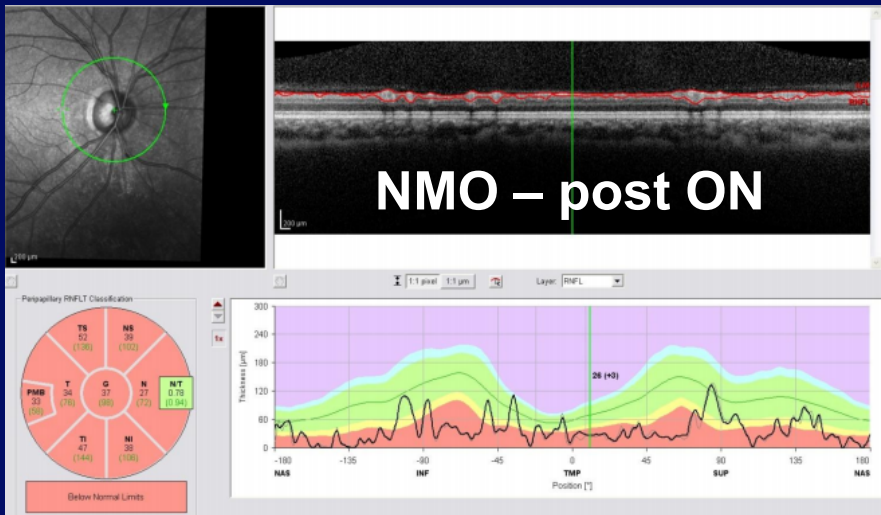


Neurologický nález může být normální i přes uveitis, vředy, hypertenzi, trombózu, renální selhání a MRI





# Kdy nám pomůže k dif. dg. optická koherentní tomografie?





# Protilátky proti povrchovým neuronálním strukturám - CNS syndromy

## **Limbecká 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?

# Limbecká encefalitida

často neparaneoplastická

subakutní začátek, krátkodobá porucha paměti, změny chování (pacient může být přijat na psychiatrii pro akutní úzkost), temporální ep záchvaty, faciobrachiální dystonické záchvaty (mohou předcházet)

v **likvoru** variabilní stupeň zánětu

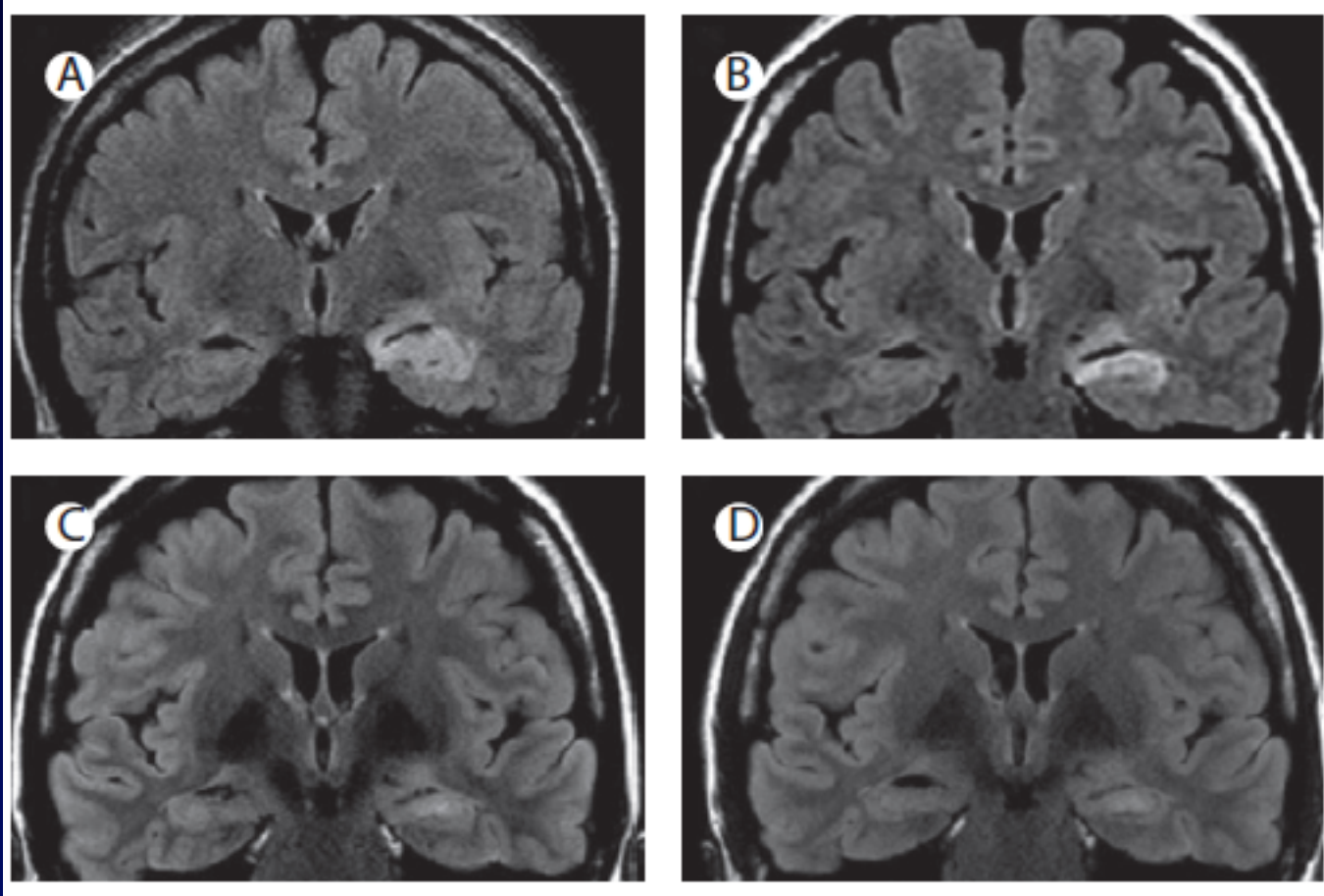
**MRI**: v 60% známky zánětu temporálně

**protilátky** : VGKC (často spíše LGI1, CASPR2)

AMPA nebo GABAB receptor, GAD

**NMDAR-Ab encefalitida** (50% mladých žen má ovariální teratom!)

**Cerebellární ataxie – CA**



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

## Diagnostická rozvaha

typický syndrom se subakutním či akutním začátkem, známkami zánětu v CNS, vyloučením jiných příčin

vyšetření protilátek:

**paraneoplastické** – intenzivní onko screening, řešení tumoru (bez primární léčby paraneoplastický syndrom bez šance na zlepšení)

**ostatní** : onko screening

imunoterapie: kortikosteroidy

PE

IVIG

další sledování, opakování onko screeningu

Pac. PP, f, 1980

Během 2/2012 hosp. na Bulovce pro susp. herpetickou encefalitidu (pozit. PCR HSV1), na MRI obraz temp. lézí, léčena acyklovirem

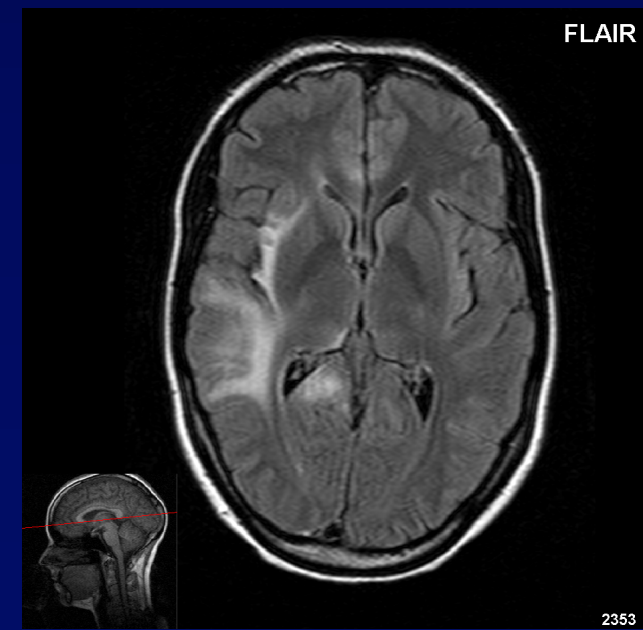
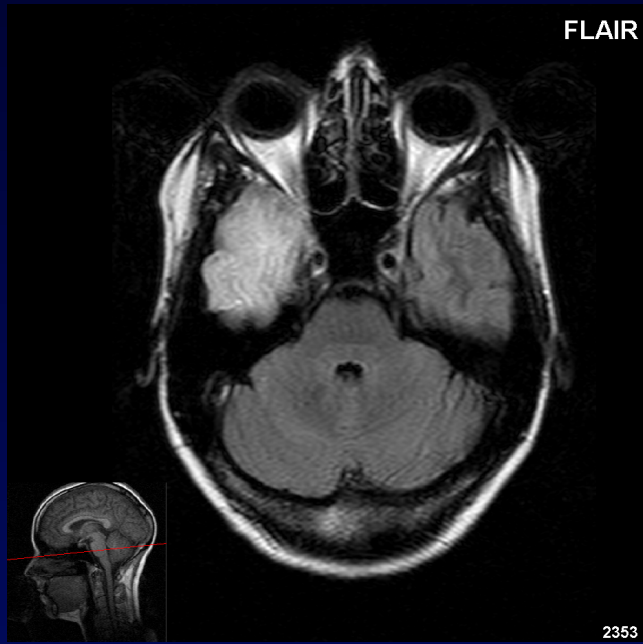
během 3/2012 nárůst deprese a úzkosti, hosp. na psychiatrii – zhoršování kognice, komunikace, zpomalování PM, od 4.4. temporální ep. záchvaty

**Likvor** – bez akutních známek herp. infekce, vyšší bílkovina

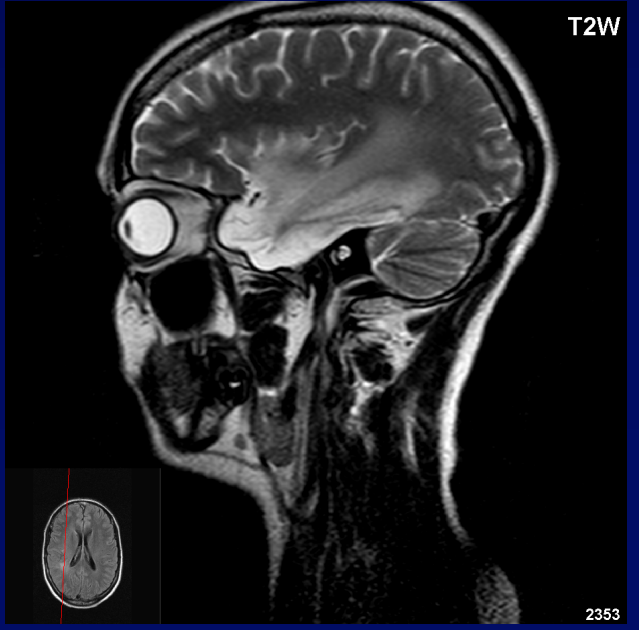
**EEG** bez ep. projevů

**MRI** rozsáhlé temp. postižení P hemisféry, diskrétní enhancement kortikálně vpravo

proto zvažována autoimunitní etiologie, zahájena kortikoterapie



12.4.12



proveden onko screening – negativní  
screening na antropozoonozy negativní  
v likvoru i.t. syntéza IgG a IgM, 6 OCB nepřít. v  
séru  
MRI opakovaně normální

léčba: 5 g SoluMedrolu bez efektu  
PE 10x  
5x15g IVIG

## Závěr

autoimunitní původ je zjišťován u řady chorob označovaných v neurologii dříve jako idiopatické

neurologické syndromy spojené s tvorbou protilátek proti neuronálním strukturám jsou vzácné, ale je nutno na ně myslet

imunoterapie může změnit dramaticky osud pacienta