

# Autoinflamace: patologický důsledek dysregulace zánětlivé reakce – editorial

Jindřich Lokaj

*Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.*

## Komentář k | Editorial on

Šedivá A et al. Familiární středomořská horečka v České republice. *Vnitř Lék* 2014; 60(1): 25–29.

Dallos T et al. Familiárna stredomorská horúčka – klinický obraz, diagnóza a liečba. *Vnitř Lék* 2014; 60(1): 30–37.

Dallos T et al. Familiárna stredomorská horúčka – prvé skúsenosti na Slovensku. *Vnitř Lék* 2014; 60(1): 80–85.

Základní fyziologickou funkcí imunitního systému je sebeudržování organismu na úrovni molekulární výstavby a stálosti vnitřního prostředí. Důsledkem imunodeficiency je podlomení odolnosti vůči infekčním patogenním agens a malignímu bujení, prolomení imunologické tolerance vede k nežádoucí autoimunitizaci a vzniku autoimunitních chorob.

Do patologie však mohou vyústit i fyziologicky přiměřené imunitní reakce. Poškozující důsledky imunitních reakcí jsou způsobeny mimořádnými podmínkami a faktory, které pozměňují fyziologickou funkci imunity: pozměněna může být každá ze složek imunitních mechanismů i regulujících faktorů. V klinické medicíně je běžný pojem imunologické přecitlivělosti, hypersenzitivity. Rozlišují se 4 typy [3]. Prvním typem je přecitlivělost anafylaktická, při níž ústřední roli hraje IgE vázaný na mastocyty, jehož prostřednictvím antigen spouští uvolňování farmakologických mediátorů (histamin, leukotrieny, cytokiny), způsobujících „alergický“ zánět s převahou eozinofilů. U druhého typu, cytotoxického, se uplatňují především IgG, důsledkem jejich vazby na buňky nesoucí adekvátní antigen je ireverzibilní poškození těchto buněk; k cytotoxicitě je nutná spoluúčast komplementového systému nebo buněk „K“ (např. profesionálních fagocytů, eozinofilů, buněk NK). Vazba IgG na antigenní struktury buněčné membrány může vést také k poruše signalizace v terčovách buňkách, nikoliv k jejich likvidaci: např. u hypertyreózy autoprotilátky proti receptoru pro TSH imitují účinek TSH a stimulují tyreocyty k tvorbě hormonů. Třetí typ je přecitlivělost na imunokomplexy. Komplexy antigenu a protilátky nejsou odstraňovány, jak je tomu při fyziologické imunologické reakci, přetrvávají v organismu a ukládají se ve stěně cév, kde aktivují komplementový systém. Důsledkem je lokální zánětlivá reakce s převahou neutrofilních leukocytů. Na vzniku a rozvoji čtvrtého typu přecitlivělosti se

imunoglobuliny neuplatňují: patogenetickou roli mají T-lymfocyty. Při klasické „pozdní přecitlivělosti“ (příkladem je tuberkulinová reakce nebo kontaktní dermatitida) převažují lymfocyty Th1, produkující prozánětlivé cytokiny, v zánětlivých lézích převládají makrofágy, při buňkami zprostředkované „eozinofilní hypersenzitivě“ (např. u některých alergických chorob) jsou stimulovány lymfocyty Th2 a v zánětlivém ložisku jsou především eozinofilní a bazofilní leukocyty, a konečně tkáň může být poškozena i cytotoxickými T-lymfocyty CD8<sup>+</sup> (např. u juvenilní formy diabetes mellitus 1. typu nebo při rejekci transplantovaných štěpů).

Jak je patrné, uvedené mechanismy imunologické přecitlivělosti se týkají imunity adaptivní, specifických imunoglobulinů a specificky reaktivních T-lymfocytů. Odkrytí a popis fenoménu „autoinflamace“ [6] vede k úvaze, že dalším svérázným mechanismem imunologické přecitlivělosti může být inadekvátní reakce systému vrozené imunity, konkrétně reakce zánětlivé. Zánět je základní, geneticky zakódovaná, stereotypní a univerzální imunitní reakce, která se vyvinula jako adaptační reakce k obnovení narušené homeostázy a která se udržela ve fylogenezi od primitivních metazoi až k člověku. Primárně je prospěšná a užitečná. Pokud se však průběh zánětlivé reakce vymkne přirozeným regulačním mechanismům, může organismus poškodit. Typicky se zánětlivá reakce vyvíjí na podnět infekčních patogenních agens nebo na zranění tkáně. Jistou formu zánětlivé reakce může vyvolat i delikátnější porušení vnitřního prostředí, např. tkáňový stres (třeba v případě hypoxie nebo hypertermie). Tento stav byl označen jako „parainflamace“ a je jakýmsi přechodem mezi základními homeostatickými poměry v tkáních a klasickou zánětlivou reakcí [8].

Nový pohled na patogenetickou úlohu zánětu přináší ohraničení a poznávání podstaty tzv. autoinflamačních

chorob nebo syndromů. Termín „autoinflamační“ byl použit k odlišení od „autoimunitní“. Charakteristickým rysem autoinflamačních chorob je abnormálně vystupňovaná systémová nebo orgánově specifická zánětlivá reakce bez mikrobiálních agens, bez specifických projevů adaptivní imunity. Naproti tomu pro autoimunitní choroby je charakteristická dysregulace adaptivní imunity, prolomení přirozené imunologické tolerance, projevující se antigeně specifickou imunitní reakcí s auto-protilátkami a senzitizedními T-lymfocyty.

Vymezení samostatné, patogeneticky charakteristické skupiny „autoinflamačních chorob“ souvisí s poznáním genetické podstaty tzv. hereditárních periodických horeček. Jejich prototypem je familiární středozevní horečka (familial mediterranean fever – FMF), nejčastější z této skupiny vzácných chorob. V tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství jsou uveřejněny 3 práce, které se této chorobě věnují. Je popsán klinický obraz, diagnóza a léčba (Dallos T et al), kazuistika 5 pacientů, z nichž 4 jsou slovenského původu (Dallos T et al) a zkušenosti s komplexní zdravotnickou péčí o pacienty s geneticky charakterizovanou FMF ze 4 rodin bez doložitelné vazby na oblast kolem Středozemního moře (Šedivá A et al). Obě skupiny, bratislavská a pražská, přinášejí přesvědčivé důkazy o tom, že se familiární středozevní horečka nevyskytuje jen u rizikových etnik z oblasti zemí kol Středozemního moře, ale že se na toto onemocnění musí myslet i u nás. Vzhledem k nízké prevalenci choroby a nedostatku zkušeností dochází u nás ke stanovení diagnózy s velkým zpožděním. Důležitou informací je poukaz na variabilitu fenotypických projevů, která je způsobena nejen charakterem mutace odpovědného genu kódujícího pyrin (MEFV), ale i dalšími genetickými, epigenetickými a environmentálními faktory.

Spektrum monogenních autoinflamačních chorob se v posledních letech výrazně rozšiřuje. Souvisí to s možnostmi molekulární genetiky a proteomiky, s poznáním mutovaných genů, jejich lokalizace a kódovaných proteinů. Mimořádný význam však má také renesance zájmu o vrozenou imunitu, odkrytí mechanismů, které využívá vrozený imunitní systém k udržování stálosti organismu a k obraně před poškozujícími inzulty. První přehledné pojednání o problematice periodických horeček vyšlo u nás před 5 lety [14]. Z recentních přehledných prací upozorňují na 2 publikace [1,12]. Hereditární autoinflamační choroby byly zařazeny i mezi primární imunodeficiency [9]. Prevalence autoinflamačních chorob je sledována na mezinárodní úrovni. V Evropské unii funguje tzv. EUROFEVER [15], v Německu tzv. AID-Net [5], vznikla mezinárodní společnost International Society of Systemic Autoinflammatory Diseases – ISSAID.

Hereditární monogenní autoinflamační choroby jsou onemocnění vzácná. Objasnění jejich podstaty jakožto „experimentů přírody“ však také umožňuje nahlédnout do zákulisí vrozené imunity a inspiruje k zobecnění a translaci do praktické medicíny. Autoinflamace

je důsledkem hyperaktivity vrozených imunitních mechanismů, při nichž je zánětlivá reakce namířena proti vlastním tkáním, v nichž je aktivace zánětlivé reakce podmíněna lokálními faktory, a přitom se neuplatňují ani infekční agens, ani efekторы adaptivní imunity. Je definováno 6 kategorií autoinflamačních chorob: inflammasomopatie (spojené se zvýšenou tvorbou IL1 $\beta$ , syndromy aktivace NF- $\kappa$ B, poruchy skládání proteinů, poruchy regulace komplementového systému, poruchy cytokinové signalizace a syndromy aktivace makrofágů [6,10,11,13].

Autoinflamace jako svérázný imunopatogenetický mechanismus se může uplatňovat i u jiných chorob, než jsou zmiňované hereditární monogenní autoinflamační syndromy. Mc Gonagle a Mc Dermott [7] v roce 2009 navrhuji „kontinuální model“, v němž choroby seřazují podle relativního podílu vrozených a adaptivních imunitních reakcí. Na jednom pólu jsou vzácné monogenní autoinflamační choroby (např. familiární středozevní horečka), na pólu opačném vzácné monogenní autoimunitní choroby (např. autoimunitní lymfoproliferativní syndrom – ALPS nebo na X-chromozom vázaný syndrom dysregulace imunity, polyendokrinopatie a enteropatie – IPEX). K polygenním autoinflamačním chorobám jsou řazeny např. Crohnova choroba, dna, některé reaktivní artritidy, idiopatická uveitida, vaskulitidy neasociované s protilátkami, akné a další. Zvláštní skupinu tvoří choroby, kde je zcela zřejmá společná účast adaptivních i vrozených mechanismů, např. ankylozující spondylitida, psoriáza a psoriatická artritida, Behçetův syndrom a další. V neposlední řadě jsou důkazy, že autoinflamační mechanismus se může uplatňovat i u běžných multifaktoriálních chorob, jako je diabetes mellitus 2. typu a ateroskleróza. Zhodnocení významu a podílu autoinflamace u těchto chorob je důležité především pro nové způsoby jejich léčby [2,4].

## Literatura

- Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic Autoinflammatory Diseases: Concept and Clinical Manifestations. Clin Immunol 2013; 147(3): 155–174.
- Caorsi R, Federici S, Gattorno M. Biologic Drugs in Autoinflammatory Syndromes. Autoimmunity Rev 2012; 12(1): 81–86.
- Coombs RRA, Gell PGH. The Classification of Allergic Reactions Underlying Disease. In: Gell PGH, Coombs RRA (eds.): Clinical Aspects of Immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1963; 317–337.
- Hoffman HM. Therapy of Autoinflammatory Syndromes. J Allergy Clin Immunol 2009; 124(6): 1129–1138.
- Lainka E et al. Translational Research Network and Patient Registry for Auto-inflammatory Diseases. Rheumatology 2011; 50(1): 237–242.
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I et al. Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. Annu Rev Immunol 2009; 27: 621–668. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627>.
- McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. PLoS Medicine 2006; 3: 1242–1248. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1371/journal.pmed.0030297>.
- Medzhitov R. Origin and Physiological Roles of Inflammation. Nature 2008; 454(7203): 428–435.

9. Notarangelo LD et al. Primary immunodeficiencies. 2009 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1161–1178.
10. Ozkurede VA, Franchi L. Role of Inflammasomes in Autoinflammatory Syndromes. *Clin Exp Immunol* 2012; 167(3): 382–390.
11. Park H, Bourla AB, Kastner DL et al. Lighting the Fires Within: the Cell Biology of Autoinflammatory Diseases. *Nature Rev Immunol* 2012; 12(8): 570–580.
12. Rigante D The Fresco of Autoinflammatory Diseases from the Pediatric Perspective. *Autoimmunity Dis* 2012; 11(5): 348–356.
13. Savic S, Dickie LJ, Wittmann M et al. Autoinflammatory Syndromes and Cellular Responses to Stress: Pathophysiology, Diagnosis and New Treatment Perspectives. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26(4): 505–533.
14. Šedivá A. Periodické horečky. *Alergie* 2009; 11(4): P1-P16.
15. Toplak N et al. An International Registry on Autoimmune Diseases: the Eurofever Experience. *Ann Rheumat Dis* 2012; 71(7): 1177–1182.

**prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.**

✉ [jindrich.lokaj@fnusa.cz](mailto:jindrich.lokaj@fnusa.cz)

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU  
a FN u sv. Anny, Brno

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

*Doručeno do redakce: 2. 12. 2013*