

**Imunopatogeneze meningokokové nemoci**

(The immunopathogenesis of meningococcal disease)

Kvalsvig A J, Unsworth D J

J Clin Pathol, Vol. 56, 2003, č. 6, s. 417-422

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Tato práce popisuje mechanismus imunitní odpovědi na meningokokovou infekci, zvažuje do jaké míry mohou individuální odlišnosti imunitní reakce podmiňovat vnímavost. Končí přehledem problémů, souvisejících s hledáním nové imunomodelační terapie.

Invazivní meningokoková onemocnění (IMO) právem vyvolávají obavy svou tendencí k postižení zdravých mladistvých osob a svým rychlým rozvojem od lehkých počátečních potíží do těžké nemoci až úmrtí během několika hodin. Přes značnou pozornost veřejnosti i lékařů, která je těmto nemocím věnována, i přes mimořádný pokrok terapie závažných septických stavů, zůstává nemocnost a úmrtnost na IMO stále vysoká.

**Nové poznatky svědčí o zásadním vlivu imunitní reakce pacienta na průběh a výsledek meningokokové infekce.**

To také znamená, že za určitých okolností může být vhodné hledět na meningokokovou sepsi jako na zánětlivé onemocnění, i přes jeho infekční podstatu. Výzkum hledající nové možnosti terapie IMO se zabývá spíše úpravou imunitní odpovědi pacienta, než vývojem ještě účinnějších antimikrobních preparátů.

IMO vyvolává bakterie *Neisseria meningitidis*, gram-negativní opouzdrěný diplokok, který je patogenní jen pro člověka. IMO obvykle probíhá pod obrazem meningitidy nebo septikémie, či jako kombinace obou. Klinické odlišení meningitidy od sepse nebývá snadné, existují však pozorování, že průběh nemoci je u pacientů s meningitidou lehčí. Naopak, meningokoková septikémie vede k rychlému rozvoji šoku a koagulopatie, jejichž léčba je mimořádně obtížná. Ač ve vyspělých státech dosahuje hlášená úmrtnost na IMO asi 6-10 %, odhady úmrtnosti na meningokokový septický šok se v závislosti na zvoleném kritériu pohybují mezi 20-80 %.

**EPIDEMIOLOGIE**

Výskyt IMO je velmi variabilní co do času a místa. V moderní době stále snazší cestování přispělo k šíření epidemií IMO do různých oblastí. Příkladem je nedávná epidemie IMO mezi poutníky do Mekky. Současná incidence IMO v Anglii a Walesu je 5,2 případů na 100 000 obyvatel a rok. (Poznámka překladatele: incidence IMO v ČR za léta 1993-2002 se pohybovala mezi 0,66 až 2,15/100.00).

Klasifikace meningokoků podle sérologických skupin kapsulárních polysacharidů je pro běžné účely stále nejčastěji užívaným hlediskem. Ve vyspělých státech až 90 % infekcí vyvolávají séroskupiny B a C, kdežto v Africe převládá séroskupina A. Exces případů IMO mezi poutníky do Mekky vyvolala hlavně séroskupina W135. Jak uvidíme dále nález „neobvyklé“ séroskupiny může být také známkou vlekých problémů imunity.

## OD NOSIČSTVÍ K IMO

Slizniční imunita představuje prvou a zpravidla velmi účinnou ochrannou bariéru proti meningokokové infekci. Důkazem může být, že onemocní jen málo nosičů meningokoků. Byť prevalence nosičů, zjišťovaná pomocí výtěrů z nosohltanu, je zpravidla kolem 10 %, citlivější detekční metody ukazují, že nosičství je o něco častější. Dosud ale není možné určit, kdo z nosičů je ohrožen IMO.

Invazi meningokoků do buněk epitelu a endotelu usnadňuje přítomnost některých jejích bílkovin a fimbrií (pili). U meningokoků se vyvinulo několik mechanismů k překonání imunitní reakce hostitele na úrovni sliznic. Řada z nich se uplatňuje i po proniknutí bakterií do krevního oběhu. Nedávno bylo zjištěno, že meningokoková proteáza IgA1 může vyvolat v mononukleárech periferní krve tvorbu zánět navozujících cytokinů. Je zajímavé, že IgA1 proteáza nepodporuje vznik protizánětlivého cytokinu- interleukinu 10 (IL-10). To naznačuje jeden z možných mechanismů, vedoucích k excesivní zánětlivé reakci, typické pro IMO.

## ZJIŠTĚNÍ INVAZIVNÍ NEMOCI IMUNITNÍM SYSTÉMEM

### Komplement

V reakci na meningokokovou infekci vzniká velká aktivace komplementárního systému plasmatických bílkovin. Jsou tři hlavní cesty aktivace komplementu: (1) tzv. klasická, zprostředkovaná protilátkami; (2) alternativní, při níž je aktivace vyvolávána přímou vazbou složek komplementu na povrch patogena; (3) nověji popsána cesta MBL (mannanvázající lektin). Jak zkratka naznačuje jde o bílkovinu- lektin, která je schopna rozeznat na povrchu patogena manózu a vázat se na ni. Význam těchto mechanismů v obraně proti meningokokům ilustruje skutečnost, že osoby s deficitem bílkovin komplementu mají mnohem větší riziko vzniku IMO

### Detekce meningokoků pomocí vrozené odolnosti

Nedávný výzkum vedl k novým poznatkům o vrozené imunitě vůči meningokokům, týkající se zvláště lipopolysacharidu (LPS), tvořícího významnou složku buněčné stěny Gram negativních bakterií.

K pochopení vrozené odolnosti (nespecifické resistance) je podstatný koncept modelu receptorů, které umí poznávat obvyklé struktury patogenních organismů. Dokážou odlišit struktury tělu vlastní od cizích i když s menší specifičností, než to umí získaná imunita. Výše uvedená cesta MBL je příkladem takového nespecifického poznání proteinu, který váže LPS, proteinu, který indukuje baktericidní permeabilitu (BPI), solubilního proteinu CD14 a složek akutní fáze infekce, jako jsou C reaktivní protein CRP a sérový amyloid P. Všechny se podílí na zjištění meningokoků. V poslední době vzrostl zájem o úlohu síťových receptorů („toll-like receptors, TLRs) při vrozené imunitě. U neiseriových infekcí byla zkoumána úloha TLR4 a TLR2. Zvláště zajímavý je TLR4 o kterém se tvrdí, že je hlavním receptorem G- mikrobů.

### Úloha získané imunity

Protilátky, jako účinný aktivátor komplementu, mají významnou úlohu v ochraně před meningokokovým onemocněním. Jejich význam ilustruje odlišná incidence meningokokové infekce v závislosti na věku. První a vyšší vrchol incidence je ve věku od 6 měsíců až asi dvou let. Druhý vrchol, o něco nižší, je u starších mladistvých osob. Prvý vrchol odpovídá vymizení mateřských protilátek z krevního oběhu dítěte, druhý vrchol souvisí s nástupem mladistvých do internátů nebo vojenských kolektivů, kdy se setkávají s novými kmeny meningokoků, proti nimž ještě nezískali imunitu. Imunitu lze získat spontánně po styku s *Neisseria meningitidis* v kolektivu, nebo následkem zkřížené imunity při styku s nepatogenními mikroby, jako je např. *Neisseria lactamica*.

Vzhledem ke značné nemocnosti a úmrtnosti při IMO je také velký zájem o nahražování přirozeně vzniklé infekce očkováním. Dnes máme k dispozici vakcíny proti některým, ne však všem, séro skupinám meningokoků. Již delší dobu jsou nabízeny vakcíny proti séro skupinám A/C/W135/Y. Bohužel u malých dětí jsou málo účinné. V Anglii se nyní všem dětem podává konjugovaná meningokoková vakcína proti séro skupině C, která chrání i kojence. Technicky mnohem obtížnější je příprava vakcíny proti séro skupině B, protože její kapsulární polysacharid je málo imunogenní v důsledku podoby s antigeny hostitele, např. s adhesní molekulou nervové buňky.

#### Proces od zjištění patogena do účinné ochrany

Komplementový systém má funkci rozpoznávací i obranou. Po primárním podnětu se řetězovitě rozvíjí řada pochodů, včetně opsonizace a fagocytózy, lýzy zevní membrány meningokoků složkami komplementu C5-9 a další aktivace zánětlivých procesů fragmenty komplementového systému.

Receptory sloužící k rozpoznání tělu nevlastní látky lze řadit do dvou hlavních skupin. Prvá zprostředkovává fagocytózu, druhá aktivuje zánětlivé reakce.

#### Cytokiny

Aktivace cytokinů je významným momentem v patogeneze IMO a značně ovlivňuje jeho průběh. Je třeba dosáhnout citlivě vyvážené reakce, neboť slabá aktivace vede k nedostatečné imunitní odpovědi, kdežto příliš silná aktivace může být extrémně destruktivní.

V akutní fázi IMO značně narůstá v plasmě koncentrace TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor), interleukinů IL-1, IL-6 a IL-10. Hladiny cytokinů korelují se závažným průběhem nemoci. Riziko úmrtí na těžkou sepsi je větší při vysoké koncentraci TNF- $\alpha$  a IL-6, než při vysoké koncentraci IL-10. Současný výzkum je zaměřen na objasnění genetické dispozice, podílející se na variabilitě cytokinové reakce. Úloha prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů není přesně definována. Deuren a spol. referoval o rozdílech modulace IL-1 $\beta$  v plasmě a likvoru během IMO (včetně rozdílů mezi septikémií a meningitidou) a mezi časnými a pozdějšími stádii infekce.

#### **DOPAD AKTIVACE IMUNITY NA KLINICKÝ OBRAZ**

Dobře známý obraz červenofialových skvrn na kůži a šoku vzniká tím, že aktivace mediátorů zánětu vyvolává poškození endotelu a propustnost kapilár. Pravděpodobnost disseminované intravaskulární koagulace je určována těsnou souvislostí zánětlivých a koagulačních pochodů. Kombinace nedostatečného prokrvení tkání s koagulopatií vede k selhávání různých orgánů. Nekróza končetin, pozorovaná u nejtěžších případů, může vyvrcholit smrtí, nebo trvalým poškozením pacienta.

#### **RIZIKOVÉ FAKTORY IMUNITY U IMO**

Pro zásadní význam aktivace imunity a mediátorů zánětu na průběh IMO lze se pokusit o odhad, zda je možné vytypovat osoby s vyšším rizikem a chránit je před závažnými následky IMO. Bylo zjištěno několik faktorů, které mohou ovlivňovat riziko a prognózu infekce meningokoky.

#### **Věk**

Jak již bylo uvedeno věk výrazně ovlivňuje incidenci IMO, což souvisí s přítomností protilátek. Na tom je v Anglii založena strategie očkování vakcínou proti meningokoku C, zaměřená na osoby do 18 let. Věk také může rozhodnout o výsledku IMO, při čemž horší prognózu mají nemocní na obou koncích věkové škály.

### **Slizniční imunita**

Z různých stran bylo referováno o vyšší incidenci IMO u kuřáků a osob pasivně vystavených kouři z cigaret nebo z vaření. Vliv kouření zůstal významný i po vyloučení běžných životních podmínek. Někteří autoři upozornili na vyšší incidenci IMO u osob, které před několika dny prožily ověřené virové ARO. Všechno svědčí o tom, že snížení slizniční imunity je závažným rizikem pro vznik IMO.

### **Generalizovaný deficit imunity**

Je zajímavé, že vnímavost k infekci meningokoky není u imunodeficitních stavů vždy vyšší. Vzhledem k významu protilátkové odpovědi nepřekvapuje vznik IMO u pacientů s hypogammaglobulinémií. Naopak je poměrně malé riziko IMO u HIV-pozitivních osob. Řada odborníků doporučuje očkování proti meningokokům u osob nemajících slezinu. Je ale třeba uvést, že literární přehled a monitorování aspleniků nesevčí o jejich vyšší vnímavosti k IMO:

### **Deficit komplementu**

Již dlouho se ví, že nedostatek proteinů při klasické, alternativní nebo terminální dráze komplementárního systému predisponuje ke vzniku IMO (lektinová dráha /MBL/ bude probrána samostatně). Podle odhadu je riziko vyšší o několik tisíců. Deficit proteinů komplementu je však v běžné populaci extrémně vzácný. Ve velké studii u vojenských nováčků zjistili jen 0,03 % prevalenci deficitu.

#### Zjišťování prevalence deficitu komplementu při meningokokovém onemocnění

Při tak ojedinělém stavu by sledování skupiny náhodně vybraných osob sotva bylo užitečné. Proto se několik studií zaměřilo detekci deficitu komplementu u pacientů, kteří prožili IMO. Ve většině studií byl tento deficit nalezen zhruba u 1-3 % pacientů. Studie v Izraeli a Japonsku prokázaly mnohem vyšší prevalenci deficitu, svědčící o jeho velké geografické variabilitě.

#### Charakteristické okolnosti IMO u pacientů s deficitem komplementu

Určité okolnosti v anamnéze pacienta a v průběhu IMO mohou přispět k identifikaci osob trpících deficitem komplementu (viz tabulku). Tyto osoby bývají nemocné ve vyšším průměrném věku než normální populace. Navíc u některých onemocnění probíhá v mírnější formě. Je však těžké říci do jaké míry a jak často se tyto okolnosti uplatňují, protože pozorování a zpráv o nich je málo.

#### Dědičnost

Deficity komplementu vykazují známky autosomální recesivní dědičnosti, s výjimkou deficitu properdinu, který souvisí s alélou X.

#### Souhrn

I když je komplementový systém významný pro ochranu před infekcí neiseriemi, podílí se deficit komplementu jen na velmi malém podílu ze všech IMO. Není proto nutné hledat tento deficit u všech osob, které přežily IMO. Ale přítomnost rizikových faktorů v podobě neobvyklé séro skupiny meningokoků, opakovaného onemocnění, nebo nápadného hromadění IMO v rodině, by mělo klinika upozornit na tuto možnost.

Tabulka: **Charakteristické okolnosti IMO u pacientů s deficitem komplement**

<b>Okolnost</b>	<b>Komentář</b>
Neobvyklá séroskupina	Infekce vyvolaná meningokokem neobvyklé séroskupiny, jako je W135, zakládá velké podezření na deficit komplementu
Opakované onemocnění	Zdá se, že zvláště často souvisí s deficitem terminální složky komplementu
Rodinná anamnéza	Dědičnost deficitu komplementu je obvykle známkou autosomální recese, nebo vázaná na X

**Zjištění kterékoli z těchto okolností by mělo vést k okamžitému vyšetření funkčnosti komplementárního systému**

### VÝZKUM GENOTYPU VNÍMAVOSTI

Důvodně lze přiznat aspoň částečný vliv faktorů dědičnosti na variabilitu průběhu IMO. Mimo zvláštního postavení komplementu však odlišnosti průběhu IMO stěží závisí pouze na jednotlivých faktorech vnímavosti. Zdá se, že imunitní reakce je dána několika faktory, které se uplatňují komplexně.

Velké pozornosti se dostalo zjištění, že určité genetické varianty MBL statisticky významně souvisí s IMO. Tyto varianty jsou v populaci mnohem častější než jiné formy deficitu komplementového systému. Několik studií také odhalilo, že alotypy Fc $\gamma$  receptoru ovlivňují vnímavost k bakteriální sepsi. V jiné studii zjišťovali u nejbližších příbuzných pacientů s IMO schopnost produkce TNF- $\alpha$  a IL-10 po stimulaci in vivo. Ukázalo se, že letalita pacientů souvisela se slabou tvorbou TNF- $\alpha$  a silnou produkcí IL-10 u jejich zdravých členů rodiny. Také geneticky daná variabilita koncentrace inhibitoru-1 aktivátoru plasminogenu signifikantně souvisela s následky IMO.

Výzkum koagulační kaskády při patogenezi meningokokových onemocnění pokračuje. Mohl by přinést mimořádně užitečné poznatky, umožňující podle genetického profilu pacienta cílenou terapeutickou intervenci.

### VÝHLED

Teoreticky vzato je imunomodulační terapie IMO dobrý nápad. Současné léky však nejsou tak ideální, jak by se mohlo zdát. Snahy o blokádu dostupnosti TNF- $\alpha$  u některých pacientů se sepsí ve skutečnosti zhoršily nemoc a podávání čerstvé zmražené plasmy pacientům s deficitem komplementu zvyšovalo uvolňování endotoxinu do krevního oběhu.

Průběh IMO je často velice rychlý. Není čas na získání souhlasu od vylekaných příbuzných pacienta, na zařazení pacienta do nějaké kontrolované studie, nebo na aplikaci experimentálních léků. Navíc IMO je poměrně řídkým onemocněním a je nutná spolupráce více pracovišť, je však těžké dodržovat plánovanou standardní léčbu, protože u těžce nemocných se nelze držet stanoveného protokolu. Současné použití několika nových léčebných postupů může přispět k záchraně života pacienta, ale pak je těžké říci, který z nich byl optimální.

Nicméně imunomodulační terapie je velmi slibný směr dalšího výzkumu. Velké, dobře organizované studie prokázaly snížení úmrtnosti pacientů s těžkou sepsí, léčených rekombinantou aktivovaného proteinu C.