

## Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk?

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277820>

*Pharmacol Res.* 2015 Feb;92:18-22. doi: 10.1016/j.phrs.2014.08.002. Epub 2014 Sep 30.

## Předvídání post vakcinační autoimunity – kdo může být ohrožen?

[Soriano A](#)<sup>1</sup>, [Nesher G](#)<sup>2</sup>, [Shoenfeld Y](#)<sup>3</sup>.

- <sup>1</sup>Department of Clinical Medicine and Rheumatology, Campus Bio-Medico University, Rome, Italy.
- <sup>2</sup>Department of Internal Medicine A, Shaare Zedek Medical Center, and the Hebrew University Medical School, Jerusalem, Israel. Electronic address: nesherg@szmc.org.il.
- <sup>3</sup>The Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Incumbent of the Laura Schwarz-Kip Chair for Research of Autoimmune Diseases, Tel-Aviv University, Israel.

### Abstrakt

Očkování se používá jako základní nástroj při boji s infekčními chorobami a mělo úspěšný vliv na zlepšení zdraví veřejnosti. Nicméně po očkování může dojít k negativním reakcím, včetně autoimunitních nemocí (ASIA syndrom - *autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants* autoimunitní/zánětlivý syndrom vyvolaný působením adjuvans ). Předpokládá se, že autoimunitní onemocnění by mohlo být spuštěno nebo prohloubeno imunogenním obsahem z vakcíny, stejně tak jako působením adjuvans, které se používají k tomu, aby došlo ke zvýšení imunitní reakce na imunogen. Naštěstí syndrom ASIA není častým jevem. Přesto tím, že dojde k definování jedinců se zvýšeným rizikem vzniku onemocnění, můžeme do budoucna omezit počet osob, u kterých dochází k post vakcinačnímu syndromu ASIA. Z tohoto pohledu jsme definovali čtyři skupiny osob, které mohou být náchylní na vznik syndromu ASIA vyvolaný očkováním: pacienti s předchozími projevy post-vakcinačních autoimunitních onemocnění, pacienti se zdravotní anamnézou s autoimunitními nemocemi, pacienti s anamnézou alergických reakcí a osoby, se sklonem ke vzniku autoimunitních nemocí (mají v rodinné anamnéze autoimunitní nemoci; přítomnost protilátek; nesoucí určité genetické profily, atd.).

Copyright © 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Translation© 2016 Mgr. Lenka Kopencova, Ph.D.

### KLÍČOVÁ SLOVA:

adjuvanty; alergie; autoprotiátky; autoimunita; vakcína

# PŘEDVÍDÁNÍ POST VAKCINAČNÍ AUTOIMUNITY – – KDO MŮŽE BÝT OHROŽEN?

Očkování se používá jako základní nástroj při boji s infekčními chorobami a mělo úspěšný vliv na zlepšení zdraví veřejnosti. Nicméně po očkování může dojít k negativním reakcím, včetně autoimunitních nemocí (ASIA syndrom - *autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants* autoimunitní/zánětlivý syndrom vyvolaný působením adjuvans ). Předpokládá se, že autoimunitní onemocnění by mohlo být spuštěno nebo zhoršeno imunogenním obsahem z vakcíny, stejně jako působením adjuvans, které se používají k tomu, aby došlo ke zvýšení imunitní reakce na imunogen. Naštěstí syndrom ASIA není častým jevem. Přesto tím, že dojde k definování jedinců se zvýšeným rizikem vzniku onemocnění, můžeme do budoucna omezit počet osob, u kterých dochází k post vakcinačnímu syndromu ASIA. Z tohoto pohledu jsme definovali čtyři skupiny osob, které mohou být náchylné k syndromu ASIA vyvolanému očkováním: pacienty s předchozími projevy post-vakcinačních autoimunitních onemocnění, pacienty s anamnézou autoimunitní nemoci, pacienty s anamnézou alergických reakcí a osoby se sklonem ke vzniku autoimunitních nemocí (mají v rodinné anamnéze autoimunitní nemoci; přítomnost protilátek; nesoucí určité genetické profily, atd.).

## Úvod

V minulých dvou stoletích se očkování používalo jako základní nástroj v boji proti infekčním nemocem, kdy došlo ke zlepšení veřejného zdraví a vymýcení nebo minimalizování několika nemocí po celém světě (1). Nicméně může dojít k negativním účinkům po očkování, od reakcí na místě vpichu až k vedlejším účinkům systémovým, jako jsou horečka, symptomy podobné chřipce a autoimunitní onemocnění (autoimunitní/zánětlivý syndrom způsobený adjuvanty – ASIA syndrom - *autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*) (2,3).

Nedávno se objevila významná data týkající se zapojení imunitního systému následkem očkování, ačkoliv jeho přesná úloha nebyla plně vyjasněna (4). Předpokládá se, že autoimunita by mohla být spuštěna nebo zhoršena imunogenním obsahem ve vakcíně, stejně tak jako vlivem adjuvantů, které se používají ke zvýšení imunitní reakce na imunogen (1).

Vztah mezi vakcínami a autoimunitou je dvojsměrný (5). Na jedné straně, vakcíny působí preventivně proti infekčním onemocněním, tímto působí preventivně proti vzniku zřejmých autoimunitních nemocí, které jsou u některých jedinců spuštěny vlivem infekce. Na druhé straně mnoho zpráv, které popisují postvakcinační autoimunitu, silně naznačují, že skutečně vakcíny mohou spustit autoimunitní reakci. Definované autoimunitní nemoci, které se mohou vyskytnout po očkování, zahrnují artritidu, lupus (systémový lupus erythematosus, SLE) diabetes melitus, trombocytopenii, vaskulitidy, dermatomyozitidu, syndrom Guillaina-Barrého a demyelinizační onemocnění (6). Byly nahlášeny téměř všechny druhy vakcín, které zapříčinily vznik syndromu ASIA (6). Je důležité zdůraznit, souvislost mezi spuštěním autoimunitní reakce a specifickou vakcínou není vždy zjevná. Tato problematika je zkomplikovaná faktem, že specifická vakcína může způsobit více než jeden autoimunitní projev a podobně specifický imunitní proces může být spuštěn více než jedním typem vakcíny. (2,3,6).

V průběhu našeho života normální imunitní systém udržuje tenkou hranici mezi zachováním normálních imunitních reakcí a vznikem autoimunitních nemocí (4). Zdravý imunitní systém je tolerantní k vlastním antigenům. Když je narušena vlastní tolerance, následuje porucha imunitního systému, která vede ke vzniku autoimunitní nemoci. Očkování je jedna z okolností, které mohou u vnímavých jedinců narušit tuto homeostázu, což vede k autoimunitnímu projevu a syndromu ASIA.

Naštěstí výskyt syndromu ASIA způsobený očkováním není častý. Přesto definováním jedinců se zvýšeným rizikem vzniku autoimunitních nemocí můžeme snížit počet osob, u kterých by došlo ke vzniku syndromu ASIA následkem očkování. Kdo jsou ti vnímaví jedinci pro vznik syndromu ASIA z očkování? Předpokládá se, že jde o čtyři skupiny jedinců, které mají zvýšené riziko vzniku syndromu ASIA (tabulka 1): pacienti s projevem autoimunitního onemocnění před nebo po očkování, pacienti s autoimunitou v anamnéze, pacienti s alergickou anamnézou a jedinci, kteří jsou vnímaví na vývoj autoimunitních nemocí (s autoimunitními nemocemi v rodinné anamnéze; přítomností autoprotilátek; s určitým genetickým profilem, atd.)

### **Pacienti s autoimunitním projevem před nebo po očkování: případy „opakované provokace“**

Je kontroverzní názor, že u pacientů, u kterých se po zahájení očkování objevily počáteční nespecifické symptomy (jako je horečka, artralgie – bolest kloubů, přechodné reakce kůže) a pokračuje se v předem plánovaném režimu očkování, existuje tendence k rozvoji nemoci zcela způsobené reakcí imunitního systému. Proto je stále předmětem debaty otázka, zda by nebylo pro některé vnímavé skupiny osob lepší zastavit plán očkování.

V analýze Zafrira a kol. (7) s 93 pacienty, u kterých se po očkování proti hepatitidě B objevily nové imunitně zprostředkované jevy, 47% z nich pokračovalo s očkováním, i přes to, že se u nich po podání první dávky vakcíny objevily různé typy negativních reakcí. Navíc byla, u 21% z kohorty, zdokumentována osobní nebo rodinná anamnéza nemocí, způsobených reakcí imunitního systému, což mohlo napomoci tomu, že tato určitá populace mohla být více geneticky predisponovaná ke vzniku negativních reakcí imunitního systému po očkování (viz níže). Gatoa a kol. (8) v nedávné době popsal 6 případů SLE (systémový lupus erythematosus) po očkování kvadrivalentní vakcínou proti lidskému papilomaviru HPV očkováním (Gardasilem). Ve všech šesti případech, bylo pozorováno několik shodných rysů, zejména osobní nebo rodinná náchylnost k autoimunitním onemocněním a negativní odpověď na předcházející dávku vakcíny.

Co se týče kvadrivalentní vakcíny proti HPV, byl zaznamenán případ náhlého úmrtí dospívající dívky přibližně 6 měsíců po třetí přeočkovací dávce Gardasilem (9). U pacientky se objevilo množství nespecifických symptomů krátce po první dávce Gardasilové injekce, včetně period závratí, brnění rukou a výpadků paměti. Po druhé injekci se její stav zhoršil a došlo u ní k rozvoji občasně slabosti horních končetin, časté únavě vyžadující denní spánek, zhoršující se parestézii (brnění), noční pocení, občasně bolesti v hrudi a náhlému neočekávanému bušení srdce. Kompletní analýza pitvy neodhalila žádné anatomické, histologické, toxikologické, genetické nebo mikrobiologické nálezy, které by mohly být spojovány s potenciální příčinou smrti. Na druhé straně, posmrtná analýza krve a tkání sleziny zjistily přítomnost fragmentů HPV-16L genu DNA, tímto ukazující na spojitost s vakcínou jako příčinným faktorem smrti (9). Obzvláště sekvence DNA pro HPV nalezená v krvi a slezině koresponduje s těmi předcházejícími, které byly objeveny v 16 samostatných Gardasilových ampulích z různých sérií vakcín (10). Také bylo zjištěno, že tyto kontaminanty HPV 16L1 DNA tvořily komplex s hliníkovým adjuvans (11), což by vysvětlovalo dlouhodobé setrvání látky v těle dívky (více než 6 měsíců po aplikování třetí injekce). Adjuvanty vskutku mohou zůstat v tkáni dlouhý čas (až 8-10 let) (12), kde stimulují imunitní systém. Tato chronická stimulace může vést v určitých případech k rozvoji specifických autoimunitních nemocí.

Konstantinou a kol. (13) zdokumentovali dvě po sobě jdoucí příhody leukoencefalitidy, mající souvislost s očkováním proti hepatitidě B, po aplikování druhé a třetí dávky vakcíny u 39 leté ženy, v dobrém zdravotním stavu. Soriano a kol. (14) ve svých sériích případů obrovských buněk zánětu tepenných stěn (arteritida) a revmatické polymyalgie (PMR) následující po očkování proti chřipce popsal pacientku, u které došlo k vývoji PMR 8 týdnů po očkování proti chřipce; o 2 roky později nastala u pacientky klinická remise (zmírnění nemoci) a když dostala další očkování proti chřipce, došlo u ní k opakování PMR.

Quiroz-Rothe a kol. (15) také popsal případ post vakcinační polyneuropatie, podobající se lidskému syndromu Guillaina-Barrého u psa rottwailera. U psa došlo ke dvěma samostatným epizodám akutní polyneuropatie po aplikaci dvou vakcín (obě s adjuvans). Byla aplikována neaktivní vakcína proti vzteklině

15 dní před klinickými projevy. Po aplikaci terapie steroidy došlo ke klinické remisi (vymizení příznaků), ale o 3 měsíce později došlo u psa k opakování polyneuropatie, která se objevila 12 dní po dalším očkování. Byla prokázána přítomnost protilátek proti myelinu periferních nervů.

Ačkoli jde o omezené údaje, zdá se, že je lepší, aby jedinci s předcházejícím autoimunitním onemocněním nebo reakcemi podobné autoimunitě na očkování nebyli očkováni, alespoň ne se stejným typem vakcíny. Pokud je očkování opravdu velmi důležité, mohlo by být uskutečněno, ale pacient by měl být velmi pečlivě sledován a pokud to je nezbytné, tak také léčen.

### **Pacienti s prokázaným autoimunitním onemocněním**

Účinnost očkování u pacientů s autoimunitním onemocněním může být nižší. Na druhé straně je důležité si uvědomit, že imunitní systém je stimulován vakcínami (obzvláště tam, kde jsou přidávány adjuvanty), a tak dochází ke zvýšení výskytu vedlejších účinků, obzvláště u pacientů s autoimunitními nemocemi, kde je již imunitní systém stimulován. V těchto případech zde existuje potenciální riziko vzplanutí nemoci po očkování. Bylo zdokumentováno, že vakcíny s adjuvans spustily aktivitu autoprotiátek a syndrom ASIA (3,6).

Živé vakcíny včetně BCG (Bacillus Calmette-Guérin) a vakcíny proti pásovému oparu, žluté horečky a spalničkám, a trojitě vakcíně proti příušnicím, spalničkám a zarděnkám (MMR), jsou obecně kontradikovány u pacientů s autoimunitním onemocněním kvůli riziku nekontrolovatelné virové replikace (16). Co se týče oslabených nebo rekombinantních vakcín, je u nich nevýhoda v tom, že vyvolávají suboptimální imunitní odpověď, která vyžaduje někdy přidání adjuvans, což může mít souvislost se syndromem ASIA (6). Několik prospektivních studií s kontrolami se zaměřilo na bezpečnostní otázku očkování u pacientů s autoimunitním onemocněním. Ve většině studií nebylo pozorováno po očkování zvýšené riziko negativních následků nebo zvýšená aktivita již existující nemoci.

Vakcína proti HPV byla stejně tak dobře tolerována a přiměřeně účinná u pacientů se stabilním SLE a nevyvolávala zvýšení aktivity u nemoci lupus nebo vzplanutí nemoci. Došlo k epizodám nemoci u SLE v podobné frekvenci jako u 50 odpovídajících kontrolních případů SLE (0,22 a 0,20/pacient/rok, u každého zvlášť (17).

Byla hodnocena bezpečnost vakcíny hepatitidy B v prospektivní studii u revmatoidní artritidy (RA) a SLE. U pacientů s RA, nebylo očkování hepatitidou B z pohledu klinických nebo laboratorních měření spojováno se znatelným zhoršením nemoci. Měření aktivity nemoci u pacientů a kontrol během periody studie se významně neliší (18). U pacientů se SLE bylo očkování proti hepatitidě B bezpečné u těch s dočasným vymizením projevů nemoci nebo mírným průběhem nemoci. Nebyla zjištěna žádná významná změna průměru skóre SLEDAI po očkování (19).

Několik studií se zaměřilo na bezpečnost vakcíny proti chřipce u pacientů s autoimunitním onemocněním. Rozsáhlá studie na 1668 pacientech s autoimunitním revmatickým onemocněním a na 234 kontrolních osobách hodnotila krátkodobou bezpečnost (3 týdny) po očkování bez adjuvans proti chřipce A (H1N1). Ačkoli v této krátké době po očkování nedošlo k žádným závažným recidivám nemoci, pacienti s autoimunitním revmatickým onemocněním měli významně zvýšený výskyt artralgie – bolest kloubů (9% v porovnání s 3,8% u kontrol,  $p = 0,005$ ), a horečky (3,9% a 1,2% respektive,  $p = 0,04$ ) (20). V další studii byla zdokumentována odpověď autoprotiátek na očkování proti chřipce u pacientů s autoimunitním revmatickým onemocněním. Pacientky měly po očkování statisticky významné zvýšení titrů ANA (anti jaderných protilátek - antinuclear antibody). Navíc, malá podskupina pacientů, obzvláště pacienti s pozitivní ANA stavem, měli tendenci ke vzniku protilátek ENA (anti-extractable nuclear antibodies - protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům). Jeden měsíc po očkování, 8% pacientů s dříve negativním antikardiolipinem (aCL – protilátky proti kardiolipinu) vykazovalo zvýšené protilátky aCL IgG a 4% zvýšené aCL IgM. Bylo zde významně více indukce produkce aCL IgG/IgM po H1N1 ve srovnání se sezóní vakcínou proti chřipce. Zvýšené aCL byly většinou přechodného charakteru, ale jedna pacientka vykazovala vysoké hladiny aCL IgM (21). V další studii zaměřené na bezpečnost chřipkové H1N1 u pacientů s autoimunitním

revmatickým onemocněním nebyly zaznamenány žádné změny ve skóre aktivity nemoci během 4týdenní post vakcinační periody (22). Dalšíh 15 studií týkajících se očkování proti chřipce (přehled v odkaze (23)) neshledalo žádné významné negativní reakce u pacientů s autoimunitním onemocněním.

Pro naprostou většinu pacientů s již diagnostikovaným autoimunitním onemocněním, nepředstavuje očkování žádné riziko významného vzplanutí choroby. Nicméně, většina studií se nezabývala určitou podskupinu pacientů s autoimunitními nemocemi, jako například očkováními pacienty s vážnými, aktivními chorobami nebo očkováními pacienty s jinými nemocemi než je SLE nebo RA. U takovýchto podskupin by měl být zvážen potenciální prospěch očkování před potenciálními riziky.

## Pacienti s alergií v anamnéze

Historicky byli z pokusů s vakcínami běžně vylučováni ohrožení jedinci s různými již existujícími onemocněními. K některým patří osobní nebo momentální rodinná anamnéza vývojových nebo neurologických poruch (včetně konvulzivní poruchy jakéhokoli původu), hypersenzitivita na složení vakcín a jakékoli jiné zdravotní komplikace, které by z pohledu výzkumníků mohly být překážkou pro cíle studie. Vlivem takového zkreslení výběru, může být podstatně podhodnocen výskyt vážných negativních reakcí plynoucích z očkování v reálném životě, kde vakcíny jsou povinně nařizované všem jedincům bez ohledu na faktory jejich vnímavosti (24). Obzvláště není znám počet skutečných alergických reakcí na vakcíny, s odhadovaným rozpětím od 1 na 50 000 dávek do 1 na 1 000 000 dávek (25). Pokud jsou ve složení vakcín obsaženy alergeny jako želatina (v případě japonské vakcíny proti encefalitidě) nebo vaječné proteiny, lze předpokládat pravděpodobně vyšší počet vážných alergických reakcí.

Kromě infekčních agens, obsahují komponenty vakcín potenciální alergeny, jako jsou proteiny získané ze zvířat nebo peptidy (slepičí vejce, koňské sérum, atd.), antibiotika (gentamycin, neomycin, streptomycin, polymyxin B), konzervanty (hliník, formaldehyd) a stabilizátory jako je želatina a laktóza. Navíc také může dojít k neúmyslnému kontaktu s alergickými kontaminanty jako je latex (u zátek ampulí nebo z pístu stříkačky).

Klasifikace alergických reakcí rozlišuje hlavně dvě hlavní kategorie: okamžité reakce, reakce zprostředkované nejpravděpodobněji IgE na vakcíny se může projevit na kůži (kopřivkou, angioedémem), u dýchacího systému (rinokonjunktivitou nebo bronchospasmem), gastrointestinálními poruchami (průjmem, bolestí břicha a zvracením) a životem ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi jako je hypotenze a šok několik minut po očkování. Odhaduje se, že okamžité anafylaktické reakce na vakcíny nejsou časté, zatímco reakce na vakcíny pouze na místě vpichu jsou častější (25).

Do opožděných reakcí patří široké spektrum projevů. Mezi nejčastěji pozorované patří horečka a lokální otoky a obvykle se nepovažují za kontraindikaci pro další aplikaci vakcíny (26,27). Ne tak často se lze setkat s opožděnými reakcemi imunitního systému včetně onemocnění jako je sérová nemoc, polyartritida (současný zánět několika kloubů) a erythema nodosum. Tyto mohou pro další aplikaci vakcíny představovat kontraindikaci (28,29).

Želatina je nejběžnější příčinou alergických reakcí na vakcínu zarděnek, MMR, japonské encefalitidy a vakcíny chřipky (30). Vaječný protein je přítomen ve vakcínách proti žluté zimnici, chřipce, MMR a vakcínách proti vzteklině. Očkování proti chřipce u pacientů s alergií na vejce, je významným klinickým problémem a speciální bezpečnostní metodiky se často aktualizují (viz. [www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines)). V současné době jsou obsahy vaječného bílku ve většině vakcín proti chřipce malé ( $\leq 1\mu\text{g}$  na 0.5 ml dávky ve většině případů). Navíc jsou nyní pro dospělé s alergií na vejce dostupné vakcíny proti chřipce bez obsahu vajec. Takže vakcína proti chřipce může být bezpečně aplikována značné většině pacientů s alergií na vejce, třebaže negativní reakce jsou obvykle vzácné (31-33).

Thimerosal a fenoxethanol, které se používají jako konzervační činidla, se dávají do souvislostí s opožděným typem hypersenzitivních reakcí. Thimerosal byl v současné době ze složení vakcín odstraněn. Hliníkové soli jsou obsaženy v několika vakcínách, kam patří vakcína proti záškrtu, tetanu a černému kašli, vakcína proti žloutence A a B, proti lidskému papilomaviru (HPV) a vakcíně proti Haemofilu Influenzae.

Citlivost na hliník se projevuje vznikem granulomu v místě vpichu, které často zmizí po několika týdnech nebo měsících, ale mohou přetrvávat roky (34). U subjektů s podezřením na granulom vyvolané hliníkem se může pro potvrzení citlivosti na hliník použít epikutánní test.

Vakcíny proti žloutence typu B a vakcíny proti HPV jsou připravovány tak, že dojde k odebrání antigenů z buněčných kultur rekombinačních kmenů kvasnic *Saccharomyces cerevisiae* známých jako pekařské droždí. Anafylaktické reakce na kvasnice byly také zdokumentovány jako méně často se vyskytující. DiMiceli a kol. [35] udělali kontrolu negativních reakcí popsaných ve VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System – systém na hlášení negativních reakcí na očkování), kde se zaměřili na záznamy případů s anamnézou s alergií na kvasnice a s tím souvisejících anafylaktických reakcí následujících po očkování. Mezi 107 záznamy o anafylaktických reakcích u pacientů s již existující alergií na kvasnice, bylo 11 popsáno jako „pravděpodobně“ nebo „zřejmě“ související s aplikací vakcíny proti žloutence B.

A konečně, antibiotika mohou být také odpovědná za anafylaktické reakce. Takže musí být zaznamenána přesná anamnéza alergií u případů s předchozí alergickou reakcí na antibiotika před aplikací vakcín, obsahujících tyto látky.

## **Jedinci, kteří jsou citliví na vznik autoimunitních onemocnění**

### ***- rodinná anamnéza s autoimunitními nemocemi a genetický profil***

Mnoho studií zjistilo, že autoimunitní nemoci mají genetické predispozice. Abnormální odpověď imunitního systému pravděpodobně záleží na interakcích mezi geny vnímavosti a různými environmentálními faktory. Mezi důkazy o genetické predispozici k autoimunitním onemocněním patří zvýšená shoda nemocí u jednovaječných dvojčat ve srovnání s dvouvaječnými dvojčaty, a zvýšená frekvence autoimunitních onemocnění u pacientů, u kterých jsou postižení onemocněním členové rodiny.

U pacientů, u kterých došlo ke vzniku SLE (systémový lupus erythematosus) po očkování proti HPV převládala rodinná anamnéza autoimunitních onemocnění (8). V jiné studii, 19% z 93 pacientů se vznikem autoimunitního onemocnění po očkování proti hepatitidě B, mělo rodinnou anamnézu s autoimunitním onemocněním (7).

Určité HLA profily mají souvislost s autoimunitními onemocněními. Největší genetický vliv na vnímavost k autoimunitním onemocněním má MHC - hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex). Odlišné alely HLA se pojí s různými autoimunitními nemocemi.

Příkladem jsou DR2 a zvýšené riziko vzniku roztroušené sklerózy a Goodpasturov syndrom; DR3 a zvýšené riziko pro SLE, celiakii, diabetes 1 typu a Gravesovu nemoc; DR4 a zvýšené riziko pro RA (revmatoidní artritida), pemfigus a diabetes typu 1; a DR5 a zvýšené riziko pro Hashimotovu thyroitidu a perniciozní anémii. Profily HLA byly zdokumentovány pouze u několika pacientů se vznikem autoimunitního onemocnění po očkování (36).

Geny s negativní HLA také hrají roli v genetické etiologii autoimunitních nemocí. Geny bez HLA, které se dávají do souvislostí s autoimunitními nemocemi, mohou být rozděleny do dvou skupin: první skupina je tvořena geny imunoregulačními jako je cytotoxický T-lymfocytární antigen 4, nebo gen proteinové tyrosin fosfatázy, nebo mutace vedoucí ke komplementárnímu deficitu nebo deficitu IgA (37-40). Deficity u dřívějších komponent klasické cesty (obzvláště C4) jsou dávány do souvislostí s autoimunitními nemocemi, a autoimunitní poruchy mohou nastat častěji u jedinců se selektivním deficitem IgA. Druhá skupina genů bez vztahu k HLA, která je spojována s autoimunitními nemocemi je tvořena tkáňově specifickými geny jako je polymorfismus spojený s genem insulinu, genem tyreoglobulinu a receptorovým genem pro hormon stimulující štítnou žlázu (přehled v 37).

### **- přítomnost autoprotilátek**

Autoprotilátky mohou být detekovány v preklinické fázi autoimunitní nemoci mnoho let před tím, než se nemoc projeví. Příkladem jsou protilátky proti anticitrulinovaným proteinům u revmatoidní artritidy, antimitochondriální protilátky (AMA) u primární žlučové cirhózy, anti-thyroidní protilátky u Hashimotovy tyroiditidy a anti dsDNA (orgánově nespecifické autoprotilátky proti dsDNA) u SLE (41). Mnoho autoprotilátek předpovídá vývoj autoimunitní nemoci u asymptomatických osob. Progrese směrem k autoimunitní nemoci a její závažnost může být předpovězena podle typu protilátek, jejich hladiny a počtu různých přítomných protilátek. Schopnost předvídat rozvoj autoimunitní nemoci u asymptomatických jedinců je obzvláště důležitá tam, kde vývoji nemoci může být preventivně zabráněno vyloučením environmentálních faktorů jako je očkování, které může spustit nebo zhoršit nemoc.

### **- kouření**

Kouření tabáku je jedním z nejučinnějších faktorů prostředí, které ovlivňují autoimunitní nemoci. Kouření bylo spojováno se SLE (42,43) a se zvýšeným rizikem RA (revm. artritidy), účinek byl výraznější u mužů a séropozitivních pacientů (43). Existují studie dokumentující zvýšenou prevalenci kuřáků pro mnoho autoimunitních nemocí (43).

Kouření by mohlo vést k autoimunitě vlivem několika mechanismů: navzájem na sebe působí s genetickými faktory, jako jsou alely HLA-DR, dále vyvolává poškození tkáně, zvyšuje apoptózu, vyvolává leukocytózu a navyšuje hladiny C-reaktivního proteinu, intercelulární molekuly adheze -1 a E-selektinu, což má za následek vznik zánětu (44,45). Do dnešního dne, nebyl zdokumentován žádný určitý vztah mezi kouřením a syndromem ASIA navozeným očkováním.

### **-hormonální faktory**

Na seznam hormonů, které ovlivňují proces vedoucí k autoimunitě, patří estrogen, prolaktin a vitamín D (46,47). Expozice imunitního systému estrogenům může být exogenní, ve formě orální antikoncepce nebo hormonální substituční léčby u postmenopauzálních žen. Obě formy mohou mít souvislost s recidivou choroby. Ovariální stimulace může také vést ke vzniku SLE nebo vyvolání epizod SLE (48). Ještě musí být určeny mechanismy, jakými by další zdroje environmentálních estrogenů mohly měnit imunitní systém, jako jsou fytoestrogeny, pesticidy nebo další chemikálie. Estrogen vede ke zvýšení přežívání a aktivace autoreaktivních B buněk (49). Opravdu, ve velkém počtu záznamů o syndromu ASIA vyvolaném očkováním jsou ženy postiženy častěji než muži (7).

V etiologii autoimunitních nemocí byla prokázána nízká hladina vitamínu D. Existuje obrácený vztah hladiny vitamínu D a výskytu roztroušené sklerózy (50). Vysoký příjem vitamínu D se dával do souvislosti s nižším rizikem vzniku diabetu melitus 1 typu, revmatoidní artritidy a zánětlivých střevních onemocnění (51). Hladina vitamínu D nebyla stanovována u případů syndromu ASIA vzniklého po očkování.

### **Souhrn**

Měly by být provedeny příslušné epidemiologické studie, aby se potvrdily zprávy o individuálních případech nebo sériích případů, u kterých byly u pacientů se syndromem ASIA po očkování zjištěny rodinné, genetické, hormonální a další rizikové faktory pro vznik autoimunitního onemocnění. Nicméně je velmi důležité si pamatovat, že pro převažující většinu jedinců, vakcíny nepředstavují žádné riziko systémové autoimunitní nemoci a měly by být aplikovány podle současných doporučení. Zprávy o autoimunitních reakcích po vakcinaci by se rovnaly pravděpodobně méně než 0,01% všech celosvětově provedených očkování, ačkoli tento počet může být zkreslený vlivem podhlášenosti negativních reakcí po očkování. Navíc je mnoho z těchto reakcí mírných a po nějaké době samy vymizí. Nicméně bychom měli být opatrní, obzvláště u případů s předešlými postvakcinačními reakcemi a u osob s alergiemi, ale také u jedinců, kteří

jsou vnímaví ke vzniku autoimunitních nemocí, jako osoby s rodinou anamnézou autoimunitních nemocí se známými autoprotilátkami. V těchto podskupinách, by měl být zvážen potenciální prospěch před potenciálním rizikem.

## Reference

- [1] Shoenfeld E, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-vaccinosis: a dangerous liaison. *J Autoimmun* 2000;14:1–10.
- [2] Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun* 1996;9:699–703.
- [3] Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36(1):4–8.
- [4] Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and autoimmunity. In: Shoenfeld Y, Rose NR, editors. *Infection and autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier; 2004. p.105–16.
- [5] Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev* 2012;11(8):572–6.
- [6] Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 2013:1–16.
- [7] Zafrir Y, Agmon-Levin N, Paz Z, Shilton T, Shoenfeld Y. Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases. *Lupus* 2012;21:146–52.
- [8] Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013;32:1301–7.
- [9] Lee SH. Detection of human papillomavirus L1 gene DNA fragments in post-mortem blood and spleen after Gardasil® vaccination – a case report. *Adv Biosci Biotechnol* 2012;3:1214–24.
- [10] Lee SH. Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil. *J Inorg Biochem* 2012;112:85–92.
- [11] Lee SH. Topological conformational changes of human papillomavirus (HPV) DNA bound to an insoluble aluminum salt – a study by low temperature PCR. *Adv Biol Chem* 2013;3:76–85.
- [12] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001;124:1821–31.
- [13] Konstantinou D, Paschalis C, Maraziotis T, Dimopoulos P, Bassaris H, Skoutelis A. Two episodes of leukoencephalitis associated with recombinant hepatitis B vaccination in a single patient. *Clin Infect Dis* 2001;33:1772–3.
- [14] Soriano A, Verrecchia E, Marinaro A, Giovinale M, Fonnesu C, Landolfi R, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: report of 10 cases and review of the literature. *Lupus* 2012;21:153–7.
- [15] Quiroz-Rothe E, Ginel PJ, Pérez J, Lucena R, Rivero JLL. Vaccine-associated acute polyneuropathy resembling Guillain-Barré syndrome in a dog. *EJCAP* 2005;15(2).
- [16] van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):414–22.
- [17] Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):659–64.
- [18] Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):623–5.
- [19] Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(5):350–4.
- [20] Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, Pereira RM, Calich AL, et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):1068–73.
- [21] Perdan-Pirkmajer K, Thallinger GG, Snoj N, Cucnik S, Zigon P, Kveder T, et al. Autoimmune response following influenza vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Lupus* 2012;21:175–83.



- [22] Elkayam O, Amir S, Mendelson E, Schwaber M, Grotto I, Wollman J, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 2011;63(7):1062–7.
- [23] van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Douga-dos M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011;10(6):341–52.
- [24] Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity – update and overview. *Swiss Med Wkly* 2010;140:238–46.
- [25] Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al. Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) network. *Pediatrics* 2008;122:e771–7.
- [26] Wood RA. Allergic reactions to vaccines. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:521–6.
- [27] National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1.
- [28] Rogerson SJ, Nye FJ. Hepatitis B vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritis. *BMJ* 1990;301:345.
- [29] Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:263.
- [30] Lasley MV. Anaphylaxis after booster influenza vaccine due to gelatin allergy. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2007;20:201.
- [31] Wood RA, Setse R, Halsey N, Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network Hypersensitivity Working Group. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:478.
- [32] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2012–13 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:613.
- [33] Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2012–2013. *Pediatrics* 2012;130:780.
- [34] Barbaud A, Deschildre A, Waton J, Raison-Peyron N, Trechot P. Hypersensitivity and vaccines: an update. *Eur J Dermatol* 2013;23:135–41.
- [35] DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J, VAERS Team. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006;24:703–7.
- [36] Santoro D, Vita G, Vita R, Mallamace A, Savica V, Bellinghieri G, et al. HLA haplotype in a patient with systemic lupus erythematosus triggered by hepatitis B vaccine. *Clin Nephrol* 2010;74(2):150–3.
- [37] Jacobson EM, Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *J Autoimmun* 2007;28:85–98.
- [38] Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003;24:694–717.
- [39] Walport MJ, Davies KA, Morley BJ, Botto M. Complement deficiency and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1997;815:267–81.
- [40] Liblau R, Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;99:16–27.
- [41] Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2007;56:1736–44.
- [42] Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:849–57.
- [43] Harel-Meir M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:707–12.
- [44] George J, Levy Y, Shoenfeld Y. Smoking and immunity. An additional player in the mosaic of autoimmunity. *Scand J Immunol* 1997;45:1–6.
- [45] Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006;15:737–45.
- [46] Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:537–42.
- [47] Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137–42.
- [48] Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007;6:366–72.

- [49] Grimaldi CM, Michaels DJ, Diamond B. Cutting edge: expansion and activation of a population of autoreactive marginal zone B cells in a model of estrogen-induced lupus. *J Immunol* 2001;167:1886–90.
- [50] Munger KL, Zhang SM, Oreilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WG, et al. Vitamin D intake and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60–5.
- [51] Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004;229:1136–42.

Copyright © 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Translation © 2016 Mgr. Lenka Kopencova, Ph.D.



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