

## IMUNOLOŠKI ASPEKTI BOLESTI SREDIŠNJEG I PERIFERNOG ŽIVČANOG SUSTAVA

NINA BARIŠIĆ\*

*Pojam neuroimunologije se često poistovjećuje sa istraživanjima patogeneze multiple skleroze. Patomehanizmi degeneracije i molekularne mimikrije mogu samo djelomično objasniti razvoj autoimunih bolesti središnjeg (SŽS) i perifernog živčanog sustava (PŽS) nakon infekcije virusnim ili bakterijskim uzročnikom. Iako unakrsna reaktivost antigena uzročnika može objasniti imunološki odgovor vjerojatno postoje i drugi mehanizmi. CD8+T stanice vjerojatno iniciraju imunološki odgovor. Formacija imunološki stabilne sinapse rezultat je vezivanja T staničnog receptora sa ligandima visokog afiniteta. Etiopatogeneza multiple skleroze, akutne i kronične demijelinizacijske polineuropatije, te miastenije gravis i polimiozitisa bazira se na imunološkom odgovoru i djelovanju autoantitijela specifičnih za različite antigene središnjeg i perifernog živčanog sustava. Nasljedne neurološke bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava uključuju imunološke procese i imunološki odgovor kao primarni ili sekundarni patogenetski mehanizam.*

Deskriptori: NEUROIMUNOLOGIJA, MOLEKULARNA MIMIKRIJA, MULTIPLA SKLEROZA, AKUTNI DISEMINIRANI ENCEFALOMIJELITIS, GUILLAIN-BARRE SINDROM, MIASTENIJA GRAVIS, POLIMIOZITIS, VASKULITISI

### Uvod

Pojam neuroimunologije se često poistovjećuje sa istraživanjima patogeneze multiple skleroze (MS). Rezultati tih istraživanja u smislu utjecaja na terapiju MS su razočaravajući. Uzrok tome je činjenica da je etiologija MS još uvijek nerazjašnjena (1, 2). Patomehanizmi degeneracije i molekularne mimikrije mogu samo djelomično objasniti razvoj autoimunih bolesti središnjeg (SŽS) i perifernog živčanog sustava (PŽS) nakon infekcije virusnim ili bakterijskim uzročnikom. Za sada nema eksperimentalnih modela za proučavanje molekularne mimikrije (3). Iako unakrsna reaktivost antigena uzročnika može objasniti imunološki odgovor vjerojatno postoje i drugi imunološki mehanizmi razvoja neuroloških bolesti.

T stanice sa niskim afinitetom odabiru inicijalni peptid uzročnika (mikroba), zatim se aktiviraju, sazrijevaju i ekspanziraju. T stanice moraju odabrati unakrsni autoantigen u ciljnom organu koji može izazvati i održati njihovu efektornu funkciju. Iako sazrijevanje snižava prag za prepoznavanje, samo visokoafinitetne interakcije T staničnog receptora i MHC liganda peptida iniciraju autoimuni odgovor. CD4+T stanice i HLA receptori klase II se nalaze u perivaskularnim infiltratima. CD8+T stanice se nalaze u cerebrospinalnoj tekućini i parenhimu mozga u bolesnika s MS. Iz toga se može zaključiti da upalni imunološki odgovor koji je pokrenuo uzročnik infekcije može unakrsno reagirati sa autoantigenima koji pokreću upalu i razaraju SŽS i PŽS. Formacija imunološki stabilne sinapse rezultat je vezivanja T staničnog receptora sa ligandima visokog afiniteta. Interakcije visokog afiniteta povezane su sa razvojem autoimunih bolesti.

### Uloga T stanica u autoimunosti SŽS

CD8+T stanice vjerojatno iniciraju imunološki odgovor. CD4+T stanice se umnažaju i šire bolest (1). Iako se T stanica može vezivati s više liganda to je vezivanje uz niskog afiniteta. Neki ligandi posjeduju viši afinitet za vezivanje i upravo oni imaju svojstvo autoimunosti i unakrsne reakcije posebno kada se približavaju svojim afinitetom afinitetu bakterijskog ili virusnog antigena u okviru molekularne mimikrije.

### Multipla skleroza

*Multipla skleroza (MS) je rijetka bolest u dječijoj dobi. Karakterizira ju demijelinizacija, upalni perivaskularni infiltrati, perivenozna distribucija lezija u bijeloj tvari, optički neuritis te klinički-kronični tijek s relapsima. Plakovi oštrih rubova predstavljaju patognomonične lezije u MS, a posljedica su osnovnog mijelinoklastičnog procesa. Početak prije 10. godine u djece je vrlo rijedak i javlja se u 0,2% djece. Bolest se manifestira obično oko 15. godine, ali se može javiti i ranije, čak u dobi od 2,5 godine. Češće se javlja*

\*Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta  
Klinički bolnički centar Rebro

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Nina Barišić  
Klinički bolnički centar Rebro  
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

u ženske djece. U likvoru se nalaze oligoklonske trake u izoelektričnom fokusiranju, odnosno kvantitativno povećan *IgG indeks*. Limfomonocitna pleocitoza nalazi se u 30-70% djece i vezana je uz relaps bolesti. Glukoza i sadržaj proteina u likvoru su normalni. Povišen je titar protutijela na mijelinski bazični protein u serumu i likvoru, a naročito u fazama egzacerbacije i relapsa u MS.

#### Dijagnostički kriteriji za MS:

- žarišta demijelinizacije;
- najmanje dvije odvojene lezije;
- $\geq$  dvije epizode pogoršanja u razmaku od  $>1$  mjesec;
- CSL: oligoklonske trake;
- dob:  $>10$  godina.

Eksperimentalni autoimuni encefalitis (EAE) predstavlja model za proučavanje MS. Ekspresija CD40 je potrebna za početak bolesti. Aktivacija T stanica u SŽS je neophodna za produkciju hemolizina i indukciju EAE. Povećan je broj leukocita te količine IgG u likvoru kao posljedice intratekalne sinteze što predstavlja dokaz prisustva plazma stanica u mozgu.

#### Patogeneza

Autoreaktivne imune stanice imaju značajnu ulogu u razvoju MS. Mijelinski proteini su prisutni u lezijama u MS i prezentirani su u okviru bolesti udruženi sa HLA klasom II molekula. Autoantitijela specifična za različite proteine SŽS-a su prisutna u serumu, likvoru i mozgu bolesnika sa MS. B stanice u lezijama bolesnika sa MS i u CSL-u pokazuju značajni stupanj maturacije i restrikcije receptora što ukazuje na vrlo usmjereni imuni odgovor u ciljnom organu. CD4<sup>+</sup> T stanice specifične za antigene mijelina nalaze se u krvi bolesnika sa MS. Studije koje analiziraju prepoznavanje antigena pokazuju da autoreaktivne, CD4<sup>+</sup> za mijelin specifične T stanice MS bolesnika unakrsno reagiraju sa peptidima porijeklom iz bakterija ili virusa. Isti T-stanični receptori vezuju i prepoznaju kompleks autoantigena i bakterijski pe-

ptid u žlijebu HLA molekule. Neke od tih autoreaktivnih stanica prepoznaju antigen bakterija/virusa s većim afinitetom nego mijelinski antigen. Molekularna mimikrija dokazana je u bolesnika sa kroničnom infekcijom B. burgdoferi i multiplom sklerozom (MS). Autoimuni odgovor razvija se uz odgovor na bakterijski antigen B. burgdorferi. Specifične stanice iz cerebrospinalnog likvora (CSL) bolesnika s neuroboreliozom unakrsno reagiraju sa nekoliko autoantigena. Jedan od njih je antigen mijelina (5).

Aktivirani pomoćnički T-limfociti (Th, prema engl. helper) diferenciraju se u Th1 i Th2-limfocite. Th1 produciraju proinflamatorne citokine IL-2, IFN- $\alpha$  i TNF- $\alpha$ . Th2 limfociti produciraju antiinflamatorne citokine IL-4, -6, -10 i -13. Upalna reakcija u MS lezijama udružena je s Th1 citokinima. Aktivirane endotelne stanice u akutnim lezijama izražavaju atezivne molekule, fibronektin, aktivator receptora urokinaze, glavni histokompatibilni kompleks (MHC) klase II, hemolizine i stres proteine (5).

MS je primarno bolest posredovana Th1 upalnim odgovorom koji inducira infiltraciju makrofagima i sekundarnu destrukciju mijelina. Upalna reakcija prethodi demijelinizaciji. T stanice prolaze krvno-moždanu barijeru (KMB) pomoću atezivnih molekula na površini limfocita i integrina na endotelnoj površini. Vaskularne atezivne molekule uz metaloproteine omogućavaju prolaz T stanica kroz KMB. Kemokini i intregri- ni omogućavaju privlačenje makrofaga u SŽS. Eksperimentalni modeli bazirani su na djelovanju T stanica koje izazivaju upalni odgovor i ograničenu demijelinizaciju te odgovaraju patologiji ADEM-a u kojem dominira perivaskularna upala.

#### Citokini i receptori

U perivaskularnim infiltratima nalaze se proinflamatorni citokini TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . Lipopolisaharidi aktiviraju imunogene stanice putem Toll-u sličnog receptora 4 (TLR4, prema engl. Toll-like receptor). Antigen prezentirajuće stanice i produkcija citokina aktiviraju se pomoću TLR4 koji se nalaze na mikrogliji. Stanice s TLR (npr. TLR2, TLR3 i TLR9) prepoznaju za bakterije i viruse

karakteristične strukture te se aktiviraju u infekcijama tim mikroorganizmima. Kemokini CXCL10 se nalaze u MS lezijama u mozgu MS bolesnika i vjerojatno sudjeluju u migraciji leukocita kroz KMB. Matične stanice također prolaze KMB i diferenciraju se u mikrogliju. Atezivne molekule koje omogućavaju ateziju mikroglije za neurone imaju značajnu ulogu u razvoju MS. Jedna od tih molekula je i ninjurin 1, koja se aktivira citokinima i nalazi se na oštećenim aksonima i gliji u EAE. Schwanove stanice imaju molekule HLA-II i TLR4.

Nekoliko gena lokaliziranih na različitim kromosomima je vjerojatno odgovorno za imunološki odgovor SŽS-a (2p, 5, 6, 10, 11, 16, 19, 22 i X). Multipla skleroza može se razviti u okviru drugih autoimunih bolesti: uz Crohnovu bolest, uveitis, tiroiditis. Dopaminski receptori nalaze se na T stanicama te tako vjerojatno sudjeluju u transmigraciji T stanica kroz KMB koje imaju zaštitnu ulogu a također i u aktivaciji T stanica u SŽS u njihovom djelovanju u npr. MS. Antitijela i komplementi sudjeluju u demijelinizacijskom procesu.

#### Patologija

Mikroglija posjeduje svojstvo sistemskih antigen prezentirajućih stanica (APC) sudjelujući u obrani i oporavku neurona, ali i u neurodegenerativnim procesima u mozgu. Mikroglija i makrofagi sudjeluju u fagocitozi apoptotičnih stanica i mijelinskog debrisa u MS lezijama.

#### Terapija

Terapija obuhvaća primjenu interferona (IFN)-beta 1b te IFN-beta 1a, IVIG i kortikosteroida (8). Metilprednisolon i. v. 10-20 mg/kg u 3-5 dana je efikasan u tijeku relapsa bolesti (4). T-bet je transkripcijski faktor koji regulira produkciju IFN-gama u Th1 i NK stanicama. Primjena antisense T bet oligonukleotida uzrokuje smanjenje produkcije IFN-gama i smanjuje mogućnost razvoja EAE u eksperimentalnih životinja. Monoklonska antitijela (rituksimab) pokazala su se djelotvorna u bolesnika sa MS i multiplim relapsima unatoč imunomo-

dulatornoj terapiji. Rituksimab smanjuje cirkulirajuće CD20 pozitivne B stanice i smanjuje sintezu oligoklonalnih traka u likvoru. Vitamin D djeluje protektivno smanjujući IFN-gama CD25 ekspresiju i aktivnost  $\gamma\delta$  T stanica u osoba s povećanim rizikom za razvoj MS.

#### Akutni diseminirani encefalomijelitis

Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) je u pravilu monofazična, imunološki uvjetovana, bolest u kojoj se stvaraju multifokalne demijelinizirajuće lezije u SŽS-u. ADEM se može, ali rjeđe, manifestirati i multiplim relapsima bolesti poput MS. Bolest se javlja ranije od MS, prije 10. godine života. Češći je u zimskim mjesecima i u dječaka.

#### Etiopatogeneza

Virusne infekcije ili cijepljenje vjerojatno uzrokuju T stanični odgovor na mijelinski bazični protein i tako uvjetuju razvoj ADEM-a. Patogenetski ADEM može biti prva faza MS u 25% djece u vremenskom kontinuitetu praćenja. Ukoliko relaps uslijedi 6 mjeseci nakon inicijalne faze ADEM-a najvjerojatnije se radi o MS. Razvoju MS u pravilu ne prethodi virusna infekcija, razvoj simptoma je sporiji, a svijest je očuvana. Promjene su oštro ograničene, lokalizirane periventrikularno u bijeloj tvari i u području korpus kalosuma, s tendencijom pojavljivanja novih lezija što je tipično za MS, dok su promjene u bazalnim ganglijama tipične za ADEM (4).

#### Guillain-Barre sindrom (GBS)

Akutni poliradikuloneuritis (Guillain-Barre sindrom), ili idiopatski polineuritis, akutna je simetrična progresivna neuropatija. GBS predstavlja najčešći uzrok akutnog paralitičkog sindroma u djece nakon što je poliomijelitis praktički iskorijenjen redovitim cijepljenjem. Može se javiti vrlo rano u prvim mjesecima života. Učestalost iznosi 1-2/100000 u populaciji na godinu. Manifestira se u svim dobnim skupinama od novorođenčadi do adolescentne dobi. Javlja se sporadično ili u epidemijama (Kina).

#### Etiologija

U osnovi se radi o autoimunoj bolesti perifernih živaca koja se razvija primarno oko korjenova perifernih ali i kranijalnih živaca. Bolest je posredovana T stanicama i makrofagima, dovodi do edema i upale mijelinskih ovojnica, i kasnije, razaranja mijelina. Najčešće se klinička slika razvija nakon respiratornih ili gastrointestinalnih infekcija s periodom latencije od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Najčešći uzročnici tih infekcija su *Campylobacter jejuni*, *CMV*, *EBV*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *HBV*, *HIV* i *VZV*. Razvoj GBS se povezuje s prethodnom primjenom nekih cjepiva (protiv polia, influence i bjesnoće), a češće se razvija nakon stresnih događaja kao što je operativni zahvat, trauma glave, infarkt, u bolesnika s neoplastičnim bolestima te u trudnoći nakon epiduralne anestezije, upotrebe heroina i trombolitičkih pripravaka (5).

#### Patogeneza i molekularna mimikrija

##### INFEKCIJA

UZROČNIK	T stanice	Mijelin akson
	B stanice	

Osim lipopolisaharida *Campylobacter jejuni* koji je sličan lipopolisaharidu gangliozida mijelina i aksona, peptidne sekvence u mijelinskom proteinu Po, slični su peptidima HHLF6, proteinima CMV, adenovirusa, VZV i EBV. Reaktivnost na virusne T stanične epitope uzrokom je autoimunog odgovora (6). T stanice u mirovanju ne prelaze u endoneurij. Za vrijeme aktivacije endotelne stanice povećava se koncentracija E selektina u akutnoj fazi GBS-a. Aktivirane T stanice, MHC molekule i kostimulatorni signal čine trimolekularni kompleks. Uz T limfocite u razvoju GBS sudjeluju i makrofagi. T stanice se potom vežu za površinu endotela zbog povećanog broja veznih mjesta na T stanicama i VCAM1 (athezivne molekule krvožilnih stanica). Zatim T stanice migriraju u perivaskularni prostor i endoneurij. U endoneuriju dolazi do interakcije s makrofagima i

Schwanovim stanicama te drugim T stanicama. Zatim dolazi do otpuštanja citokina, kemokina, NO i slobodnih radikala koji uzrokuju oštećenje krvno-žilne barijere. Karakteristike AIDP i EAN su perivaskularni i endoneuralni infiltrati T stanica i makrofaga te depoziti komplekta na mijelinskim ovojnicama i unutar endoneurija.

CD4+ T stanice prepoznaju antigen u okviru molekula MHC klase II i imaju ulogu pomoćničkih stanica. CD8+ prepoznaju antigene u okviru MHC klase I na Schwanovim stanicama te na njih djeluju citotoksički. CD4 su snižene, a CD8 su povišene u GBS. Limfocitna infiltracija perifernog živčanog sustava je značajna u GBS-u. U manjem broju bolesnika makrofagi se nalaze u području aksona ili uzrokuju AMAN. CD4 infiltriraju endoneurij u AIDP. Molekularna mimikrija je precipitirajući čimbenik u indukciji protumijelinske glikolipidne imunosti.

#### Uloga B stanice u patogenezi GBS-a

Poliklonska aktivacija B stanica je također uključena u etiologiju GBS-a. Cijepljenja protiv morbila, rubeole, parotitisa i influence mogu aktivirati upalu Schwanovih stanica i autoreaktivnost. Gangliozidi su ciljni antigeni u imunopatogenezi oštećenja mijelina/aksona. Enteralna infekcija s *Campylobacter jejuni* unakrsnom reakcijom aktivira protutijela na GM1, GD1a, GD1b, GD3 i Gq1b. Naimelipopolisaharid omotača *Campylobacter jejuni* gotovo je identičan strukturi gangliozida mijelina perifernih živaca. Vjerojatno je ipak da antitijela neposredno djeluju na funkciju i morfologiju perifernog živca u aksonalnoj formi GBS-a, dok je teorija molekularne mimikrije manje vjerojatna u patogenezi GBS-a.

Visoki titrovi IgG-anti GM1 su prisutni češće u aksonalnoj formi GBS. Protutijela na Gq1b su prisutna u čak 97,3% bolesnika s Miller-Fisherovim sindromom (MFS) (7, 8). Djeluju direktno na neuromuskularnu spojnicu inhibirajući neuromuskularnu transmisiju. GD1b protutijela prisutna su u aksonalnom obliku GBS-a. Protutijela na GM1 gangliozide, koji se odlažu u mijelinu motornih vlakana odnosno Schwanovih

stanica u području Ranvierovih prstena, uzrok su demijelinizacije i aksonalne degeneracije. Antitijela mogu djelovati uzrokujući funkcionalni blok provodljivosti, zatim o antitijelima ovisnu staničnu citotoksičnost (ADCC, prema engl. antibody dependent cellular cytotoxicity), i mogu aktivirati sistem komplementa pomoću proinflammatory medijatora kao i litički terminalni kompleks C5b-9. Prethodne infekcije s CMV i C. jejuni udružene su s lošijom prognozom. Upala korjenova uzrokom je sloma krvno-moždane barijere koji daje lažno pozitivne vrijednosti sinteze IgG zbog transudacije proteina plazme u cerebrospinalni likvor s posljedičnom albuminocitološkom disocijacijom.

#### Eksperimentalni autoimuni neuritis (EAN)

Nakon unošenja lipo-oligosaharida *Campylobacter jejuni* u eksperimentalnu životinju dolazi do razvoja paralitičkog sindroma i razvoja anti-GM1 protutijela. Razaranje krvno-moždane barijere predstavlja najraniju fazu razvoja EAN. IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$  su posebno važni citokini koji sudjeluju u aktivaciji makrofaga i stimulaciji fagocitoze. Paralizirani zečevi razvijaju promjene na perifernim živcima kao u GBS. Monoklonska antitijela i anti-GM1 antitijela bolesnika s GBS promijenjenih u životinjama rezultiraju razvojem proksimalnog konduktivnog bloka i izazivaju razvoj paralitičkog sindroma. Protutijela sudjeluju u razaranju mijelina vezivanjem svog Fc-fragmenta na Fc-receptore na makrofagima. Opsonizacijom ciljnih struktura uzrokuju internalizaciju makrofaga vezivajući se za antigenske epitope i aktiviraju komplemente i stvaraju terminalnog C5b-9 kompleksa. Dolazi do intoksikacije i razaranja mijelina.

Gangliozidi su kiseli glikolipidi koji se sastoje bar od jedne sijaličke kiseline zalijepljene na 1-4 molekule šećera i vezane za ceramid. 50% bolesnika s kampilobakter infekcijom imaju antigangliozidna protutijela GM1. 50% bolesnika s GBS i anti GM1 antitijelima imali su infekciju s *Campylobacter j.* Registrirana je značajna povezanost DQ3 haplotipa i GBS. Dokaz da su humoralni fakto-

ri važni u GBS predstavlja činjenica da primjena plazmafereze i IVIG rezultira kliničkim oporavkom, da se mogu detektirati antigangliozidna protutijela i da se imunoglobulini i komplement odlažu na mijeliniziranim vlaknima na biopsiji živaca. Reverzibilna inhibicija presinaptičkog kvantalnog otpuštanja može se inducirati inkubacijom sa serumom bolesnika sa MFS. Taj efekt je neovisan o prisustvu GQ1b protutijela.

#### Terapija GBS

Plazmafereza i IVIG su djelotvorni u liječenju GBS-a (13). Inhibitori ciklooksigenaze 2 reduciraju aktivnost bolesti i oštećenje ishiadikusa u EAN. Linomid je djelotvoran u modulaciji nekoliko T stanicama posredovanih autoimunih bolesti. IFN- $\beta$  također je djelotvoran u GBS.

#### Miastenija gravis

Miastenija gravis je također autoimuna bolest pri čemu je autoimuni proces usmjeren prema acetilholinskim receptorima na postsinaptičkom dijelu neuromuskularne spojnice. Anti-AChR protutijela pozitivna su u bolesnika s miastenijom gravis u 70% bolesnika s okularnim oblikom MG te u 80% bolesnika s MG u remisiji. AChR protutijela češće su negativna u predpubertetskom razdoblju. Iako koncentracija AChR protutijela nije u korelaciji s mišićnom slabošću, ipak dolazi do smanjenja koncentracije anti-AChR protutijela u tijeku oporavka na imunosupresivnoj terapiji. U bolesnika s anti-AChR negativnim protutijelima, potrebno je učiniti pretragu na antiMuSK (mišićno specifična kinaza), koja je odgovorna za agregaciju AChR na postsinaptičkom dijelu NMS. U 7-10% bolesnika ne nalaze se niti protutijela na AChR niti antiMUSK protutijela. Anti-mišićna protutijela su prisutna u serumu svih bolesnika s MG i timomima. MG može biti udružena s drugim autoimunim bolestima: s tireotoksikozom, sistemskim eritemskim lupusom, reumatoidnim artritisom, miješanom bolesti vezivnog tkiva, polimiozitisom i autoimunom aplastičnom anemijom.

#### Polimiozitis

Polimiozitis je patogenetski uvjetovan citotoksičkim procesom posredovanim autoinvazivnim endomizijalnim T stanicama (CD8+). CD8+ T stanice usmjerene su protiv antigena na MHC-I pozitivnim mišićnim vlaknima. Ekspresija liganda CD40 je prisutna na infiltrirajućim T-stanicama. Brojni citokini (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10 te TNF- $\alpha$ , IFN) prisutni u mišićima bolesnika s polimiozitisom. Primarni antigeni ciljevi u DM nalaze se u endotelu endomizijalnih krvnih žila. Proces se pokreće aktivacijom C3 komplementa i formiranjem membranolitičkog kompleksa. Odlaganje membranolitičkog kompleksa na intramuskularne kapilare uzrokuje osmotsku lizu endotelnih stanica i nekrozu kapilara. Redukcija broja kapilara i dilatacija preostalih kapilara uzrokuje destrukciju mišića i upalu.

Limfocitne infiltrate u DM čine B stanice i CD4+ T-stanice u perimizijalnim i perivaskularnim prostorima. U perifascikularnim prostorima infiltrati se uglavnom sastoje od CD8 stanica i makrofaga. Maternalni kimerizam je također mogući patogenetski mehanizam u DM. Kimerizam predstavlja pojavu maternalnih stanica u perifernoj krvi između monocita i registrirana je u 13 od 15 dječaka s DM te u mišićima 11 oboljelih dječaka od 15 sa DM. Kimerizam može inducirati reakciju davaoca protiv primaoca i tako pokrenuti autoimunu bolest. Glavni citotoksični put je posredovan proteinom perforinom koji secerniraju citotoksične T stanice i koji izgrađuje pore. Osim perforina povećano je stvaranje NO koji sudjeluje u oksidativnom stresu i posreduje u oštećenju mišića, a također i metaloproteinaze koje sadrže cink. Osim sekretornog mehanizma citotoksičnosti postoji i drugi citotoksični mehanizmi posredovani staničnim kontaktom putem Fas liganda. Fas ligandi primarno pokreću mehanizam apoptoze, a u manjoj mjeri i proces nekroze. Međutim apoptoza ne sudjeluje u procesu oštećenja mišićnog vlakna u okviru upalnih miopatija vjerojatno zbog ekspresije antiapoptotičnog proteina Bcl2. Nekroza je primarni uzrok razaranja mišićnih vlakana u upalnim miopatijama.

## Kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija (CIDP)

CIDP je vrlo rijetka u dječjoj dobi. To je kronična, imunološki posredovana neuropatija koja zahvaća periferne motoričke i senzorne živce, a karakterizirana je multifokalnom demijelinizacijom korjenova živaca, intermedijarnih segmenta živaca i živčanih završetaka. Javlja se u oko 1-2/100000 u populaciji.

*Patogeneza*, još uvijek nedovoljno poznata, obuhvaća odgovor humoralnog imunološkog sustava na antigene mijelinske živčane ovojnice. Moguće je da akutna upalna polineuropatija (GBS), predstavlja početnu fazu razvoja CIDP. Opisano je više tipova serumskih protutijela na ganglioziđe koja se mogu otkriti u bolesnika koji boluju od CIDP, protusulfatidna protutijela te protutijela na GD1a, GD1b, SGPG, iako je u većini slučajeva riječ o protu-GM1 protutijelima. Imunološki upalni odgovor dovodi do demijelinizacijskog procesa u području korjenova te ostalih dijelova živaca. T stanice sudjeluju u patogenezi razvoja CIDP. One produciraju citokine u velikim količinama. T stanice su izolirane u biopsiji živaca bolesnika s CIDP kao i TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i IL-2. IL-6 te faktor rasta živaca kao i gliadini, neurotrofni faktor (DNF) te leukemija faktor (LIF) sudjeluju vjerojatno u regeneraciji živca. Kronični EAN predstavlja model za proučavanje kronične demijelinizirajuće polineuropatije. Prognoza CIDP ovisi primarno o degeneraciji aksona, a manje o demijelinizaciji.

## Vaskulitisi

*Vaskulitis* ili upala stjenke krvnih žila razvija se u okviru primarnih vaskulitičnih sindroma ili sekundarno kao posljedica infekcija, bolesti vezivnog tkiva ili malignih bolesti. Vaskulitis uzrokuje ishemijsku opskrbnom području krvnih žila ili okluziju krvne žile. Neurološke manifestacije vaskulitisa su vrlo različite i obuhvaćaju glavobolje, vrtoglavice, epileptičke napade, cerebrovaskularne inzulte te kognitivni deficit. Neuropatija je najčešća neurološka manifestacija vaskulitisa u okviru perifernog živčanog sustava.

## Primarni vaskulitis

*Nekrotizirajući arteritis* je osnovni patološki supstrat u primarnim vaskulitičnim sindromima. Patohistološki kriteriji obuhvaćaju transmuralne infiltracije malih krvnih žila s polimorfonuklearnim stanicama, limfocitima i eozinofilima, leukocitoklaziju, fibrinoidnu nekrozu, okluziju lumena krvne žile i razaranje bazalne lamine. Odlaganje imunih kompleksa imunoglobulina i komplemenata u epineuralne krvne žile te generiranje neutrofilnih faktora kemotaksije C3a i C5a predstavlja primarni patogenetski mehanizam razvoja vaskulitisa i razaranja stjenke krvne žile. Stanične komponente koje obuhvaćaju T limfocite te makrofage, kao i citokini IL-6 i IL-1 i ekspresije HLA-DR i IL-2, IFN Fc-receptora, sekrecija TNF- $\alpha$ , također sudjeluju u razaranju stanica stijenke krvne žile.

Vaskularne endotelne stanice imaju ulogu u razvoju vaskulitisa. Posjeduju svojstvo izražavanja MHC klase I molekula i mogućnost vezanja sa citotoksičkim T stanicama te induciraju proliferaciju T stanica. Titar *antiendotelnih protutijela* korelira s aktivnošću i težinom bolesti. Lokalizacija vaskulitisa i tip upalnih infiltrata određeni su athezivnim molekulama, leukotrijenima, citokinima, aktiviranim komponentama komplemenata te produktima mikroba. Vezivanje leukocita omogućeno je zahvaljujući ekspresiji ugljikohidrata te selekcije leukocita i endotela koji omogućavaju hvatanje leukocita iz krvi. Integrini (LFA1 i ICAM, te VCAM) omogućavaju atheziju. Proinflamatorni citokini reguliraju ekspresiju athezivnih molekula. Nakon athezije dolazi do migracije kroz stjenku krvne žile. MIP-1 $\alpha$  privlači B stanice, citotoksične T stanice i CD4 pozitivne stanice. MIP-1 $\beta$  privlači eozinofile, monocite i T stanice. *Antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA)* također sudjeluju u razaranju endotela. Ciklooksigenaza 2 te TNF- $\alpha$  sudjeluju u oštećenju stanica i procesu aksonalne degeneracije i demijelinizacije.

## Klinička slika

Klasifikacija primarnih vaskulitisa temeljena je na podjeli prema veličini zahvaćenih krvnih žila. *Primarni vasku-*

*litisi* koji zahvaćaju prvenstveno velike krvne žile su *Takayasu arteritis*, *temporalni arteritis* te *izolirani arteritis srednjeg živčanog sustava*. Primarni vaskulitis koji zahvaća prvenstveno srednje velike krvne žile obuhvaća *periarteritis nodosa*, *Churg-Strauss sindrom* te *Wegenerovu granulomatozu*. Male krvne žile zahvaćene su prvenstveno u okviru *Hennoch-Schönlein purpura* i *akutnog leukoklastičkog angiitisa* (9). *Kawasaki-jev sindrom* također se ubraja u primarni vaskulitis. Reakcija na lijekove najčešći je uzrok kožnog vaskulitisa udruženog sa odlaganjem imunih kompleksa. Osim kožnog vaskulitisa u kliničkoj se slici očituje glavobolja, febrilitet, a ponekad epileptički napad, encefalopatija, ispadi kranijalnih živaca i mijelopatija. *Sekundarni limfocitni vaskulitis* se razvija u upalnim bolestima. Limfocitni vaskulitis se razvija u okviru *borelioze*. Vaskulitis uzrokuje neuropatiju u okviru bakterijskih bolesti (sifilis, tbc, infekcija s beta-hemolitičkim streptokokom), zatim gljivičnih (kriptokok i aspergillus) te virusnih bolesti (virus herpes zoster; HIV; CMV, hepatitis B i C). Upalni infiltrati su lokalizirani oko endo- i perineuralnih krvnih žila, najčešće vena i kapilara.

## Dijagnostika

Laboratorijske pretrage obuhvaćaju SE, KKS, CK, antinuklearni faktor, RF, komplemente, elektorforezu proteina i imunoglobuline, krioglobuline, T i B limfocite, antitijela: Ro (SS-A), La (SS-B), Sm, SCL-70, ANCA, serologiju, hepatitis B i C, *Borelia burgdoferi* i HIV. Radiološka obrada obuhvaća NMR mozga, MR angiografiju i venografiju, SPECT, i cerebralnu angiografiju. Dijagnostika bolesnika s vaskulitisom obuhvaća i EMG i EEG. Analiza cerebrospinalne tekućine treba obuhvatiti sadržaj proteina, broj stanica, IgG, virusne antigene, lyme antigen te PCR. Biopsija mišića i živca temporalne arterije, kože, limfnih organa te sistemskih organa kao i mozga ponekad je indicirana u dijagnostici vaskulitisa. Biopsija mozga indicirana je u slučajevima protrahiranog febrilnog stanja uz kliničku sliku glavobolje, encefalopatije, žarišnih neuroloških ispada i pleocitoze u likvoru.

## Neuropatije uzrokovane vaskulitisom

Neuropatija se razvija u okviru *polyarteritis nodosa* u 50-75% bolesnika te u 21% bolesnika s *reumatoidnim artritisom*. Neuropatija se dokazuje biopsijom kože i živca. RF je pozitivan u 9% bolesnika s RA i neuropatijom. Najčešće se manifestira kao *mononeuritis multiplex* i u 62% zahvaća n. peroneus, dok su kranijalni živci rijetko zahvaćeni (1-2%). Elektrofiziološki su izraženi znakovi *aksonalne neuropatije*. Mononeuritis multiplex razvija se u okviru Churg-Straussova sindroma u 19 od 30 bolesnika (30). Vaskulitis u Churg-Strauss sindromu vjerojatno predstavlja varijantu periarteritis nodosa s pozitivnim ANCA protutijelima. Kliničke manifestacije Churg-Straussova sindroma obuhvaćaju astmu i eozinofiliju.

## Periarteritis nodosa

Neurološke komplikacije periarteritis nodosa (PN) su različite i obuhvaćaju primarno periferni živčani sustav u 38-70% bolesnika, dok je središnji živčani sustav zahvaćen u 3-28% bolesnika. Periarteritis nodosa je vrlo rijetka bolest čija je incidencija 5-10/1000000. Polineuropatija je najčešća manifestacija PN. Miopatija se razvija rjeđe u okviru PN. Neurološke manifestacije SŽS obuhvaćaju difuznu encefalopatiju, leukoencefalopatiju, cerebrovaskularne inzulte, hemoragije i epileptičke napade. *Pseudotumor cerebri* se također može registrirati u okviru periarteritis nodose. *Hipertenzivna encefalopatija* manifestira se u bolesnika s malignom hipertenzijom u okviru PN.

## Sistemska lupus eritematodes

*Sistemska lupus eritematodes (SLE)* može biti udružen s nizom neuroloških bolesti, uključujući glavobolju, cerebrovaskularne inzulte, koreju, pseudotumor cerebri, multiplu sklerozu, optički neuritis, transverzni mijelitis, mijelopatiju, miasteniju gravis, akutnu inflamatornu demijelinizirajuću polineuropatiju, a vrlo rijetko s polimiozitisom ili dermatomiozitisom (10, 11). Morfološke promjene u okviru SLE najbolje su vidljive pomoću MR mozga. Lokalizirane su uglavnom

fronto-parijetalno subkortikalno. U nalazima bolesnika sa zahvaćanjem SŽS-a su pozitivna antiDNA protutijela. U cerebrospinalnom likvoru su prisutne *oligoklonalne trake* te znakovi intratekalne sinteze IgG, međutim za razliku od multiple skleroze navedene promjene u likvoru su prolazne naravi. IL-6 i IL-8 su povišeni kao i *antineuronalna protutijela* u nekim neurološkim manifestacijama u okviru SLE. *Antiribonuklein protein protutijela* pozitivna su u bolesnika s *miozitisom*.

## Reumatoidni artritis

Središnji živčani sustav je vrlo rijetko zahvaćen u okviru reumatoidnog artritisa (RA). Zahvaćenost SŽS-a u RA može biti simptomatska i asimptomatska (12). Klinički simptomi obuhvaćaju poremećaje osjeta, motorike, epileptičke napade te kranijalne neuropatije. U pravilu se zahvaćenost SŽS-a razvija kod bolesnika s izraženim erozivnim promjenama na zglobovima dugog trajanja te visokim RF titrovima. Neurološke komplikacije RA obuhvaćaju cerebralni vaskulitis, meningealne reumatoidne nodule, komunicirajući hidrocefalus, menigealnu limfocitnu infiltraciju, bazilarnu invaginaciju, cervikalnu mijelopatiju, atlanto-aksijalnu subluksaciju te sindrom karpalnog kanala, vaskulitičnu neuropatiju, miastenički sindrom i miopatiju (13).

## Epilepsija

Rasmusenov encefalitis je upalna bolest jedne hemisfere mozga povezana s nekontroliranim epilepsijom. Uzrokovana je degeneracijom astrocita vjerojatno kao posljedica citotoksičnog djelovanja T stanica (14). U bolesnika su nađena anti GluR 3 protutijela, a također i povezanost sa HLA-A2, -B44 i -DR4.

## Tumori mozga

T stanice infiltriraju i tumore poput glioblastoma vjerojatno kao odgovor na nepoznati tumorski antigen (15). Tumori vjerojatno posjeduju nekoliko mehanizama koji im omogućavaju izbjegavanje imunološkog odgovora kao posljedica redukcije antigenske reprezentacije tu-

morskih stanica i smanjenja opće imunosti bolesnika. S druge strane tumori pospješuju proliferaciju mikroglije. Ispitivanja pokazuju da mikroglija može uništiti stanice glioma nakon stimulacije sa lipopolisaharidima i IFN- $\gamma$ .

## Paraneoplastičke bolesti

Paraneoplastičke neurološke bolesti (PNB) uzrokovane su imunološkim odgovorom na onkoneuralni antigen (16). Neki tumori izražavaju antigene koji su ograničeno vezani za neurone. Imunološki odgovor na onkoneuralni antigen uspješno suprimira rast tumora. Bolesnici sa paraneoplastičnom bolešću u pravilu imaju vrlo male tumore lokalizirane u limfnim čvorovima. PNB se mogu dokazati visokim titrom antitijela na onkoneuralni antigen u perifernoj krvi i cerebrospinalnom likvoru. Većina tih bolesti se vrlo rijetko javlja u djece, a najčešće od svih se javlja opsoklonus mioklonus sindrom. Antitijela koja se najčešće registriraju su anti Hu antitijela uzrokujući Hu sindrom (senzornu neuropatiju i encefalomijelopatiju), anti Jo antitijela (povezana s cerebelarnom degeneracijom). Ri antitijela registriraju se u bolesnika s opsoklonus-mioklonus-ataksija sindromom. Međutim, iako se dokazuju antitijela, upalna uloga u patogenezi PNB nije razjašnjena. Antigeni PNB se nalaze intracelularno i plazmafereza nije djelotvorna. Pasivni transfer antitijela ne može uzrokovati razvoj PNB.

## Patogeneza

Unakrsni put prezentacije omogućava ekstracelularnom proteinu pristup klasi I antigen prezentirajućih stanica. Periferne stanice tumora bivaju preuzete od dendritičkih stanica, transportirane do limfnog čvora i prezentirane T stanicama. Aktivirana T stanica CD8 prolazi krvno-moždanu barijeru i napada neurone. Plazma stanice mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i rezultirati u porastu titra antitijela u likvoru. Kao posljedica toga neuroni mogu biti zahvaćeni procesom apoptoze povećavajući autoimuni odgovor.

Dugo se smatralo da neuroni nemaju MHC klasu I molekula i da su privile-

girani u odnosu na imunogenost ostalih stanica u organizmu. Međutim to izgleda nije točno. Citokini vjerojatno sudjeluju u upalnoj aktivaciji. Neuron koji su razoreni apoptozom bivaju prenošeni pomoću mikroglije i prikazani T stanicama stimulirajući anti tumorsku aktivnost. Nekoliko proteina nalazi se na živčanim okrajinama (Hu, NOVA, GAD). Gubitak njihove funkcije može uzrokovati apoptotičku smrt neurona.

### Neuromišićne bolesti

Imunološki odgovor je također prisutan u nasljednim NMB, a njegov značaj i uloga nisu razjašnjeni. Mononuklearni infiltrati koji se sastoje od makrofaga i T stanica prisutni su u DMD/BMD te nekim drugim nasljednim mišićnim distrofijama. Steroidi smanjuju intersticijsku apoptozu i stanične infiltracije u eksperimentalnim modelima DMD. Imunoglobulinski depoziti nalaze se i u bioptatu distrofičnog mišića. Membranski kompleksi za napad (MAC) su prisutni u DMD i LGMD na nenekrotičnim mišićnim vlaknima (17). MAC je zadnji korak u aktivaciji sustava komplementa. CMT je demijelinizirajuća nasljedna polineuropatija sa sporo progredirajućim tijekom.

Neki bolesnici s CMT pokazuju pozitivan odgovor na terapiju sa steroidima (18). Upalne promjene su nađene i u bioptatima živaca djece s CMT 1A. Kod određenog broja bolesnika s CMT nađena su anti GM1 antitijela. Osim toga ekspresija glavnog histokompatibilnog kompleksa klase II (MHC) uočena je u biopsiji perifernih živaca bolesnika s CMT. Ekspresija MHC receptora je izražena u DMD i drugih distrofija. Njihova prisutnost nije razjašnjena. MHC klasa II je produkt imunološkog odgovora gena i kritično je uključena u prepoznavanje antigena pomoću T stanica.

T stanice stimuliraju distrofični proces kod distrofinopatija uključujući i perforinima posredovanu apoptozu. Proksimalna spinalna mišićna atrofija je recesivno nasljedna bolest donjeg motoneurona. SMN mutacija poduciraju propoptotičke oblike SMN koji doprinose neuronalnoj smrti u SMA. Apoptotički neuroni su registrirani u leđnoj moždini

bolesnika sa SMA različitim metodama. Osim toga i anti GM1 i anti Ach antitijela su prisutna u serumu bolesnika sa SMA (19). Denervacija izaziva apoptotičku smrt Schwanovih stanica. Nedavno je bilo pokazano da su upalni medijatori sposobni inhibirati diferencijaciju Schwanovih stanica i sintezu mijelina.

Funkcionalno značenje MHC klase II, mononuklearnih infiltrata ili incidencija antiGM1 antitijela je nepoznata i nerazjašnjena u patogenezi NMB. Pozitivan terapijski odgovor na steroide induciraju pitanje da li imunološki sustav sudjeluje ili doprinosi patogenezi ili kliničkoj manifestaciji odnosno progresiji nasljednih NMB. Uloga nekroze i apoptoze kao okidačkog mehanizma u imunološkom odgovoru u NMB treba biti evaluirana. Eksperimentalna istraživanja pokazuju da se peptidi određeni komplementarnom DNK i RNK vezuju jedan za drugog sa visokom specifičnošću i efikasnošću. Nedavno je pokazano da in vitro stimulacija humanih limfocita može dovesti do nestanka različitih kromosomskih aberacija rezultirajući u normalizaciji staničnih nalaza i redukciji apoptoze. Razumijevanje raznolikosti smrti živčanih stanica je važno zbog stvaranja efikasne zaštite živčanog sustava.

*Zahvaljujem se Dr. sc. Alenki Gagro na komentarima i korisnim sugestijama.*

### LITERATURA

1. Lhom D, Hommer B. Specificity and degeneracy: T cell receptors in CNS autoimmunity. *Molecular Immunol.* 2004; 40: 1057-61.
2. Aguzzi Adriano. The immune component of brain disease. The surprising renaissance of neuroimmunology. *Curr Opin Immunology* 2004; 16: 584-6.
3. Zhou D, Hemmer B. Specificity and degeneracy: T cell recognition in CNS autoimmunity. *Molecular immunology* 2004. 40: 1057-61.
4. Pirko I, Kuntz NL, Patterson M, Keegan BM, Weinshenker BG, Rodriguez M. Contrasting effects of INFbeta and IVIG in children with central and peripheral demyelination. *Neurology* 2003; 60: 1697-9.
5. Yuki N. Pathogenesis of axonal Guillain-Barre syndrome hypothesis. *Muscle Nerve* 1994; 17: 680-2.
6. Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, Hemmer B, Willison HJ, Hatnug HP. Advances in under-

standing and treatment of immune mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004; 30: 131-56

7. Chan YC, Wilder-Smith E, Chee MW. Acute ophthalmoplegia with pupillary areflexia associated with anti GQ1b antibody. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 658-60.
8. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulins in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence based indications and safety profile. *Pharmacology & Therapeutics* 2004; 102: 177-93.
9. Paolini S, Ciappetta P, Piattella MC, Domenicucci M. Henoch-Schonlein syndrome (HSS) and cerebellar hemorrhage: report of an adolescent case and literature review. *Surg Neurol* 2003; 60: 339-42.
10. Katzav A, Chapman J, Shoenfeld Y. CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 903-7.
11. Neuhaus O, Hartung HP. Neurological aspects of systemic rheumatological disorders. *Z Rheumatol* 2004; 63: 104-12.
12. Yuki N, Tagawa Y, Handa S. Autoantibodies to peripheral nerve glycosphingolipids SPG, SLPG and in GBS and CIDP. *J Neuroimmunol* 1996; 70: 1-6.
13. Younger DS. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 317-36.
14. Samuels MA. Inflammation and neurological disease. *Current Opin Neurol* 2004; 17: 307-9.
15. Granata T, Fusco L, Gobbi G i sur. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2003; 61: 1807-10.
16. Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 616-22.
17. Kahlon KS, Brown C, Cooper LJ, Raubitschek A, Forman SJ, Jensen MC. Specific recognition and killing of glioblastoma multiforme by interleukin 13 zetakine redirected cytotoxic T cells. *Cancer Res* 2004; 64: 9160-6.
18. Cronfalonieri P, Oliva I, Andretta F I sur. Muscle inflammation and MHC class I up regulation in muscular dystrophy with lack of dysferlin an immunopathological study. *J Neuroimmunol* 2003; 142: 130-6.
19. Martini R, Toyka KV. Immune mediated components of hereditary demyelinating neuropathies: lessons from animal models and patients. *Lancet Neurol* 2004; 38: 457-65.
20. Kato Z, Funato M, Ori KE, Saito K, Kondo N. Spinal muscular atrophy type 1 with anti acetylcholine receptor antibody. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 293-4.

## Summary

### IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF SOME CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS

N. Barišić

*The concept of neuroimmunology has been very often identified with investigations of multiple sclerosis pathogenesis. Pathomechanisms of degeneration and molecular mimicry could only partially explain autoimmune disorders development of central and peripheral nervous systems after viral or bacterial infection. Although microbial antigen crossreactivity may explain immunological response, probably some other pathogenic mechanisms exist. CD8+T cells probably initiate immunological response. Formation of immunologically stable synapsis is the result of T- cell receptor binding with high affinity ligands. Etiopathogenesis of multiple sclerosis, acute and chronic demyelinating polyneuropathy, myasthenia gravis and polymyositis is based on immunological response and specific auto antibody action to different central and peripheral nervous systems antigens. Immunologic processes and immunologic response is involved as primary or secondary pathogenic mechanism in inherited neurologic disorders of central and peripheral nervous system.*

Descriptors: NEUROIMMUNOLOGY, MOLECULAR MIMICRY, MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS, GULLAIN-BARRE SYNDROME, MYASTHENIA GRAVIS, POLYMYOSITIS, VASCULITIS