

AUTOIMUNITNÉ MECHANIZMY V PATOGENÉZE NEUROLOGICKÝCH PARANEOPLASTICKÝCH OCHORENÍ

PELIKÁN F., TIMOVÁ S.

AUTOIMMUNITY MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF NEUROLOGICAL PARANEOPLASTIC DISEASES

Neurologic paraneoplastic syndromes (NPS) are disorders of the nervous system that are associated with the presence of malignant tumors. They are also known as the remote effects of cancer. There is mounting circumstantial evidence supporting the autoimmune origin of NPS. In NPS patients, paraneoplastic autoantibodies have been identified which react with the same or similar antigenic epitopes in tumor cells and neurons. However, except for the Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) it remains still unproven as to whether the autoantibodies are pathogenic or merely represent an epiphenomenon to the actual disease process, since the antigens identified by the paraneoplastic autoantibodies are primarily intracellular as to their location. Few data are available regarding the role of cell-mediated cytotoxicity and antigen dependent T-cell cytotoxicity. Further studies will be necessary to elucidate the role of autoimmunity in the production of paraneoplastic neurologic disorders. (Tab. 2, Ref. 6.)

Key words: neurologic paraneoplastic syndrome, autoimmunity, tumor antigens, autoantibody, T-cell.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 335–338

Pod pojmom paraneoplastické syndrómy rozumieme klinické prejavy vyvolané nepriamymi účinkami nádorových ochorení, ktoré môžu postihovať rôzne orgány, či systémy. Manifestujú sa niekoľko mesiacov až rokov pred zistením malignity, alebo sa objavujú súčasne či následne a ich stupeň môže byť odrazom progresie malígneho procesu (Agarwala, 1996). Odstránenie nádora alebo jeho chemoterapia, resp. imunoterapia vedú niekedy k zmierneniu intenzity, zriedkavejšie k vymiznutiu paraneoplas-

tických prejavov (Graus a Delattre, 1995). Paraneoplastické syndrómy postihujú kožu, spojivo, svaly, endokrinný a nervový systém (Agarwala, 1996). Neurologické paraneoplastické syndrómy (NPS) sa najčastejšie vyskytujú pri karcinóme pľúc (najmä malobunkového typu), pri karcinóme prsníka, vaječníka, prostaty, Hodgkinovej chorobe a zhubnom tymóme (Grisold, 1995). Výskyt NPS je vo veľkých sériách chorých s malígnym ochorením približne 1 % (Grisold, 1995). Postihujú rôzne úrovne nervového systému a ich prehľad je v tabuľke 1. Jednotlivé syndrómy sa môžu vzájomne kombinovať a vytvárať veľmi pestrý klinický obraz (Grisold, 1995). Predpokladá sa, že NPS sú vyvolané autoimunitným procesom.

Kľúčové slová: neurologické paraneoplastické syndrómy, autoimunita, nádorové antigény, autoprotilátky.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 6, s. 335–338

Nádorové bunky exprimujú antigény nachádzajúce sa normálne v nervovom systéme. Ich rozpoznanie spúšťa autoimunitnú odpoveď proti nádorovým antigénom a skríženou reakciou aj proti rovnakým, či veľmi podobným antigénom v nervovom systéme (Anderson, 1995; Graus a Delattre, 1995; Jaekle, 1995). Autoimunitná hypotéza sa opiera o dnes už historický nález Wilkinsona

Neurologické oddelenie Nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici a Oddelenie klinickej imunológie Nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici

Department of Neurology, Hospital F.D. Roosevelt, Banská Bystrica, and Department of Clinical Immunology, Hospital F.D. Roosevelt, Banská Bystrica

Address for correspondence: F. Pelikán, MD, PhD, Neurologické oddelenie NsP F.D.Roosevelta, 975 17 Banská Bystrica, Slovakia.
Phone: +421.730 397

Tab. 1. Neurologické paraneoplastické syndrómy (čiastočne modif. podľa Grisolda, 1995).

I. Postihnutie CNS a sietnice
a) encefalomyelitída
prevaha, ev. kombinácia lokalizovaných lézií (limbická, bulbárna, cereberálna encefalitída, myelitída)
b) vizuálna dysfunkcia (retinopatia)
opsoklonus/myoklonus
„Stiff person“ syndróm
II. Nervosvalové ochorenia
a) subakútna senzoričná neuronopatia (ganglioradiculitis)
motoricko-senzitívna polyneuropatia
senzitívna polyneuropatia
autonómna neuropatia
akútna imunitná demyelinizujúca polyneuropatia (Guillainov—Barrého syndróm)
chronická imunitná demyelinizujúca polyneuropatia
motorická polyneuropatia
neuropatia pri vaskulitíde, mononeuritis multiplex
senzitívna perineuritis
b) dermatomyozitída, polymyozitída
nekrotizujúca myopatia
kachektická neuromyopatia
endokrinné myopatie (pri ektoptickej produkcii hormónov)
c) myasthenia gravis
Lambertov-Eatonov myastenický syndróm
neuromyotónia
d) choroby motoneurónu

Tab. 1. Neurologic paraneoplastic syndromes (partially modified according to Grisold, 1995).

I. Infliction of CNS and retina
a) encephalomyelitis
predominance or combination of localized lesions (limbic, bulbar, cerebellar, encephalitis, myelitis)
b) visual dysfunction (retinopathy)
opsoclonus/myoclonus
"Stiff person" syndrome
II. Neuromuscular diseases
a) subacute sensory neuronopathy (ganglioradiculitis)
motor-sensitive polyneuropathy
sensitive polyneuropathy
autonomous neuropathy
acute immunity demyelinating polyneuropathy (Guillain-Barré syndrome)
chronic immunity demyelinating polyneuropathy
motoric polyneuropathy
neuropathy in vasculitis, mononeuritis multiplex
sensitive perineuritis
b) dermatomyositis, polymyositis
necrotizing myopathy
cachectic neuromyopathy
endocrine myopathies (by ectopic hormone production)
c) myasthenia gravis
Lambert-Eaton myasthenic syndrome
neuromyotony
d) diseases of motoneuron

z roku 1964 (cit. podľa Jaeckle, 1995), ktorý zistil imunofluorescenčnou technikou protilátky proti neurónom pri karcinomatóznej neuromyopatii, ďalej o nálezy lymfocytových infiltrátov v cieľových tkanivách, o výskyt vyšších titrov špecifických protilátok reagujúcich s niektorým spoločným antigénom v nervovom tkanive a v nádore a o prítomnosť intratekálnej syntézy antineurónových protilátok (Anderson, 1995; Graus a Delattre, 1995; Jaeckle, 1995). Autoimunitná hypotéza sa doteraz jednoznačne dokázala len u pacientov s Lambertovým—Eatonovým myastenickým syndrómom (LEMS). Pri ostatných NPS zostáva úloha protilátok v patogenéze zatiaľ nejasná (Anderson, 1995). Pri LEMS sa zistili protilátky reagujúce v presynaptickej časti nervosvalového spojenia a v cholinergických vegetatívnych vláknach s antigénom napäťovo závislého kalciového kanála (VGCC), čo dokumentovali roku 1991 Leys a spol. (cit. podľa Jaeckle, 1995).

LEMS sa najčastejšie vyskytuje u mužov s malobunkovým typom karcinómu pľúc (MBCP), ktorý obsahuje antigén VGCC. Klinicky sa manifestuje únavovým syndrómom s prechodným zlepšením po opakovanej svalovej kontrakcii, čo dokumentuje aj elektromyografický obraz. Emg preukazuje facilitáciu potenciálu motorickej odpovede v svale po vysokofrekvenčnej stimulácii príslušného periférneho nervu v dôsledku zlepšenia množstva uvoľňovaných kvánt acetylcholínu z presynaptického úseku. Tento elektrofyziologický nález je veľmi charakteristický a u mužov, najmä silných fajčiarov, vedie k pátraniu po rakovine pľúc, ktorú sa však, bohužiaľ, často počas života nepodarí odhalíť. Asi u 50 % pacientov s LEMS sú tiež príznaky autonómnej neuropatie (Agarwala, 1996), ako napríklad suchosť v ústach, impotencia, vegetatívna instabilita.

Na základe imunofluorescenčných techník a metódy Western blotting sa pri jednotlivých protilátkach identifikovali príslušné antigény a s použitím metód molekulárnej genetiky aj niektoré gény exprimujúce jednotlivé typy antigénov (Anderson, 1995; Dalmau a Posner, 1994). Terminológia protilátok pri NPS je stále ešte predmetom diskusie. Tabuľka 2 uvádza ich názvy, výskyt vo vzťahu ku klinickým jednotkám a druhu malignity a ďalšie charakteristiky. Antineurónové protilátky sa prakticky nevyskytujú u zdravých osôb. Niekedy sa vyskytujú u chorých s malignitou bez prejavov NPS a ich vyšší titer môže klesnúť po odstránení nádora a po chemoterapii (Jaeckle, 1995).

NPS majú zvyčajne subakútny progresívny priebeh, len v ojedinelých prípadoch sa spontánne zlepšili, napr. u detí s neuroblastómom, so syndrómom opsoklonus/myoklonus, pri niektorých motorickosenzitívnych neuropatiách, alebo sa klinický nález stabilizoval (Anderson, 1995; Graus a Delattre, 1995).

U väčšiny chorých s NPS by bolo optimálnou liečbou efektívne ovplyvnenie základného malígneho procesu, ktorým sa môže eliminovať zdroj imunitnej odpovede (antigén). Tu však narážame na niekoľko problémov, ktoré vysvetľujú neúspechy liečby väčšiny NPS:

1. súčasné možnosti účinne ovplyvniť či vyliečiť malígnu proces komplexnou onkologickou liečbou majú svoje limity,

2. NPS sa často objavujú niekoľko mesiacov až rokov predtým, ako sa diagnostikuje malignita a poškodenie nervových štruktúr je už v ireverzibilnom štádiu,

3. u časti prípadov sa NPS manifestujú až po diagnostikovaní nádorového procesu a napriek protinádorovej liečbe, liečbe korti-

Tab. 2. Neurologické paraneoplastické syndrómy spojené s výskytom protilátok (kombinované podľa Andersona, 1995, a Dalmaua, 1994).

Protilátka	Symptomatológia	Malignita	Imunohistochemia	Western blot	Antigén
Anti-Hu (Anna 1)	encefalomyelitída SSN autonómna neuropatia	MBCP neuroblastóm prostata rhabdosarkóm	jadrá neurónov CNS a PNS sietnica adenohypofýza	35-40 HuC/pIE21 Hel-N1	HuD
Anti-Yo (APCA)	Degenerácia mozočka	prsník vaječník, vajcovod adenokarcinóm pľúc, Hodgkin ch.	cytoplazma Purkyňových bu- niiek 52	34 62 58 PCD 17	CDR 34 CDR62,CDR3 CZF
Anti-Ri (Anna 2)	Opsoklonus myoklonus ataxia	prsník vajcovod MBCP	jadrá neurónov CNS, sietnica	55 80	Nova
Anti-128	"Stiff person sy"	prsník	synapsia v CNS	128	neznámy
Anti-CAR	Vizuálna dysfunk- cia (retinopatia)	MBCP sietnice	fotoreceptory	23	Recoverin
Anti-VGCC	LEMS MBCP zakončenie motoneurónov	presynaptické	-	VGCC	

Vysvetlivky: Anna - antineurónové nukleárne protilátky, APCA - protilátky proti cytoplazme Purkyňových buniek, CAR - retinopatia asociovaná s karcinómom, VGCC - napätovo závislé kalciové kanály, SSN - subakútna senzorová neuronopatia, MBCP - malobunkový karcinóm pľúc, LEMS - Lambertov-Eatonov myastenický syndróm, CNS - centrálny nervový systém, PNS - periférny nervový systém

Tab. 2. Neurologic paraneoplastic syndromes associated with antibodies (combined after Anderson, 1995, and Dalmau, 1994).

Antibody	Symptomatology	Malignity	Immunohistochemistry	Western blot	Antigen
Anti-Hu (Anna 1) SSN	encephalomyelitis neuroblastoma autonomous neuropathy	MBCP CNS and PNS prostate rhabdosarcoma	neurone nuclei HuC/pIE21 retina adenohypophysis	35-40 Hel-N1	HuD
Anti-Yo (APCA)	Cerebellar degeneration adenocarcinoma of the lungs, Hodgkin d.	breast ovaries,oviduct	cytoplasm of Purkinje cells 58 52	34 62 CZF PCD 17	CDR 34 CDR62,CDR3
Anti-Ri (Anna 2)	Opsoclonus myoclonus ataxia	breast oviduct MBCP	neurone nuclei CNS, retina	55 80	Nova
Anti-128	"Stiff person sy"	breast	CNS synapses	128	unknown
Anti-CAR	Visual dysfunction (retinopathy)	MBCP photoreceptors	retinal	23	Recoverin
Anti-VGCC	LEMS motoneurone endings	MBCP	presynaptic	-	VGCC

Legend: Anna - antineurone nuclear antibodies, APCA - antibodies against Purkinje cells' cytoplasm, CAR - retinopathy associated with carcinoma, VGCC - voltage-dependent calcium canals, SSN - subacute sensory neuropathy, MBCP - small-cell pulmonary carcinoma, LEMS - Lambert-Eaton myasthenic syndrome, CNS - central nervous system, PNS - peripheral nervous system

kosteroidmi, plazmaferézou či IVIG, klinický obraz progreduje ďalej (Graus a Delattre, 1995). Len pri LEMS, chronickej imunitnej demyelinizujúcej polyneuropatii, mononeuritis multiplex a syndróme opsoklonus/myoklonus, kde sa nepredpokladajú výraznejšie ireverzibilné poškodenia, sa zaznamenali úspechy protinádorovej

liečby v kombinácii s plazmaferézou a imunosupresívnou terapiou (Graus a Delattre, 1995). Dobrý liečebný efekt IVIG u 14 pacientov so subakútnou senzorickou neuropatiou sa vysvetľoval neprítomnosťou intratekálnej syntézy protilátok anti-Hu (Graus a Delattre, 1995).

Súčasnú liečebnú postupu imunomodulácie pri NPS si vyžadujú ďalšie prehodnocovanie na väčších súboroch pacientov, pretože doterajšie skúsenosti sú založené na izolovaných kazuistikách alebo retrospektívnych štúdiách malých sérií, čo vyplýva z nízkej incidencie NPS (Graus a Delattre, 1995).

V patogenetických úvahách sa všeobecne akceptuje nádorom indukovaná autoimunita, ktorá postihuje rozpoznanie exprimovateľného endogénneho alebo „mutovaného“ antigénu T-lymfocytami. Antigénové mimikry so zhodnými epitopmi pre nádorové a normálne cieľové tkanivo dávajú vznik T-lymfocytom, ktoré sa zúčastňujú na autodeštruktívnom procese. Nádorové antigény sú schopné aktivovať pamäťové T-bunky, ktoré boli pôvodne exponované malým dávkam „onkofetálnych,“ antigénov, ale počas zrenia v týmuse unikli z indukcie tolerancie a dostali sa na perifériu. Paraneoplastické protilátky, ktoré vznikli antigénovou stimuláciou nádorom, sa musia dostať do nervového systému. Experimenty u zvierat ukázali, že protilátky injikované do peritónia sa môžu pri intaktnej krvno-mozgovej bariére dostať k motoneurónom miechy, mozgového kmeňa a do Purkyňových buniek retrográdnym axoplazmatickým transportom (Jaekle, 1995). U chorých s NPS sa zistila aj tvorba protilátok IgG anti-Hu a anti-Yo lokálne v CNS pri analýze likvoru. Plazmaferéza síce zníži hladinu sérových paraneoplastických protilátok, ale nemá vplyv na ich koncentráciu v likvore. U pacientov so združeným výskytom LEMS a cerebelárnej degenerácie sa po plazmaferézach zlepšil nervosvalový prenos, ale neovplyvnil sa progresívny priebeh postihnutia mozočka (Jaekle, 1995).

V experimente imunizácia zvierat rekombinantným antigénom vyvolá tvorbu protilátok anti-Hu alebo anti-Yo, ale nie je manifestné postihnutie nervového systému (Graus a Delattre, 1995).

Zápalové infiltráty pacientov s protilátkami anti-Hu a paraneoplastickou encefalomyelitídou sú v perivaskulárnych priestoroch tvorené T-lymfocytmi CD4⁺ a B-lymfocytmi CD19⁺, kým infiltráty v parenchyme sú tvorené T-lymfocytmi CD8⁺ (Jaekle, 1995). Histochemicky majú tieto T-lymfocyty CD8⁺ skôr charakter cytotoxický ako supresorový (Graus a Delattre, 1995).

Zatiaľ sa predpokladá, že v patogenéze NPS sám výskyt protilátok nemôže vyvolať poškodenie nervového tkaniva (Anderson, 1995). Obvykle protilátky, ktoré majú patogenetický význam vo vzniku ochorení autoimunitného typu, sú namierené proti povrchovým štruktúram, ako sú iónové kanály, synaptické membrány alebo receptory hormónov. Paraneoplastické antigény sú však lokalizované v jadre alebo cytoplazme neurónov a na to, aby sa stali patogénnymi protilátkami k intracelulárnym antigénom, je potrebné:

- a) aby antigén migroval k povrchu bunky,
- b) alebo bol uvoľnený z bunky a naviazal sa na inú molekulu, resp. receptor inej bunky,
- c) aby antigén vo vnútri bunky zdieľal epitop s nepříbuzným antigénom v bunkovej membráne (Jaekle, 1995). Zatiaľ sa nepodarilo vytvoriť model ochorenia CNS paraneoplastického typu pasívnym prenosom paraneoplastickej protilátky.

Všetky ďalšie úvahy o podrobnejších mechanizmoch na úrovni buniek sprostredkovanej cytotoxicky, či protilátkovo závislej T-bunkovej toxicity sú len špekulatívneho typu (Jaekle, 1995). Je možné, že pri paraneoplastickom postihnutí nervového systému intracelulárna väzba protilátky vyvolá funkčnú neurónovú poruchu bez cytolýzy, alebo sa protilátky naviažu na kľúčové bielkoviny a interferencia s bunkovým metabolizmom vedie k apoptóze neurónov.

Podobne je možné, že cytotoxický účinok je sprostredkovaný T-bunkami alebo z nádora uvoľňovanými neurotoxickými látkami, ktoré zatiaľ neboli identifikované, a že protilátky sú len vedľajším produktom v reakcii na uvoľnené antigény pri cytolýze. V tomto prípade tvorba protilátok perivaskulárnymi B-bunkami je indukovaná vplyvom T-lymfocytov, najmä špecifických pamäťových T-lymfocytov, ktoré rozpoznávajú paraneoplastické antigény a sú schopné prejsť hematoencefalickou bariérou. Protilátky sa môžu k cieľovým neurónom dostávať cez extracelulárnu a likvorovú tekutinu a odtiaľ retrográdnym transportom cez axón alebo endocytózou do tela neurónu.

Predpokladá sa tiež, že bunky prezentujúce antigén v CNS (mikroglia a astrocyty) môžu prilákať systémové lymfocyty T a B cestou uvoľnenia cytokínov, inhibítorov proteáz a adhezívnych molekúl. Uvoľnenie cytokínov s následnou imunologickou kaskádou, pri ktorej majú úlohu voľné radikály, lyzozómové enzýmy a metabolity kyseliny arachidónovej, sú zodpovedné za konečnú deštrukciu neurónov.

Bude preto potrebné pokračovať v ďalších štúdiách, ktoré by mali priniesť definitívne objasnenie úlohy autoimunity a patogenézy NPS.

Literatúra

- Agarwala S.S.:** Paraneoplastic syndromes. *Med. Clin. N. Amer.*, 80, 1996, č. 1, s. 173–184.
- Anderson N.E.:** The immunobiology and clinical features of paraneoplastic syndromes. *Curr. Opin. Neurol.*, 8, 1995, č. 6, s. 424–426.
- Dalmau J., Posner J.B.:** Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri): The case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. *Neurology*, 44, 1994, č. 12, s. 2241–2246.
- Graus F., Delattre J.Y.:** Immune modulation of paraneoplastic neurologic disorders. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 97, 1995, č. 1, s. 112–116.
- Grisold W., Drlicek M., Casati B., Setinek U., Wondrusch E.:** Paraneoplastische neurologische Syndrome. Klassifikation und Diagnostik. *Nervenarzt*, 66, 1995, č. 10, s. 736–744.
- Jaekle K.A.:** Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of paraneoplastic nervous system disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 97, 1995, č. 1, s. 82–88.

Do redakcie došlo 22.10.1996.