



## Choroby neurologiczne o podłożu immunologicznym

*The immune-mediated diseases of the nervous system*

ANNA CZŁONKOWSKA, GRAŻYNA GROMADZKA

Z: II Kliniki Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii  
oraz z Katedry Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Akademii Medycznej w Warszawie

**STRESZCZENIE.** *Cel:* Praca stanowi przegląd chorób układu nerwowego, których wystąpienie i przebieg są związane z procesami immunologicznymi. *Poglądy:* Przez długi czas ośrodkowy układ nerwowy (OUN) był uważany za immunologicznie pasywny. Wśród przyczyn immunologicznej pasywności OUN wymieniano: obecność bariery krew-mózg (BKM), brak drenażu limfatycznego, brak komórek dendrytycznych zdolnych do prezentacji antygeny, niską ekspresję antygenów głównego układu zgodności tkankowej (MHC), krótki czas przeżycia komórek układu odpornościowego, które przedostają się do OUN. Jednakże zgromadzono dowody sugerujące, że stan immunologicznej pasywności OUN nie jest absolutny: a) możliwa jest dyfuzja płynu śródmiąższowego z mózgu do węzłów chłonnych i krążenia obwodowego, b) aktywowane limfocyty T i B mogą przekraczać przez BKM, c) rozpuszczalne cząsteczki immunomodulacyjne (przeciwciała, cytokiny) mogą przedostawać się do OUN, d) w odpowiedzi na różne bodźce dochodzi do wzrostu ekspresji antygenów MHC klasy I i II na komórkach mikrogleju i astrocytach, e) komórki OUN są zdolne do produkcji cytokin. *Wnioski:* Istnieje coraz więcej danych potwierdzających rolę odpowiedzi immunologicznej w patogenezie i przebiegu klinicznym wielu stanów patologicznych układu nerwowego m.in.: polineuropatii, chorób demielinizacyjnych, chorób nerwowo-mięśniowych, zespołów paraneoplastycznych.

**SUMMARY.** *Aim:* The article presents a review of immune-mediated diseases of the nervous system. *Review:* For a long time the central nervous system (CNS) has been thought to be immunologically passive. Among potential reasons of the CNS immune passivity the following have been listed: the presence of the blood-brain barrier (BBB), lack of lymphatic drainage, absence of dendritic cells capable of antigen presentation, low expression of antigens of the major histocompatibility complex (MHC), and short lifetime of immune cells entering the CNS. However, many data suggest that the state of the CNS immune passivity is not absolute: a) diffusion of intraparenchymatous fluid from the brain into lymphatic nodules and peripheral blood is possible, b) activated T and B cells are capable of crossing the BBB, c) immune-modulating molecules (antibodies, cytokines) can get into the CNS, d) in response to a variety of stimuli microglial and astroglial cells express MHC class I and II molecules, e) the CNS cells are capable of cytokine secretion. *Conclusions:* There is an increasing body of evidence confirming the role of immune response in the pathogenesis and course of many pathological conditions of the nervous system, including polyneuropathies, demyelinating syndromes, neuromuscular disorders, paraneoplastic syndromes.

**Słowa kluczowe:** układ nerwowy / układ immunologiczny

**Key words:** nervous system / immune system

Przez długi czas układ nerwowy był uważany za immunologicznie pasywny [1, 2, 3, 4, 5]. Pierwszym przesłaniem sugerującym brak reaktywności immunologicznej w mózgu była obserwacja Medawara (1948) dotycząca długiego utrzymywania się allograficz-

nego przeszczepu skóry do mózgu. Potwierdzeniem hipotezy o pasywności immunologicznej mózgu są obserwacje występowania przetrwałych zakażeń wirusowych oraz szybkiego i złośliwego rozrostu nowotworów w mózgu.

Początkowo uważano, że stan immunologicznej pasywności wynika z deficytu reaktywności immunologicznej w mózgu. Obecnie wiadomo, że pasywność immunologiczna mózgu jest wynikiem procesów biernych i aktywnych. Istnieje wiele czynników, które przyczyniają się do ograniczania odpowiedzi immunologicznej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) m.in.:

1. Obecność bariery krew–mózg złożonej z niezwykle ciasno ułożonych komórek śródbłonna w obrębie wewnętrznej ściany naczyń krwionośnych w mózgu oraz z astrocytów; niska ekspresja cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna,
2. Brak rozwiniętego drenażu limfatycznego,
3. Brak komórek dendrytycznych zdolnych do prezentacji antygenów,
4. Niska ekspresja antygenów głównego układu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex*; MHC) na komórkach OUN,
5. Krótki czas przeżycia komórek immunologicznych, które giną na drodze apoptozy. Udowodniono, że 30–45% limfocytów T, które przedostają się do OUN, ginie przez apoptozę, prawdopodobnie przez ścieżkę *Fas-Fas ligand* lub ścieżkę zależną od aktywacji receptora TNF RI (*tumor necrosis factor receptor I*; receptor-I dla czynnika martwicy nowotworu). Tak więc podtrzymanie procesu zapalnego w OUN wymaga stałego napływu komórek T do mózgu. Mechanizm niszczenia limfocytów B i makrofagów pozostaje nieznanym.

Jednakże istnieje coraz więcej danych potwierdzających rolę układu immunologicznego w patogenezie wielu stanów patologicznych układu nerwowego m.in. chorób nerwowo-mięśniowych, chorób demielinizacyjnych, udaru mózgu, choroby Alzheimera, Parkinsona, chorób prionowych, niektórych postaci padaczki.

Stan immunologicznej pasywności OUN nie jest absolutny:

1. Możliwa jest dyfuzja płynu śródmiąższowego z mózgu do węzłów chłonnych i krążenia obwodowego poprzez płyn

mózgowo-rdzeniowy (PMR) lub przez obszary mózgu pozbawione bariery krew–mózg (obszary okołokomorowe) Stąd możliwa jest antygenowo-specyficzna odpowiedź na antygeny OUN,

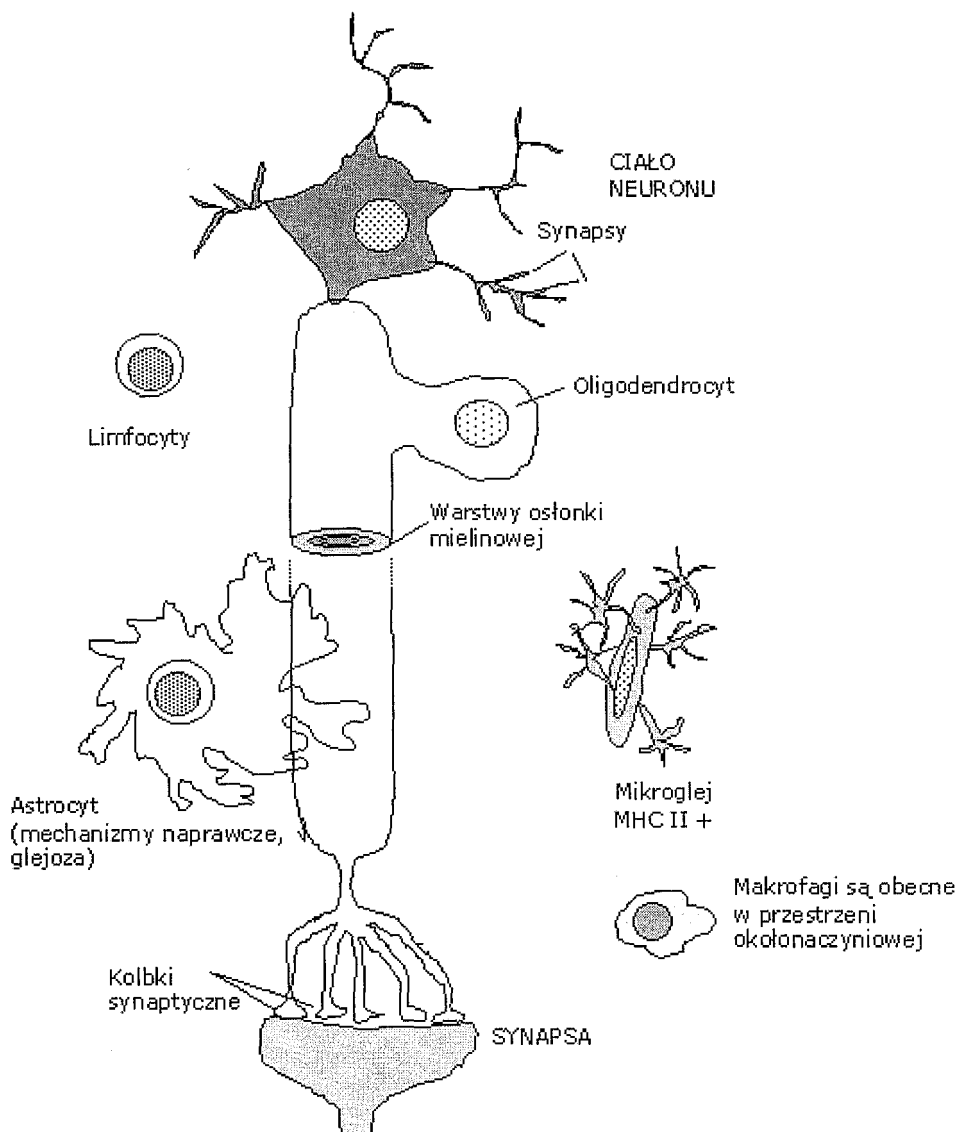
2. Granulocyty, monocyty i limfocyty B mogą przekraczać jedynie przez uszkodzoną BKM. Jednakże BKM nie stanowi bariery dla aktywowanych limfocytów T, niezależnie od ich specyficzności antygenowej,
3. Również rozpuszczalne cząsteczki immunomodulacyjne, jak przeciwciała czy cytokiny, mogą wchodzić do OUN w specyficznych regionach, jak narząd naczyń blaszki krańcowej, czy wyniosłość pośrodkowa,
4. W odpowiedzi na niektóre stany patologiczne (np. zakażenia wirusowe, uraz, niedokrwienie, proces degeneracyjny) dochodzi do wzrostu ekspresji antygenów MHC klasy I i II na komórkach glejowych, a pod wpływem nasilonego procesu zapalnego także na astrocytach. Podczas reakcji autoimmunologicznej, lokalna produkcja chemokin może powodować wzrost ekspresji cząsteczek MHC i/lub cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna, w ten sposób regulując napływ komórek krwi obwodowej do układu nerwowego,
5. Komórki mikrogleju, a także astrocyty i neurony zdolne są do produkcji cytokin,
6. Istnieje ścisła komunikacja pomiędzy układem nerwowym i odpornościowym. Substancje takie jak neuroprzekazniki i neuropeptydy wpływają na czynność komórek immunologicznych. Mediatorzy reakcji immunologicznych (np. cytokiny) modulują czynność układu nerwowego.

#### **MECHANIZMY REGULACYJNE I EFEKTOROWE W ZABURZENIACH NEUROLOGICZNYCH O ETIOLOGII IMMUNOLOGICZNEJ [2, 4, 5]**

Patologiczną cechą, obserwowaną często w zaburzeniach układu nerwowego, przebiegających z udziałem układu odpornościo-

wego, jest obecność nacieków zapalnych powodujących uszkodzenie komórek docelowych i prowadzących do zaburzeń funkcjonalnych. Nacieki zapalne zwykle zawierają

autoreaktywne limfocyty T i B oraz patogennicne, niespecyficzne antygenowo, komórki jednojądrzaste. Obecnie uważa się, że antygenowo-specyficzne limfocyty T zapewniają



Aksony są otoczone osłonką mielinową produkowaną przez oligodendrocyty. Komórki mikrogleju wywodzą się z linii komórek monocytarno-makrofagalnych, wykazują ekspresję antygenów MHC II i są zdolne do prezentacji antygenów. Astrocyty są komórkami pomocniczymi w układzie nerwowym, mają właściwości fagocytarne.

Rysunek 1. Elementy układu nerwowego oraz komórki układu immunologicznego (za: [4])

narządową specyficzność procesu patogenicznego i regulują recykulację w obrębie układu nerwowego niespecyficznych antygenowo limfocytów T i monocytów, które funkcjonują jako komórki efektorowe.

W populacji antygenowo-specyficznych limfocytów T dominują komórki posiadające receptor alfa/beta. Populację komórek efektorowych reprezentują aktywowane makrofagi z krążenia obwodowego, produkujące neurotoksyczne substancje (tlenek azotu, cytokiny prozapalne, metaloproteazy macierzy pozakomórkowej), limfocyty B, które produkują przeciwciała przeciwko antygenom neuronalnym oraz komórki T z receptorem gamma/delta.

Komórki T z receptorem TCR alfa/beta (*T-cell receptor alpha/beta*) wykazują właściwości cytotoksyczne w stosunku do neuronów, podczas gdy komórki T z receptorem gamma/delta mogą się przyczyniać do rekrutacji komórek efektorowych (głównie makrofagów) drogą produkcji cytokin prozapalnych lub chemokin.

Poniżej przedstawione zostaną choroby neurologiczne, których wystąpienie i przebieg w istotny sposób są związane z reaktywnością immunologiczną.

## STWARDNIENIE ROZSIANE (*SCLEROSIS MULTIPLEX, SM*)

[1, 3, 4, 5, 6]

Choroba częściej występuje u osób rasy białej. W populacji kaukaskiej częstość jest oceniana na 1/1000. U kobiet pierwsze objawy występują w wieku 20–35 r.ż., u mężczyzn w wieku 35–45 lat. Rzadko obserwowano wystąpienie choroby przed 14 i po 60 r.ż. 70–75% chorych stanowią kobiety. Fascynująca jest epidemiologia SM. Obserwuje się istotne różnice w częstości zachorowań w różnych regionach geograficznych. Fakt ten tłumaczy się różnicami temperatur wpływającymi na częstość występowania wirusa (innego czynnika?) patogenego. Badania migracji wykazały, że wpływ czynnika

patogenego na wystąpienie choroby jest istotny po 15 r.ż. Nie wiadomo, co może być czynnikiem patogenym (odra, świnka, różyczka?). Podkreśla się rolę czynnika infekcyjnego w indukowaniu zaostrzeń choroby.

Udowodniono genetyczne uwarunkowania ryzyka wystąpienia choroby. W przypadku bliźniąt dwuzygotycznych zgodność wynosi 2,5%. W przypadku bliźniąt jednozygotycznych – 26% (u 70 % osób, u których nie obserwowano SM, stwierdzano ogniska demielinizacyjne w badaniu MR (magnetic resonance)). Udowodniono związek występowania choroby z antygenami HLA DR2 oraz HLA DQB1.

## Objawy kliniczne

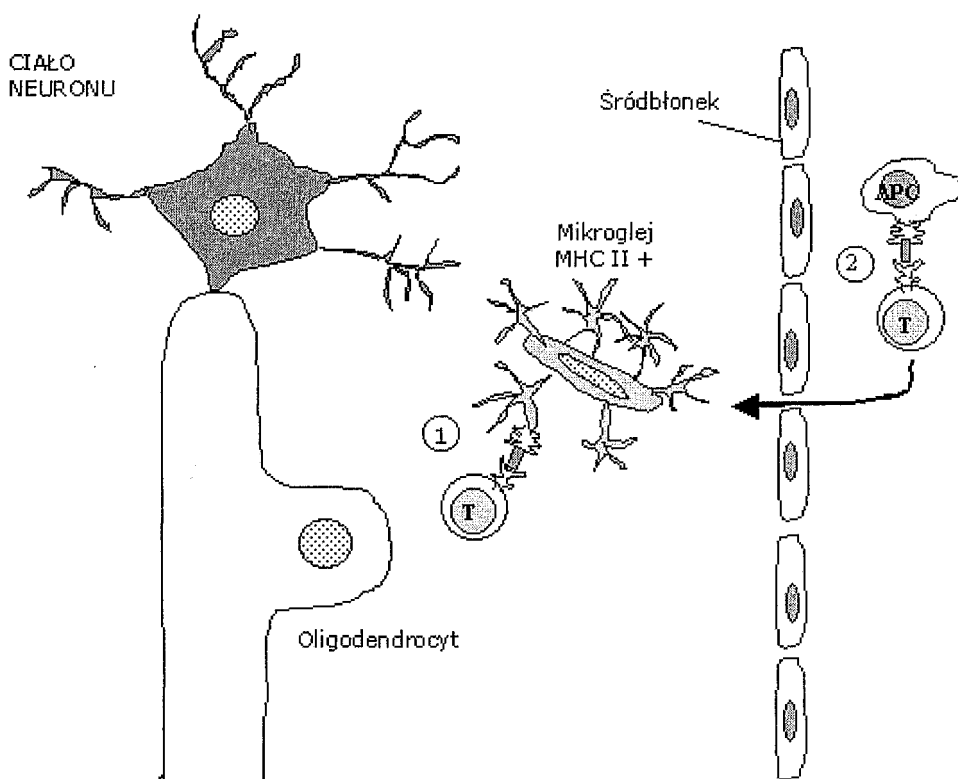
U chorych występują patologiczne zmiany w różnych obszarach mózgu. Stąd wynika różnorodność objawów. Największe nasilenie zmian obserwuje się w istocie białej okołokomorowej pnia mózgu i rdzenia kręgowego oraz w nerwach wzrokowych. Najczęściej stwierdza się: osłabienie kończyn, hiperrefleksję, zaburzenia równowagi, połowiczny niedowład czuciowy i ruchowy, zaburzenia czynności zwieracza, zaburzenia ostrości widzenia, podwójne widzenie, ataksję, zaburzenia czynności pęcherza, spastyczność, bóle i parestezje. We wczesnych okresach choroba przebiega najczęściej z okresami zaostrzeń i remisji, w okresie późniejszym obserwuje się stałe narastanie objawów.

## Immunopatologia

Oстрыm zmianom w obrębie istoty białej towarzyszy obrzęk, po czym rozwija się odczyn glejowy. Uszkodzeniu ulega głównie osłonka mielinowa i oligodendrocyty. Struktura aksonu jest dość długo względnie zachowana. W okresie późniejszym może nastąpić częściowa remielinizacja. Zmiany prowadzą do zaburzenia przewodnictwa nerwowego.

Udział mechanizmów immunologicznych w patogenezie choroby sugerują:

1. okołonaczyniowe nacieki zapalne (limfocyty T, B, komórek plazmatycznych i makrofagów) w obrębie istoty białej; w po-



Pierwszym etapem jest prezentacja antygeny limfocytom T. Antygen jest elementem peptydu wchodzącego w skład struktur OUN (prawdopodobnie antygenem jest białko zasadowe mieliny (*myelin basic protein*; MBP) lub białkowo-lipidowe białko (*proteolipid protein*; PLP) albo białkiem organizmu infekcyjnego (wykazującym podobieństwo strukturalne z białkiem mieliny). Aktywacja autoreaktywnych limfocytów T może mieć miejsce w obrębie OUN (1). Istnieje prawdopodobieństwo, że aktywowane na obwodzie autoreaktywne limfocyty T migrują do OUN (2).

Rysunek 2. Mechanizm zapoczątkowania procesu demielinizacyjnego w SM (za: [4])

czątkowym okresie rozwoju zmian prze-ważają nacieki złożone z limfocytów T CD4+, w okresie późniejszym: CD8+ i limfocytów B,

2. obecność immunoglobulin, cytokin i skład-  
dowych dopełniacza w ognisku zapalnym.

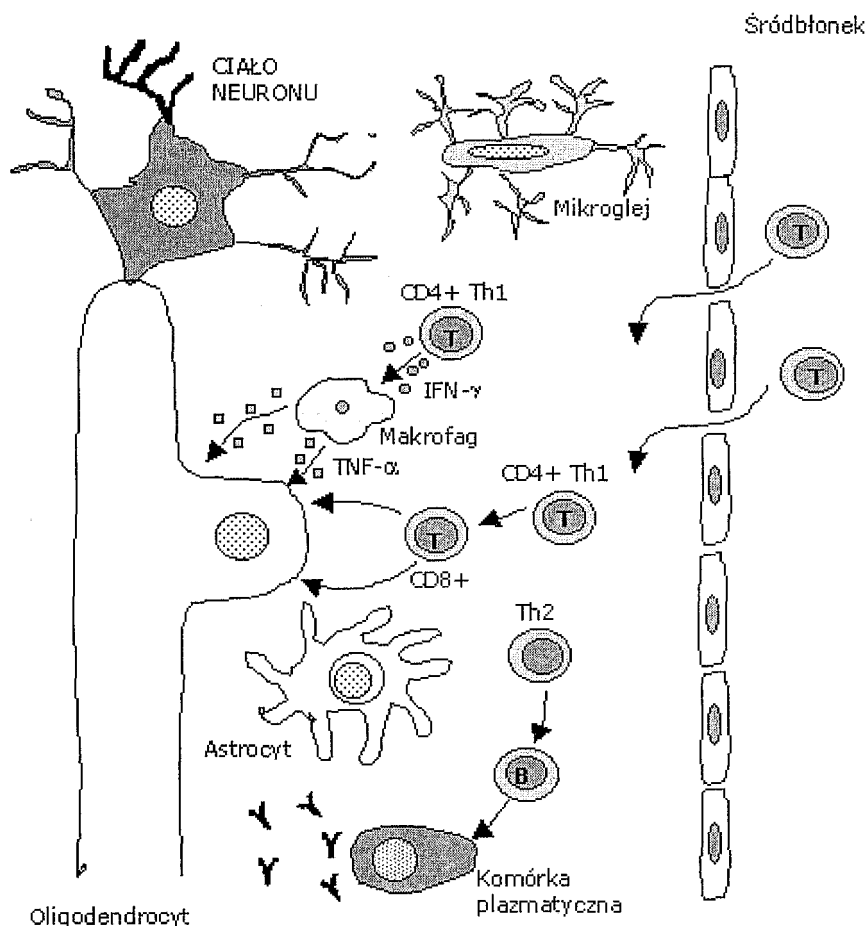
Mechanizmy zapoczątkowania i rozwoju  
zmian demielinizacyjnych w OUN z udział-  
łem procesów immunologicznych przedsta-  
wiono na rys. 2 i 3.

### Diagnostyka immunologiczna

W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się:

3. podwyższone stężenie IgG (80–90% cho-  
rych),
4. wysoki indeks IgG (>0,7 u 86–94% cho-  
rych),
5. występowanie prążków oligoklonalnych  
IgG i IgM (80–90% chorych),
6. podwyższoną pleocytozę (40% chorych;  
5–20 komórek/uł; głównie limfocyty),
7. nieznacznie podwyższone stężenie białka  
(40% chorych)

Zmiany te występują u większości cho-  
rych, ale nie są patognomiczne dla SM  
– są charakterystyczne dla wielu innych pro-  
cesów zapalnych OUN. Wyniki badań mogą



Autoreaktywne limfocyty T o fenotypie CD4+ pochodzące z krążenie obwodowego wydzielają cytokiny prozapalne, które indukują ekspresję antygenów HLA klasy II na komórkach mikrogleju, astrocytach, makrofagach i innych komórkach prezentujących antygen. Następuje wzmożony napływ limfocytów T, B i makrofagów do OUN. Dochodzi do stymulacji limfocytów T cytotoksycznych CD8+ i makrofagów. To prowadzi do uszkodzenia oligodendrocytów i mieliny bezpośrednio (cytotoksyczność) lub za pośrednictwem cytokin (TNF), proteinaz. Aktywacji w obrębie OUN ulegają także kłony limfocytów B, które produkują przeciwciała (obserwowane w postaci prążków oligoklonalnych, charakterystycznych dla SM i innych chorób zapalnych OUN). Za komórki najbardziej aktywne w procesie niszczenia mieliny uważa się makrofagi, które pochłaniają mielinę drogą endocytozy, często z udziałem interakcji między powierzchniowymi receptorami Fc i IgG przyłączonej do sfingolipidów.

Rysunek 3. Mechanizm rozwoju ogniska demielinizacyjnego (za: [4])

stanowią potwierdzenie diagnozy szczególnie w przypadkach, gdy obraz kliniczny i obraz w badaniu MR budzą wątpliwości.

W PMR i w surowicy stwierdzano zmiany w stężeniu cytokin, cząsteczek adhe-

zyjnych, zaburzenia proporcji limfocytów CD4+/CD8+, aktywację limfocytów. Zmiany te nie mają wartości diagnostycznej, jednak stanowią poparcie dla roli procesów immunologicznych w patogenezie choroby.

## Leczenie

W czasie pierwszych zaostrzeń skuteczne jest leczenie dużymi dawkami metyloprednizolonu podawanego dożylnie przez 3–7 dni. Nie wykazano wpływu leczenia steroidami na zmniejszenie liczby rzutów i opóźnienie postępu niesprawności. Nie potwierdzono efektywności cyklofosfamid w leczeniu SM. U chorych z częstymi rzutami i szybko narastającą niesprawnością stosuje się mitoksanton, cyklofosfamid, azatioprynę, metotreksat.

W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudza interferon-beta (IFN-beta) (obecnie dostępne są 3 preparaty: Avones, Rebif, Betaferon) i octan glatirameru (kopolimer 1). IFN-beta może wpływać na przebieg choroby poprzez modulację przebiegu reakcji immunologicznej. IFN-beta zmniejsza ekspresję antygenów HLA klasy I i II oraz cząsteczek adhezyjnych, hamuje syntezę IFN-gamma, nasila aktywność cytokin przeciwzapalnych. Glatiramer jest mieszaniną 4 aminokwasów wchodzących w skład białka zasadowego mieliny. Mechanizm działania leku polega na blokowaniu interakcji między limfocytami T z receptorami dla antygenów mieliny a komórkami prezentującymi antygen. Ostatnio uważa się, że glatiramer może mieć również działanie neuroprotektoryjne.

Stosowanie IFN-beta lub glatirameru przez 2–5 lat zmniejsza liczbę rzutów o 30%, łagodzi ciężkość objawów, spowalnia nieznacznie narastanie niesprawności. IFN-beta oraz glatiramer zmniejszają liczbę świeżych ognisk zapalnych widocznych w badaniu MR.

Nie ma jednak dowodów, że leczenie istotnie zmienia rokowanie długoterminowe. Nieznane są również działania niepożądane, związane z długotrwałym leczeniem.

Wadą preparatów jest konieczność stałego stosowania oraz bardzo wysoki koszt.

Trwają poszukiwania nowych metod leczenia choroby. Jednak przebieg choroby z rzutami i remisjami utrudnia przeprowadzenie i interpretację wyników badań klinicznych.

## Rokowanie

Czynniki związane z krótszą długością życia oraz wczesną zaawansowaną niespraw-

nością to: płeć męska, późny wiek zachorowania, postępujący przebieg choroby, objawy mózdkowe na początku choroby.

## OSTRE ROZSIANE ZAPALENIE MÓZGU I RDZENIA [1, 3, 4, 5]

Jest to rzadka choroba charakteryzująca się ostrą wieloogniskową demielinizacją.

### Objawy kliniczne

Gorączka, nudności, bóle głowy; często obserwowano wczesne objawy oponowe. Mogą występować zaburzenia świadomości. Objawy neurologiczne są zależne od struktury układu nerwowego, która jest najsilniej uszkodzona (mózdzek, rdzeń, nerwy wzrokowe, półkule mózgowie). Zwykle przebieg jednofazowy, w niektórych przypadkach obserwowano epizody nawracające. Czas trwania objawów: od kilku dni do kilku tygodni.

### Immunopatologia

W obrazie patomorfologicznym obserwowano okołonaczyniowe nacieki w istocie białej mózgu i rdzenia, składające się głównie z komórek jednojądrzastych (limfocyty, monocyty). W fazie ostrej opisywano nacieki granulocytów, mikrokrwotoki. W okresie późniejszym dochodzi do proliferacji astrocytów i powstania blizny glejowej.

Najprawdopodobniej w patogenezie istotną rolę odgrywa reakcja alergiczna lub autoimmunologiczna. Bezpośredni udział infekcji wirusowej został wykluczony (nie udało się wyizolować wirusa z OUN). Jednak wystąpienie objawów choroby często poprzedzone jest infekcją wirusową lub zakażeniem bakteryjnym.

Wśród chorób, które mogą być odpowiedzialne za wystąpienie demielinizacji, wymienia się odrę, różyczkę, wietrzną ospę, ospę, świnkę, grypę, grypę rzekomą, mononukleozę zakaźną, dur brzuszny, zakażenie mykoplazmą, chorobę górnych dróg oddechowych i inne choroby związane z podwyższoną ciepłotą ciała. Uważa się, że także szczypania (przeciwko odrze, śwince, różyczce,

grypie, wściekliznie) mogą sporadycznie powodować wystąpienie choroby. Jako najczęstszą przyczynę wymienia się infekcje górnych dróg oddechowych i zakażenie wirusem wietrznej ospy.

### Diagnostyka immunologiczna

W płynie mózgowo-rdzeniowym w PMR stwierdza się pleocytozę (15–250 komórek/mm<sup>3</sup>). Obserwowano podwyższone stężenie białka zasadowego mieliny (myelin basic protein; MBP). Nie stwierdzano obecności prązków oligoklonalnych. Stężenie białka pozostaje w normie lub jest nieznacznie podwyższone (35–150 mg/dL).

### Leczenie

Opisywano pozytywny efekt stosowania hormonów adrenokortykotropowych lub kortykosteroidów (zmniejszenie nasilenia deficytów neurologicznych)

W pojedynczych przypadkach stosowano plazmaferezę lub dożylny preparaty IgG.

### Rokowanie

U chorych, którzy przeżyją, obserwuje się znaczną poprawę stanu neurologicznego – w ok. 90% następuje całkowity powrót do zdrowia. Wyjątkiem jest zapalenie mózgu i rdzenia w następstwie różyczki – u 20–50% chorych obserwowano powikłania.

### OSTRA ZAPALNA DEMIELINIZACYJNA POLINEUROPATIA (ZESPÓŁ GUILLAIN BARRE; ZGB) [1, 2, 3, 4, 5]

Najczęściej występująca zapalna ostra obwodowa polineuropatia (częstość: 0,5–2/100 000).

### Objawy kliniczne

Choroba występuje głównie w przedziałach wiekowych: 16–25 r.ż. oraz 45–60 r.ż. Wśród chorych obserwuje się nieznaczną przewagę mężczyzn. Objawy rozwijają się w czasie do 4 tygodni. U większości chorych maksymalny deficyt neurologiczny obserwo-

wano w czasie 2 tygodni. W okresie kilku tygodni – kilku miesięcy następuje poprawa. W przypadku około 2/3 chorych choroba jest poprzedzona infekcją przebytą w czasie do 4 tygodni przed wystąpieniem objawów (zakażenie wirusem Epsteina-Barra, zakażenie górnych dróg oddechowych, mononukleozą, zapalenie wątroby). Wystąpienie choroby może być indukowane przez szczepienie, ciążę, operację chirurgiczną, chłoniak.

Choroba ma zazwyczaj ostry początek z parestezjami w różnych okolicach ciała. Następnie obserwuje się szybko postępujące symetryczne osłabienie wstępujące obejmujące mięśnie proksymalne i dystalne. Często dolegliwością są parestezje i bóle mięśniowe. Zwykle występuje bardzo niewielki deficyt czuciowy.

Wcześniej dochodzi do zniesienia głębokich odruchów ścięgniętych. Może wystąpić porażenie nerwów czaszkowych. U 30% chorych obserwowano porażenie mięśni oddechowych. Obserwowane są także zaburzenia autonomiczne: zmiany ciśnienia krwi, arytmia, zaburzenia czynności pęcherza.

### Immunopatologia

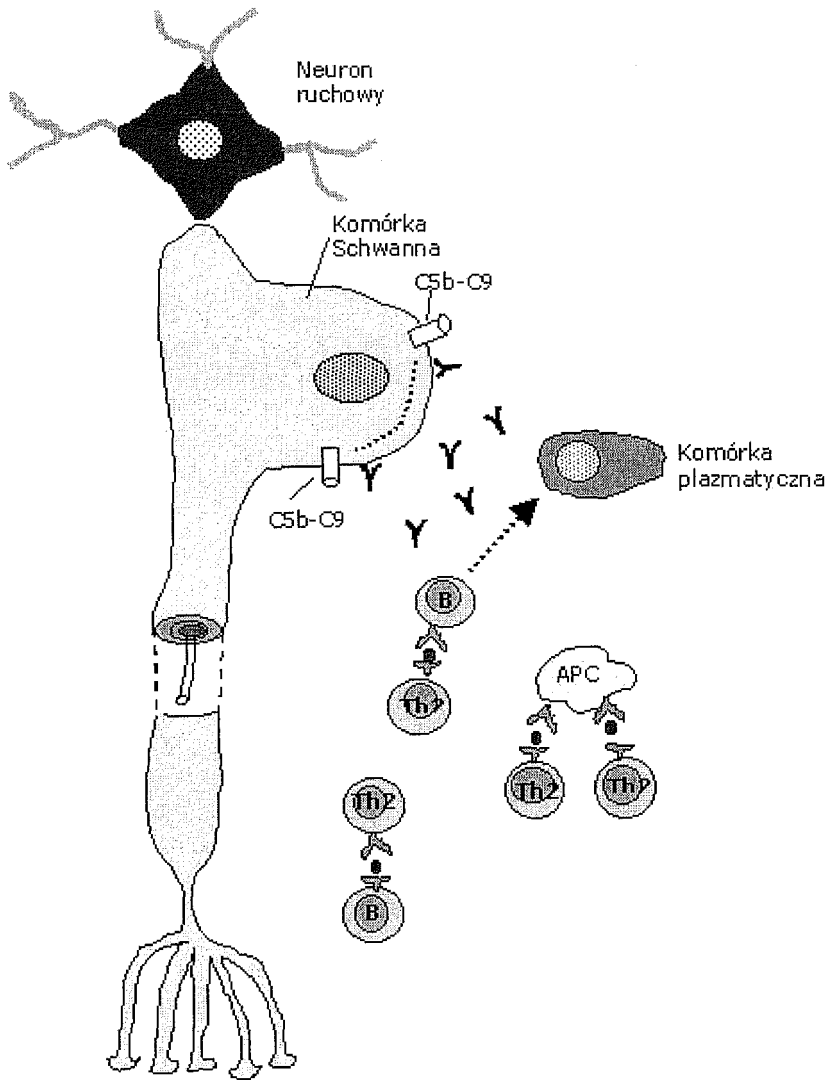
Charakterystyczne są wielogniskowe zmiany w nerwach obwodowych z odcinkową demielinizacją. W obszarach o znacznie nasilonych zmianach dochodzi do uszkodzenia aksonu i zwyrodnienia Wallera. Patogeneza choroby nie jest jasna.

Udział mechanizmów immunologicznych w patogenezie choroby sugerują:

- obserwacje nacieków zapalnych w obrębie nerwów obwodowych (w skład nacieków wchodzi limfocyty i makrofagi),
- obecność aktywowanych limfocytów T w krwi obwodowej,
- efektywność kliniczna plazmaferezy i dożylnych preparatów immunoglobulin.
- obecność w surowicy przeciwciał przeciwko składnikom mieliny.

Wydaje się, że dominującą rolę w patogenezie choroby odgrywiają przeciwciała skierowane przeciwko składnikom mieliny: białku P<sub>2</sub>, galaktocerebrozydowi, gangliozydowi





W odpowiedzi na prezentację antygenów w obrębie nerwu obwodowego dochodzi do aktywacji limfocytów T oraz limfocytów B. Antygenowo-specyficzne komórki B dojrzewają, przekształcają się w komórki plazmatyczne, produkujące przeciwciała. Z udziałem układu dopełniacza (głównie składowych tzw. układu atakującego błonę komórkową: C5b-C9) dochodzi do niszczenia osłonki mielinowej. Antygeny rozpoznawane przez limfocyty B: gangliozyd LM<sub>1</sub>, sulfatydy.

Rysunek 4. Mechanizm immunopatogenezy zespołu Guillain-Barre (za: [4])

(LM<sub>1</sub>), sulfatydom. U 36% chorych wykazano obecność przeciwciał dla *Campylobacter jejuni*. Przypuszcza się, że przeciwciała te krzyżowo reagują ze składnikami mieliny

nerwów obwodowych. Stwierdzano również wzrost stężenia składowych dopełniacza – głównie wchodzących w skład kompleksu atakującego błonę (*membrane attack complex*;

MAC): C5b-C9, co sugeruje jego aktywny udział w powstawaniu zmian miejscowych.

Mechanizm immunopatogenezy ZGB przedstawiono na rys. 4.

### Diagnostyka immunologiczna

Charakterystyczny jest wzrost stężenia białka w PMR (co wskazuje na uszkodzenie BKM). Rzadko notowano przejściowe występowanie prązków oligoklonalnych.

### Leczenie

Zalecana jest plazmafereza, zwłaszcza w przypadkach ciężkich. Wczesne zastosowanie plazmaferezy wyraźnie skraca czas powrotu do zdrowia. Podobny efekt uzyskiwano przez stosowanie dożylnych preparatów IgG. W cięższych przypadkach można łączyć stosowanie plazmaferezy i dożylnych preparatów IgG.

### Rokowanie

Zwykle choroba ustępuje w okresie ok. 9 miesięcy. U 70–80% chorych notowano całkowity powrót do zdrowia, u 20–30% chorych obserwuje się utrzymujący się znaczny deficyt neurologiczny. Śmiertelność wynosi ok. 8%.

## PRZEWLEKŁA DEMIELINIZACYJNA POLIRADIKULONEUROPATIA (PDP) [3, 4, 5]

Rzadkie (2–5 przypadków/100 000 rocznie) schorzenie przypominające ZGB. Częściej obserwowane u mężczyzn. Symetrycznemu uszkodzeniu ulegają zarówno korzenie jak i nerwy obwodowe.

Zasadniczą różnicą pomiędzy PDP a ZGB jest dwufazowy przebieg choroby. Następne zaostrzenie objawów jest zwykle po 4 tygodniach do 3 miesięcy od początku choroby.

### Objawy kliniczne

Objawy typowe dla mieszanej czuciowo-ruchowej polineuropatii; rzadko obserwowano izolowany zespół czuciowy/ruchowy.

Często osłabienie proksymalne, z osłabieniem mięśni szyjnych.

### Immunopatologia

Udowodniono związek z antygenami HLA-A1, -B8, A-3, -DR2, -DR3 i Dw3.

Obserwowano zmiany zapalne, głównie proksymalną neuropatię demielinizacyjną.

### Leczenie

Większość chorych dobrze reaguje na leczenie kortykosteroidami. W przypadku opornych stosowana jest plazmafereza, dożylnie immunoglobuliny, azatiopryna.

### Rokowanie

Po leczeniu stan neurologiczny ulega poprawie w ciągu 2–4 tygodni. Prognoza długoterminowa jest dobra – u 60–70% chorych obserwowano znaczną poprawę lub całkowite ustąpienie objawów.

## WIEŁOOGNISKOWA NEUROPATIA RUCHOWA [3, 4, 5]

Zaburzenie charakteryzujące się przewlekłymi wieloogniskowymi zaburzeniami przewodzenia głównie obejmującymi nerwy ruchowe. Częściej obserwowane u mężczyzn.

### Objawy kliniczne

Postępujące osłabienie i zanik mięśni z towarzyszącymi skurczami, rzadziej – z łagodnymi objawami czuciowymi. Objawy dotyczą głównie kończyn górnych.

### Immunopatologia

W biopsjach nerwów ruchowych stwierdzono demielinizację. Nie wykazano obecności komórek zapalnych. Obserwowano zaburzenia w obrębie nerwów łydkowych z demielinizacją aksonów i okołonaczyniowym zapaleniem.

U ok. 80% chorych obserwowano wysokie miana przeciwciał IgM i IgG przeciwko gangliozydowi GM<sub>1</sub>, GQ1b. Są to kwaśne glikolipidy zawarte w błonie neuronów, w ak-

solemnie oraz w mielinie. Jednak przeciwciała te nie są patognomiczne dla tego zaburzenie – obserwowano je także w 23% chorych z chorobą neuronu ruchowego oraz w wielu innych zaburzeniach. Wydaje się, że przeciwciała te mogą towarzyszyć uszkodzeniu mieliny.

### Leczenie

Nie wykazano skuteczności steroidów, plazmaferezy, azatiopryny i cyklofosfamidu. Obserwowano poprawę po zastosowaniu dożylnym cyklofosfamidu. Zanotowano wzmocnienie siły mięśniowej po zastosowaniu dożylnych preparatów immunoglobuliny.

### Rokowanie

Choroba ma przebieg wolno postępujący. Najlepsze rokowanie mają chorzy, u których wcześniej zastosowano dożylnie preparaty immunoglobuliny.

## INNE PRZEWLEKŁE NEUROPATIE [1]

U chorych ze szpiczakiem mnogim, z makroglobulinemią Waldenstroma, z układową amyloidozą, może występować neuropatia obwodowa, głównie aksonalna, z wtórną demielinizacją. U chorych często stwierdzano przeciwciała przeciwko białkowym lub lipidowym składnikom mieliny.

## MIASTENIA RZEKOMOPORAŻNA (MYASTENIA GRAVIS) [1, 3, 4, 5, 7]

Jest to rzadka choroba (2–4 przypadki/100 000). W 5–7% obserwowano rodzinne występowanie choroby. Objawy mogą wystąpić w każdym wieku (rzadko przed 15 i po 70 r.ż.). Wczesne (przed 50 r.ż., najczęściej pomiędzy 20 a 30 r.ż.) wystąpienie choroby obserwowano głównie u kobiet. Zanotowano związek z antygenami HLA A1, B8, DR3. Chorobę z późnym początkiem (po 50 r.ż.) charakteryzuje cięższy przebieg, częściej występująca miopatia, gorsza odpowiedź na

leczenie. U osób po 40 r.ż. częściej stwierdza się współwystępowanie guza grasicy, przerostu grasicy i współistnienie z innymi chorobami autoimmunologicznymi. W tej grupie chorych obserwowano związek choroby z antygenami HLA A3, B7, DR2.

### Objawy kliniczne

U chorych występuje osłabienie siły mięśniowej oraz męczliwość mięśni. Charakterystyczne jest osłabienie grup mięśniowych spowodowane powtarzalnością ruchów (np. podczas czesania włosów). W cięższych przypadkach obserwuje się stałe osłabienie mięśni, czasem stwierdzano współwystępowanie miopatii.

Objawy miastении mogą przypominać wiele innych zaburzeń neurologicznych. Czasem obserwuje się tylko lekkie opadanie powiek. W cięższych przypadkach chorobą objętych jest wiele mięśni, co jest związane z ciężkim zniedołężnieniem. Czasem obserwuje się niewydolność oddechową, podwójne widzenie, zaburzenia mowy i połykania, zwłaszcza pod koniec dnia. Choroba przebiega z rzutami i remisjami.

### Immunopatologia

Objawy choroby są wywołane zaburzeniami w przekaźnictwie nerwowo-mięśniowym. Przekazanie impulsu nerwowo-mięśniowego polega na uwolnieniu acetylocholiny z pęcherzyków synaptycznych w zakończeniach nerwów ruchowych, powodującym wytworzenie potencjału w płycie nerwowo-mięśniowej.

W wyniku choroby dochodzi do utraty funkcjonalnych receptorów acetylocholinergicznych (AChR) w błonie postsynaptycznej. Uważa się, że choroba jest spowodowana procesem autoimmunologicznym.

Udział mechanizmów immunologicznych w patogenezie choroby sugerują:

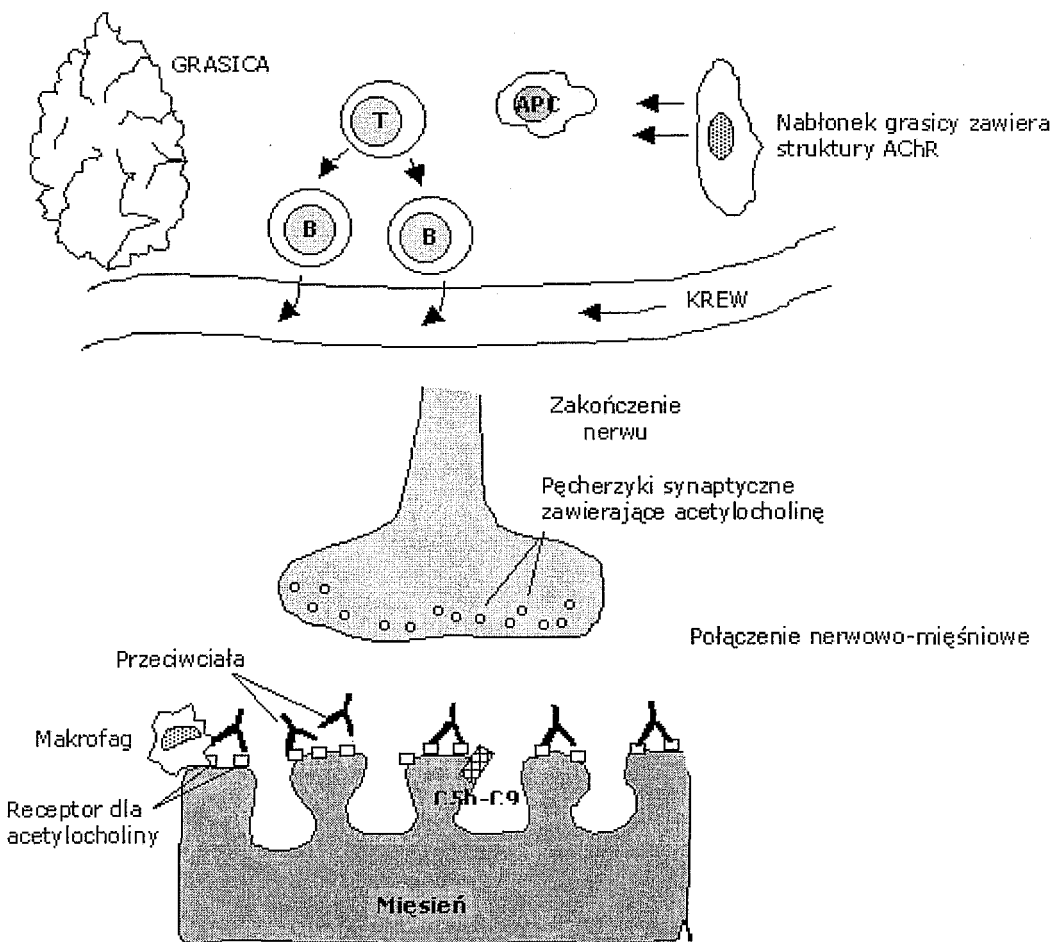
- stwierdzana u 80% chorych hiperplazja grudek chłonnych w grasicy z aktywnymi ośrodkami rozrodczymi w rdzeniu,
- obecność przeciwciał anti-AChR w surowicy stwierdzana u 90% chorych,

- obecność IgG i składowych układu dopełniacza (C3, C5b-C9) w obrębie połączeń nerwowo-mięśniowych,
- obserwacja niewielkich nacieków komórek jednojądrzastych (limfocytów, makrofagów) w obrębie połączeń nerwowo-mięśniowych,
- obserwacja przejściowych objawów zespołu miastenicznego, utrzymujących się

przez 2–3 tygodnie u 1 na 8 noworodków matek z miastenią.

Najważniejszą rolę w patogenezie choroby przypisuje się przeciwciałom skierowanym przeciwko AChR (rys. 5).

Przeciwciała anty-AChR w surowicy wykrywane są u większości chorych (ok. 88–100% chorych, w zależności od postaci choroby). U 10% chorych nie stwierdza się



Obecność w grasicy struktur białkowych identycznych jak w AChR powoduje aktywację limfocytów T i limfocytów B. Komórki B zaczynają wytwarzać przeciwciała przeciwko AChR. To powoduje: a) hamowanie wiązania Ach, b) uszkodzenie receptorów i płytki nerwowo-mięśniowej na drodze lizy z udziałem układu dopełniacza (głównie składowych tzw. układu atakującego błonę komórkową: C5b-C9), c) napływ makrofagów z receptorem Fc. Mechanizmy te prowadzą to do uszkodzenia, zmniejszenia liczby lub blokowania AChR.

Rysunek 5. Mechanizm immunopatogenezy miastenii

obecności przeciwciał przeciwko AChR – uważa się, że u tych chorych mogą występować inne przeciwciała skierowane przeciwko innym składnikom płytki nerwowo-mięśniowej. U 50–70% chorych wykazano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko mięśniowym receptorom kinazy tyrozynowej (MuSK) (częściej u osób z bardziej nasilonymi objawami ocznymi i opuszkowymi i częstą niewydolnością oddechową). Obserwowano także przeciwciała przeciwko antygenom mięśni prążkowanych (głównie u chorych z grasiczakiem).

Mechanizmy patogenetyczne miastenu nie zostały całkowicie poznane. Nie wyjaśniono, dlaczego dochodzi do rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej w miastenu. U chorych z grasiczakiem czy rozrostem grasicy mechanizm polega na ekspresji w grasicy białka o sekwencji homologicznej do podjednostki alfa AChR (nie wyklucza się roli innych białek w inicjacji rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej). Pojawienie się nowego antygeny w grasicy prowadzi do jego prezentacji limfocytom T. W krwi obwodowej chorych z miastenią obserwowano specyficzne dla AChR limfocyty Th1 wydzielające IFN-gamma, IL-2 oraz limfocyty Th2 produkujące IL-10 i IL-4. Nie wiadomo, które z komórek: Th1 czy Th2 są odpowiedzialne za stymulację produkcji patogenicznych przeciwciał anti-AChR. Nie jest jasna patogenеза tzw. seronegatywnej miastenu. Prawdopodobny jest jednak udział czynnika humoralnego – chorzy dobrze reagują na plazmaferezę; myszy, którym podano surowicę pochodzącą od tych chorych rozwijają objawy miasteniczne.

### Diagnostyka immunologiczna

U 85% chorych obserwuje się przeciwciała skierowane przeciwko receptorom cholinergicznym, które są patognomiczne dla tej choroby. W postaci ocznej miastenu nie stwierdza się przeciwciał. U osób z grasiczakiem często występują przeciwciała przeciwko elementom mięśni prążkowanych (np. aktyna, tytyna, miozyna).

### Leczenie

Dobry efekt daje leczenie inhibitorami antycholinesterazy – hamującymi rozkład acetylocholino (pirydozostigmina, neostigmina). Leki te mogą być stosowane przez wiele lat. U chorych z uogólnioną miastenią wskazane jest usunięcie grasicy, które u większości chorych powoduje wyraźną poprawę. Niektórzy chorzy wymagają leczenia immunosupresyjnego. W ciężkich przypadkach miastenu wykazano efektywność plazmaferezy lub dożylnych preparatów IgG. Niektórzy chorzy wymagają długoletniego leczenia kortykosteroidami lub azatiopryną.

### Rokowanie

W większości przypadków rokowanie jest dobre – choroba nie wpływa na skrócenie długości życia. Zwykle obserwuje się stabilizację objawów w około 7 roku choroby.

### ZESPÓŁ MIASTENICZNY LAMBERTA-EATONA (LAMBERT-EATON MYASTENIC SYNDROME; LEMS) [3, 4, 5, 7]

Jest to zaburzenie w autonomicznym przekaznictwie synaptycznym nerwowo-mięśniowym. 2-krotnie częściej obserwowany u mężczyzn, głównie w przedziale wiekowym 50–70 r.ż. U ok. 50% chorych LEMS jest paranowotworowym powikłaniem drobnokomórkowego raka płuc. Objawy LEMS zwykle poprzedzają diagnozę nowotworu. Paranowotworową postać choroby rzadko obserwowano przed 40 r.ż. LEMS nie związany z występowaniem nowotworu stwierdzano w każdym wieku (najrzadziej w dzieciństwie).

### Objawy kliniczne

Większość chorych wykazuje osłabienie mięśni kończyn dolnych (głównie proksymalnych), rzadziej górnych, często związane ze sztywnością i męczliwością. Objawy oczne i z mięśni twarzowych są zwykle łagodne. Obserwowano niewydolność oddechową (choć nie tak ciężką, jak w miastenu).

Obserwowano natychmiastowy wzrost siły mięśniowej po wysiłku i spadek w przypadku podtrzymywania wysiłku. W większości przypadków odruchy ścięgniste są osłabione lub zniesione, ale mogą być wywołane po krótkim maksymalnym skurczu badanych mięśni. Często są objawy autonomiczne (obserwowane u 80% chorych); najczęściej stwierdzaną dolegliwością jest suchość w ustach, także impotencja, zaparcia, ortostatyczny spadek ciśnienia krwi, zaburzenia potliwości, zaburzenia widzenia.

U większości chorych przebieg choroby jest wolno postępujący; jednakże osłabienie może wystąpić nagle, zwłaszcza u chorych z nowotworem.

### Immunopatologia

Stwierdzono, że zespół jest wynikiem defektu presynaptycznego i jest spowodowany

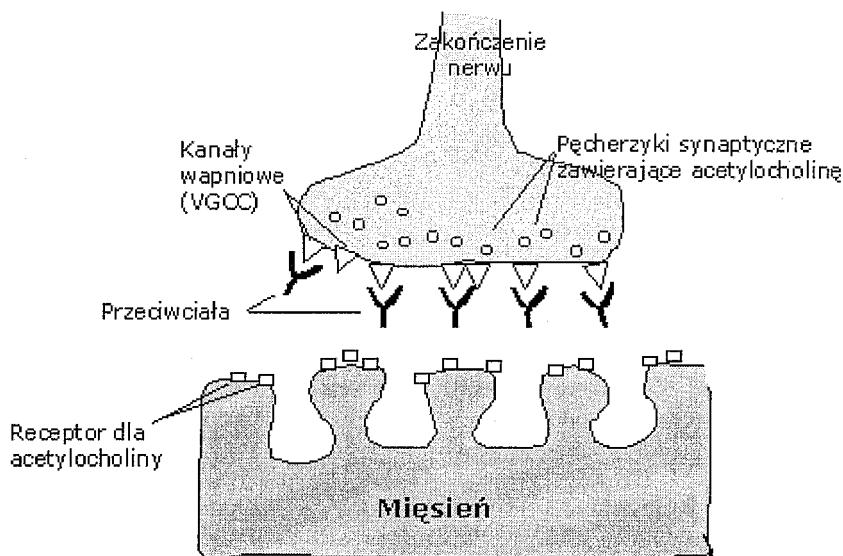
zmniejszonym wydzielaniem acetylocholiny do szczeliny synaptycznej. Za wystąpienie objawów odpowiedzialne są przeciwciała skierowane przeciwko białku błonowemu: napięciowo-zależnemu kanałowi wapniowemu (rys. 6).

### Diagnostyka immunologiczna

Podstawowe znaczenie ma badanie obecności przeciwciał przeciwko VGCC (*voltage-gated calcium channels*) w surowicy metodą radioimmunologiczną.

### Leczenie

Podstawową terapią jest leczenie przeciwnowotworowe. Zwykle nie stosuje się leczenia immunosupresyjnego. Najlepszym objawowym leczeniem LEMS jest 3,4-Diaminopirydyna (substancja zwiększa uwalnianie acetylocholiny z presynaptycznych zakończeń



Przebiegowa depolaryzacja błony presynaptycznej powoduje otwarcie napięciowo-zależnych kanałów wapniowych, co pozwala na miejscowy napływ jonów wapnia do zakończenia nerwu. Wzrost stężenia wapnia powoduje uwalnianie acetylocholiny z pęcherzyków synaptycznych. Autoprzeciwciała reagują z kanałami wapniowymi prowadząc do ich internalizacji i degradacji, powodując zmniejszenie liczby kanałów wapniowych i zmniejszenie uwalniania acetylocholiny. Efektem oddziaływania przeciwciał jest zaburzenie przekazywania impulsu do płytki końcowej nerwowo-mięśniowej i zespół miasteniczny.

Rysunek 6. Mechanizm immunopatogenezy zespołu Lamberta-Eatona (za: [7])

nerwowych). W przypadkach braku poprawy skuteczne było leczenie prednizolonem i/lub azatiopryną (stosowane u chorych bez choroby nowotworowej). Wykazano również efektywność plazmaferezy w leczeniu LEMS.

### Rokowanie

Często trudne do oszacowania, ponieważ często uzależnione od rozwoju choroby nowotworowej.

## ZESPÓŁ SZTYWNOŚCI UOGÓLNIONEJ (STIFF-MAN SYNDROME; SMS) [3, 4, 5]

Jest to rzadkie autoimmunologiczne zaburzenie OUN.

### Objawy kliniczne

Choroba ma zróżnicowany przebieg: szybko postępujący, z okresami zaostrzeń lub wolno postępujący. Chorzy skarżą się na sztywność tułowia i proksymalnych mięśni kończyn, prowadzącą do spowolnienia ruchowego. Często występują bolesne skurcze mięśni prowokowane przez ćwiczenia, emocje lub bodźce czuciowe.

### Immunopatologia

Udowodniono związek antygenów HLA-B44, -DR3 i DR4 z SMS.

Charakterystyczne jest występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (*glutamic acid decarboxylase*; GAD) wykrywanych u 60% chorych. Obserwowano także obecność przeciwciał przeciwko wyspom trzustkowym.

Przeciwciała anty-GAD powodują zaburzenia produkcji kwasu gamma-aminomasłowego (*γ-amino butyric acid*; GABA), który jest neuroprzekaznikiem hamującym syntetyzowanym z glutaminianu przy udziale GAD. Uważa się, że GABA jest obecny w zstępujących drogach rdzeniowych i obniża napięcie mięśniowe. Obniżona produkcja GABA prowadzi do nadmiernej aktywności mięśniowej manifestującej się sztywnością i przykurczami.

Często obserwowano przeciwciała przeciwko mikrosomom tarczycy, tyreoglobulinie, komórkom gruczołowo-okładzinowym żołądka.

Opisano SMS jako paraneoplastyczne powikłanie raka piersi – u tych chorych nie stwierdzano przeciwciał anty-GAD, lecz inne przeciwciała skierowane przeciwko niezidentyfikowanemu dotąd białku neuronalnemu. SMS często towarzyszy cukrzycy (60%), a także zaburzeniom tarczycy o podłożu autoimmunologicznym, anemii złośliwej i bielactwu.

### Diagnostyka immunologiczna

Stwierdzano obecność prążków oligoklonalnych w PMR. U 60% chorych wykrywano przeciwciała anty-GAD w surowicy i/lub PMR.

### Leczenie

Udowodniono skuteczność diazepam lub baklofenu, stosowane są także steroidy oraz plazmafereza i dożylnie preparaty IgG.

## ZESPOŁY PARANEOPLASTYCZNE (ZPN) [1, 4, 5, 8, 9]

Są to zespoły kliniczne bądź objawy, które towarzyszą rozwijającej się chorobie nowotworowej. Ich występowanie nie wynika z przerzutu nowotworowego do OUN. Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne mogą dotyczyć wszystkich struktur układu nerwowego – dlatego należy brać je pod uwagę w diagnostyce różnicowej.

### Objawy kliniczne

Najczęstszymi zespołami neurologicznymi towarzyszącymi chorobie nowotworowej są: retinopatia, limbiczne zapalenie mózgu i rdzenia, padaczka, zespół opsoklonii-mioklonii, zapalenie pnia mózgu, zespoły pozapiramidowe (płaszawica, dystonia, zespół parkinsonowski), zapalenie rdzenia kręgowego, neuropatia czuciowa, neuropatia autonomiczna, polineuropatia czuciowo-ruchowa,

mononeuropatia, choroba neuronu ruchowego, zespół miasteniczny Lamberta Eatona, miastenia rzekomoporaźna, zapalenie wielomięśniowe, neuromiotonia, zespół sztywności uogólnionej (*Stiff-man*). Wśród nietypowych objawów wymienia się: osłabienie i suchość w jamie ustnej, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, rzekoma niedrożność jelit, depresję, zaburzenia pamięci, gorączkę nieznanego pochodzenia.

Zaobserwowano, że paraneoplastyczne zespoły neurologiczne występują najczęściej w przebiegu następujących nowotworów: choroba Hodgkina, rak piersi, rak jajnika, rak jąder, rak prostaty, drobnokomórkowy rak płuc, grasiczak, neuroblastoma.

Typowe dla neurologicznych zespołów paranowotworowych są: podostry i postępujący przebieg choroby i znaczne upośledzenie funkcjonalne. Wystąpienie objawów neurologicznych często poprzedza rozpoznanie nowotworu (nawet o kilka lat). Istnieje prawdopodobieństwo, że rozpoznanie nowotworu jest utrudnione z powodu powolnego rozwoju guza hamowanego przez odpowiedź immunologiczną. Często pacjenci z zespołem paraneoplastycznym umierają z powodu objawów ze strony układu nerwowego, a nie z powodu choroby nowotworowej.

### Immunopatologia

W badaniu autopsyjnym i biopsyjnym u chorych z ZPN opisywano okołonaczyniowe nacieki zapalne złożone głównie z limfocytów CD4+ i limfocytów B oraz nacieki śródmiąższowe złożone głównie z limfocytów T cytotoksycznych (CD8+). W 1985 r. u chorych z chorobami paraneoplastycznymi wykryto specyficzne przeciwciała przeciwneuronalne. Uważa się, że przyczyną rozwoju odpowiedzi immunologicznej jest ekspresja w tkance nowotworowej białek, które w stanie prawidłowym występują wyłącznie w strukturach układu nerwowego.

Dotychczas udowodniono patogenetyczne znaczenie przeciwciał przeciwko kanałom wapniowym zależnym od potencjału (VGCC) w patogenezie paranowotworowego zespołu

Lamberta-Eatona oraz przeciwciał przeciwko rekwerynie w patogenezie paraneoplastycznej retinopatii. Pozostałe przeciwciała przeciwn neuronalne są dobrymi markerami paranowotworowych zespołów neurologicznych, jednak nie potwierdzono ich udziału w patogenezie ZPN.

W ostatnich latach dominuje hipoteza o pierwotnym znaczeniu limfocytów T w patogenezie ZPN. W naciekach komórkowych obserwowano obecność limfocytów T CD4+ o fenotypie Th1 (związany z wydzielaniem cytokin prozapalnych: TNF, IL-1, IL-6) oraz limfocytów T cytotoksycznych CD8+. Prawdopodobnie te komórki są odpowiedzialne za rozwój i nasilenie odpowiedzi immunologicznej związanej z ZPN.

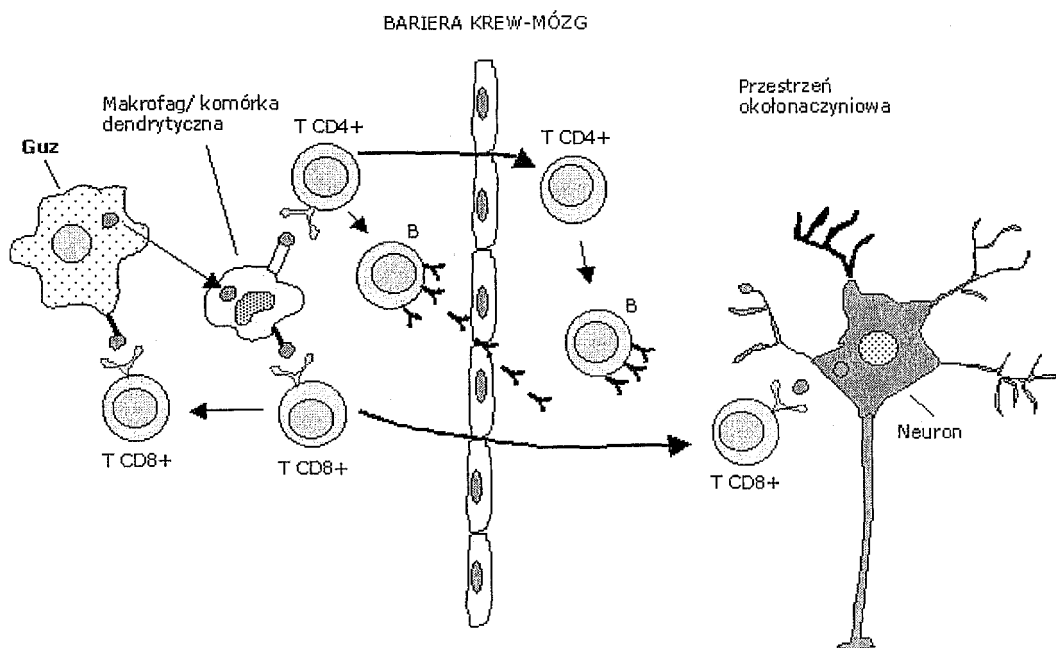
Mechanizm powstawania uszkodzenia układu nerwowego z udziałem odpowiedzi immunologicznej towarzyszącej chorobie nowotworowej przedstawiono na rys. 7.

### Diagnostyka immunologiczna

W płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) stwierdza się zwykle nieznacznie podwyższoną pleocytozę (30–40 komórek/mm<sup>3</sup>) (ok. 75% komórek stanowiły limfocyty T, ok. 10% – limfocyty B i komórki NK). Nie stwierdzano obecności prązków oligoklonalnych. Stężenie białka pozostaje w normie lub jest nieznacznie podwyższone (50–100 mg/dL). Obserwowano podwyższony poziom IgG.

Ważne znaczenie diagnostyczne ma badanie obecności przeciwciał przeciwneuronalnych (ppn) w surowicy. Początkowo wyodrębniono 3 typy ppn: anty-Hu, anty-Ri, anty-Yo. Obecnie liczba poznanych przeciwciał będących klinicznymi markerami ZPN zwiększa się o około jedno rocznie. Czulość przeciwciał w określeniu paranowotworowej etiologii ocenia się na ok. 50–60% (co sugeruje, że nie wykrycie przeciwciał nie wyklucza obecności guza). Specyficzność przeciwciał szacuje się na 95–100% (stwierdzenie obecności przeciwciał pozwala na pewne postawienie diagnozy ZPN i jest wskazaniem do poszukiwania nowotworu). Udowodniono związek między





Komórki nowotworu ulegają apoptozie i są fagocytowane przez komórki dendrytyczne lub makrofagi. Komórki te wędrują do węzłów limfatycznych, gdzie prezentują antygen nowotworowy (identyczny z antygenem struktur układu nerwowego) limfocytom T pomocniczym CD4+, cytotoksycznym CD8+ oraz limfocytom B. Komórki B dojrzewają, przekształcają się w komórki plazmatyczne, które produkują przeciwciała przeciwko antygenom nowotworowym. Przeciwciała lub limfocyty T cytotoksyczne CD8+ spowalniają wzrost nowotworu. Limfocyty T CD4+ przenikają przez barierę krew-mózg do przestrzeni okołonaczyniowej. Tam stymulują limfocyty B do produkcji przeciwciał oraz stwarzają prozapalne środowisko (poprzez uwalanie cytokin prozapalnych), przyczyniając się do nasilenia reakcji immunologicznej.

Rysunek 7. Mechanizm immunopatogenezy zespołów paraneoplasticznych układu nerwowego (za: [9])

występowaniem poszczególnych typów przeciwciał a występowaniem różnych ZPN.

### Leczenie

Głównym celem terapii jest leczenie guza. W niektórych ZPN stosowano leczenie immunomodulacyjne. W leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona i miastonii rzekomoporażnej udowodniono skuteczność dożylnych immunoglobulin, plazmaferezy, tymektomii, immunosupresji (skojarzone leczenie azatiopryną, steroidami, dożylna immunoglobulina). W czuciowo-ruchowej neuropatii – stosuje się leczenie zgodne z wytycznymi dla zespołu Guillain-Barre lub

przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (plazmafereza, dożylna immunoglobulina oraz steroidy). W przypadku pozostałych ZPN rzadko obserwowano skuteczność terapii immunomodulacyjnych (stosowano metyloprednizolon, cyklofosfamid, plazmaferezę, dożylną immunoglobulinę).

### Rokowanie

Różna w zależności od cech patologicznych (dobra – gdy uszkodzenie jest odwracalne, jak w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona; zła – gdy dochodzi do nieodwracalnych uszkodzeń – np. całkowitej utraty komórek Purkiniego mózdzku).

**PISMIENICTWO**

1. Członkowska A. Choroby neurologiczne. W: Zembala M, Górski A, red. Zarys immunologii klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.
2. Lampson LA. Molecular bases of the immune response to natural antigens. TINS 1987; 10: 211.
3. Panich HS, Fishman PS, Bever T. Neurological diseases. W: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, red. Medical Immunology. Stanford; 1997.
4. Peakman M, Vergani D. Immune-mediated diseases of the nervous system and eye. W: Basic and Clinical Immunology. Churchill Livingstone Press; 1997.
5. Schultz DW, Sedgwick JD. Nervous system. W: Bradley J, McCluskey J, red. Clinical Immunology. Oxford: Oxford University Press; 1997.
6. Antel J. Multiple sclerosis – emerging concepts of disease pathogenesis. J Neuroimmunol 1999; 99: 45.
7. [www.dld-diagnostica.de](http://www.dld-diagnostica.de)
8. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. Arch Neurol 1999; 56: 405.
9. Voltz R. Neurologiczne zespoły paranowotworowe: co nowego wiadomo o ich rozpoznawaniu, prognozie i leczeniu (tłum. JP Mejnartowicz). The Lancet Neurology-PL 2003; 2: 101.

*Adres: Prof. Anna Członkowska, II Klinika Neurologii, Instytutu Psychiatrii i Neurologii  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: czlonkow@ipin.edu.pl*