

NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE AUTOIMUNIH BOLESTI

NINA BARIŠIĆ¹, MILICA TRBOJEVIĆ-ČEPE², JADRANKA KELEČIĆ³, VANJA IVANOVIĆ³, MARIJA JELUŠIĆ¹, MIRNA SENTIĆ⁴

Bolesnici koji boluju od multisistemskih reumatskih bolesti često pokazuju znakove i simptome oštećenja središnjeg i perifernog živčanog sustava. Autoimunosna demijelinizacija može se razviti u bolesnika s imunološki uzrokovanim bolestima vezivnog tkiva i teško se može razlikovati od multiple skleroze i drugih demijelinizirajućih bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava. Neurološka simptomatologija može se očitovati u sistemskim vaskulitisima, sistemskom eritemskom lupusu, antifosfolipidnom sindromu, dermatomiozitisu, juvenilnom idiopatskom artritisu (većinom u sistemskom tipu), sindromima preklapanja, Behçetovoj bolesti, te autoinflamatornim sindromima poput familijarne mediteranske groznice i multisistemске inflamatorne bolesti novorođenčeta. Simptomi su vrlo varijabilni i najčešće uključuju glavobolju, epileptičke napadaje, ekstrapiramidne poremećaje (koreu, distoniju), znakove oštećenja moždanih živaca, najčešće vidnog, promjenu ponašanja, moždane udare, kognitivne poremećaje, poremećaje pamćenja, depresiju te različite stupnjeve poremećaja svijesti. Promjene u središnjem živčanom sustavu u bolestima vezivnog tkiva su najčešće multipli mikroinfarkti, trombotičke okluzije velikih žila, intrakranijalne hemoragije, atrofija kore mozga i žarišna, često multifokalna demijelinizacija. Rano prepoznavanje komplikacija reumatskih bolesti i neurološke simptomatologije je vrlo značajno za pravovremenu primjenu odgovarajuće terapije.

Deskriptori: AUTOIMUNE BOLESTI, REUMATSKE BOLESTI, NEUROLOŠKI SIMPTOMI, DEMIJELINIZIRAJUĆE BOLESTI, DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA

Skraćenice:

MS (multipla skleroza); SŽS (središnji živčani sustav); PŽS (periferni živčani sustav); DC (dendritičke stanice); KMB (krvno moždana barijera); KLB (krvno likvorska barijera); NMO (optički neuromijelitis); ADEM (akutni diseminirani encefalomijelitis); SLE (sistemski eritemni lupus); TM (transvezni mijelitis); RA (reumatoidni artritis); APS (antifosfolipidni sindrom); PANDAS (pedijatrijska autoimuna neuropsihijatrijska bolest udružena sa streptokoknom infekcijom); OCD (opsesivno-kompulzivni poremećaji); CANS (akutni neuropsihijatrijski simptomi u djece); PANS (pedijatrijski akutni neuropsihijatrijski sindrom).

UVOD

Središnji živčani sustav (SŽS) se najčešće smatra imunološki privilegiranim

područjem. Privilegirano je potrebna zbog postmitotičkih stanica mozga (neurona i oligodendrocita) koji nemaju regenerativnih sposobnosti. Imunološka privilegirano SŽS-a je, međutim, primarno više relativna nego apsolutna. Naime, imunološki odgovor na tkivo netumorskog porijekla je primarno odgođen, a ne preveniran odnosno spriječen (1). Dendritičke stanice (DC) su antigen prezentirajuće stanice koje su značajne u regulaciji prilagođenog imunološkog odgovora, u funkciji B stanica i imunološkom memorijskom odgovoru. DC stanice pokreću T stanični odgovor preuzimajući proteinske antigene, procesuirajući ih u male peptide i prikazujući ih na svojoj površini udružene s MHC klasom II molekula. DC migriraju kroz limfne žile i limfne čvorove i prezentiraju ih T stanicama memorije (1).

Nema dokaza da DC stanice nastaju parenhim zdravog mozga, no površinski markeri DC stanica su detektirani u meningealnim ovojnicama i koroidnom pleksusu na mjestu sinteze cerebrospini-

nalne tekućine i obilato su prisutni u parenhimu mozga u encefalitisu, poglavito nakon oštećenja krvno moždane barijere (KMB) (1). Većina tih stanica je iz periferije, no druge pripadaju lokalnoj, citokinima induciranoj mikrogliji. Mikroglija i astrociti čine primarni obrambeni sustav mozga.

Središnji i periferni živčani sustav (PŽS) mogu biti zahvaćeni različitim patološkim procesima (genetske, infektivne, neurodegenerativne te neoplastične etiologije), uključujući autoimune bolesti. Imunološki je sustav uključen u patogenezu brojnih bolesti uzrokujući oštećenje tkiva ili kao odgovor na bolest i doprinosi reparaciji. Stanice imunološkog sistema patroliraju SŽS-om i štite od infekcije, međutim u odnosu na druga tkiva, oštećenja koja nastaju imunopatogenetski mogu biti ireparabilna. Stoga imunološki i neurološki sustavi zajednički dozvoljavaju djelotvorni imunološki nadzor i ograničavaju razvoj imunološki uvjetovane patologije (2-4).

¹Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

³Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

⁴Zavod za imunologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Nina Barišić, dr. med.

Klinika za pedijatriju, Zavod za dječju neurologiju, KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

E-mail: barisic.nina@gmail.com

Funkcija KMB treba biti oštećena da bi protutijela uzrokovala oštećenja u SZS-u. Međutim, oštećenje integriteta KMB i krvno likvorske barijere (KLB) u okviru infekcije ili autoimunih bolesti je rijetko. Mehanizam molekularne mimikrije je vjerojatno mnogo češći kao uzrok patogeneze bolesti središnjeg živčanog sustava nego što to očekujemo, kao i indukcija unakrsno reagirajućih antitijela (5). Dakle, infektivni uzročnici mogu pokrenuti razvoj neurološke bolesti direktno-litičkim efektom, odnosno indukcijom imunopatologije usmjerenom protiv moždanog tkiva te indukcijom imunološkog odgovora koji oštećuje tkivo mozga po tipu učinka promatrača ili molekularnom mimikrijom. Značajna genetska povezanost (posebno s klasom MHC II), visoka razina autoantitijela i aktiviranih limfocita memorije te mogućnost terapijske imunosupresije progresije bolesti glavna su obilježja autoimunih neuroloških bolesti (2).

Najčešće autoimune bolesti koje zahvaćaju SZS su multipla skleroza (MS) i optički neuromijelitis (NMO). Imunološki odgovor u SZS-u može biti štetan ili djelotvoran; nedostatak imunogenih stanica može dovesti do reaktivacije virusa ili unakrsne reakcije antitijela koja nastaju kao posljedica infekcije ili autoimunih bolesti odnosno tumora ili može uzrokovati ekstrapiramidne poremećaje kretanja. Kronična upala nastaje kad adaptivni imunološki odgovor ne uspije iskorijeniti infekciju ili alternativno odgovoriti na antigen SZS-a i dovede do autoimune bolesti (6, 7).

Imunološki odgovor SZS-a je čest unatoč privilegiranosti, posredovan je mikroglijom i astrocitima koje su imunogene stanice, bez sudjelovanja periferije. Imunološki odgovor se zbiva u virtualnoj izolaciji imunoloških interakcija koje su tipične za periferiju i uključuje unakrsnu komunikaciju (engl. *cross-talk*) s T-stanicama koje infiltriraju SZS (5, 8).

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 najčešće uzrokuje ishemiju u opskrbnom području krvnih žila ili začepljenje krvne žile.

Neurološke manifestacije vaskulitisa središnjeg živčanog sustava vrlo su različite i obuhvaćaju glavobolju, vrtoglavicu, epileptičke napadaje, moždani udar te kognitivni deficit. Neuropatija je najčešća neurološka manifestacija vaskulitisa u okviru PZS.

Mehanizam oštećenja tkiva u vaskulitisu, posredovan stvaranjem i odlaganjem imunokompleksa, patogenetski odgovara mehanizmu razvoja serumske bolesti. Osim mehanizma posredovanog imunokompleksima, u patogenezi vaskulitisa sudjeluju i drugi tipovi reakcija preosjetljivosti, uključujući odgođeni i stanicama posredovani ili kasni tip reakcije preosjetljivosti.

Sistemni eritemski lupus (engl. *systemic lupus erythematosus* - SLE) može biti udružen s nizom neuroloških manifestacija bolesti. Često se koristi termin *neuropsihijatrijski eritematozni lupus*. Središnji živčani sustav je zahvaćen u 20-64% djece. Termin *lupusna glavobolja* je definiran kao izrazito jaka, kontinuirana glavobolja koja zahtijeva narkotičku analgeziju kao terapiju. Moždani udar može nastati zbog vaskulitisa velikih krvnih žila, tromboze u sklopu antifosfolipidnog sindroma, rijetko krvarenjem u teškoj koagulopatiji te visokom hipertenzijom. Korea uzrokovana antifosfolipidnim protutijelima katkad može biti prva manifestacija lupusa. Približno 20-30% djece ima epileptičke napade (generalizirane toničko kloničke/parcijalne), koji mogu nastati zbog hipertenzije, tromboze, krvarenja, vaskulitisa ili protutijela na neurone. Transverzalni mijelitis se može javiti uz antifosfolipidni sindrom ili može biti uzrokovan arteritisom te potencijalno fatalan.

Psihijatrijski poremećaji su vrlo česti: oko polovice djece boluje od depresije, poremećaja koncentracije i pamćenja ili psihoze. Neurološke komplikacije reumatoidnog artritisa (RA) obuhvaćaju cerebralni vaskulitis, meningealne reumatoidne nodule, komunicirajući hidrocefalus, meningealnu limfocitnu infiltraciju, bazilarnu invaginaciju, cervikalnu mijelopatiju, atlanto-aksijalnu subluksaciju te sindrom karpalnog kanala, mononeuritis multiplex, vaskulitičnu neuropatiju, mijastenički sindrom i mi-

opatiju (9, 10). Rjeđe se očituju znakovi oštećenja n. hipoglosusa, optički neuritis i pahimeningitis. Poremećaji spavanja (noćni strahovi, česta buđenja tijekom noći, odgođeno uspjavanje, parasomije) su česti u djece s RA i očituju se pospanošću tijekom dana, poremećajima disanja tijekom noći što direktno utječe na poremećaje ponašanja (hiperaktivnost, impulsivnost), smetnje pamćenja i slab uspjeh u školi (11).

Behçetova bolest očituje se češće u dječaka u razdoblju oko puberteta, ulceracijama na sluznici usne šupljine i oko genitalija ili perianalno uz keratokonjunktivitis, iritis, uveitis i optički neuritis te artritis koji je rijedak u djece. Tijek bolesti je progresivan. Neurološke manifestacije obuhvaćaju jake glavobolje, meningoencefalitis, trombozu sinusa (sagitalnog ili trasnverznog), pseudotumor cerebri, rekurentne tromboze sinusa, promjene u parenhimu mozga ili u kralješničnoj moždini- sindrom sličan multiploj sklerozi, rekurentni mijelitis, disfunkciju VIII. moždanog živca, neuropatije, pseudobulbarnu paralizu progresivnog tijeka te miozitis.

U Sjögrenovu sindromu, autoimunog bolesti koji obuhvaća keratoconjunctivitis sicca, kserostomiju te destrukciju egzokrinih žlijezda (slinovnica i suznih žlijezda) može doći do pojave epileptičkih napadaja, meningoencefalitisa, transverznog mijelitisa te moždanog udara, optičkog neuritisa, neuropatije i miozitisa u 20-25% bolesnika uz poremećaj koncentracije i pažnje te neuropsihijatrijske znakove i simptome (12).

Atlantoaksijalna dislokacija s kompresijom cervikalnog dijela kralježnične moždine, kao i stenoza spinalnog kanala također se mogu manifestirati u okviru spondiloartropatije te ankiloznog spondilitisa. Opisana je udruženost kliničke i radiološke slike slične multiploj sklerozi, uz normalan nalaz u likvoru i patološki nalaz vizuelnih evociranih potencijala i ankiloznog spondilitisa.

Antifosfolipidni sindrom (APS) može biti primarni ili udružen s drugim autoimunim reumatskim bolestima uključujući SLE, Behçetovu bolest, autoimuni tiroiditis, reumatsku groznicu,

imunu trombocitopeniju, hemolitičko-uremički sindrom te maligne sindrome. Tromboza vena i arterija te malih krvnih žila može se manifestirati u središnjem živčanom sustavu, klinički se očituje kao tromboza moždanih venskih sinusa te ishemični moždani udari (13).

Sydenhamova koreja ili *chorea minor* najčešća je neurološka manifestacija reumatske groznice, može se očitovati samostalno ili udružena s karditisom ili poliartritisom. Češća je u ženske djece. Manifestira se u dobi od 8-9 godina, 4-8 tjedana nakon upale ždrijela uzrokovane β-hemolitičkim streptokokom skupine A.

Pedijatrijska autoimuna neuropsihijatrijska bolest udružena sa streptokoknom infekcijom (PANDAS) je autoimuna bolest koja se očituje tikovima te simptomima i znakovima opsesivno kompulzivnog sindroma nakon preoblike infekcije beta-hemolitičkim streptokokom skupine A (BHSA). Rijetko se opisuje razvoj akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (ADEM) povezanog s infekcijom BHSA s naznakom oštećenja bazalnih ganglija na MR mozga (14). Smatra se da je prvenstveno zahvaćen tj. oštećen tzv. orbitofrontostrijatalni krug koji je povezan sa željom i nagradom te je njegovo oštećenje povezano s poremećajem ponašanja u smislu opsesivno kompulzivnog poremećaja (OCD-a).

Rasprava

Kliničke neurološke manifestacije vaskulitisa ovisne su o veličini zahvaćenih krvnih žila. U prethodno zdravog djeteta može doći do akutnog ili postupnog subakutnog razvoja simptoma koji može potrajati i nekoliko mjeseci. U likvoru se nađe blaga pleocitoza i prote-inorahija, oligoklonske trake mogu biti prisutne, a Von Willebrandov faktor može biti osjetljivi marker bolesti. Neurološke manifestacije i nalazi na MR mozga pokazuju multifokalne simetrične i asimetrične promjene u sivoj i bijeloj tvari i vrlo su slični manifestacijama i nalazima u djece s ADEM i MS-om, dok je nalaz angiografije mozga normalan obzirom da su zahvaćene male krvne žile te je stoga diferencijalan dijagnoza vrlo zahtjevna i složena (15). Imbicija

kontrastom ukazuje ponajprije na upalu, a manje na ishemiju. Nekomolirani epileptički napadaji mogu biti uzrokovani primarnim vaskulitisom malih krvnih žila SZS-a.

Sekundarni vaskulitis je uzrokovan infekcijom (virusi- CMV, VZV, bakterije, gljivice, Mycobacterium, Borrelia, Mycoplasma), lijekovima, hemoglobi-nopatijama, sistemskom upalom ili autoimunom bolešću (sistemskim vaskulitisom, SLE, Behçetovom bolešću, upalom bolesti crijeva).

Dijagnostika uključuje laboratorijske pretrage: sedimentaciju eritrocita, C-reaktivni protein, kompletnu krvnu sliku, koagulogram (uključujući d-dimere), osnovne biokemijske pretrage (urea, kreatinin, ionogram, jetreni enzimi, LDH, CK, amilaze, urin), imunološke testove (komponente komplementa i ukupni komplement, elektroforezu proteina i imunoglobulina, krioglobuline, imunofenotipizaciju, antinuklearna protutijela (ANA, engl.- *anti-nuclear antibody*), protutijela na ekstraktibilne jezgrine antigene - ENA-screen (engl. *extractable nuclear antigen*), reumatoidni faktor (RF), antineutrofilna citoplazmatska antitijela (engl. - *anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies*-ANCA), antifosfolipidna protutijela (lupus antikoagulant-LAC, antikardiolipinska protutijela aCL IgG i IgM i β2 glikoprotein I β2-GPI) te screening na infekcijske bolesti (EBV, CMV, HBV, HCV, Parvo B19, HIV, Borrelia burgdorferi, *Mycoplasma pneumoniae*).

Radiološka obrada obuhvaća MR mozga, MR-angiografiju i venografiju, jednofotonsku emisijsku kompjuteriziranu tomografiju (SPECT), pozitronsku emisijsku tomografiju (PET) i digitalnu suptraksijsku angiografiju (DSA). Dijagnostika bolesnika s vaskulitisom obuhvaća i elektromiografiju (EMG) i elektroencefalografiju (EEG). Analiza likvora treba obuhvatiti sadržaj proteina, broj stanica, IgG, viralne antigene te antigen bakterije *Borrelia burgdorferi* (PCR). Biopsija mišića i živca, sljepoočne arterije, kože, limfnih organa te sistemskih organa i mozga ponekad je potrebna u dijagnostici vaskulitisa. Biopsija mozga je neophodna za postavljanje dijagnoze pri čemu je potrebno analizirati uzorak

kore, bijele tvari i moždanih ovojnica, a indicirana je u slučajevima dugotrajnog febrilnog stanja praćenog glavoboljom, kliničkim znakovima encefalopatije i žarišnim neurološkim ispadima uz pleocitozu u likvoru. Terapija obuhvaća kortikosteroide i ciklofosamid (16).

Neurološki poremećaji u SLE obuhvaćaju demijelinizacijski sindrom, transverzni mijelitis i mijelopatiju, po tipu ekstenzivnog longitudinalnog mijelitisa sličnog optičkom neuromijelitisu (NMO) te rijetko mijasteniju gravis, akutnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, a vrlo rijetko polimiozitis ili dermatomiozitis (17-20). Atrofija mozga rezultat je progresivnog neuronalnog i glijalnog oštećenja i nalazi se u 18% bolesnika s novootkrivenim SLE što je znak ranog zahvaćanja SZS-a. Neurološke su manifestacije u djece sa SLE češće nego u odraslih. Hemipareze, koreja (u oko 5% djece) i atetoza mogu se također registrirati u djece sa sistemskim eritemnim lupusom, najčešće povezana s prisutnim antifosfolipidnim protutijelima (18, 21). Novi McDonaldovi dijagnostički kriteriji ne omogućavaju razlikovanje MS od drugih sistemskih imunoloških bolesti sa zahvaćanjem SZS-a (22). Nedostatak ili prolazni pozitivitet oligoklonskih traka u likvoru te normalan nalaz vidnih evociranih potencijala (VEP) smanjuje vjerojatnost da se radi o MS-u. Zanimljivo je da ANA titar može biti povišen u MS-u u 2,5-81% bolesnika. Patogenetski se vjerojatno radi o kombinaciji vaskulitisa i arterijske tromboze. Virusna infekcija (herpes zosterom) može prethoditi razvoju sljepoće međutim, sljepoća u SLE primarno je uzrokovana retinalnim vaskulitisom, iridociklitisom ili uveitisom. U nalazima bolesnika sa zahvaćanjem SZS-a pozitivna su antitijela na dvolančanu DNA: anti-ds-DNA (engl. *anti-double strand*-DNA) protutijela. U bolesnika s miozitisom pozitivna su protutijela na antiribonukleinski protein. Antifosfolipidna protutijela, kao što je lupusni antikoagulant i antikardiolipinska protutijela, kao i antiglutamatna antitijela, patogenetski su povezana s razvojem tromboemboličkih incidenata u 12-34% bolesnika, posebno u kortikalnoj sivoj tvari, epileptičkim napadajima i koreji, ali i s kognitivnom disfunkcijom.

Terapija se provodi glukokortikoidima, gamaglobulinima i.v. i imunosupresivima (ciklofosfamid, 500-1000 mg/m²). Antiagregacijska terapija se primjenjuje u svrhu sprječavanja recidiva moždanih udara (23).

Središnji živčani sustav vrlo je rijetko zahvaćen u okviru RA. Zahvaćenost SŽS-a u RA može biti simptomatska i asimptomatska. Neurološke manifestacije mogu se pojaviti u središnjem i perifernom živčanom sustavu, mišiću i neuromuskularnoj spojnici. U pravilu se zahvaćanje SŽS-a razvija u bolesnika s izraženim erozivnim promjenama na zglobovima dugog trajanja te visokim titrovima RF. EMG pokazuje fibrilacije u slučaju kompresivne mononeuropatije, te je indicirana primjena kortikosteroida lokalno (npr. u karpalni kanal) uz liječenje osnovne bolesti.

HLA B51 pozitivan je u 74% bolesnika s Behçetovom bolešću. Neurološki simptomi mogu prethoditi razvoju bolesti što doprinosi dijagnostičkim dilemama te ponekad isključuje dijagnoze MS nije moguće dok se ne pojave ekstraneurološke manifestacije. NeuroBehçet se očituje češće motornim i rjeđe senzornim simptomima s lezijama koje se protežu od moždanog debla do bazalnih ganglija. U terapiji se primjenjuju kortikosteroidi, azatioprin i ciklofosfamid. Antikoagulacije nisu rutinski indicirane u liječenju tromboze sinusa (24).

Moždani udari u Sjögrenovom sindromu vjerojatno su uzrokovani vaskulitisom malih krvnih žila s mononuklearnim upalnim infiltratima. Dolazi do razvoja upale s infiltracijama limfocita te atrofije kore. Nalaze se i promjene u subkortikalnoj i periventrikularnoj bijeloj tvari koje nisu značajne u komparaciji sa zdravom populacijom 25. Neurološke manifestacije često prethode razvoju SS-a. SPECT pokazuje hipoperfuziju frontalnih i parijetalnih režnjeva. Antitijela na nuklearne antigene (anti-SS-A i anti-SS-B) mogu se registrirati u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom, iako negativan nalaz pretrage antitijela ne isključuje mogućnost da se radi o SS. U likvoru se nađu oligoklonske trake i limfocitoza što znači da B-stanice migriraju u SŽS, diferenciraju se u plazma stanice i intra-

tekalno secerniraju antitijela. Stoga bolesnici s definitivnom dijagnozom MS, ako su pozitivna anti Ro-ANA, anti ds DNA i anti kardiolipinska antitijela (Acl) moraju se ponovno reevaluirati radi sumnje na sistemnu imunološku bolest.

Spondiloartropatije obuhvaćaju ankilozni spondilitis (Bechterewljeva bolest), artritis udružen s upalnom bolesti crijeva ili s psorijazom te reaktivni artritis (Reiterov sindrom, obilježen trijasom: artritis, konjunktivitis i uretritis). Incidencija u populaciji je 0,1-0,2%. U dječjoj dobi u juvenilne spondiloartropatije ubrajamo samo nediferencirane spondiloartropatije i juvenilni ankilozantni spondilitis. Sakroileitis predstavlja primarni radiološki kriterij za postavljanje dijagnoze. Osnovni patogenetski mehanizam je gomilanje limfocita T i makrofaga na mjestu vezivanja ligamenta, što rezultira upalom odnosno entezitisom. Lokus HLA B27 najčešće je povezan s ankiloznim spondilitisom. Bolest se manifestira u drugom desetljeću i sporo progredira. Neurološki simptomi manifestiraju se u 10-25% bolesnika sa spondiloartropatijom. Očituje se bolovima u lumbosakralnoj regiji te razvojem radiokulopatije i kontraktura.

Antifosfolipidni sindrom češći je u djevojčica prosječne dobi od 10,7 godina u sekundarnom antifosfolipidnom sindromu, a primarni se javlja ranije. APS nerijetko je udružen s Evansovim sindromom, Raynaudovim fenomenom, migrenskim glavoboljama i koreom. APS se može očitovati i optičkim neuritisom i transverznim mijelitisom te senzornom i motornom disfunkcijom. Kliničkom slikom relapsa i remisije multifokalnih neuroloških znakova uz multiple hiperintenzitete na T2, vrlo su slični MS-u. Često se očituje rekurentnim trombozama. Dijagnoza se potvrđuje povišenim vrijednostima antikardiolipinskih antitijela (Acl), anti beta2 glikoproteina I (GPI), te lupus antikoagulant (LA) u 40-54% (26). Hipoperfuzija koja se registrira na SPECT-u se može poboljšati terapijom antikoagulacijama. Terapija APS s neurološkim simptomima obuhvaća puls metilprednisonolona, imunosupresive te plazmaferezu uz antikoagulacije.

Infekcije beta hemolitičkim streptokokima grupe A udružene su s razvojem reumatske groznice kao autoimune posljedice streptokokne infekcije. Primarne manifestacije reumatske groznice obuhvaćaju srce, zglobove, mozak i kožu. *Chorea minor* naziva se i ples sv. Vida. Incidencija je manja od 0,2% godišnje. Od Sydenhamove koreje boluje oko 64% ukupnog broja bolesnika s korejom.

Tijekom ili nakon infekcije s BHSA dolazi do razvoja antitijela u genski predisponiranih osoba koja oštećuju bazalne ganglije i njihovu funkciju. U 50-90% bolesnika sa Sydenhamovom korejom registrirana su cirkulirajuća antitijela. Molekularna mimikrija između antigena (superantigena) BHSA i antigena domaćina je mogući mehanizam razvoja kliničkih manifestacija reumatske groznice koji potvrđuju produkcija monoklonskih antitijela i T staničnih klonova. Antitijela na bazalne ganglije mogu se dokazati pomoću metoda ELISA i Western blot u svih bolesnika sa Sydenhamovom korejom te u 60% bolesnika s kroničnim oblikom bolesti (27).

Koreja se očituje brzim koreiformnim kretanjama, nestabilnošću pri hodu, često štednjom ili slabošću jedne noge koju bolesnik vuče po podlozi, može biti unilateralna. Brojni nevoljni pokreti ruku koji su grčevitog tipa, otežavaju hranjenje i prinošenje predmeta ustima (čaše, žlice i sl.) (28). Razvija se generalizirana hipotonija. U teškim oblicima dijete je paralizirano. U 20% djece može se očitovati kao hemikoreja. Izražena je pojačana razdražljivost. Disartrija i tikovi su često udruženi s korejom. Uz motorički poremećaj, izraženi su različiti poremećaji ponašanja i emocija (strah, apatija). Vokalni tikovi posljedica su koreje ždrijela i vrlo su slični tikovima koji se manifestiraju u Tourettovu sindromu ili Huntingtonovoj bolesti (29).

U liječenju se primjenjuju valproična kiselina i karbamazepin te pimozid. Steroidi se primjenjuju ukoliko je karditis udružen s korejom te u visokim dozama 25 mg/kg dnevno u teškim slučajevima paralitičkog oblika koreje. Imunoglobulini i plazmafereza su djelotvorni u liječenju koreje i PANDAS-a (30).

Činjenica je da antigeni streptokoka dijele homologiju s proteinima ljudskog mozga, poglavito epitopima bazalnih ganglija, stoga infekcija streptokokom može uzrokovati aberantni imunološki odgovor koji uključuje molekularnu mimikriju koja dovodi do unakrsne reaktivnosti sa epitopima SŽS-a. Hipoteza o etiopatogenezi PANDAS-a vrlo je kontroverzna. PANS ili *Pedijatrijski akutni neuropsihijatrijski sindrom* je drugi širi naziv koji ne obuhvaća samo simptome koji se razvijaju isključivo nakon streptokokne infekcije i očituje se naglim početkom simptoma OCD-a uključujući i tešku akutnu restrikciju unosa hrane i isključujući Tourettov sindrom (31, 32). Također je širi koncept sadržan u nazivu *Akutni neuropsihijatrijski simptomi u djece* (CANS) obzirom da je činjenica da brojni sindromi i različiti uzročnici mogu biti povezani s istim simptomima te stoga nema sigurnih dokaza o povezanosti streptokokne infekcije, niti znanstvenog opravdanja za kriterije odnosno imunološku terapiju (33). Prema Swedo i sur. simptomi s naglim početkom uključuju strah, emotivnu labilnost, regresiju u ponašanju, loš uspjeh u školi, senzorne ili motorne abnormalnosti, poremećaje spavanja, enurezu ili često mokrenje (31). Kriteriji za uključivanje u dijagnozu PANDAS su: prepubertetska dob, motorni tikovi ili OCD, epizodni tijek težine simptoma, temporalni odnos s grupom BHSA i udruženost s neurološkim komplikacijama za vrijeme egzacerbacije simptoma (34). Imunoreaktivnost seruma akutne faze bolesnika dokazana je imunohistokemijski u globus palidusu te ekstrapiramidnim stanicama temporalnog režnja, dok ista izostaje u slučaju remisije ili konvalescencije (35). Lizogangliozidi klase IgM i IgG su dokazani u serumu bolesnika. U serumu bolesnika s OCD-om povišen je sadržaj antitijela na bazalne ganglije (36, 37). Međutim, nedostatak dijagnostičke specifičnosti antigena u djece s PANDAS-om u odnosu na djecu s Tourettovim sindromom te nedostatak korelacije različitih imunoloških markera dovode u pitanje autoimunost kao patomehanizam u PANDAS-u (29).

Terapija prema literaturnim podacima obuhvaća penicilin, IVIG, visoke doze steroida (10-30 mg/kg/dan kroz 3 dana) te antipsihotike. Terapija IVIG-om

i steroidima nije uvijek uspješna niti je do sada provedeno kontrolirano kliničko ispitivanje o djelotvornosti navedene terapije (31, 33).

ZAKLJUČAK

Nerijetko neurološki simptomi prethode ekstraneurološkoj simptomatologiji stoga svaki bolesnik s demijelinizacijom središnjeg živčanog sustava treba biti razmatran i obrađen u smislu systemske imunološke bolesti. Autoimunosna demijelinizacija SŽS-a može se pojaviti u bolesnika s bolestima vezivnog tkiva i teško se može razlikovati od MS i drugih stečenih i nasljednih demijelinizirajućih bolesti te je stoga potrebno praćenje i kontrolne laboratorijske imunološke pretrage. Rano prepoznavanje komplikacija reumatskih bolesti i neurološke simptomatologije je vrlo značajno za pravovremenu primjenu odgovarajuće terapije.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa. Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest.* 2012; 122: 1164-71.
- Wraith DC, Nicholson LB. The adaptive immune system in diseases of the central nervous system. *J Clin Invest.* 2012; 122: 1172-9.
- Kapadia M, Sakic B. Autoimmune and inflammatory mechanisms of CNS damage. *Prog Neurobiol.* 2011; 95: 301-33.
- Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2012; 12: 623-35.
- Larochelle C, Alvarez JI, Prat A. How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett.* 2011; 585: 3770-80.
- Romo-González T, Chavarría A, Pérez-HJ. Central nervous system: a modified immune surveillance circuit? *Brain Behav Immun.* 2012; 26: 823-9.
- Barišić N. Imunološki aspekti bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava. *Paediatr Croat* 2005; 49: 94-101.
- Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. Neuron-directed autoimmunity in the central nervous system: entities, mechanisms, diagnostic clues, and therapeutic options. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25: 341-8.

- Duzova A, Bakkaloglu A. Central nervous system involvement in pediatric rheumatic diseases: current concepts in treatment. *Curr Pharm Des.* 2008; 14: 1295-301.
- Chin RL, Latov N. Central nervous system manifestations of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17: 91-9.
- Ward TM, Ringold S, Metz J i sur. Sleep disturbances and neurobehavioral functioning in children with and without juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63: 1006-12.
- Delalande S, de Seze J, Fauchais AL i sur. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83: 280-91.
- Mayer M, Cerovec M, Rados M, Cikes N. Antiphospholipid syndrome and central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112: 602-8.
- Dale RC, Church AJ, Cardoso F i sur. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol.* 2001; 50: 588-95.
- Twilt M, Benseler SM. The spectrum of CNS vasculitis in children and adults. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 8: 97-107.
- Cellucci T, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22: 590-7.
- Campana A, Buonomo PS, Insalaco A i sur. Longitudinal myelitis in systemic lupus erythematosus: a paediatric case. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 2587-8.
- Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin.* 2010; 28: 61-73.
- Cikes N, Bosnic D, Sentic M. Non-MS autoimmune demyelination. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008; 110: 905-12.
- Theodoridou, L Settass. Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 290-5.
- Reiner P, Piette JC, Leroux G, Vidailhet M, Costedoat-Chalumeau N. Chorea, lupus and antiphospholipid antibodies. *Rev Med Interne.* 2012; 33: 206-8.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B i sur. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69: 292-302.
- Luca NJC, Soon GS, Tse SML. Case 1: Acute chorea. *Paediatr Child Health.* 2011; 16: 643-5.
- Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z i sur. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology.* 2011; 77: 1900-5.

25. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S i sur. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1541-6.
26. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED i sur. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics.* 2008; 122: 1100-7.
27. Mignarri A, Dotti MT, Battisti C, Vallone I, Federico A. Occurrence of ankylosing spondylitis and multiple sclerosis-like syndrome in a HLA-B27 positive patient. *Neurol Sci.* 2009; 30: 329-32.
28. Baizabal-Carvalho JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord.* 2012; 27: 935-46.
29. Panzer J, Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24: 346-53.
30. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA i sur. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet.* 1999; 354: 1153-8.
31. Swedo S, Leckman JF, Rose NR. From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatr Therapeut* 2012; 2: 2.
32. Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 2: 127-30.
33. Singer HS, Gilbert DL, Wolf DS, Mink JW, Kurlan R. Moving from PANDAS to CANS. *J Pediatr.* 2012; 160: 725-31.
34. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M i sur. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 264-71.
35. Hachiya Y, Miyata R, Tanuma N i sur. Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection. *Brain Dev.* 2012. pii: S0387-7604(12)00261-6. doi: 10.1016/j.braindev.2012.10.003.
36. Dale RC, Church AJ, Candler PM, Chapman M, Martino D, Giovannoni G. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology.* 2006; 66: 1612.
37. Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW. Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity.* 2006; 39 (1): 21-9.
38. Singer HS, Gause C, Morris C, Lopez P; Tourette Syndrome Study Group. Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics.* 2008; 121: 1198-205.

Summary

NEUROLOGIC MANIFESTATIONS OF AUTOIMMUNE DISORDERS

N. Barišić, M. Trbojević-Čepe, J. Kelečić, V. Ivanović, M. Jelušić, M. Sentić

Patients suffering from multisystemic rheumatic disorders often show signs and symptoms of central and peripheral nervous system affection. Autoimmune demyelination can develop in patients with connective tissue disorders of immunological etiology and can be difficult to distinguish from multiple sclerosis and other demyelinating disorders of central and peripheral nervous system. Neurological symptomatology can occur within the systemic vasculitis, systemic lupus, antiphospholipid syndrome, dermatomyositis, juvenile idiopathic arthritis (mostly in the systemic type), overlap syndromes, Behçet's disease, and autoinflammatory syndromes such as familial mediterranean fever and neonatal onset multisystem inflammatory disease. Symptoms can be very heterogeneous including headache, epileptic seizures, extrapyramidal disorders (chorea, dystonia), signs of cranial nerve damage (mainly n. opticus), behavioral problems, cerebrovascular insult, cognitive disorders, memory impairment, depression and variable degrees of consciousness alteration. Lesions in central nervous system associated with mixed connective tissue disorders are most often multiple microinfarcts, thrombotic occlusions, intracranial haemorrhages, cerebral atrophy and focal, or multifocal demyelinating lesions. Early recognition of rheumatic disorders' complications and associated neurological symptomatology is remarkably significant for well-timed application of appropriate therapy.

Descriptors: AUTOIMMUNE DISEASES, RHEUMATIC DISEASES, NEUROLOGIC MANIFESTATIONS, DEMYELINATING DISEASES

Primljeno/Received: 4. 3. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 27. 3. 2013.