

Procesy autoimmunologiczne w psychiatrii

Kenneth Davison

The British Journal of Psychiatry (2012) 200, 353-355.

W artykule przedstawiono krótki zarys aktualnej wiedzy dotyczącej znaczenia procesów autoimmunologicznych w patogenezie najważniejszych zaburzeń psychicznych. Podkreślono znaczenie wpływu czynników immunologicznych na przekaźnictwo synaptyczne i zaburzenia neuropsychiczne. Zachęca się psychiatrów klinicznych do zapoznawania się na bieżąco z postęпами w tej coraz ważniejszej dziedzinie.

Dwa artykuły na ten temat^{1,2} doniesienie³ i artykuł redakcyjny⁴ w ostatnim numerze *British Journal of Psychiatry* zwracają uwagę na potencjalne znaczenie procesów autoimmunologicznych w patofizjologii zaburzeń psychicznych. Reakcje autoimmunologiczne, opisywane od początku XX wieku, oznaczają niezdolność organizmu do rozpoznawania integralnych elementów jako własnych, co prowadzi do kaskady reakcji immunologicznych skierowanych przeciwko własnym komórkom i tkankom, które – jak się uważa – wynikają z utraty tolerancji immunologicznej autoreaktywnych komórek immunologicznych. Mechanizmy zjawisk autoimmunologicznych są złożone, uczestniczą w nich liczne immunocyty, powierzchnia komórek i wydzielane przez nie mediatory w surowicy.⁵ Ostre uszkodzenia i potencjalne wynikające z tych procesów wtórne uszkodzenia dotyczące określonych narządów i układów są przyczyną wielu różnych zaburzeń związanych z reakcjami autoimmunologicznymi. American Autoimmune Related Diseases Association wymienia ponad 150 tego rodzaju zaburzeń, które dotyczą mniej więcej 3% populacji.⁶ Mówiąc ogólnie, do rozwoju reakcji autoimmunologicznych predysponują czynniki genetyczne, zakaźne, nowotworowe i środowiskowe.

Ponieważ ośrodkowy układ nerwowy może być podłożem procesów autoimmunologicznych, np. w przebiegu stwardnienia rozsianego, czy, co stwierdzono niedawno, autoimmunologicznego limbicznego zapalenia mózgu (omówione poniżej), wydaje się, że nie ma powodów, aby procesy autoimmunologiczne nie miały stanowić potencjalnego podłoża niektórych zaburzeń psychicznych. Za związkami między tymi zjawiskami przemawia również występowanie różnych zespołów psychia-

trycznych w przebiegu niektórych somatycznych schorzeń autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty⁷ układowy czy zespół antyfosfolipidowy.⁸

Schizofrenia

Większość uwagi skupiano na schizofrenii, jednak rozpoczęte w latach 30. XX wieku wysiłki zmierzające do wykazania, że procesy autoimmunologiczne są podstawowym czynnikiem patogenetycznym w tej chorobie, przyniosły sprzeczne rezultaty. W interesującym ze względu na wielkość zgromadzonej bazy danych badaniu Chena i wsp.¹ wykazano dodatnią zależność między schizofrenią a niektórymi chorobami autoimmunologicznymi w grupie leczonych w warunkach szpitalnych chorych na schizofrenię oraz potwierdzono od dawna dostrzeganą ujemną zależność między schizofrenią a reumatoidalnym zapaleniem stawów. Obecnie uważa się, że ta druga zależność jest rezultatem funkcjonowania dwóch alleli tego samego genu, z których jeden odpowiada za predyspozycję do schizofrenii, a drugi do reumatoidalnego zapalenia stawów i których równoczesne występowanie jest niemożliwe. Chociaż badanie było wykonane w Azji, wyniki są podobne do danych z Danish National Registers opracowanych przez Eatona i wsp.,⁹ którzy zauważyli, że obciążenie jakąkolwiek chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie było związane ze zwiększeniem ryzyka schizofrenii o 45%. Stwierdzono ponadto częstsze występowanie u chorych na schizofrenię 9 chorób autoimmunologicznych, zaś 12 z nich było bardziej rozpowszechnionych u rodziców chorych na schizofrenię w porównaniu z rodzicami osób z grupy kontrolnej.

Kenneth Davison jest emerytowanym konsultantem psychiatrii w Newcastle General Hospital i honorowym wykładowcą na wydziale psychiatrii w Newcastle University. Otrzymał Gaskell Gold Medal of the Royal College of Psychiatrists. Kenneth Davison, FRCP (Lond & Edin), FRCPsych, DPM, Department of Psychiatry, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK.

Adres do korespondencji: Kenneth Davison, 10 Grange Road, Fenham, Newcastle upon Tyne NE4 9LD, Wielka Brytania; e-mail: kennethdavison@hotmail.com

Konflikt interesów: brak.

Te obserwacje stanowią oczywiście pośrednie dowody na udział procesów autoimmunologicznych w patogenezie schizofrenii. W ostatnich dziesięcioleciach wysiłki zmierzające do znalezienia bardziej bezpośrednich dowodów, takich jak obecność przeciwciał mózgowych i innych nieprawidłowości immunologicznych charakterystycznych dla schizofrenii, przyniosły niespójne i sprzeczne rezultaty. Niedawne odkrycie autoimmunologicznego limbicznego zapalenia mózgu zwróciło uwagę na autoprzeciwciała hamujące działanie białek zaangażowanych w funkcje synaptyczne, przy czym uzyskano dodatnie wyniki u niektórych pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii.¹⁰ Ostatnio oszacowano, że zapalenie mózgu związane z obecnością przeciwciał odpowiada za 6,5% przypadków pierwszego epizodu psychotycznego i dlatego należy je uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym.⁴

Badania kliniczne, w których uczestniczyli chorzy na schizofrenię przyjmujący leki o działaniu immunosupresyjnym, w tym steroidy, azatioprynę i, ostatnio, inhibitor cyklooksygenazy 2 (COX-2), celekoksyb, przyniosły sprzeczne wyniki. Niespójne wyniki przypisywano heterogenicznej patogenezie schizofrenii oraz zaburzającym działaniem leków przeciwpsychotycznych, z których wiele wpływa na układ immunologiczny.¹¹

Zaburzenia nastroju

Opisuje się, że duża depresja jest związana ze zwiększonym stężeniem cytokin prozapalnych we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Te cytokiny wpływają na metabolizm neuroprzekazników i funkcje neuroendokrynne w mózgu. Stwierdzono również, że wiele subpopulacji pomocniczych limfocytów T (Th) uczestniczy w patogenezie chorób autoimmunologicznych (Th17). Ze względu na to, że podobne zmiany zachodzą również w innych chorobach o charakterze somatycznym, uważa się, że mogą być odpowiedzialne za rozwój współistniejącej depresji u niektórych chorych somatycznie pacjentów. Trudno zdecydować, czy te spostrzeżenia świadczą o nasileniu prawidłowej reakcji immunologicznej, czy są dowodem na reakcję autoimmunologiczną. Opisywano jednak, że w przypadku dołączenia leku immunosupresyjnego, celekoksynu, do fluoksetyny działanie przeciwdepresyjne było większe niż przy stosowaniu fluoksetyny w połączeniu z placebo.¹²

W kolejnym badaniu, wykorzystującym Danish National Registers, w którym uwzględniono również zaburzenia afektywne dwubiegunowe, Eaton i wsp.¹³ potwierdzili swoje wcześniejsze wyniki dotyczące schizofrenii, ale w przeciwieństwie do nich stwierdzili, że zwiększenie ryzyka choroby afektywnej dwubiegunowej było związane tylko z indywidualnym obciążeniem chorobą Guillaina-Barrego, chorobą Leśniowskiego-Crohna, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby i rodzinnym obciążeniem niedokrwistością złośliwą. W przeciwieństwie do schizofrenii zaburzenie afektywne dwubiegunowe nie wykazywało ujemnej korelacji z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wyniki dotyczące psychozy nieafektywnej były podobne,

jak w przypadku schizofrenii. Wykazano jednak, że zaburzenie dwubiegunowe i schizofrenia charakteryzują się podobnym profilem immunologicznym, chociaż zwiększoną częstość występowania autoprzeciwciał swoistych wobec określonych narządów opisywano tylko w zaburzeniu dwubiegunowym.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne i związane z nim stany

W ostatniej dekadzie stworzono pojęcie „dziecięcych zaburzeń neuropsychicznych o podłożu immunologicznym związanych z zakażeniem paciorkowcowym” (paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection, PANDAS),¹⁴ będące bocznią odnogą płasawicy Sydenhama (o podłożu reumatycznym). Uważa się, że etiologia obydwu zaburzeń jest podobna. PANDAS jest określeniem stanu, w którym u dzieci po zakażeniu paciorkowcowym dochodzi do rozwoju tików ruchowych i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego (obsessive-compulsive disorder, OCD) oraz czasami zespołu Tourette’a. Przebieg zaburzenia jest nawracający, z nawrotami występującymi po kolejnych zakażeniach. Choć koncepcja PANDAS spotkała się z pewnym sprzeciwem, to zidentyfikowano przeciwciała przeciwko zwojom podstawy.¹⁵ Opisywano również skuteczność plazmaferezy i podawania immunoglobulin drogą dożylną. Obserwacje te doprowadziły do poszukiwania przeciwciał antyneuronalnych, szczególnie ukierunkowanych przeciw zwojom podstawy, u dorosłych z OCD i zespołem Tourette’a, dając w części przypadków dobre rezultaty.² Co interesujące, chociaż Nicholson i wsp.² stwierdzili przeciwciała przeciw zwojom podstawy u blisko 20% badanych z OCD, nie udało im się znaleźć immunologicznych dowodów przebytej infekcji paciorkowcowej. Uzyskane wyniki sugerują możliwość wpływu innych czynników wyzwalających wytwarzanie przeciwciał przeciw zwojom podstawy w patogenezie OCD.

Autoimmunologiczne limbiczne zapalenie mózgu

Limbiczne zapalenie mózgu, proces zapalny obejmujący przede wszystkim hipokamp i ciało migdałowate, było rozpoznawane od lat 60. XX wieku. Uważano je za rzadki zespół chorobowy, nieodłącznie związany z chorobą nowotworową, szczególnie rakiem płuca, piersi i jajnika. Znaczące dowody wskazują na autoimmunologiczne podłoże tego zaburzenia, w tym obecność autoprzeciwciał przeciwneuronalnych ukierunkowanych przeciw ciele komórki i błonie neuronów. Te drugie wpływają na transmisję synaptyczną, co, jak się uważa, jest odpowiedzialne za objawy psychiczne (patrz niżej).

W ostatniej dekadzie opisano kilka postaci limbicznego zapalenia mózgu związanych z obecnością przeciwciał przeciwneuronalnych, które niekoniecznie są zespołami paraneoplastycznymi. Przeciwciała przeciwneuronalne wpływają przede wszystkim na elementy zespołu potencjałozależnych kanałów potasowych (VGKC), receptory GABA (kwasu

γ-aminomasłowego) oraz receptory glutaminianu typu NMDA (N-metylo-D-asparagianu) i AMPA (kwasu amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo propionowego).¹⁶ Prowadzi to do zakłóceń przekazywania synaptycznego, co, jak się uważa, jest przede wszystkim odpowiedzialne za objawy psychiczne. Należą do nich zaburzenia poznawcze, depresja, omamy i zaburzenia zachowania.

Te zaburzenia są przedmiotem zainteresowania psychiatrów, ponieważ obok wielu różnych objawów neurologicznych objawy psychiczne są ważną, a czasami dominującą częścią obrazu klinicznego. Na przykład w jednej grupie 100 pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDA prawie 75% z nich najpierw zgłaszało się do psychiatrów.¹⁷

Chociaż psychiatryczny obraz kliniczny może być bardzo różny, opisywano pewne charakterystyczne zespoły. Na przykład zapalenie mózgu z przeciwciałami anti-NMDA opisywano przede wszystkim u dzieci i młodych kobiet przejawiających urojenia paranoidalne, omamy, pobudzenie, zaburzenia mowy i dziwaczne zachowania; natomiast typowy obraz zapalenia mózgu VGKC obejmuje osobę w średnim wieku z zaburzeniami pamięci, splątaniem, apatią i drażliwością, czemu często towarzyszy nadmierne pocenie się i ślinienie. Pacjenci z limbicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-AMPA to przede wszystkim kobiety w wieku 50-70 lat z podostrą amnezją i splątaniem, chociaż opisywano również pobudzenie, agresję i atypowe psychozy.¹⁷ Zaburzenia te przeważnie reagują na immunoterapię, w tym dożylnie stosowanie immunoglobulin, plazmaferezę i stosowanie steroidów, lecz powrót do zdrowia może być niepełny.

Istotną konsekwencją zainteresowania tymi zaburzeniami był impuls do badań immunologicznych nad zaburzeniami psychicznymi w ogóle. Poznano inne receptory synaptyczne i wewnątrzkomórkowe przeciwciała neuronalne, takie jak anti-Hu, -Ma2, -CV2/CRMP5,¹⁷ niewątpliwie w przyszłości zostanie zidentyfikowanych więcej wraz z towarzyszącymi im zespołami.

Inne zaburzenia psychiczne

Opisuje się, że choroba Alzheimera jest związana z powstawaniem zmian zapalnych w mózgu, które przypisywano procesom autoimmunologicznym. Ostatnio zaproponowano, aby swoiste autoprzeciwciała w surowicy traktować jako biologiczne markery diagnostyczne tej choroby.¹⁸ Pojawiły się również doniesienia o reakcji na leczenie przy stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych hamujących COX-1. Opisywano, że zaburzenia ze spektrum autyzmu są związane ze zwiększeniem stężenia przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy. Opisuje się także, że w blisko 50% rodzin osób cierpiących na autyzm występują choroby somatyczne o charakterze autoimmunologicznym.

Podsumowanie

Wraz z wprowadzeniem nowych technik immunologicznych i rozwojem badań immunoneuropsychiatrycznych w ostatniej dekadzie gromadzone są dowody, często raczej niejednoznaczne niż rozstrzygające, że przynajmniej pewna podgrupa zaburzeń psychicznych ma podłoże autoimmunologiczne. Zaleca się psychiatrom zapoznawanie się na bieżąco z tą szybko rozwijającą się dziedziną, nie tylko ze względu na jej terapeutyczny potencjał.

From the British Journal of Psychiatry (2012) 200, 353-355. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyrights ©2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Chen S-J, Chao Y-L, Chen C-Y, Chang C-MK, Wu EC-H, Wu C-S, et al. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 374-80.
- Nicholson TRJ, Ferdinando S, Krishnaiah RB, Anhoury S, Lennox BR, Mataix-Cols D, et al. Prevalence of anti-basal ganglia antibodies in adult obsessive-compulsive disorder: cross-sectional study. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 381-6.
- Barry H, Hardiman O, Healy DG, Keogan M, Moroney J, Molnar PP, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 508-9.
- Lennox BR, Coles AJ, Vincent A. Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 92-4.
- Mackay IR. Tolerance and autoimmunity. *BMJ* 2000; 321: 93-6.
- American Autoimmune Related Diseases Association. List of autoimmune and autoimmune related diseases (www.aarda.org/research_display.php?ID=47). AARDA, 2010.
- Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology* 2008; 47: 1498-502.
- Manna R, Ricci V, Curigliano V, Pomponi M, Adamo F, Costa A, et al. Psychiatric manifestations as a primary symptom in antiphospholipid syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 915-7.
- Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E, et al. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish National Registers. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 521-8.
- Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 2011; 258: 686-8.
- Knight JG, Menkes DB, Highton J, Adams DD. Rationale for a trial of immunosuppressive therapy in acute schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 424-31.
- Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, Naseli AA, Ghoreishi A, Salehi B, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress Anxiety* 2009; 26: 607-11.
- Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune disease, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord* 2010; 12: 638-46.
- Dale RC, Heyman I. Post-streptococcal autoimmune psychiatric and movement disorders in children. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 188-90.
- Dale RC. Autoimmunity and the basal ganglia: new insights into old diseases. *Q J Med* 2003; 96: 183-91.
- Kayser MS, Dalmau J. The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: 90-7.
- Kayser MS, Dalmau J. Psychiatric presentations of autoimmune encephalopathies. *Psychiatr Times* 2010; 27: 1-8.
- Nagele N, Han M, Demarshall C, Belinka B, Nagele R. Diagnosis of Alzheimer's disease based on disease-specific autoantibody profiles in human sera. *PLoS One* 2011; 6: e23112.
- Goines P, Van de Water J. The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 111-7.