

Pentti Tienari ja Aki Hietaharju

Neurologiset autoimmuunitaudit – multippeli-skleroosi ja Guillain–Barrén oireyhtymä

Hermoston autoimmuunitaudit syntyvät elimistön oman puolustusjärjestelmän reaktiosta hermokudosta tai hermo-lihasliitosta kohtaan. Yleisin näistä sairauksista on multippeliskleroosi. Muita tähän ryhmään kuuluvia sairauksia ovat Guillain–Barrén oireyhtymä sekä muut immuunivälitteiset perifeeriset neuropatiat, myasthenia gravis, narkolepsia-katapleksia, neuromyelitis optica, näköhermon tai selkäytimen tulehdukset (itsenäisinä tiloina tai multippeliskleroosin tai neuromyelitis optican osana), jäykkyysoireyhtymä ja autoimmuunienkefaliitit. Uudet biologiset lääkkeet muuttavat näiden sairauksien hoitoa ja ennustetta. Perustutkimuksen luomat uudet menetelmät alkavat valottaa näiden pitkään mysteerinä pysyneiden sairauksien syitä. Onkin odotettavissa, että lähitulevaisuudessa tutkimuksessa, diagnostiikassa ja hoidossa tapahtuu merkittäviä edistysaskeleita.

Immuunijärjestelmä säätelee normaalisti hermoston kehitystä ja rappeutumista, ja sen säätelyhäiriöt ilmenevät muun muassa autoimmuunitauteina. Immuunijärjestelmä säätelee hermosolujen välisen kommunikaation kehittymistä varhaislapsuudessa (ylimääräisten synapsien eliminaatio), millä arvellaan olevan merkitystä muun muassa skitsofrenian ja autismitietämisen häiriöiden kehittämisessä. Immuunijärjestelmällä on merkittävä rooli myös hermoston rappeumasairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa, Parkinsonin taudissa ja motoneuronisairauksissa. Tämä on muuttanut käsityksiä neurodegeneraation luonteesta ja tuonut esiin niin sanotun suojaavan autoimmunitietin merkityksen (1). Myös keskushermoston imusuoniverkoston löytyminen vuonna 2015 avaa uusia näköaloja hermoston ja immuunijärjestelmän suhteeseen (2,3).

Pureudumme multippeliskleroosin ja Guillain–Barrén oireyhtymän syntymekanismeihin ja hoitokeinoihin. Molemmat sairaudet liittyvät mikrobien ja immuunijärjestelmän vuorovaikutukseen mutta ovat tautimekanismeiltaan varsin erilaisia.

Multippeliskleroosi (MS-tauti)

Epidemiologia ja kliininen kuva. Multippeliskleroosi (MS-tauti, pesäkekovettumatauti) on yleisin nuorten aikuisten invalideutta aiheuttava neurologinen sairaus. MS-taudissa tulehdusreaktio vaurioittaa erityisesti keskushermoston valkeaa ainetta eli myeliiniä. MS-taudin ilmaantuvuus ja esiintyvyys ovat lisääntyneet 20 viime vuoden aikana. Vuonna 2004 Suomessa oli sairaaloiden poistoilmoitusrekisterin perusteella noin 7 000 MS-tautipotilasta (Kari-Pekka Saastamoinen ym., julkaisematon havainto). Luku on sittemmin suurentunut ja on valtakunnallisen MS-tautirekisterin diagnoositietojen perusteella jo yli 9 000 (Merja Soilu-Hänninen, henkilökohtainen tiedonanto).

MS-tautidiagnosi perustuu kliiniseen oirekuvaan, aivo-selkäydinnesteenäytteeseen ja magneettikuvaukseen. MS-taudin oirekirjo vaihtelee paljon yksilöittäin, tulehduspesäkkeitä voi ilmetä aivopuoliskoissa, aivorungossa tai pikkuaivoissa ja selkäytimessä. Tyypillisimpiä oireita ovat toisen silmän näön sumeneminen (näköhermotulehdus), alaraajoista nousevat

tuntohäiriöt, hemisensoriset tai hemipareesi-oireet, ataksia, silmien liikehäiriöt, virtsanpidätyshäiriöt ja Lhermitten oire (kaularangan liikkeiden provosoimat sähköiskumaiset tunteukset selässä tai raajoissa).

Yleisin tautimuoto on aaltomainen (90 %:lla potilaista). Siinä esiintyy muutaman viikon kestoisia pahenemisjaksoja ja pidempiä elpymäjaksoja. Primaarisesti etenevä MS-tauti alkaa yleensä hieman myöhemmällä iällä, ja sen arvellaan eroavan tautimekanismeiltaan aaltomaisesta taudista.

Veren lymfosyytit keskeisiä patofysiologiassa. MS-taudin syntymekanismia ei vielä tiedetä, mutta riskitekijöiden ja tehokkaimpien hoitojen valossa ainakin aaltomainen MS-tauti näyttää liittyvän enemmän veren valkosolujen kuin keskushermoston myeliinin biologiaan. Keskeisiä riskitekijöitä ovat D-vitamiinin vähyytys lapsuudessa, Epstein–Barrin virus (EBV), tupakointi, teini-ikä ylipaino, orgaaniset liuotimet, vuorotyö ja syntyminen keväällä (4). Geneettisiä riskilokuksia tunnetaan jo yli sata, jotka lähes poikkeuksetta liittyvät valkosolujen toimintaan, ja joista voimakkain on HLA-DR15 (5).

D-vitamiinilla on yhteys immunologisen toleranssin kehittymiseen. D-vitamiinivaje on epidemiologisesti hyvin dokumentoitu MS-taudin riskitekijä, joka näyttää toiminnallisesti liittyvän geneettiseen HLA-DR15-riskitekijään. D-vitamiinireseptorin on kuvattu sitoutuvan HLA-DR15-alleelin promoottorialueelle voimakkaammin kuin muihin alleeleihin ja D-vitamiinin lisäävän erityisesti HLA-DR15 promoottorin aktiivisuutta (6).

D-vitamiinin puutos on liitetty MS-tautiin myös perinnöllisen riisitaudin kautta. Tämä harvinainen synnynnäinen sairaus liittyy D-vitamiinia aktivoivan entsyymien (CYP27B1) geenivirheisiin, ja siihen liittyy myöhemmin lisääntyvä MS-tautiriski (7). Tätä tautia sairastavat lapsipotilaat ovat yleensä jo kouluikässä saaneet D-vitamiinikorvaushoitoa, minkä vuoksi on arveltu, että MS-tautiriski on erityinen ensimmäisinä ikävuosina.

Syntymäkuukauden vaikutus MS-tautiriskiinkin on havaittu useassa väestössä siten, että pohjoisella pallonpuoliskolla huhti–toukokuussa

ilmenee riskin lisääntyminen ja loka–marraskuussa riskin pieneneminen (8,9). Tämänkin arvellaan liittyvän D-vitamiiniin, sillä napanuoran verinäytteistä on osoitettu, että kateenkorvan laadunvalvonnan läpikäyneiden T-lymfosyyttien määrä on toukokuussa syntyneillä suurempi marraskuussa syntyneisiin verrattuna ja että määrä korreloi D-vitamiinipitoisuuksiin (10). T-lymfosyyttien laadunvalvonta tapahtuu kateenkorvassa, jossa eliminoiduu yli 95 % T-lymfosyyteistä. Erityisesti eliminoituvat omia proteiineja liian voimakkaasti tunnistavat T-lymfosyytit. Tämä HLA:n välittämä tunnistus on mitä ilmeisimmin häiriintynyt MS-tautiin sairastuvilla, ja prosessi alkaa jo ennen syntymää.

EBV liittyy klonaaliseen proliferaatioon, transformaatioon ja aivo-selkäydinnesteeseen. EBV on herpesvirus, joka infektoi yli 90 % ihmisistä joko oireettomasti lapsuusaikana tai nuoruus- tai aikuisiässä mononukleosina. EBV infektoi erityisesti B-soluja CD21-reseptorin kautta ja jää pysyvästi pieneen osaan B-soluista, sillä virus estää niiden ohjelmoituneen solukuoleman (apoptoosin) usealla eri mekanismilla (11). EBV pysyy latenttina suurimman osan aikaa. CD4- ja CD8-T-soluvasteet pystyvät kuitenkin pitämään aktivoituvan viruksen kurissa. EBV on eräiden lymfoidien ja epiteliaalisten syöpien taustatekijä, joka löydettiin alun perin Burkittin lymfoomasoluista (12).

EBV:n yhteys MS-tautiin on niin kattava, että on vaikeaa löytää potilaita, jotka olisivat EBV-seronegatiivisia. Meta-analyysissä magneettikuvausajakauden tutkimuksissa löytyi 1 054 MS-tautipotilaan joukosta vain kaksi seronegatiivista, kun taas 1 703 verrokin joukosta löytyi 71 seronegatiivista (13). EBV-positiivisuus on jo itsessään MS-taudin riskitekijä, mutta riski on huomattavasti suurempi silloin, kun virus kohdataan murrosiän jälkeen ja se aiheuttaa mononukleosin (13).

Mononukleoosi aiheuttaa voimakkaan immuunivasteen. Tämän taustalla on erityisesti CD8-T-lymfosyyttien massiivinen klonaalinen ekspansio, ja on todennäköistä, että tässä yhteydessä käynnistyy patofysiologisesti merkittävä ”transformaatio” solupopulaatioihin (14). EBV:tä tunnistavia CD8-T-lymfosyyttejä

on pystytty osoittamaan MS-tautipotilaiden aivo-selkäydinnesteestä (15). Koska CD8-T-lymfosyytit ovat usein ”läheisriippuvaisia” siten, että niiden säilyminen edellyttää toistuvaa stimulaatiota HLA-antigeenikompleksin kautta, viittaa tämä aivo-selkäydinnestelöydös siihen, että CD8-solut kohtaavat antigeeniaan keskushermostossa. On esitetty, että EBV majoittaisi MS-tautipotilaiden keskushermostossa, mahdollisesti B-lymfosyyteissä (mitä ei tosin ole vielä varmuudella osoitettu) tai että EBV:n rakenteita muistuttava autoantigeeni (molekyylijäljittely) voisi toimia CD8-solujen stimulaattorina (16).

Geenit liittyvät antigeenispesifisyyteen, proliferointiin ja ohjelmoituneeseen solukuoleman säätelyyn sekä verisyöpiin. MS-taudista ei ole kuvattu mendelistisesti periytyviä tautimuotoja, kuten esimerkiksi Alzheimerin ja Parkinsonin taudista. MS-tautiriskiä lisäävät monet alttiusgeenit tai -lokukset, joita tunnetaan jo pitkälti yli sata. Kollektiivisesti näistä muodostuu kuva lymfosyyttien biologiaan painottuvasta sairaudesta. Voimakas yhteys HLA-luokan II (DR15) ja luokan I alleeleihin (A2-alleelin suojavaikutus) viittaa vahvasti siihen, että spesifisiä antigeeneja tunnistavilla T-soluilla on keskeinen rooli MS-taudin kehittämisessä. CD4-solut tunnistavat antigeeninsa luokan II ja CD8-solut luokan I HLA-molekyyleihin sitoutuneena. Monet alttiusgeeneistä liittyvät samantyyppisiin prosesseihin, joista keskeisiä ovat valkosolujen proliferointiin, ohjelmoituneeseen solukuolemaan ja adheesion säätely (5).

Suomessa on tunnistettu geneettisiä riskitekijöitä, muun muassa STAT3 ja MBP (enkefaliitogeeninen proteiini), jotka viittaavat siihen, että MS-taudilla ja hematologisilla syöville saattaa olla yhteisiä taustamekanismeja (17,18). STAT3 säätelee solujen proliferointia ohjelmoitunutta solukuolemaa vastaan, ja aktivoivia somaattisia STAT3-mutaatiota on löydetty CD8-soluista leukemioiden taustalta sekä MS-tautipotilaaltakin (19,20). MBP on alun perin tunnistettu myeliinin rakenneproteiiniksi, mutta sittemmin on osoittautunut, että eräät sen isomuodot (niin sanottu Golli-MBP) toimivat T-lymfosyyteissä proliferointin jarruttajana (21). MBP-geenin alleelinen vaihtelu onkin

Ydinasiat

- ▶ Multippeliskleroosissa keskeistä on veren lymfosyyttien toimintahäiriö.
- ▶ Multippeliskleroosin kulkuun vaikuttavia lääkeaineryhmiä on jo kymmenen.
- ▶ Multippeliskleroosissa olennaisin solutyppi on vielä tunnistamatta.
- ▶ Guillain-Barrén oireyhtymä syntyy tyypillisesti infektiotaudin seurauksena, kun mikrobivasta-aineet alkavat reagoida hermokudosta kohtaan.
- ▶ Guillain-Barrén oireyhtymään kuuluu useita toisiinsa läheisesti liittyviä akuutteja immuunivälitteisiä tiloja, joiden synnys-sä molekyylijäljittely ja gangliosidivasta-aineet ovat keskeisiä.
- ▶ Oireyhtymän yleisimmän alamuodon autovasta-aineita ei ole vielä pystytty tunnistamaan.

tunnistettu MS-taudin lisäksi myös hematologisten syöpien riskitekijäksi (22,23).

Lääkehoidossa keskeisiä kohteita ovat veren lymfosyytit. MS-taudin lääkehoito on voimakkaasti kehittynyt viime vuosina. Vuoteen 2012 asti käytössä oli vain kolme hyvään näyttöön perustuvaa lääkeaineryhmää (beetainterferonit, glatirameeriasetaatti ja natalisumabi), vuosien 2012–15 aikana käyttöön saatiin neljä uutta lääkeainetta (alemtusumabi, teriflunomidi, fingolimodi, dimetylylifumaraatti) ja vuosien 2017–18 aikana saadaan vielä kolme lisää (daklitsumabi, kladribiini, okrelitsumabi). Tehokkaimmat lääkkeet vaikuttavat ennen kaikkea veren lymfosyytteihin, mikä viittaa siihen, että aaltomaisessa taudissa nimenomaan adaptiivinen immunitetti ja veren lymfosyytit ovat keskeisiä. Keskushermoston makrofagiin tai mikroglia-solujen taas arvelaan olevan keskeisiä primaarisesti etenevässä taudissa. **TAULUKOSSA 1** on esitelty lyhyesti MS-tautilääkkeiden vaikutusmekanismeja.

Synteesi MS-taudin kehittämisestä. Hyvin varhainen immunologinen kehitys vaikuttaa

TAULUKKO 1. MS-tautilääkkeiden vaikutusmekanismeja.

Immunomodulaatio

Beetainterferonit (ihon alle tai lihakseen annettavat)
Proteiini, vaikutus perustuu geenien ilmentymisen säätelyyn. Vähentää HLA-luokan II ja kostimulatoristen molekyylien ilmentymistä. Jarruttaa lymfosyyttien kotiutumisreseptorin $\alpha 4\beta 1$ -integrointiin ilmentymistä ja vähentää lymfosyyttien pääsyä veri-aivoesteen läpi. Parantaa immuunivastetta viruksia kohtaan.

Glattirameeriasetaatti (ihon alle annettava)
Neljästä aminohaposta (Glu, Lys, Ala, Tyr) syntetisoitu polymeeri, joka muistuttaa antigeenirakenteeltaan eräitä myeliiniproteiineja. Antigeenia esittelevät solut fagosytoivat sen ja esittelevät T-lymfosyyteille. Parantaa immunologista toleranssia myeliiniproteiineja kohtaan.

Teriflunomidi (suun kautta otettava)
Pienimolekyylinen yhdiste, joka estää DHODH-entsyymiä mitokondrioissa ja vähentää DNA:n ja RNA:n rakennusaineiden, pyrimidiinien, de novo -tuotantoa. Hidastaa erityisesti nopeasti jakautuvien lymfosyyttien toimintaa.

Dimetylylfumaraatti (suun kautta otettava)
Pienimolekyylinen yhdiste, fumaarihapon johdos. Vaikutukset kohdistuvat NRF2-proteiinin kautta, joka säätelee useiden geenien ilmentymistä. Aktivoi antioksidanttigeenien kuten NQO1:n ilmentymistä, jarruttaa mm. NF κ B-väylää ja lymfosyyttien aktiivisuutta.

Soluliikenteen esto

Natalisumabi (laskimoon annettava)
Monoklonaalinen vasta-aine lymfosyyttien $\alpha 4$ -integrointiä kohtaan. Estää lymfosyyttien käyttämän kotiutumisreseptorin $\alpha 4\beta 1$ -integrointiin toiminnan ja lymfosyyttien pääsyn veri-aivoesteen läpi.

Fingolimodi (suun kautta annettava)
Pienimolekyylinen yhdiste, joka estää sfingosini-1-fosfaattireseptorin toimintaa ja lymfosyyttien pääsyä ulos imusolmukkeista. Johtaa solujen uudelleen jakautumiseen ja kehossa partioivien lymfosyyttien vähenemiseen.

Sytotoksisuus

Alemtuzumabi (laskimoon annettava)
Monoklonaalinen vasta-aine lymfosyyttien CD52-proteiinia kohtaan. Hävittää hiirimallin perusteella lähes 100 % veren, 80 % imusolmukkeiden, 40 % pernan ja kateenkorvan ja 10 % luuytimen lymfosyyteistä. Kehon lymfosyyttipopulaatio uudistuu.

Okrelitsumabi (laskimoon annettava)
Monoklonaalinen vasta-aine B-lymfosyyttien CD20-proteiinia kohtaan. Sytotoksinen vaikutus B-soluihin. B-solujen antigeenin esittely estyy ja T-lymfosyyttien aktivaatio vähenee. Saattaa eliminoida myös EBV-positiivisia B-soluja. Ei vaikuta plasmaloluihin.

Kladribiini (suun kautta annettava)
Adenosiinin kloorattu analogi. Selektiivisesti sytotoksinen, erityisesti lymfosyyteille. Jakautuvissa soluissa heikentää DNA:n ja RNA:n rakennetta. Jakautumattomissa soluissa indusoi hitaasti ohjelmoitunutta solukuolemaa mekanismeilla, joita ei vielä tarkoin tunneta.

Immunomodulaatio ja sytotoksisuus

Daklitsumabi (ihon alle annettava)
Monoklonaalinen vasta-aine interleukiini 2 (IL-2) -reseptorin α -alayksikköä kohtaan, joka ilmenee ns. suuren affiniteetin reseptorissa. Useita vaikutuksia: 1. IL-2-välitteinen T-soluaktivaatio vähenee (immunomodulaatio), 2. vapaan IL-2:n pitoisuus lisääntyy, mikä stimuloi sääteliviä luonnollisia tappajasoluja (NK-CD56^{bright}) lisääntymään, 3. vähitellen nämä NK-solut muuttuvat sytotoksiksiksi aktivoituneita T-soluja ja antigeenia esitteleviä soluja kohtaan.

MS-tautiriski. Tähän liittyvät keskushermoston autoantigeeneja tunnistavien T-lymfosyyttikloonien muodostuminen ja niiden puutteellinen eliminaatio kateenkorvassa. Lapsuusiällä syntyy autoimmuunisolujen esiasteita ("sytogeneesi"), joiden transformaatioon patogeneettiseksi solupopulaatioksi vaikuttavat monet geenit ja ympäristötekijät. MS-taudin kehittymistä edistävät riskitekijät liittyvät erityisesti solujen proliferaatioon ja ohjelmoituneen solukuoleman säätelyyn, ja ne edistävät näiden autoimmuunisolujen vähittäistä lisääntymistä. **KUVASSA** esitetään hypoteettinen synteesi MS-taudin kehittymisestä geenien ja ympäristötekijöiden vuorovaikutuksella.

Mitä emme tiedä MS-taudista? Keskeisiä avoimia kysymyksiä on MS-taudin patofysiologiassa useita.

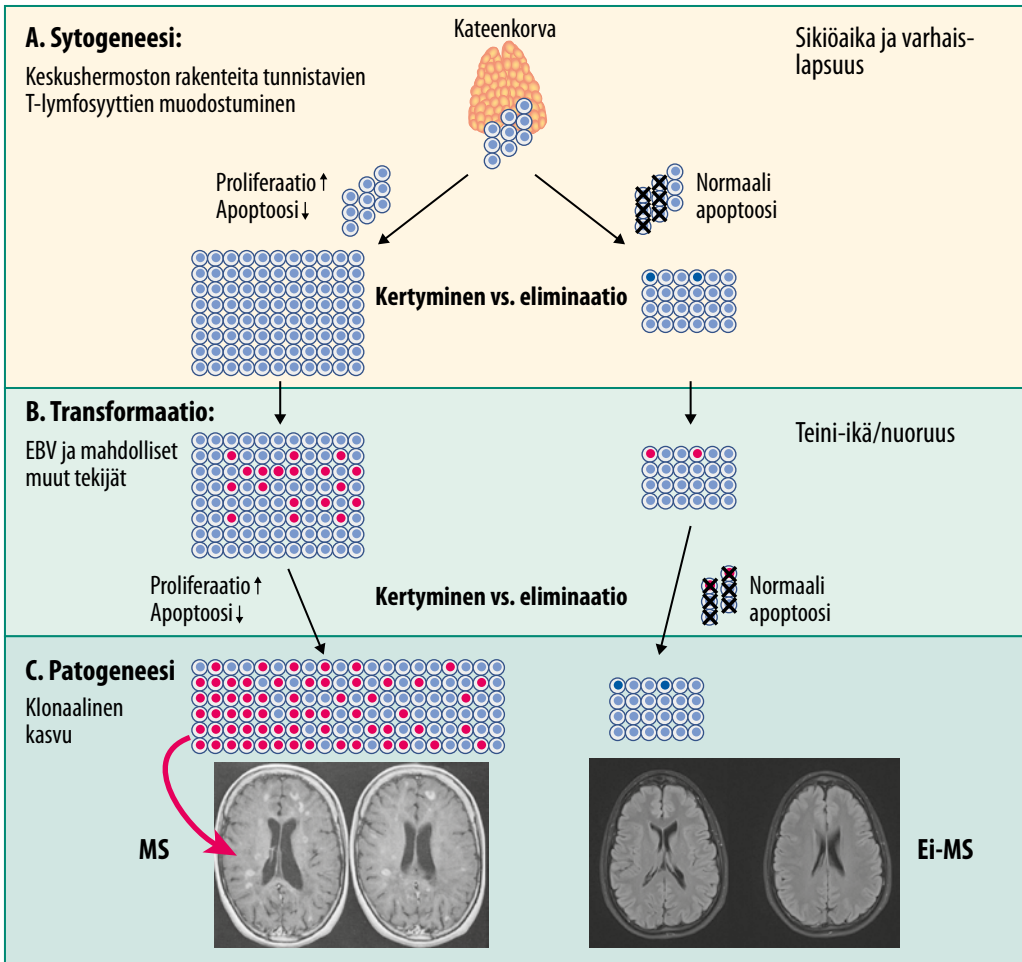
1. Mitä antigeeneja keskushermostossa tunnistetaan ja vaihtelevatko ne yksilöittäin? Onko kyse autoantigeenista, jolla on molekyylijäljittelyä EBV:n kanssa vai kenties virusantigeenista (EBV), joka aika ajoin ilmenee poikkeavasti keskushermoston puolella B-soluissa?

2. Mikä solupopulaatio on taudinkulun kannalta ratkaiseva? Aaltomaisessa taudissa lymfosyyteillä sinänsä näyttää olevan tärkeä rooli, mutta ovatko B-lymfosyytit, CD4-T-lymfosyytit vai CD8-T-lymfosyytit tärkeimpiä ja voidaanko spesifistä alatyyppejä tunnistaa? Miten EBV muuntaa infektoituneiden B-lymfosyyttien toimintaa ja miten tämä vaikuttaa T-lymfosyytteihin?

3. Mikä molekulaarinen mekanismi aiheuttaa transformaation ja ylläpitää kroonista tautiaktiiviteettia? Onko kyse toistuvasta antigeenistimulaatiosta, EBV:n indusoimista epigeneettisistä muutoksista tai kenties somaattisista mutaatioista kuten useimmissa syövyissä (20,24,25)?

Guillain-Barrén oireyhtymä (GBS)

Kliininen kirjo. GBS eli äkillinen polyradikuliitti on yleisin velttohalvauksen aiheuttaja maailmassa. GBS on myös sateenvarjotermi, joka kattaa joukon toisiinsa



KUVA. Multipeliskleroosin (MS) kehitysvaiheet. **A)** Kehittyminen alkaa jo sikiöaikana ja varhaislapsuudessa, jolloin kateenkorvassa syntyy keskushermoston rakenteita tunnistavia T-lymfosyyttejä ("sytogeneesi"). Näiden solujen normaali eliminaatio ei toimi useiden geneettisten ja ympäristötekijöiden vaikutuksesta. **B)** Myöhemmin Epstein-Barrin viruksen ja mahdollisesti muidenkin tekijöiden vaikutuksesta tapahtuu molekulaarisilta mekanismeiltaan vielä tuntematon "transformaatio", joka tuottaa joukon poikkeavan aktiivisia pitkäikäisiä autoreaktiivisia soluja. Näidenkään solujen normaali eliminaatio ei toimi useiden geneettisten ja ympäristötekijöiden vaikutuksesta. **C)** Kun autoreaktiivisia soluja on kertynyt kriittiseen rajaan asti, puhkeaa kliininen tauti, usein jonkin infektiotaudin aktivoimana, jolloin periferiassa aktivoituneet solut kykenevät läpäisemään veri-aivoesteeseen.

läheisesti liittyviä akuutteja immuunivälitteisiä neuropatioita (**TAULUKKO 2**) (26,27). Oireyhtymän yleistyneen muodon, akuutin tulehduksellisen demyelinoivan polyradikuloneuropatian (AIDP) kuvasivat ranskalaiset neurologit Georges Guillain ja Jean-Alexandre Barré sekä fysiologi André Strohl kahdella sotilaalla Sommen taistelun aikana elo-syyskuussa 1916. GBS:n kliiniset tunnusmerkit ovat useimmissa tapauksissa edeltävä infektio, monofaasinen taudinkulku, yleensä symmetrinen raajojen

lihasvoiman heikkous tai motoristen aivohermojen toimintahäiriö, raajojen distaaliosista alkavat parestesiatuntemukset sekä aivo-selkäydinnesteen albuminosytologinen dissosiaatio eli suurentunut proteiinipitoisuus ja normaali tai 5–15 %:lla marginaalisesti lisääntynyt solumäärä (28,29).

Monofaasisen oirekuvan pahenemisvaihe saavuttaa aallonpohjan kahden viikon kuluessa 80 %:lla ja neljän viikon kuluessa 97 %:lla potilaista (30). Toipumisvaihetta edeltävä tasan-

nevaihe kestää muutamista päivistä viikkoihin tai kuukausiin. AIDP:n alkuoireita ovat käsien ja jalkojen parestesiat sekä nopeasti etenevä molemminpuolinen raajalihasjeikkous. Noin 30 %:lla potilaista lihasheikkoutta edeltää selkäkipu tai radikulaarinen alaraajakipu (29). Lihasjeikkous alkaa alaraajoista yleensä 1–2 vuorokauden kuluttua parestesioiden ilmaantumisen ja etenee tuntien tai vuorokausien kuluessa yläraajoihin. Aivohermo-oireita esiintyy alkuvaiheessa kolmasosalla ja aallonpohjavaiheessa jopa yli 50 %:lla potilaista (30). Hengityskonehoitoa edellyttävä hengitysvaje kehittyy pahenemisvaiheen aikana 20–30 %:lle potilaista.

Yleinen virhekäsitys on, että velttohalvaus etenee aina alhaalta ylöspäin. Lähes kolmasosalla potilaista lihasheikkous ilmaantuu samanaikaisesti sekä ylä- että alaraajoihin ja 15 %:lla motoriset oireet etenevät raajojen proksimaalisista distaalisuuntaan. Äkillisen polyradikuliitin keskeisenä tunnusmerkkinä on pidetty kaikkien raajojen lihasvenytysheijasteiden sammumista tai vaimenemista. Vajaalla 10 %:lla potilaista, etenkin oireyhtymän aksonaalisisissa alamuodoissa, heijasteet voivat kuitenkin säilyä koko taudin ajan normaaleina tai ilmetä jopa poikkeavan vilkkaina (30).

Äkillisessä motorisessa aksonaalisisessa neuropatiassa (AMAN) ei esiinny lainkaan sensorisia oireita. Fisherin oireyhtymän tunnusomaiset piirteet ovat silmänulkoisten lihasten pareesi, ataksia ja heijasteettomuus. Alkuoireina ovat usein kaksoiskuvat ja riippuluomi, jotka voivat herättää epäilyn myasthenia graviksesta. Bickerstaffin aivorunkoenkefaliitti muistuttaa Fisherin oireyhtymää, mutta oftalmoplegian ja ataksian lisäksi potilailla esiintyy vireystilan muutoksia, jotka vaihtelevat liikaunisuudesta syvään tajuttomuuteen. GBS:n parapareettisessa alamuodossa lihasheikkous ja heijasteepoikkeavuudet rajoittuvat alaraajoihin. Virtsarakon toiminta on koko sairauden ajan normaalia, eikä potilaiden vartalolle kehity selkeää tunto-rajaa (31).

Epidemiologia ja patogeenesi. Elinaikainen riski sairastua GBS:ään on 1:1 000 (0,1 %). Oireyhtymän ilmaantuvuus Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa on 0,8–1,9/100 000 ja lisääntyy iän myötä (32). GBS on nykykäsityksen

mukaan immuunivälitteinen infektion jälkeinen oireyhtymä. Jopa yli 90 %:lla potilaista on esiintynyt ennen neurologisten oireiden alkua joko ylähengitystieinfektion tai maha-suolituloehduksen oireita (33). Yleisin edeltävän infektion aiheuttaja on *Campylobacter jejuni* (30 %). Muita GBS:ään yhdistettyjä patogeeneja ovat *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, sytomegalovirus, EBV, influenssa A-virus, enterovirus D68, hepatiitti E-virus sekä zikavirus (31,34).

GBS:n aksonaalisten alamuotojen ja Fisherin oireyhtymän immunopatogeneesi tunnetaan melko tarkoin. *C. jejuni* ja *H. influenzae* tiettyjen kantojen soluseinän lipo-oligosakkaridit ovat rakenteeltaan homologisia (molekyylijäljittely) hermojen pinnalla olevien gangliosidien kanssa. Vasta-ainetuotannon käynnistyessä ja titterin vähitellen suurentuessa osa vasta-aineista alkaa kiinnittyä motoristen hermosäikeiden aksolemman gangliosideihin. GD1a- ja GM1-gangliosidit ovat erityisen alttiita molekyylijäljittelyn seurauksena tapahtuvalle vasta-ainehyökkäykselle hermopäätteissä ja Ranvier'n kuroumissa. IgG-luokan autovasta-aineiden kiinnittyminen gangliosideihin laukaisee laaja-alaisen komplementtivälitteisen solumembraanien vaurion kuroumissa ja niiden välittömässä läheisyydessä sijaitsevissa paranodaalisissa vyöhykkeissä: jänniteriippuvaiset natriumkanavat salpautuvat tai tuhoutuvat kokonaan, ja paranodaalinen myeliini irtautuu ja aiheuttaa johtumiskatkoksia ja nopeasti etenevän liikehermojen toimintahäiriön (AMAN) (35). Fisherin oireyhtymässä *C. jejuni* eräiden kantojen ilmentämät lipo-oligosakkaridit puolestaan jäljittelevät silmien liikehermojen hermo-lihasliitoksessa, lihaskääreissä ja verkkomaisessa aktivaatiojärjestelmässä (formatio reticularis) esiintyviä GQ1b-gangliosideja. Autovasta-ainetuotannon seurauksena potilaille kehittyy vastaavasti oftalmoplegia, ataksia tai vireystilan häiriö.

AIDP:n immunopatogeneesi on vielä avoin, koska autoantigeneja ei ole pystytty tunnistamaan. Antigeneja on etsitty vuosikymmeniä turhaan kompaktista myeliinistä, ja samalla on unohdettu Schwannin solun poikkeuksellisen monimutkainen rakenne, jonka sopukoista an-

TAULUKKO 2. Guillain–Barrén oireyhtymä ja sen alamuodot (26,27).

Guillain–Barrén oireyhtymä	Vasta-aine	Alamuodon osuus kaikista potilaista
Yleistynyt muoto		
Akuutti tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (AIDP)	Tuntematon	69–90 % (Eurooppa ja Pohjois-Amerikka) 20–40 % (Aasia ja Etelä-Amerikka)
Akuutti motorinen aksonaalinen neuropatia (AMAN)	GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a	3–17 % (Eurooppa ja Pohjois-Amerikka) 30–65 % (Aasia ja Etelä-Amerikka)
Akuutti motosensorinen aksonaalinen neuropatia (AMSAN)	GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a	
Parapareettinen alamuoto	Tuntematon	2 % (Yhdysvallat)
Nielun, kaulan ja yläraajojen lihasheikkoutena ilmenevä alamuoto	GT1a, GQ1b	3 % (Yhdysvallat), 5 % (Taiwan)
Molempinpuolisena kasvohalvauksena ja raajojen distaalisisina parestesioina ilmenevä alamuoto	Tuntematon	1 % (Yhdysvallat)
Fisherin oireyhtymä	GQ1b	
Klassinen muoto (oftalmoplegia, ataksia, arefleksia)		5 % (Yhdysvallat), 7 % (Taiwan)
Bickerstaffin aivorunkoenkefaliitti (oftalmoplegia, ataksia, vireystilan häiriöt)		7 % (Taiwan)
Epätäydellinen Fisherin oireyhtymä		
akuutti ataktinen neuropatia		
akuutti oftalmoplegia		
akuutti riippuluomi		
akuutti mydriaasi		

tigeenit tulevaisuudessa mahdollisesti löytyvät. Myös AIDP:ssä autovasta-aineiden sitoutuminen antigeneihin todennäköisesti aktivoi komplementin, mikä johtaa solukalvoa tuhoavan kompleksin (MAC) muodostumiseen Schwannin solun pinnalle. Makrofagit saapuvat lopuksi tuhoalueelle puhdistamaan myeliinijäänteet (36,37).

Hoito. Akuutin polyradikuliitin seuranta ja hoitosuosituksia on käsitelty Aikakauskirjassa aikaisemmin (28). Plasmanvaihto ja suonensisäinen immunoglobuliinihoito (IVIG) ovat edelleen immunohoidon keskeiset, samantehoiset vaihtoehdot. Immunoabsorptiota käytetään plasmanvaihdon sijasta erityisesti Keski-Euroopassa, ja sen hoitovaste on yhtä hyvä mutta komplikaatiot merkittävästi vähäisempiä (38). Immunoabsorptio on käytössä myös Husissa ja Taysissa. IVIG:n oletettuja vaikutusmekanismeja ovat vasta-aineiden neutralointi, Fc-reseptorien salpaaminen sekä B- ja T-solujen immuunisäätely.

Immuunihoito on mielekästä aloittaa heti, jos potilas on joutumassa hengityskoneeseen

tai hän ei pysty enää kävelemään ilman apuvälineitä tai toisen henkilön apua, kuitenkin viimeistään kahden viikon kuluttua lihasheikkouden alkamisesta (29,39). Mikäli potilaalla on lievä GBS eli hänelle ei kehity hengitysvaikeuksia ja hän pystyy kävelemään ilman apua muttei juoksemaan, ei immunohoidon aloitus ole aiheellista. Fisherin oireyhtymässä immunohoidon aloitus on aiheellista vain, jos ilmaantuu merkittävä hengitysvaje tai jos lihasheikkous leviää raajoihin.

Noin 5–10 %:lla GBS-potilaista tila huononee uudelleen IVIG-hoidon hyvän alkuvasteen tai tasannevaiheen jälkeen. Tällöin suositellaan IVIG-hoidon uusimista, vaikka tätä hoitokäytäntöä tukevia satunnaistettuja lumekontrolloituja tutkimuksia ei löydykään. Suonensisäisen metyyliiprednisolonihoidon tai plasmanvaihdon jälkeen toteutetun IVIG-hoidon lisähyödyistä ei ole merkittävää näyttöä.

GBS:n ennusteen parantamiseksi tarvitaan vielä nykyistä tehokkaampia hoitomuotoja: noin 20 % potilaista ei pysty kävelemään ilman apua puolen vuoden kuluttua sairastumi-

sesta, ja kuolleisuus tautiin on länsimaissakin vielä 3–7 %. Ekulitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka estää terminaalisen komplementtikompleksin C5b-9 muodostumisen. Meneillään olevista kliinisistä lääketutkimuksista odotellaan tuloksia lähivuosina (40,41).

Mitä emme tiedä oireyhtymästä? Vaikka tieteellinen näyttö molekyylijäljittelyn osuudesta on vahvaa, yli 50 %:lla GBS-potilaista (AIDP) laukaisevat syyt ja tarkka patogeenesi ovat tuntemattomia. Lisäksi emme tiedä, miksi edeltävän infektion esiintyvyyden huomattavat vaihtelut eri maissa eivät aiheuta pysyviä eroja GBS:n ilmaantuvuuteen. HLA-yhteyden puuttuminen viittaa epäsuorasti siihen, että spesifistä antigeenia tunnistavilla T-soluilla ei kenties ole merkittävää roolia GBS:ssä toisin kuin MS:ssä, vaan GBS saattaa olla suurelta osin vasta-ainevälitteinen tauti (42,43). Erityisesti AIDP:n vasta-aineiden tunnistaminen onkin keskeinen aukko tiedossamme, joka tulisi täyttää.

Lopuksi

Bioteknologiset menetelmät ovat ratkaisevalla tavalla kehittyneet tämän vuosikymmenen ai-

kana, ja vastaukset edellä kuvattuihin avoimiin kysymyksiin MS:n ja GBS:n osalta alkavat jolla tutkimuksen ulottuvissa. MS:ssä T-solujen reseptorirakenteita, joilla HLA-molekyylien esittelemiä antigeeneja tunnistetaan, voidaan tutkia ennen kokemattomalla tarkkuudella käyttämällä uuden sukupolven sekvensointia. Vasta-aineita voidaan tutkia yhä tarkemmin, kunhan edustavia potilasnäytteitä saadaan riittävästi. Yksittäisten solujen koko transkriptomin analysointi on ollut parin vuoden ajan mahdollista, ja tällä tavoin olisi mahdollista saada esimerkiksi aivo-selkäydinnesteessä tai MS-plakissa esiintyvien solujen fenotyyppi määritetyksi oleellisesti aiempaa tarkemmin (44). Neurologisten autoimmuunitautien mekanismit ovat uudella tavalla tutkimuksen ulottuvilla genominlaajuisten menetelmien kehittymisen myötä. Nämä menetelmät eivät kuitenkaan ole halpoja eivätkä helppoja, minä vuoksi perustutkimukseen olisi satsattava merkittävästi ja potilasnäytteiden keräämistä tehostettava muun muassa biopankkien avulla. Panostukset kuitenkin kannattavat, sillä näiden sairauksien biologian avautuessa on enää lyhyt matka yksilölliseen diagnostiikkaan ja täsmähoitoon. ■

PENTTI TIENARI, LT, osastonylilääkäri, professori
HYKS, Pää- ja kaulakeskus, neurologian klinikka
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta,
tutkimusohjelmayksikkö, molekyylineurologia

AKI HIETAHARJU, LT, osastonylilääkäri, dosentti
TAYS, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue,
neurologian vastuuyksikkö
Tampereen yliopisto, lääketieteen ja biotieteiden
tiedekunta

SIDONNAISUUDET

Pentti Tienari: Luentopalkkio (Biogen Finland, Merck, Novartis Finland, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva)
Aki Hietaharju: Luentopalkkio (Merck, Teva, Sanofi-Genzyme)

SUMMARY

Autoimmunity in neurology – multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome

Autoimmune disorders of the nervous system develop, when the body's own immune system reacts against nerve tissue. The most common of these diseases is multiple sclerosis (MS), other representatives include Guillain-Barré syndrome (GBS) and other immune-mediated peripheral neuropathies, myasthenia gravis, narcolepsy-cataplexy, neuromyelitis optica, optic neuritis, myelitis, stiffperson syndrome and autoimmune encephalitis. Biological drugs are changing the prognosis of these conditions. Furthermore, novel biotechnological methods are unraveling the causes and pathogenetic mechanisms of these disorders and major breakthroughs are anticipated in the near future. In this review, we focus on the pathophysiology and treatment strategies of MS and GBS.

KIRJALLISUUTTA

1. Schwartz M, Raposo C. Protective autoimmunity: a unifying model for the immune network involved in CNS repair. *Neuroscientist* 2014;20:343–58.
2. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, ym. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 2015;212: 991–9.
3. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, ym. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015;523:337–41.
4. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13:25–36.
5. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet* 2013;45:1353–60.
6. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, ym. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009;5:e1000369.
7. Torkildsen Ø, Knappskog PM, Nyland HI, ym. Vitamin D-dependent rickets as a possible risk factor for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:809–11.
8. Willer CJ, Dymont DA, Sadovnick AD, ym. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005;330:120.
9. Saastamoinen KP, Auvinen MK, Tienari PJ. Month of birth is associated with multiple sclerosis but not with HLA-DR15 in Finland. *Mult Scler* 2012;18:563–8.
10. Disanto G, Watson CT, Meier UC, ym. Month of birth and thymic output. *JAMA Neurol* 2013;70:527–8.
11. Klein G, Klein E, Kashuba E. Interaction of Epstein-Barr virus (EBV) with human B-lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396:67–73.
12. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964;1:702–3.
13. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007;61: 288–99.
14. Callan MF, Steven N, Krausa P, ym. Large clonal expansions of CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *Nat Med* 1996;2:906–11.
15. Lossius A, Johansen JN, Vartdal F, ym. High-throughput sequencing of TCR repertoires in multiple sclerosis reveals intrathecal enrichment of EBV-reactive CD8+ T cells. *Eur J Immunol* 2014;44: 3439–52.
16. Lünemann JD, Jelčić I, Roberts S, ym. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *J Exp Med* 2008;205:1763–73.
17. Pihlaja H, Rantamäki-Häkkinen T, Wikström J, ym. Linkage disequilibrium between myelin basic protein (MBP) microsatellite and multiple sclerosis is restricted to a geographically-defined subpopulation in Finland. *Genes Immun* 2003;4:138–46.
18. Jakkula E, Leppä V, Saarela J, ym. Genome-wide association study in a high-risk isolate for multiple sclerosis reveals associated variants in STAT3 gene. *Am J Hum Genet* 2010;86:285–91.
19. Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, ym. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1905–13.
20. Valori M, Jansson L, Kiviharju A, ym. A novel class of somatic mutations in blood detected preferentially in CD8+ cells. *Clin Immunol* 2017;175:75–81.
21. Feng JM, Hu YK, Xie LH, ym. Golgi protein negatively regulates store depletion-induced calcium influx in T cells. *Immunity* 2006;24:717–27.
22. Han S, Lan Q, Park AK, ym. Polymorphisms in innate immunity genes and risk of childhood leukemia. *Hum Immunol* 2010; 71:727–30.
23. Hu W, Bassig BA, Xu J, ym. Polymorphisms in pattern-recognition genes in the innate immunity system and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Environ Mol Mutagen* 2013;54:72–7.
24. Allegretta M, Nicklas JA, Sriram S, ym. T cells responsive to myelin basic protein in patients with multiple sclerosis. *Science* 1990;247:718–21.
25. Liang Q, Yao X, Tang S, ym. Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology* 2014;147:1350–62.
26. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol* 2013;12:1180–8.
27. Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, ym. Anti-ganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré syndrome: a Japanese-Italian collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:23–8.
28. Kärppä M. Akuutti polyradikuliitti – ”tikkuilusta” tehohoitoon. *Duodecim* 2009;125:1615–21.
29. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388:717–27.
30. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, ym. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; 137:33–43.
31. Wakerley BR, Yuki N. Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Pract Neurol* 2015;15:90–9.
32. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, ym. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36: 123–33.
33. Koga M, Yuki N, Hirata K. Antecedent symptoms in Guillain-Barré syndrome: an important indicator for clinical and serological subgroups. *Acta Neurol Scand* 2001;103:278–87.
34. Esposito S, Longo MR. Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16:96–101.
35. Koga M, Takahashi M, Masuda M, ym. Campylobacter gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2005;65: 1376–81.
36. Kwa MS, van Schaik IN, De Jonge RR, ym. Autoimmunoreactivity to Schwann cells in patients with inflammatory neuropathies. *Brain* 2003;126:361–75.
37. Armati PJ, Mathew EK. The Schwann cell biology underlying GBS. Kirjassa: Willison HJ, Goodfellow JA, toim. GBS100: Celebrating a century of progress in Guillain-Barré syndrome. San Diego: Peripheral Nerve Society 2016, s. 275–80.
38. Okamiya S, Ogino M, Ogino Y, ym. Tryptophan-immobilized column-based immunoabsorption as the choice method for plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher Dial* 2004;8:248–53.
39. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, ym. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15: 893–908.
40. Yamaguchi N, Misawa S, Sato Y, ym. A prospective, multicenter, randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of eculizumab in patients with Guillain-Barré syndrome (GBS): protocol of Japanese eculizumab trial for GBS (JET-GBS). *JMIR Res Protoc* 2016;5:e210.
41. Davidson AL, Halstead SK, Goodfellow JA, ym. Inhibition of complement in Guillain-Barré syndrome: the ICA-GBS study. *J Peripher Nerv Syst* 2017;22:4–12.
42. Stewart GJ, Pollard JD, McLeod JG, ym. HLA-antigens in the Landry-Guillain-Barré syndrome and chronic relapsing polyneuritis. *Ann Neurol* 1978;4:285–89.
43. Geleijns K, Schreuder GM, Jacobs BC, ym. HLA class II alleles are not a general susceptibility factor in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2005;64:44–9.
44. Macosko EZ, Basu A, Satija R, ym. Highly parallel genome-wide expression profiling of individual cells using nanoliter droplets. *Cell* 2015;161:1202–14.