

Paraneoplastiline autoimmuunsus

Jaanika Kärner¹, Kai Kisand¹

Paraneoplastilist autoimmuunsust on täheldatud peaaegu kõikide kasvajate korral, kuid selle väljendused ning patogeenes on väga varieeruvad. Autoimmuunne kahjustus võib tabada eri elundisüsteeme: tuntakse neuroloogilisi, dermatoloogilisi, hematoloogilisi, reumatoloogilisi ja süsteemseid sündroome. Tekkemehhanismidest eristatakse neoplastilisi tsentraalse immuuntolerantsuse häireid, perifeerse immuuntolerantsuse iseärasusi ning antigeenide avaldumishäireid. Paraneoplastilised sündroomid võivad nii eelneka kui ka järgneka kasvaja diagnoosile või koguni viidata veel avastamata kasvaja paikmele. Autoimmuunsed nähud võivad kaduda või taandareneda põhihaiguse ravi järel, kuid mõnedel juhtudel peab kiiresti alustama immuunsupresseerivat ravi, et vältida pöördumatute kahjustuste teket. Paraneoplastilise autoimmuunsusega patsientidel on kirjeldatud paremat prognoosi võrreldes nendega, kellel sama kasvaja esineb isoleeritult. Arvatavasti peegeldab autoimmuunsus sel puhul tugevamat immuunvastust ka kasvaja enese vastu.

Paraneoplastilised sündroomid on eri elundisüsteeme haaravad kahjustused, mis kujunevad kasvajate foonil, kuid ei ole kasvaja või selle metastaaside otsese toime tagajärg. Nende sündroomide põhjuseks võivad olla kasvajakoe toodetud hormoonid, kasvufaktorid ja tsütokiinid, aga ka autoantikehad, mille teket kasvajakude indutseerib. Paraneoplastilised nähud võivad olla esimeseks kasvaja olemasolule viitavaks tunnuseks ning aidata kaasa primaarse haiguse diagnoosimisele.

Ülevaateartiklis on keskendutud paraneoplastilisele autoimmuunsusele. Kuigi paraneoplastilise autoimmuunsuse sümptomaatika võib meenutada mõnd klassikalist autoimmuunhaigust, on neil erinev patogeenes. Paraneoplastiline autoimmuunsus on sageli kliiniliselt tõsisem ning laialdasema sümptomite spektriga. Autoantigeenid, mida immuunsüsteem neoplaasiatega korral ründab, on väga varieeruvad ning elundisüsteemid, mida paraneoplastiline autoimmuunsus tabab, on samuti erinevad. Tuntakse dermatoloogilisi, neuroloogilisi, hematoloogilisi ja reumatoloogilisi ning isegi infektsiooside paraneoplastilise autoimmuunsuse väljendusi.

See ülevaade selgitab neoplaasiatega kaasuvate autoimmuunsete reaktsioonide tekkemehhanisme, mis laias laastus jagunevad tsentraalse tolerantsuse häireks, perifeerse immuunregulatsiooni häireks ning autoantigeenide avaldumishäireks.

Tabelis 1 on kokku võetud eri paraneoplastilised autoimmuunsed haigused ja nendega seotud autoantigeenid.

TSENTRAALSE IMMUNTOLE- RANTSUSE HÄIRED KASVAJALISTE PROTSESSIDE KORRAL

Immuunsüsteemi koolitamine, et toimuks adekvaatne oma- ja võõrmaterjali eristamine, on keerukas ning mitmetahuline protsess, mis hõlmab nii tsentraalseid ehk tüümuses ja lüüdis toimuvaid kui ka perifeerseid (lümfisõlmedes, põrnas ja kudedes toimuvaid) protsesse. Kasvajaline protsess võib häirida mõlemat tolerantsuse kontrollpunkti.

Tüümuses toimub tümotsüütide ehk T-rakkude eellaste koolitamine. T-rakkudele omistatakse üliluslikku rolli B-rakkude suhtes – häired T-rakkude tolerantsuses väljenduvad nii immuunrakkude kui ka antikehade vahendatud autoimmuunsete protsessidena. Tüümus koosneb koore- ja säsiost, mille kõige olulisemateks strooma komponentideks on koore ja säsi epiteelirakud. Kooreosa epiteelirakud toetavad T-rakkude eellaste esmast diferentseerumist – nende pinnal olevate koosobivusmolekulide abil kontrollitakse T-rakkude retseptorite üldist kvaliteeti. Järgmises etapis, mis leiab aset juba säsiost, toimub autoreaktiivset retseptorit kandvate tümotsüütide hävitamine. Perifeersesse immuunsüsteemi selliseid T-rakke tavaliselt ei lubata.

¹ TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituudi biomeditsiini osakonna molekulaarpatoloogia uurimisrühm

Kirjavahetajaautor:
Kai Kisand
kai.kisand@ut.ee

Võtmesõnad:
paraneoplastilised sündroomid, autoimmuunsus, autoantikehad

IMMUUNSÜSTEEM JA VÄHK

Tabel 1. Paraneoplastilised autoimmuunsed sündroomid, nendega seotud autoantigeenid, sümptomid ja kasvaja

Paraneoplastilised autoimmuunsed sündroomid	Autoantigeenid	Haigusnähud	Kasvaja, millega on seostatud
DERMATOLOOGILISED SÜNDROOMID			
Paraneoplastiline pemfigus	IgG1 ja IgG2 alaklassid: Desmogleiin 1 Desmogleiin 3 Desmoplakiin I Desmoplakiin II Bullosse pemfigoidi antigeen Envoplakiin Periplakiin 170kDa antigeen	Intraepidermaalsed villid Erosioonid limaskestadel ja nahal	Tümoom Krooniline lümfoidne leukeemia (KLL) Mitte-Hodgkini lümfoom Hodgkini lümfoom (HD)
Sweet'i sündroom (äge febriline neutrofiilne dermatoos)	Teadmata	Palavik Neutrofiilia Turselised neutrofiilidega täidetud nahalesioonid Villid, nahahaavandid Luustiku ja lihaskonna sümptomid Konjunktiviit Episkleriit Glomerulonefriit Kopsuinfltraadid Limaskestade haavandid	Mitte-Hodgkini lümfoom Hematoloogilised pahaloomulised kasvaja: äge müeloidne leukeemia või müelodüsplastiline sündroom Hodgkini lümfoom
<i>Pyoderma gangrenosum</i>	Teadmata	Ebatüüpiline vesikulobullosne lööve Ebatüüpiline lööbe-elementide lokaliseerimine	Müelodüsplaasne sündroom Müeloom Paraproteineemia Leukeemia Äge müeloidne leukeemia Krooniline müeloidne leukeemia Hulgimüeloom
SÜSTEEMSED HAIGUSED			
Tümoomiga seotud hulgelundi-autoimmuunsus	Teadmata	Leetritele iseloomulik nahalööve Maksakahjustus Krooniline kõhulahtisus	Tümoom
HEMATOLOOGILISED SÜNDROOMID			
Puhas punalibleaplaasia	Reesusvalgud Rekombinantne erütropoetiin	Aneemia Laktaadi dehüdrogenaasi suurenenud sisaldus	Tümoom Krooniline lümfoidne leukeemia
Hüpopgamma-globulineemia	IgG1 alaklassi puudulikkus	Sagedased infektsioonid	Tümoom
Autoimmuunne hemolüütiline aneemia (AIHA)	Punaveriblede antigeenid	Haiguspilt sarnane idiopaatilise hemolüütilise aneemiaga	Krooniline lümfoidne leukeemia Mitte-Hodgkini lümfoom Hodgkini lümfoom
Immuun-trombotsütopeenia (ITP)	Teadmata	Petehhiad Veritsused ja verevalumid	Krooniline lümfoidne leukeemia B-rakuline lümfoom
REUMAATILISED HAIGUSED			
Süsteemne erütematoosne luupus	ANA Sm dsDNA Fosfolipiidid	Väsimus ja/või müalgia Lööve Artriit Kuiv keratiokonjunktiviit	Mitte-Hodgkini lümfoom
Sjögreni sündroom	ANA Ro/SSA La/SSB Sm RNP valgud	Kuiv keratiokonjunktiviit Suukuivus	Mitte-Hodgkini lümfoom Krooniline lümfoidne leukeemia

Paraneoplastilised autoimmuunsed sündroomid	Autoantigeenid	Haigusnähud	Kasvaja, millega on seostatud
NEUROLOOGILISED HAIGUSED			
I. Onkoneuraalsete antikehadega seotud			
Paraneoplastiline tserebellaarne degeneratsioon	Yo (PCA-1)	Ataksia	Munasarja-, rinnavähk
	Ri (ANNA-2)	Düsartria Nüstagmid	Günekoloogiline, rinnavähk
	Tr/DNER	Opsokloonus anti-Ri korral	Hodgkini lümfoom
Paraneoplastiline entsefalomüeliit	Hu (ANNA-1)	Lisaks sensoorne neuropaatia	Väikerakuline kopsuvähk
	CV2/CRMP5	Lisaks sensoorne neuropaatia Uuveit Korea	Väikerakuline kopsuvähk, tümoom
Limiline entsefaliit	Ma	Lisaks ajutüve ja hüpotalamuse düsfunktsioon	Munandivähk
Kangestunud mehe sündroom (<i>Stiff-man</i>) sündroom	Gefüriin Amfifüsiin	Lihaste rigiidsus Spasmid	Rinnavähk Väikerakuline kopsuvähk
Vähiga seotud retinopaatia	Rekoveriin (antigeen)	Reetina degeneratsiooni tagajärjel nägemise kaotus	Väikerakuline kopsuvähk Rinnavähk
	Bipolaarsed rakud		Melanoom
II. Neuraalsete rakupinna autoantikehadega seotud			
<i>Myasthenia gravis</i> (MG)	AchR	Silma-, suu- ja kõri-, jäsese- ja hingamislihaste nõrkus	Tümoom
Paraneoplastiline anti-NMDAR entsefaliit	NMDAR	Mälu- ja kognitiivsed häired Psühhoos Epileptilised hood Düskineesiad	Teratoom, sageli munasarjas
Limiline entsefaliit	AMPAR	Psühhiaatrilised sümptomid	Väikerakuline kopsuvähk, tümoom, rinnavähk
	GABA(B)R	Rasked epileptilised hood	Väikerakuline kopsuvähk
	LG11		Tümoom
Lamberti-Eatoni (müasteeniline) sündroom	VGCC	Lihasnõrkus Loiud kõõlus-periostaalrefleksid	Väikerakuline kopsuvähk
INFEKTSIOSSSED HAIGUSED			
Krooniline naha ja limaskestade kandidoos	IL-12 IL-17A IL-17F IL-22		Tümoom

AchR – atsetüülkoliini retseptor; ANA – tuumavastased antikehad (*Anti-Nuclear Antibodies*); dsDNA – kaheaheelaline DNA (*double-stranded DNA*); GABA(B)R – gamma-aminovõihappe retseptor B; Sm – Smithi antigeen; RNP – ribonukleoproteiin; Ro/SSA – *Sjögren's-syndrome-related antigen A*; La/SSB – *Lupus La protein/Sjögren syndrome type B antigen*; Yo (PCA-1) – *anti-Purkinje Cell cytoplasmic Antibody 1*; Ri (ANNA-2) – *Anti-Neuronal Nuclear Antibody 2*; Tr/DNER – *Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor*; Hu (ANNA-1) – *Anti-Neuronal Nuclear Antibody*, NMDAR – *N-methyl-D-aspartate receptor*; AMPAR – *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*; LG11 – *Leucine-rich, Glioma Inactivated 1*; CV2/CRMP5 – *collapsin response mediator protein 5*; VGCC – voltaazitätundlikud kaltsiumikanalid; IL – interleukiin

Tuumuses toimuv tolerantsuse kujundamine saab kannatada eelkõige olukordades, kus kasvaja haarab tüümust ennast. Tümoom, mis on tüümuse epiteelirakuline kasvaja, on neist sagedasim. Teised neoplaasiad, mis võivad tsentraalset tolerantsust mõjutada, on lümfoom, tüümuse kartsinoom ning muude kasvajate metastaasid tüümusesse. Tümoom koosneb histoloogiliselt

neoplastilistest epiteelirakkudest ja mitteneoplastilistest tümotsüütidest. Sellistes tingimustes toimub ebanormaalne tümotsüütide diferentseerumine, mis toetab autoimmuunsuse tekkimist.

Tümoomiga kaasneb mitmeid paraneoplastilise autoimmuunsuse väljendusi, neist kõige sagedasem on müasteenia (*myasthenia gravis*, MG) (1). Selle haiguse põhjuseks on

autoantikehad, mis blokeerivad atsetüülkoliini retseptorid neuromuskulaarsetes sünapsites. Autoantikehi tootvad B-rakud asuvad tümoomi koes ning tümoomi eemaldamise järel müasteenia tavaliselt taandub. Teised tümoomiga kaasnevad paraneoplastilise autoimmuunsuse väljendused on puhas punalibleaplaasia, tsütopeeniad, paraneoplastiline pemfigus, polümüosiit, müopaatia, pernitsioosne aneemia, süsteemne erütematoosne luupus ning harvemini veel muudki autoimmuunhaigused (2–4).

Tümoomiga kaasneb sageli ka mitmete tsütokiinide vastaste spetsiifiliste autoantikehade teke. Kirjeldatud on I tüüpi interferoonide (IFN) ning mitmete interleukiinide (IL) vastaseid autoantikehi (IL-6, IL-12, IL-17 ja IL-22). Enamasti suudavad nad vastavate tsütokiinide bioloogilist toimet neutraliseerida. Kõigi nende autoantikehade patogeneetiline tähtsus tümoomi korral ei ole selge, kuid IL-17A ja IL-22 neutraliseerimisega kaasneb vastuvõtlikkus naha ja limaskestade kandidoosi suhtes. Teistele autoimmuunhaigustele iseloomulikke elundispetiifilisi autoantikehi esineb harvem (2, 5, 6).

PERIFEESE IMMUUNTOLERANTSUSE DÜSREGULATSIOON KASVAJALISTE HAIGUSTE KORRAL

Kuigi tsentraalne immuuntolerantsus on hädavajalik, on see siiski ebapiisav, et täielikult vältida autoimmuunsuse tekkimist. Samavõrra olulised on perifeersed immuunsuse kontrollpunktid, mis väldivad T-rakkude ebavajalikku aktivatsiooni. Neist üheks olulisemaks on regulatsioon kostimulaatorsete molekulide kaudu. Nii mõjuvad näiteks naiivsetele, äsja antigeneense epitoobiga seondunud T-rakkudele toleriseerivalt ebaküpsed dendriitrakud, mille pinnalt puuduvad kostimulaatorsed molekulid nagu B7-1 (CD80) ja B7-2 (CD86), mis edastaksid CD28 molekuli kaudu T-rakkude aktivatsiooniks vajalikke sekundaarseid signaale.

Mitmed lümfoomid, nende hulgas mitte-Hodgkini lümfoom, kannavad pinnal kostimulaatorseid molekule ja on seetõttu suurepäraseid antigeneeni esitlevad rakud ning pakuvad seetõttu võimalust pääseda mööda perifeersest tolerantsuskontrollpunktist (7). Lisaks on näidatud, et kasvajakud suudavad otseselt toetada naiivsete T-rakkude infiltrerumist, aktivatsiooni ja küpsemist efektorrakkudeks. Tavaliselt toimub naiiv-

sete T-rakkude toleriseerimine või aktiveerimine lümfisõlmedes, kuid kasvajate puhul on võimalik, et see etapp jääb vahele ning naiivsed T-rakud migreeruvad otse kasvajasse (8). Paraneoplastilise autoimmuunsuse väljenduseks mitte-Hodgkini lümfoomi korral on näiteks paraneoplastiline pemfigus, Sweeti sündroom, süsteemne erütematoosne luupus ja Sjögreni sündroom (7). Autoimmuunsed komplikatsioonid tekivad 10–20%-l kroonilise lümfoidse leukeemia patsientidest. Kõige sagedamini esinevad autoimmuunne hemolüütiline aneemia ja trombotsütopeenia. Mittehematoloogilisi paraneoplastilise autoimmuunsuse nähte esineb harvem: Sjögreni sündroom on neist sagedasem, kuid on kirjeldatud ka näiteks paraneoplastilist pemfigust (9).

Need on sündroomid, mis esinevad ka klassikaliste autoimmuunhaigustena, mis ei ole seotud kasvajalise protsessiga. Paraneoplastilise ja idiopaatilise autoimmuunsuse eristamine võib olla keeruline. Tavaliselt on paraneoplastiline haigus kliiniliselt raskema kuluga ning hõlmab suuremat hulka ja tihti ka ebatüüpilisi sümptomeid (7). Näiteks võivad paraneoplastilise pemfiguse korral esmalt tekkinud suu limaskesta villid ja erosioonid olla *pemphigus vulgaris*'est peaaegu eristamatud. Mõlema haiguse korral on patogeenseteks autoantikehad keratinotsüütide adhesioonimolekulide vastu: märklaudadeks on desmogleiin 1 ja desmogleiin 3. Autoantikehade seondumise tagajärjeks on epidermise irdumine (akantolüüs) ja villide kujunemine. Siiski on mõlema autoantigeeni epitoobid ning autoantikehade isotüübid (IgG4 paraneoplastilise pemfiguse ja IgG1 *pemphigus vulgaris*'e korral) nende haiguste korral erinevad. Lisaks desmogleiinidele tekib paraneoplastilise pemfiguse korral autoantikehi veel terve rea antigeneeni vastu, mille nimekiri on leitav tabelist 1. Nahakahjustus tekib enamasti hiljem kui limaskestade haaratus ning on tunduvalt mitmekesisem kui hariliku villitõve ehk *pemphigus vulgaris*'e korral. Esineb ka siseelundite (kopsud, kilpnääre, neerud, silelihased, seedetrakt) haaratust. Hingamispuudulikkus on süsteemsetest haigusnähtudest kõige sagedasem ja fataalsem. Paraneoplastilise pemfiguse prognoos on raske, suremus on ligi 90% ning selle põhjusteks on sepsis, hingamispuudulikkus või neoplaasia (10).

Neoplaasiatest indutseerituna on raskema kuluga ka Sweeti sündroom ehk äge palavikuline neutrofiilne dermatoos. See sündroom võib kaasneda ka põletikulise soolehaiguse, infektsioonide ja rasedusega. Paraneoplastilisena on Sweeti sündroomile iseloomulikud haavandilised nahakahjustused. Sagedasemad nahaga mitteseotud haigusnähud selle sündroomi korral on konjunktiviit, episkleriit, glomerulonefriit, kopsukoe infiltratsioonid ja limaskesta haavandid. Iseäralik on see, et neutrofiilsed lööbed tekivad isegi neutropeenilistel haigetel (7, 11, 12).

Gangrenoosne püoderma ehk *pyoderma gangrenosum* on veel üks neutrofiilne haigus, millel on neoplaasiatega kaasuvana unikaalne kliiniline pilt. *Pyoderma gangrenosum* on haavandiline nahahaigus, mis kaasneb kõige enam põletikuliste soolehaigustega või reumatoidartriidiga. Müloplastiiliste sündroomide ja leukeemiate indutseeritud *pyoderma gangrenosum*'ile on iseloomulikud villilised lööbed, millel on ebataoline lokaliseerimine – näiteks kätel (13). Immuunmehhanismid pole täpselt teada, aga kirjeldatakse mitmete põletikutsütokiinide (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , G-CSF (ingl *granulocyte-colony stimulating factor*), TNF- α (ingl *tumor necrosis factor alpha*), MMP-9 (ingl *matrix metalloproteinase 9*), MMP-10 (ingl *matrix metalloproteinase-10*) sisalduse drastilist suurenemist ning T-rakkude infiltratsiooni varajastes kahjustuskolletes (13). Ravis on selle sündroomi korral tõhusaks osutunud TNF- α blokeerimine (14).

AUTOANTIGEENIDE AVALDUMISHÄIRE

Kuigi kasvajakasutavad erinevaid võtteid, et immuunsüsteemi rünnakust hoiduda, on immuunsüsteemil väga oluline roll kasvajakasvatases võitluses, mille kõige ilmsemaks näiteks on kasvajakasvatases esinemine immuundefitsiitidega isikutel. Nimelt on immuunsüsteem võimeline ära tundma ka neid võõrepitoope, mis on tekkinud kasvajakasvatases võrreldes normaalsete kudedelega. Näiteks tekivad normaalsete rakkude vähirakkudeks muundumise käigus mutatsioonid, mille tagajärjeks võivad olla aminohappe muutused kodeeritud valgus, mis põhjustavad uute antigeensete epitopide tekkimise. Lisaks toimuvad kasvajakasvatases ka epigeneetilised muutused, mille tulemusena avatakse geenipiirkondi,

mis normaalsetes rakkudes on suletud. Selle järel võivad vähirakud hakata tootma valke, mis on iseloomulikud hoopis muudele kudedele, näiteks närvisüsteemile, munanditele, või iseloomulikud vaid looteaiale (15). Lõpuks vabaneb kasvaja nekrotiseerumise tagajärjel palju autoantigene koos nekroosist põhjustatud ohusignaalidega, mis soodustavad immuunvastuse kujunemist. Tulemusena kujuneb autoimmuunsus erinevate autoantigeenide suhtes, mis lisaks koekahjustuse tekitamisele võivad aidata kasvajakasvatases võitluses.

Teatud juhtudel on täheldatud paraneoplastilise autoimmuunsuse korral paremat põhihaiguse prognoosi või vähenenud metastaseerumist. Paraneoplastilised autoantikehad võivad hõlbustada ka kasvaja diagnoosimist, sest sageli avaldub autoimmuunsus isegi aastaid enne vähi diagnoosi. Autoantigeenide avaldumishäire tõttu tekkinud autoantikehad reageerivad onkoneuraalsete antigeenidega (nt Hu, Yo, Ri), vähi või munandi antigeenidega (nt MAGE (*melanoma associated antigen*), GAGE (*G Antigen*), BAGE (*B melanoma antigen*), NY-ESO-1 (*New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma 1*), CT7 (*cancer-testis antigen*, samuti teada kui ingl *melanoma antigen C1*)) ning reumatoloogiliste antigeenidega (nt RNP (ribonukleoproteiin) ning Sm (Smithi antigeen)) (7).

Paraneoplastilised neuroloogilised sündroomid kujunevad immuunsüsteemi põhjustatud kahjustustest närvisüsteemile. Näidetena kuuluvad siia rühma paraneoplastiline tserebellaarne degeneratsioon, limbiline entsefaliit, sensomotoorne perifeerne neuropaatia ja mõned põletikulised müopaatid. Nende haiguste puhul avalduvad kasvajakasvatases antigeenid, mis on normaalselt omased vaid närvisüsteemile. Antikehad, mille teket indutseerisid onkoneuraalsed antigeenid, põhjustavad patoloogilisi protsesse kasvajakasvatases kaugel – tsentraalses ja perifeerses närvisüsteemis (16).

Paraneoplastilised neuroloogilised sündroomid

Paraneoplastilised neuroloogilised sündroomid võivad esineda pea igasuguse kasvaja korral, kuid kõige sagedamini seostuvad need väikeserakulise kopsuvähi, munasarjavähi, rinnavähi, neuroendokriinsete kasvajakasvatases, tümoomi ning lümfoomiga. Neuroloogilised sümptomid avalduvad enamasti juba enne vähidiagnoosi ja see

võib põhjustada diferentsiaaldiagnostilisi probleeme. Varajane diagnoosimine on oluline, sest see parandab ravi tulemuslikkust. Neuraalsete märklaudantigeenide vastaste antikehade kirjeldamine on võimaldanud mitmete diagnostiliste testide arendamist. Kuigi see hõlbustab antikehapositiivsete juhtude diagnoosimist, tuleb siiski silmas pidada, et ainult 60% kõigist kesknärvisüsteemi ning umbes 80% perifeerse närvisüsteemiga seotud paraneoplastilistest sündroomidest on teadaolevate onkoneuraalsete autoantikehade suhtes positiivsed (17).

Neuraalsed autoantikehad jagatakse kahte kategooriasse (vt tabel 1). Esiteks antikehad, mis on spetsiifilised paraneoplastilistele sündroomidele. Need antikehad reageerivad rakusiseste neuraalsete antigeenidega, mis avalduvad ka vähikoos. Onkoneuraalsed autoantikehad ei ole otseselt patogeensed. Arvatakse, et närvisüsteemi kahjustust põhjustavad tsütotoksilised T-rakud. Nende toimel neuronid hävivad ja tekivad pöördumatud ning ravile väga halvasti alluvad haigused: paraneoplastiline tserebellaarne degeneratsioon, entsefalomüeliit, limbiline entsefaliit.

Teise rühma moodustavad autoantikehad, mis ründavad valke või retseptoreid neuronite pinnal või otse sünapsis. Neil autoantikehadel on otsene patogeenne toime. Sellel juhul on haiguse väljenduseks peamiselt autoimmuunne entsefaliit ning neid autoantikehi leitakse ka mitteparaneoplastilise geneesiga juhtudel. Haigusnähud paranevad drastiliselt, kui autoantikehad ja kasvaja eemaldatakse (16).

RAVIST INDUTSEERITUD AUTOIMMUUNSUS

Tsütotoksilised ravimid, mida kasutatakse vähiravis, võivad põhjustada ulatuslikku koekahjustust ja autoantigeenide vabanemist. Üldiselt on selline ravi ka immuun-supressiivne, aga mitte kõiki immuunrakke ei mõjutata ühtviisi tugevalt. Arvatakse, et fludarabiin ja klorambutsiil mõjuvad eriti efektiivselt reguleerivatele T-rakkudele (7). Kuna immunoteraapia kogub vähi ravis aina enam populaarsust, muutub vähiravist tingitud autoimmuunsus üha aktuaalsemaks probleemiks (18, 19). Immuunkontrollpunktide inhibiitorid vabastavad ühelt poolt pidurdavatest signaalidest vähivastased T-rakud, kuid samade mehhanismide toimel

aktiveeruvad ka autoreaktiivsed lümfootsüüdid. Neid immuunravist põhjustatud autoimmuunseid kõrvalnähte on käsitletud käesoleva Eesti Arsti numbri artiklis „Uued ravimid – uued kõrvaltoimed“.

KOKKUVÕTE

Autoimmuunsust ja kasvajaid võib vaadelda kui immuunsüsteemi funktsionaalse võimekuse erinevaid poolusi. Autoimmuunsuse korral reageerib immuunsüsteem oma koe koostisosadele ülemääraselt, põhjustades koekahjustust. Kasvajate korral on immuunvastus erinevatel põhjustel aga võimetu vähki tõrjuma. Autoimmuunsed sündroomid, mis kasvajate korral kujunevad, aitavad kaasa vähivastase immuunsuse mehhanismide tundmaõppimisele, mis on aluseks immunoteraapia üha efektiivsemate võimaluste väljatöötamisele.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Paraneoplastic autoimmunity

Jaanika Kärner¹, Kai Kisand¹

Paraneoplastic autoimmunity can develop in conjunction with almost any malignancy, but its clinical presentations as well as pathogenesis are extremely variable. Autoimmune damage can affect several organ systems: there have been defined neurologic, dermatologic, hematologic, rheumatologic and systemic syndromes. According to pathogenesis, paraneoplastic autoimmunity can evolve either due to central or peripheral tolerance defects or altered self antigen expression by malignant cells. Paraneoplastic autoimmunity can appear either before or after tumour diagnosis, and can even indicate the localization of a not yet diagnosed malignancy. Autoimmune syndromes can disappear or improve significantly after tumour eradication, however, certain syndromes require immediate immunosuppressive treatment to avoid fatal or irreversible damage. Paraneoplastic autoimmunity can be associated with better prognosis for the underlying tumour or with less metastases, reflecting better control of tumour growth and stronger anti-cancer immunity.

¹Department of Biomedicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Kai Kisand
kai.kisand@ut.ee

Keywords: paraneoplastic syndromes, autoimmunity, autoantibodies

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43:413–27.
2. Wolff AS, Karner J, Owe JF, et al. Clinical and serologic parallels to APS-I in patients with thymomas and autoantigen transcripts in their tumors. *J Immunol* 2014;193:3880–90.
3. Shiono H, Wong YL, Matthews I, et al. Spontaneous production of anti-IFN-alpha and anti-IL-12 autoantibodies by thymoma cells from myasthenia gravis patients suggests autoimmunization in the tumor. *Int Immunol* 2003;15:903–13.
4. Shelly S, Agmon-Levin N, Altman AS, Hoefield Y. Thymoma and autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 2011;8:199–202.
5. Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010;207:299–308.
6. Karner J, Pihlap M, Ranki A, et al. IL-6-specific autoantibodies among APECED and thymoma patients. *Immun Inflamm Dis* 2016;4:235–43.
7. Maverakis E, Goodarzi H, Wehrli LN, Ono Y, Garcia MS. The etiology of paraneoplastic autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:135–44.
8. Thompson ED, Enriquez HL, Fu YX, Engelhard VH. Tumor masses support naive T cell infiltration, activation, and differentiation into effectors. *J Exp Med* 2010;207:1791–804.
9. Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33:230–9.
10. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic pemphigus and autoimmune blistering diseases associated with neoplasm: characteristics, diagnosis, associated neoplasms, proposed pathogenesis, treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:105–26.
11. Buck T, Gonzalez LM, Lambert WC, Schwartz RA. Sweet's syndrome with hematologic disorders: a review and reappraisal. *Int J Dermatol* 2008;47:775–82.
12. Raza S, Kirkland RS, Patel AA, Shortridge JRF, Freter C. Insight into Sweet's syndrome and associated malignancy: a review of the current literature. *Int J Oncol* 2013;42:1516–22.
13. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, et al. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:37–46.
14. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505–9.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
16. Hoftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol* 2015;27:489–95.
17. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67:330–5.
18. Carbonnel F, Soularue E, Coutzac C, et al. Inflammatory bowel disease and cancer response due to anti-CTLA-4: is it in the flora? *Semin Immunopathol* 2016;39:327–31.
19. Donia M, Pedersen MS, Svane IM. Cancer immunotherapy in patients with preexisting autoimmune disorders. *Semin Immunopathol* 2016;39:333–7.