

Владимир ТРАЈКОВСКИ
Мирко СПИРОСКИ

ИМУНОДИЈАГНОСТИКА И ИМУНОТЕРАПИЈА НА АУТИЗМОТ *

Вовед

Инфантилниот аутизам е еден од најтешките синдроми што го оневозможуваат невролошкиот, емоционалниот и интелектуалниот развој. Се среќава кај едно дете на секои 2.000 деца, а кај машките деца е застапен 75%. Околу 80% од децата со аутизам ги развиваат знаците на нарушување во првата година од животот (1).

Етиологијата и патогенезата на аутизмот сè уште не се добро разјаснети. Имунолошките истражувања сугерираат патогенетска ролја на имунолошките фактори какви што се клеточниот имунитет и автоимуноста. Имунолошките абнормалности се огледаат во намалување на бројот и функцијата на Т-клетките и функцијата на „клетките природни убијци,“ (natural killer cell). Забележано е активирање на Т-клетките и ненормална клеточно посредувана и хуморална имунолошка реактивност кон ткивото на централниот нервен систем (ЦНС), вклучувајќи го миелин базичниот протеин (МБП) (2).

Аутизмот е биолошко нарушување со рана пројавност што предизвикува тешки дефицити во високите ментални функции. Нема ниту една јасна причина за настанувањето, како што нема и комплетен третман за аутизмот. Тоа е многу комплексно, мултифакториелно нарушување (3).

Целта на овој труд е да ги прикаже новините во имунодијагностиката и имунолошката терапија на аутизмот.

Автоимунa етиологија на аутизмот

Vijendra Singh, невроимунолог работи на проблемот на имунолошката основа и имунолошката терапија на мозочните и менталните заболувања. Тој го проучува аутизмот како автоимунo нарушување во последните 15 години и цврсто верува дека повеќе од 80% од случаите со аутизам се предизвикани со ненормална имунолошка реакција позната како автоимунитет. Автоимуниот процес кај аутизмот резултира со комплетна интеракција меѓу имунолошкиот и нервниот систем. Тој ги поставил постулатите за „**невро-автоимуниот модел на аутизмот**“, каде што ја имплементира хипотезата за автоимуната реакција кон мозочните структури, односно кон миелинската обвивка, што игра критична улога во предизвикувањето на невролошките оштетувања кај пациентите со аутизам. Тој укажува дека имунолошкиот ин-

* Авторите на трудот се од Институтот за дефектологија, Филозофски факултет и Институтот за имунологија при Медицински факултет, Скопје

султ на миелинот во развој (по природна инфекција или вакцинација) пре-дизвикува „засеци“ или мали промени на миелинската обвивка. Овие промени водат кон долготрајни нарушувања во високите ментални функции како што се: учењето, меморијата, комуникацијата, социјалната интеракција (4).

Други истражувачи пронашле Т-клеточна и хуморална дисфункција, ослабен лимфоцитен одговор, намалена продукција на антитела, намалени концентрации на имуноглобулините IgG и IgA, абнормални нивои на цитокините во серумот. Јасен доказ за автоимуноста е присуството на антимоноцитни и антимиелински антитела во серумот на лицата со аутизам (5, 6, 7).

Автоимуноста е абнормална имунолошка реакција во која имунолошкиот систем реагира против сопствените ткива и органи и резултат на тоа се автоимуните заболувања. Повеќе фактори придонесуваат за патогенетскиот механизам на автоимуните заболувања. Овие заболувања најчесто започнуваат со инфективните агенси кои генерално се поврзуваат со гените што го контролираат имунолошкиот одговор. Тие причинуваат имунолошки абнормалности на Т-лимфоцитите; тие индуцираат производство на антитела; тие ги инволвираат хормоналните фактори и тие генерално покажуваат полова predisпозиција. Ова истото се случува и кај аутизмот: повеќе автоимуните фактори се идентификувани кај пациентите со аутизам, сугерирајќи патогенетска ролја на автоимуноста кај аутизмот. Некои општи забелешки што се однесуваат на генетиката и имунологијата на аутизмот се следните:

- Аутизмот често се случува да биде сврзан со фамилијарна историја на автоимуните заболувања (на пример: мултипла склероза, ревматоиден артрит...).
- Аутизмот ги инволвира и хормоналните фактори како што се: секретин, бета-ендорфин и сл.)
- Аутизмот покажува асоцијација со инфективните агенси, особено со вирусите.
- Лицата со аутизам имаат имунолошки абнормалности, особено оние што се карактеризираат со автоимуната реакција.
- Лицата со аутизам одговараат добро на имунолошката терапија (4).

Имунодијагностика на аутизмот

Бидејќи мозокот е афектираниот орган кај аутизмот, автоимуниот одговор ќе биде директно насочен кон овој орган. Овој одговор се идентификува со постоењето на мозочно-специфични антитела, вирусни антитела, испитување на цитокински профил или имунолошки активни маркери, како и со автонуклеарни антитела. Со анализа на крвта може да се утврди дали пациентот покажува автоимуност кон мозочното ткиво, дали е кандидат за експериментална имунолошка терапија и дали одговорот на терапијата е ефективен. Заради тоа, овој тип на имунолошка евалуација е мошне важен во помошта на децата со аутизам.

Мозочни автоантитела-овој тест ги детектира антителата кон два мозочни протеина, наречени миелин базичен протеин и неврон-аксон филаментозен

протеин. Инциденцијата на МВР антителата во аутистичната популација се среќава кај 70%, што е за 20 пати повисока отколку во нормалната популација (3%). Инциденцијата на NAFP антителата кај пациентите со аутизам изнесува 55% што е за два пати повеќе од здравите лица (27%), што го прави NAFP секундарен маркер за автоимуноста кај аутизмот, а МВР е примарен. Се препорачува овие два маркери да бидат тестирани симултано.

Цитокински профил-двата имунолошки активирани маркери или цитокини наречени интерлеукин-12 (IL-12) и гама интерферон (IFN- γ), играат улога во индукцијата на автоимуните заболувања и во започнувањето на автоимуната реакција. Тие се селективно покачени кај пациентите со аутизам и претставуваат знак за алтериран клеточен автоимунитет.

Вирусна серологија-со овој тест се мерат нивоата на антителата против рубела вирусот (RV), морбили вирусот (MV) и хуманиот херпес вирус-6 (HHV-6), кои што кај аутизмот се покачени и претставуваат знак за постојна инфекција, мината инфекција или реакција на MPR (морбили-паротит-рубела) вакцината. HHV-6 и MV се етиолошки врзани со аутизмот, бидејќи тие се поврзани со автоантителата кон мозокот и демиелинизирачките болести.

Антинуклеарни антитела-овој тест се однесува на антинуклеарните антитела (ANA). Тие се неспецифични антитела, но често се среќаваат кај пациентите со автоимуно заболување. Апроксимативно, 1/3 од децата со аутизам имаат позитивни титри на ANA.

Имунотерапија на аутизмот

Претходно споменатите лабораториски наоди јасно укажуваат на автоимуниот патогенетски механизам кај аутизмот. Идејата дека аутизмот е навистина автоимуно нарушување се потврдува со добриот одговор на пациентите со давање на имуномодулирачки лекови. Зависно од природата на имунолошката абнормалност, целта на терапијата треба да биде нормализација на имунолошкиот одговор, наместо индуцирање на имунолошката супресија или стимулација. Имунолошката терапија секогаш треба да се спроведе во консултација со лекар. Имунолошката терапија се состои во користење на следните имунолошки интервенции:

Стероидна терапија-стероидите како што се Преднизоне и АСТН (адрено-кортикотропен хормон) се употребуваат како антиинфламаторни и имуносупресивни лекови во третманот на автоимуните болести, инфламаторните заболувања, итн. Кај аутизмот има една студија која покажува подобрување на аутистичните симптоми, кога децата се третирани со аналози на АСТН. Овие резултати покажуваат дека стероидите се потенцијално корисни за олеснувањето на клиничките симптоми на аутизмот (8). Стероидите се лекот на избор во третманот на автоимуните болести и инфантилните спазми, но како и да е, нивната ефикасност сè уште не е евалуирана кај аутизмот.

Интравенски имуноглобулини (IVIg)-овој тип на третман е користен во третманот на децата со аутизам. Користени се ниски дози и високи дози на IVIg кои што кај повеќето деца со аутизам, но не кај сите покажуваат погодност во третманот. Singh и сор. наоѓаат дека високите дози на IVIg се по-

добри од ниските дози на IVIG. Клинички, децата покажуваат подобрување во говорот, комуникациите, социјалната интеракција и вниманието. Покрај успешноста на IVIG, овој третман не е погоден за секое дете со аутизам. Пред да се започне со третманот, потребно е да се направи добра имунолошка евалуација за да се процени природата на имунолошкиот проблем.

Орална толеранција со автоантигени-овој третман значи индуцирање на имунолошката супресија со давање на автоантигени на пациентите. Singh (4) покажува дека таков автоантиген кај аутизмот е MBP. Тој сугерира дека MBP содржи миелински производи кои што може да се употребат во третманот на пациентите со аутизам. Еден од овие производи е:

Спинголин-кој е употребен со голема успешност. Неодамна родителите, училишните психолози и други стручњаци покажуваат огромно подобрување на симптомите на нивните деца.

Плазмафереза-оваа процедура се употребува за третман на пациенти со инфекции, автоимуни заболувања, имунокомплексни болести, итн. Бидејќи овој метод ги отстранува штетните супстанции од крвта (пример автоантителата), се смета за ефективна имунолошка терапија. Овој метод се употребува за третирање на мозочните нарушувања како што се Rasmussen енцефалитисот и опсесивно-компулсивните нарушувања, каде што автоимуноста е вплеткана во основата на нарушувањето. Плазмаферезата дава позитивен одговор кај пациентите со овие нарушувања и одговорот е мошне подобар отколку со IVIG третманот. Во секој случај користа на пациентот се гледа во намалувањето на титарот на антиневронските автоантитела. Иако, третманот со плазмафереза кај лицата со аутизам долго време се посочува, досега сè уште нема обиди за лекување на ова нарушување (8).

Заклучок

Со разгледувањето на литературата за имунологијата на аутизмот може да се извлечат следните заклучоци:

- аутизмот е автоимуно нарушување;
- автоимуниот одговор е примарно насочен кон мозочниот миелин, а можеби секундарно кон вирусните инфекции;
- тестирањата за автоимуност како што се: детекција на автоантителата кон MBP и NAEP во серумот, определување на цитокинскиот профил, вирусната серологија и антинуклеарните антитела, се неопходни во дијагностиката на аутизмот;
- пациентите со аутизам добро одговараат на третманот со имунолошка терапија.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ciaranello RD. The neurobiology of infantile autism. *Annu Rev Neurosci* 1995; 18: 101-128.
2. Warren RP, Singh VK. Elevated serotonin levels in autism: association with the major histocompatibility complex. *Neuropsychobiology* 1996;34:72-75.
3. Singh VK. Autoimmunity and neurologic disorders. *Latitudes* 1999; 4: 5-11.
4. Singh VK. Autism, autoimmunity and immunotherapy: a commentary by Vijendra K. *Feature article*. Internet.
5. Hollander E, Del Giudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J, Cartwright C, De Caria CM, Kwon J, Cunningham-Rundles C, Chapman F, Zabriskie JB. B Lymphocyte Antigen D8/17 and Repetitive Behaviors in Autism. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 317-320
6. Money J, Bobrow NA, Clarke FC. Autism and autoimmune disease: a family study. *Autism Child Schizophr* 1971; 1: 146-160
7. Van Gent T, Heijnen CJ, Treffers PDA. Autism and the immune system. *J child Psychol Psychiat* 1997;
8. Singh VK. Immunotherapy for brain diseases and mental illnesses. *Progress in drug research* 1997; 43: 129-146.

Vladimir TRAJKOVSKI
Mirko SPIROSKI

IMUNODIAGNOSTIC AND IMMUNOTHERAPY OF AUTISM

Infantile autism is one of the most disabling illnesses of neurological, emotional and intellectual development. The cause of autism remains unknown. However, recent investigations suggest that this disorder shares several features of established autoimmune disorders.

The aim of this article is to describe the news of imunodiagnostic and immunotherapy in autism. Interpretation of data is made by conceptual and methodological differences between studies. The autoimmune response is most likely directed against the brain myelin, perhaps secondary to a viral infection. The idea that autism is an autoimmune disorder is further strengthened by the fact that autistic patients respond well to treatment with immune modulating drugs. Immune interventions can produce immune modulation-state of suppression or stimulation. Immune therapy should always be done in consultation with physicians.

Key words: autism, autoimmunity, immunotherapy