

Immunneuropathiák

Pfund Zoltán
Neurológiai Klinika
Pécsi Tudományegyetem
2013.10.04. Kaposvár



Gyulladásos neuropathiák

Különböző kórképeket tartalmazó csoport melyekben közös az immunmediált pathogenezis és a nagyon hasonló pathológia: a perifériás idegek gyulladásos infiltrációja mely myelin és/vagy axon károsodással társul

1. Acut

Guillain-Barré szindróma (GBS) variánsa

2. Subacut-átmeneti

Subacut gyulladásos demyelinisatio polyradiculoneuropathia

Vasculitishez köthető neuropathiák

3. Chronicus

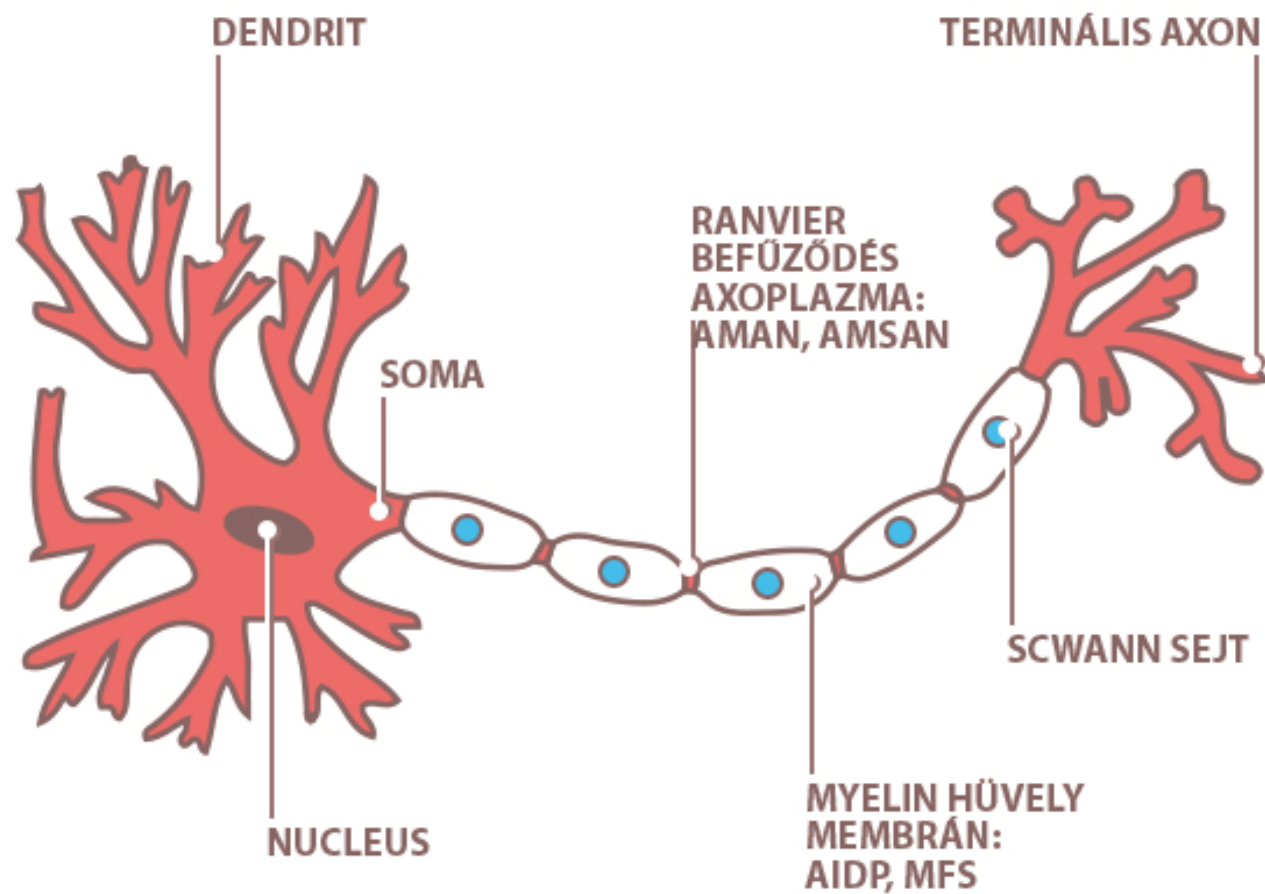
Paraproteinaemiával és anélkül

Acut Guillain-Barré szindróma variánsok

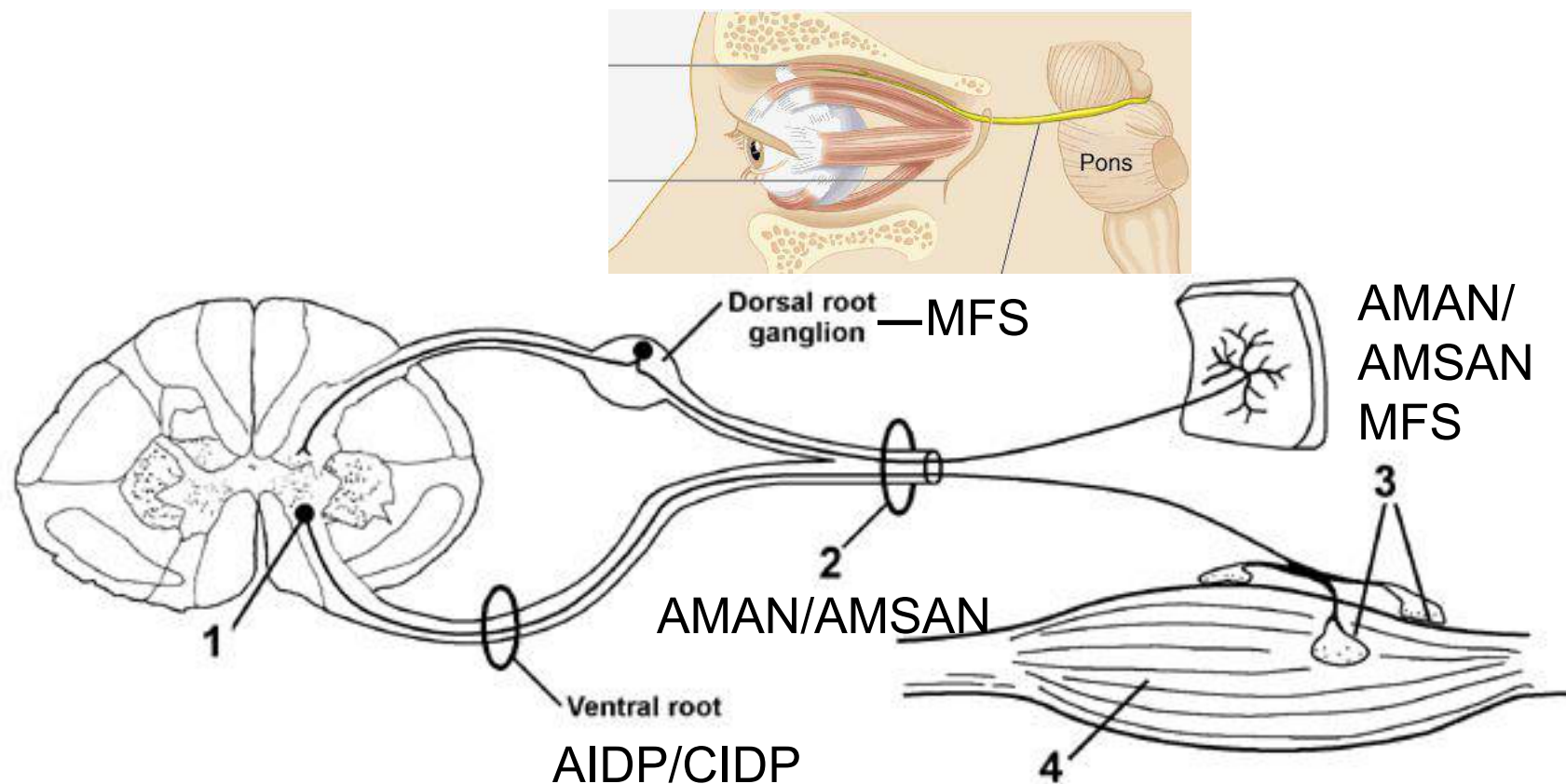
- Acut gyulladásos demyelinizációs polyradiculoneuropátia (**AIDP**)
- Acut motoros axonális neuropátia (**AMAN**)
- Acut motoros és szenzoros axonális neuropátia (**AMSAN**)
- Miller Fisher szindróma (**MFS**) és egyéb regionális variánsok
 - Pharyngealis-cervicalis-brachialis
 - Parapareticus
 - Nervus facialis paresis
 - Tisztán oculomotoros
- GBS funkcionális variánsai
 - Pandysautonomia
 - Tisztán sensoros/ganglion érintettségű GBS
 - Acut vékonyrost neuropathia
 - Ataxias GBS

GBS 90%-a
AIDP !

Immunopathogenesis



Immuntámadás lokalizációja



AIDP

- Incidencia 1-4/100000 ember/év
- Bármely életkorban előfordulhat, leggyakrabban a 40-es években
- Kellemetlen szúró, égő fájdalom a háton és a comb hátsó felszínén
- Szimmetrikus motoros (av-ok elsőként érintettek), sensoros (vastag rostok>vékony rostok) és autonóm tünetek, csökkent mélyreflexek
- Agyideg tünetek (bilateralis n. facialis, ophtalmoplegia, ptosis)
- A tünetek 2-4 hétig progrediálnak
- A neuropathia kezdete előtt gyakran van fertőzés (Campylobacter jejuni, Cytomegalovirus, EBV, Mycoplasma pneumoniae, HIV, influenza, hepatitis A,B,C)

Pathogenesis

Az AIDP egy allergiás neuronitisznek tekinthető. A bakteriális epitop (antigen) valószínűleg egy glycolipid. Molekuláris hasonlóság figyelhető meg a myelin epitopok és a fertőzést okozó kórokozón expresszáldó glikolipidek között. Az epitopok makrofágok révén kerülnek kapcsolatba a T sejtekkel. Az aktivált T sejtek az endotéliumba penetrálódnak, felismerik a keresztreakcióban résztvevő antigéneket, cytokinek szabadulnak fel, melyek aktiválják endoneuriális makrofágokat. A makrofágok aktivációja különböző enzimek valamint szabadgyökök (NO) megjelenését eredményezik, ezáltal megtámadják a myelint. Az aktivált T sejtek citokineket szabadítanak fel, melyek segítenek a B sejteknek antitestek létrehozásában. Az antitestek átmennek a felszínen, kötődést követően aktiválják a komplementet, károsítják a Schwann sejteket, ezáltal a myelin vezikuláris megsemmisüléséhez vezetnek

Diagnosztika

- Liquor: albuminocytologiai disszociáció
- Serum: ritkán GM1-IgG antigangliosid antitestek
- MRI: ideggyökök kontrasztanyag halmozása
- ENG/EMG: legkoraibb abnormitás az F válasz és H reflex latenciák megnyúlása, a progresszióval párhuzamosan sensomotoros demyelinisatio észlelhető, EMG denervációs potenciálokat mutat a 3. héten (fibrillatio, pozitív éles hullám)

Terápia

- Általános kezelés: légzés és keringés monitorozás, antikoaguláció, folyadék bevitel-ürítés egyensúlya, táplálás, elektrolitok monitorozása, korai fizioterápia, a beteg állapotának megfelelő ápolás
- Fájdalom: pregabalin, gabapentin, duloxetine, amitriptylin
- Plasmapheresis: eltávolítja az autoantitesteket, immuncomplexeket, complementet, és egyéb humoralis faktorokat, dózis: 250 ml/kg, 4-6 alkalommal másnaponta
- Intravénás immunoglobulin (IVIg): valószínűleg gátolja a gangliozyd antitestek kötődését, ezáltal a terápia megelőzi a komplement aktivációt, dózis: 2.0 g/tskg 2-5 napig

AMAN - Guy McKhann 1991

- Kinai paralysis szindróma, gyakori még Japánban és Mexikóban
- Nyugati féltekén AMAN+AMSAN 3-5%-a a GBS altípusoknak
- Gyakran előzi meg Campylobacter jejuni fertőzés (67-92%)
- Tisztán motoros, a generalizált izomgyengeség nagyon gyorsan alakul ki, distalis>proximalis, agydegtünetek, légzési elégtelenség
- Diagnosztika: liquorban sejt-fehérje disszociáció, ENG: axonális károsodás, GM1, GD1a, GD3, és Ga1NAGD1a antitestek detektálhatóak
- Pathogenezis: immunmediált támadás, mely a Ranvier befűződések axolemmáján található ismeretlen epitop vagy epitopok ellen irányul
- Terápia: IVIG, plasmapheresis

AMSAN - Feasby 1986

- Axonalis: motoros, sensoros, autonom
- Sensoros tünetek a kezeken és lábakon kezdődnek majd később progrediálnak
- Néhány napon belül súlyos, progresszív generalizált gyengeség alakul ki
- Ophthalmoplegia, dysphagia, légzőizmok gyengesége
- Instabil vérnyomás, cardialis arrhythmia
- Liquor: albuminocytologiai disszociáció, ENG: sensomotoros axonvesztesség, megelőző Campylobacter jejuni fertőzés, GM1 és GM1a antitestek
- Pathogenezis: axolemmához kötődő autoantitestek termelődnek
- Terápia: IVIG, plasmapheresis

MFS - Charles Miller Fisher 1956

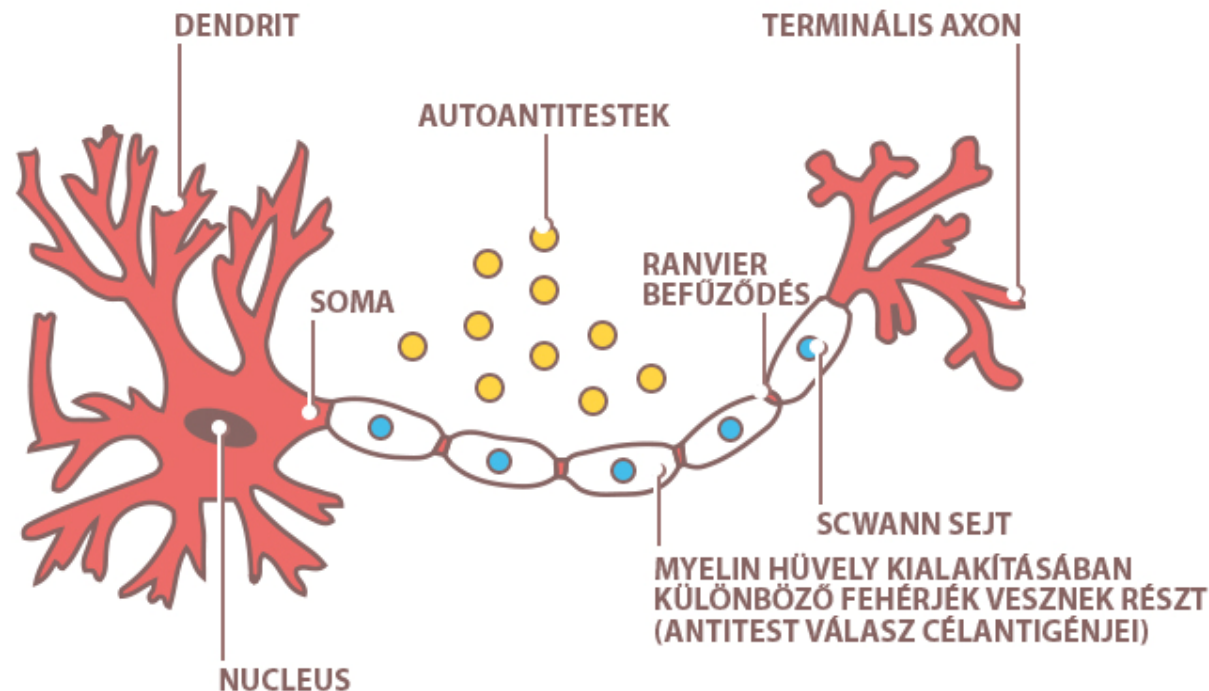
- Sensoros ataxia, areflexia, ophtalmoplegia ptosissal, diplopia
- Ritkábban facialis paresis és dysphagia
- Arcon és a végtagok distalis részén paraesthesia jelenik meg
- Enyhe proximalis izomgyengeség
- Liqurban albuminocytologiai disszociáció, megelőző Campylobacter jejuni fertőzés, GQ1b IgG antitestek, sensoros ENG: csökkent amplitúdó, motoros ENG: általában normális válaszok
- Pathogenezis: korai fázisban támadás indul el a sensoros ganglionok és a n. oculomotorius rostjai ellen, később a terminális motoros idegek periszinaptikus Schwann sejtjei a célantigének, a neuromuscularis transzmisszió blokkolódik
- Kezelés: IVIG hatékony, plasmapheresis és corticosteroid segíthet

Chronicus gyulladásoos neuropathiák

- Chronicus gyulladásoos demyelinisatioo polyradiculoneuropathia (**CIDP**)
- Distalis szerzett demyelinisatioo sensomotoros neuropathia (**DADS**)
- Multifokális szerzett demyelinisatioo sensoros és motoros neuropathia (**MADSAM** vagy **Lewis-Sumner szindróma**)
- Multifokális motoros neuropathia (**MMN**)
- Multifokális szerzett motoros axonopathia (**MAMA**)
- Chronicus relapszáló axonalis neuropathia (**CRAN**)
- Chronicus sensoros ataxias neuropathia (**CSAN**)

Immunopathogenesis

Autoantitestek az antitest-függő celluláris cytotoxicitás révén demyelinisatiohoz vezetnek, blokkolják az epitopokat melyek fontos szerepet töltenek be az idegvezetésben és a complement rendszer aktivációjában



Klinikai tünetek

	<u>CIDP</u>	<u>DADS</u>	<u>MADSAM</u>	<u>MMN</u>
Motoros	Szimmetrikus proximalis és distalis	Szimmetrikus distalis	Aszimmetrikus dist>prox fv>av	Aszimmetrikus dist>prox fv>av
Sensoros	Szimmetrikus	Szimmetrikus distalis	Aszimmetrikus	Nincs
Reflexek	Szimmetrikusan csökkent vagy hiányzik		Aszimmetrikusan csökkent vagy hiányzik	

Electrophysiologia

CIDP

DADS

MADSAM

MMN

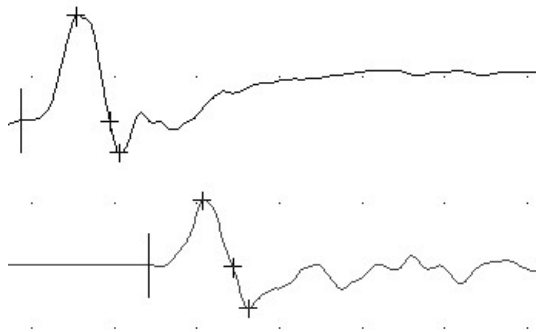
Motoros ENG	Demyelinisatio TD,CB	Demyelinisatio TD,CB nincs	Demyelinisatio TD,CB	Demyelin TD,CB
--------------------	-------------------------	-------------------------------	-------------------------	-------------------

Sensoros ENG Kóros

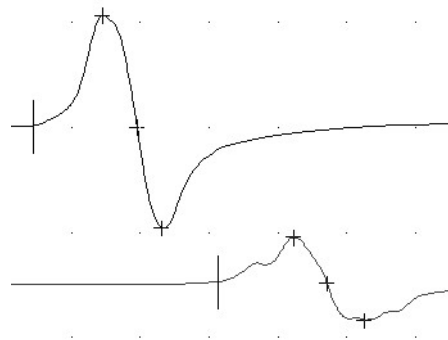
Kóros

Kóros

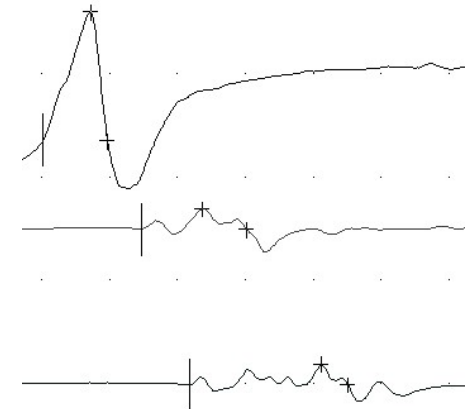
Ép



Temporalis dispersio



Conductios blokk



Temporalis dispersio
és conductios blokk

Egyéb vizsgálatok

	<u>CIDP</u>	<u>DADS</u>	<u>MADSAM</u>	<u>MMN</u>
Liquor fehérje	Általában emelkedett	Általában emelkedett	Általában emelkedett	Általában normális
Monoclonalis protein	Megjelenhet (IgA, IgG)	Általában IgM anti-MAG	Ritkán	Ritkán
GM1 Antitest	Ritkán	Ritkán	Ritkán	Gyakran
Ideg biopsia	Demyelinisatio és remyelinisatio gyakori			ritka

Anti-gangliosid antitestek: anti-GM1, anti-GD1a, anti-GQ1b

Terápiás válasz

	<u>CIDP</u>	<u>DADS</u>	<u>MADSAM</u>	<u>MMN</u>
Prednisone/ Methylprednisolone	Jó	Mérsékelt	Jó	Nincs
Plasma pheresis	Jó	Mérsékelt	Kevés adat	Nincs
IVIG	Jó	Mérsékelt	Jó	Jó
Cyclo- Phosphamide	Jó	Mérsékelt	Kevés adat	Jó
Egyéb	Azathioprine Cyclosporine	Rituximab	Azathioprine Cyclosporine	Rituximab

CIDP-vel társuló kórképek

- HIV infekció
- Crohn betegség, colitis ulcerosa
- Szisztémás lupus erythematosus (SLE)
- Diabetes mellitus
- Thyreotoxicosis
- Nephrosis szindróma
- Malignitások és paraneoplasztikus szindrómák
- Nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopátia (MGUS)
- POEMS (Polyneuropátia, Organomegália, Endokrinopátia, M-fehérje, Bőr /Skin/ abnormitások) szindróma
- Lymphoma
- Castleman betegség
- Waldenström macroglobulinaemia
- Carcinomák: kissejtes tüdő, pancreas, colon és cholangio, melanoma
- Csontvelő és egy szervek transzplantációja

Köszönöm a figyelmet!

