



Autoimmun eredetű neurológiai betegségek

Csépány Tünde MD. PhD.

2018 November 20

Autoimmun neurológiai betegségek

- Kóros immunválasz okozta idegrendszeri betegségek
- Antigén-specifikusak
- Paraneoplasiás vagy idiopathiás
- Gyakran a szérumban vagy liquorban jelenlévő antitest azonosítható

Autoimmun betegségek

- Központi idegrendszer
 - Sclerosis multiplex
 - Egyéb demyelinisatiós betegségek
 - Encephalitis
 - Idiopathiás, paraneoplasiás
- Peripheriás idegrendszer
- Myasthenia gravis
- LEMS
- AIDP, CIDP
- Sensoros neuronopathia
- Autoimmun vegetatív neuropathia

Megjelenés

- Subacut kezdetű tünetek
- Hullámzó kórlefolyás
- Bármilyen neurológiai károsodás
- Gyakran multifocalis
- Rostro-caudalis lokalizáció fontolandó

Megjelenés?

- **Központi idegrendszer**
- Agy: encephalopathia, dementia, convulsio
- Agytörzs: rhomboencephalopathia
- Cerebellum: cerebellaris degeneratio
- Gerincvelő: myelopathia

Megjelenés?

- Peripheriás idegrendszer:
- Ideggyök: radiculopathia
- Ideg plexus: plexopathia
- Peripheriás ideg: neuropathia
- Vegetatív ideg: autonom neuropathia
- Neuromuscularis junctio: myasthenia gravis vagy Lambert-Eaton syndroma
- Muscle: myopathia

Megjelenés?

- **Autonom idegrendszer:**
- Pupilla fényreflexe károsodik
- Sudomotoros károsodás (anhydrosis – izzadás hiánya)
- Orthostaticus hypotensio
- Cardialis arrhythmia
- Gastrointestinalis motilitási zavar
- Sicca manifestatio
- Hólyag beidegzési zavar

Diagnózis

- Neurológiai + psychés vizsgálat
- MRI vizsgálat
- Electrophysiológia (EEG, ENG, EMG)
- Serum Ab teszt: pajzsmirigy peroxisase, kötőszöveti betegségek
- Neuralis Ab teszt
- Liquor vizsgálat: sejt, protein, Ig index, OGP, neuralis Ab
- (carcinoma jóslás érték változó)

SM differenciális diagnózis

- SM spectrumot foglal magába
 - Subclenicus & klinikai SM phenotypusok
- SM variánsok és gyulladásos astrocytopathiák
- Egyéb Ab-közvetített (MOG Ab) atypusos gyulladásos-demyelinisatiós syndromak

Demyelinisatiós betegségek (KIR)

- Sclerosis multiplex (SM)
- Neuromyelitis optica (NMO; Devic syndroma, Devic kór)
- Acut disseminált encephalomyelitis (ADEM),
- Weston Hurst syndroma (Hurst betegség)

SM variánsok

Marburg betegség

Súlyos, rapid klinikai lefolyás és szokatlan neuropathologai változások, gyakran óriási, tumort-utánzó demyelinisációs plaque-ok

Baló féle concentricus sclerosis

Súlyos, rapid klinikai lefolyás és szokatlan neuropathologai változások, gyakran óriási, tumort-utánzó demyelinisációs plaque-ok és koncentrikus Részlegesen demyelinisált és demyelinisált rétegek váltakozása

Schilder betegség

A tumort utánzó óriás laesiók a központi idegrendszerben (KIR) definíciója: tömeghatást okozó, a laesio átmérője > 2 cm az MRI felvételeken

Acut Disseminalt Encephalomyelitis

- ADEM monophasias, de lehet relapszáló, és többszakaszos
- Az encephalopathia egyszerű lethargiától comáig és convulsiók - többgócra utaló tünetekkel
- Agyi MRI vizsgálatot kell végezni
- ADEM diagnózisa:
 - steroid— nagy-dosisú intravenás(IV) corticosteroid kezelés

Weston Hurst syndroma

- acut hemorrhagiás leukoencephalitis
- Igen ritka, fulmináns formájú ADEM
- Változó megjelenés acutan kialakuló láz, fejfájás, émelygés, hányás, convulsiók és coma
- MRI felvételen kiterjedt fehérállományi laesio pontszerű bevérzéssel

Clippers

- CLIPPERS steroidra reagál Chronicus lymphocytás gyulladás a ponsban perivascularis halmozással
- relapsalo-remittalo agytörzsi betegség pontszerű és görbe – vonalas kontraszthalmozó laesiókkal az agytörzsben
- Hasonló klinikai és radiologiai, histologiai eltérés
 - i.e. primer KIR angiitis
 - B-sejtes KIR lymphoma
 - KIR lymphomatoid granulomatosis
- Tisztázatlan, hogy a CLIPPERS önálló betegség inkább, mint átfedés

Devic syndroma

- NMO (Devic syndroma vagy betegség) idiopathiás inflammatorikus demyelinisations betegség
- gerincvelő és n. opticus-ra specifikus
- Acut, súlyos myelitis és acut vagy subacut egyoldali vagy kétoldali ON
- Gerinc MRI: típusosan hosszú kiterjedt myelitis transversa necrotizáló és üreges lésiók 3 vagy több csigolya hosszan
- Wingerchuk et al 2006:
 - pozitív serologia NMO-IgG (aquaporin-4 antitest [AQP4])
- 2015, International Panel for NMO Diagnosis
 - diagnosztikus kritériumok felújítása NMO spectrum betegségek (NMOSD)
 - serologailag NMOSD AQP4-IgG-vel és NMOSD AQP4-IgG nélkül
- NMOSD klinikai syndroma vagy MRI eltérések n. opticus, gerincvelő, area postrema, egyéb agytörzsi, diencephalicus vagy cerebralis károsodás
- NMOSD AQP4-IgG hiányában vagy szerológiai teszt ismerete nélkül több szigorú klinikai kritérium és képalkotó eltérés teljesítését igényli.

Longitudinalis extensiv gerincvelői lesiok (LETM)

- Myelitis (inflammatoricus)
- Tumor (glial)
- Neurosarcoidosis
- Myelopathia in Behcet sy
- Metabolicus & toxicus
- Öröklött betegségek
- Vascularis (spinalis venas duralis fistula)

Devic syndrome kezelése

- Az acut esemény - ON vagy myelitis: nagy dózisú IV corticosteroid terapia
- Plasmapheresis (1-1,5 L plasma eltávolítása) javasolt, ha 2 héten túl nem reagál corticosteroidra
- Azathioprine, mycophenolate, és methotrexate methylprednisolone-nal vagy anélkül és rituximab
- Pulsus cyclophosphamide havonta, mitoxantrone, cyclosporine, és rendszeres IV immunglobulin (IVIG)/plasmapheresis javasolt másodvonalban

Limbicus encephalitis

Memoria

Hangulat

Személyiség

változás

Convulsiók

“ovarium teratoma”,
“jelentős psychiatriai megjelenés”, és
“hypoventilatio”, sejtfelszíni antigénnel
kapcsolt (NMDA receptor)



Második leggyakoribb
autoimmun encephalitis
ADEM után

AIE-re gyanús tünetek

- FBDS
- hyponatraemia
- Chorea
- Myoclonus: corticalis, subcorticalis, agytörzsi – opsoclonus, spinalis
- Cerebellaris ataxia (cerebellaris atrophia)
- Agytörzs: szemmozgás zavarok, dysphagia, Parkinsonismus,
- alvászavarok – narcolepsia-cataplexia
- Paraneoplasticus myelopathia
- Stiff man syndrome

Neuronalis nuclearis és cytoplasmicus antitestek: Klasszikus paraneoplasziás betegségek

- Adenocarcinoma
 - ANNA-1 (Hu)
- Emlő:
 - ANNA-2
- Ovarium
 - PCA-1 (Anti-Yo)

Autoimmun synapticus betegségek és chanellopathiák a peripheriás idegrendszerben

- Neuromuscularis junctio betegségei
- Myasthenia gravis: epizodikus izomgyengeség és **fáradékonyság** acetylcholin receptor autoantitest- és sejtközvetített károsodása
- Lambert-Eaton syndroma
- paraneoplasticus

MG kezelése

- Anticholinesteras szerek – tüneti – megszünteti a tüneteket
 - Pyridostigmine
- Corticosteroid, immunmoduláló kezelés(eg, IV immun globulin [IVIg], plasmacsere)
- Immunsuppressans szerek, és thymectomia autoimmun reakciót mérsékli
- Supportív kezelés

Peripheriás neuropathiák

- A definíció bármilyen eredetet magába foglal (PNS)
- Sensoros idegek, motoros idegek, vagy
- mindkettő
- Egyetlen ideget (mononeuropathia),
- Számos ideget együttesen (polyneuropathia) vagy
- Különböző idegeket eltérő időben (Mononeuropathia multiplex)

További klasszifikáció

- Elsődlegesen a sejttest (e.g., neuronopathia vagy ganglionopathia), myelin (myelinopathia), és az axon (axonopathia)

Klinikai tünetek motoros idegek sérülésekor

	Funkció kiesés “- tünetek”	Funkciózavar “+ tünetek”
Motoros ideg	Atrophia	Fasciculatio
Vastag rostok	Hypotonia	Görcsök
	Paresis	
	Hyporeflexia	
	Orthopediai deformitás	

Klinikai tünetek sensoros idegek sérülésekor

	Funkció kiesés “- tünetek”	Funkciózavar “+ tünetek”
Sensoros	↓ Vibratio	Paresthesia
„Vastag rostok”	↓ Proprioceptio	
	Hyporeflexia	
	Sensoros ataxia	
Sensoros	↓ Fájdalom	Dysesthesia
„Vékony rostok”	↓ Hőmérséklet	Allodynia

Immun-közvetített neuropathiák feloszthatók acut és krónikus formákra

- Az acut immun-közvetített polyneuropathiák heterogen megjelenéssel számos eltérő formával:
 - Acut inflammatorikus demyelinisatiós polyradiculoneuropathia (AIDP - GBS)
 - Acut motoros axonalis neuropathia (AMAN)
 - Acut motoros és sensoros axonalis neuropathia (AMSAN)
 - Miller Fisher syndroma (MFS)

GBS

- *Campylobacter jejuni* infectio a leggyakoribb kiváltója. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, és human immunodeficiencia virus (HIV) infectio szintén kapcsolható.
- Kis százalékban GBS alakul ki más triggereket követően: pl. immunizatio, műtét, trauma, és csontvelő transplantatio.

GBS

- Cardinalis klinikai tünetek:
- progressiv, többnyire symmetricus izomgyengeség és csökkent vagy hiányzó mélyreflexek.
- Az izomgyengeség változó enyhétől-súlyosig, közel tetraplegiáig, facialis, respiratorikus és bulbaris izmok gyengeségével.
- Súlyos légzőizom gyengeség lélegeztetés igényvel kb. 30 %-ban, dysautonomia kb. a betegek 70 %-ában fordul elő.
- GBS kb. 2 hétig progrediál

Diagnózis

- Klinikai tüneteken alapszik
- Klinikai neurophysiologiai vizsgálatok:
 - acut polyneuropathia predominans demyelinisations vagy axonális jelekkel
 - Liquor vizsgálattal megerősítve
 - Albumin-cytologia dissociatio - 50 - 66 %-ban az első héten, ≥ 75 %-ban a tünetek kezdetétől a **harmadik héten**
 - liquor fehérje tartalom emelkedett normális fehérvérsejtszámmal

GBS kezelése

- súlyos vegetatív dysfunctio kb 20 %-ban fordul elő és igényel intensiv osztályos (ICU) monitorozást.
- plasmacsere vagy intravenás immunglobulin kezelés egyenértékű és javítja a kimenetelt

Prognózis

- A kezelés ellenére a kórlefordyas elhúzódik és a felépülés késik vagy részleges marad kb. 5 - 10 %-ában a betegeknek
- 5 % az intenzív kezelés ellenére meghal
- Kb. 2 %-a a CIDP-nak chronicus relapsalo izomgyengeséggel jár

Classikus CIDP

- Az immunválasz mind a sejtes és humoralis komponensei is részt vesznek a CIDP és variánsai pathogenesisében
- A pontos oka tisztázatlan – mivel specifikus provokáló antigént nem sikerült azonosítani

Diagnózist támogatja

- Legalább 2 hónapja tartó progresszió
- Az izomgyengeség kifejezettebb a sensoros tüneteknél
- Symmetricus kéz és láb károsodás
- Proximalis és distalis izomgyengeség
- Csökkent vagy hiányzó mélyreflexek
- Emelkedett liquorfehérje pleocytosis nélkül
- Idegvezetés demyelinisatiós neuropathiára utal
- Ideg biopszia segmentalis demyelinisatióra utal gyulladással vagy anélkül

Kezelés

- Elsődleges terápia
 - intravenás immunglobulin
 - Glucocorticoid
 - plasmacsere
- Míg a hosszútávú prognózis általában kedvező, kb. 15 %-a a betegeknek súlyosan fogyatékos a kezelés ellenére

Összefoglalás

- Autoimmun neurológiai betegségek jelentősek
- Potentialisan kezelhetők
- Rejtett daganatokra utalhatnak
- Diagnózis kulcsa
 - Anamnesis
 - Fizikális vizsgálat
 - Serum & liquor Ab vizsgálat
 - Kezelésre adott válasz