

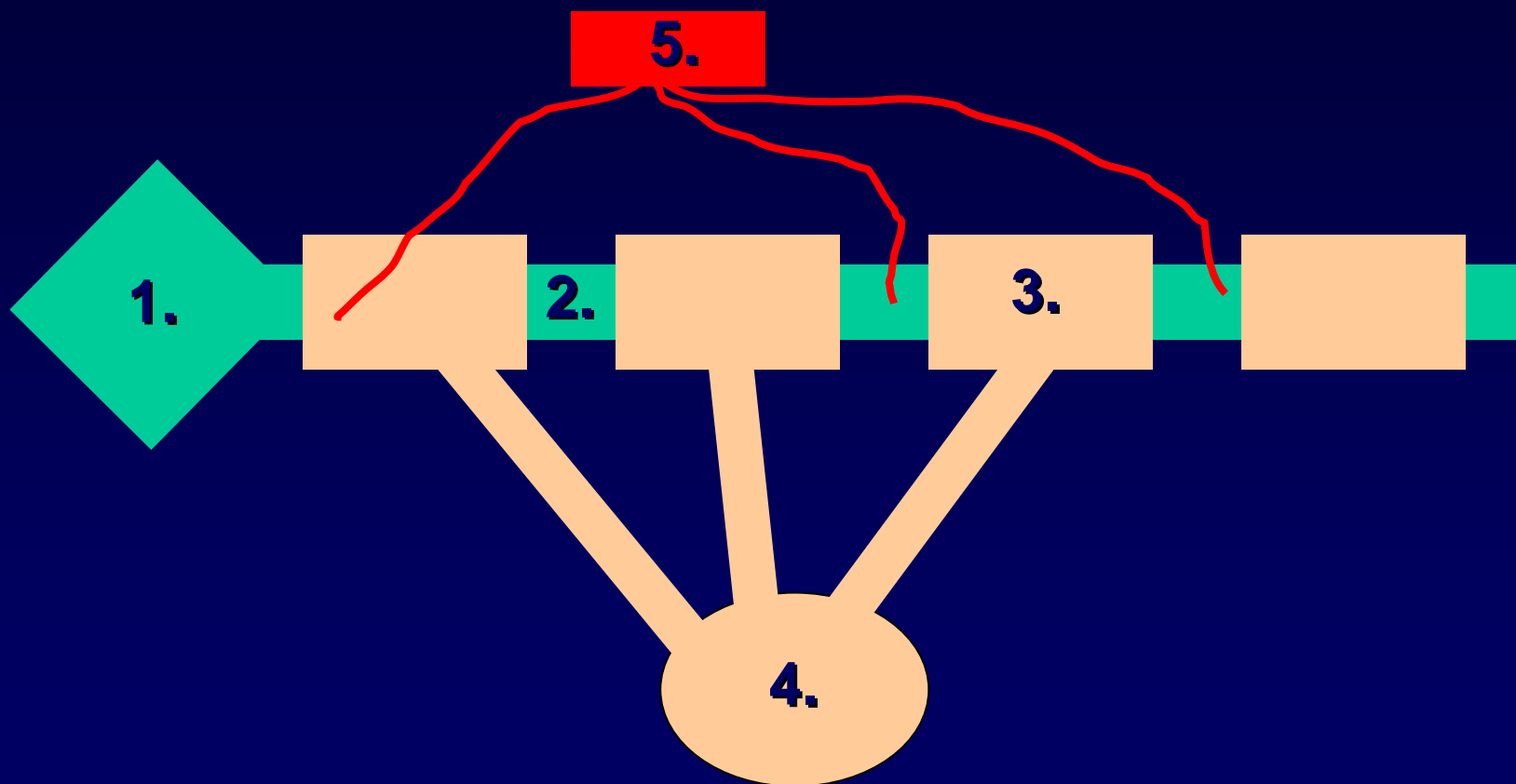
# Immun- neuropathiák



Illés Zsolt

# Autoimmun gyulladás célpontjai

---



# 1. Gyulladásos demyelinizáló polyneuropathiák

## Akut

**GBS** csoport:

AIDP

*axonális*: MFS, AMAN, AMSAN

## Krónikus

**CIDP** csoport:

CIDP

MADSAM

DADS (DADS-I, DADS-M)

*axonális*: MMN

# 2. Paraproteinnel járó neuropathiák

axonális vagy demyelinizáló

autonom (amyloidosis)

# 3. Vasculitishoz társuló neuropathiák

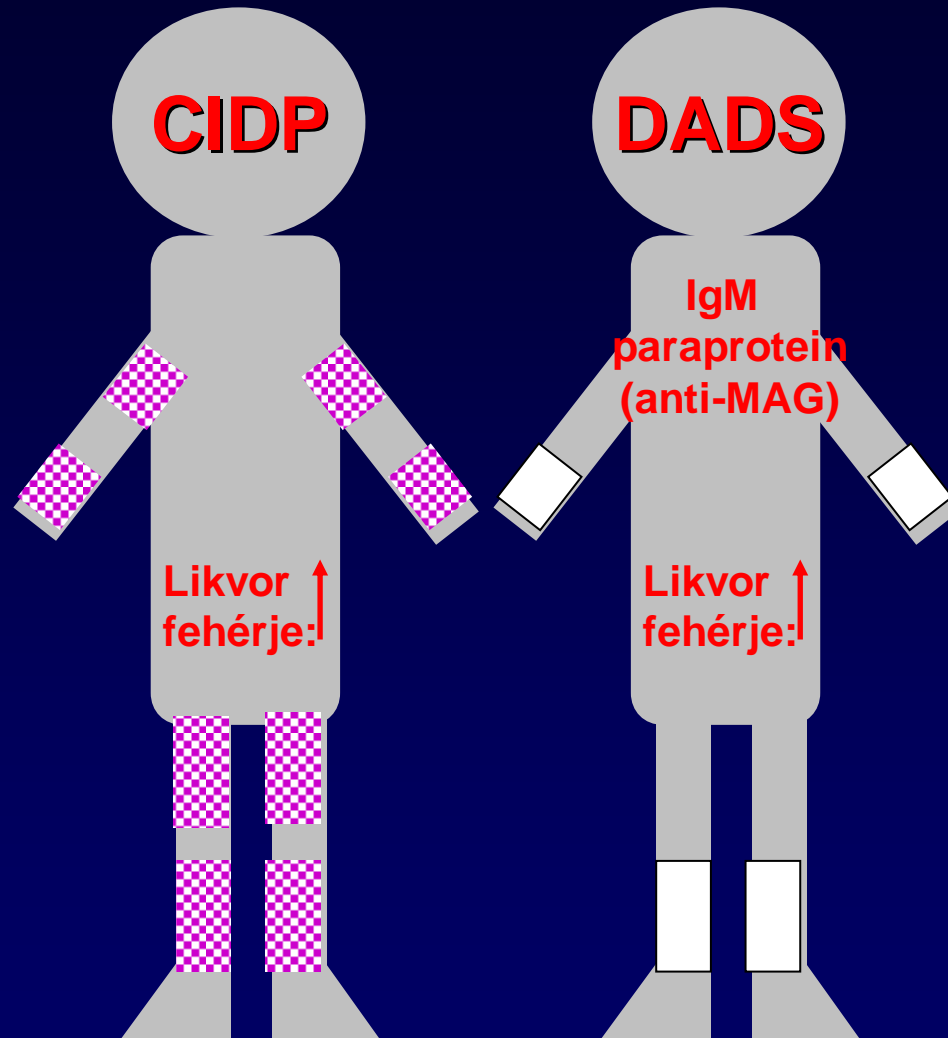
döntően axonális

# 4. Infekcióhoz társuló

## Agyideg érintettség

Neuropathia	Leggyakrabban	Ritkábban
Diphtheria	IX	II, III
Sarcoidosis	VII	I, III, IV, VII
Diabetes	III	IV, VI, VII
GBS	VI, VII	
MFS	III, IV	
Sjögren szindróma	V	
Polyarteritis nodosa	VII, III	VIII
Wegener granulomatosis	VIII	
Lyme kór	VII, V	Mind, kivéve III
Porphyria	VII, X	III, IV, V, XI, XII
Refsum betegség	I, VIII	
Primer amyloidosis	VII, V, III	VI, XII
Szifilisz	III	IV, V, VII, VIII
Arzén mérgezés	V	

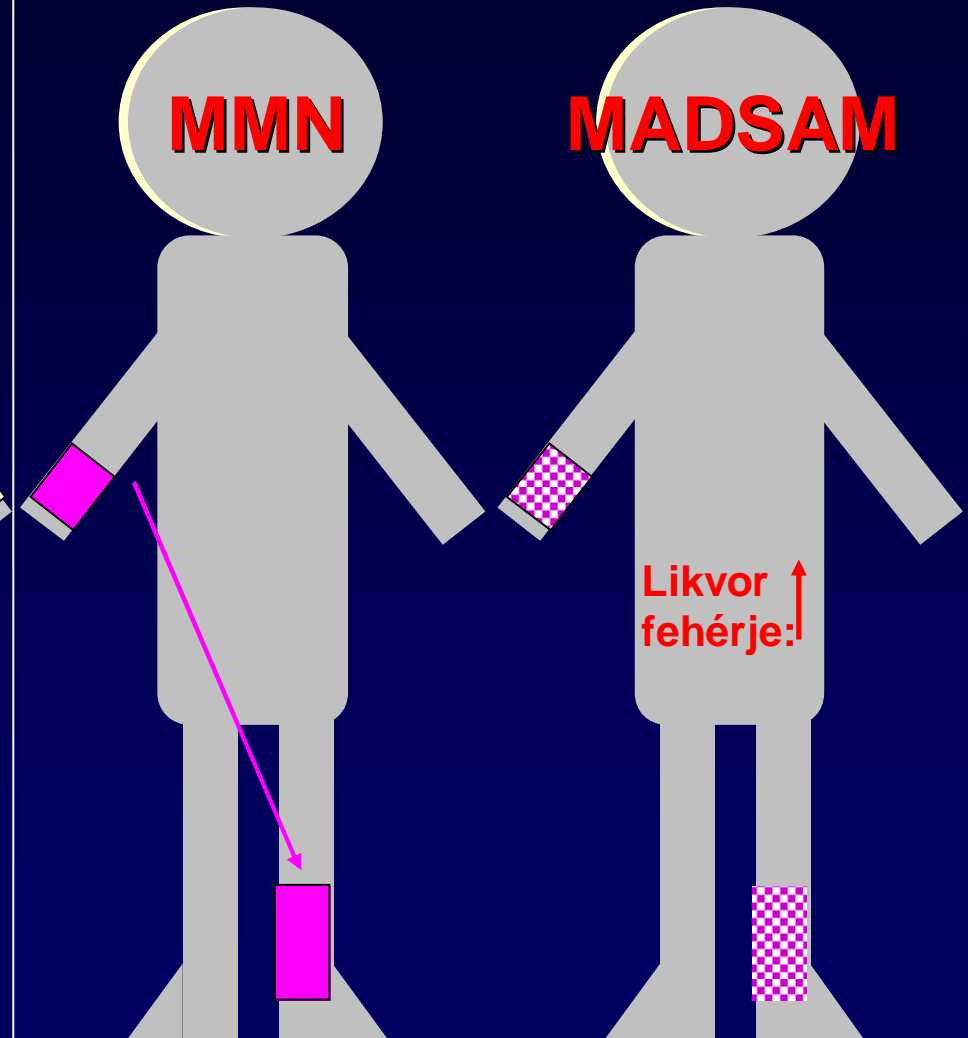
## Szimmetrikus



szteroid

szükségtelen

## Aszimmetrikus



IVIIG

szteroid, IVIG

motoros

szenzoros

# Monoklonális gammopathia + polyneuropathia

Myeloma multiplex  
Osteoscleroticus myeloma  
Waldenström myeloma  
Limfóma  
Primer amyloidosis  
Egyéb limfoproliferatív

**MGUS**

*Mayo, 1981*

**Ismeretlen neuropathia:**

Diabetes	31%
Alkohol	7%
MGUS	4%

**Axonális**

**Demyelinizáló**

**Cryptogén szenzoros**

csak szenzoros  
**IgG vagy IgA**

Tüneti kezelés

**Szenzorimotoros polyneuropathia**

csak disztális gyengeség  
**IgG vagy IgA**

Immunmodulálás  
Renyhén reagál

**DADS-M**

döntően szenzoros  
csak disztális gyengeség  
ataxia, tremor

**IgM kappa (50-75% MAG)**

Motoros: immunmod.  
Szenzoros: tüneti  
Renyhén reagál

**CIDP-M**

Prox + Diszt  
gyengeség

CIDP kezelés  
Jól reagál



## Vasculitis és neuropathia

1. PAN, 2. izolált idegrendszeri, 3. RA

**Mononeuritis multiplex**  
(50-60 %)

Disztális, szimmetrikus, szenzomotoros  
**„kesztyű-harisnya”**  
(20-40 %)  
pl. SLE

**„Overlapping” mononeuropathia:**  
a kettő együtt:  
aszimmetrikus polyneuropathia  
(25 %)  
pl. cryoglobulinemia

**átlag életkor: 60 év**

**akut** (GBS-szerű), vagy **krónikus**, évek alatt progrediáló

láz, anorexia, izom-ízületi fájdalom 80 % a szisztémásban, 50 % a lokalizáltban

**lépcsőzetes, aszimmetriás kezdet**

dysesthesias, égő **fájdalom** 50-80 %-ban, gyakran proximalisan indul

ha tisztán **szenzoros**: Sjögren, RA

n. **peronealis, ulnaris, medianus** leggyakrabban („watershed” zone)

radialis, femoralis, ischiadicus kevésbé

# Mononeuropathia multiplex

## Vaszkuláris

Vasculitis (nekr.)  
Diabetes m.  
Atherosclerosis  
Amyloid

## Tumor

Infiltráció (metastasis)  
haematológiai  
gyöki (meningitis carcinomatosa)  
Kompressziós

## Immunmediált

GBS  
MMN  
MADSAM  
Sarcoidosis  
Plexus neuritis

## Herediter

HNPP  
Herediter neuralgias amyotrophia  
Porphyria

## Infekciós

Lepra  
Herpes zoster  
CMV  
HIV  
Lyme

## Traumás

Multifokális „entrapment”  
Többszörös perifériás idegsérülés

## Egyéb

Generalizált polyneuropathia  
fokális megjelenés



# Vasculitis és neuropathia: anamnézis és fizikális vizsgálat

---

1. A neuropathiát vasculitis okozhatja-e?
2. Van-e szisztémás érintettség?

A deficit individuális idegeket érint, aszimmetriás?  
Bőrkiütés, fekélyek, arthritis, oedema

## Panaszok kezdete

lépcsőzetes, aszimmetrikus: mononeuritis multiplex  
fájdalom lokalizációja és típusa

## Szisztémás tünetek:

fogyás, étvágytalanság, izom-ízületi fájdalom, láz, GI tünetek

## Bőrjelenségek (erythema, purpura)

## Gyógyszerek

## Kollagénbetegségek tünetei (SLE, RA, Sjögren)

## HBV, HCV és HIV kockázat

## Hereditær demyelinizáló

(multifokális vezetés lassulás)

CMT1B (AD)	CMTX
HNPP (AD)	AMN (X)
Refsum (AR)	PMD (X)

## Infekció

HIV (sejt, szerokonverzió!)  
HCV (cryoglobulin)  
VZV (radiculopathia, polyneuropathia)  
Borrelia (radiculopathia, polyneuropathia)  
Botulismus (leszálló, akut autonóm)  
Diftéria, lepra

## CIDP-MGUS

DADS-IgM  
IgG, IgA  
CANOMAD-IgM  
SAN-IgM, IgG

## CIDP

## CIDP-variánsok

MMN  
MADSAM  
MASAM  
Diabetes: proximális  
szenzoros ataxia

## M-protein

Waldenström  
Myeloma multiplex  
Osteoscleroticus myeloma  
POEMS (Crow-Fukase)  
Amyloid  
Limfoproliferatív

## Vaszkulitisz

(mononeuritis m., elsősorban AV)  
Wegener (tüdő, vese, ízület), c-ANCA, 40%  
Polyarteritis nodosa (láz, ízület, bőr), 40-70%  
Churg-Strauss (multi, láz, eosinofilia,  
c-ANCA, p-ANCA), 70%  
Cryoglobulinemia (vese, ízület, bőr, HVC) 90%  
Polyangiitis (multi, p-ANCA, c-ANCA) 70%  
RA (ízület, bőr, p-ANCA), 50%  
SLE (ANA, anti-dsDNS, RF, stb.)

# Infekciókhoz társuló neuropathia szindrómák

---

## Lyme betegség

Polyradiculopathia (korai)

Demyelinizációs polyneuropathia (késői)

## VZV

Radiculopathia: szenzoros vagy motoros

Cranialis neuropathia

Postherpeses neuralgia

## HIV

AIDP, CIDP

Disztális szimmetrikus polyneuropathia

Mononeuropathia multiplex

Polyradiculopathia

## Botulismus

Leszálló bénulás

akut autonom neuropathia

## Diphtheria

## Lepra

# Lyme neuropathiák

---

## Agyideg

korai, erythema migrans után pár héttel  
leggyakrabban VII, V (egy vagy kétoldali)  
felnőtt Bell akár 25 %-a endémiás területen  
ritkábban bármelyik, kivéve III  
rendszerint lymphocitás meningitisszel  
negatív likvor: doxycyclin  
pozitív likvor: iv. ceftriaxon

## (Meningo)-radiculoneuritis (Bannwarth szindróma)

mint a kompressziós eredetű, rendszerint AV  
korai  
éles fájdalom radicularis eloszlásban  
gyakran a csípésnek megfelelő oldalon  
majd napok-hetek alatt érzészavar, paresis, hyporeflexia  
myelitis lehet: Babinski, sphincter zavar  
facialis paresis kísérheti

általában likvor pleiocytózis, emelkedett fehérje  
EMG: döntően axonális

# Lyme neuropathiák

---

## GBS

klasszikus GBS, sejtmentes, demyelinizáló

## Plexopathia (ritka)

egy- vagy kétoldali lumbosacralis

egy- vagy kétoldali brachialis

## Mononeuritis multiplex

## Szimmetrikus szenzoros (polyradiculo)neuropathia

késői, 6 hónap- 8 év

rendszerint enyhe, axonális

általában idősebbekben

szenzoros, disztális kesztyű-harisnya paresthesia  
fájdalom kevésbé kifejezett, mint az akut formában

likvor általában negatív

# Postherpeszes neuralgia

---

1. Folyamatos égő, vagy sajgó fájdalom
2. Intermittáló éles fájdalmak
3. Megváltozott szenzoros küszöb paresthesiával
4. Allodynia

Fele terápia rezisztens

**Kettősvak, placebo kontrollált:**

1. Triciklikus antidepresszáns  
amitriptylin NNT: 1,6  
10-200 mg/nap
2. Gabapentin, pregabalin  
gabapentin: 3x1200 mg-ig emelhető
3. Orális opioidok
4. Lokális lidocain tapasz

**Nincs evidencia:**

carbamazepine  
ggl. stellatum bloká

**Amitriptylyt akutan, a hólyagokkal egyidőben!**

## **HIV neuropathiák**

---

**A betegek közel felében egy vagy több kombinációja:**

**Disztális szimmetrikus (leggyakoribb, HAART előtt 35 %)**

**fájdalmas szenzoros**

**szenzomotoros (motoros enyhe vagy nincs)**

**gabapentin**

**Gyulladásos demyelinisatiós**

**AIDP vagy CIDP**

**likvor limfocitózis**

**Gyógyszer-indukált (nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok)**

**fájdalom, gyors kezdet és progresszió**

**Mononeuropathia multiplex (CMV, VZV is!)**

**Polyradiculopathia, cauda equina (CMV, HZV, szifilisz, limfóma)**

**Agyideg neuropathia**

**Autonom neuropathia**

**Deficiencia**



## **Botulismus**

- 1. Étellel: első tünet: hányinger, hasi görcs, konstipáció**
- 2. Seben keresztül**

**16-60 óra múlva:**

**szájszárazság, kettőslátás, fotofóbia,  
(ocularis és bulbaris)  
majd leszálló szimmetrikus bénulás**

**kolinerg transzmisszió zavara: reverzibilis!!**

**diff. dg:**

**MFS, MG, LEMS**

**szervesfoszfát, atropin, CO**

**TBE**

## Vasculitis és neuropathia: labor

---

We, vérkép, eozinofil, vércukor (látens diabetes tesztek), vese- és májfunkció

komplement, CRP

ANA, RF, dsDNS, Sm (SLE)

SSA, SSB (Sjögren)

c-ANCA, p-ANCA (Wegener, Churg-Strauss, mikroszk.polyangiitis)  
aspecifikus lehet

HCV, HBV, HIV, Lyme szerológia

cryoglobulin

angiotensin konvertáz (ACE) (sarcoidosis)

### Izolált PNS vasculitis:

We 50 %-ban mérsékelten gyorsult (<60 mm/ó), egyéb negatív

### Szisztémás vasculitis:

gyorsult We (85 %)

leukocitózis (70 %)

enyhe anemia (45 %)

pozitív ANA (30 %)

pozitív RF (40 %)

alacsony komplement (50 %)

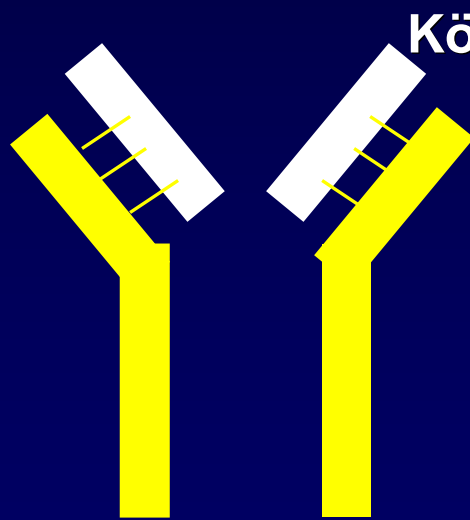
HBV pozitívitas (30 %)

# Paraprotein

Paraprotein =  
Monoclonal protein =  
M-protein =  
monoclonal gammopathia



Egyetlen plazmasejt klón termeli



Könnyű lánc:  $\kappa$ ,  $\lambda$

Nehézlánc osztályok:

$\gamma$  (IgG)  
 $\alpha$  (IgA)  
 $\mu$  (IgM)  
 $\delta$  (IgD)  
 $\varepsilon$  (IgE)



Paraprotein elnevezés

Állhat csak nehézláncból:  
vizeletben Bence-Jones protein

# Paraprotein

---

## 1. Hematológiai malignitás:

myeloma multiplex

Waldenström makroglobulinemia

limfóma

leukémia

primer szisztémás amyloidózis

## 2. MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)

paraproteinémia 60 %-a

„benignus (?) monoklonális gammopathia”

szérumban: 0.3 g/l-nél kevesebb

csontvelőben: plazmasejt 5 % alatt

vizeletben: paraprotein nincs, vagy minimális

nem társul: csontlézió, hyperkalcémia

anémia, veseelégtelenség

# MGUS és polyneuropathia

---

**IgG és IgA + polyneuropathia:**

kevert, gyakran primer axonopathia

**IgM + polyneuropathia:**

döntően szenzoros

döntően demyelinizáció, mely disztálisan kifejezettebb

járási ataxia, FV tremor lehet

gyorsabb progresszió

**50 %-ban anti-MAG**



**+: 100 %-ban demyelinizáló, CMV DNS 88%**

**-: 50 % demyelinizáló, CMV DNS 5%**

**Keresztreakció: MAG, P0, PMP-22, és két glikolipid  
közös szénhidrát epitopjával**

# Paraprotein

---

Szérum elektroforézis normális lehet  
Immun elektroforézis javasolt



24 órás vizelet immun elektroforézise (Bence-Jones)  
Vérkép  
Szérum kalcium  
Vesefunkció  
Koponya és gerinc rtg (litikus léziók)  
Hematológiai konzílium  
(ha 0.25 g/l alatt, csontvelőbiopszia rendszerint nem szükséges)

Elektroforézis 6 hónap múlva:  
stabil M-protein

Elektroforézis évente

# MGUS és polyneuropathia

---

„Polyneuropathy with no other explanation”:

10 % M-protein

„Idiopathic polyneuropathy”:

6-10x gyakoribb M-protein, mint a normál populációban

**MGUS**

legalább 5 %-ában polyneuropathia

**Polyklonális immunglobulin válasz:**

nem gyakoribb a polyneuropathia

**MGUS + polyneuropathia**

IgG, IgM, IgA M protein

**polyneuropathia +:** M protein 50 %-ban **IgM**

**polyneuropathia -:** M protein 75 %-ban **IgG**



# MGUS

---

50 év felett:	1 %
70 év felett:	3 %

## Mayo Clinic:

**241 MGUS, átlag 22 éves követés:**

22 %-ban hematológiai malignitás

átlagban 10 év múlva

néhány betegnél több mint 20 év múlva

# IgM MGUS és demyelinizáló polyneuropathia

---

CIDP paraprotein nélkül = CIDP-I  
CIDP + MGUS IgM = CIDP-M

proximális és disztális gyengeség  
nincs különbség a terápiás válaszban

DADS paraprotein nélkül = DADS-I  
DADS + MGUS IgM = DADS-M

disztális gyengeség, vagy csak szenzoros deficit  
DADS-I terápiára a CIDP-hez hasonlóan reagál  
DADS-M rossz terápiás válasz

## **Myeloma multiplex (MM)**

leggyakrabban kompressziós neuropathia

5 % polyneuropathia (tünetmentes: 40%!)

enyhe, disztális, szimmetrikus, axonális, szenzomotoros  
szekunder amyloidosist keresni polyneuropathia esetén!

## **Osteoscleroticus myeloma (IgG, POEMS)**

polyneuropathia a betegek felében

CIDP-re emlékeztet

demyelinizációs, likvorfehérje emelkedett

de szegényesen reagál

## **Waldenström makroglobulinemia (IgM)**

manifeszt polyneuropathia a betegek harmadában

MGUS-tól differenciálni:

MGUS 71 %-a demyelinizációs, WM axonális vagy kevert  
ha IgM + demyelinizáló (+ anti-MAG), valószínűtlen a WM

## **Egyéb limfoproliferatív (limfóma, leukémia)**

infiltráció > disztális axonális > CIDP-szerű

## **Primer amyloidosis**

axonális, döntően szenzoros szimmetrikus a betegek harmadában

fájdalmas dysesthesiák

autonóm neuropathia

fájdalmas polyneuropathia + autonóm tünet + carpalis alagút

# Vasculitisek

---

## Patomechanizmus:

### 1. Immunkomplex lerakódás

hiperszenzitív vasculitisek, HBV-PAN, kollagén betegség

### 2. Ellenanyag-mediált

Kawasaki betegség  
ANCA?

### 3. Sejt-mediált

granulomatózus (CD8+ T sejt és makrofág)



**Ischaemia indukált axon degeneráció**

# Vasculitisek 1.

## A. Direkt infekcióval kapcsolatos

Bakteriális (szifilisz, tbc, Lyme)

Gombás (cryptococcus, aspergillosis)

Virális (HZV, CMV, HIV)

Rickettsia

## B. Immunmediált

### 1. Szisztémás nekrotizáló (kiserek, kivéve PAN)

PAN

HBV + PAN

ANCA-asszociált

Wegener

Churg-Strauss

Mikroszkopikus polyangiitis

Kollagénbetegséggel társuló szekunder

Rheumatoid arthritis (25%)

SLE (10-15%)

Sjögren (20%)

polyneuropathia

80 %

15 %

80 %

20-40 %

6-21 %

## Vasculitisek 2.

---

### 2. Hiperszenzitív vasculitisek (kiserek, immunkomplex)

#### Primer

Henoch-Schönlein

Cutan leukocytoclasticus angiitis

#### Szekunder

infekcióval kapcsolatos

**malignitással** kapcsolatos (gyorsult We, likvor fehérje)

50 % SCCL, limfóma

gyógyszerindukált (kokain, amfetamin)

**kollagenbetegséggel** kapcsolt

**esszenciális kevert (II és III) cryoglobulinemiával** kapcsolt

I: monoklonális IgM,

II: monoklonális IgM és polyklonális IgG keverék

III: polyklonális IgM és IgG keverék

**polyneuropathia: 50 %**

fájdalmas, disztális, szenzomotoros, néha overlapping

80 %: HCV, interferon- $\alpha$  a neuropathiát is kezeli!

## Vasculitisek 3.

---

### 3. Óriássejtes arteritis (közép- és nagyerek)

Arteritis temporalis

neuropathia 10 %

mononeuritis multiplex

polyneuropathia

Takayasu arteritis

nem jár neuropathiával

### 4. Lokalizált vasculitis

PNS vasculitis

25 %, PAN után a 2. leggyakoribb

CNS vasculitis

egyéb szervi vasculitis



## Vasculitis és neuropathia

---

### HIV

rendszerint PNS vasculitis  
szimmetrikus, szenzoros polyneuropathia  
ha mononeuropathia: CMV, VZV, limfóma, Toxoplasma

### Szisztémás nekrotizáló vasculitis (Group 1)

**PAN:** a vasculitises neuropathia leggyakoribb oka (50-80 %-ában)

**Mikroszkópikus polyangiitis:** 25-40 %-ában polyneuropathia

**Churge-Strauss** szindróma: neuropathia 50-80 %-ban

**Wegener** granulomatosis: neuropathia csak 15 %-ban  
agyidegtünet 10 %-ban, de nem vasculitis, granuloma

### **Kollagén vaszkuláris betegségekkel asszociált:**

**RA:** bőrléziók és szenzoros polyneuropathia, ha motoros rossz prognózis

**SLE:** disztális, szimmetrikus (20-21 %); mononeuropathia m. ritka!

**Sjögren** szindróma

# Vasculitis és neuropathia

---

## Hyperszenzitív vasculitis (Group 2)

**Paraneoplaziás:** a betegek felében SCC, limfóma  
likvor protein emelkedett lehet

**Kevert cryoglobulinaemia:** a betegek felében polyneuropathia  
fájdalmas, disztális, szimmetrikus, szenzomotoros  
mononeuritis multiplex ritkább  
n. suralis biopszia  
HCV!

## Óriássejtes arteritis (Group 3)

**Takayasu:** nem jár polyneuropathiával

**Temporális arteritis:** 12 %-ban PNS érintettség:  
fele mononeuropathia m., fele generalizált polyneuropathia

## Izolált perifériás idegrendszeri vasculitis (Group 4)

a non-szisztémás vasculitises neuropathiák egynegyede  
prognózisa jobb, mint a szisztémásé, de a pathológia ugyanaz

# Vasculitis és neuropathia: differenciális diagnózis

---

## 1. Mononeuropathia multiplex

## 2. Disztális, szimmetrikus polyneuropathia

akut: GBS, CIDP

szubakut és krónikus: hereditár és szerzett egyéb

vasculitisre utal:

szisztémás tünetek és labor

aszimmetrikus kezdet

kifejezett aszimmetria klinikailag és EMG-vel

gyors progresszió

diabetes:

lumbosacralis radiculoplexopathia

nem ideg dermatomák

perivascularis gyulladás: vasculitis?

ha nekrotizáló, biztosan nem DM okozza