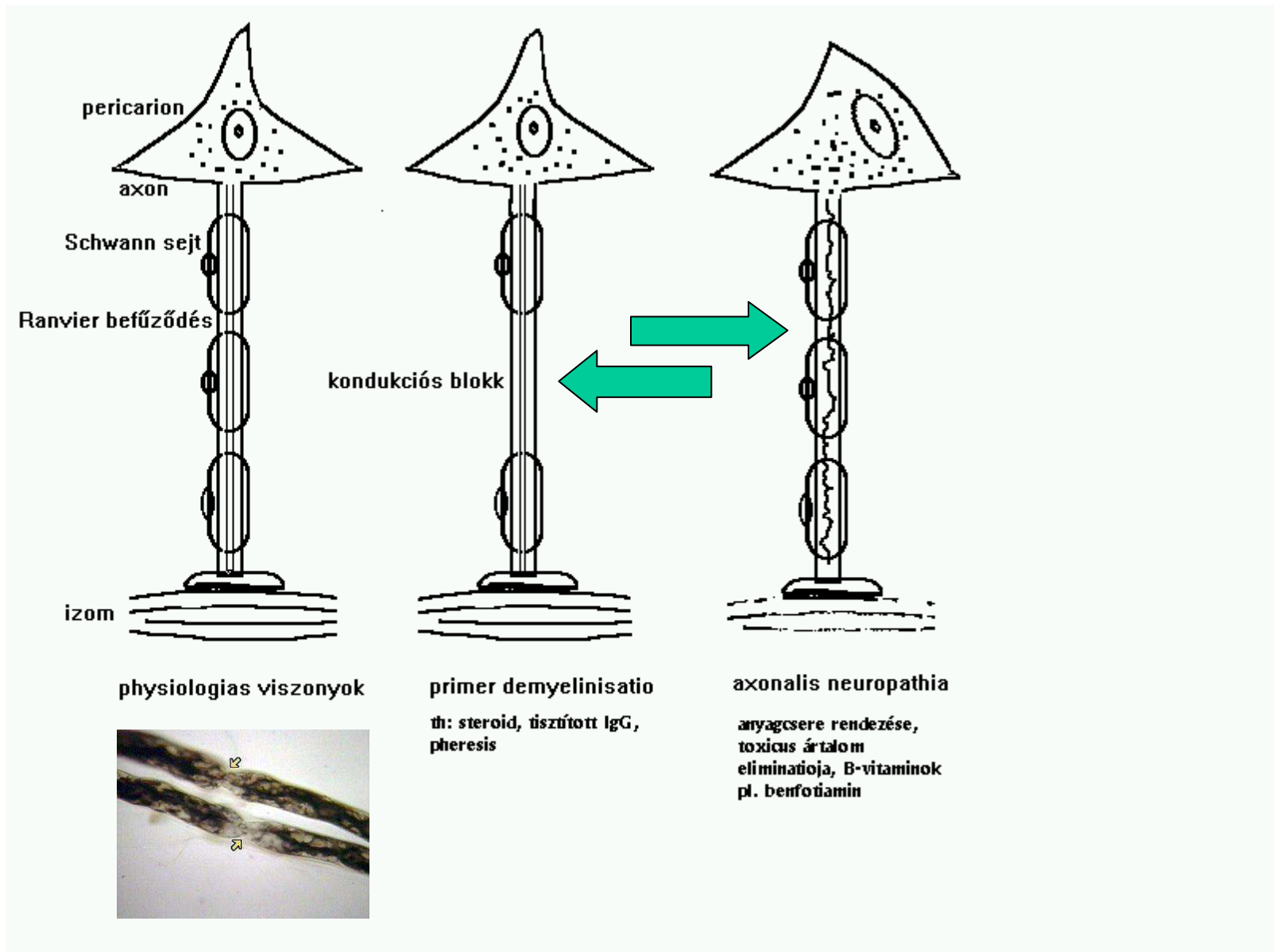


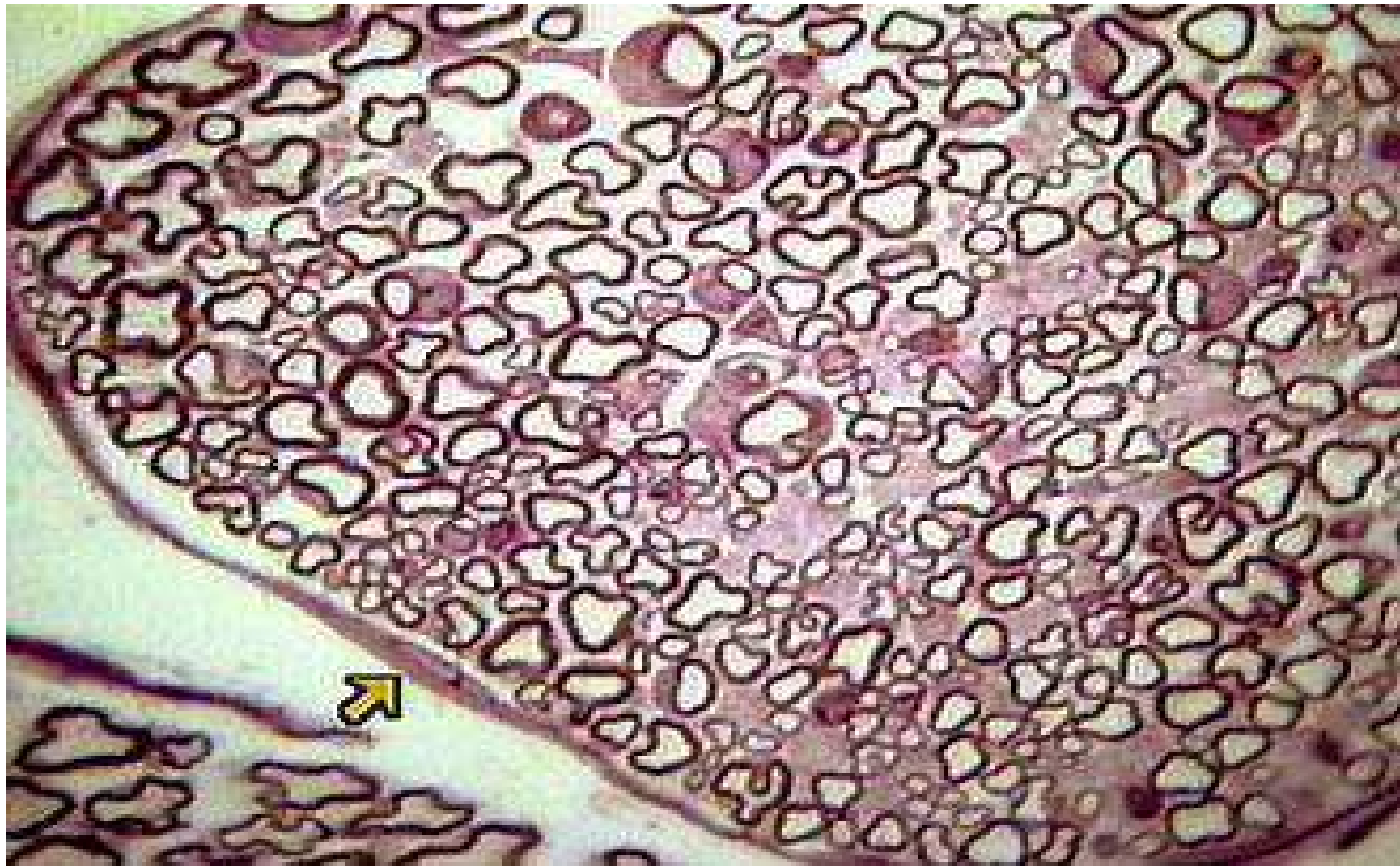
# Immunmediált akut és krónikus neuropátiák (GBS, CIDP és ritka variánsaik)

Komoly Sámuel  
PTE Orvosegészségügyi Centrum  
Klinikai Idegtudományi Központ  
Neurológiai Klinika

# Neuropathiák felosztása strukturális károsodás jellege szerint



# Peripherias ideg áttekintő képe



**AXON-KÁROSODÁS**-ra utal:

↓ Amplitúdó

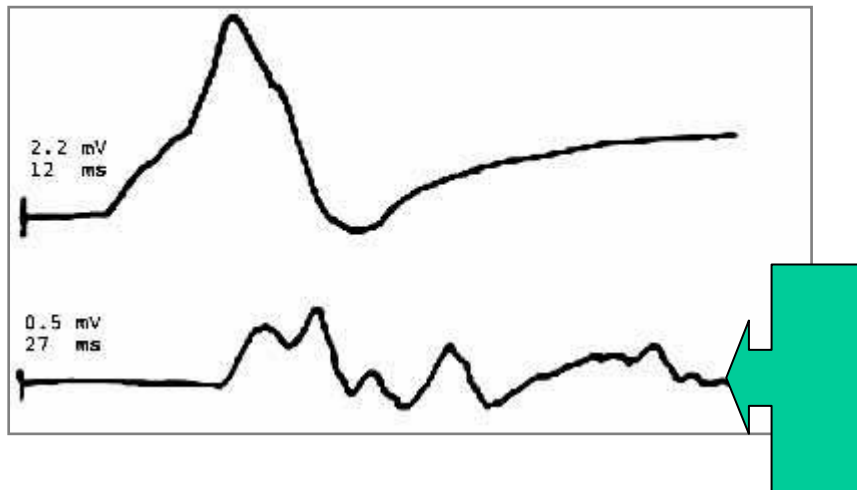
**DEMYELINIZÁCIÓ**-ra utal:

↑ DL

↑ F-látencia

↓ VS

*Vezetés lassulása,*  
*kondukciós blokk,*  
*temporalis diszpersio*



**Dr. Beniczky Sándor ábrájából**

# Guillain-Barré szindróma

- Típusosan 1-3 héttel banális gastroenteritis v. felsőlégúti hurut után jelentkezik első tünete (általában alsóvégtagi, disztális szimmetrikus ascendáló zsibbadás)

# Guillain-Barré szindrómát megelőző infekciók, események

- Dutch Guillain-Barré trial identified
  - 32% of patients as having had a recent *Campylobacter jejuni* infection
  - CMV to be present in 13% of patients
  - Epstein-Barr virus (EBV), *Mycoplasma pneumoniae*, and varicella zoster virus.
  - association of GBS and human immunodeficiency virus (HIV) also is well recognized.
- Terhesség, műtét, vakcináció után is kialakulhat GBS (összefüggés kérdéses)

# Guillain-Barré szindróma etiológiai feltevések

- **Molecular mimicry**
- Molecular mimicry of *Campylobacter jejuni* lipo-oligosaccharides with gangliosides in nervous tissue is considered to induce cross-reactive antibodies that lead to Guillain-Barré syndrome (GBS),
- Ganglioside GM1 appears to cross-react with *C jejuni* lipopolysaccharide antigens

# Klinikum, ENG még mindig döntő fontosságú

- „The discovery of antibodies against myelin and axolemmal glycolipids and proteins has not yet replaced the clinicopathological classification on which treatment trials have been based”.



## **Guillain-Barré syndrome prevalence and incidence**

- Idősebbek között gyakoribb

# Guillain-Barré szindróma klinikai lefolyás

- Az esetek 80-90% -ban a gyengeség maximuma két héten belül, de négy hétig még progrediálhatnak a ünetek
- Kivételesen váratlanul, akutan léphet fel (24 óra alatt teraplégia: rossz prognózis?)
- „magától” gyógyuló betegség

# Cranial nerve involvement in GBS

- Cranial nerve involvement is observed in 45-75% of patients with GBS.
- *(bilateral) peripheral type facial palsy (Lyme??)*
- Diplopias (oculomotor, abducens nerve)
- Dysarthria
- Dysphagia
- Facial and oropharyngeal weakness usually appears after the trunk and limbs are affected (if not think of myasthenia gravis as an alternative dg)

# Miller Fisher syndrome

- variant of GBS and is observed in about 5% of all GBS cases.
- ataxia, ophthalmoplegia, and areflexia.
- Ataxia primarily is noted during gait and in the trunk with lesser involvement of the limbs.
- **Motor strength characteristically is spared.**
- The usual course is gradual and **complete recovery** over weeks to months.
- Anti-GQ1b antibodies, triggered by certain *C jejuni* strains, have a relatively high specificity and sensitivity for the disease.
- Dense concentrations of GQ1b ganglioside are found in the oculomotor, trochlear, and abducens nerves, which may explain the relationship between anti-GQ1b antibodies and ophthalmoplegia.

Autonomic changes in GBS can include the following:

- Cardiac arrhythmias
- Tachycardia
- Bradycardia
- Facial flushing
- Paroxysmal hypertension
- Orthostatic hypotension
- Anhidrosis and/or diaphoresis, salivation
- **DE: Hólyag innervációs zavar (retenció) atípiá!**

# Lélegeztetés

- Felvételnél a betegek 40%-nak van légzési gyengesége, és/vagy bulbaris tünete
- Terhelésre fulladnak (teszt: 20-ig el tud-e számolni)
- Nyelészavar (aspiráció veszélye)
- Dyarthria, dysphonia
- Ventilatory failure with required respiratory support is observed in up to one third of patients at some time during the course of their disease

# Guillain-Barré szindróma kimenetele

- 90-95% meggyógyul (vagy csaknem tünetmentes)
- 2-5% meghal
- Jó prognosztikus jelek:
- **Négy hétnél** nem hosszabb progresszió
- A tüneti mélypont után **két héten** belül megindul a (legkisebb) javulás, nincs visszaesés
- Az ENG-EMG **nem utal masszív axonkárosodásra** (tehát demyelinisatióra utal)

# Fájdalom és Guillain-Barré szindróma

Neurology, Vol 48

- Forty-nine patients (89.1%) described **pain** during the course of their illness.
- On admission, mean **pain** intensity (VAS) was 4.7 +/- 3.3.
- However, 26 patients (47.3%) described **pain** that was either **distressing, horrible, or excruciating** (mean VAS, 7.0 +/- 2.0).
- The most common **pain** syndromes observed were deep aching back and leg **pain** and dysesthetic extremity **pain**.
- **Pain** intensity on admission is not a predictor of poor prognosis.



## Fájdalom és Guillain-Barré szindróma (saját beteg)

- 65 éves ffi orvoskolléga
- 1. nap
  - 2003. jan. 26-n tesziszézést követően éjjeli órákban heves nyaki fájdalma alakult ki, ami mk karba sugárzott.
- 2. nap.
  - Következő napon mko. felső végtagi zsibbadás, majd alsóvégtagi gyengeség alakult ki, ami **24 óra alatt járásképtelenségig fokozódott.**  
**Vizeletürítési panasza nem volt (!)**
  - ORFI-ban acut nyaki MRI többszörös discus herniációt igazolt, C IV-V magasságában gerinc-velő kompresszióval – sürgősséggel műtét történt.
- 3. naptól
  - A postoperatív periodusban nem javult, sőt **nem lehetett műtét után megszüntetni a gépi lélegeztetést ...**
  - Statusában: Agyidegek rendben, testszerte areflexia, pettyhüdt tetraplegia, katéterét lezárva hólyagfeszülést 300 ml-nél egyértelműen jelez Minden végtagon disztalisan enyhe hypaesthesia.
  - Liquor: 1.2 g/l ofe, nincs sejt,EMG: demyelinisatora utal
  - Terápia: 5x plasmapheresis, gondos ápolás (akut szakban kifejezett tenzió-esések)
- 3-30. nap
  - gépi lélegeztetés után fokozatos javulás, (30-90. nap rehabilitáció, jelenleg dolgozik (bőrgyógyász szakrendelésen

# Guillain-Barré szindróma diagnosztikus kritériumai I.

- **A diagnózis elengedhetetlen feltételei:**
- Több mint egy végtagot érintő progresszív paresis (mértéke változó lehet, a törzs-, bulbaris- facialis- és külső szemizmokat is érintheti).
- Areflexia (rendszerint testszerte, de a distalisabb reflexek kiesése, proximalis hyporeflexia mellett még elfogadható, a paresis kialakulása 2-3 nappal megelőzheti az areflexia kialakulását).

# Guillain-Barré szindróma diagnosztikus

kritériumai: a diagnózist **alátámasztó** klinikai tünetek:

- Progresszió: a paresis kialakulása rendszerint gyors, de rendszerint 2-4 héten keresztül folytatódik
- Viszonylagos szimmetria - ez ritkán abszolút mértékű, de az egyik végtag érintettsége esetén rendszerint az ellenoldali végtag is érintett.
- Enyhe szenzoros tünetek.
- Agyideg érintettség (facialis érintettség, gyakran kétoldali, érintett lehet még a bulbaris izomzat, ritkán a szemmozgató agyidegek; ritkán agyideg tünetekkel kezdődhet a betegség)
- Javulás - rendszerint a progresszió tetőzése után 2-4 hét elteltével kezdődik
- Autonóm zavar - tachycardia, egyéb arhythmiák, posturalis hypotonia, hypertonia, vasomotoros tünetek, melyek fluktuálnak.
- **Vizelet- vagy széklet incontinecia nem jellemző tünete a betegségnek.**
- A neurológiai tünetek kialakulásának kezdetén a **beteg nem lázas.**

# Guillain-Barré szindróma diagnosztikus kritériumai: a diagnózist alátámasztja

## Liquor eltérések:

- Emelkedett liquor összfehérje - egy héttel a tünetek jelentkezését követően, ill. **emelkedő tendencia** többször végzett lumbálás során.
- A liquorban a mononuclearis leukocyták száma 10/mm<sup>3</sup> alatt van
- **ENG eltérések:**
  - megnyúlt distalis motoros latenciák,
  - ideg vezetési sebesség lassulás
  - részleges, vagy teljes vezetési blokk, temporalis diszperzió
  - az F hullám latenciája megnyúlt, vagy egyáltalán nem váltható ki

# A GBS diagnózisát megkérdőjelező tünetek

- Tartósan meglévő, jelentős mértékű tüneti aszimmetria.
- Perzisztáló vizelet- ill. székletürítési zavar.
- A tünetek kezdetén fellépő vizelet-, székletürítési zavar.
- 50/mm<sup>3</sup> feletti mononuclearis leukocytá szám a liquorban
- Polymorphonuclearis leukocyták jelenléte a liquorban
- Az érzékszavarnak éles határa van.
- „nem idiopáthiás”

Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol.* 1997 Mar;41(3):287-8.

- randomized 556 GBS patients
- Zero versus 2 PEs for patients who could walk-with or without aid-but not run, or who **could stand up unaided** (mild group); 2 versus 4
- PEs for patients who **could not stand up unaided** (moderate group); and 4 versus 6
- PEs for mechanically **ventilated** patients (severe group).
- In the mild group (**egyedül megáll**), **2PEs were more effective than none** for time to onset of motor recovery (median, 4 vs 8 days, respectively).
- In the moderate group (**állásképtelen**), **4 PEs were more beneficial than 2** for time to walk with assistance (median, 20 vs 24 days) and for 1-year full muscle-strength recovery rate (64% vs 46%).
- **Six PEs were no more beneficial than 4 in the severe cases.**
- **„Patients with mild GBS on admission should receive 2 PEs.**
- **Patients with moderate and severe forms should benefit from 2 further exchanges.”**

# GUILLAIN-BARRÉ SYNDROMA

## *Altípusok:*

- Demyelinizációs:
  - Acut inflammatorius demyelinizációs polyneuropathia (AIDP)
    - „klasszikus” GBS: messzemenően a leggyakoribb (90%?)
- Primér-axonális:
  - Acut motoros axonális neuropathia (AMAN)
    - EU/USA: ritka (Kína, India).
    - Campylobacter Jejuni; ↑ anti-GM1 IgG
  - Acut motoros és sensoros axonális neuropathia (AMSAN)

# Reverzibilis axonális formák paromechanizmusa

- Gangliosid ellenes blokkoló ellenanyagok („molekuláris mimikri”), amelyek axonvezetés (vagy a neuromuscularis transzmisszió) szempontjából fontos epitópokat blokkolnak
- Ember AMAN szérum kötődését kimutatták egérből izolált ideg izom preprátumokon a Ranvier befűződésekhez kötődik, ill. hogy blokkolja az acethylcholin felszabadulását (patch clamp)
- Plazmaferézis eltávolítja, IVIG neutralizálja a blokkoló ellenanyagokat

Ann Neurol 51:667, 2002



# GUILLAIN-BARRÉ SYNDROMA

## *Altípusok:*

- Ritka (axonalis) variánsok:
  - **Miller-Fisher syndrome** (ataxia, areflexia, ophtalmoplégia? ↑*anti-Gangliosid Q1b*)
  - **Diplegia Facialis**
  - **Pharingo-cervico-brachialis gyengeség**

## GUILLAIN-BARRÉ SYNDROMA

*Altípusok:* **Pharingo-cervico-brachialis gyengeség**

- 2003 12. 08-án vállpanaszai jelentkeztek, mindkét válla fájt, izmai nyakában és vállában spasticusak, fájdalmasak voltak
- 2003 12. 13-án már a folyadékot sem tudta lenyelni, nasogastricus szondát kapott, egy nap múlva súlyos dysarthria, egyidejűleg a beteg kezei és lábai gyengülni kezdtek, minimalis kéz-és lábzsibbadás mellett
- **koponya- és nyaki gerinc MRI** negatív, Tensilon próba negatív

## GUILLAIN-BARRÉ SYNDROMA

*Altípusok:* **Pharingo-cervico-brachialis gyengeség**

- Érzőkör: ép.
- **Motorium:**
- fejét fekvéskor megemelni seem tudja.
- Deltoideus mk.o. 0/5, Biceps mk.o. 2/5.
- Quadriceps femoris 0/5 mk.o. Comb adductor izomzatban 0/5 izomerő.
- Lábfej flexio-extensio 3/5 mk.o. izomerőcsökkenés.
- Nyelésképtelen, súlyos dysarthria (beszéde érthetetlen)

## GUILLAIN-BARRÉ SYNDROMA

### *Altípusok:* **Pharingo-cervico-brachialis gyengeség**

- EMG-ENG vizsgálat: motoros axonális polyneuropathia
- Lumbális liquor: Színtelen, víztiszta. **feh.: 1.0** cukor: 3.4  
VDRL: neg. fvs: 1 vvs: 2 ül.: elvértve 1-1 vvs, 1-1  
lymphocyta látható intrathecalis IgG synthesis nincs
- **három alkalommal történ plasmapheresis kezelés.**
- Felvettük **2003. dec 22.**
- **Emittáltuk:2004. fer. 24:** nyelv, beszél, fejét jól megtartja,  
önellátó, járókerettel jár

Chronicus inflammatio demyelinatio  
polyneuropathia (CIDP)

**Betegségcsoport. *Közös jellemzők:***

- Perifériás idegrendszeri károsodás.
- Lassú kialakulás (>8 hét), relapszus
- immun / gyulladásos kóreredet.
- Demyelinisatio, később (szekunder) axonvesztés.

# Immun-mediált polyneuropáthiák:

- akut: **Guillain-Barré Syndroma**  
**incidencia 1-2/100 000**
- krónikus: **CIDP**      **incidencia 0.15/100 000**

Neurology 59:S6, 2002

# CIDP

- Epidemiológia:
  - **Prevalencia: 1-2 / 100 000 (100-200 beteg).**
  - **Incidencia: 0.15 / 100 000 (15 beteg)**
- Kialakulás:
  - **lassú (>8 hét).**
- Kórlefordítás:
  - **folyamatos lassú progresszió.**
  - **relapszus-remisszió kórforma.**

# CIDP

## (Módosított AAN diagnosztikai kritériumok):

- KLINIKAI TÜNETEK
- **JELLEGZETESEK:** szimmetrikus, **proximális és disztális** gyengeség.
- **NEM-JELLEGZETESEK:** kizárólag disztális gyengeség vagy kizárólag szenzoros deficit.
- VIZSGÁLATOK:
- **Neurophysiológia:** demyelinisatio
- **Liquor kötelező:**
- 45 mg/dl-nél magasabb liquor-fehérje. Szupportív: a sejtszám kisebb, mint 10 sejt/mm<sup>3</sup>.
- **Ideg-biopszia (fakultatív):** dominálónan demyelinizációs jelek)



# CIDP:

## diagnosztikai kritériumok

- **Bizonyított CIDP:** jellegzetes tünetek  
(**PROXIMALIS LS DISTALIS GYENGESÉG, NÉGY (8) HÉTNÉL HOSSZABB PROGRESSZIÓ ÉS/VAGY RELAPSZUS**), ENG: **demyelinisatio** + liquor.
- **Valószínű CIDP:** jellegzetes tünetek + neurophysiológia/(liquor+biopszia).
- **Lehetséges CIDP:** jellegzetes tünetek + liquor/biopsia
  - vagy: nem-jellegzetes tünetek + legalább 2 vizsgálat pozitív.

## Chronicus demyelinisationis inflammatorius neuropathia (CIDP): **terápia**

- 30 beteg: '**63% of whom improved with IVIG treatment, only 17% of whom with placebo**'
- Plasmapheresis és IVIG hatékonysága hasonló
- **Szteroid hatékony**: másnaponta  
1 mg/kg, legalább 2-3 hónapig, lassan csökkenteni, általában nem lehet elhagyni!!!
- **Egy éven belül megkezdett kezelés, 80%-os javulás**

Intravenous gammaglobulin (IVIg) for treatment of **chronic inflammatory demyelinating neuropathy CIDP** and related

**immune-mediated neuropathies (IVIg)** Neurology 2002;59:S33-S40

- Patients are frequently given a standard induction dose of **2 g/kg**, which may be followed by maintenance therapy as needed
- Mild infusion-related reactions are frequent but these can often be controlled by slowing the infusion rate or by symptomatic medications.
- Serious adverse effects are rare and can include thromboembolic events, renal failure, anaphylaxis, or septic meningitis
- **Patients with IgA deficiency are at risk for anaphylaxis.**
- Immobility, increased serum viscosity, and preexisting vascular disease can increase the risk for thromboembolic events.
- Preexisting renal insufficiency or the use of sucrose-containing IVIg preparations can increase the risk for renal failure
- patients with migraine are at risk for development of aseptic meningitis

## CIDP variánsok:

- distalis szerzett (acquired) demyelinisatio szimmetrikus (DADS) neuropathia
- Klinikai tünetek:
- disztális szenzoros tünetek (ataxia, járászavar, disztális érzéskiesés –**főleg ízületi helyzetérzés**, vibrációérzés-)
- $\pm$  motoros tünetek: disztálisak (ujjak, boka, csukló), enyhe/mérsékelt fokúak.
- csökkent vagy kiesett ínreflexek.

## CIDP variánsok:

distalis szerzett (acquired) demyelinisationszimmetrikus (DADS) neuropathia

- ENG: demyelinisation
- Monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) (anti MAG)
- MGUS van: **DADS-M**: főleg 50 éven túli férfiak, lassú progresszió. Sajnos csak 30% reagál az immunmoduláns kezelésre, és csak kismértékben.
- MGUS nincs: DADS-I: jó terápiás hajlam.

CIDP variánsok: multifokális szerzett demyelinizációs szenzoros és motoros (MADSAM) neuropátia

- Klinikai tünetek:
- aszimmetrikus, multiplex szenzoros-motoros mononeuropathia (különböző környéki idegeknél szenzoros és motoros tünetek)
- az agyideg-tünetek nem ritkák (az MMN-től eltérően).
- Lassú kezdetet és folyamatos progressziót írtak le.
- Terápia: IVIG, Szteroid (?).

**multifokális szerzett demyelinizációs  
szenzoros és motoros (MADSAM) neuropátia**

- **60 éves ffi**
- **2002. májusában kezdődtek panaszai jo kézsibbadással, jobb kéz gyengeséggel, panaszai spontán javultak, de nem múltak el**
- **2002 decemberben bo-i túlsúlyú lábzsibbadás és gyengeség**
- ***NSAID mellett műtéti ellátás igénylő gyomorvérzés***
- **2003 febr.: testszerte areflexia, izomerő Bo AV 5/5, FV 3/5, Jo AV 3/5, bo: 4/5**
- **Liquor emelkedett öfe**
- **EMG: demyelinisatio (Dr. Arányi)**
- **Plasmapheresiseket (5 alkalom) követően javulást nem észleltünk**

multifokális szerzett demyelinizációs  
szenzoros és motoros (MADSAM) neuropátia

- **2003 november**      **5x IVIG**
- **2003. december**    **2x IVIG**
- **2004. február**      **2x IVIG**
- **Jelenleg izomerő: FV 4/5, AV 5/5 ...,  
vadászik**



## CIDP variánsok: **Multifocalis motoros neuropathia (MMN)**

- **Klinikai jellemzői:**
- disztális kezdet
- asszimmetrikus-multifokális gyengeség,
- szenzórium: ép, felső-motoneuron: ép.
- **Neurophysiológia:** kondukciós blokk(ok)
- **± anti-GM1 IgM:** nagyon magas titer.
- **Terápia: IVIG** (a betegek 80% -nál hatásos).
  - Kezdő dózis: 2 g / t-kg
  - ismételni: 1-2 havonta (0.5-1 g / t-kg)

# Összefoglalás

- A dysimmun (immunmediált) neuropátiák leggyakoribb formája a klasszikus, demyelinisatio Guillain-Barré szindróma (ezen belül agyidegtünet, autonóm zavar /kivéve vizelet retenció/ nem ritka)
- A GBS variánsainak felismerése fontos a prognózis megítélése és terápia (IVIG) megválasztása miatt
- Az acut formák döntő többségében a prognózis jó (rövid idő alatt - 24 óra - kialakuló súlyos állapot, a súlyos axonpusztulás jelei rossz prognózisra utalnak)
- Ne felejtse el, hogy a CIDP-s beteg kezelés nélkül meggyomorodik és meghalhat!
- Gondolj CIDP-re, ha relapszus, 8 hétnél hosszabb prognózis észlelhető!!