

# Szisztémás autoimmun betegségek és a paraproteinemiák neurológiai szövődményei



Sütő Gábor  
PTE ÁOK Immunológiai és  
Reumatológiai Klinika

# Az autoimmun betegségek:

- Az immunrendszer effector mechanizmusai a saját struktúrák ellen támadást hoznak létre
- Funkcionális, morfológiai, klinikai következményekkel jár
- Szisztémás
- Szervspecifikus
- Átfedő típusok

# A szisztémás autoimmun kórképek sajátosságai:

- Női dominancia
- Jellemző klinikai kép és lefolyás
- Rendszerint több szervet, szervrendszert érintő kórképek, gyulladáshoz vezető jelenségekkel
- Sajátságos immunológiai abnormalitások
- Genetikai tényezők, környezeti hatások szerepe
- Corticosteroid és immunoszuppresszív kezelés gyakran hatásos (de nem mindig!!)

# Systemás autoimmun betegség kialakulása:



Genetikai adottság

Előfázis (immunológiai eltérések)

Nem differenciált collagenosis

Klasszikus autoimmun betegség  
(klasszikus klinikai – laboratóriumi jelekkel)

## ■ Kötőszöveti betegségek:

- Systemas lupus erythematosus
- Sjögren szindróma
- Polymyositis/Dermatomyositis
- Systemas sclerosis
- Rheumatoid arthritis
- Primer és secunder antiphospholipid syndrome
- Nem differenciált collagenosis
- Kevert kötőszöveti betegség („mixed connective tissue disease” = MCTD)
- Vasculitisek

## ■ Szervspecifikus autoimmun betegségek:

- Autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA)
- Immun neutropenia
- Idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP)
- Autoimmun bőrbetegségek
- Myasthenia gravis
- Demyelinizációs betegségek
- Autoimmun perifériás neuropathiák
- A gastrointestinalis traktus immunológiai betegségei
- Primer biliaris cirrhosis és autoimmun hepatitis
- Immunológiai vesebetegségek
- A szív immunpathologiai betegségei
- Autoimmun pajzsmirigy betegségek
- Diabetes mellitus
- Egyéb endocrin immunológiai betegségek
- Immunológiai tüdőbetegségek
- A szem immunpathologiai betegségei

# Mikor gondolunk kötőszöveti betegségre?

- ismeretlen gyulladás a szervezetben: We, subfebrilitas/láz, CRP, polyclonális Ig szaporulat
- szimmetrikus polyarthralgia/polyarthrit
- bőrijelenségek: livedo reticularis, vesperilio, vasculitis, dermatitis, sclerodactylia, digitális fekélyek
- Raynaud-jelenség
- ismétlődő serositisek: pericarditis, pleuritis
- ismeretlen eredetű interstitialis tüdőfibrosis, alveolitis, pulmonális hypertonia
- proteinuria, hematuria, cylindruria
- szervi tünetek szokatlan társulása
- sicca tünetek: keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia
- szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség
- "megmagyarázhatatlan" polyneuritises, neuropathiás tünetek
- antifoszfolipid szindrómára utaló tünetek
- hematológiai eltérések: leukopenia, lymphadenopathia

# Reumatológiai betegségek neurológiai megjelenései:

- Központi idegrendszeri manifesztációk:
  - Agy:
    - Focalis:
      - Görcsök
      - TIA
      - Stroke (ischemiás, hemorrhagiás)
      - Látászavar/opticus neuropathia
      - Mozgászavarok (chorea, athetosis, ballismus, hemidystonia)
    - Nem fokális:
      - Fejfájás
      - Generalizált görcsrohamok
      - Kognitív diszfunkció/Dementia
      - Pszichiátriai kórképek (depresszió, pszichózisok)
      - Encephalopathia/Meningitis
  - Gerincvelő:
    - Myelitis transversa/Myelopathiák
    - Neurogén hólyag
  - Egyéb:
    - Opticus neuritis/látászavarok
    - SM szerű kórképek
- Perifériás idegrendszeri manifesztációk:
  - Craniális neuropathiák
  - Perifériás neuropathiák
  - Idegi kompresszió/Alagút szindrómák
  - Myopathiák

# Az SLE klinikai jellemzői:

Az SLE ACR (Amerikai Reumatológusok Kollégiuma) kritériumai (a Tan-féle kritériumok Hochberg (1997) szerinti módosítása):

- Poliszisztémás autoimmun betegség
- Antitest és immunkomplex okozta szervkárosodás
- 1895 William Osler:
  - „a nagy utánzó”

- pillangószárny-erythema
- discoid jellegű bőrlaesiók
- fényérzékenység
- oralis ulceratiók
- arthritis
- serositis
- **vesebetegség:**
  - perzisztáló proteinuria >0.5 g/die
  - vagy 3+, ha nem végeztek kvalitatív meghatározást
  - vagy sejtes cylinderek ( vvt, Hb, granularis, tubularis vagy kevert) jelenléte
- **neurológiai rendellenesség**
  - görcsrohamok vagy psychosis (egyéb ok nélkül)
- haematológiai eltérések
  - haemolyticus anaemia, vagy
  - leukopenia <4000/ml, vagy
  - lymphopenia <1500/ml, vagy
  - thrombocytopenia <100.000/ $\mu$ l
- immunszerológiai eltérések
  - anti-DNS antitestek vagy
  - anti-Sm antitestek vagy
  - antifoszfolipid antitestek (anticardiolipin IgG, IgM, lupus anticoagulans)
- antinuclearis antitest (ANA) pozitivitás

A 11 kritérium közül minimum 4 jelenléte szükséges.



# A lupusos idegrendszeri manifesztációk mechanizmusai:

## ■ Ischemia:

- Antifoszfolpid antitestek
- Egyéb antitestek
- Atherosclerosis
- Kisér vasculopathia
- Arteria és venathrombosis
- Embolus
- Dissectio
- Vasculitis
- Érspasmus
- Általános rizikó faktorok

## ■ Vérzés:

- Hypertonia
- Hypercholesterinemia
- Hosszú ideig tartó corticosteroid kezelés
- Thrombocytopenia
- Sacculáris aneurysma ruptura

## ■ Fehérállományi léziók:

- Apró fehérállományi léziók a periventriculáris és subcorticális régióban
- Demyelinizációs plaqueok
- N. opticus és gerincvelői léziók
- Nagy kiterjedésű fehérállományi léziók

## ■ Neuronális diszfunkció:

- Antineuronális antitestek
- Antiriboszomális P antitestek
- Antineurofilamentum antitestek
- aPL
- Pl.: IADH?

## ■ Deficiens pszichológiai reakciók

- Nem megfelelő coping

# Az antifoszfolipid antitestek jelentősége:

- Thromboticus manifesztációk:
    - Arteriák
    - Venák
  - Rekurráló emboliák
  - Spontán terhesség megszakadások
  - Thrombopenia
  - aPL antitestek jelenléte közepes-magas titerben
- Központi idegrendszeri érintettség:
    - Cerebrovasculáris betegség:
      - TIA
      - Ischemiás stroke
      - Acut ischemiás ecephalopathia
      - Cerebrális venás thrombosis
    - Epilepszia
    - Fejfájás
    - Chorea
    - Sclerosis multiplex
    - Myelitis transversa
    - Idiopathiás intracraniális hypotensio
    - Egyéb neurológiai szindrómák
      - Sensorineurális hallásvesztés
      - Guillain-Barré szindróma
      - Transiens globális amnézia
      - Oculáris szindrómák
      - Dystonia-Parkinsonismus
    - Kognitív diszfunkciók
    - Dementia
    - Egyéb pszichiátriai kórképek:
      - Depresszió
      - pszichózis

# Központi idegrendszeri szindrómák, amelyek az SLE-hez, vagy SLE-hez társuló autoimmun elváltozás hoz létre:

- Depresszió
- Szorongás
- Pszichózis
- Kognitív zavarok
- Dementia
- Delírium/encephalopathia
- Epilepsziás görcsök
- Stroke
- TIA
- Tumor cerebri szindróma
- Chorea
- Parkinson szindróma
- Cerebelláris szindróma
- Opticus neuropathia
- Myelopathia
- Asepticus meningitis

# A systemas sclerosis:

- A bőr és bizonyos belső szervek fibrosisa és degenerációja
- Diffúz cutan systemas sclerosis (dcSSc):
  - A bevezető Raynaud jelenség rövid
  - Alveolitis, tüdőfibrosis
  - Gyakori az anti-Scl70 (DNS topoizomeráz) ellenes AT
- Limitált cutan systemas sclerosis (lcSSc):
  - A bevezető Raynaud jelenség hosszú
  - Pulmonalis hypertonia és jobb szívfél nyomásemelkedés
  - Gyakori ACA pozitivitás
  - Nyelőcső érintettség gyakori
- Mindkét formában:
  - A szívben ingerképzési és vezetési zavarok

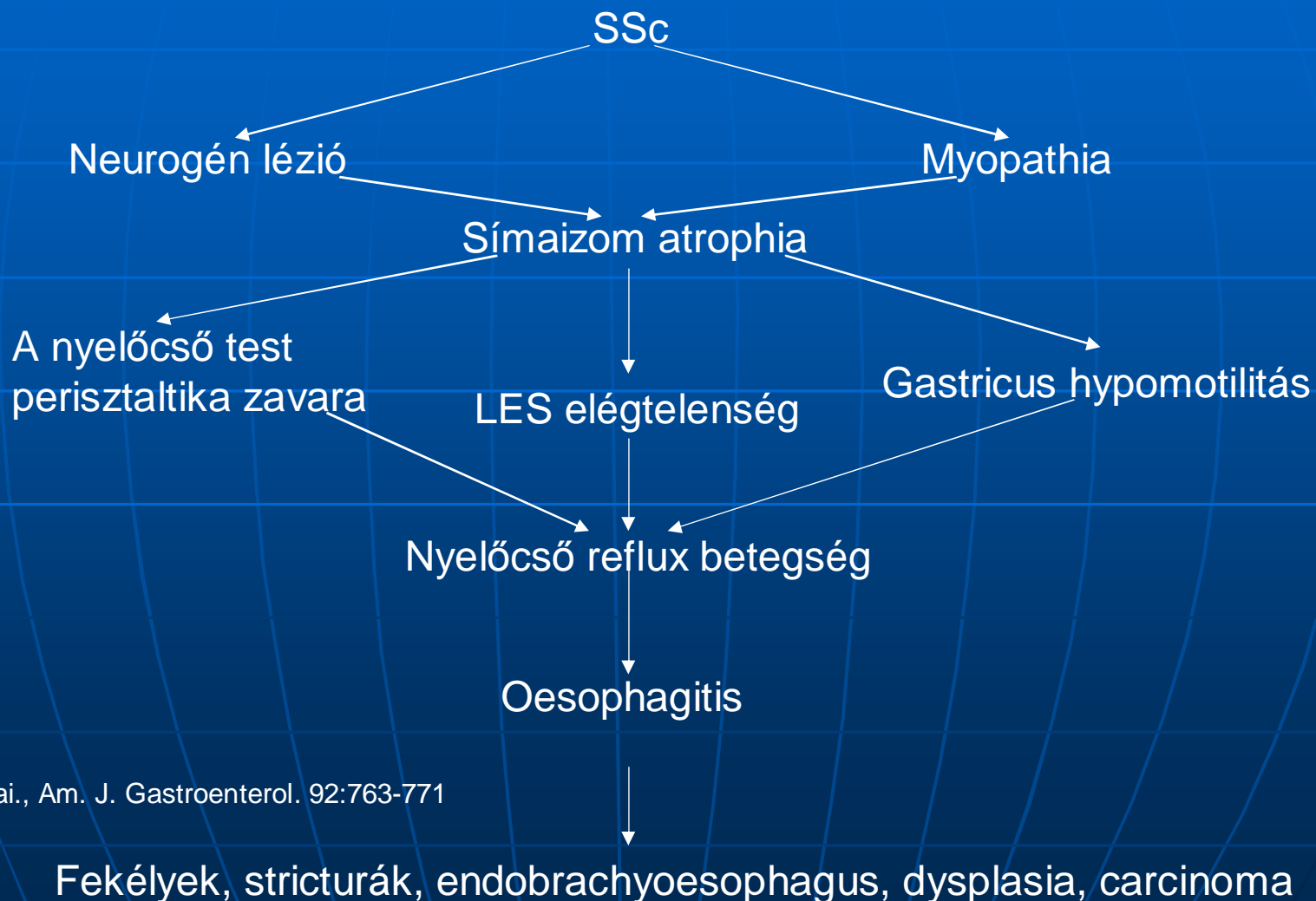
# Patomechanizmus:

- Több lépcsős folyamat:
  - Vasculáris károsodás
  - Neurális károsodás – korai esemény
  - Símaizom atrophia
  - A símaizom fibrosisa

# Autonom neuropathia:

- Antineuronális antitestek
- Vasculáris károsodás
- Ennek megfelelő jelenségek:
  - Szimpatikus bőrválasz
  - Cardiovasculáris innerváció
  - Urogenitális és gastrointestinális innerváció
  - Impotencia
  - Pupilláris autonom beidegzés
  - Glaucoma

# A nyelőcső dysmotilitás kialakulása systemás sclerosisban:



Lock és mtsai., Am. J. Gastroenterol. 92:763-771

# A Sjögren szindróma:

- Az exocrin mirigyek destructioját okozó autoimmun gyulladás
- Primer vagy secunder
- Sicca tünetek:
  - Keratoconjunctivitis sicca
  - Xerostomia
- Extraglanduláris tünetek:
  - Cutan vasculitis
  - Perifériás és központi idegrendszer
  - Vese
  - Polyarthrititis
- Autoantitestek:
  - ANA, anti-SSA, anti-SSB, anti-alfa-fodrin
- Gyulladásos laboratórium eltérések
- A Sjögren szindróma neurológiai megjelenései:
- Vasa nervosum érintettsége:
  - Tiszta szenzoros neuropathia:
    - Lappangva jelenik meg
    - Anti-SSA
  - Mononeuritis multiplex
- Központi idegrendszer:
  - Affektív és személyiség zavarok
  - Memóriazavar
  - Enyhe kognitív diszfunkciók



# A vasculitisek klasszifikációja:

- **A nagy erek vasculitise**
- Óriássejtes (temporalis) arteritis
- Takayasu arteritis
- **A közepes erek vasculitise**
- Polyarteritis nodosa
- Cutan polyarteritis nodosa
- Kawasaki betegség
- **A közepes-kiserek vasculitise**
- Wegener granulomatosis
- Churg-Strauss szindróma
- Mikroszkópikus polyangiitis (mikroszkópikus polyarteritis)
- Kötőszöveti betegséghez társuló vasculitis
- Központi idegrendszer primer angiitise
- Thrombangitis obliterans (Buerger kór)
- **A kiserek vasculitise**
- Bőr leukocytoclasticus vasculitise
- Henoch-Schönlein purpura
- Cryoglobulinaemiás vasculitis
- Urticaria vasculitis

„Chapel-Hill” Klasszifikáció, 1994

# Idegrendszeri vasculitisek:

- Primer:
  - Idiopathiás, egy szervre lokalizált:
    - PNS
    - CNS (PACNS)
- Szekunder:
  - Több szervi vasculitis idegrendszeri érintettséggel
- Szisztémás betegség csak idegrendszeri érintettséggel

# Moore 1998-as módosított PACNS kritériumai:

- Multifokális vagy diffúz központi idegrendszeri betegség klinikai képe, amely rekurráló vagy progresszív lefutású.
- **Szisztémás gyulladósos folyamat vagy infekció kizárása.**
- Gyulladósos CSF lelet: emelkedett fehérjetartalom, pleocytosis.
- MRI, cerebrális angiogram amely vasculitisnek megfelelő eltéréseket mutat.
- Agybiopszia, amely a vasculáris gyulladást alátámsztja és kizárja infekció, neoplasia és agyéb vasculopathia lehetőségét.

# Központi idegrendszeri secunder vasculitisek:

- Infekcióhoz társuló idegrendszeri vasculitisek:
  - Vírusok:
    - HIV, CMV, VZV, HSV
    - HCV, HBV
  - Baktériumok:
    - M. tuberculosis, H. influenzae, Pneumococcus, Meningococcus
    - Rickettsia: Rocky Mountain spotted fever, Typhus
    - Spirochetak: T. Pallidum, B. Burgdorferi
  - Gombák:
    - Aspergillus, Coccidioides, Mucormycoses, H. capsulatum
  - Protozoonok:
    - Malaria, Toxoplasma
- Cryoglobulinaemiák
- Lymphoproliferatív betegségek és egyéb malignomák
- Gyógyszer, drog: amfetamin, kokain, opioidok.

# A primer szisztémás vasculitisek jellegzetességei:

Érnagyság	Granulomatosus	Nem granulomatosus	p/c ANCA
Nagy	Arteritis temporalis Takayasu arteritis		
Közepes		PAN Kawasaki betegség	<u>±</u>
Kicsi	Wegener granulomatosis Churg-Strauss szindróma		+++
		Microscopicus polyangitis Henoch-Schönlein purpura Cutan leukocytoclasticus vasculitis Essentialis kryoglobulinaemia	++ ++

# Idegrendszeri érintettség szisztémás necrotizáló vasculitisben

- 20-40%-ban érintett
- Rendszerint nem korai manifesztációk
- Stroke
- Vérzések:
  - Intraparenchymális
  - Subarchnoideális
- Encephalopathia
- Meningitis, meningoencephalitis
- Vasculitises neuropathia

# Arteritis temporalis:

- Az aorta és ágainak granulomatosisus gyulladása (óriás sejtes vasculitis) az extracraniális erek és a carotisok predilekciójával
- 50 év felett
- Polymyalgia rheumatica gyakran megelőzi
- Temporális fejfájás, tapintható a. temporalis
- Állkapocs claudicatio
- Fogzás, gyulladós laboreltérések, aCL
- Th.: corticosteroid és CPH
- Látászavar, diplopia:
  - Retinális ischemia
  - Ischemiás opticus neuropathia
  - Extraoculáris izmok ischemiája
- Perifériás idegrendszer:
  - Perifériás neuropathia
  - Mononeuritis multiplex

# Takayasu arteritis:

- Nagy és középnagy arteriák granulomatosus gyulladása:
  - Aortaív ereinek proximális szakasza
  - 32%-ban mellkasi és a hasi aorta
  - 12%-ban csak ez utóbbiak!
  - Fiatalokban atheroscleroticus elváltozások az aortában
- „Pulseless disease”
- Központi idegrendszeri érintettség:
  - Carotis stenosis
  - Cerebrális hypoperfusio
  - Subclavian steal sy.



# Polyarteritis nodosa:

- Fibrinoid necrotizáló vasculitis a középnagy arteriákban
- Multiplex aneurysmák (50-60%)
- Általános tünetek:
  - Láz, fogyás, gyengeség, myalgia
- Érintett:
  - Vese: RR↑, azotemia
  - Gastrointestinalis tractus: ritkán infarctus vagy perforáció, fatális!
  - Máj
  - Lép
  - Pancreas
- 30-60% HBsAg pozitív
- HIV, HCV, HAV, CMV, HTLV-1
- A vasa nervosum gyulladása és axonopathia, vasculitises infarctusok
- Neuropathia:
  - Mononeuritis multiplex
  - Polyneuropathia
  - Plexopathia
  - Radiculopathia
  - Korán fellépő fájdalom
- KIR:
  - Késői megjelenés
    - Diffúz encephalopathia kognitív zavarokkal a **kis arteriák** érintettségében
    - Stroke-jellegű epizódok a **nagyobb erek** érintettségével
    - Intracerebrális vagy subarachnoideális vérzések
    - Ritkán spinális érintettség

# Microscopic polyangitis:

- Paucimmune necrotizing vasculitis arterioles, capillaries, venules level
  - 90% necrotizing GN and pulmonary capillaritis
  - Hypersensitivity reaction?
  - pANCA (anti-MPO)
- Peripheral nervous system involvement.

# Kawasaki betegség:

- Mucocután nyirokcsomó szindróma:
  - Bilaterális conjunctivitis
  - Málnanyelv
  - Oropahryngeális belövelltség
  - Acrális bőrpír, hámlás
  - Nyaki lymphadenopathia
  - Coronáriabetegség
  - Gyerekek
- Görcsök
- N. facialis bénulás
- Ritkán cerebrális infarctus

# Wegener granulomatosis:

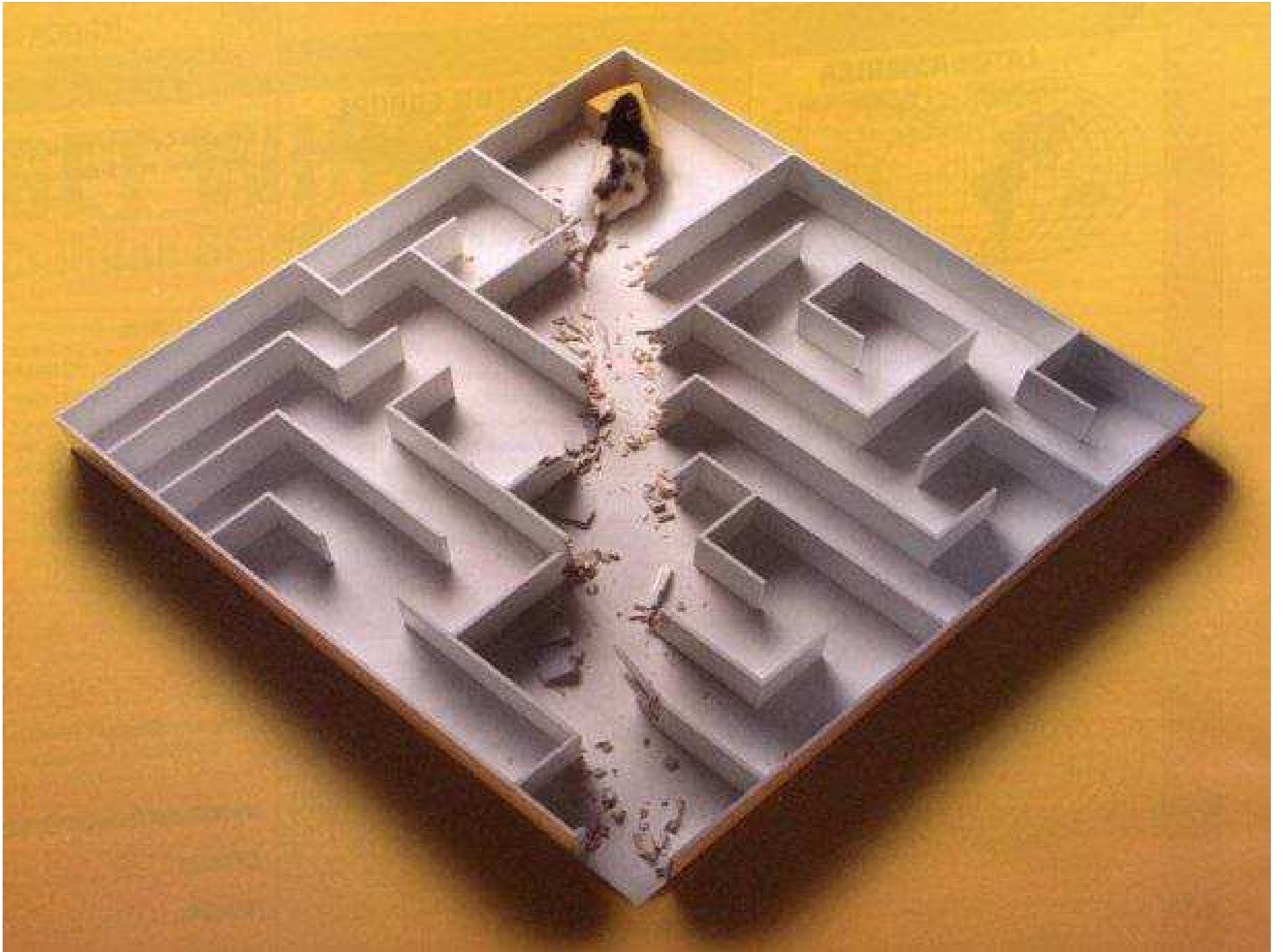
- Granulomatous vasculitis az alsó és a felső légutakban valamint a vesében
- Gastrointestinális tractus, orbita, bőr, ízületek is érintettek
- cANCA: anti-PR3
- Gyulladásos laboreltérések
- Perifériás idegrendszer:
  - Mononeuritis multiplex
  - Disztális szimmetrikus sensorimotoros neuropathia
- Központi idegrendszer:
  - Pathológia:
    - Vasculitis
    - Direkt invázió
    - Cardiális embolizáció
    - Hypertonia
  - Intracerebrális és subarachnoideális vérzések
  - Arteriás és vénás thrombosisok
  - Diabetes insipidus
  - Granulomatous meningitis:
    - Diplopia, látás és hallásromlás

# Churg-Strauss syndroma:

- A kis és a közepes erek necrotizáló granulomatous vasculitise
- Allergiás asthma és rhinitis
- Perifériás a szöveti eosinophylia (Löffler sy.)
- Chronicus eosinophyl pneumonia
- Eosinophyl gastroenteritis
- pANCA (anti-MPO)
- Perifériás idegrendszer:
  - Mononeuritis multiplex
  - Polyneuropathia
- Központi idegrendszer:
  - Craniális neuropathia
  - Encephalopathia
  - Stroke-jellegű kórképek
  - Ischemiás opticus neuropathia
  - Oculomotoros idegek érintettsége
  - N. facialis paresis
  - Hallásvesztés

# Az inflammatorikus myopathiák:

- Izmok mononuclearis infiltrációja, gyulladása
  - Polymyositis/Dermatomyositis
- Klinikai jellegzetességek:
  - Proximális típusú izomgyengeség
  - Erythemas bőrtünetek:
    - Gottron jel és papula
    - Heliotrop rash
  - Raynaud jelenség
  - Szerelő-kéz
  - Laboreltérések: CK, GOT, LDH, We, anti-Jo, anti-SRP, anti-Mi2
  - Myocarditis
  - Interstitialis alveolitis
- Gyomor-bélrendszeri megjelenések:
  - Dysphagia, aspiratio
  - Táplálási nehézség:
    - Szondatáplálás
  - Gyakran paraneoplasztikus:
    - Gyomor-bélrendszeri daganat keresése!



Paraproteinemiát okozó betegség	Klinikai kép
MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)	IgG, IgA, IGM Sokszor csak perifériás neuropathia
Myeloma multiplex/Plasmocytoma	Hypercalcemia, patológiás csonttörések, osteoporosis, veselégtelenség, vizeletben könnyű lánc, anemia, infekciókra való hajlam, vérzések, térfoglalás, neurológiai tünetek
Osteoscleroticus myeloma	Fiatalok, perifériás neuropathia, a csontlézió lyticus-sleroticus
Waldenström macroglobulinemia	IgM paraprotein, Lymphadenopathia és hepato-splenomegalia, látászavar, neurológiai tünetek, Raynaud jelenség
Kryoglobulinemia	I, II, III. típus. HCV fertőzés: kevert típusú kryoglobulinémia
Amyloidosis	Primer (AL), secunder és heredodegeneratív formák Lokalizált, generalizált AL: nephrosis, hepatomegalia, malabsorbtio, cardiomegalia, neuropathia, carpalis alagút sy., macroglossia
POEMS (Crow-Fukase szindróma)	Polyneuropathia Organomegalia Endocrinopathia Myeloma multiplex Bőr (Skin) elváltozások
Lymphoma/CLL aszociált	Lymphadeopathia, vérkép eltérések
Nehézlánc betegség	A nehézlánc intakt Fc fragmense Alfa, gamma és Mü típus.



# Paraproteinémiák okozta idegrendszeri károsodás:

- Myelin vagy axon antigének elleni reakció (IgM):
  - Anti-MAG, P0
  - Anti-gangliozid
  - Anti-szulfatid, anti-chondroitin szulfát, anti cytoskeletális antitestek
  - Specificitás nélküli IgM proteinek
- Vasculáris károsodás
- Hyperviscositas szindróma:
  - Látászavar

# Paraproteinémiás neuropathiák:

- A károsodás típusától függően
  - Szenzoros
  - Motoros
  - Szenzo-motoros tünetek
- Speciális típusok:
  - DADS (distal acquired demyelinating symmetric)
  - CANOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, M-protein, anti-disialosyl antibodies)
  - San (sensory ataxic neuropathy)