

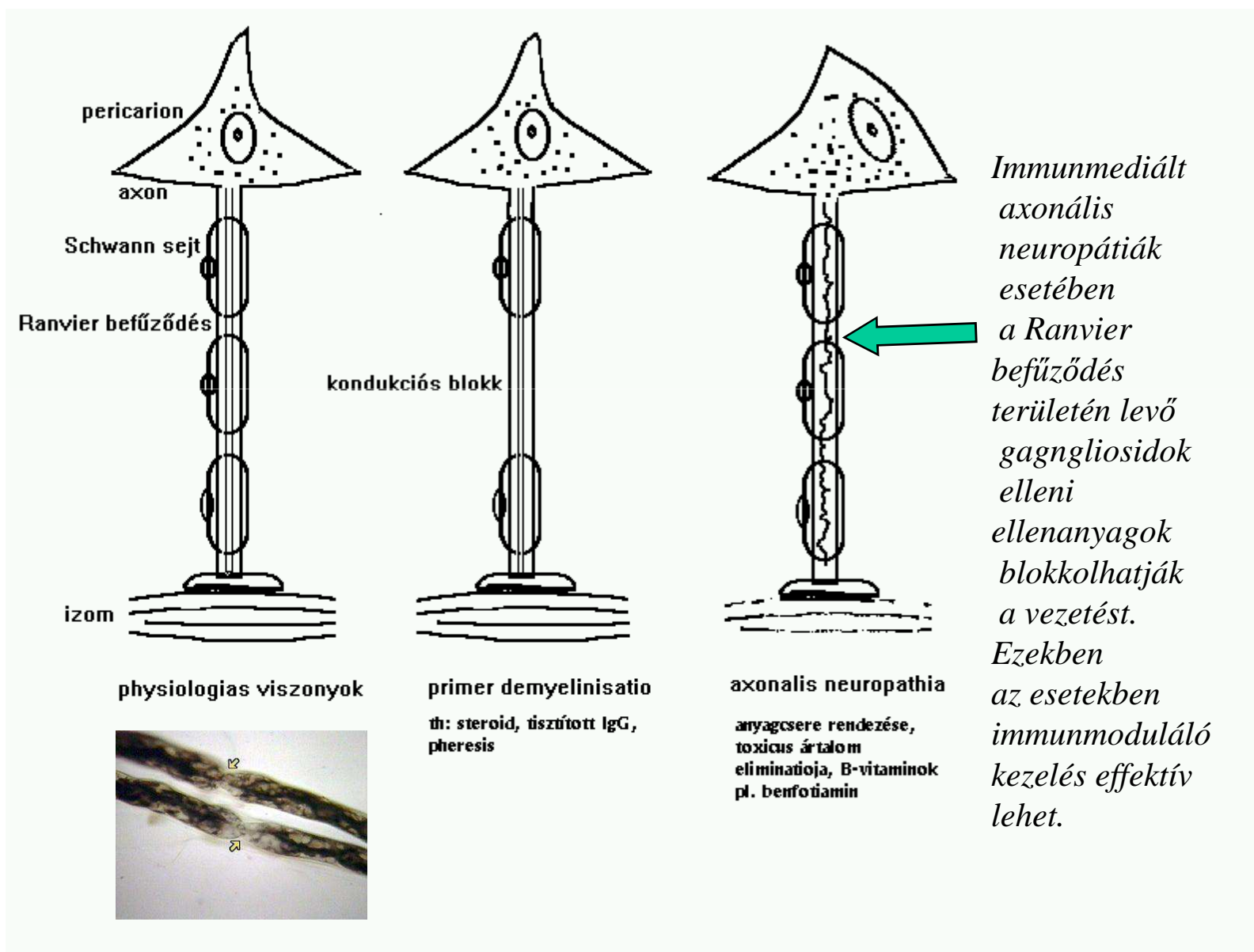
Immunmediált akut és krónikus
neuropátiák (GBS, CIDP és ritka
variánsaik)

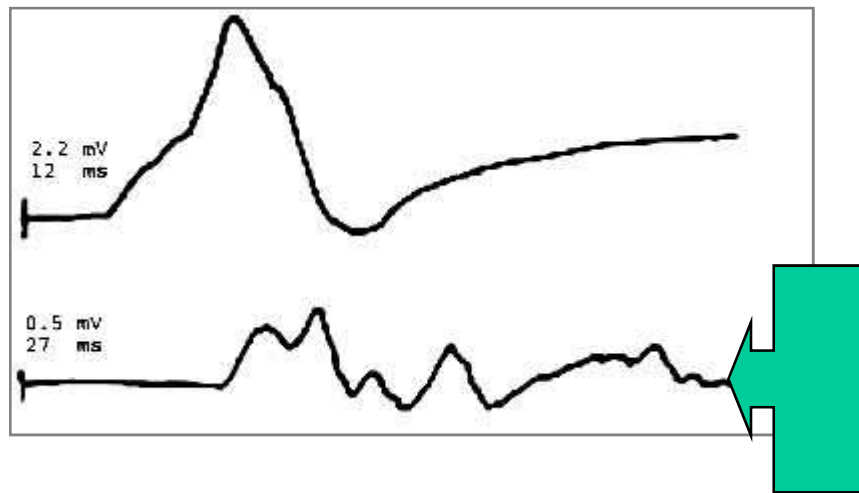
Komoly Sámuel

Neurológiai Klinika

Google: neurology.pote.hu

Neuropátiák felosztása a strukturális károsodás jellege szerint





AXON-KÁROSODÁS-ra utal:

↓ Amplitúdó (vezetési sebesség
nem csökken)

DEMYELINISATIO-ra utal:

↑ DL (disztális látencia)

↑ F-látencia

↓ VS (vezetési sebesség)

Vezetés lassulása,
kondukciós blokk,
temporalis diszpersió

Dr. Beniczky Sándor ábrájából

Guillain-Barré szindróma

- Típusosan 1-3 héttel banális gastroenteritis vagy felsőlégtúti hurut után jelentkezik első tünete (általában alsóvégtagi, disztális, szimmetrikus, felefelé-szálló zsibbadás)

Guillain-Barré szindrómát megelőző infekciók, események

- Holland Guillain-Barré felmérés
 - 32% *Campylobacter jejuni* infekció
 - 13% CMV infekció
 - Epstein-Barr vírus (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* lipooligosaccharides with gangliosides in nervous tissue is considered to induce cross-reactive antibodies that lead to Guillain-Barré syndrome”
- GM1 gangliosid az egyik, ami keresztreakciókat okozhat *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharid antigénjeivel

A klinikum, ENG, EMG 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 szindróma klinikai lefolyás

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

Agyideg-érintettség GBS

- Valamilyen agyideg-tünet az esetek 45-75%-ban megfigyelhető

Ami lehet:

- *Egy vagy kétoldali perifériás facialis paresis (diff dg: Lyme inf.)*
- Diplopia (abducens, igen ritkán oculomotorius)
- Dysarthria
- Dysphagia
- Az agyidegtünetek megelőzhetik a végtag-gyengeség kialakulását: ha utóbbi nem jelenik meg **gondolj myastheniára!!**

Miller-Fisher szindróma

- ~ 5% a GBS-nek
- Tünetei: (járái é törzs ataxia, ophthalmoplegia, areflexia
- Végtag-paresis jellemzően nincs
- Néhány hét alatt alakul ki és 1-2 hónap alatt meggyógyul (spontán)
- 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

GBS-ben gondolni kell autonóm (vegetatív)
idegrendszeri érintettségre!

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

Lélegeztetés

- Felvételnélkor a betegek 40%-nak van légzési gyengesége, és/vagy bulbaris tünete
- Terhelésre fulladnak (**teszt: egy légvétellel 20-ig el tud-e számolni**)
- Nyelészavar (aspiráció veszélye)
- Dyarthria, dysphonia
- Összességben a betegek mintegy harmada szorul gépi lélegeztetésre

Guillain-Barré szindróma kimenetele

- 90-95% meggyógyul (vagy csaknem tünetmentes lesz)
- 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

- A betegek közel 90%-a panaszol fájdalmat
- A fájdalom nagyon heves lehet
- A fájdalom lehet hátfájás, végtagok neuropathiás (dysaesthesiás) fájdalma
- A kezdeti fájdalom erőssége nem utal rossz prognózisra

Fájdalom és Guillain-Barré szindróma (saját beteg)

- 65 éves ffi orvoskolléga
- 1. nap
 - 2003. jan. 26-n teniszezést követően éjjeli órákban igen heves nyaki fájdalma alakult ki, ami mk. karba sugárzott.
- 2. nap.
 - felső végtagi zsibbadás, majd alsóvégtagi gyengeség alakult ki, ami **24 óra alatt járásképtelenségig fokozódott. Vizeletürítési panasza nem volt (!)**
 - ORFI-ban akut nyaki MRI többszörös discus hernitiót igazolt, C IV-V magasságában gerincvelő 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: demyelinisateur utal
 - Terápia: 5x plasmapheresis, gondos ápolás (akut szakban kifejezett tenzió-esések)
- 3-30. nap gépi lélegeztetés,
- 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 distálisabb reflexek kiesése, proximális 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 incontinencia **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 lumbálpunkció során
- A liquorban a mononuclearis leukocyták száma $10/\text{mm}^3$ alatt van

Guillain-Barré szindróma diagnosztikus kritériumai: a diagnózist alátámasztja

ENG eltérések:

- megnyúlt disztális motoros latenciák,
- ideg vezetési sebesség lassulás
- részleges, vagy teljes vezetési blokk, temporális 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/mm³ feletti mononuclearis leukocyta** szám a liquorban
- **Polymorphonuclearis leukocyták** jelenléte a liquorban
- **Az érzészavarnak 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%).

Hány plazmaferézis szükséges?

- **Patients with mild GBS on admission should receive 2 PEs**
- **Patients with moderate and severe forms should benefit from 2 further exchanges’**
- Six PEs were *no more beneficial* than 4 in the severe cases

GUILLAIN-BARRÉ SZINDRÓMA

Altípusok:

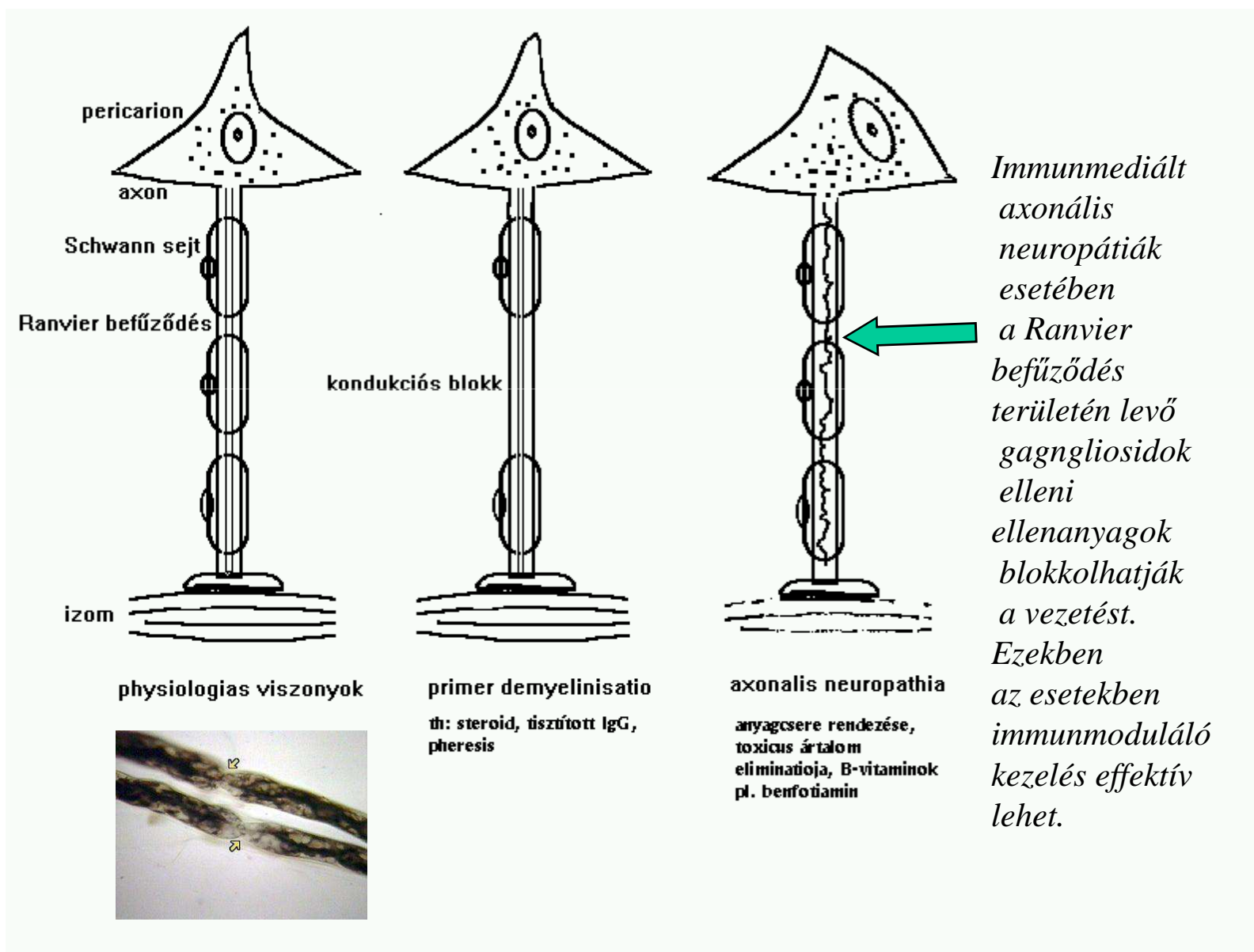
- Demyelinizációs:
 - Acut inflammatorius demyelinizációs polyneuropathia (AIDP): „klasszikus GBS”: messzemenően a leggyakoribb (80-90%)
- Primér-axonális:
 - Acut motoros axonális neuropathia (AMAN)
 - EU/USA: ritka (Kína, India)
 - Campyobacter Jejuni; ↑ anti-GM1 IgG
 - Acut motoros és sensoros axonális 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 preparátumokon a Ranvier befűződésekhez kötődik, ill. hogy blokkolja az acethylcholin felszabadulását (patch clamp)
- Plasmapheresis eltávolítja, IVIG neutralizálja a blokkoló ellenanyagokat

Ann Neurol 51:667, 2002

Neuropátiák felosztása a strukturális károsodás jellege szerint



GUILLAIN-BARRÉ SZINDRÓMA

Altípusok:

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

GUILLAIN-BARRÉ SZINDRÓMA

Altípusok: **Pharingo-cervico-brachialis gyengeség
(fiatal férfi esete- Dél-pesti Kh)**

- 0. nap: vállpanaszai jelentkeztek, mindkét válla fájt, izmai nyakában és vállában fájdalmasak voltak
- 5. nap: már a folyadékot sem tudta lenyelni, nasogastricus szondát kapott,
- 6. nap: súlyos dysarthria, egyidejűleg a beteg kezei és lábai gyengülni kezdtek, minimális kéz-és lábzsibbadás mellett
- **koponya- és nyaki gerinc MRI** negatív, Tensilon próba negatív

GUILLAIN-BARRÉ SZINDRÓMA

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

- Érzőkör: ép
- **Motorium:**
- fejét fekvéskor megemelni sem 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. izomerő csökkenés
- Nyelésképtelen, súlyos dysarthria (beszéde érthetetlen)

GUILLAIN-BARRÉ SZINDRÓMA

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.: elvétele 1-1 vvs, 1-1 lymphocytá látható intrathecalis IgG synthesis nincs
- **három alkalommal történt plasmapheresis kezelés**
- **62.nap**: nyelv, beszél, fejét jól megtartja, önellátó, járókerettel jár
- Hosszú hónapok után tünet és panaszmentes

Chronicus inflammatorius demyelinisationis polyneuropathia (CIDP) jellemzői

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

Immun-mediált polyneuropáthiák:

- akut: **Guillain-Barré szindróma** (Idősebbek között gyakoribb) **incidencia és prevalencia 1-2/100 000**
- krónikus: **CIDP incidencia 0.15/100 000**
 - » **Prevalencia: 1-2/100 000 (?)**

Neurology 59:S6, 2002

CIDP

- Epidemiológia:
 - **Prevalencia: 1-2 / 100 000 (100-200 (?)
beteg Mo-n)**
 - **Incidencia: 0.15 / 100 000 (15 beteg Mo-n)**
- Kialakulás:
 - **lassú (>8 hét)**
- Kórlefolyás:
 - **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:
- **ENG:** demyelinisatio
- **Liquor kötelező:**
- 45 mg/dl-nél magasabb liquor-fehérje. Szupportív: a sejtszám kisebb, mint 10 sejt/mm³
- (Ideg-biopszia (fakultatív): dominálónan demyelinisációs jelek)

CIDP:

diagnosztikai kritériumok

- **Bizonyított CIDP:** jellegzetes tünetek
(**PROXIMALIS ÉS DISTALIS GYENGESÉG, NÉGY (8) HÉTNÉL HOSSZABB PROGRESSZIÓ ÉS/VAGY RELAPSZUS**), ENG: **demyelinisatio** + liquor
- **Valószínű CIDP:** jellegzetes tünetek + neurofiziológia/(liquor+(biopszia ez opcionális))
- **Lehetséges CIDP:** jellegzetes tünetek + liquor/(biopszia ez opcionális)
 - 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:

- disztális szerzett (acquired) demyelinisatio szimmetrikus (DADS) neuropátia
- 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:
disztális szerzett (acquired) demyelinisatiós
szimmetrikus (DADS) neuropátia

- ENG: demyelinisatio
- 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 demyelinisatiós 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 demyelinisatiós
szenzoros és motoros (MADSAM) neuropátia**

- **60 éves ffi**
- **2002. májusában kezdődtek panaszai jo kéz-
zsibbadással, jobb kéz gyengeséggel, panaszai spontán
javultak, de nem múltak el**
- **2002. decemberben bo-i túlsúlyú lábzsibbadás és
gyengeség**
- **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 (korábbi gyomorvérzés miatt szteroidot nem
mertünk adni)**

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
- **Neurofiziológia:** 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 -GBS

- A dysimmun (immunmediált) neuropátiák leggyakoribb formája a klasszikus, demyelinisatio Guillain-Barré szindróma (ezen belül agyideg tünet, autonóm zavar /kivéve vizelet retenció/ nem ritka)
- A GBS variánsainak felismerése fontos a prognózis megítélése és terápia (IVIG) megválasztása miatt
- Az akut formák döntő többségében a prognózis jó (rövid idő alatt - 24 óra - kialakuló súlyos állapot, a súlyos axonpusztulás jelei rossz prognózisra utalnak)

Összefoglalás CIDP

- Ne felejtsd el, hogy a CIDP-s beteg kezelés nélkül meggyomorodik és meghal!
- Gondolj CIDP-re, ha relapszus, 8 hétnél hosszabb prognózis észlelhető!!