

Dysimmun neuropátiák klinikuma és kezelése-kiemelve a CIDP-t

Deli Gabriella

2017.02. 20-22.

Kötelező Szintentartó Tanfolyam

Pécs

Dysimmun neuropathiák

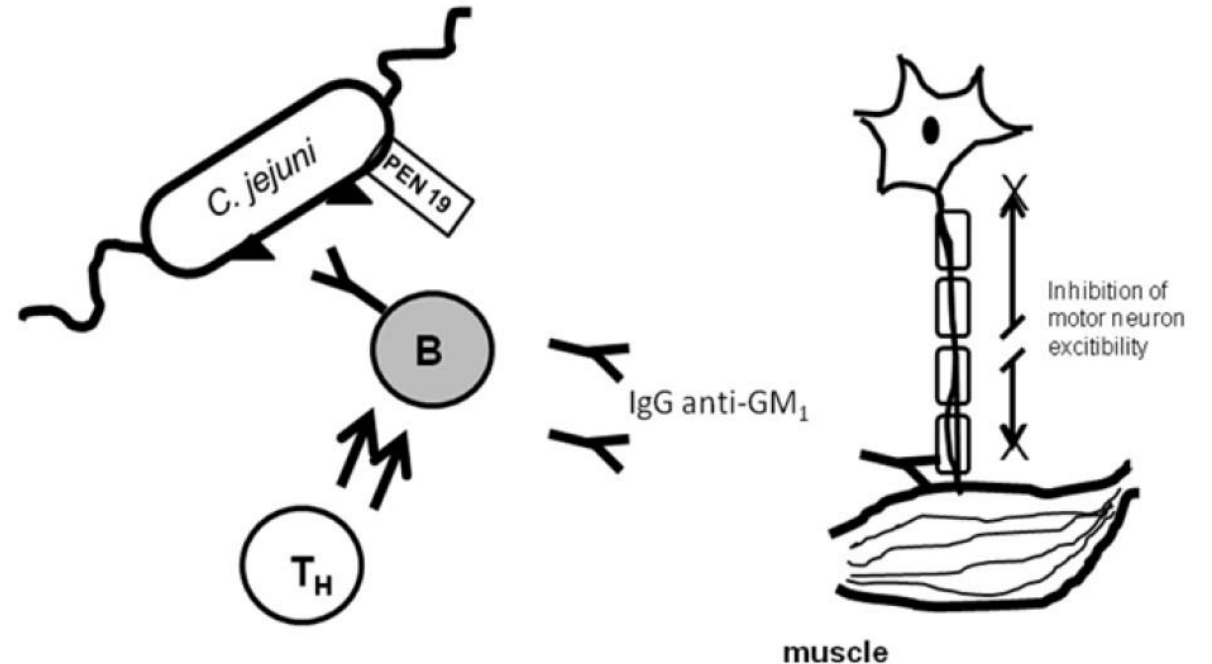
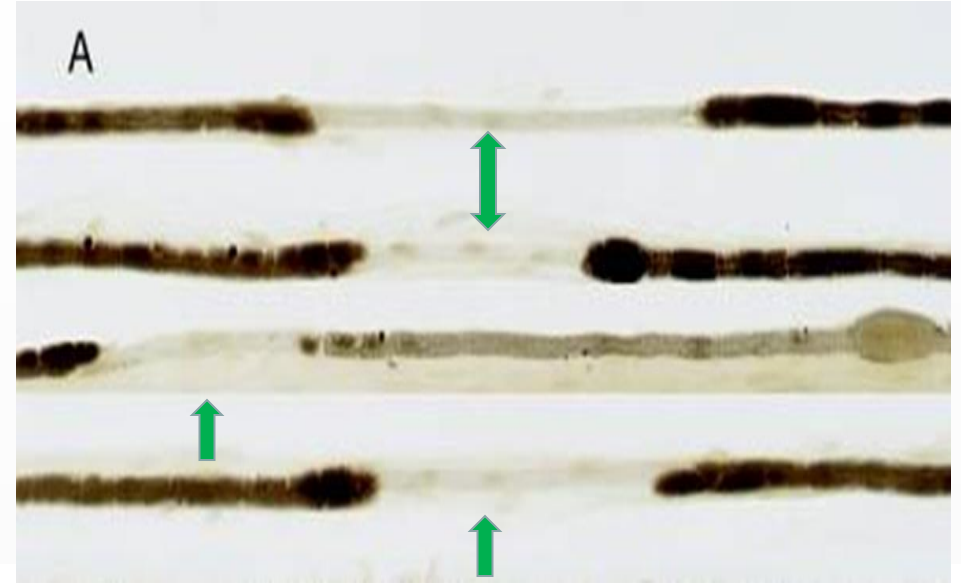
- A dysimmun neuropátiák elkülönítése az egyéb neuropathia típusoktól fontos és szükséges
 - Jól kezelhetőek!!!!
- Lefolyásuk alapján két fő forma ismert
 - Acut dysimmun neuropathiák (AIDP) /Guillain-Barré szindróma (GBS) – 100-200 beteg/év
 - Chronicus dysimmun neuropathiák 200-900 beteg (?) (prevalencia)

Patomechanizmus

-A gerincvelő gyökök és az attól disztális struktúrák demyelinisatoja, egyes esetekben axonvesztése (primer, secunder)

-Autoantitest termelődik a myelinhüvely, ritkábban az axon ellen (gangliosidellenes autoantitestek) MOLEKULÁRIS MIMIKRI

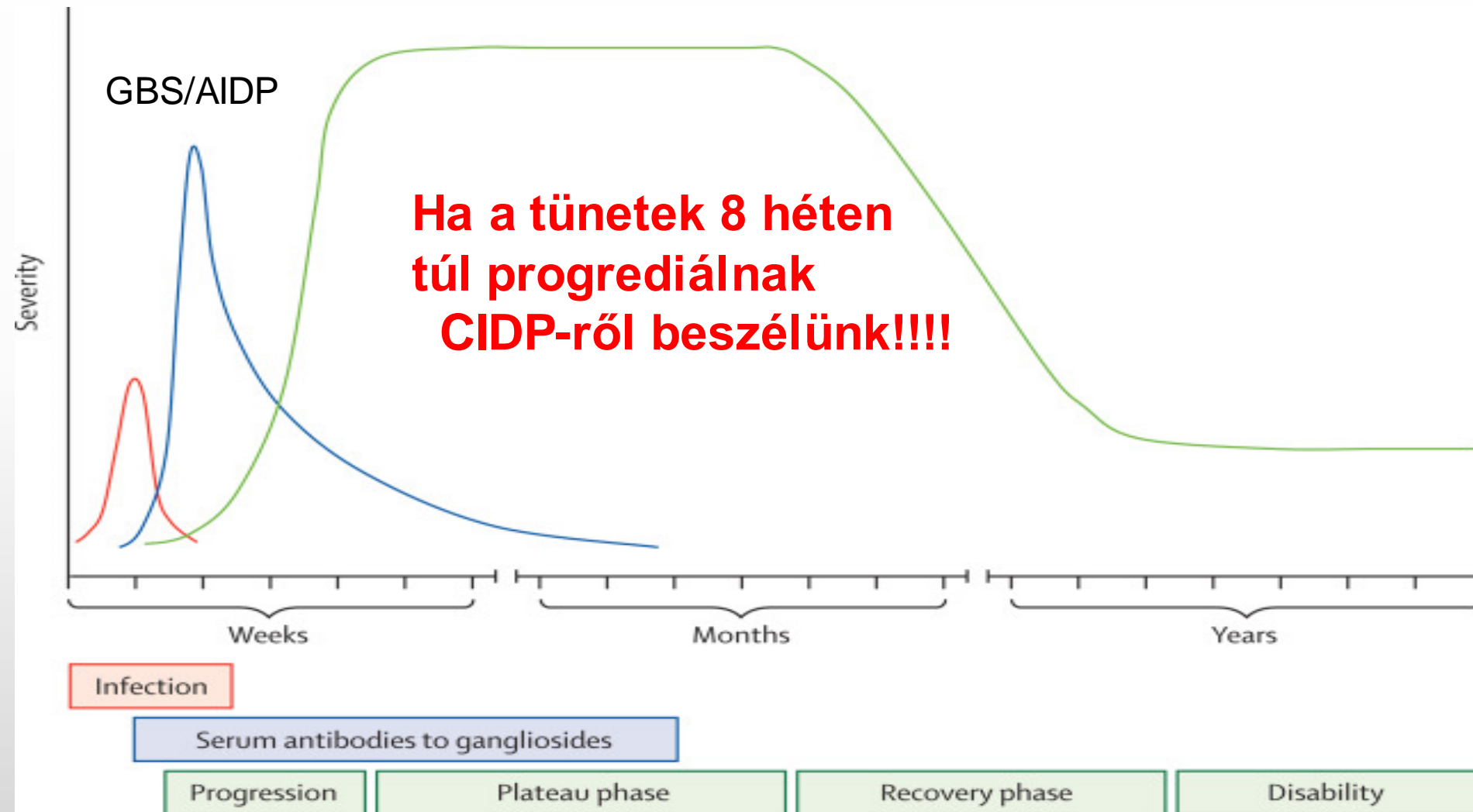
- Több esetben posztinfekciózus



Acut dysimmun neuropathiák

- Akut inflamációs demielinizációs polineuropathia (GBS/AIDP) ~ (80-90%)
- Akut motoros axonális neuropátia (AMAN)
- Akut motoros és sensoros axonális neuropathia (AMSAN)
- Miller Fisher Szindróma (MFS) ataxia, areflexia, ophtalmoplegia, anti-GQ1b
80%
- Akut pandiszautonómia- akutan kialakuló autonóm tünetek (szövetten segíthet)
- Akut vékonyrost szenzoros neuropátia- csak C-rostok érintettek, punch biopszia

Guillan-Barré szindróma (GBS/AIDP) lefolyása: progresszió max. 4 hét (2 hét plató fázis) majd javulás (self-limited)



-sok esetben
posztinfekciózus
(pl. C. jejuni, CMV,
EBV, vakcinálás)

Chronicus dysimmun neuropathiák

- Típusok
 - Krónikus inflamatorikus demielinizációs polineuropátia (CIDP)
 - **Klasszikus**
 - Tisztán motoros
 - Tisztán szenzoros
 - Diabeteszhez kapcsol
 - Multifokális motoros neuropátia
 - Multifokális szerzett demileinizációs szenzoros és motoros neuropátia (MADSAM)
 - **Paraproteinaemia asszociált**: MGUS-CIDP, CANOMAD, POEMS, DADS

Klasszikus CIDP klinikuma

- Lefolyás:
 - folyamatos progressziót mutató (8 hét után, kezelés nélkül) életre szólóan...)
 - relapszáló
- Klasszikusan senso-motoros szimmetrikus:
 - Szensoros: disztális hosszúság függő (felületes és mélyérzés)
 - Motoros: a disztális és/vagy proximális izomcsoportokat is érintheti elsőként (csapja a beteg a lábfejét, székről ágyról való felkelés nehezített) előfordul, hogy az axiális izomzat is érintett, ritka esetekben a rekesz is
 - Hypo/areflexia, izomhypotrophia/atrophia, autonóm tünetek (de nem vizelet-ürítési zavar!)
 - Betegek 30-40 %-ában neuropathiás fájdalom

Diagnosztika

- **INCAT kritériumok** (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment)
 - **KLINIKAI TÜNETEK**
 - szimmetrikus,
 - disztális és/vagy proximális
 - sensoros, motoros
 - több mint 8 hetes progresszió /relapszus
 - renyhe vagy hiányzó mélyreflexek
 - **ELEKTROFIZIOLÓGIA:** demielinizációra utaló ENG eltrések, temporális diszperzió
 - **LIQUOR DIAGNOSZTIKA:** sejt szám 10/ul alatti (kötelező), öfe: emelkedett 0,45g/l felett (szupportív), **sejt-fehérje disszociáció**
 - n. suralis biopszia: döntően demielinisations jelek a betegek negyedében nem poz. (szupportív)
 - kontrasztos gerinc MR gyöki halmozást mutathat

Kezelés

- A kezelést mielőbb el kell kezdeni, ha a kezelés késve indul maradandó rokkantság lehet a következmény
- Egy éven belül megkezdett kezelés mellett, az esetek 80%-ában jelentős javulás várható
- AZ EFNS ajánlás (2010):
 - első választandóként a plazmaferézis vagy IVIg kezelést bevezetését javasolja (A szintű ajánlás)
 - Az IVIg és a plazmaferézis ugyan olyan effektivitású
 - A szteroid kezelés (C szintű ajánlás)

Kezelés

- IVIg: (A szintű)
 - kezdő dózis 2g/tkg 2-5 nap alatt,
 - fenntartó kezelés igénytől függően ismételhető 1g/tskg 2 nap alatt
 - 1-2 hét múlva mérhető le a klinikai javulás
 - 4-6 hétig tart a hatás, így ismétlés min. 6 hetente, de a tünetek alakulásától is függ
 - Kontraindikált: veseelégtelenségben, IgA defficienciában, növelheti a thrombotikus események kockázatát
- *Plazmaferézis: (A szintű)*
 - nincs kidolgozott protokoll, beteg állapotától függően dönthető el a kezelések frekvenciája
 - Gyakori szövőmény: hypotonia, thrombembolia, infekció, jobb szívfél terhelés, allergiás reakció

Kezelés

-Per os szteroid (methylprednisolon): (C szintű ajánlás)

- 1mg/tskg naponta vagy másnaponta min. 4-8 hétig, majd fokozatos LASSÚ leépítés (nem megfelelő javulás esetén kombinálható PF-sel/IVIg-gel)
- Szoros vérnyomás, VC, ion, vérkép, májfunkció kontroll, időszakos DEXA, szemészeti vizsgálat

-HA az elsőként beállított kezelés mellett további tüneti progresszió van:

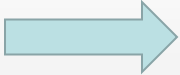
- terápia váltás (pl. PF  szteroid, szteroid  PF)

- vagy terápia kombinálása (pl. PF+szteroid)

-Ha további tüneti progresszió van a kombinált kezelés ellenére:

- AZT, mycophenolat-mofetil, ciklosporin, ciclophosphamid, rituximab

Diabeteszhez kapcsolt CIDP

- Mikor gondoljunk rá?
 - Ha a régóta fennálló klasszikus diabeteszes neuropátiás panaszokhoz gyors progressziójú proximális és/vagy disztális motoros tünetek társulnak, vagy progresszív szenzoros panaszok jelentkeznek a betegnél.
 - Ebben az esetben elektrofiziológiai vizsgálat szükséges 
 - Demielinizációs eltérés esetén kezelés:
 - Steroid nem szerencsés a diabetesz miatt
 - PE vagy IVIg
 - Diabetesz kezelése

1. eset: BA 60 éves ff. (ha a CIDP-t nem kezelik szakszerűen...)

- 2015 07. 14.: más intézményben neurológia amb. megjelenés, a következő panaszok:
 - 2015. június eleje óta úgy érzi mintha kezei „megmacskásodtak” volna, zsibbadtak, majd néhány hét múlva az alsó végtagokban is zsibbadás jelentkezett, bal talpon égő érzés alakult ki, panaszai progrediáltak
 - Gabapentin kerül felírásra, ENG-re jegyezték elő.
- 2015. 08.05. : fokozatos alsó végtagi gyengesége alakult ki, elesés kapcsán intézeti felvétel: **8 hétnél hosszabb progresszió!!!!**
 - Státusz: kezek szorítóereje csökkent, fv.-ok prox.rendben, av. 1/5-ös plantar, 2/5-ös dorsal flexió, 4/5-ös tréd felxió, 4/5-ös csípő flexió, disztalis felületés és mély érzészavar.
 - ENG: sensomotoros, alsó és felső végtagon is észlelhető demyelinisatio neuropathia
 - Lumbalis liquor vizsgálat: pontos adat nincs, a leírás alapján magas öfe., liquor sejtmentes

- Induló diagnózis: GBS, 4 PF, emellett a beteg állapota érdeemben nem javult.
- Rehabilitációs kezelés (2015. 08.17.-2016.02.23)
 - 2015. 10. 12. Motoros tüneteiben további fokozatos progresszió, kontroll ENG is: progressziót mutatott- **CIDP-t véleményeztek (fél év késéssel)**
 - 3 napig 1000mg szteroid iv., **lökés szteroid mellett a beteg izomereje és mozgásteljesítménye jelentősen javult, ezt követően (inadequat dózisú) 8mg p.o. szteroid**
 - 2015.11. vége: tüneteik stagnáltak, így szteroid dózisát emelték **16mg-ra (még mindig inadequat dózis!)**
 - 2015.12. : A beteg tüneteik nem változtak, **szteroidot fokozatosan elhagyták, februárban már egyáltalán nem kapott kezelést...**
 - 2016. április: neurológiai kontroll: a beteg motoros tüneteik tovább rosszabbodtak, ismét **16 mg steroid**, majd visszacsökkentés **8mg-ra**

- 2016. 08.: PTE Neurológia Klinika, másodvéleményezés
 - 1 év 2 hónap telt el a tünetek kezdete óta
 - Státusz:
 - disztális hangsúlyú, de proximális izomcsoportokat is érintő súlyos tetraparezis
 - kifejezett kiskézizom és alsó végtagi izomathrophia
 - súlyos négyvégtagi disztális felületes és mélyérzészavar
 - járókerettel néhány lépés megtételére képes, de gyakorlatilag kerekesszékhöz kötött
 - Elektrofiziológia: primer demyelinisatio, súlyos szekunder alsó és felső végtagi axonvesztés
 - A klinikai lefolyás, az elektrofiziolgiai kép, korábban a **(sajnálatosan abbahagyott)** steroid kezelésre adott pozitív válasz alapján CIDP diagnózisa megerősíthető

Az adekvát szteroid kezelés kezdete 2016. 08.

sajnos már több mint egy év eltelt a betegség kezdete óta

- 100mg po. steroidot kezdtünk (egy hónap), melyet fokozatosan 64mg-ra csökkentettünk, emellett motoros tünetei javultak (alsó és felső végtagi proximális izomerő)
- Rehabilitáció Harkányban
- 2016.10. Kontroll klinikánkon
 - 64 mg steroid mellett ismét tüneti rosszabbodás (proximális izomerő visszaromlott), steroid dózist ismét 100mg-ra emeltük
- Rehabilitáció Harkányban

MOST

- 2016. 12. 07.-2017.01.31.klinikánkon feküdt:
 - 100mg steroid mellett sem észlelhető érdemi tüneti javulás
 - Súlyos alsó végtagi és kiskéz izom atrophia,
 - ENG vizsgálat továbbra is súlyos **szekunder axonvesztéséget** jelzett
 - A steroid terápiát plazmaferézissel (PF) kombináltuk: 11 PF 2 hónap alatt
 - **A beteg tünetei érdemben nem javultak, továbbra is kerekesszékekben van (lásd. súlyos axonvesztés)**

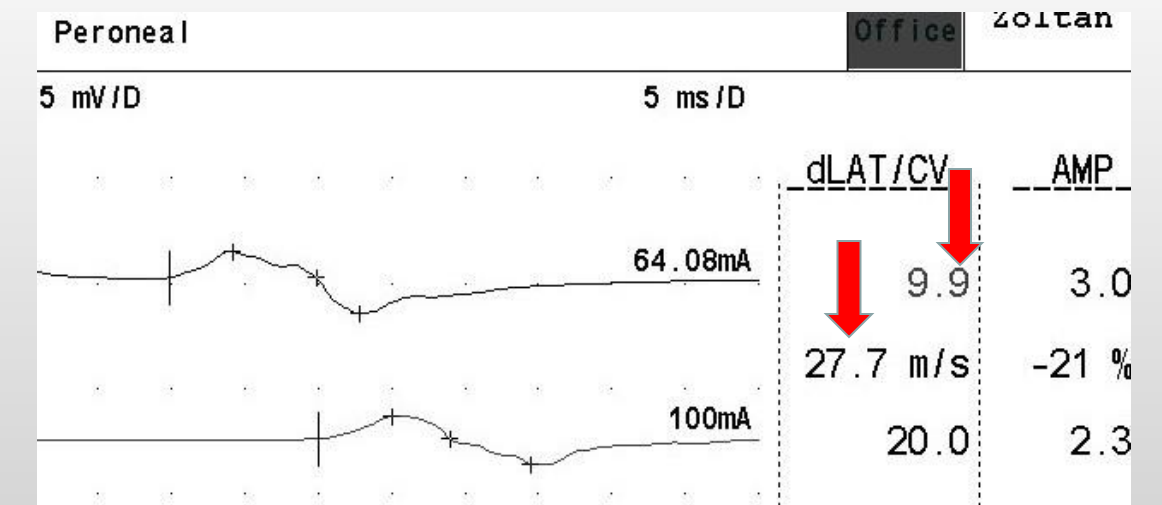
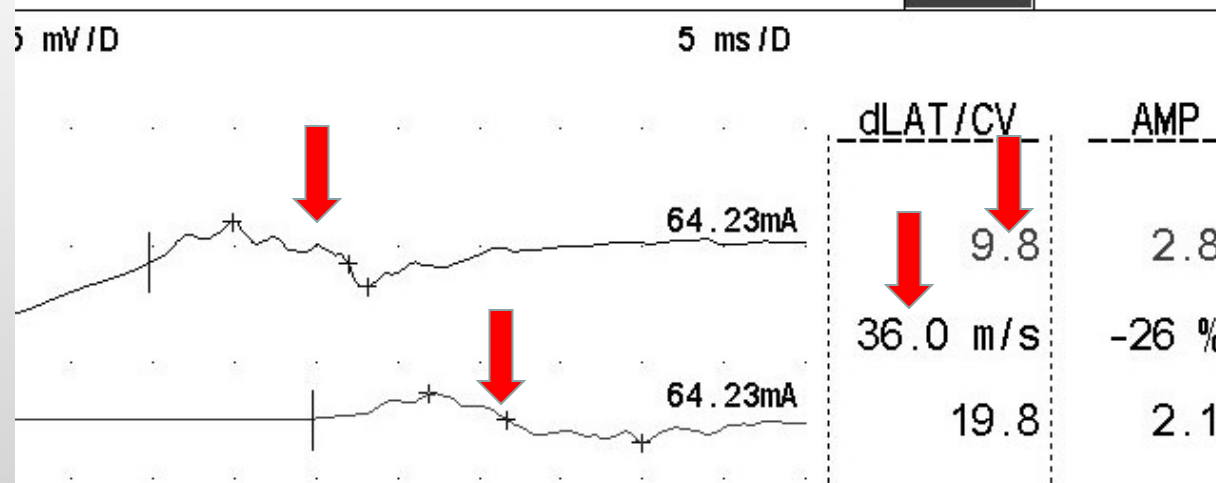
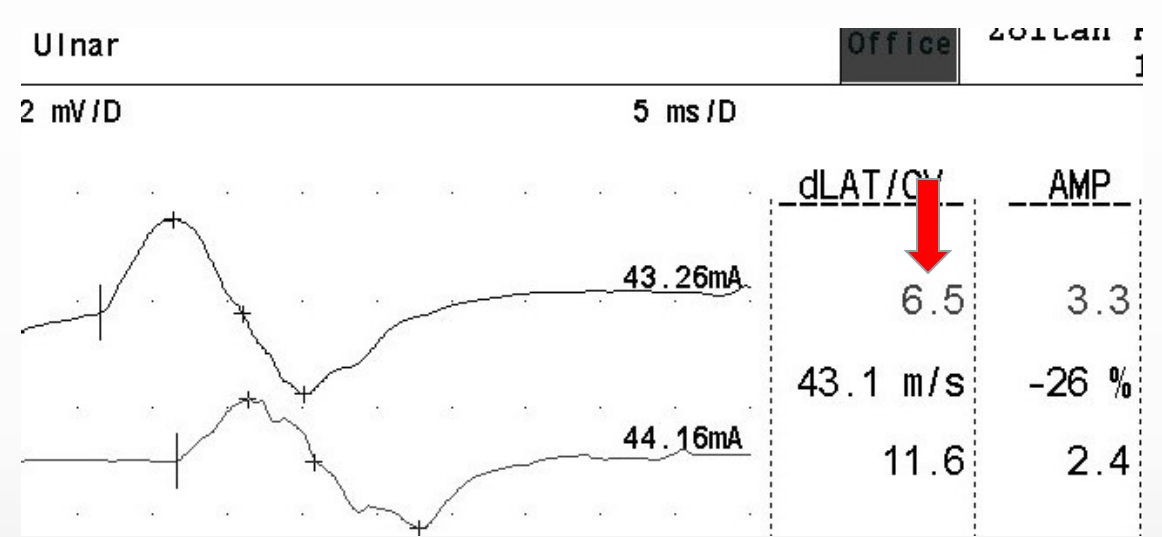
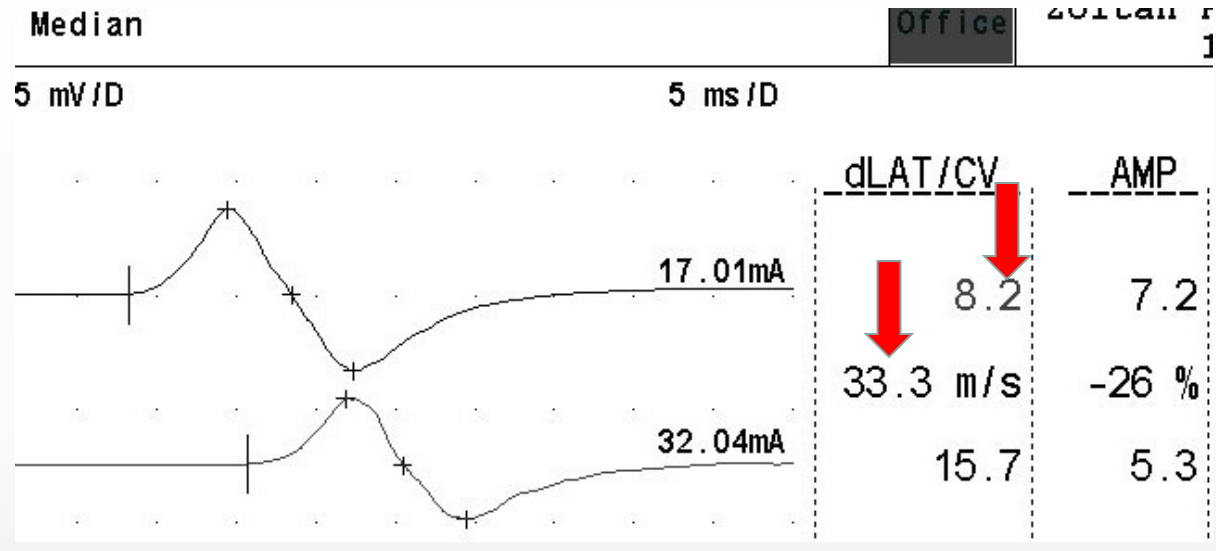
2.Eset HZ 56 éves ff.

- Távlabbi anamnézis negatív. 2015 februárban neurológus kolléga utalja ENG laborunkba carpalis alagút szindróma gyanúja miatt, ekkor panasza:

„A beteg 2014 december elején vette észre, hogy jobb kezén első két ujja zsibbad, majd egy hét múlva a bal kézen is ugyan ezt érezte, majd egy idő után mind az 5 ujjára ráterjedt a zsibbadás. Január elején a láb ujjakon is zsibbadás jelentkezett. Sportol, focizik, súlyozik, azonban azt vette észre, hogy a nehezebb súlyt már nem tudja olyan biztonsággal megfogni. Vegetatív zavart nem említ. Panaszait infekció nem előzte meg.”

- Neurológiai státusz (2015. február)
 - Agyidegtünet nincs
 - Enyhe disztális felső végtagi gyengeség (gyűrűalkotás, ujj ab/addukció mko. kissé gyengült)
 - Testszerte areflexia
 - Felső végtagon a felkar disztális egyharmadáig hypesthaesia, alsó végtagon felületes érzészavar nincs, bokánál 5/8-as vibráció csökkenés

ENG vizsgálat 2016. 02.



További vizsgálatok

- Lumbalis liquor vizsgálat:
 - Pándy pozitív, sejtmentes liquor, összfehérje érték 1180mg/dl, liquor elektroforezis: **monoklonalis paraprotein a liquorban és a szérumban**, a véragy-gát megkímélt.
- Rutin laborok: vese, májfunkció, ionok, vérkép, vércukor.
- Kiegészítő laborok:
 - We, CRP, TSH, HgbA1C: rendben
 - Immunológia panel negatív
 - B12, folsavszint rendben
 - Krioglobulin rendben
 - Fehérje elfo, immunelfo, immunfixáció: **monoclonalis IgG lambda és IgA kappa típusú paraprotein (extrafrakció mennyisége: 4,67g/l)**
 - Hematológiai konzílium : Ca, PO₄, vese funkció, vérkép, teljes csont rtg. , negatív, fél évente paraprotein szint ellenőrzés, 3 havonta Ca, Po₄, vese funkció ellenőrzés

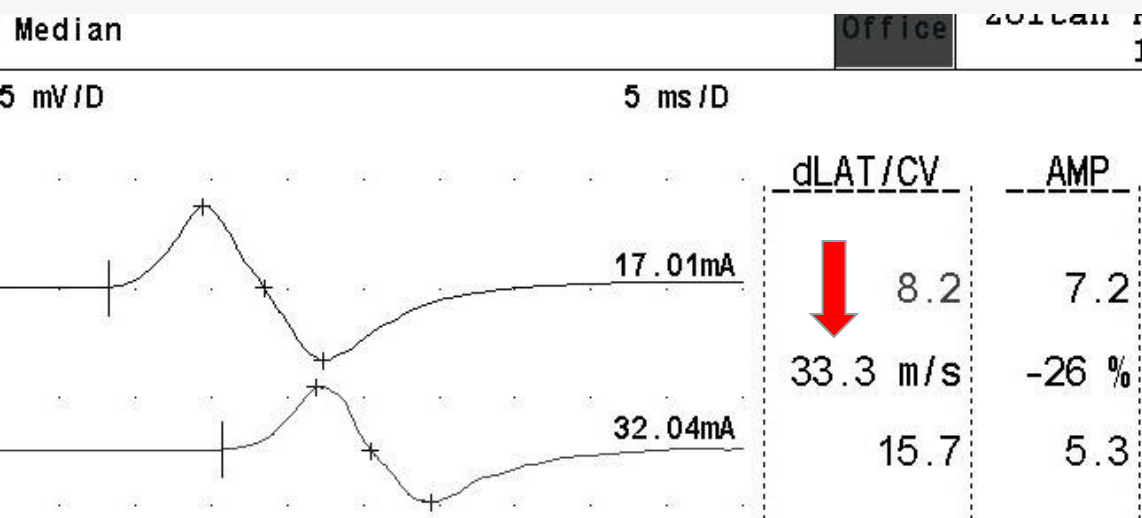
Vélemény: MGUS asszociált klasszikus CIDP

- Az enyhe tünetek miatt néhány hetet vártunk a kezeléssel, de mivel a beteg tüneteiben további progresszió mutatkozott így **plazmaferzis** kezelést kezdtünk.
- 2015. március : Első plazmaferézis (PF) sensoros tünetek javultak
- 2015. május: Második PF, tüneteik tovább javultak, de 4. hét után sensoros és motoros tünetbeli rosszabbodás indult
- 2015. június elején újabb két PF, motoros tüneteik a kezelés után megszűntek, sensoros panaszaik is javultak, majd egy hónap után motoros tüneteikben jelentős rosszabbodás indult, nem tudott lábujjhegyre állni, proximális izomerő csökkenése is kialakult az alsó végtagon, a kéz finommozgásai is ügyetlenné váltak.

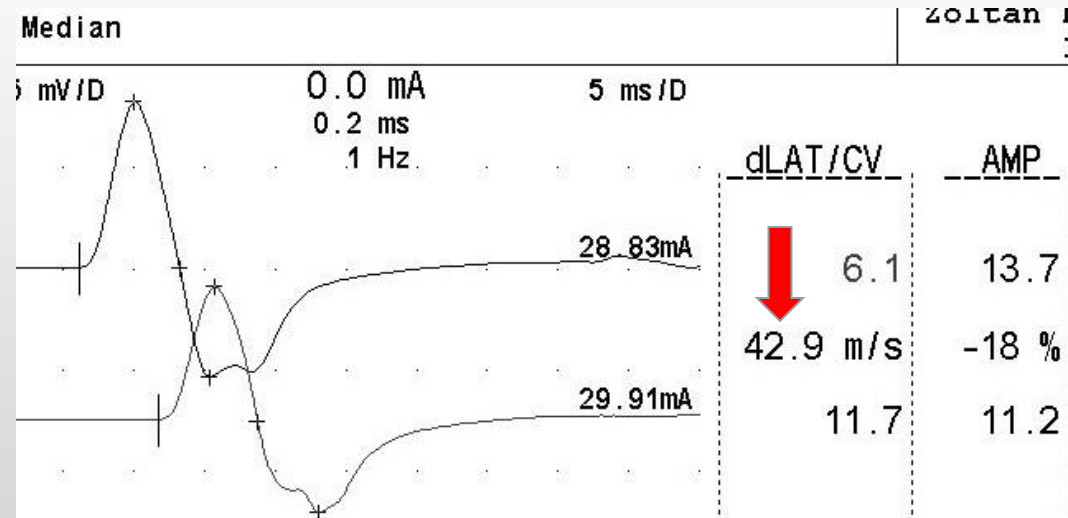
- 2015. augusztus közepe további 2 plazmaferézis kezelés: a tünetek valamelyest javultak, de a kezelés után is kifejezettek voltak a beteg motoros tünetei, nem tudott futni, sportolni.
- 2015. augusztus: a gyakori PF mellett igen kifejezett motoros tünetbeli rosszabbodás → a kezelést po. methylprednisolonnal egészítettük ki (másnaponta 64mg)
- 2015. október-2016. júniusáig 2 havonta 2 PF
- A beteg státusza stabilizálódott, motoros tünetei minimalizálódtak, sensoros tünetei is javultak.
- 2015. november-2016-június: methylprednisolon LASSÚ fokozatos dózis csökkentése másnaponta 64mg-ról 0 mg-ra

MOST

- A beteg 2016. júliusa óta ismét csak PF-t kap, havonta egy alkalommal.
- Neurológiai státusza:
 - Motoros tünete nincs, sensoros panasza nincs, bokánál 5/8-as vibráció érzés csökkenés, sportol, hosszabb távot is le tud futni.
- Terv:
 - Ferezis kezelések közötti idő intervallum nyújtása, továbbra is szoros követés



2016.08.



2017.02.

Paraproteinaemiával társuló neuropathiák

(paraprotein 70 év felett a populáció 3%-ban jelen van)

- **MGUS**: monoclonal gammopathy of undetermined significance
 - Az esetek nagy részében hematológiai tünetekkel nem jár
 - 1% transzformálódik malignitásba évente
 - A neuropathiák 8%-ában van jelen (Mayo Klinika)
 - Rosszabban reagálnak a diszimmun neuropathiás betegek a kezelésre, ha jelen van paraproteinaemia (főként az IgM típusúakra igaz ez)

Neurológus feladata

- **Felfedezés időpontjában**

- se. kalcium, foszfát , vese funkció, vérkép, süllyedés ellenőrzése, emellett csont folyamat keresése (teljes test rtg/low dose CT)
- Ha a paraprotein szint alacsony csontvelő biopszia nem szüksége, magas paraprotein szint felett (IgG 30g/l, IgM és IgA 10g/l) csontvelő biopszia indokolt

- **Követés:**

- Fél évente paraprotein szint ellenőrzés, ha jelentősen nő hematológus konz.
- Negyedévente Ca, PO₄, vese funkció és vérkép ellenőrzés- ha kóros eltérés mutatkozik hematológus konz.

Ig-M típusú paraprotein

- DADS (anti-MAG)
 - Disztális , sensoros, szimmetrikus, alsó végtagi
- CANOMAD (anti-gangliozid IgM)
 - Chronic ataxic neuroopathy, ophthalmoplegia M-protein, anti-disialosyl antibody

Ig-G, Ig-A típusú paraprotein

- Klasszikus CIDP
 - Az esetek többségében rosszabbul reagál kezelésre
- POEMS :
 - Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes

A két eset összefoglalása

1. eset:

- Betegség kezdete: 2015. június
 - Igen gyors tüneti progresszió
- Diagnózis felállítása: 2015. október
- Szubdózisú szteroid
 - 2015. október-2016. április (megszakításokkal), mikor kapta a beteg poz. –an reagált
- Adekvát dózisú szteroid + PF 2016. 08-tól **(1 év, 2 hónap késés)**
 - A beteg nem reagál, mert kialakult egy sec. axonvesztés és e kapcsán súlyos izom atrophia
 - **Kerekesszékekben van**

2. eset

- Betegség kezdete: 2014 december, csak sensoros tünetek
- Diagnózis felállítása: 2015. február
- Kezelés kezdete:
 - PF: 2016. március, **(3 hónap)**
 - 2016. augusztus: progresszív motoros tünetek miatt PF+ po. szteroid
 - Tüneti javulás után a szteroid leépítése
 - Most tünetmentes PF mellett
 - **Ismét sportol**

A két esetből levonható tanulság

- A tartósan progrediáló (8 héten) sensomotoros perifériás tünetek esetén a CIDP-re gondolni kell, mielőbbi elektrofiziológiai vizsgálat segít dönteni.
- Progrediáló tünetek esetén a kezelést mihamarabb el kell kezdeni (PF/IVIg/szteroid)
- A CIDP-s betegek- főként kezdetben- szoros ellenőrzést igényelnek, ha az adott kezelés mellett a tüneteik tovább progrediálnak kezelés váltást, vagy kombinált kezelést kell megfontolni
- Ha az adekvát kezelés későn indul el, a beteg rokkanttá válhat, késve kezdett kezelés a tüneteket már nem képes visszafordítani
- Diabetesztes betegek esetén progresszív motoros és/vagy szenzoros tünetek esetén kapcsolódó CIDP-re gondolni kell
- Az MGUS asszociált betegek esetén a paraprotein mennyiségét és a korábban említett paramétereket is időszakosan ellenőrizni kell az esetleges malignus transzformáció korai felfedezése érdekében.



Köszönöm a figyelmet !

