

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 immunopathologiai betegségei
- Autoimmun pajzsmirigy betegségek
- Diabetes mellitus
- Egyéb endocrin immunológiai betegségek
- Immunológiai tüdőbetegségek
- A szem immunopathologiai betegségei

Mikor gondolunk kötőszöveti betegségekre?

- 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/ μ 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-SCI70 (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

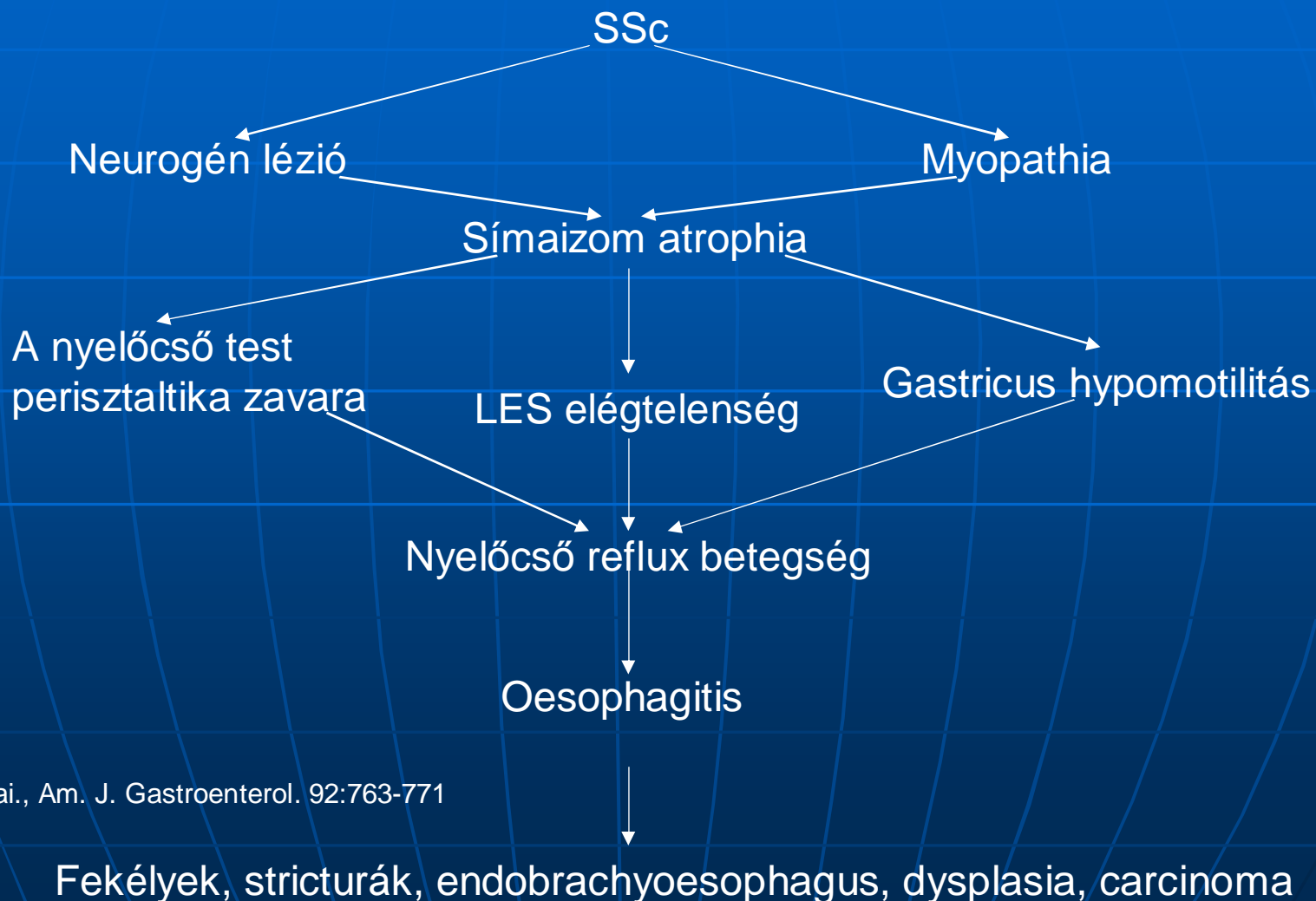
Patomechanizmus:

- 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	Granulomatosisus	Nem granulomatosisus	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 granulomatosus 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
- Fogyás, 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:

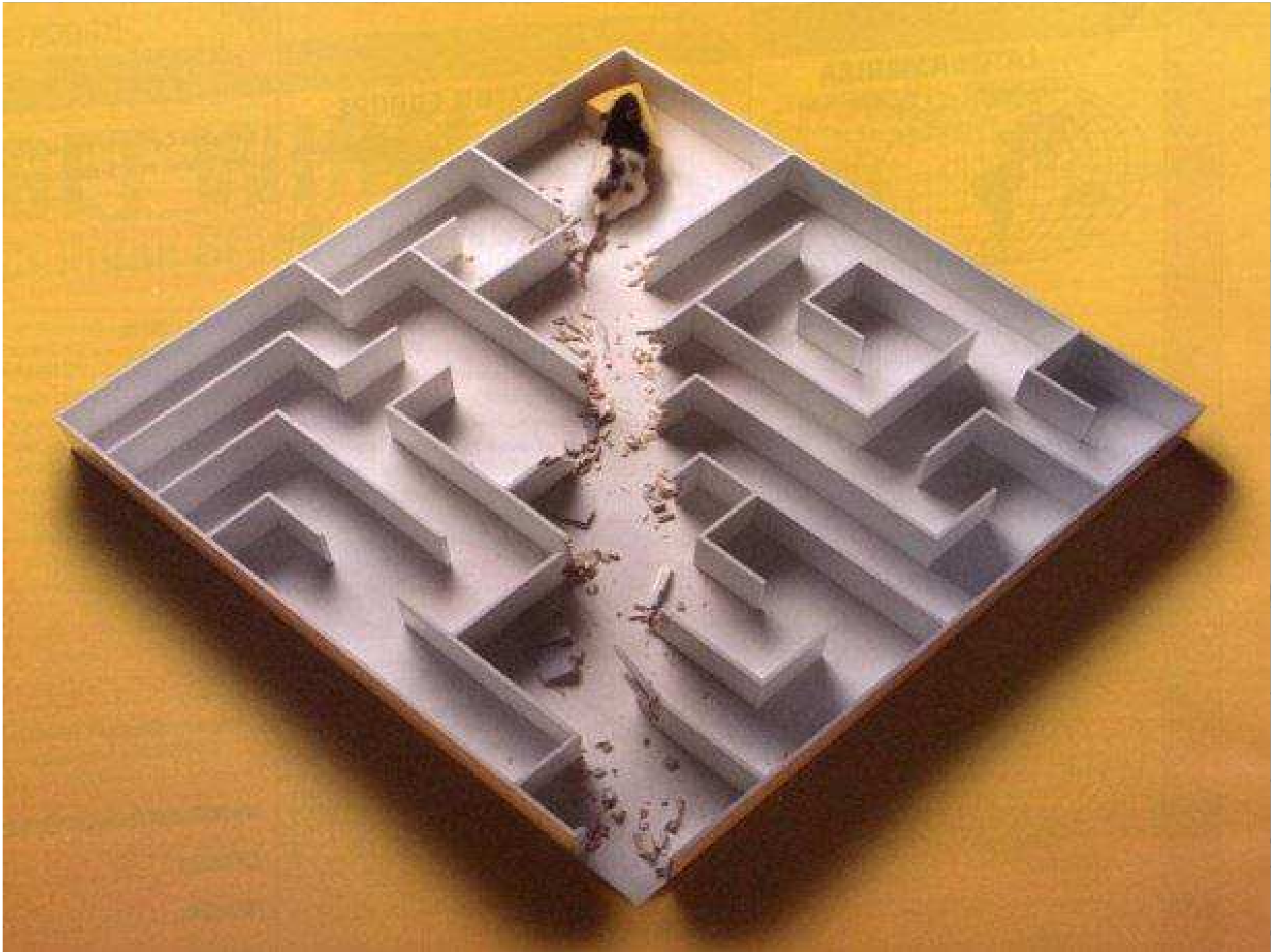
- Granulomatous vasculitis az alsó és a felső légutakban valamint a vesében
- Gastrointestinális tractus, orbita, bőr, ízületek is érintettek
- cANCA: anti-PR3
- Gyulladásos laboreltérések
- Perifériás idegrendszer:
 - Mononeuritis multiplex
 - Disztális szimmetrikus sensorimotoros neuropathia
- Központi 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)