

TURPINĀJUMS

***Autoimūnās polineuropātijas
ģimenes ārsta praksē –
klīniskie un diagnostiskie
kritēriji***

**prof. Ināra Logina
Rīgas Stradiņa Universitāte
P.Stradiņa KUS**

Miller Fisher sindroms

G61.8 Cita veida iekaisīgas polineuropātijas

- **GBS sindroma apakšgrupa**
 - 1932.g Collier aprakstījis kā apakšformu
- **C Miller Fisher 1956.g – izdalījis kā atsevišķu formu**
- **Starpforma →**
 - **GBS kraniālā forma**
 - ***Bickerstaff* stumbra encefalīts**
(oftalmoplēģija, ataksija, hiperrefleksija, apziņas traucējumi)
- **Novēro arī GBS un MFS pārklāšanos (*overlap*)**
- **Asociācijas ar citām autoimūnām slimībām**
(SLE, Hašimoto tireoidītu, Hodgina slimību, plaušu audzēju)
- **Epidemioloģija –**
 - 0,09/100.000 iedz gadā (~2 slimnieki gadā Latvijā)
 - 25% - 3% no visiem GBS pacientiem

MFS klīnikās pazīmes

- **Klasiskā triāde :**

- arefleksija,

- PNS bojājuma simptoms

- ataksija

- saistīta ar propioceptīvās sistēmas traucējumiem – sensitīvā, taču pierāda arī cerebellāru disfunkciju

- oftalmoparēze –

- variabli simptomi (III – visi varianti, spazmi, VI n., internukleārā, arī ptoze, midriāze)

- **Citas kraniālo nervu pazīmes :**

- mīmikas parēze – līdz 46% pacientu

- bulbārais sindroms – 40%

- mēles parēze – 13%

- **Aprakstīta arī tetraparēze, sensorie traucējumi**

MFS norise

- **Līdzīgi GBS sindromam**
 - **provocējošie faktori**
 - **76% iepriekšēji respiratori, 4% gastrointestināli simptomi**
 - **norise – parasti max sasniedz 5-6 dienu laikā**
 - **pašlimitējoša slimība vairumā gadījumu**
- **Var būt smaga un dzīvību apdraudoša**
 - **elpošanas traucējumi un mākslīgā ventilācija**
 - **koma un dizautonomija (kardiomiopātija)**
 - **aprakstīts ģeneralizēts balisms**

Hroniskā iekaisīgā demielinizējoša polineuropātija (HIDP)

CIDP-Chronic Inflammatory Demyelinating Polineuropathy

- Hroniska, iegūta, ar imūniem mehānismiem saistīta PNS slimība
- Diagnostiskie kritēriji un izdalīta no GBS – 1975.g *Dyck*
 - Pašreiz pieturas pie 2010.gada EFNS / PNS Vadlīnijām (81% sensitivitāte, 96% specifitāte)
- Epidemioloģija –
 - Prevalence : 2-6,7 slimnieki no 100.000 iedz (40-130 sl Latvijā)
Vīr > siev (nedaudz)
 - Tipiskais vecums : 40-60 g
- CIDP →
 - 16% var sākties akūti kā GBS
 - Apm 20% no sākotnēji neprecizētajām neiropātijām
 - Apm 2/3 slimniekiem ir progradienta slimības gaita,
1/3 - remitējoša

HIDP (*CIDP*)

• Tipiska CIDP

- Hronisks pakāpeniski progresējošs vai atgriezenisks simetrisks proksimāls vai distāls vājums un jušanas traucējumi visās ekstremitātēs
(tipiski motorie > sensorie; proksimāli klīniski tiek diskutēts biežāk)
- Attīstās vismaz 8 nedēļu (2 mēnešu) laikā
- Var būt iesaistīti kraniālie nervi
- Hiporefleksija vai arefleksija visās ekstremitātēs

• Atipiska CIDP

- Cīpslu refleksi var būt saglabāti neskartajās ekstremitātēs

Varianti :

- Distāla demielinizējoša simetriska neiropātija (*DADS – distal acquired demyelinating symmetric*)
- Asimetriska – multifokāla demielinizējoša sensora un motora neiropātija – *MADSAM (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy)* jeb *Lewis-Sumner* sindroms
- Fokāla, t.sk., brahiāla vai lumbosakrāla pinums iesaistīšanās vai atsevišķu nervu bojājums atsevišķā ekstremitātē – multiplas mononeiropātijas ?
- Izolēta motora neiropātija
- Izolēta sensora neiropātija

HIDP (*CIDP*) – atbalstošie jeb papildkritēriji

- Olbaltumu / šūnu disociācija :
 - olbaltuma palielinājums likvorā un šūnu skaits < 10 šūnu/mm³ (A līmeņa rekomendācijas)
- MRI –
 - gadolīna krāšanās un /vai saknīšu / pinumu (cervikālo / lumbosakrālo)/ *cauda equina* hipertrofija (C līmeņa pierādījumi)
- Elektrofizioloģisko parametru izmaiņas vismaz vienā sensorā nervā (laba klīniskā prakse) :
 - Normāli *n.suralis* un izmainīti *n.medianus* vai *n.radialis* sensorie darbības potenciāli (izslēgts KK sindroms) vai
 - Vadīšanas ātrums $< 80\%$ no apakšējā limita ($< 70\%$, ja SNAP amplitūda $< 80\%$ no normas) vai
 - Pagarināti somatosensorie izsauktie potenciāli
- Objektīva klīniska uzlabošanās pēc imunomodulatoras terapijas (A līmeņa pierādījumi)
- Nerva biopsijā elektronmikroskopiski
 - konstatē nervu šķiedru demielinizāciju un / vai remielinizāciju (laba klīniskā prakse)

HIDP (*CIDP*) – izslēdzošie kritēriji

- *Borrelia burgdorferi* infekcija (*Lyme* slimība), difterija, intoksikācija (toksīni vai medikamenti)
- Pārmantota demielinizējoša neiropātija
- Izteikti sfinkteru darbības traucējumi
- Multifokāla motora neiropātija
- IgM monoklonāla gammopātija ar augstiem antiMAG (*myelin-associated glycoprotein*) antivielu titriem
- Citi demielinizējošas neiropātijas cēloņi
POEMS, osteosklerotiska mieloma, diabētiska un nediabētiska lumbosakrāla radikulopātija / pleksopātija, PNS limfoma, amiloidoze

Multifokāla demielinizējoša sensora un motora neuropātija – MADSAM

*(multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy;
Lewis-Sumner sindroms)*

- 1999.g aprakstīti 11 slimnieki - CIDP asimetrisks variants

(Saperstain etal)

- Nav !!! :

- Multiplas neuropātijas
- Multifokāla motora neuropātija ar vadīšanas bloku

- **Klīniski :**

- Ilgāka un lēnāka attīstība kā CIDP
- Asimetriska neuropātija
- Motori un sensori traucējumi

- **Elektrofizioloģiski :**

- Multifokāls vadīšanas bloks nervu stumbros proksimāli, sensoro nervu demielinizācija
- Distāli CMAP var būt normāli, nav primāra demielinizācija distāli

Multifokālā motorā neiropātija - MMN

(Multifocal Motor Neuropathy with conduction block)

- Pirmoreiz aprakstīta 1986.g.
(Pestronk etal)
- Vecums : 20-65 g, vidēji 40 gadi
 - ~ 80% pacientu pirmie simptomi pirms 50 g
 - atšķirībā no CIDP – nav novērota saslimšana pēc 70 g
- Vīrieši > sievietes = 2,7 : 1
- Normāla dzīvildze
- Prevalence 0,6 / 100 000 gadā
(~12 pacienti Latvijā)

Multifokālā motorā neiropātija - MMN

Klīniskie kritēriji :

- Absolūtie

(jābūt abiem) :

- Lēni progresējošs asimetrisks locekļu vājums vai vismaz 2 motoro nervu izsaukts muskuļu vājums, ilgāks kā 1 mēnesi
(parasti – 6 mēnešus)
- Nav jušanas traucējumu, izņemot viegli izteiktus vibrācijas sajūtas kājā

- Papildus apstiprinošie:

- Prevalējoši iesaistītas rokas
(10% - sākumā kājas)
- Pazemināti vai iztrūkst cīpslu refleksi iesaistītajās ekstremitātēs
(var būt arī nedaudz paaugstināti)
- Nav kraniālo nervu iesaistīšanās
(XII n. muskuļu parēze var būt)
- Krampji un fascikulācijas iesaistītajos muskuļos

Multifokālā motorā neiropātija - MMN

Klīniskie kritēriji :

- Izslēdzošie :
 - Centrālā motoneirona bojājuma simptomi
 - Izteikts bulbārs sindroms
 - Jušanas traucējumi, ne tikai viegli vibrācijas sajūtas traucējumi kājās
 - Difūzs simetrisks vājums sākotnēji
 - Olbaltums > 1 g/l likvorā
- Elektrofizioloģiskie – vadīšanas bloks vismaz 2 nervos:
 - negatīvi CMAP redukcija vismaz par 50%, salīdzinot proksimālo un distālo nerva līmeni
 - negatīvi CMAP amplitūda vismaz par 20%
- Papildus kritēriji :
 - Olb/šūnu disociācija - <1 g/l
 - Paaugstināta *plexus brachialis* signāla intensitāte MRI T2-uzsvērtajos attēlos

Multifokālā motorā neuropātija - MMN

- **Diferenciāldiagnoze :**
 - Motoneironu slimība
 - Kompresijas neuropātijas
 - Pārmantota neuropātija ar paaugstinātu jūtību pret kompresiju
 - Multifokāla demielinizējoša sensora un motora neuropātija – MADSAM
 - CIDP jeb hroniska iekaisīga demielinizējoša neuropātija, īpaši izolēta motorā forma

Paraproteīnēmiskās demielinizējošās neiropātijas - PaDN

- **Klīniskais fenotips**
 - tipiski – distāla, simetriska
- **Imunoglobulīnu klase –**
 - saistība ar klīniskajām izpausmēm
- ***ir MGUS* (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) vai maligna plazmas šūnu diskrāzija**
 - MGUS : atšķirīgi kritēriji un prognoze IgM vai IgG un IgA klases paraproteīnu asociētajos gadījumos
- **anti-MAG (MielīnAsociētais Glikoproteīns) antivielas**
- **Elektrofizioloģiskie rādītāji**
 - hroniska iekaisīga demielinizējoša neiropātija (HIDN jeb CIDP)
- **Paraproteīna un perifērās neiropātijas cēloņsakarība**

IgM klases paraproteīnu izraisītā PaDN

- Distāla, simetriska
- Hroniska, lēni progresējoša (> 6 mēn)
- Prevalējoši sensora :
 - Vibrācijas un kustību stāvokļa sajūtu traucējumi (dziļā jušana)
 - Sensitīva ataksija ar gaitas un līdzsvara traucējumiem
 - Var būt viegli izteikts vājums, nespēks locekļos
 - Bieži tremors
- Anti-MAG antivielas (~50%)
- Elektrofizioloģiski - *CIDP*

***POEMS* - Polineiropātija, Organomegālija, Endokrinopātija, M-proteīni, Skin (ādas) izmaiņas**

- 50-60 g,v, vīr> siev, vidējā dzīvildze – 8 g
- **Saistībā ar osteosklerotisku mielomu**
 - IgA vai IgM paraproteīni
 - VEGF – vaskulārā endoteliālā augšanas faktora hiperprodukcija → diagnostisks kritērijs
- **Klīniski – CIDP**
 - simetriski distāli motorie un jušanas traucējumi
- **Elektrofizioloģiski –**
 - aksonāls un demielinizējošs bojājums
- **Multiorgānu sistēmu bojājums :**
 - Sklerotiskas kaulu izmaiņas
 - Hepato-, splenomegālija, limfadenopātija
 - Endokrinopātija – vairogdziedzera, dzimumhormonu, cukura, prolaktīna, kortizola līmeņu izmaiņas
 - Āda – hipertrihoze, hiperpigmentācija, hemangiomas, sabiezēta

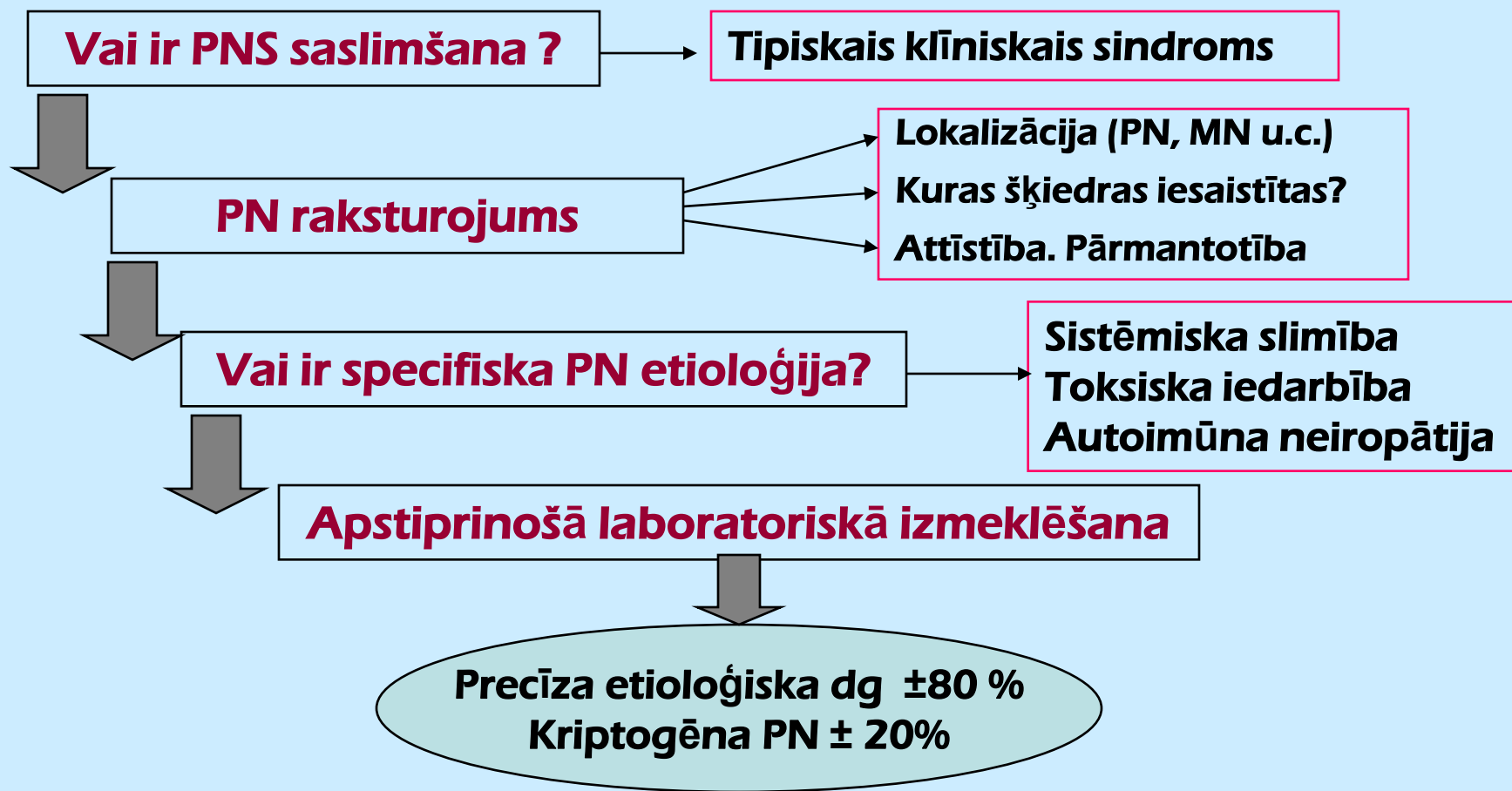
CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, IgM monoclonal gammopathy, cold Aglutinin, diasialogliosides antibodies – Gd1b/GQ1b)

- **Reti sastopama forma**
- **Klīniski – kā *Miller-Fisher* sindroms :**
 - **Ataksija –**
 - sensitīva (nav kustības stāvoļa sajūtas, nejūt zemi zem kājām, iet nestabili)
 - **Oftalmoplēģija –**
 - acs ābolu kustību traucējumi, dubultošanās, šķielēšana (atgādina smadzeņu stumbra bojājumu, pat insultu)
 - **Arefleksija**
- **Elektrofizioloģiski –**
 - demielinizējoša, aksonāla

AUTOIMŪNAS NEIROPĀTIJAS

Neiropātija		Klīniskā aina	Antivielas	M-proteīns	
GBS		Motors & sensors Relatīvi simetrisks Autonomā disfunkc.	AIDP – CMV, GM1,2 ANAM – Cj, Gm1, GD1a MFS – Cj, GQ1b	15%	
CIDP		Motors > sensors; proks & dist; simetrisks 1-80 g.v.; Hroniska vai recidivējoša gaita	Mērķis: β-tubulīns, Heparāna sulfāts Av – IgM / IgG	-	
MIMN		Motors Vājums: dist > proks Rokas > kājas	Asimetrisks 25-60 g.v. Lēni progresē	Mērķis: Co-GM1 vai NP-9 Av – IgM	20%
PaDN	IgM	Sensori > motors, distāls, simetrisks; tremors > 50 g.v.; lēni progresē	Mērķis: MAG (mielīna asociēts glikoproteīns) Av – IgM anti-MAG	85%	
	IgA/G	Sensori-motors, proks & dist. Progresē ātrāk kā IgM PaDN		-	
Polineiropātija Organomegālija Endokrinopātija M-proteīns Skin (ādas izmaiņas)		Motors & sensors Simetrisks 25-60 g.v.	Mērķis: ? Av – IgA vai IgG	90%	
CANOMAD Chroniscataxis neuropathy, ophthalmop egia IgM Monoclonal gammopathy, cold Agglutinin & Disialoganglioside Av		Ataksija Oftalmoplēģija Arefleksija	Av – IgM anti-GD1b/GQ1b	-	
MADSAM Multifocal acquired demyelinating sensory & motor neuropathy		Motors & sensors Asimetrisks Multifokāls		-	

PN diagnostiskais algoritms

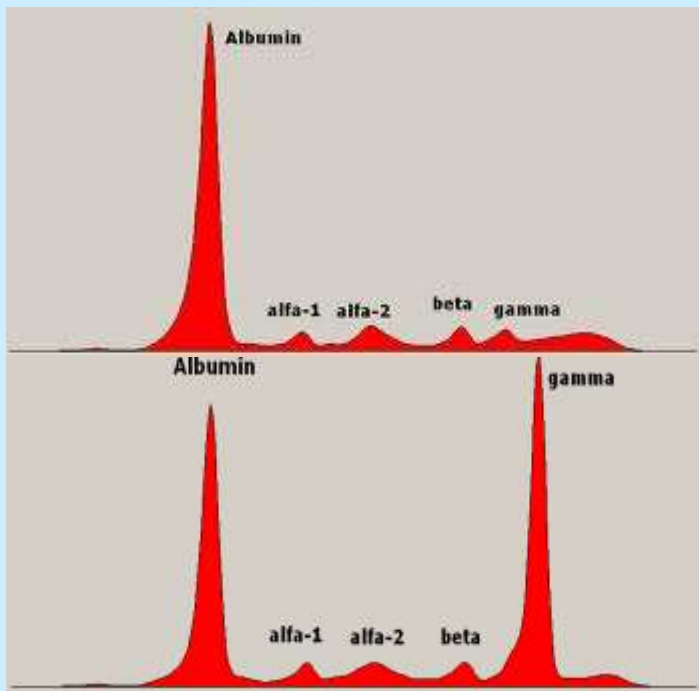


PN laboratoriska izmeklēšana :

- Nepieciešamie 1.rindas jeb absolūtie izmeklējumi pirmreizējas PN gadījumā :
 - pilna asins aina un EGR/ CRO
 - elektrolīti, nieru, aknu rādītāji,
 - cukurs un Hb_{glik},
 - olbaltumi un to imūnelektroforēze (paraproteīni)
(NB !!! 1/3 PN – diabētiskas, 1/3 – alkohola)
- Paplašināta lab.izmeklēšana – atbilstoši iespējamajam PN veidam un etioloģijai
(t.sk., izslēdzot nevajadzīgās vīrusu un boreliozes analīzes)
 - **Tipiski** : ja anamnēze neatklāj sistēmiskas slimības pazīmes, arī lab. izmeklējumi parasti ir negatīvi

OLBALTUMU ELEKTROFORĒZE

- Olbaltumvielu elektroforēze –



M-proteīns :
POEMS – 90% sl.
PaPN (IgM) – 85%
MMN – 20%
GBS – 15%

- ar terminu “paraproteīns” (tā sinonīmi: M gradients, monoklonālais gamma globulīns, M komponents) tiek apzīmēts homogēns imūnglobulīns, ko var atrast asinīs un citos bioloģiskos šķidrumos neparasti lielā daudzumā.

- Imūnfiksācijas elektroforēzē

- tiek identificēta monoklonālā olbaltumviela (imūnglobulīnu klase, vieglo ķēžu tips) cilvēka asins serumā un urīnā. Imūnfiksācijas elektroforēzi arī izmanto, lai apstiprinātu olbaltumvielu elektroforēzē noteikto M gradientu.

PN laboratoriska izmeklēšana :

- **Paplašināta lab. izmeklēšana – atbilstoši iespējamajam PN veidam un etioloģijai**

Parasti: ja anamnēze neatklāj sistēmiskas slimības pazīmes, arī lab. izmeklējumi parasti ir negatīvi

- **B12 vitamīns asinīs**
- **Celiakijas testi**
 - **antivielas pret transglutamināzi un gliadīnu, DNS tests, zarnu biopsija**
- **Vairogdziedzera hormoni**
- **Vaskulītu un sistēmiskas slimības testi**
 - **ENA, ANA, ANCA, *lupus* antikoagulants**
 - **Angiotenzīna konvertāzes inhibitors (sarkoidoze)**
- **Infekcijas**
 - **borelioze (indekss = a/v titru attiecība asinīs un likvorā), HIV, sifiliss**
- **Antigangliozīdu un anti-MAG antivielas**

Citi izmeklējumi PN identifikācijai

- **Lumbālpunkcija**

- citoze, proteīns

- Indikācijas :

- infekciozas PN,
 - **autoimūnās PN**

- **MRI**

- Diferenciāldiagnozes nolūkos

- izslēgt spinālu / stumbra bojājumu

- Kontrastvielas gadolīna krāšanās un /vai hipertrofija

- saknīšu / pinumu (*pl.brachialis vai lumbosacralis*) / *cauda equina*
 - C līmeņa pierādījumi – CIDP, MMN

AuPN izmeklēšanas algoritms

Klīniskais sindroms :

lokālizācija
attīstība
saistība ar infekciju

Izslēgti citi cēloņi
(spināli, citas PN →
paralēli izmeklējumi)

AuPN apstiprināšana :

LP (šūnas, olb)
Antigangliozīdu a/v
Anti-MAG a/v
MRI
Nerva / ādas biopsija

Apstiprināta PN:
neirogrāfija

**1.rindas obligātie
laboratoriskie izmeklējumi**