

Ορόλος της θεραπευτικής αφαίρεσης σε νευρολογικά νοσήματα του ΚΝΣ



Δερετζή Γεωργία, MD, PhD
Νευρολογικό Τμήμα
Νοσοκομείου ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Δήλωση συμφερόντων

Έχει θέση η αφαίρεση σε Νευρολογικά Νοσήματα;

- Σε ποια νοσήματα
- Γιατί
- Ποια μέθοδος (PLEX, IA,) και πόσο
- Εμπειρία από το Νοσοκομείο
Παπαγεωργίου

January 18, 2011; 76 (3) SPECIAL ARTICLE

Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders

Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology

I. Cortese, V. Chaudhry, Y.T. So, F. Cantor, D.R. Cornblath, A. Rae-Grant

First published January 17, 2011, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318207b1f6>

DOI: 10.1002/jca.21705



WILEY

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue

Anand Padmanabhan¹ | Laura Connelly-Smith² | Nicole Aqui³ | Rasheed A. Balogun⁴ |
Reinhard Klingel⁵ | Erin Meyer⁶ | Huy P. Pham⁷ | Jennifer Schneiderman⁸ |
Volker Witt⁹ | Yanyun Wu¹⁰ | Nicole D. Zantek¹¹ | Nancy M. Dunbar¹² |

Guest Editor: Joseph Schwartz¹³

Table 3. Classes for classification procedures [21].

Classes	
Class I	Conclusive evidence and / or general agreement that a given procedure is useful and effective
Class II	Conflicting evidence or divergence of views on the usefulness and effectiveness of the procedure
IIA	
IIB	Despite the divergence the weight of opinion / evidence tends to favor of usefulness / efficacy This validity / effectiveness are less well established by evidence or opinion
Class III	There is no evidence for particular procedure

Οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM)

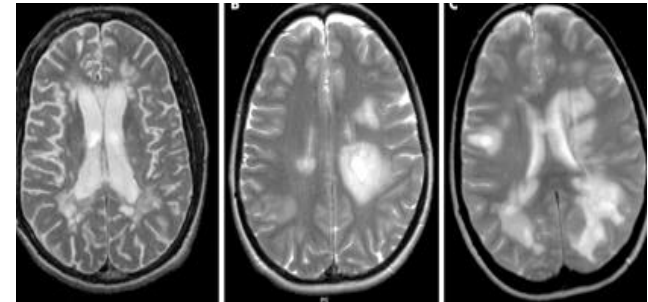
Οξεία μονοφασική φλεγμονώδης νόσος (σπάνια MDEM)
Προσβάλλει εγκέφαλο ή/και ΝΜ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Παροδική αυτοάνοση αντίδραση (50% MOG autoantigens).
Μοριακή μίμηση

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οξεία εγκεφαλοπάθεια
Πολυεστιακή συμπτωματολογία



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΡΕ

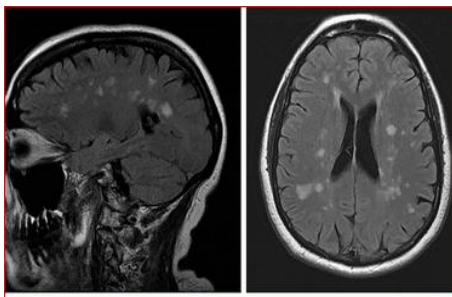
Μη ανταπόκριση σε
υψηλές δόσεις κορτιζόνης
▪ IV MPS 20–30 mg/kg/day (maximum 1 g/day) for 3–5 days first-line therapy.
(p.o prednisolone 3–6 εβδομάδες).

Procedure	Recommendation	Category
TPE	Grade 2C	II

Πολλαπλή σκλήρυνση

Αυτοάνοση φλεγμονώδης απομυελινωτική/νευροεκφυλιστική νόσος του ΚΝΣ.

Διαγνωστικά κριτήρια Mc Donald (2018)
Υπάρχουν ανοσοτροποποιητικές θεραπείες



Υποτροπές της ΠΣ

1. IV MPS μη απάντηση
2. TPE.
3. Όχι στην προϊούσα

Ανταπόκριση σε pattern II (χυμική) απομυελίνωση

Άτυπες μορφές ΠΣ?
MOG , NMOSD (Mayo clinic)

Indication	Procedure	Recommendation	Categori
Acute attack/relapse	TPE	Grade 1A	II
	IA	Grade 1B	II
Chronic PPMS/SPMS*	TPE	Grade 2B	III
	IA	Grade 2B	III

Dyck PJ, et al. Neurology. 1985;35: 1105–7.4 Hauser Slet al .Arch Neurol. 1983;40: 687–90.5. Lassmann H, et al. Trends Mol Med. 2001; Braun N, Risler T, Ther Apher, 1999. Hehmke B, et al. Ther Apher, 2000, Chegini A, et al. Transfus Apher Sci. 2019, guidelines from the American Association of Neurologists (AAN) 2011 and the American Society for Apheresis (ASFA),2019

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

Ανακαταστολή

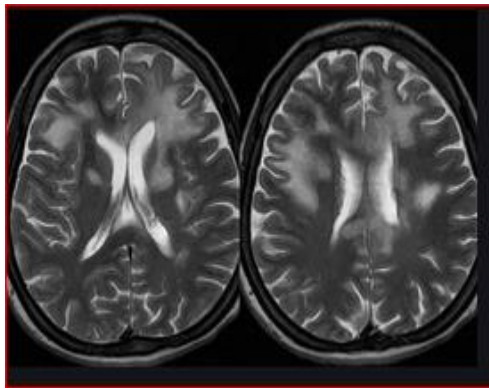
- Natalizumab
- Fingolimod
- Alemtuzumab
- Rituximab

Απομάκρυνση του φαρμάκου
Αποκορεσμός των R alpha-4-integrin
Αποκατάσταση της εισόδου λευκών στο ΚΝΣ

JC-virus επανενεργοποίηση στο ΚΝΣ
Κατάσταση θανατηφόρος
Καταστροφή στο ΚΝΣ (OL)

Κίνδυνος

IRIS (immune reconstitution
inflammatory syndrome (IVP))



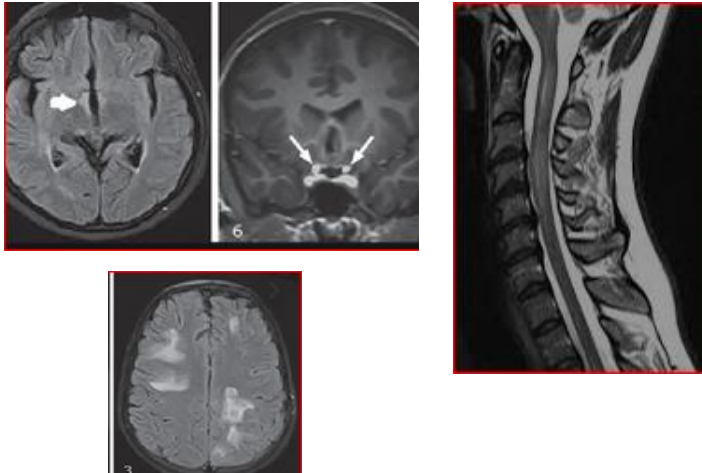
Procedure	Recommendation	Category
TPE	Grade 1C	III

Kleiter I, et al. Ann Neurol 2016.

guidelines from the American Association of Neurologists (AAN) 2011 and the American Society for Apheresis (ASFA), 2019

Neuromyelitis optica spectrum disorders

NMOSD



1. IV MPS μη απάντηση
2. TPE.
3. Όχι θεραπεία διατήρησης (immunosuppressants σε αποτυχία)

Άμεση TPE
 Καλύτερη αποκατάσταση
 (ανεξάρτητα από NMOSD-IgG status)
 Καλύτερη ανταπόκριση από IV MPS
 σε μυελίτιδα

Αυτοάνοση φλεγμονώδης
 αντισωματική νόσος του NM και
 του οπτικού νεύρου.
 B-cell mediated immune response

Διαγνωστικά κριτήρια
 Αντισώματα: aquaporin 4 και
 MOG

Indication	Procedure	Recommendation	Category
Acute attack/relapse	TPE	Grade 1B	II
	IA	Grade 1C	II
Maintenance	TPE	Grade 2C	III

Bonnan M., et al J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018. Kleiter I, et al. Ann Neurol 2016
 guidelines from the American Association of Neurologists (AAN) 2011 and the American Society for Apheresis (ASFA), 2019

Αυτοάνοσες εγκεφαλοπάθειες

Οξεία φλεγμονώδης αυτοάνοση
εγκεφαλοπάθεια

LGI1 encephalitis
CASPR2 encephalitis
NMDAR encephalomyelitis
GAD encephalitis
anti-amphiphysin encephalitis
Encephalitis with voltage-gated potassium
Hashimoto encephalitis with Anti TPO
Rasmussen Encephalitis with anti GLU-R3 Ab

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. IV MPS
2. IVIG, and/or TPE/IA.

IA tryptophan and protein A adsorbers
OXI RCT
25 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (IA) v 57 TPE (88 v 77)

LGI1/CASPR2 encephalitis	2C	Probably effective
NMDAR encephalitis	1C	Probably effective
Procedure TPE/IA	Recommendation Grade 2C	Category III

N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ANTIBODY ENCEPHALITIS

50% υπάρχει νεόπλασμα
(τερατωμα ωοθηκών)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

NMDAR autoantibodies ορό και
ENY
MRI, EEG, είναι μη διαγνωστικά

Συνήθως η διάγνωση αργεί
Δ/Δ Ψύχωση, εγκεφαλίτιδα

1^η ΓΡΑΜΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. IV MPS
2. συνδυασμός IVIG, and/or
TPE. (50% responders)

2^η ΓΡΑΜΜΗ

rituximab , rituximab,
cyclophosphamide

Procedure	Recommendation	Category
TPE/IA	Grade IC	I

Suppiej A, etal. Brain Dev 2016.

guidelines from the American Association of Neurologists (AAN) 2011and the American Society for Apheresis (ASFA),2019

HASHIMOTO'S ENCEPHALOPATHY

steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis
(SREAT)

1. IV MPS μη απάντηση
2. azathioprine
cyclophosphamide
3. IVIG, TPE.

Recommendation Category-II

Stiff person syndrome

Σπάνια (1/1.000.000)

- Αυτοάνοση αιτία (anti-GAD)
- Παρανεοπλασματική αιτία (anti-amphiphysin)
- Ιδιοπαθής



Diazepam

Κορτιζόνη

IVIg (immunoglobulin)

TPE

Ασοσοκατασταλικά (Mabthera)

2 ασθενείς

1. Πολλαπλή Σκλήρυνση και SPS, 42 A
2. Αυτοάνοση (Ab ENANTI ΓΛΥΚΙΝΗΣ), 45 Γ

Παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα

Σχέση με καρκίνο (0.1-1% ca)
Ογκονευρικά αντισώματα
(στοχεύουν σε αντιγόνα που εκφράζονται από τον όγκο και ΝΣ)

- Επιφάνειας –σύναψης Ab (LG1-CASPR2, NMDA-R, AMPA-R, GluR5 and GABA)
- Ενδοκυτταρικά (Hu, Yo, Ri, Ma2, Cv2/CRMP5, amphiphysin, and Sox1/2, GAD65)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Απομάκρυνση όγκου
Δεν βρίσκεται όγκος?

1. IV MPS
2. IVIG, and/or TPE.

Σύνδρομα ΚΝΣ

- Παρεγκεφαλιδική εκφύλιση
- Λιμβική εγκεφαλίτιδα
- Οψόκλονος- μυόκλονος

SOS- Κίνδυνος για καρκίνο
Screening μέχρι και 5 έτη

Procedure	Recommendation	Category
TPE/IA	Grade 2C	III

Παιδιατρική Νευρολογία

PANDAS (Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection)

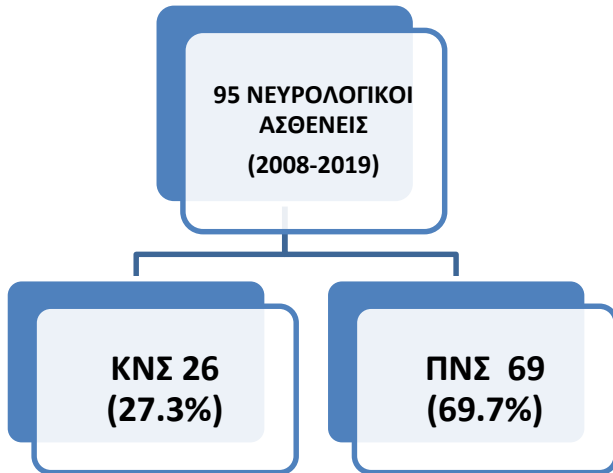
Sydenham's chorea
(ab against group A β -haemolytic streptococci)

PANDAS	1B	Probably effective
Sydenham's chorea	2B	Possibly effective

Νευρολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παπαγεωργίου

Νεφρολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παπαγεωργίου

(2008-2019)



CNS disorders	N= 26 patients	PLEX responders n=18 (69.25%)	PLEX no responders n=8 (30.76%)
MULTIPLE SCLEROSIS	5	3	1
NMO	4	3	1
MYELITIS	2	1	1
ORTIC NEURITIS	2	2	0
ADEM	3	3	0
cerebellar degeneration	1	0	0
Autoimmune encephalitis	3	2	1
PML	4	2	2
STIFF PERSON SYNDROME	1	1	1
PERM (SPS+E)	1	1	1

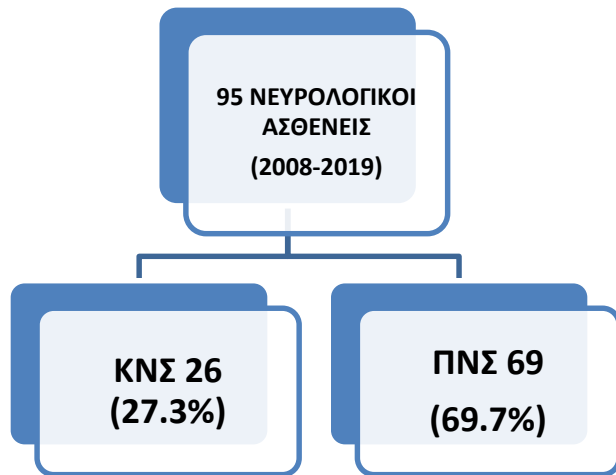
Αυτοάνοσες εγκεφαλοπάθειες

s/age	Ab		
F,73	GABAb		
F, 40	anti CV2	PLEX	Cognitive dysfunction
F,65	anti-LGI1		
F,57	PNMA2/MA2		
F,59	anti Yo		
M,59	anti CV2		
F,13	anti Hu		
M,36	anti-Tr,	PLEX	+
F, 42	Anti- RClu	PLEX	+

Νευρολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παπαγεωργίου

Νεφρολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παπαγεωργίου

(2008-2019)



PNS disorders	N= 69 patients	PLEX responders n=63 (91%)	PLEX no responders n=6 (9 %)
Guillain Barre Syndrome	50	48	2
Myasthenia gravis	10	8	2
CIDP	6	5	1
Myositis	3	2	1

**Νευρολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παπαγεωργίου
Νεφρολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παπαγεωργίου
(2008-2019)**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η αφαίρεση αποτέλεσε αποτελεσματική και ασφαλή παρέμβαση ως θεραπεία διάσωσης σε 85% ασθενών με Νευρολογικά αυτοάνοσα /παρaneo νοσήματα (όπου οι κλασικές θεραπείες απέτυχαν).
2. Η αφαίρεση ήταν αποτελεσματική σε 90% των ασθενών με Νοσήματα του ΠΝΣ
3. Η αφαίρεση ήταν αποτελεσματική σε 69% των ασθενών με Νοσήματα του ΚΝΣ
4. Η Κλινική εικόνα των ασθενών με αυτοάνοσα του ΚΝΣ συνάδει με την μείωση αντισωμάτων μετά την αφαίρεση
5. Καλύτερη ανταπόκριση υπήρξε με την έγκαιρη αφαίρεση

Έχει θέση η αφαίρεση σε Νευρολογικά Νοσήματα;



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

