

---

# Νοσήματα περιφερικού νευρικού συστήματος

Dr. med. J. Rudolf

Νευρολόγος, Διευθυντής

Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»

# Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

---



# Θεραπευτική αφαίρεση στη νευρολογία

---

- Πλασμαφαίρεση
- Ανοσοπροσρόφηση

Για νευρολογικά νοσήματα

Γνωστής ή πιθανής αυτοάνοσης αιτιολογίας

- Θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής
- Θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής
  
- Μονοθεραπεία (σε μονοφασικά νοσήματα)
- Συνδυασμός με ανοσοκαταστολή (σε χρόνια νοσήματα)

# **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 Padmanabhan<sup>1</sup> | Laura Connelly-Smith<sup>2</sup> | Nicole Aqui<sup>3</sup> | Rasheed A. Balogun<sup>4</sup> |  
Reinhard Klingel<sup>5</sup> | Erin Meyer<sup>6</sup> | Huy P. Pham<sup>7</sup> | Jennifer Schneiderman<sup>8</sup> |  
Volker Witt<sup>9</sup> | Yanyun Wu<sup>10</sup> | Nicole D. Zantek<sup>11</sup> | Nancy M. Dunbar<sup>12</sup> |

*J Clin Apher.* 2019;34:171–354.

**Category Description**

I Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.

II Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.

| Recommendation | Description  | Methodological Quality of Supporting Evidence  | Implications   |
|----------------|--|--|--|
| Grade 1A       | Strong recommendation, high-quality evidence                     | RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies   | Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation            |
| Grade 1B       | Strong recommendation, moderate quality evidence                 | RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies | Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation            |
| Grade 1C       | Strong recommendation, low-quality or very low- quality evidence | Observational studies or case series   | Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available                    |
| Grade 2A       | Weak recommendation, high quality evidence                       | RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies   | Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values |
| Grade 2B       | Weak recommendation, moderate-quality evidence                   | RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies | Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values |
| Grade 2C       | Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence    | Observational studies or case series   | Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable                                |

| Disease   | TA modality | Indication                  | Category | Grade |
|---|-------------|-----------------------------|----------|-------|
| Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome) | TPE         | Primary Treatment           | I        | 1A    |
|   | IA          | Primary Treatment           | I        | 1B    |
| Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)                  | TPE/IA      |                             | I        | 1B    |
| Myasthenia gravis   | TPE/IA      | Acute, short-term treatment | I        | 1B    |
|   | TPE/IA      | Long-term treatment         | II       | 2B    |
| Lambert-Eaton myasthenic syndrome   | TPE         |                             | II       | 2C    |

# Αυτοάνοσα νοσήματα ΠΝΣ όπου εφαρμόζεται η θεραπευτική αφαίρεση

---

- **Μονοφασικά νευρολογικά νοσήματα**
  - Οξεία πολυρριζονευρίτιδα (σ. Guillain-Barré – acute inflammatory demyelinating polyneuritis – AIDP)
- **Οξείες εξάρσεις χρόνιων νοσημάτων**
  - Οξεία έξαρση Βαρείας Μυασθένειας (μυασθενική κρίση)
- **Χρόνιες νευρολογικές αυτοάνοσες παθήσεις**
  - Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευρίτιδα (chronic inflammatory demyelinating polyneuritis – CIDP)
  - Μυασθενικό σύνδρομο (Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome)
  - Νευρομυοτονία

# Οξεία πολυρριζονευρίτιδα (σ. Guillain-Barré)

---

- (Συχνά) μεταλοιμώδες νόσημα
- Ανιούσα χαλαρή τετραπάρεση
- Προσβολή κρανιακών συζυγιών
- Αναπνευστική ανεπάρκεια
- Προσβολή αυτόνομου νευρικού συστήματος (ανακοπή!)
  - ΕΝΥ: λευκωματο-κυτταρικός διχασμός
  - ΝΦΕ: μειωμένες ταχύτητες αγωγής, μπλοκ αγωγιμότητας
  - (ενδεχομένως): Ανίχνευση αυτοαντισωμάτων έναντι γαγγλιοσίδων ή αντισωμάτων έναντι *campylobacter jejuni*

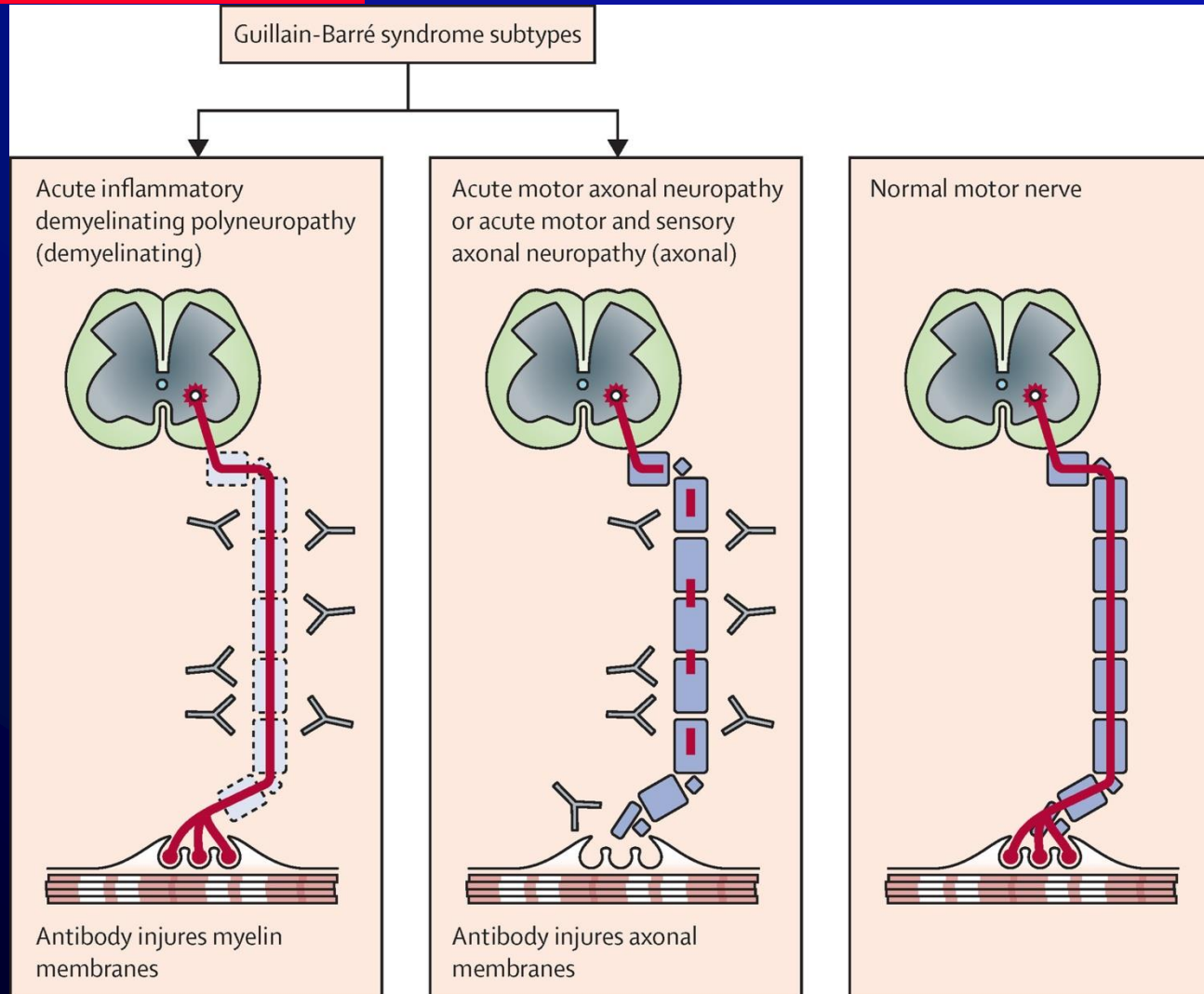


# Αυτοαντισώματα έναντι γαγγλιοσιδών: Παραλλαγές του σ. Guillain-Barré

| Subtypes/Variants  | IgG antibodies against                    |
|--|---|
| Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP) | None                                      |
| Acute motor axonal neuropathy (AMAN)                           | GM1 and GD1a                              |
| Acute motor and sensory axonal neuropathy (AMSAN)              | GM1 and GD1a                              |
| Acute motor conduction block neuropathy                        | GM1 and GD1a                              |
| Pharyngeal-cervical-brachial (PCB) variant                     | GT1a (less frequently with GQ1b and GD1a) |
| Miller Fisher syndrome (MFS)                                   | GQ1b and GT1a                             |
| Acute ataxic neuropathy (without ophthalmoplegia)              | GQ1b and GT1a                             |
| Pure sensory ataxic variant                                    | GD1b (less frequently with GQ1b and GT1a) |
| Bickerstaff brainstem encephalitis (BBE)                       | GQ1b and GT1a                             |

IgG = Immunoglobulin gamma

# Σ. Guillain-Barré

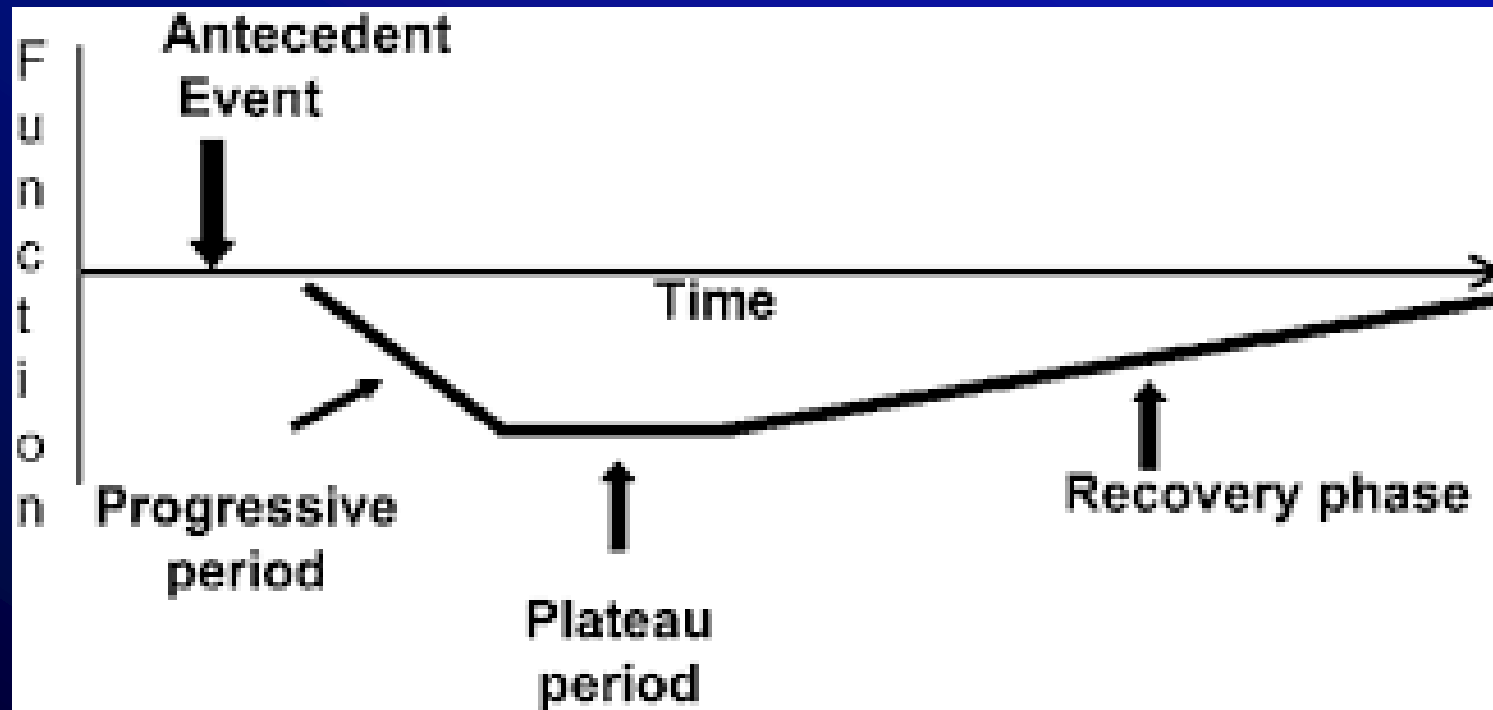


# Κλίμακα Hughes (GBS-disability score)

---

- 0 Ασυμπτωματικός
- 1 Ελάχιστα συμπτώματα, πλήρως περιπατητικός
- 2 Αυτόνομο βάδισμα > 5 μ, ανίκανος για εργασία
- 3 Βάδισμα υποβασταζόμενο, < 5 μ
- 4 Αδυναμία ορθοστασίας
- 5 Αναπνευστική ανεπάρκεια
- 6 Θάνατος

# Σ. Guillain-Barré



# Σ. Guillain-Barré: Θεραπεία

---

- Ένδειξη θεραπείας:  $\geq$  στάδιο 2 κατά Hughes (δυσχέρεια βάδισης)
- Στεροειδή: αναποτελεσματικά
- Πλασμαφαίρεση (~ 5 συνεδρίες σε παρήμερο σχήμα)
- IVIG 2g/kg BW/5 μέρες
  - Πρώιμη έναρξη θεραπείας (στις πρώτες 7 μέρες)
  - Παρόμοια αποτελέσματα των δύο θεραπειών
  - Ο συνδυασμός τους δεν βελτιώνει τα θεραπευτικά αποτελέσματα
- Ανοσοπροσρόφηση
- Μονοφασικό νόσημα: δεν χρειάζεται άλλη θεραπεία

## ACUTE INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY (GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME)

| Incidence: 1-2/100,000/yr | Indication        | Procedure | Recommendation | Category |
|---------------------------|-------------------|-----------|----------------|----------|
|                           | Primary Treatment | TPE       | Grade 1A       | I        |
|                           |                   | IA        | Grade 1B       | I        |
| # reported patients: >300 | RCT               | CT        | CS             | CR       |
| TPE                       | 21(1874)          | 0         | NA             | NA       |
| IA                        | 0                 | 1(39)     | 6(105)         | NA       |

- Σχετικά συχνό νόσημα
- Αρκετές μελέτες
- Δεν υπάρχει χρόνια νόσος !
- Εναλλακτικά: IVIG

# Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευρίτιδα - CIDP

---

- Χρόνιο (> 2 μήνες) νόσημα με εξάρσεις-υφέσεις
- Συμμετρικές χαλαρές παράσεις
- Συμμετρικές διαταραχές αισθητικότητας (πόννοι, αιμωδίες)
- ΧΩΡΙΣ προσβολή κρανιακών συζυγιών
- ΧΩΡΙΣ προσβολή αυτόνομου νευρικού συστήματος
- Παραλλαγές της νόσου
  
- Διάγνωση
  - ΕΝΥ: λευκωματο-κυτταρικός διχασμός
  - ΝΦΕ: μειωμένες ταχύτητες αγωγής, μπλοκ αγωγιμότητας

# CIDP: θεραπεία

---

- Στεροειδή (1 mg/kg BW/d για ~15 μέρες, αργή μείωση δόσης)
- Σε αποτυχία στεροειδών: **Έναρξη θεραπείας με**
  - Πλασμαφαίρεση ( ~ 5 συνεδρίες σε παρήμερο σχήμα) **ή**
  - IVIG 2g/kg BW/5 μέρες
- Θεραπεία διάρκειας:
  - Επανάληψη πλασμαφαίρεσης
  - Επανάληψη IVIG 0,4g/kg BW/εφάπαξ μία φορά το μήνα
  - Ανοσοκαταστολή (αζαθειοπρίνη κ.α.)



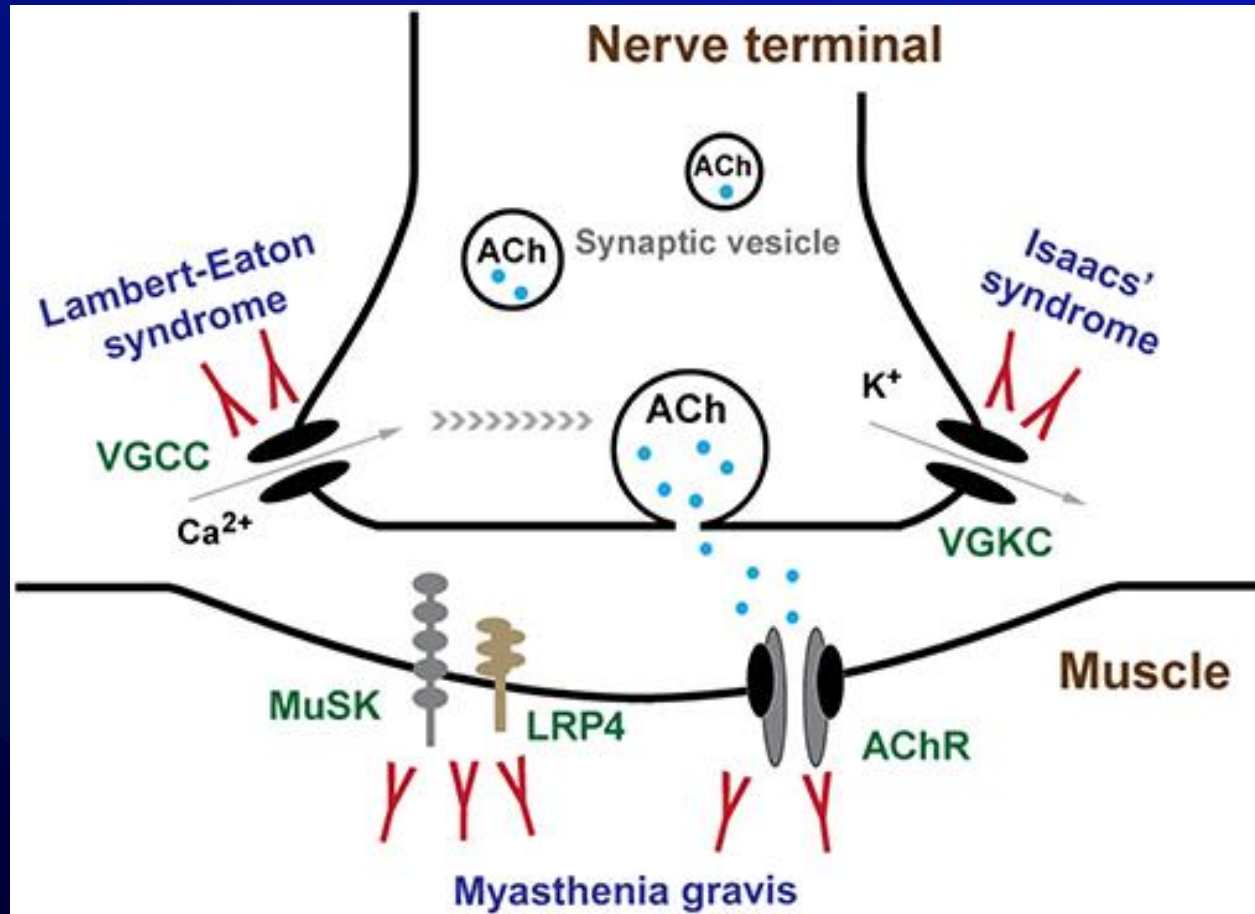
**CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING  
POLYRADICULONEUROPATHY (CIDP)**

| Prevalence: 2-3/100,000   |       | Procedure |  | Recommendation | Category |
|---------------------------|-------|-----------|--|----------------|----------|
|                           |       | TPE/IA    |  | Grade 1B       | I        |
| # reported patients: >300 | RCT   | CT        |  | CS             | CR       |
| TPE                       | 3(67) | 0         |  | 37(1056)       | NA       |
| IA                        | 2(33) | 0         |  | 1(14)          | 4(4)     |

- Σχετικά συχνό νόσημα
- Λιγότερες μελέτες
- Θεραπεία χρόνιας νόσου !
- Εναλλακτικά: IVIG, ανοσοκαταστολή

# Αυτοάνοσες παθήσεις στη νευρομυϊκή σύναψη

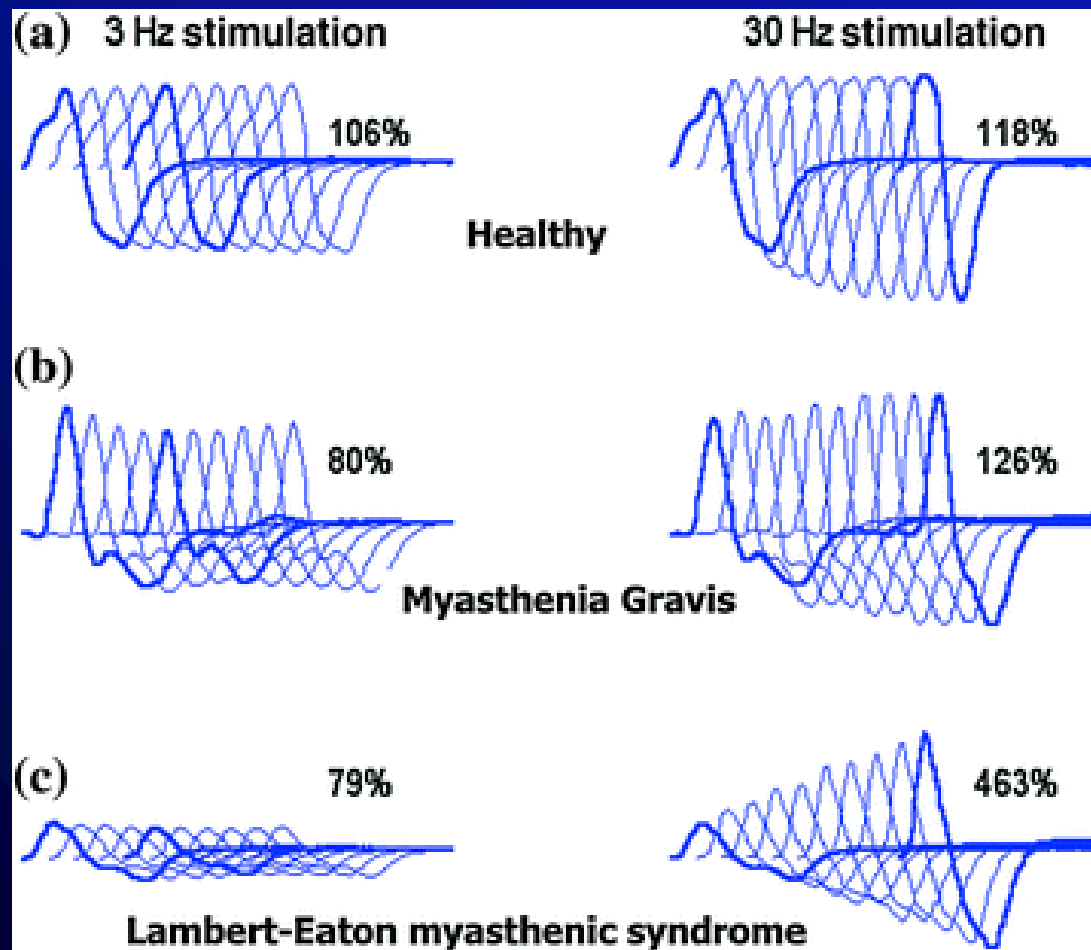
Μυασθενικό σύνδρομο



Νευρο-μυοτονία

Βαρεία μυασθένεια

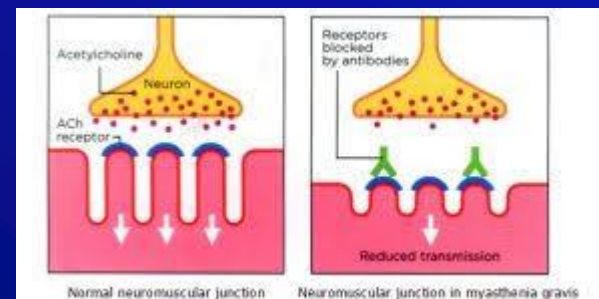
# Νευροφυσιολογικός έλεγχος



# Βαρεία μυασθένεια – μυασθενική κρίση

- Αυτοάνοσο νόσημα
- Προσβολή νευρομυϊκής σύναψης
- Αντισώματα έναντι υποδοχέων AChE, MuSK κ.α.

- Οφθαλμική μυασθένεια
- Γενικευμένη μυασθένεια



- Διακυμάνσεις μυϊκής αδυναμίας κατά τη διάρκεια ημέρας
- Εξάρσεις με κρίσιμη επιδείνωση παρέσεων και αναπνευστική ανεπάρκεια (μυασθενική κρίση)

# Βαρεία μυασθένεια: θεραπεία

---

## Βασική θεραπεία

- Ανταγωνιστές χολινεστεράσης (Mestinon®)
- Στεροειδή
- Ανοσοκαταστολή (π.χ. αζαθειοπρίνη)

## Μυασθενική κρίση

- Πλασμαφαίρεση
- Ανοσοπροσρόφηση
- IVIG 2g/kg BW/5 μέρες
- Υποστήριξη ζωτικών λειτουργιών σε ΜΕΘ

## MYASTHENIA GRAVIS

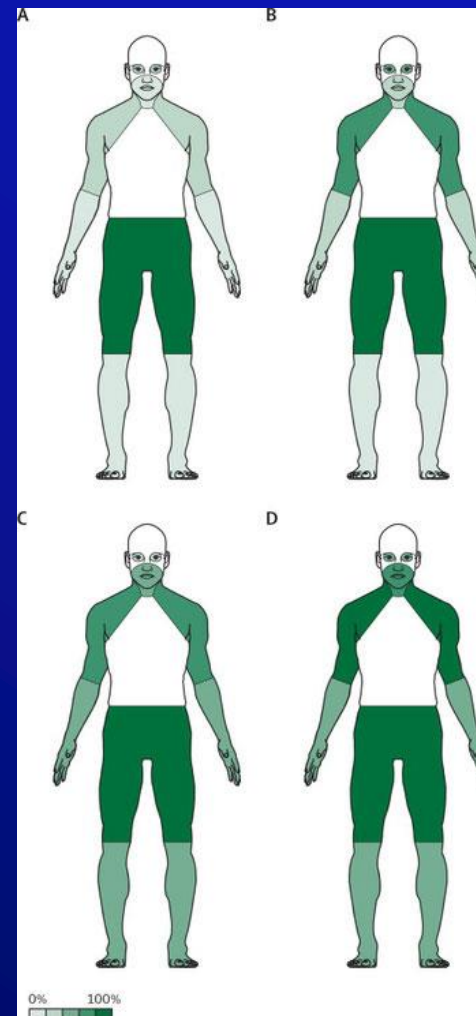
| Incidence: 3-28/million   | Indication                   | Procedure | Recommendation | Category |
|---------------------------|------------------------------|-----------|----------------|----------|
|                           | Acute, short-term treatment* | TPE/IA    | Grade 1B       | I        |
|                           | Long-term treatment          | TPE/IA    | Grade 2B       | II       |
| # reported patients: >300 | RCT                          | CT        | CS             | CR       |
| TPE                       | 10(394)                      | 11(545)   | NA             | NA       |
| IA                        | 1(19)                        | 5(131)    | 15(164)        | NA       |

\*Treatment recommendations are for moderate-severe disease including myasthenic crisis, unstable or refractory disease, unstable disease activity pre-thymectomy

- Σχετικά συχνό χρόνιο νόσημα
- Αρκετές μελέτες
- Κύρια ένδειξη θεραπειών αφαίρεσης: κρίση
- Εναλλακτικά: IVIG

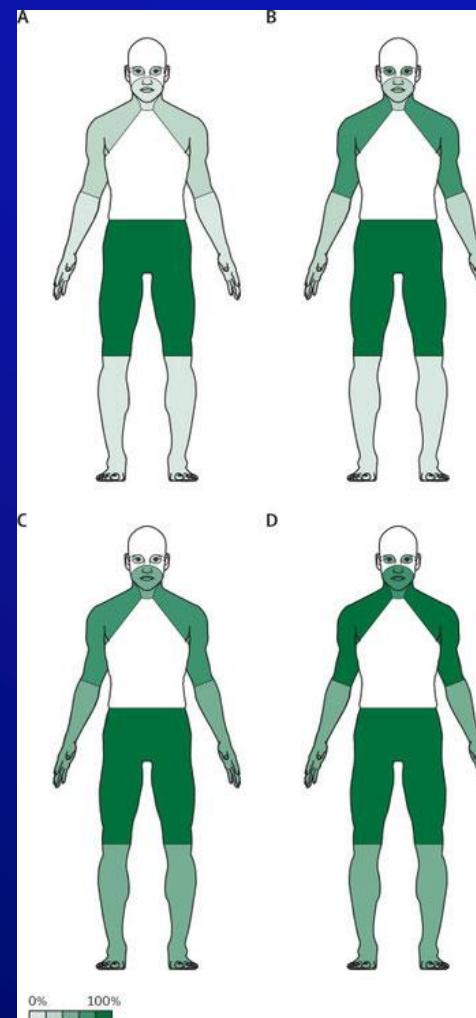
# Μυασθενικό σύνδρομο (Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome – LEMS)

- Αυτοάνοσος νόσημα (~40%)
- Παρανεοπλασματικό σύνδρομο (SCLC) - ~50%
- αντισώματα έναντι των τασο-ελεγχόμενων προσυναπτικών διαύλων  $Ca^{++}$
- Εμποδίζουν την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης
- 3,4-diaminopyridine



# Μυασθενικό σύνδρομο (Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome – LEMS)

- Κλινική εικόνα: κυρίως περιφερικές παρέςεις
- Χωρίς ιδιαίτερες διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας
- Μέγιστη αδυναμία στην αρχή της κίνησης
- Βελτίωση με τη συνέχεια της δραστηριότητας





# LEMS – πλασμαφαίρεση;

## LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME

| Incidence: <1/1,000,000   |     | Procedure | Recommendation | Category |
|---------------------------|-----|-----------|----------------|----------|
|                           |     | TPE       | Grade 2C       | II       |
| # reported patients: <100 | RCT | CT        | CS             | CR       |
|                           | 0   | 0         | 7(43)          | 5(6)     |

- Πολύ σπάνιο νόσημα
- Περιορισμένα στοιχεία για πλασμαφαίρεση (ακόμα λιγότερα για ανοσοπροσρόφηση)
- Εναλλακτικά: IVIG, ανοσοκαταστολή

# Νευρομυτονία

## VOLTAGE-GATED POTASSIUM CHANNEL (VGKC) ANTIBODY RELATED DISEASES

| Incidence: Rare           |     | Procedure | Recommendation | Category |
|---------------------------|-----|-----------|----------------|----------|
|                           |     | TPE/IA    | Grade 1B       | II       |
| # reported patients: <100 | RCT | CT        | CS             | CR       |
|                           | 0   | 1(21)     | 7(38)          | 31(34)   |

- αντισώματα έναντι των τασο-ελεγχόμενων προσυναπτικών διαύλων K<sup>+</sup>
- Εμποδίζουν την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης
- Κράμπες, μυοκυμίες, μυοκλονίες

# Θεραπευτική αφαίρεση σε νευρολογικά νοσήματα – ανοιχτά ζητήματα

---

- Μέθοδος
  - Πλασμαφαίρεση ή ανοσοπροσρόφηση ;
  - Διάρκεια θεραπείας / αριθμός συνεδριών ;
- Διαγνωστικά κενά:
  - Αποτελεσματικότητα στις πιο σπάνιες αυτοάνοσες νευρολογικές παθήσεις ;

# Πλασμαφαίρεση ή ανοσοπροσρόφηση ;

---

- Τεκμηριωμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε αυτοάνοσες παθήσεις του ΠΝΣ
- Επιλογή:
  - Κύριο κριτήριο: επιστημονικά δεδομένα
  - Εξατομικευμένη θεραπεία
    - » Χαρακτηριστικά ασθενούς
    - » Τεχνικά θέματα
  - Διαθεσιμότητα
  - Κόστος
  - Διαφορές ανάμεσα στα συστήματα υγείας

---

# Ο «νέος» ρόλος της ανοσοπροσρόφησης

Στη θεραπεία παθήσεων του  
περιφερικού νευρικού συστήματος

Διαμορφώνεται ακόμα !