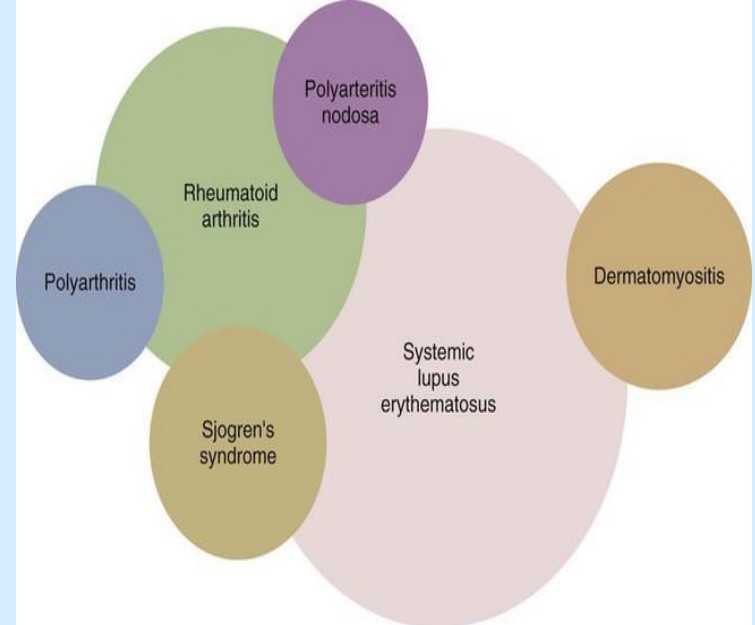




Системски автоимуни болести невролошки манифестации

Научен сор. др. Николина Тановска
предавања за специјализанти невролози
април, 2020

Болестите на сврзно текиво-connective tissue disorders (CTD) се група на автоимуни, мултисистемски, хронични инфламаторни заболувања предизвикани од антитела или Т-кл. одговор насочен кон сопствените антигени кои доведуваат кон оштетување на ткивата и органите.¹

Заедничко влијание на генетската предиспозиција на имунолошкиот систем/одговор и факторите од околината кулминираат со нивна манифестација.¹

Невролошки и психијатриски симптоми.

Описот, инциденцата и преваленцата на невролошките манифестации за секој автоимун синдром варира значително заради недостаток на консензус за критериуми во врска со дијагнозата, каузалноста и терапијата, и тешкотии при утврдување дали невролошка манифестација е примарен настан кое коегзистира со основната болест или секундарно заради системски автоимунитет.

Манифестациите на централниот нервен систем (ЦНС) можат да се припишат на различни механизми:

- исхемична васкулопатија,
- чист воспалителен васкулитис,
- од цитокини медирано дифузно воспаление,
- цитотоксичност со посредство на Т-клетки,
- антинеуронални автоантитела и
- инвазија на ЦНС од мас-лезии.

Симптоми:

- дифузни
- фокални

LUPUS

- condition characterized by chronic inflammation of body tissues caused by autoimmune disease
- abnormal antibodies produced in blood → target tissues within own body rather than foreign infectious agents
- antibodies & accompanying cells of inflammation can involve tissues anywhere in the body → has potential to affect a variety of areas of the body

Антинуклеарните антитела-**ANA** први се јавуваат, потоа **antiDNA** , а кај некои непосредно пред дијагнозата на болеста, **antiSm** и **antiRNP** антителата се јавуваат непосредно пред дијагнозата, укажувајќи на врвот на автоимуната состојба, која веќе се презентира со напредната, манифестна болест.

Systemic Lupus Erythematosus (Malar Rash)



The first criterion of SLE is a malar rash, also called butterfly rash, characterized by an erythema over the cheeks and nasal bridge (but sparing the nasolabial folds). It lasts from days to weeks and is occasionally painful or pruritic.

Common Lupus Symptoms

Symptoms of SLE may vary widely between individuals.

Brain: Persistent and unusual headaches, memory loss, or confusion

Eyes: Dry or puffy eyes, an increasing sensitivity to

Mouth and Nose: Sores inside the mouth and/or nose

Lungs/Heart: Shortness of breath and/or pain in the chest.

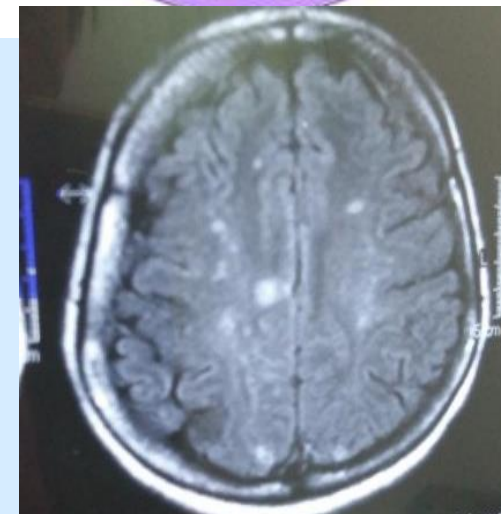
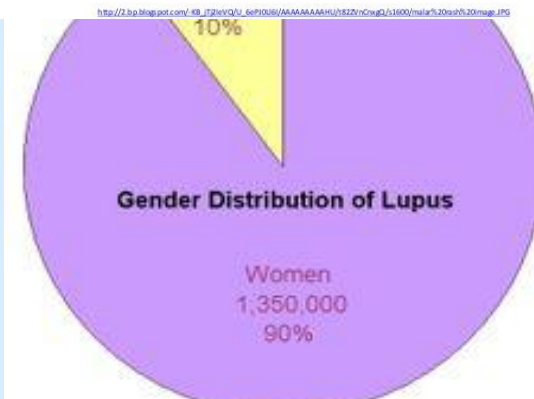
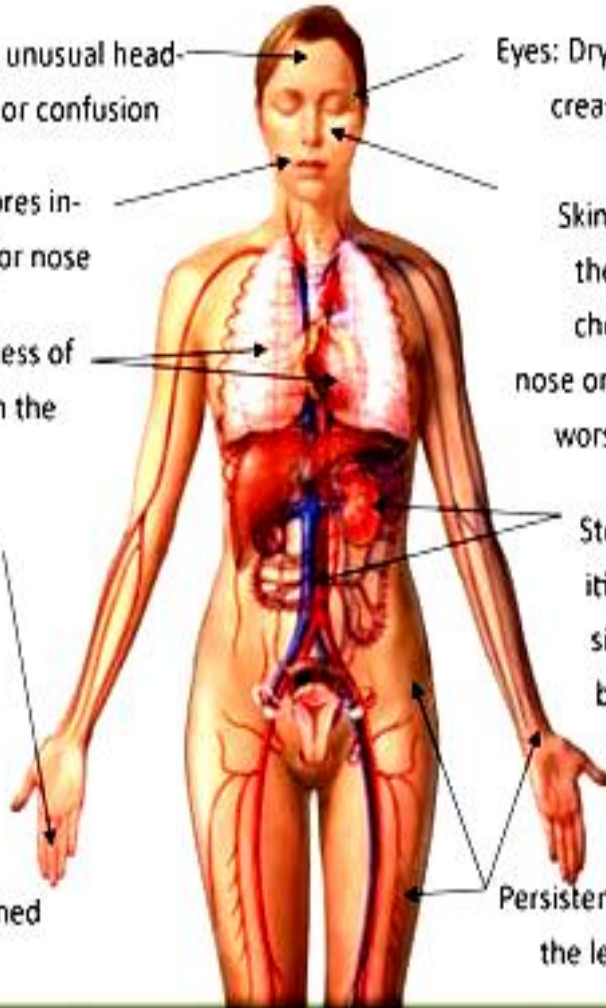
Fingers, toes, or the tip of the nose may turn white or blue with exposure to cold or during stressful situations.

Fatigue and unexplained fevers.

Skin: A "butterfly" rash on the face usually over the cheeks and bridge of the nose or other rashes that can worsen with sun exposure

Stomach: Nausea, vomiting, recurring and persistent abdominal pain, bladder infections, and blood in urine

Persistent pain and swelling of the legs, joints, and/or feet



Neuropsychiatric SLE

Central nervous system

- Aseptic meningitis
- Cerebrovascular disease
- Demyelinating syndrome
- Headache (migraine, benign intracranial pressure)
- Movement disorder (chorea)
- Myelopathy
- **Seizure disorder**
- Acute confusional state
- Anxiety disorder
- Cognitive dysfunction
- Mood disorder
- **Psychosis**

Peripheral nervous system

- Guillain - Barre' syndrome
- Autonomic disorder
- Mononeuropathy, single/multi plex
- Myasthenia Gravis
- Neuropathy, cranial
- Plexopathy
- Polyneuropathy

The American College of Rheumatology
Nomenclature and case definitions for
Neuropsychiatric lupus syndromes .
Arthritis & Rheumatism 1999

Systemic Lupus Erythematosus (the European League Against Rheumatism (EULAR) released recommendations for the treatment of SLE)

- In patients without major organ manifestations, glucocorticoids and antimalarial agents may be beneficial.
- NSAIDs may be used for short periods in patients at low risk for complications from these drugs.
- Consider immunosuppressive agents (e.g., azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate) in refractory cases or when steroid doses cannot be reduced to levels for long-term use.

Лекување

Systemic Lupus Erythematosus (Medications)

- Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): belimumab, rituximab, IV immune globulin.
- Nonbiologic DMARDs: cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, mycophenolate, cyclosporine.
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): e.g., ibuprofen, naproxen, diclofenac.
- Corticosteroids: e.g., methylprednisolone, prednisone
- Antimalarials: e.g., hydroxychloroquine.

Rheumatoid Arthritis

- Systemic autoimmune disorder that causes the immune system to attack the synovial joints
 - causes inflammation and destruction of cartilage and bone
- can also damage some organs
- diagnosed with blood tests and X-rays
- Symptoms are pain, stiffness in the morning, and fatigue
- Goal treatment: relieve pain and inflammation, slow down or prevent destruction of joints and restore the use and function of areas that already have been damaged.

SE, CRP, RF, *anti CCP*

Neuropsychiatric Manifestations of Rheumatoid Arthritis¹

Brain-Related

- Brain (incidence unknown)
- Psychiatric symptoms
 - Depression
 - Anxiety
- Autoimmune autonomic ganglionopathy
- Cognitive dysfunction
- Headaches
- Meningoencephalitis
- Focal neurological deficits/stroke-like episodes
- Seizures
- Normal pressure hydrocephalus
- Cranial nerve involvement

Spinal

- Atlantoaxial subluxation
- Subaxial subluxation
- Cranial settling/basilar impression/superior migration of the odontoid
- Spinal infection
- Degenerative changes and fractures
- Myelitis

Peripheral Nervous System

- **Peripheral nervous system involvement**
- **Compressive neuropathies**
 - Carpal, cubital, or tarsal tunnel syndrome
 - Posterior interosseous nerve palsy
 - Morton neuroma
- **Noncompressive neuropathies**
 - Mononeuritis multiplex
 - Distal symmetric sensory neuropathy/sensorimotor neuropathy
 - **Demyelinating peripheral neuropathy**
- Autoimmune autonomic ganglionopathy

Инфламаторни артрити: Rheumatoid arthritis (RA)



Инфламација, и поретко васкулитис, кои предизвикуваат

- исхемични или хеморагични инсулти,
- реуматоиден лептоменингит или пахименингит, и
- формации на реуматични нодули/чворови, заради што може да предизвика нормотензивен хидроцефалус.¹⁻⁶

Предизвикуваат манифестации зависно од степенот на засегнатост на мозочните структури:⁸⁷

- главоболки,
- напади,
- сензорни и моторни потешкотии симптоми,
- когнитивна дифункција,
- акутна конфузност, и
- емоционални нарушувања,

❖ имуносупресијата со високи дози на стероиди може да биде недоволна и се препорачува комбинација со други лекови, посебно со cyclophosphamide (Endoxan, Cytoxan).^{8,9}

Биолошки агенси-несакани ефекти:

anti TNF -Infliximab-компликација пахименингит

Rituximab- терапија за пахименингит

Methotrexat (MTX)-реуматоидна нодулоза на менинги

1. Agildere AM, Tutar NU, Yucel E, Coskun M, Benli S, Aydin P. Br J Radiol 1999;72:404–407 2. Catananti C, Mastropaolo S, Calabrese C, Silveri MC, Onder G. Clin Exp Res 2010;22:189–191 3. Ikeda K, Takazawa T, Ito H, et al. Intern Med 2010;49:1911–1916 4. Inan AS, Masatlioglu S, Ozyurek SC, Engin D, Erdem I. Rheumatol Int 2011;31:1383–1385 5. Mrabet D, Meddeb N, Ajlani H, Sahli H, Sellami S. Joint Bone Spine 2007;74:201–204 6. Schmid L, Muller M, Treumann T, et al. Arthritis Rheum 2009;60:1632–1634. 7. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Rheumatol 2012;31:1–12 8. Starosta MA, Brandwein SR. Neurology 2007;68:1079–1080. 9. Yucel AE, Kart H, Aydin P, et al. Clin Rheumatol 2001;20:136–139

Medulla spinalis кај RA е воглавно афектирана од надворешна компресија, атлантооксијална или субаксијална сублуксација,¹
поретко од реуматоидни нодули или епидурална липоматоза.^{2,3}

серонегативни инфламаторни артрити-псоријатичен артрит или анкилозирачки спондилоартрит (AS):

атлантооксијална сублуксација или
компресија на мед. спиналис можна на повеќе нивоа, со сензорни или моторни нарушувања

хируршки третман-декомпресија
Methylprednisolon -редукција на инфламација

спорадични известувања за имуносупресија со други имуносупресиви

Периферни невропатии се презентирани кај 20-60% ?? (преценето?)

Невропатиите можат да бидат:

компресивни, предизвикувајќи carpal tunnel syndrom (CTS), папеза на n. interosseus posterior, и синдром на кубитален канал-cubital tunnel syndrome^{1,2}, или

не-компресивни-кај повеќе од 20% од пациентите со RA и се презентираат како mononeuritis multiplex (најверојтно заради васкулитис), дистална сензорна или сензомоторна аксонска невропатија^{1,3}, или сензорна невропатија на малите влакна.

Лекувањето на компресивните невропатии: модификација на физичките активности, имобилизација, локални стероидни апликации, и хируршки третман.²

Mononeuritis multiplex се лекува како васкулит : високи дози на и.в. methylprednisolon и cyclophosphamide.⁴

anti TNF агенсите (Infliximab)-невропатии како компликација на третман; ефикасност во мали, не-контролирани студии или прикази на случаи: tocilizumab, anakinra, abatacept, IVIG, и ПФ.⁵⁻⁸

1. Cikes N. Clin Neurol Neurosurg 2006;108:311–317. 2. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Clin Rheumatol 2012;31:1–12. 3. Sofat N, Malik O, Higgins CS.. QJM 2006;99:69—79. 4. Scott DG, Bacon PA. Am J Med 1984;76:377–384. 5. Iijima T, Suwabe T, Sumida K, et al. Mod Rheumatol 2015;25:138–142. 6. FujiiW, Kohno M, Ishino H, et al. Mod Rheumatol 2012;22: 630–634. 7. Katz-Agranov N, Khattri S, Zandman-Goddard G. Autoimmun Rev 2015 8. Makol A,Matteson EL,Warrington KJ. Curr Opin Rheumatol 2015;27:63–70

Sjögren-ов синдром

ЦНС засегање е ретка манифестација на примарен Sjögren-ов синдром (pSS),⁸⁰ заради васкулопатија со дисфункционален ендотел, предизвикувајќи мали инфаркти, микроинфаркти или микроанеуризми.^{1,2}

Трансверзален миелит^{1,3,4}, кај мал процент може да биде придружен со лезии во мозокот слични на МС или со оптички неврит, така да може да биде проблем разграничување од примарна демиелинизирачка болест како МС или НМО.^{5,6}

Лекување (слично како и кај СЛЕ со централни манифестации): имunosupresиви (високи орални дози или и.в. пулсни дози стероиди, cyclophosphamide, azathioprine, mofetil mycophenolate) и можни IVIG и rituximab.^{6,7-10}

Sjögren syndrome
(Raynaud's Phenomenon)



Sjögren syndrome
(Dry Eyes)

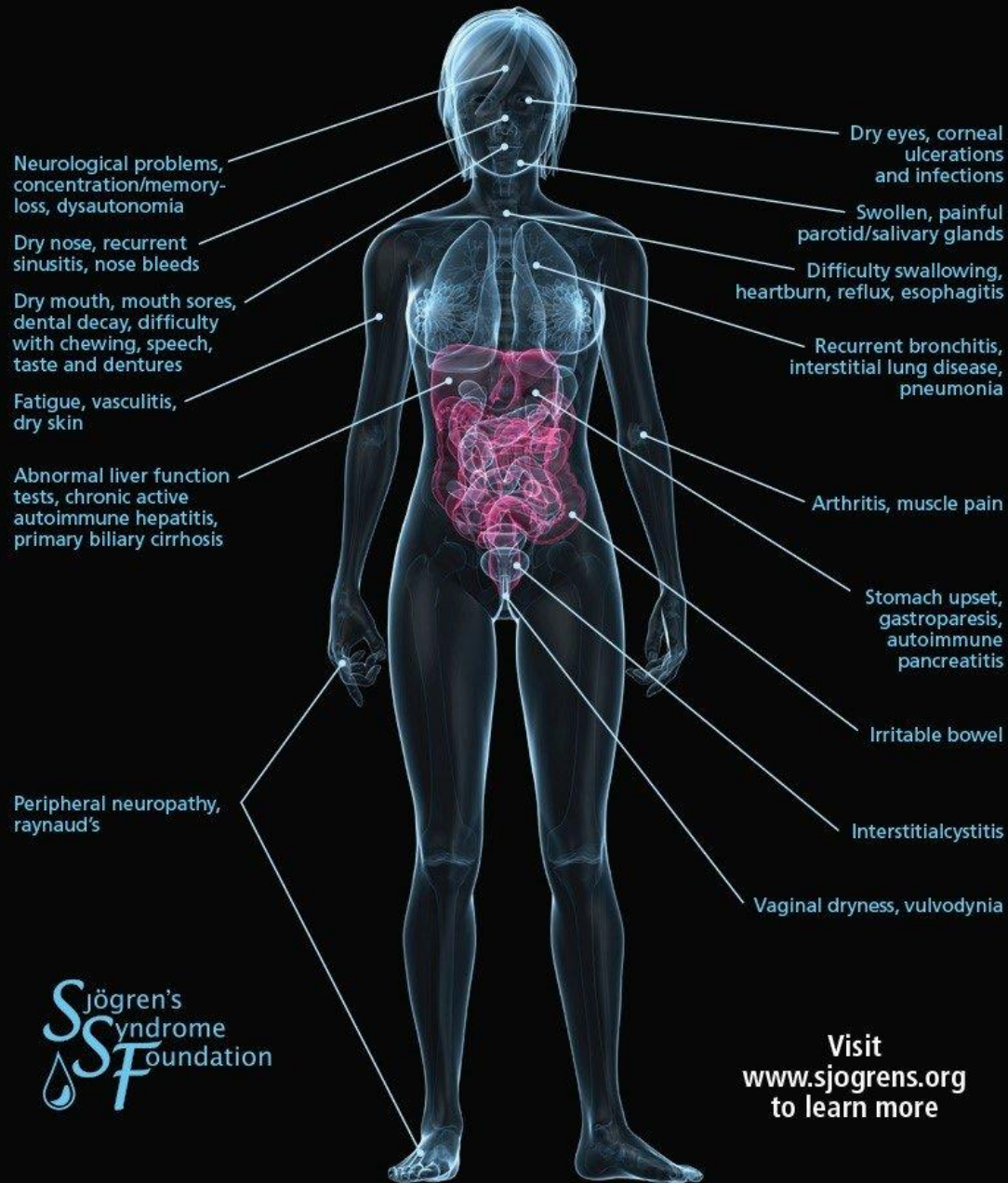


Sjögren syndrome
(Dry Mouth)



1. Cikes N. Clin Neurol Neurosurg 2006;108:311–317. 2. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, et al. PLoS One 2014;9:e84605. 3. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Medicine (Baltimore) 2004;83:280–291. 4. Teixeira F, Moreira I, Silva AM, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Acta Reumatol Port 2013;38:29–36. 5. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Arch Neurol 2008;65:78–83. 6. Massara A, Bonazza S, Castellino G, et al. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1540–1549. 7. Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, et al. QJM 2012;105:433–443. 8. Mekinian A, Ravaud P, Larroche C, et al. Clin Exp Rheumatol 2012;30:208–212. 9. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. JAMA 2010;304:452–460. 10. Wu JJ, Carsons SE. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2014;26:101–109.

Ways Sjögren's Can Affect the Body



anti-Ro (SS-A) at +-
anti-La (SS-B) at ++
RF
ANA

Периферните невропатии кај рSS, со варијабилна преваленца помеѓу студиите (од 2% до 60%).^{1,2,3}

Според повеќето студии :

- симетричната аксонска или сензомоторната полиневропатија е најзастапена (34%), невропатија на мали влакна-најзастапена сензорна (сè повеќе мислења за имунолошка етиологија), до 20%, carbamazepin, gabapentin, и pregabalin (ниво на доказ 1A), трициклични антидепресиви може да ги влошат сèска симптомите!!!⁴

- кранијалните невропатии (19,5%)- тригеминална невралгија

- мултипли мононевропатии (8,5%), од васкулитично потекло (cyclophosphamide, mofetil mycophenolate)

не-васкулитично потекло-симптоматска терапија

- ганглионопатии (<5%) - сензорна атаксична невропатија, со нарушен длабок сензибилитет, проприцептивен, кинестетички, со тешка сензорна атаксија со псудоатетотички движења на рацете заради засегнатост на големите ганглиски неврони,⁵

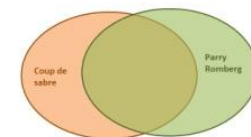
мали серии за успешно лекување со IVIG (ниво на доказ 3D)⁹³, rituximab, infliximab, и interferon (INF)-α (ниво на доказ 3D).⁶⁻⁹,и,

- CIDP -демиелинизирачка(1,3%)^{10,11,3} , кортикостероиди, IVIG, PF

1. Teixeira F, Moreira I, Silva AM, et al. Acta Reumatol Port 2013;38:29–36. 2. Jamilloux Y, Magy L, Hurtevent JF, et al. Eur J Intern Med 2014;25:177–181 3. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. J Neurol neurosurgery Psychiatr 2011;82:798–802. 4. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pain Res Manag 2014;19:328–335. 5. Kuntzer T, Antoine JC, Steck AJ. Muscle Nerve 2004;30:255–268. 6. Caroyer JM, Manto MU, Steinfeld SD. Neurology 2002;59:1113–1114. 7. Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. European Neurol 2001;45:270–274 8. Imrich R, Vernino S, Eldadah BA, Holmes C, Goldstein DS. Clin Auton Res 2009;19:259–262 9. Yamada S, Mori K, Matsuo K, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:576–578. 10. Birnbaum J. Neurologist 2010;16:287–297. 11. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Medicine (Baltimore) 2004;83:280–291

Scleroderma

Coup de sabre en Parry Romberg



Kindemneurologie.de

Мозочното засегање кај болните со склеродерма е опишано во посложената “coup de sabre“ (линеарна склеродерма на фронтален и фронтопариетален скалп) варијанта со Parry Romberg-ов синдром (или хемифацијална атрофија), со епилептични напади, когнитивна дисфункција, главоболка, миокимија, дистонија, и ЦНС васкулитис .

Мозочните лезии може да бидат: фокални субкортикални калцификации, менингокортикални алтерации, лезии на белата маса, и атрофија на сивата маса.^{1,2} Прецизните механизми кои ги создаваат овие лезии, автоимуни или васкуларни сè уште се нејасни.

Ретко засегање на мед. спиналис при ектопична калциноза.³

Лекување-индивидуална евалуација, за секој болен посебно (ниво на доказ 3D)⁴ со:

кортикостероиди,
cyclophosphamide,
azathioprine,
mofetil mycophenolate, и
IVIg.



Figures 1 and 2. Atrophic, linear, and depressed plaque lesion on the frontal re-

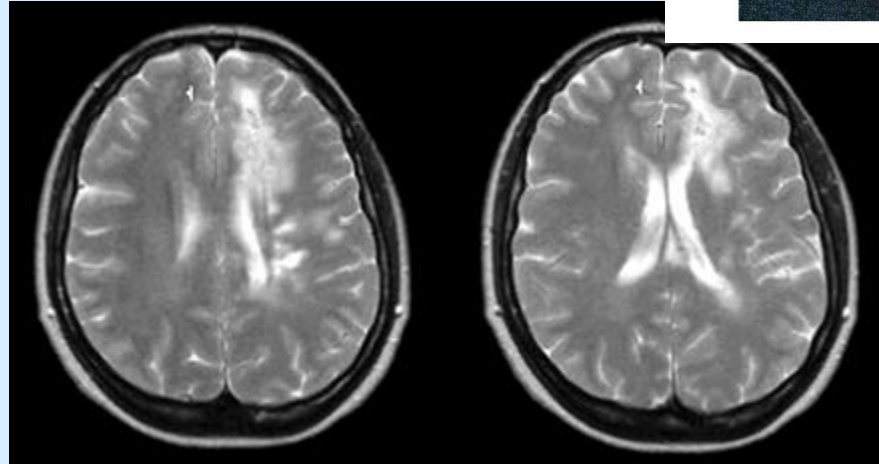
1. Sofat N, Malik O, Higgins CS. QJM 2006;99:69—79. 2. Canas CA, Orozco JL, Paredes AC, Bonilla-Abadia F. Case Rep Med 2012;2012:691314. 3. Lima IV, Galrao LA, Maia TS, Santiago MB. Clin Exp Rheumatol 2005;23:704–706. 4. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Semin Arthritis Rheum 2013;43:335–347

“coup de sabre” (линеарна склеродерма на фронтален и фронтопариетален скалп)



Scl-70 antibody- anti-topoisomerase
ANA

Scleroderma
(Sclerodactyly)



Initial magnetic resonance imaging examination. Axial T2 weighted images showing multiple lesions of high signal predominantly over the left frontoparietal regions involving the white matter. There are some small hyperintensive subcortical foci over right frontal lobe (arrowheads).



Parry Romberg –ов синдром

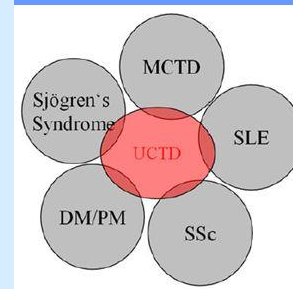
Mixed Connective Tissue Disease

(Manifestation)

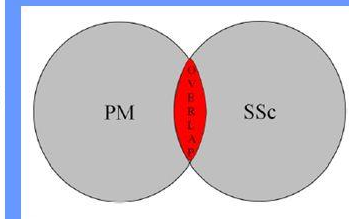
- MCTD combines features of scleroderma, myositis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, dermatomyositis, Raynaud's phenomenon, etc. and is thus considered an overlap syndrome.
- In the beginning stages, patients who have MCTD have symptoms similar to those of patients with other connective tissue disorders, including fatigue, muscle pain with no apparent cause, joint fever, Raynaud phenomenon, severe polymyositis, intense arthritis, aseptic meningitis, gangrene, abdominal pain, neuropathy, hearing loss

http://my.clevelandclinic.org/health/diseases_cond

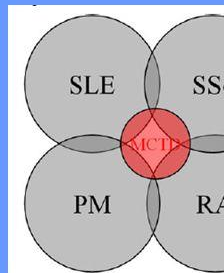
UCTD vs Overlap vs MCTD



Undifferentiated Connective Tissue Disease



Polymyositis-Scleroderma Overlap



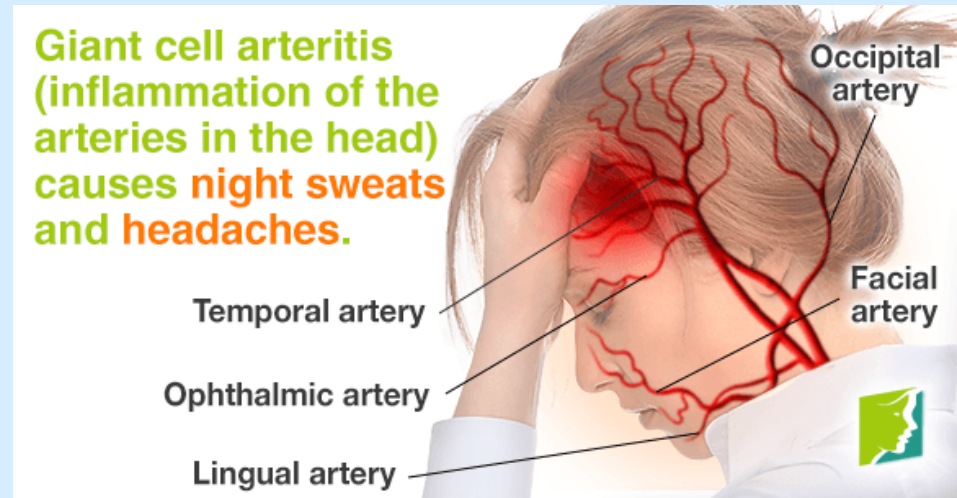
Mixed Connective Tissue Disease

Васкулитиси

Системските васкулитиси чинат широк спектар на болести¹, кои засегаат различни типови на крвни садови, невролошко засегање е честа манифестација.²

Засегањето на ПНС кај системските васкулитиси е предизвикано од исхемична оклузија на vasa nervorum.³

Засегањето на ЦНС има различни клинички манифестации, и може да биде во склоп на чист васкулитис, формации на грануломи, или исхемично оштетување заради оклузија на екстракранијалните крвни садови.³



Giant Cell Arteritis (GCA)

најчест од примарните васкулитиси, над 50год. возраст.³

Афектирани сите гранки на a. carotis externa: a. temporalis superficialis, a. occipitalis, a. facialis, a. lingualis и интраорбиталните гранки (инфраорбитална, гранка од a. maxillaris).⁴

Главоболките и визуелните нарушувања се најчести невролошки манифестации.

Биопсија на a. temporalis superficialis е златен стандард за дијагноза на GCA. Хистолошки наод за васкулитис, доминира мононуклеарна клеточна инфилтрација или грануломатозна инфламација, и често повеќејадрени гигантски клетки.¹

Symptoms/causes	Presence (%)
<i>Symptoms</i>	
1. Amaurosis fugax	30.6
2. Visual loss	96.9
3. Diplopia	5.9
4. Eye pain	8.2
<i>Causes</i>	
1. Anterior ischemic optic neuropathy	81.1
2. Central retinal artery occlusion	14.1
3. Cilioretinal artery occlusion	21.8
4. Posterior ischemic optic neuropathy	7.1

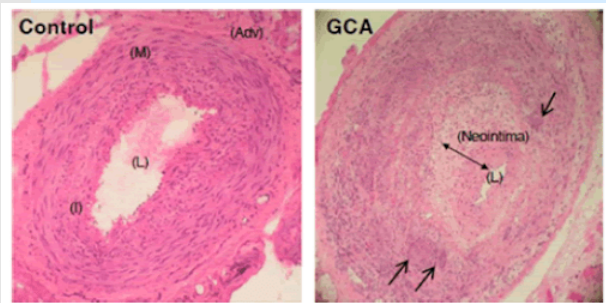


Figure 1: Normal temporal artery biopsy (left) as opposed to a temporal artery biopsy from a patient with giant-cell arteritis (right) disclosing typical transmural mononuclear cell infiltration, internal elastic lamina breakdown and intimal hyperplasia. Double head arrow remarks the thickened intima and single head arrows indicate the presence of giant-cells. Haematoxylin-eosin staining. L: lumen; I: intima; M: media; Adv: adventitia.

British Society for Rheumatology (BSR), British Health Professionals in Rheumatology (BSR and BHPR), EULAR опции за индукциона и терапија на одржување.^{2,3}

- Иницијалната терапија: високи орални дози на кортикостероиди со постепена редукција во тек на месеци (ниво на доказ 3C).
- При тешки очни или мозочни засегања, лекувањето се започнува со пулсни дози на стероиди (500mg-1gr/ден во тек на 3 дена).⁴
- Лекувањето со орални КС обично се одржува во тек на 2-3 години.
- tocilizumab

1. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. Arthritis Rheum 1990;33:1122–1128. 2. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, et al. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1594–1597 3. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:318–323 4. Lima IV, Galrao LA, Maia TS, Santiago MB. Clin Exp Rheumatol 2005;23:704–706

Takayasu Arteritis

Афектирана аортата и нејзините гранки, предизвикува невролошки симптоми (60-80% кај повеќето серии):¹

главоболки, вртоглавици, амауроza, диплопии, инсулти, и транзиторни исхемични атаки. Исхемична миелопатија и засегање на кранијалните нерви се ретки компликации.^{2,3}

Се лекува слично на GCA, со високи орални дози на KC (1mg/kg/ден), следено од бавно намалување со steroid-sparing лекови, како MTX, AZA, cyclophosphamide (ниво на доказ 3C)⁴, ветувачки резултати со лекување со anti TNF агенсите, но недостасуваат рандомизирани студии.^{5,6} Некои од студиите ги предлагаат tocilizumab и rituximab како ефикасни агенци.^{7,8}

1. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Ann Intern Med 1994;120:919–929. 2. Gupta R, Kumar S. J Assoc Phys India 1989;37:537–539. 3. Nair KR, Bhaskaran R, Retnakumari S, Madhusoodana M. J Assoc Phys India 1985;33:735–736. 4. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:318–323. 5. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Arthritis Rheum 2004;50:2296–2304. 6. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, et al. Ann Rheum Dis 2008;67:1567–1569. 7. Ernst D, Greer M, Stoll M, et al. Case Rep Rheumatol 2012;2012:406963. 8. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, et al. Arthritis Res 2012;64:1720–1729

ANCA васкулитис

ANCA васкулитисите со позитивни антинеутрофилни цитоплазматски антитела, ги вклучуваат грануломатозниот полиангитис (GPA), микроскопски ангитис и Churg-Strauss - овиот синдром.

- ЦНС е засегнат кај 10%, со грануломатозни или васкулитични
 - засегања, со клинички манифестации на пахименингитис, исхемични,
 - хеморагични лезии и дифункција на хипофизата.¹
 - ПНС, т.е. периферните невропатии се честа манифестација на ANCA позитивните васкулитиси кои се презентирани кај 7-58% од пациентите со GPA и микроскопски полиангитис и 10-80% на пациенти со CSS (Churg-Strauss - ов синдром).^{2,3}
- Главните форми на ПНС се mononeuritis multiplex, дистална симетрична или асиметрична полиневропатија, кранијална невропатија^{4,1}.



EULAR, BSR, BHPR - препораки:

Индукционата терапија: стероиди во високи дози и cyclophosphamide (ниво на доказ 1A)^{5,6}
rituximab (ниво на доказ 1A и 1B),⁶ RAVE студија (ниво на доказ 1A)⁷

Терапијата на одржување: ниски дози на орални стероиди, и имunosupresivi како AZA (ниво на доказ 1A), leflunomid (ниво на доказ 1B), MTX (ниво на доказ 1B) и mofetil mycophenolate (ниво на доказ 1C).^{8,1}

rituximab може да се користи како терапија на одржување но нивото на доказ е ниско (3 C).

1. De Luna G, Terrier B, Kaminsky P, et al. Rheumatology (Oxford) 2015;54:424–432 2. Rossi CM, Di Comite G. J Neurol Sci 2009;285:13–21. 3. Suppiah R, Hadden RD, Batra R, et al. Rheumatology (Oxford) 2011;50: 2214–2222. 4. Sofat N, Malik O, Higgins CS. QJM 2006;99:69—79. 5. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:310–317. 6. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. Rheumatology (Oxford) 2014;53:2306–2309. 7. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. N Engl J Med 2010;363:221–232 8. Mencacci NE, Bersano A, Cinnante CM, et al. J Neurol Sci 2011;301:107–111

Behçet syndrome



Relapsing uveitis



Recurring genital ulcers



Recurring oral ulcers

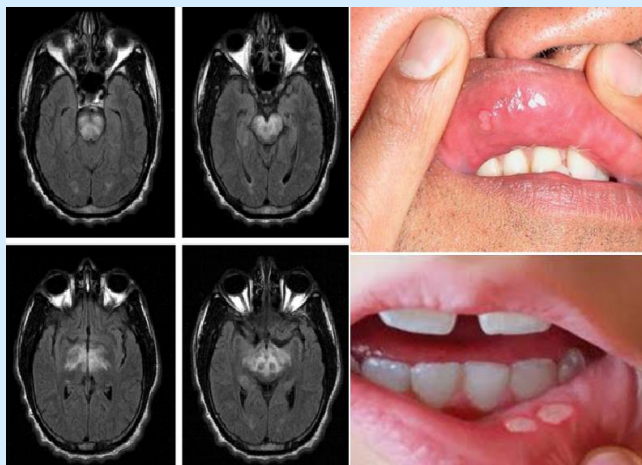


Behcet-ова болест (BD)

Кај “неуро-BD” засегнатоста на ЦНС може да биде паренхимално, и васкуларно¹

Кај паренхимската форма, главно се манифестира со менингоенцефалит, кој се одликува со инфламаторни инфилтрати во мозокот и неуронално оштетување.

- Трансверзални миелити се можни како ретка, но можна манифестација на паренхимски неуро-BD (10% од вкупно неуро-BD),
- Васкуларните компликации кај непаренхимскиот неуро-BD (16-20% од вкупните случаи), ги зафаќаат големите вени предизвикувајќи централна венска тромбоза (80%).



Кај поголемиот број на случаи, системските особини, карактеристики, манифестации на болеста претходат на појавата на невролошките манифестации, кои се јавуваат неколку години подоцна.^{2,3}

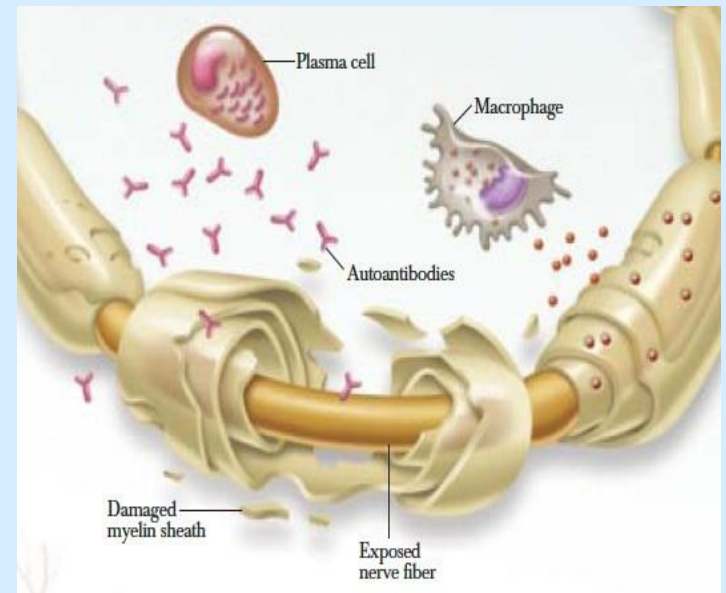
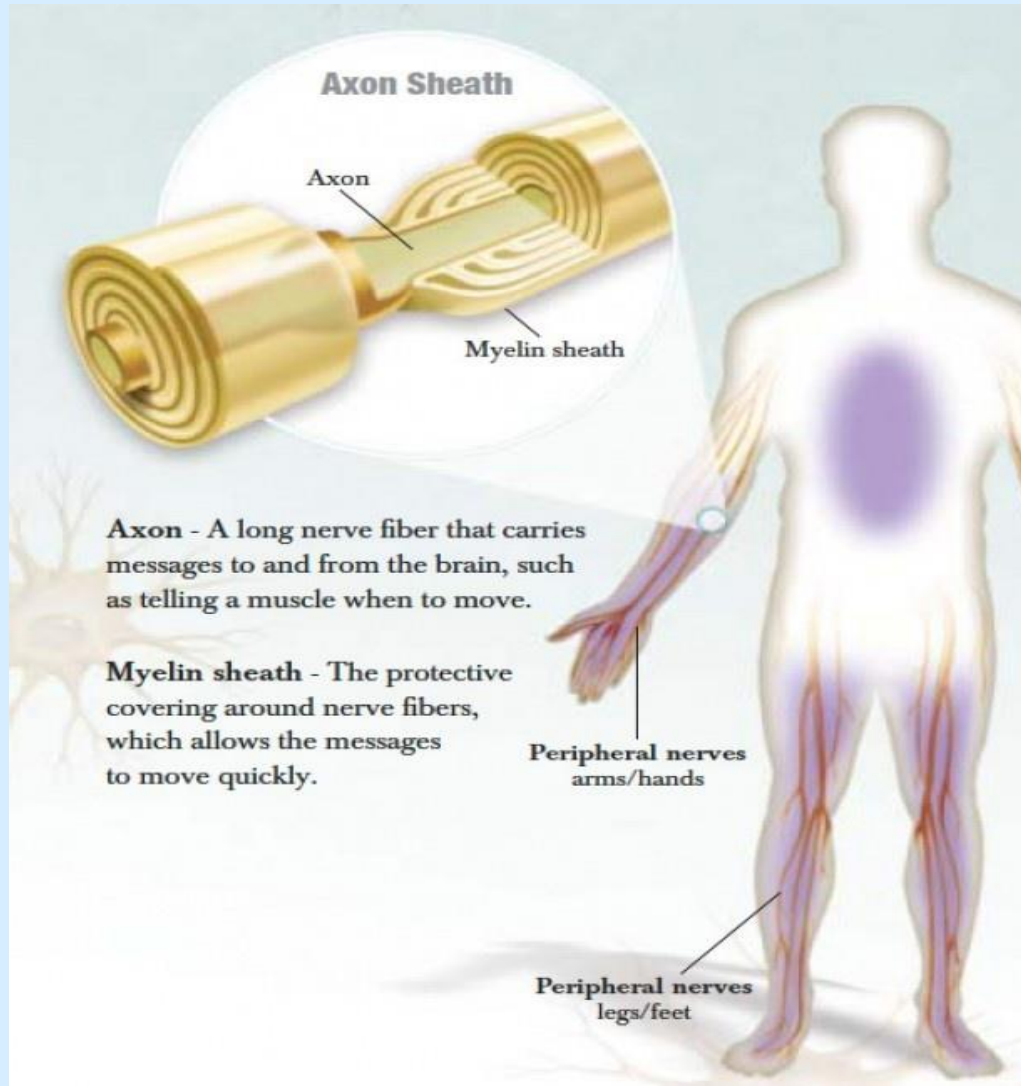
Засегање на ПНС е ретко: сензорна, сензомоторна аксонска полиневропатија, mononeuritis multiplex, акутна инфламаторна демиелинизирачка полиневропатија, изолирани кранијални невропатии, дисфункција на ВНС, и субклинички кондуктивни абнормалности.^{1, 2-4} Миозит, исто така, е екстремно редок.⁵

Лекување:

и.в. пулсни дози на кортикостероиди + и.в. cyclophosphamide (750mg-1gr/4 недели), AZA, и МТХ.⁶⁻⁹ IFN- α , anti TNF-infliximab, adalimumab и etanercept, успешно се применети¹⁰⁻¹⁴, комбнација на anti TNF агенси со конвенционална имуносупресија може да биде поефикасна.¹⁴ (ниво на доказ 3 C и 3D)¹⁵ tocilizumab и anakinra

1. Kidd D.Curr Neurol Neurosci Rep 2012;12:675–679 2. Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, et al. Neurologist 2007;13: 225–230. 3. Takeuchi A, Kodama M, Takatsu M, et al. Clin Rheumatol 1989;8: 375–380. 4. Shugaiv E, Kiyat-Atamer A, Tuzun E, et al. Clin Exp Rheumatol 2013;31:88–89. 5. Al-Araji A, Kidd DP. Lancet Neurol 2009;8:192–204. 6. Ait Ben Haddou EH, Imounan F, RegraguiW, et al. Rev Neurol (Paris) 2012;168:344–349 7. Caso F, Costa L, Rigante D, et al. Mediators of inflammation 2014;2014:107421. 8. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Ann Rheum Dis 2008;67: 1656–1662 9. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1528–1534. 10. Abalos-Medina GM, Sanchez-Cano D, Ruiz-Villaverde G, et al. Int J Rheum Dis 2009;12:264–266 11. Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. Clin Neurol Neurosurg 2007;109:279–281 12. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Neurol Sci 2008;272:99–105 13. Pipitone N, Olivieri I, Padula A, et al. Arthritis Rheum 2008;59:285–290. 14. Borhani Haghighi A, Safari A, et al. Clin Rheumatol 2011;30: 1007–1012. 15. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Ann Rheum Dis 2008;67:1656–1662.

Rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and vasculitis, may cause various disorders of the peripheral nervous system.

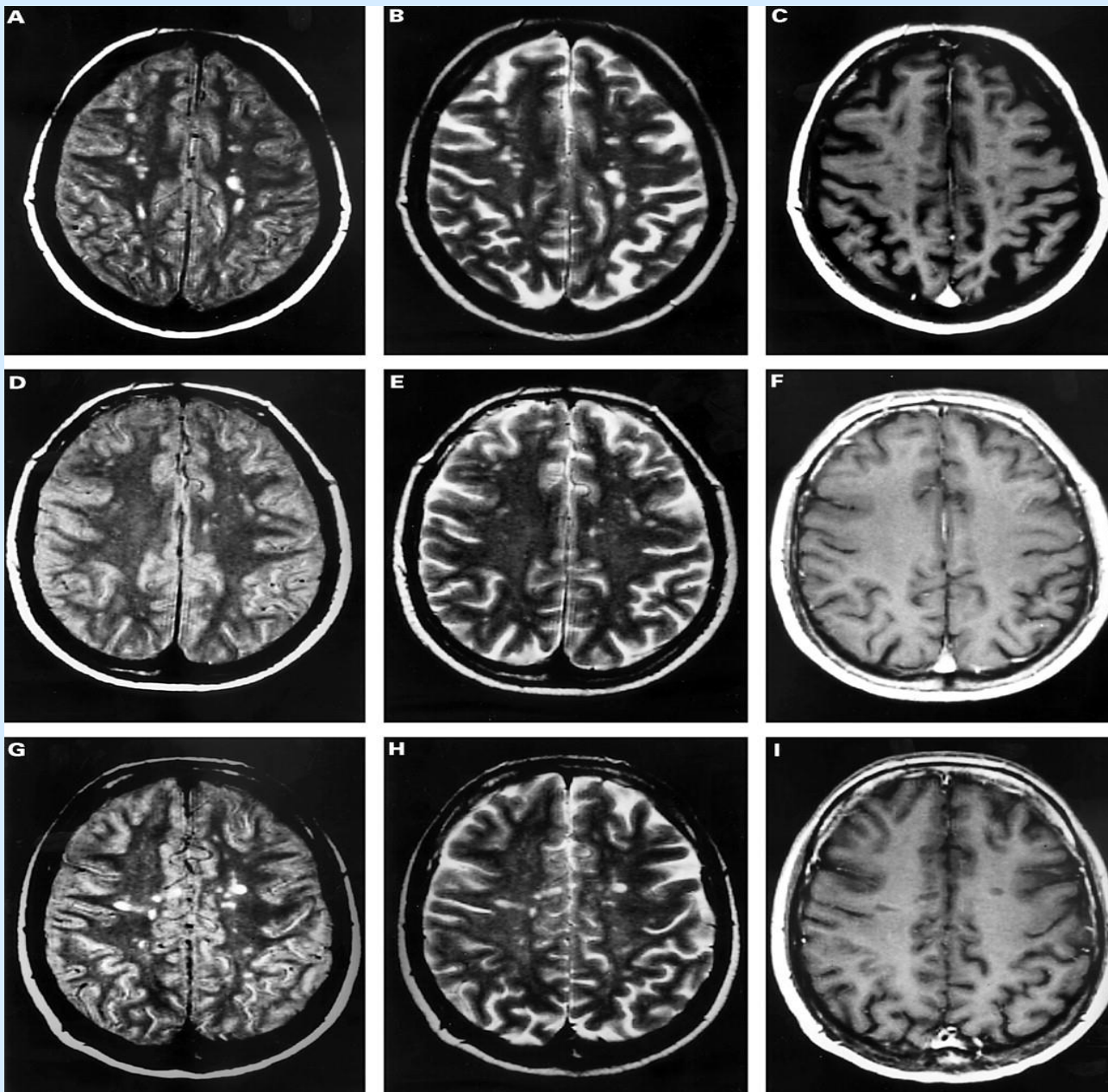


CTD	ANA +ve	Associated autoantibody	Sensitivity	Specific?
SLE	95%	Anti-dsDNA	60%	Yes
Drug induced SLE	95%	Anti-histone	100%	Yes (also in SLE)
Antiphospholipid syndrome	65%	Anti-phospholipid (cardiolipin)	Disease	Systemic Lupus Erythematosus (SLE)
Sjögren's syndrome	70%	Anti-Ro, anti-La		
LSSc	90%	Anti-centromere		
DSSc	90%	Anti-Scl70	Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	
Inflammatory myopathy	50%	Anti-Jo1		
Mixed connective tissue disease (MCTD)	95%	Anti-snRNP70		
			Sjögren Syndrome (SS)	

Serositis	Anti-dsDNA Anti-Sm Antiphospholipid
Alopecia	
Photosensitivity	
Discoid rash	
Raynaud	Anti-Ro Anti-La
Xerostomia	

Pattern	Antibody	Clinical association
Homogenous	- Anti-DNA - Antihistone	Common in SLE
Peripheral/rim	- Anti-DNA - Anti-laminin	Common in SLE. Shrunken peripheral pattern associated with poor prognosis and a high incidence of LN
Fine-speckled/particulate	- Anti-Sm - Anti-Ro, Anti-La - Anti-U1RNP - Anti-SCL-70	- SLE, often with LN - SLE, SCLE, neonatal lupus, Sjögren's syndrome - SLE, MCTD - Systemic sclerosis (diffuse cutaneous)
Discrete speckled/centromeric	Anticentromere	Systemic sclerosis (limited cutaneous)
Nucleolar	- Anti-U3RNP - Anti-RNA polymerase 1 - Anti-Pm-Scl	SLE (uncommon pattern), systemic sclerosis

LN, lupus nephritis; MCTD, mixed connective tissue disease; SCLE, subacute cutaneous LE.



*MRI кај системски
автоимуни болести*

Антифосфолипиден синдром (Antiphospholipid syndrome-APS)



FIGURE 1: Livedo reticularis. One of the cutaneous signs most commonly associated with the antiphospholipid syndrome.

или синдром на антифосфолипидни антитела е автоимуна, хиперкоагулабилна состојба предизвикана од антифосфолипидни антитела-lupus anticoagulant или anti- β 2-glycoprotein-I (- β 2-glycoprotein-I антитела се подтип на anti-cardiolipin -ски антитела), кои дејствуваат кон протеините кои се врзуваат за анјонските фосфолипиди на плазматската мембрана, предизвикувајќи коагулација на крвта и во артериските и венските стебла.

- Примарен-во одсуство на друго заболување, и
- Секундарен APS-се јавува со други автоимуни болести, како системски лупус еритематозус.

Како и повеќето од автоимуните болести, почест кај жени.

Антифосфолипиден синдром -невролошки манифестации

Transient ischemic attack
Cerebrovascular accident (thrombotic or embolic)
Cerebral venous thrombosis
Seizures
Migraine
Cognitive dysfunction
Multi-infact dementia
Chorea and other movement disorders
Transverse myelitis
Pseudotumour cerebri
Mononeuritis multiplex
Amaurosis fugax

CHART 1: Conditions associated with antiphospholipid syndrome

Immune diseases	Systemic lupus erythematosus (25-50%), idiopathic thrombocytopenic purpura (30%), rheumatoid arthritis (33%), psoriatic arthritis (28%), Sjögren's syndrome (42%), giant cell arteritis/ rheumatic polymyalgia (20%), mixed connective tissue disease (22%), systemic sclerosis (25%), Behçet's disease (20%), polyarteritis nodosa, dermatomyositis/polymyositis, autoimmune hemolytic anemia, active chronic hepatitis
	*Percentages in parenthesis represent patients with APA and not necessarily presence of APS clinical manifestations.
Malignancy	Solid tumors, leukemia, lymphoproliferative disorders/Hodgkin's disease, multiple myeloma, fungoid mycosis
Hematologic diseases	Myelofibrosis, von Willebrand's disease, paraproteinemias
Infectious diseases	Syphilis, hanseniasis, tuberculosis, micoplasma, Lyme's disease, malaria, HIV infection, hepatitis A, hepatitis C, HTLV-1, mononucleosis, adenovirus infection, parvovirus infection, measles, varicella, mumps, bacterial infections (endo carditis and sepsis)
Neurologic diseases	Sneddon's syndrome, miastenia gravis, multiple sclerosis, migraine (hemicrania)
Medication	Clorpromazine, phenytoin, hidralazine, procainamid, quinidine, clozapine, streptomycin, fenothiazines

Treatment

- Antiplatelet
- Anticoagulation
- Catastrophic APS: anticoagulants plus glucocorticoids plus plasma exchange (PE) and/or intravenous immunoglobulins (IVIG)
- Rituximab
- Hydroxychloroquine
- Statins
- Immunosuppressant agents

*** Несаканите ефекти на долгорочна имуносупресивна терапија**

Стероид-индуцирана психоза при дози >1mg/kg/ден.¹

кај скоро сите системски автоимуни болести, психозата може да биде манифестација поврзана со самата болест, според тоа, често се наметнува сериозен дијагностички и тераписки предизвик. Стероид-индуцираната психоза е генерално, ретка, и обично се повлекува по прекинот на КС терапија, но дополнителен третман, вклучување на антипсихотици може да биде потребно кај оние случаи за кои изгледа дека стероидите се главна причина.²

Миопатија -“миопатска слабост“ и мускулна атрофија
акутно при високи дози глукокортикоиди, или
хронично, заради мускулен катаболизам и последователна атрофија.³

терминолошки -бидејќи стероидите не предизвикуваат, не се причина за деструктивна миопатија, туку само атрофијата тип II на мускулните влакна; според тоа подобро е да се опишува како стероидна атрофија.⁴
Кај послабо физички активни

dexamethason, поретко со methylprednisolon , но зависи од дозите и од целта

диф.дг: инфламаторен миозит , со зголемување на воспалителните маркери и
зголемување на мускулните ензими

1. Chau SY, Mok CC. Neurology2003;61:104–107 2. Kenna HA, Poon AW, de los Angeles CP, Koran LM. Psychiatry Clin Neurosci 2011;65:549–560 3. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. J Endocrinol 2008;197:1–10 4. Dalakas MC. Curr Opin Neurol Neurosurg 1992;5:645–654

Синдром на постериорна реверзибилна енцефалопатија (PRES)

Клиничкорадиолошки ентитет предизвикан од субкортикален вазоген едем, предизвикува симптоми како главоболка, алтерирана свест, напади, и визуелни нарушувања.¹

При:
еклампсија,
хипертензивна енцефалопатија, и
интензивна имуносупресија.²



2 подтипа на PRES кај SLE, инфламаторен или хипертензивен.³

Неопходно интензивно лекување, со цел избегнување на релапси или трајно оштетување:

одстранување на причината
мониторирање на крвниот притисок ,
antiepilepticna терапија и.в.

Оптимална имуносупресија, ниту нагло прекинување, ниту превисоки дози

1. Granata G, Greco A, Iannella G, et al. Autoimmun Rev 2015.2. Mak A, Chan BP, Yeh IB, et al. Rheumatology (Oxford) 2008;47:256–262 3. Fujieda Y, Kataoka H, Odani T, et al. Mod Rheumatol 2011;21:276–281

Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (PML)

PML е опортунистичка демиелинизирачка инфекција на ЦНС,¹ и скоро без исклучок ги засега имуносупримираните пациенти, посебно оние со нарушен Т-кл. одговор.² Најзастапена опортунистичка ЦНС инфекција кај пациентите инфицирани со HIV.³



PML започнува акутно, иницијалните симптоми и знаци се индикативни за фокално мозочно засегање:

алтерации на личност, промени во интелектот, епилептични напади, фокална слабост, моторен и/или сензорен дефицит, визуелните нарушувања кај околу 50% од пациентите, знаци за засегање на мозочното стебло или церебелум; нарушување на движењата на очите, потешкотии со говор или голтање, атаксија.^{3,4}

Причинител за PML е хуманиот polyomavirus JCV (по заболел со PML-John Cunningham virus) широко распространет, кој се детектира кај 70-90% од хуманата популација. Иницијалната инфекција нормално не предизвикува клиничко заболување.¹

Следејќи ја иницијалната инфекција, обично преку грлото, вирусот перзистира во бубрезите и во други ткива, вклучително и во мозокот. Кај имунолошки нормални пациенти, со присутен JCV, резултира само со рекурентни епизоди на асимтоматска вирурија (во урина излучување на вирусот)¹

HPV 2 ја минува ХЛБ и влегува во ЦНС, каде ги инфицира олигодендроцитите и астроцитите, најверојатно пред 5HT_{2a} серотонинските рецептори².

Но, неодамна се идентификувани вирусните варијанти како етиолошки агенси за другите нови синдроми, според местото и структурите кон кои има афинитет:

- Досега е познато дека предизвикува демиелинизација на белата маса и патогенеза на PML,
- HPV 2 го афектира и грануларниот слој на малиот мозок, а ги поштедува влакната на Пуркиње, и предизвикува тешка атрофија на церебелумот- невронопатија на грануларниот слој (JCV GCN),
- JCV-CPN-HPV 2 предизвикува енцефалопатија, заради афекција на кортикалните пирамидални неврони (CPN) и астроцити (разлика од JCV GCN во кодирањето на протеинската структура)
- Хуманиот полиомавирус 2, исто така, може да предизвика асептичен менингитис (JCVM).

1. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. N Engl J Med 2012;366:1870–1880. 2. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. J Rheumatol 2005;32:98–105

Повеќето нормални индивидуи имаат циркулирачки цитотоксични Т лимфоцити специфични за JCV, кои се главни во сузбивањето на PML.¹

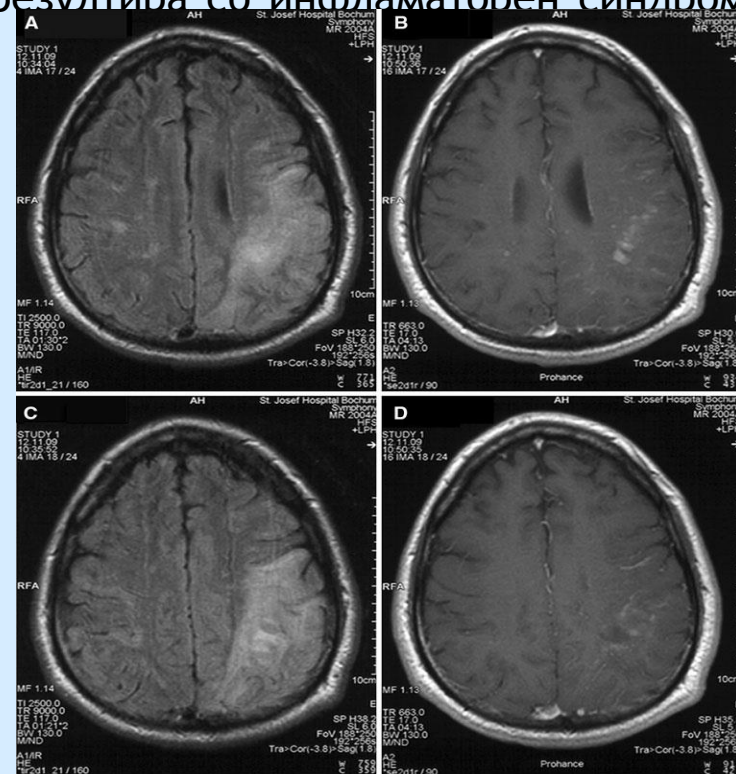
Следејќи го лекувањето со natalizumab, лекот го менува Т-кл. посредуваниот имунолошки одговор, овозможувајќи реактивација на инфекцијата со JCV и развој на PML.²

Во ликворот на пациентите лекувани со natalizumab има не само намален број на CD4+ и CD+8 Т-клетки, туку и намален број на CD10+ В лимфоцити и CD138+ плазма клетки споредено со контролните ликвори.³

Кај пациентите со PML кои се на третман со natalizumab, тераписки избор е одстранување на моноклоналното антитело со ПФ, со или без придружна имуноабсорпција.

Кај обата случаи, и кај HIV инфекцијата и кај јатрогено имunosупримираните пациенти, обновувањето на имунолошката функција може да резултира со инфламаторен синдром на имунолошка реконституција (IRIS)⁴.

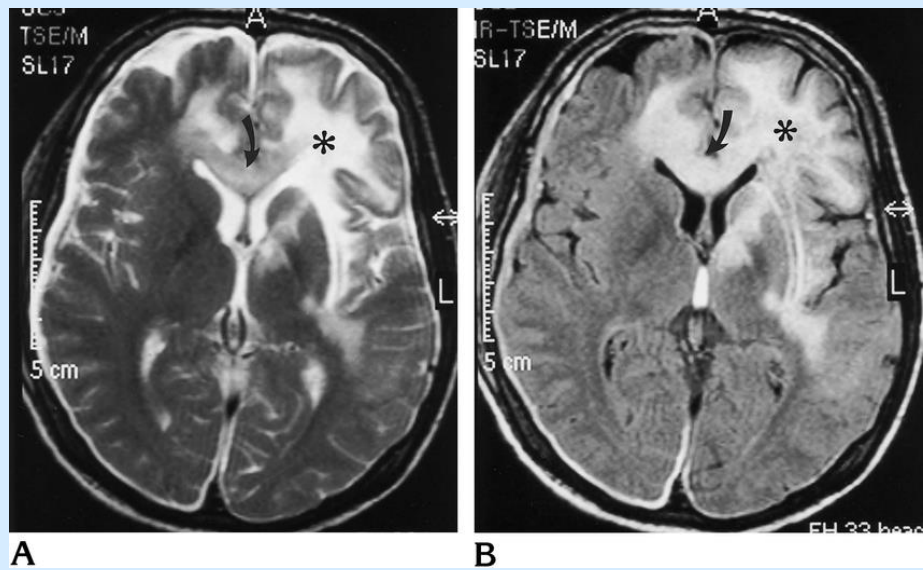
Fig. 1 Serial axial postcontrast T1-weighted (b and d) and FLAIR (a and c) magnetic resonance images of the brain at the point of immune reconstitution syndrome and 2 weeks later in an MS patient with progressive multifocal leukoencephalopathy under natalizumab¹



1. Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y, et al. Brain 2004;127:1970–1978. 2. Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. Ann Neurol 2014;75:925–934 3. Greenlee JE. Int MS J 2006;13:100–107. 4. Gheuens S, Smith DR, Wang X, Alsop DC, et al. Neurology 2012;78:1390–1393.

асоцијацијата на PML со моноклоналните
антитела и други нови имunosупресивни-
natalizumab,
efalizumab,
rituximab,
tecfidera,
mofetil mycophenolate,
etanercept,
leflunomid.¹⁻⁶

Ризик-претходна имunosупресија!!



1. Dang L, Dang X, Koralnik IJ, Todd PK. JAMA Neurol 2014;71:487–489. 2. Graff-Radford J, Robinson MT, Warsame RM, et al. Neurologist 2012;18:85–87. 3. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. N Engl J Med 2005;353:375–381. 4. Pavlovic AM, Bonaci-Nikolic B, Kozic D, et al. Lupus 2012;21:100–102. 5. Schwab N, Ulzheimer JC, Fox RJ, et al. Neurology 2012;78:458–467; discussion 465. 6. van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. N Engl J Med 2013;368:1658–1659

Демиелинизација на ЦНС и ПНС предизвикана од anti-TNF агенси

TNF инхибиторите го супримираат физиолошкиот одговор на TNF (tumor necrosis factor), кој е дел од воспалителниот одговор.

TNF е инволвиран во имунопатогенезата на автоимуните и имуно-посредуваните болести како реуматоидниот артрит, анкилозирачки спондилит, Chron-ва болест, псоријаза, рефракторна астма, hidradenitis suppurativa, така да TNF инхибиторите се употребуваат во нивното лекување.

2 типа рецептори за TNF, TNFR 1 и TNFR2, кои посредуваат во демиелинизацијата, одн. ремиелинизацијата.¹

anti-TNF агенси употребувани кај системските автоимуни болести се неспецифични за TNFR 1, нивната администрација, може да индуцира таква феноменологија.

Несакани ефекти од лекувањето со нив се: лимфоми, инфекции (како реактивација на латентна туберкулоза), конгестивна срцева слабост, демиелинизирачки заболувања, lupus-like синдром, индукција на автоантитела, реакции на место на апликација, или системски ефекти.²

Infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), Thalidomide (Immunoprin), и неговиот дериват lenalidomide (Revlimid)

кај пациенти со историја на МС, CIDP, или други демиелинизирачки заболувања, TNF инхибиторите треба да се избегнуваат.^{3!!!!}