

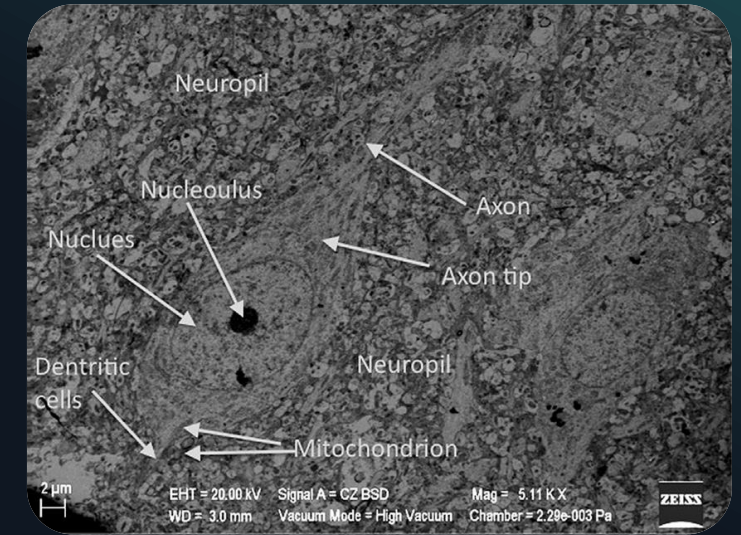
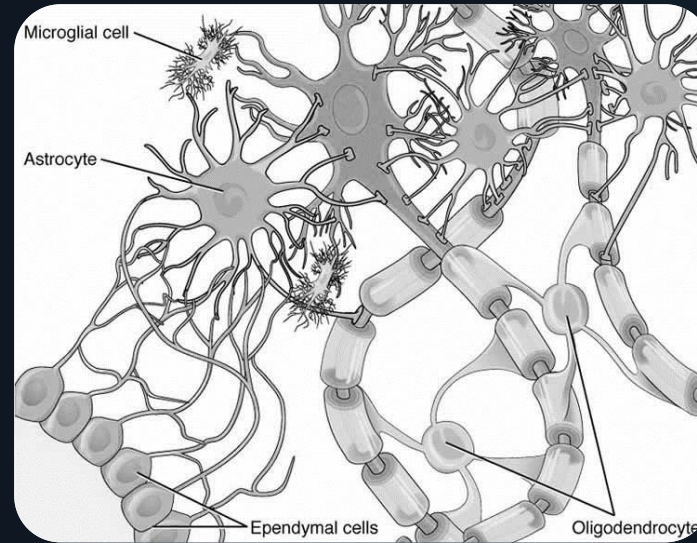
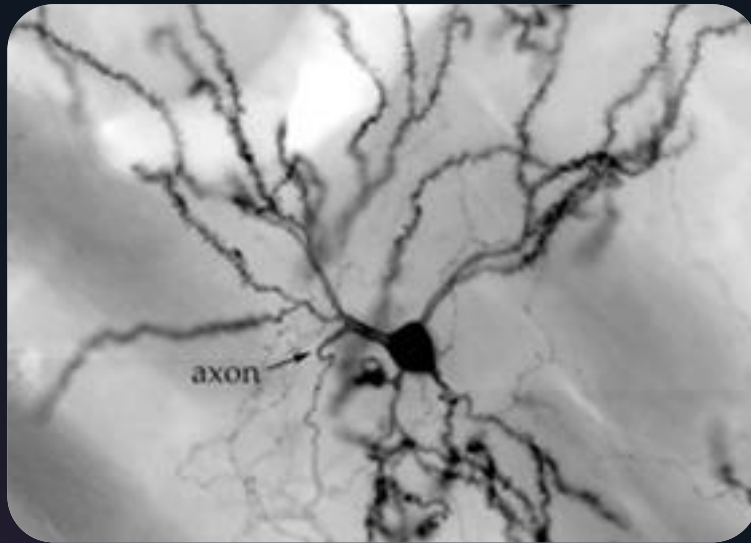
Κινητικές Διαταραχές σχετιζόμενες με αυτοαντισώματα έναντι του νευρικού συστήματος

Παντελής Στάθης MD, PhD-Νευρολόγος
Δ/ντης Νευρολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Mediterraneo-Γλυφάδα, Αθήνα

Αντικείμενα παρουσίασης

- I. Νευρικός «Ιστός»
- II. Βασικές κατηγορίες αυτοαντισωμάτων έναντι του νευρικού ιστού
- III. Αιτιολογική Σχέση-Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί
- IV. Φαινομενολογία Κινητικών Διατραχών και αντίστοιχα αντισώματα
- V. Τεχνικές αναζήτησης
- VI. Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Νευρικό κύτταρο, κύτταρα γλοίας και νευροπίλημα*

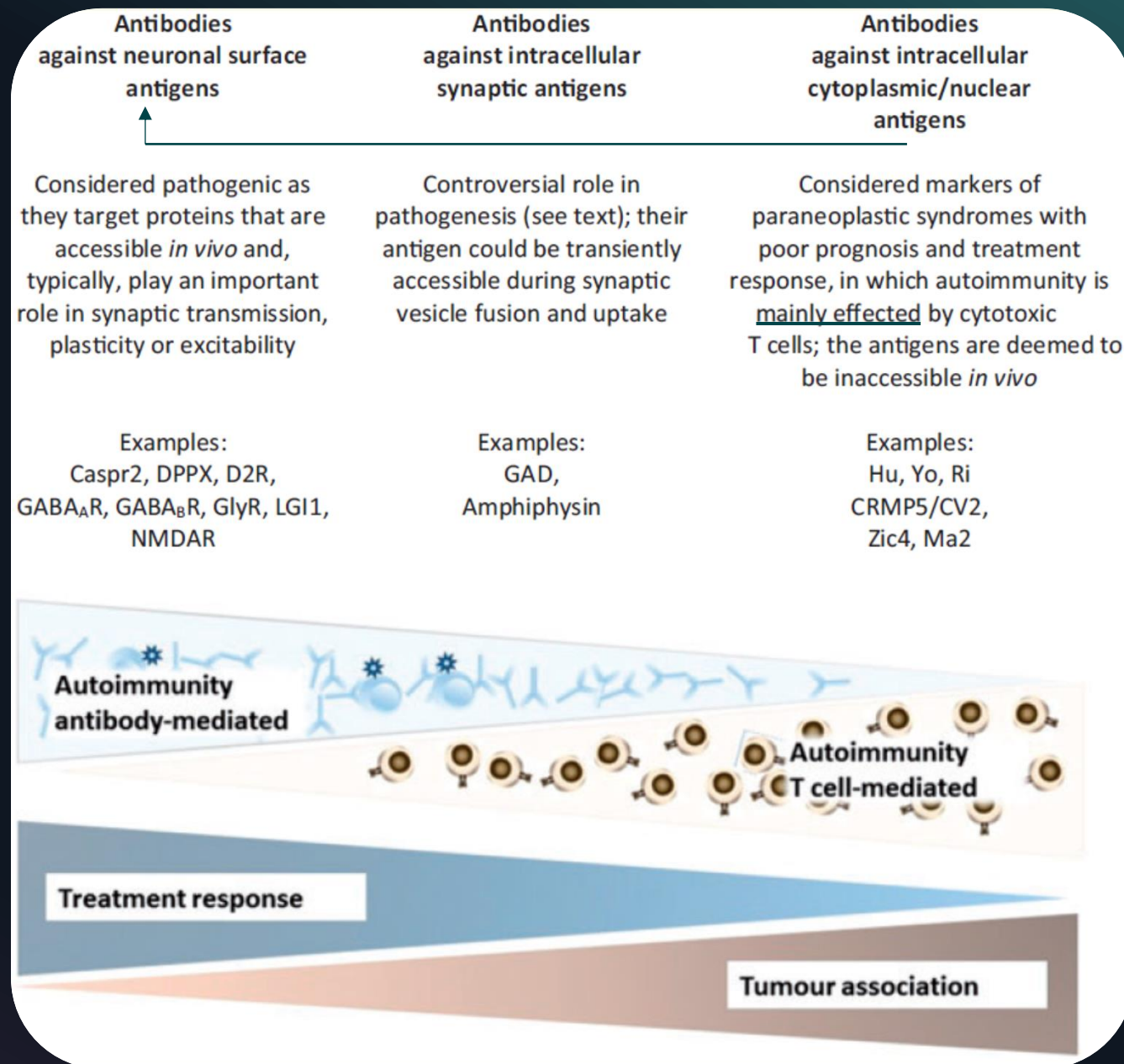


* Πυκνό δίκτυο αποφυάδων και συνάψεων .

Τύποι αντineυρωνικών αντισωμάτων

Ενδείξεις παθογένειας:

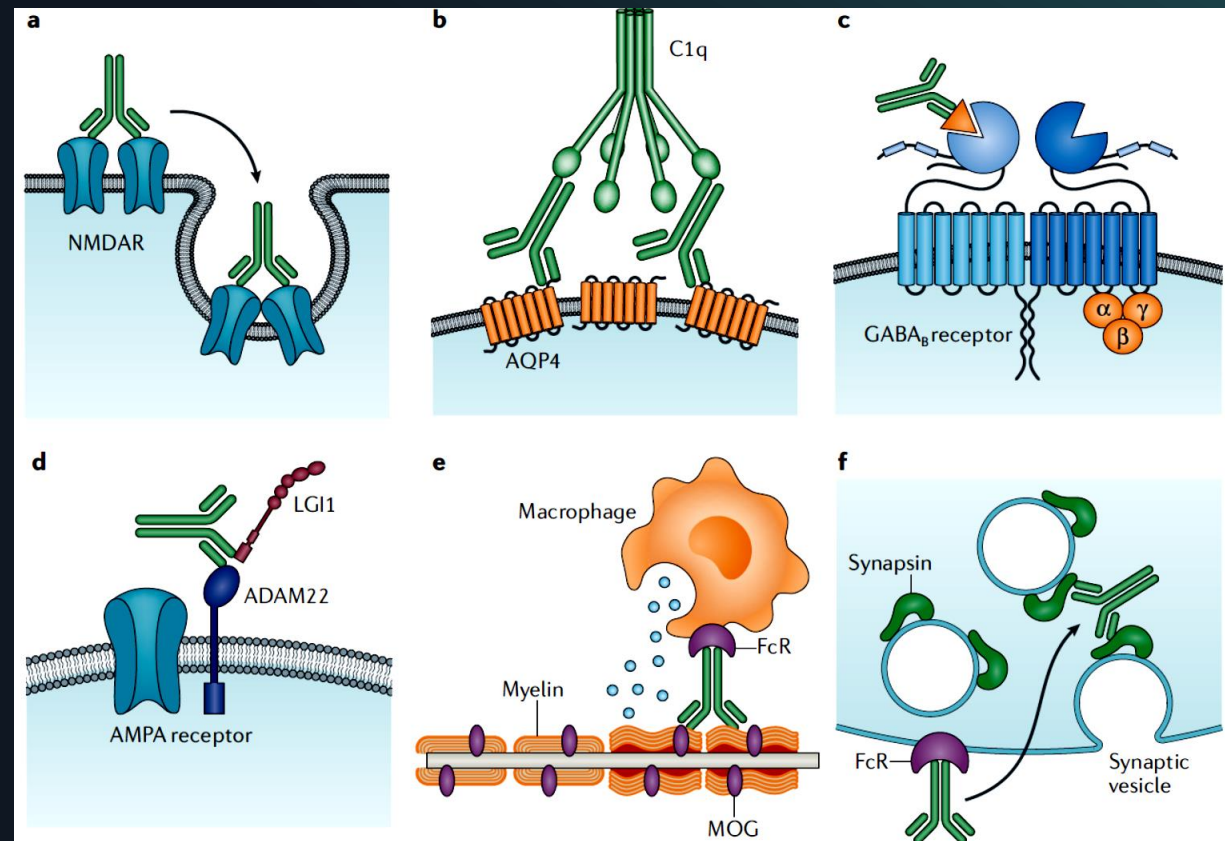
- Ισχυρή συσχέτιση τίτλων αντιγόνων στον ορό και το ΕΝΥ με την πορεία της νόσου.
- Παθολογοανατομικές μελέτες
- In vitro or in vivo πειραματικά δεδομένα



Παθογενετικοί μηχανισμοί νευρολογικών διαταραχών σχετιζόμενοι με νευρωνικά αυτοαντισώματα.

“Προϋποθέσεις” παθογένειας

- A. Ελάττωμα στα σημεία ελέγχου (checkpoints) του ανοσιακού σ.
- B. Παράγοντες πρόκλησης
 1. Όγκοι
 2. Νευροεκφύλιση
 3. Μικροβίωμα
 4. Ιοί
 5. Άλλο
- C. Συνεισφορά γενετικού υποστρώματος (ie HLA profile)



a. Internalization and degradation, **b.** Complement-dependent Cytotoxicity, **c.** Block receptor signalling, **d.** Interruption the trans-synaptic binding of LGI1, **e.** MOG autoantibodies target the myelin sheath of axons, **f.** Intracellularly inactivation of synapsin

Βασικά Ερωτήματα κατά την εμφάνιση Κινητικής Διατραχής

- ————— •
- Τι είναι αυτό που βλέπω;
- Είναι φαινοτυπικό χαρακτηριστικό γνωστού παθογενετικού (λίγο ή πολύ) υποστρώματος;
- Υπάρχουν ενδείξεις αυτοάνοσης ή παρανεοπλασματικής διαταραχής;
- Υπάρχει αιτιολογική σχέση;
- ————— •

Υποψία άνοσο- ή παρανεό- διαταραχής: Κόκκινες σημαίες

- Υποξεία εισβολή, ταχεία εξέλιξη (2-3 μήνες)
- Συνδυασμός και άλλων νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων (νοητικό έλλειμα, εγκεφαλίτις, ψύχωση, οφθαλμοπληγία, κρίσεις E, μυόκλονος, διαταραχές αυτονόμου, διαταραχές ύπνου, πολυνευροπάθεια, κλπ)
- Παροξυσμικός χαρακτήρας ή διακυμάνσεις συμπτωμάτων
- Ιστορικό αυτοάνοσου
- Ιστορικό καρκίνου

Κινητικές Διαταραχές

Τρόμος

Antibody target: metabotropic glutamate receptor type 1 (mGluR1), dipeptidyl-peptidase-like protein 6 (DPPX), Yo (PCA-1)



Κινητικές Διαταραχές

Αταξία

Most common antibodies binding to nuclear or cytoplasmic proteins (onconeural antibodies): anti-Yo (PCA-1), anti-Hu, anti-Tr (Delta/Notch-like-epidermal-growth-factor-related-receptor, DNER), anti-Ri, anti-amphiphysin, anti-GAD.



Κινητικές Διαταραχές

Μυόκλονος & Οψόκλονος

Antibody target: Leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI-1), GlyR, Contactin associated protein like2 (Caspr2 -elderly man lower limbs), DPPX, ANNA-1/Hu, ANNA-2/Ri



Κινητικές Διαταραχές

Χορεία

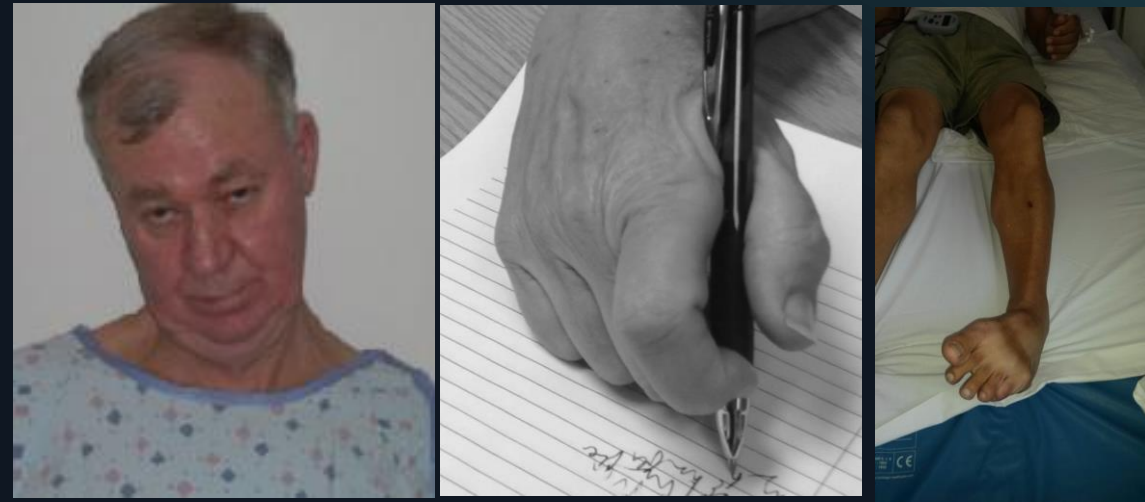
Sydenham's, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus. **Antibody target:** Caspr2, NMDAR, LGI-1, CRMP5/CV2, ANNA-1/Hu, IgLON5



Κινητικές Διαταραχές

Δυστονία

Antibody target: ANNA-2/Ri, NMDAR, immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5 (IgLON5)



Κινητικές Διαταραχές

Παρκινσονισμός

Antibody target: ANNA-1/Hu, ANNA-2/Ri, Caspr2, NMDAR, LGI-1, CRMP5/CV2, DPPX, Ma2, IgLON5 (PSP-like tauopathy with sleep disturbances. Overlapping mechanisms between antibody-mediated autoimmunity and neurodegenerative diseases)



Κινητικές Διαταραχές

Σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου (Stiff person spectrum disorders)

Antibody target: Amphiphysin, GAD, GlyR, ANNA-2/Ri, DPPX



Κινητικές Διαταραχές

Σύνδρομο Isaacs (Νευρομυοτονία)

Antibody target: Caspr2, LGI-1



Κινητικές Διαταραχές

Παροξυσμικές Κινητικές Διαταραχές

Faciobrachial dystonic spasms (FBDS)

Antibody target: NMDAR, LGI-1

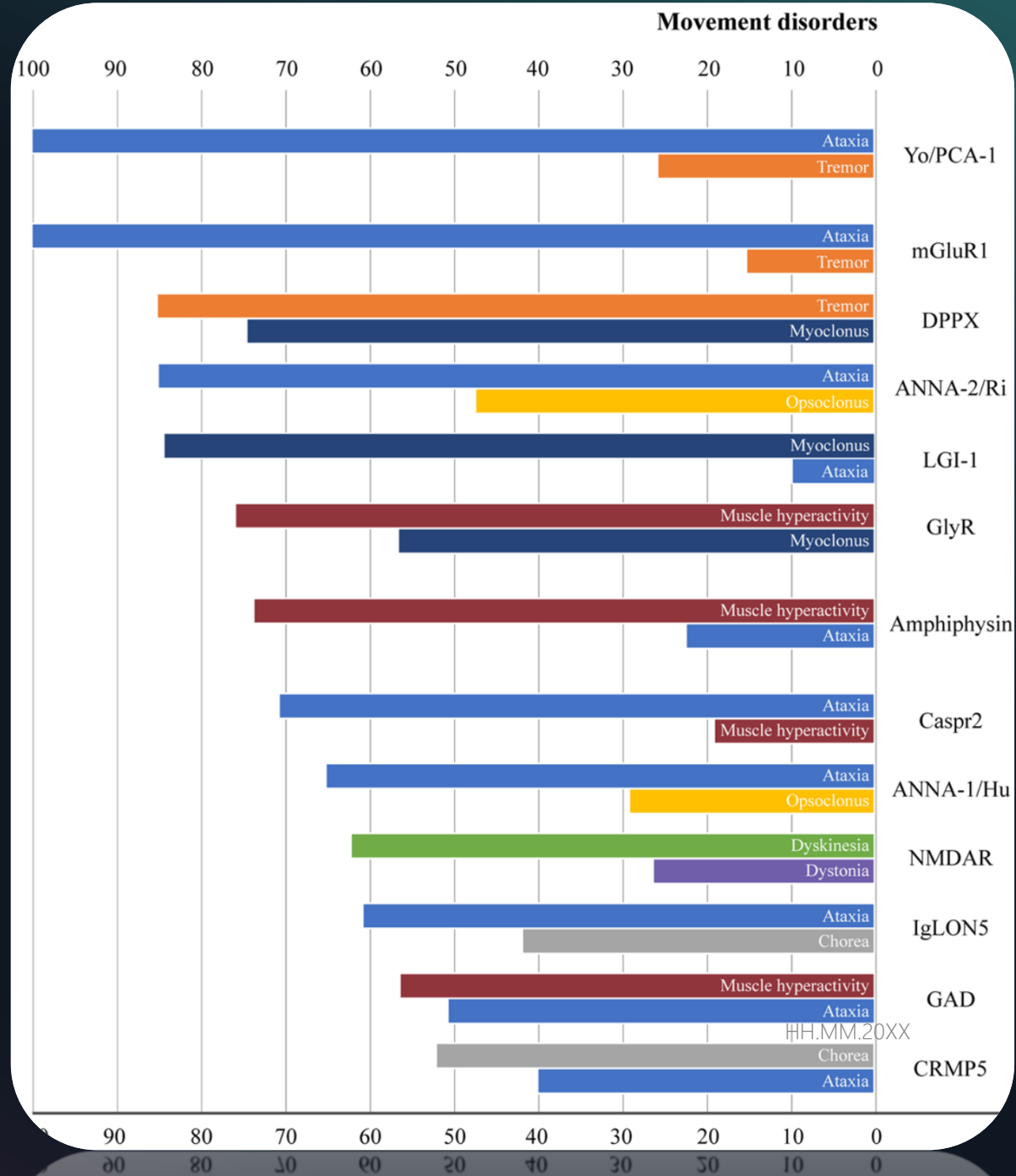




Movement disorders associated with neuronal antibodies: a data-driven approach

Andrea Sturchio^{1,2} · Alok K. Dwivedi³ · Matteo Gastaldi⁴ · Maria Barbara Grimberg¹ · Pietro Businaro^{4,5} · Kevin R. Duque¹ · Joaquin A. Vizcarra⁶ · Elhusseini Abdelghany¹ · Bettina Balint⁷ · Luca Marsili¹ · Alberto J. Espay¹

Kevin R. Duque¹ · Joaquin A. Vizcarra⁶ · Elhusseini Abdelghany¹ · Bettina Balint⁷ · Luca Marsili¹ · Alberto J. Espay¹
 Andrea Sturchio^{1,2} · Alok K. Dwivedi³ · Matteo Gastaldi⁴ · Maria Barbara Grimberg¹ · Pietro Businaro^{4,5}



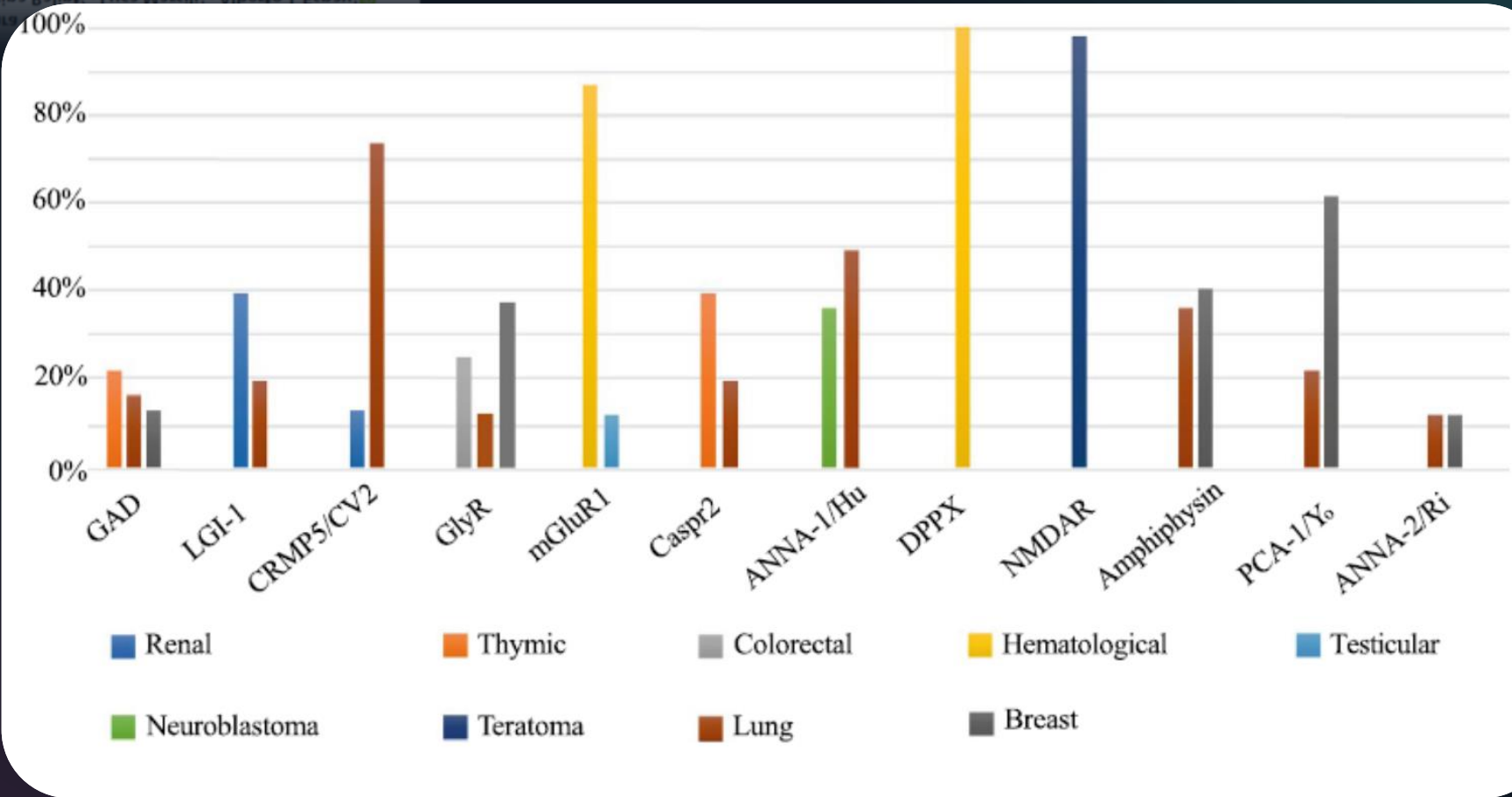


Movement disorders associated with neuronal antibodies: a data-driven approach

Andrea Sturchio^{1,2} · Alok K. Dwivedi³ · Matteo Gastaldi⁴ · Maria Barbara Grimberg¹ · Pietro Businaro^{4,5} · Kevin R. Duque¹ · Joaquín A. Vizcarra⁶ · Elhusseini Abdelghany¹ · Bettina Balint⁷ · Luca Marsili¹ · Alberto J. Espay¹

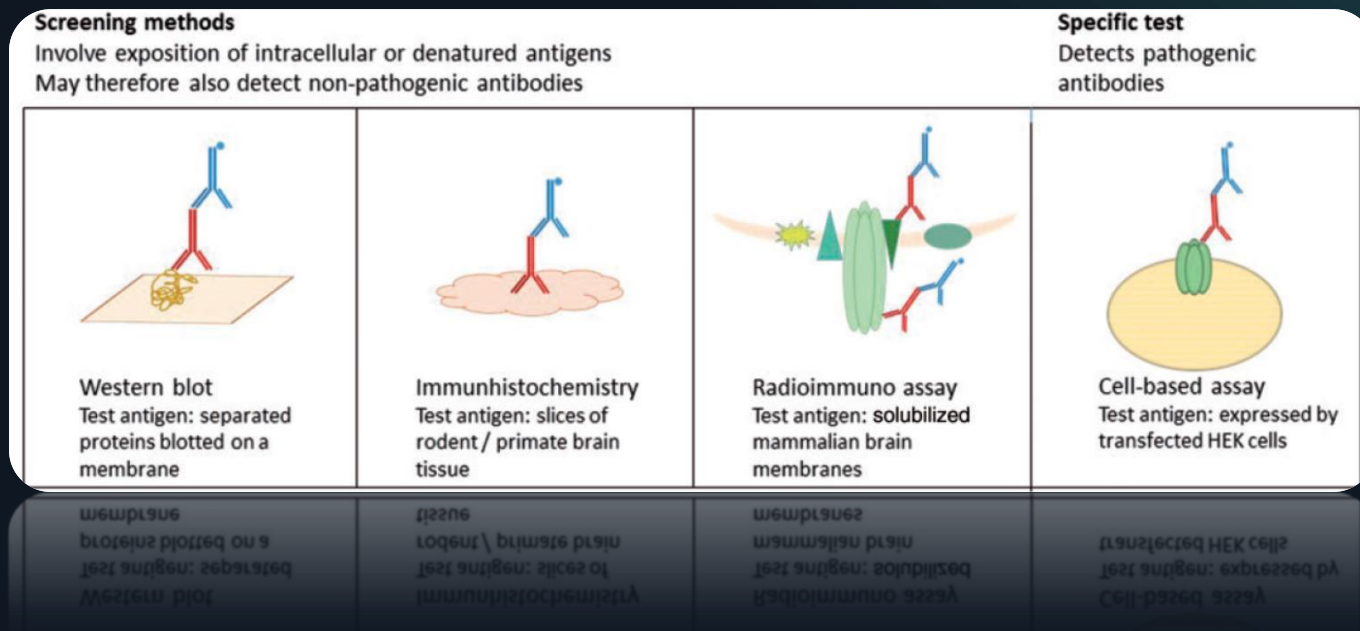
Kevin R. Duque¹ · Joaquín A. Vizcarra⁶ · Elhusseini Abdelghany¹ · Bettina Balint⁷ · Luca Marsili¹ · Alberto J. Espay¹ · Andrea Sturchio^{1,2} · Alok K. Dwivedi³ · Matteo Gastaldi⁴ · Maria Barbara Grimberg¹

Distribution of the most common tumors for each antibody target.



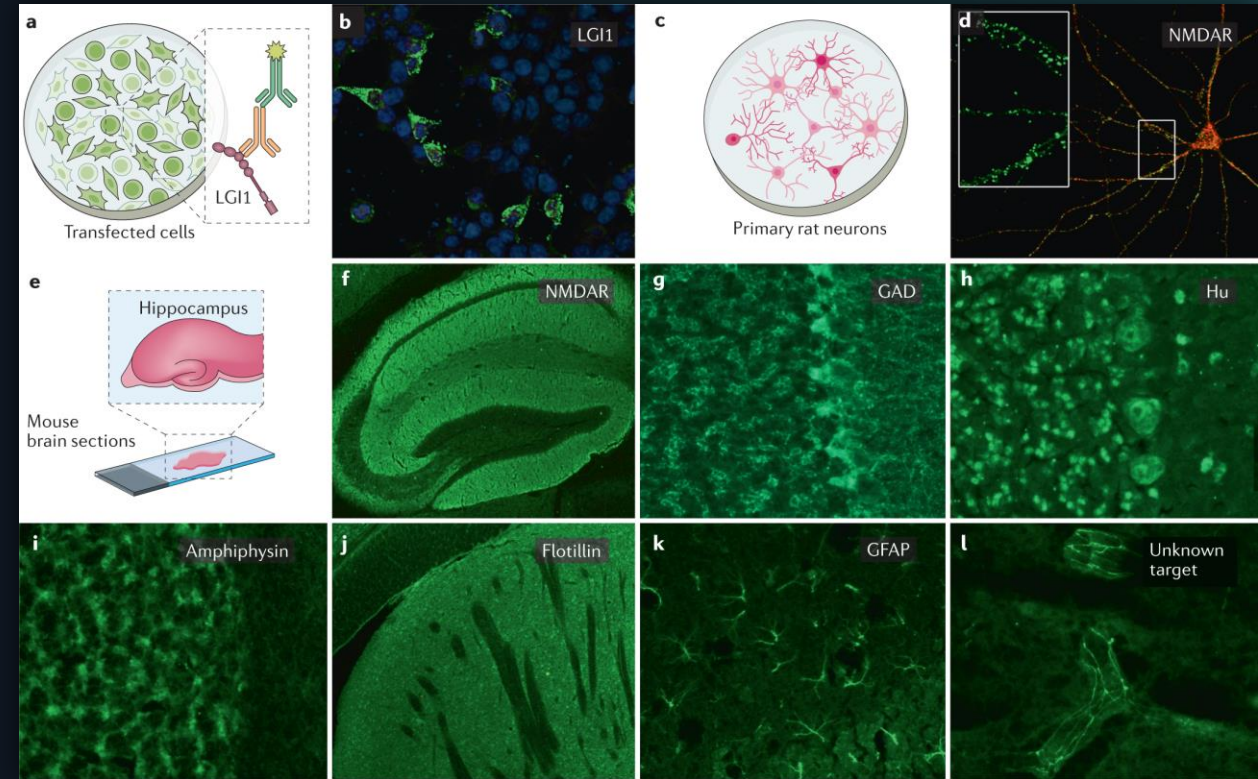
Τεχνικές Ελέγχου Αυτοαντισωμάτων

- Immunoblot (ανοσοστύπωμα)
- Enzyme-linked-immune-tests (e.g. ELISA) and/or radioimmunoassay (RIA)
- Tissue-based assays (TBA)
- Cell-based assays (CBA) (ie high resolution of single-cell cloning approaches)



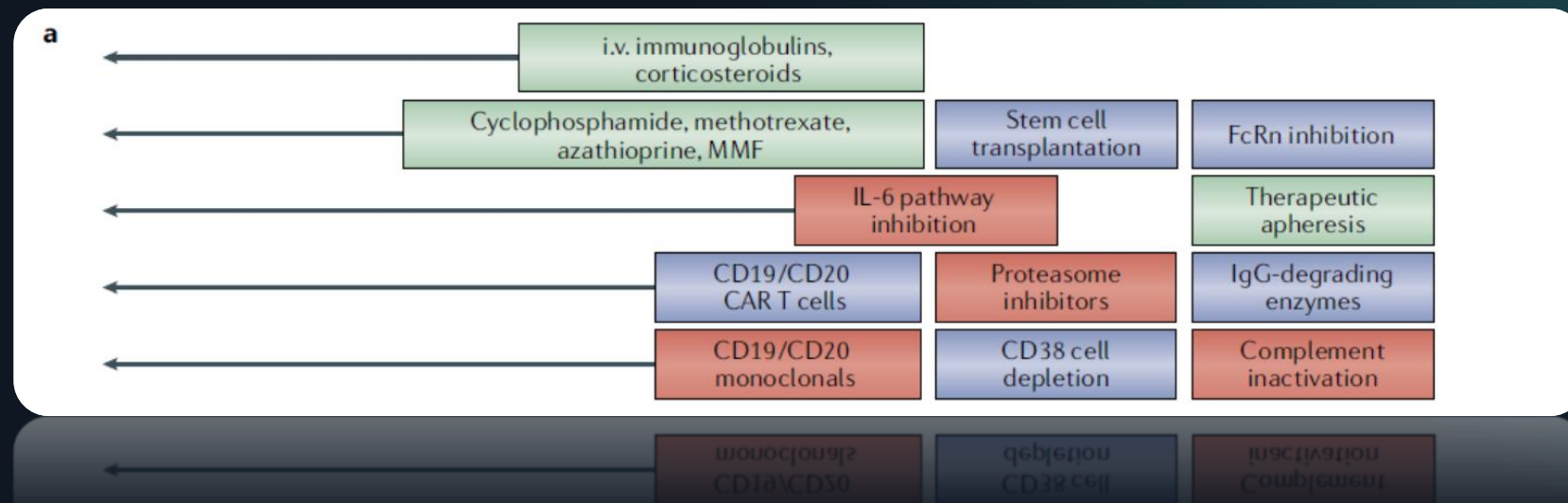
Βασικοί κανόνες δοκιμασιών

- Always use a combination of antigen-specific tests (immunoblots (ανοσοστύπωμα), ELISA/RIA, CBAs) and tissue-based screening tests (TBA).
- Include immunoblots for intracellular antigens, CBAs for extracellular antigens, and ELISA/RIA for GAD65, VGCC.
- The combination of results obtained from testing serum and CSF improves sensitivity and specificity.
- Testing should start with the common antibodies.
- Seronegativity in spite of comprehensive testing is common.

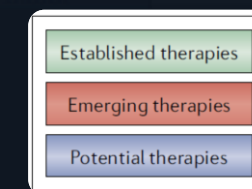


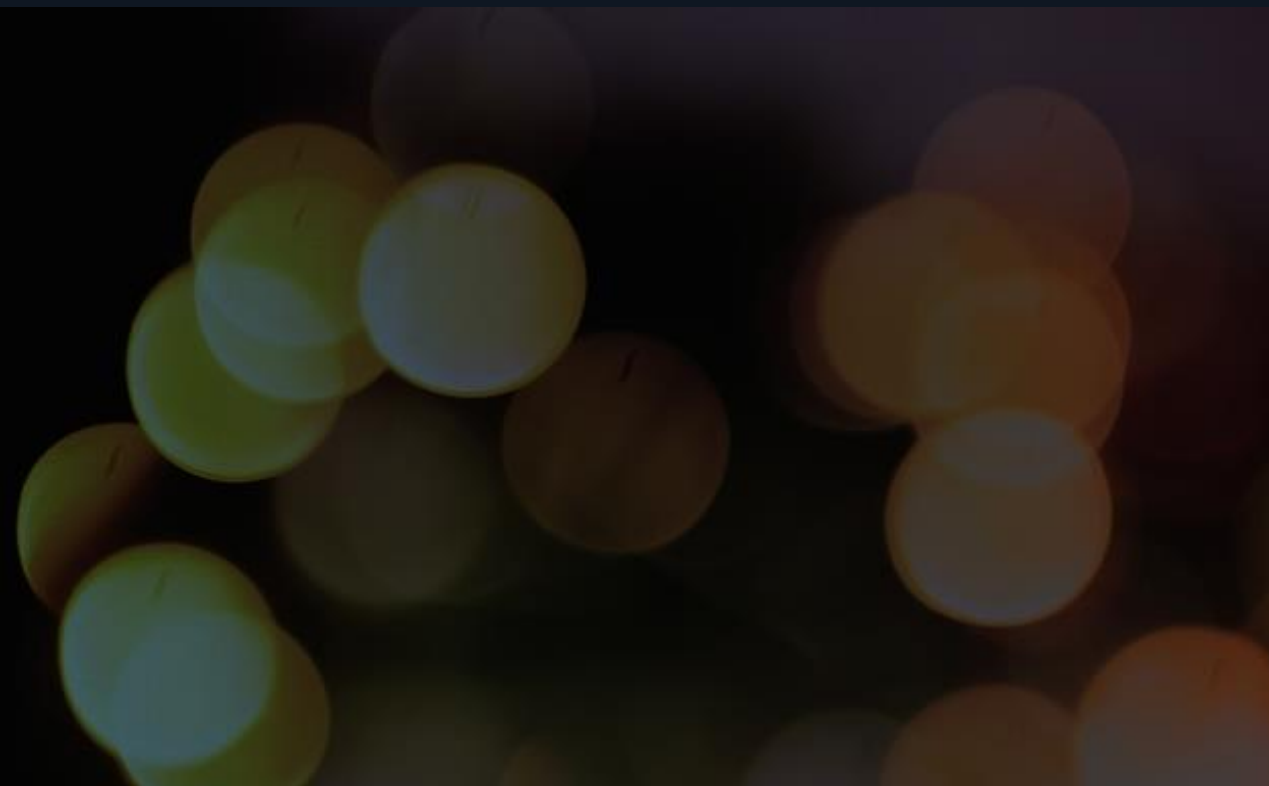
a. Κυτταρική δοκιμασία υψηλής ευαισθησίας για συγκεκριμένα αντιγόνα (LGI 1). Το LGI 1 εκφράζεται στα HEK 293 κύτταρα κα μετά επώαση με το δείγμα (αυτό-αντίσωμα) του ασθενή ακολουθεί απεικόνιση με φθορίζουσα σήμανση...

Θεραπευτικές Προσεγγίσεις



1. **anti-CD20 monoclonals:** rituximab, ofatumumab, ublituximab, obinutuzumab, ocrelizumab
2. **Complement inactivation:** eculizumab
3. **IL-6R inhibition:** satralizumab
4. **B cell depletion:** (anti-CD19 antibody) inebilizumab
5. **CD38:** daratumumab





ΣΥΝΟΨΗ

- Τρεις τύποι αντισωμάτων: επιφανείας, ενδοκυττάρικων στοιχείων και (ενδοκυττάριων στοιχείων) σύναψης.
- Προϋποθέσεις παθογένειας: Ελάττωμα στα σημεία ελέγχου (checkpoints) του ανοσιακού, παράγοντες πρόκλησης, γενετικό υπόστρωμα.
- Κινητικές διαταραχές συχνά συνδυαζόμενες και με άλλα νευρολογικά σημεία με υποξεία εξέλιξη.
- Κατάλληλες τεχνικές ανοσοσύτρωμα, ELISA, ιστοικές, κυτταρικές.
- Πολλές αναδυόμενες θεραπείες με σημαντικό ρόλο των μονοκλωνικών.