

Nodopatie a paranodopatie – nový pohľad na diagnostiku a terapiu imunitne podmienených polyneuropatií

Monika Turčanová Koprušáková, Kristián Šveda,
Milan Grofik, Egon Kurča

Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Nodopatie a paranodopatie predstavujú novú skupinu autoimunitne podmienených neuropatií, ktoré sú asociované s protilátkami proti antigénom v oblasti nodu a paranodu, t.j. proti neurofascínu (NF 140/186, NF 155), kontaktínu-1 (CNTN-1) a s kontaktínom asociovanému proteínu 1 (Caspr-1). Táto skupina neuropatií je charakterizovaná klinickými príznakmi, ktoré môžu v úvode prebiehať ako akútna polyradikuloneurítida typu Guillain-Barré (GBS) alebo chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP). Často je prítomná výrazná hyperproteinorachia, EMG nález vykazuje známky primárne demyelinizačnej polyneuropatie s kondukčnými blokmi alebo reverzibilného kondukčného zlyhania (RCF). Súčasne sú prítomné niektoré atypické neurologické a systémové prejavy. Protilátky sú väčšinou z triedy IgG4, čo vysvetľuje, prečo pacienti nereagujú na konvenčnú imunoterapiu (intravenózne imunoglobulíny – IVIG, kortikosteroidy – KS). Zlepšenie naopak nastáva po podaní antiCD20 monoklonálnej protilátky – rituximab. Včasné rozpoznanie nodo/paranodopatie potvrdením protilátok proti spomínaným antigénom je nevyhnutné, aby sa predišlo irreverzibilnému poškodeniu periférneho nervu. Článok je zameraný na prehľadné spracovanie problematiky nodo/paranodopatií, anatómiu a molekulárnu organizáciu myelinizovaného vlákna, koncept saltatórneho vedenia vzruchu v oblasti nodu, opis klinických fenotypov, základné elektrofyziologické charakteristiky a tiež navrhuje manažment pacientov na základe doterajších poznatkov v oblasti nodo/paranodopatií.

KLúčové slová: nodopatie, paranodopatie, paranodálne protilátky, saltatórne vedenie vzruchu

Nodopathies and paranodopathies - a new perspective in the diagnosis and therapy of immune-mediated polyneuropathies

Nodopathies and paranodopathies represent a new group of autoimmune-mediated neuropathies that are associated with antibodies to antigens in the nodal and paranodal region, i.e., neurofascin (NF 140/186, NF 155), contactin-1 (CNTN-1), and contactin-associated protein 1 (Caspr-1). This group of neuropathies is characterized by clinical signs that may initially present as acute polyradiculoneuritis of the Guillain-Barré type or CIDP. Often marked hyperproteinorachia is present, and EMG findings show signs of primary demyelinating polyneuropathy with conduction blocks or reversible conduction failure (RCF). At the same time, some atypical neurological and systemic manifestations are present. The antibodies are mostly of the IgG4 class, which explains why patients do not respond to conventional immunotherapy (intravenous immunoglobulins - IVIG, corticosteroids - KS). On the contrary, improvement occurs after administration of antiCD20 monoclonal antibody - rituximab. Early recognition of nodo/paranodopathy by confirmation of antibodies to the above antigens is essential to prevent irreversible damage to the peripheral nerve. This article reviews nodo/paranodopathies, the anatomy and molecular organization of myelinated fibers, the concept of saltatory conduction of excitations in the nodal area, the description of clinical phenotypes and basic electrophysiological characteristics, and also suggests management of patients based on the current knowledge in the field of nodo/paranodopathies.

Keywords: nodopathies, paranodopathies, paranodal antibodies, saltatory conduction in the nodal area

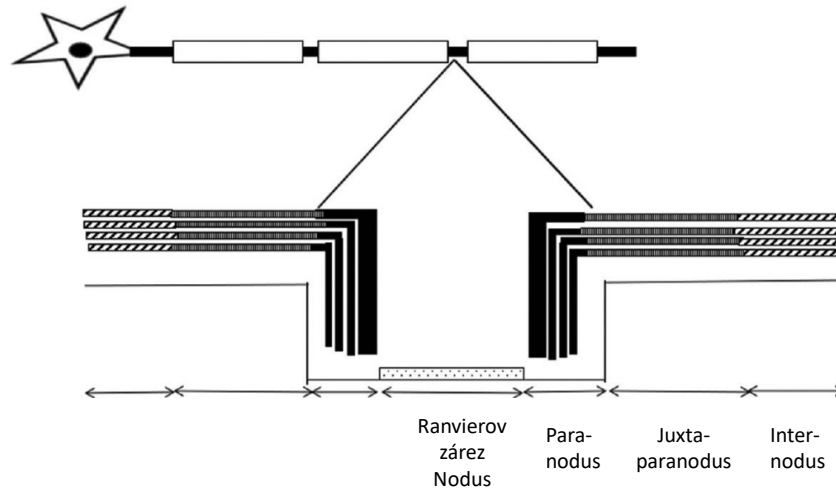
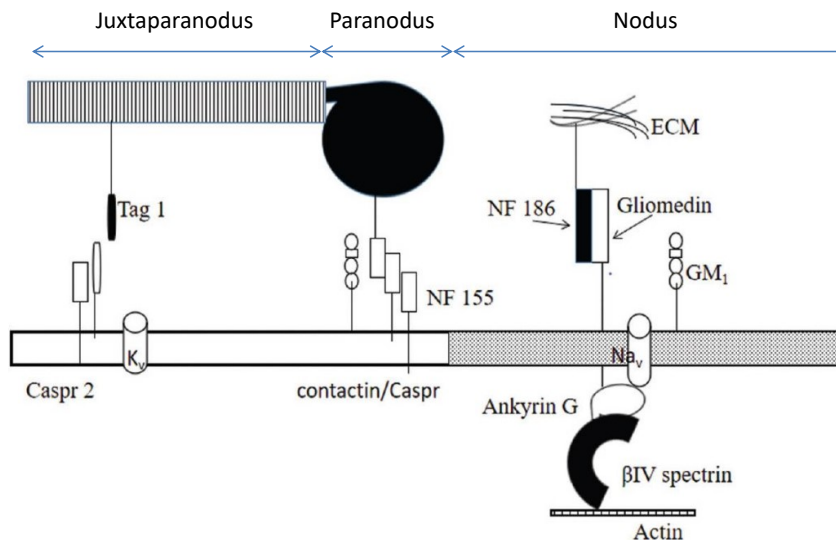
Neurológia 2023; 18 (2): 101-107

Úvod

Autoimunitné neuropatie sú pomenované podľa eponým, opisnej terminológie alebo na základe prítomnosti špecifických protilátok. Na podklade patológie a elektrofyziológie sa klasifikujú ako **primárne demyelinizačné alebo axonálne**. Toto tradičné delenie zamiešala nová skupina AI podmienených neuropatií, kde sú AI procesy namierené na oblasť Ranvierovho zárezu, tzv. **nodo/paranodopatie**. Autoimunitné procesy zamerané na špecifické molekuly v nodálnej/paranodálnej oblasti, hoci nemajú patologické nálezy demyelinizácie, môžu vykazovať elektrofyziologické znaky charakteristické pre **demyelinizačnú neuropatiu**. Zároveň akútne neuropatie s antigangliozidovými protilátkami, klasifikované ako axonálne, ale spôsobené

uzlovou dysfunkciou, sa môžu prezentovať reverzibilným zlyhaním vedenia a rýchlym zotavením, čo je v rozpore so všeobecným názorom na **axonálnu neuropatiu**⁽¹⁾. Tieto pozorovania spochybňujú pôvodný koncept demyelinizačných a axonálnych zmien nervového vedenia a základy klasickej dichotomickej klasifikácie. Zavedenie termínu **nodopatia/paranodopatia** zohľadňuje postihnutú doménu v rámci periférneho nervu (nodus, paranodus, juxtapanodus) a zároveň špecifický antigén (ak je známy), čím sa vyhneme niektorým nezrovnalostiam medzi elektrofyziologickými a patologickými nálezi demyelinizačných a axonálnych zmien nervového vedenia^(2,3,4).

Nodo/paranodopatie sú asociované s protilátkami proti antigénom a adhezívnym molekulám v oblasti Ranvierovho zárezu

Obrázok 1. Organizácia myelinizovaného vlákna periférneho nervu, upravené podľa Khadilkar W. et al., 2022⁽¹²⁾Obrázok 2. Anatómia a molekulárna organizácia nodu, upravené podľa Khadilkar W. et al., 2022⁽¹²⁾

– t.j. neurofascínu 140/186 a 155 (NF 186/NF 140, NF 155), kontaktínu-1 (CNTN1) a s kontaktínom asociovaného proteínu 1 (Caspr1)⁽⁶⁾. Tieto protilátky spôsobujú poruchu saltatórneho vedenia a sú asociované s typickým klinickým obrazom, priebehom a reakciou na terapiu. V úvode tieto neuropatie môžu prebiehať ako akútna polyradikuloneurotída typu Guillain-Barré alebo chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia s akútnym, relaps-remitujúcim alebo chronickým priebehom, s niektorými ďalšími atypickými neurologickými a systémovými znakmi. Protilátky sú väčšinou z triedy IgG4, preto zle reagujú na konvenčnú imunoterapiu prvej línie, ako sú intravenózne imunoglobulíny (IVIG). Použitie monoklonálnej protilátky (rituximab) zameranej na antigén CD20 na povrchu B buniek viedlo u pacientov k významnému zlepšeniu klinického priebehu⁽⁶⁾.

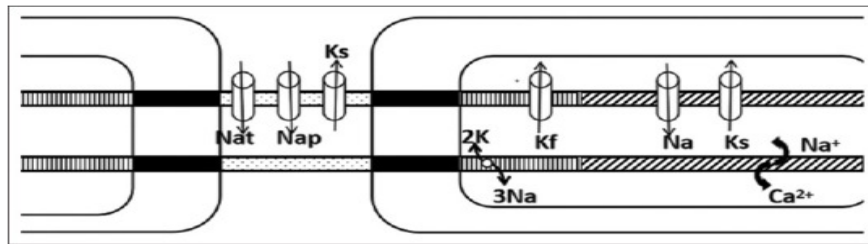
Anatómia, biofyzikálne vlastnosti a molekulárna organizácia Ranvierovho zárezu

Ranvierove zárezy boli pôvodne popísané v roku 1871 ako miesta, kde tok iónov generuje vznik akčného potenciálu a vedie k saltatórnemu šíreniu vzruchov. Posledné dve dekády sa zistilo,

že tieto miesta zohrávajú dôležitú úlohu v patogenéze imunitne podmienených neuropatií. Podrobnejším skúmaním sa zistilo, že myelinizované vlákna sú organizované do 4 odlišných domén: nodus, paranodus, juxtaparanodus a internodium (**obrázok 1**). Jednotlivé domény sa vyznačujú špecifickou a charakteristickou distribúciou iónových kanálov, predovšetkým Na⁺ a K⁺ napätovo závislých kanálov, a prítomnosťou špecifických adhezívnych proteínov, ktoré zabezpečujú adhéziu myelínu k axónu a tiež pomáhajú pri udržiavaní správnej lokalizácie Na⁺ a K⁺ kanálov, čo je nevyhnutné pre efektívne saltatórne šírenie vzruchov⁽²⁾ (**obrázok 1 a 2**).

V oblasti nodu (dĺžka cca 1 μm) je myelín prerušený a axolema je v priamom kontakte s extracelulárnou tekutinou. V oblasti paranodu sú nekompaktné myelínové slučky pevne pripojené k axoleme a v oblasti internodia (dĺžka 1–2 mm), sú axóny obalené kompaktným myelínom. Axolema myelinizovaných vlákien má u cicavcov vysoko organizovanú molekulárnu štruktúru s nerovnomernou distribúciou iónových kanálov. V oblasti nodu je vysoká hustota napätovo závislých Na⁺ kanálov (1 000–2 000/μm²) a pomalých K⁺ kanálov. V oblasti juxtaparanodu je

Obrázok 3. Znárodnenie štruktúr podieľajúcich sa na excitabilite axolemy, distribúcii napät'ovo riadených iónových kanálov a smeroch prúdu: Ks, pomalý K⁺ prúd; Kf, rýchly K⁺ prúd; Nat, prechodný Na⁺ prúd; Nap, trvalý Na⁺ prúd. Na⁺/K⁺ pumpa vymieňa 2 K⁺ s 3Na⁺ z axoplazmy. Iónový výmenník Na⁺/Ca²⁺ odstraňuje Ca²⁺ z axoplazmy, ale môže obrátiť tok iónov opačným smerom, upravené podľa Khadilkar W. et al., 2022⁽¹²⁾



vysoká koncentrácia napät'ovo závislých rýchlych K⁺ kanálov. Internodium má najväčší absolútny počet Na⁺ kanálov, rýchle a pomalé K⁺ kanály, hoci ich hustota je relatívne nízka. Pre Na⁺ kanály je hustota < 25/μm², čo nie je dostačujúce na šírenie akčného potenciálu. Na⁺ kanály sú typu Nav 1,6 a prispievajú k prechodným a trvalým prúdom. U ľudí predstavuje pokojový membránový potenciál -75 až -80 mV, a je daný rovnováhou medzi K⁺ a Na⁺ iónmi a Na⁺/K⁺ pumpou. Prechodné Na⁺ kanály generujú 98–99 % celkového nodálneho vtoku iónov, čo vedie k depolarizácii membrány a vzniku akčného potenciálu. Trvalé Na⁺ kanály ostávajú otvorené a určujú prah pre excitáciu. Rýchle K⁺ kanály sa otvárajú 0,5–1ms neskôr ako prechodné Na⁺ kanály, čo vedie k posunu K⁺ smerom von. Pomalé K⁺ kanály sú koncentrované v oblasti nodu a otvárajú sa pomaly, v priemere 10-tok ms po depolarizácii, čo ovplyvňuje repetitívne výboje a spúšťa repolarizáciu ako odpoveď na predĺženú depolarizáciu. Na⁺/K⁺ pumpa obnovuje transmembránový potenciál Na⁺ a K⁺ a robí ho viac negatívnym (v každom cykle vylúči 3 ióny Na⁺ extracelulárne za 2 ióny K⁺ intracelulárne do axónu). Pumpa vyžaduje energiu a hydrolyzuje 1 molekulu ATP v každom cykle. Na⁺/Ca²⁺ výmenník vylučuje Ca²⁺ z axoplazmy na udržanie Na⁺/Ca²⁺ homeostázy. Na⁺ kanály v oblasti nodu sú ukotvené k spektrínu (súčasť cytoskeletu axónu) pomocou ankirínuG a ku gliomedínu, ktorý je vylučovaný mikrokľmi Schwannových buniek, prostredníctvom neurofascínu NF186. V oblasti paranodu axonálny proteín asociovaný s kontaktným (Caspr) a kontaktným (CNTN1) vytvára pevné spojenie s neurofascínom NF 155 z myelínových kľúčiek. Tieto komplexy formujú tesné septovité spojenia, ktoré oddeľujú nodálne Na⁺ kanály od juxtapanodálnych K⁺ kanálov. Juxtapanodálne K⁺ kanály sú ukotvené pomocou Caspr-2 a proteínu TAG-1 (tranzientný axonálny glykoproteín), čo je adhezívna molekula exprimovaná na axoleme, ale aj na protiláhlej membráne Schwanovej bunky. Vzájomná interakcia medzi TAG-1 na axoleme s Caspr a TAG-1 na membráne Schwanovej bunky je kľúčová pre zhukovanie juxtapanodálnych Kv1.1 a 1.2 kanálov⁽²⁾.

Gangliozidy sú glykolipidy pozostávajúce z lipidovo-ceramidového komponentu lokalizovaného v bilipidovej membráne a extracelulárnej sacharidovej zložky, ku ktorej môže byť pripojených 0,1 alebo viac zvyškov kyseliny sialovej. Pomocou vysoko rozlišovacej svetelnej a elektrónovej mikroskopie sa gangliozidy nachádzajú v oblasti nodálnej a paranodálnej axolemy (GM1), nad Schwanovou membránou a mikrokľmi, v oblasti nodov a na povrchu Schwanovej bunky (GD1a). Gangliozidy pravdepodobne interagujú s nodálnymi proteínmi a podieľajú sa na stabilite axo-gliového spojenia v oblasti paranodu, keďže

u myší, u ktorých boli odstránené GM1 a GD1a, paranodálne slučky myelínu neboli pevne fixované k axoleme, zhuky Na⁺ kanálov boli prerušené a K⁺ kanály boli nesprávne umiestnené v paranode⁽⁷⁾.

Uzol a saltatórne vedenie

Saltatórne vedenie sa zvyčajne vyskytuje v myelinizovaných axónoch. Akčný potenciál je generovaný v iniciálnom segmente, ktorý má rovnakú molekulárnu organizáciu ako uzol v oblasti Ranvierovho zárezu, a dochádza k jeho šíreniu z 1 nodu na 2. V uzle sa otvárajú prechodné Na⁺ kanály, ktoré generujú vnútorný iónový prúd nazývaný akčný prúd. Ten vedie k vonkajšiemu kapacitnému iónovému hnaciu prúdu v nasledujúcom uzle, čím sa v nasledujúcom uzle akumulujú kladné náboje. To spôsobuje depolarizáciu membrány, ktorá vedie k otvoreniu Na⁺ kanálov vyvolávajúcich ďalšiu depolarizáciu a generáciu akčného potenciálu v naslednom uzle. Ak je poškodený myelínový obal, ako je to pri segmentálnej demyelinizácii u pacientov s klasickou demyelinizačnou neuropatiou, iónový hnací prúd uniká cez poškodenú myelínovú membránu v node a paranode; nedokáže sa dostať do následného uzla, čo spôsobuje poruchu depolarizácie. Okrem toho hnací prúd aktivuje obnažené K⁺ kanály v juxta-paranode, čím posúva membránový potenciál na negatívnejšiu hodnotu. Faktor bezpečnosti pre prenos impulzu je definovaný ako pomer hnacieho prúdu k prahovému prúdu potrebnému na depolarizáciu membrány a vyvolanie akčného prúdu. V normálnych axónoch je táto hodnota 5–10. Ak je bezpečnostný faktor menší ako jedna, prenos impulzu je zablokovaný. Experimentálne štúdie fokálnej demyelinizácie ukázali, že už minimálne zmeny v oblasti paranodálneho myelínu stačili k tomu, aby došlo k blokovaniu prenosu vzruchu, čo poukazuje na kľúčovú úlohu paranodu pri saltatórnom šírení vzruchu⁽⁸⁾.

Zmena v oblasti nodu a axonálna degenerácia

Pri nodopatiách vedie atak sprostredkovaný protilátkami k odpojeniu terminálnych myelínových slučiek a narušeniu iónových kanálov. Odtrhnutie terminálnych myelínových slučiek v paranode spôsobuje únik prúdu, ktorý rozptyľuje hnací prúd, čím spôsobuje poruchu depolarizácie v naslednom uzle. Narušenie Na⁺ kanálov priamo zhoršuje generovanie akčného potenciálu. Existuje niekoľko segmentov so zníženou funkciou Na/K ATPázy, ktoré spôsobujú pretrvávajúcu depolarizáciu membrány, a iné segmenty so zvýšenou funkciou Na/K ATPázy, ktoré spôsobujú pretrvávajúcu hyperpolarizáciu membrány, a tým spôsobujú neusporiadanú polarizáciu axolemy⁽⁸⁾.

Tabuľka 1. Klinické fenotypy nodo/paranodopatií a ich základné charakteristiky

Lokalizácia	Antigén	Neuropatia	Špecifické znaky
Nodus	Gangliozidy Gliomedin NF 186	AMAN (GM1a/b, GD1a, GalNac-Gd1a), AMSAN (GM1, GM1b, Gd1a) MMN (IgM GM1) AIDP, MMN AMAN	
Paranodus	Gangliozidy	MFS (GQ1b, GT1a) PCB (GT1a, GQ1b)	AntiGQ1b – dobrá odpoveď na liečbu, dobrá prognóza
	NF 155	CIDP, CCPD	Začiatok v mladom veku, rýchly, závažný priebeh, predominantne distálny fenotyp SM PNP, ataxia, CSF významná hyperproteinorachia dobrá odpoveď na rituximab
	CNTN1	CIDP	Starší vek, rýchly, závažný priebeh, rýchla progresia, predominantne distálny SM fenotyp PNP, ataxia, včasná a závažná strata axónov, dobrá odpoveď na kortikoidy Nereaguje na IVIG Nefrotický syndróm, lymfoproliferatívne ochorenie IgG
	Caspr-1 Pan-NF (protilátky proti NF155 a NF186)	CIDP	Neuropatická bolesť Prebieha ako GBS, rýchly agresívny začiatok, postihnutie hlavových nervov, respiračné zlyhanie, autonómna dysfunkcia
Juxtaparanodus	CNTN2/TAG1 Caspr-2	Získaná neuromyotónia	Odpoveď na IVIG Neuropatická bolesť, môžu odpovedať na IVIG

Porucha funkcie Na/K ATPázovej pumpy, ako je opísané vyššie, vyvoláva pretrvávajúcu depolarizáciu s inaktiváciou prechodných Na kanálov, a tým vedie k zlyhaniu vedenia. Ak tento proces pretrváva, potom akumulácia Na zvráti funkciu Na/Ca výmenníka, čo spôsobí nadmerné odstraňovanie Na výmenou za Ca. Taktiež protilátky napádajúce gangliozidy aktivujú komplementovú dráhu a napokon membrány napádajúci komplex, čo spôsobuje póry v membráne. Ca sa dostáva cez póry a hromadí sa v axoplazme. Toto hromadenie Ca aktivuje kalpaín, ktorý spôsobuje proteolytické štiepenie neurofilamentov, poškodenie mitochondrií a nakoniec Wallerovu degeneráciu⁽⁹⁾.

Patofyziológia

Adhezívne molekuly v oblasti axónu (CNTN1, Caspr-1 a NF155) predstavujú dôležitý komplex pre formovanie a stabilitu paranodálneho spojenia a sú zodpovedné za pevnú príľnavosť myelínu k axoleme⁽¹⁰⁾. Protilátky proti axogliálnym proteínom sú predominantne podtriedy IgG4. Rozlišujeme 4 podtriedy IgG1-4. Tieto izoformy sa odlišujú v aktivácii špecifickej humorálnej a bunkovej imunity. IgG1 a IgG3 sú častejšie aktivátormi komplementu než IgG2 a IgG4. IgG4 protilátky sú častejšie detekované v prípade pozitivity paranodálnych protilátok (PNAb+) a sú vysokošpecifické pre imunitne podmienené neuropatie, ktoré sú fenotypovo odlišné od séronegatívnej CIDP. Pacienti s pozitívou non-IgG4 protilátok sú klinicky neodlíšiteľní od séronegatívnej CIDP, a môžu profitovať z liečby IVIGmi⁽¹¹⁾.

Klinické prejavy nodo/paranodopatií

Nodo/paranodopatie môžu v úvode prebiehať podobne ako GBS alebo CIDP. Podozrenie na nich máme u dospelých pacientov, ktorí majú závažnú, symetrickú predominantne

Tabuľka 2. Charakteristické črty nodo/paranodopatií

Klinika	Akútny/subakútny začiatok, predominantne distálna motorická neuropatia, rýchla progresia, závažná disabilita, ataxia, tremor, neuropatická bolesť, kraniálna neuropatia, autonómna dysfunkcia, respiračná insuficiencia, včasná atrofia
Asociované ochorenia	Nefrotický syndróm, lymfoproliferatívne ochorenie s IgG paraproteínom
Elektrofyziológia	RCF (reversible conduction failure), znížená MCV, výrazne predĺžená DML (NF 155), výrazne predĺžené F vlny (NF 155), kondukčné bloky, pokles amp CMAP (CNTN1), včasná strata axónov
Liečba	Slabá/žiadna odpoveď na IVIG odpoveď na PF, KS, rituximab
Zobrazovacie metódy	Zhrubnutie koreňov a plexov, prítomný enhancement
Histológia	Axonálna degenerácia, rozšírenie nodu, rozpojenie myelínu v oblasti paranodu, nie je prítomný zápal, nie je prítomná segmentálna demyelinizácia

motorickú a distálnu polyneuropatiu s výraznejšou progresiou v porovnaní so séronegatívnou CIDP a tiež závažnejší stupeň postihnutia. Bolo popísaných niekoľko prípadov aj u detských pacientov. Častejšie bol pozorovaný akútny začiatok pripomínajúci GBS. Pacienti s chronicky progredujúcou alebo relaps-remitujúcou formou spĺňajú elektrofyziologické kritériá pre definitívnu formu CIDP. Navyše, títo pacienti majú senzitivnú ataxiu a tremor. Tremor a senzitivná ataxia sa bežne vyskytuje u pacientov s pozitívou protilátok proti NF155. Agresívny akútny začiatok neuropatie asociovej s kraniálnou neuropatiou, autonómnu dysfunkciu a respiračnou insuficienciou sa vyskytuje u pacientov s protilátkami proti obom typom NF 155

Tabuľka 3. Zastúpenie IgG4 protilátok, antigénov a klinické fenotypy nodo/paranodopatií

NF 155	4-18 %	Subakútne závažný priebeh Vo veku cca 25 rokov Motorické postihnutie viac než senzitivne Ataxia, tremor	Symetrické, distálne postihnutie Výraznejšie než proximálne	Slabá odpoveď na IVIG Čiastočná odpoveď na KS Dobrá odpoveď na RTX a PF	Asociácia s HLA-DRB15 GBS Hereditárne neuropatie
NF140 a 186	2-5 %	Subakútne začiatok, motorické a senzitivne postihnutie Senzitivna ataxia, postihnutie hlavových nervov	Symetrické	Čiastočná odpoveď na IVIG a KS Dobrá odpoveď na RTX	Ataktické neuropatie, koexistencia s inými autoimunitnými ochoreniami
CNTN1	1-7 %	Subakútne závažný priebeh vo veku cca 25 rokov motorické postihnutie výraznejšie ako senzitivne ataxia, tremor		Zlá odpoveď na IVIG, čiastočná na KS Dobrá odpoveď na RTX	GBS, motorické neuropatie, MND, včasné axonálne postihnutie
CASPR1	1-3 %	Subakútne závažný priebeh motorické postihnutie výraznejšie ako senzitivne neuropatická bolesť	Symetrické distálne postihnutie	Zlá odpoveď na IVIG Dobrá odpoveď na RTX	Bolestivé neuropatie Vaskulitída

a NF 186 – tzv. pan-NF). Nefrotický syndróm je často asociovaný s CNTN1 protilátkami. Hematologické malignity (Hodgkinov lymfóm, chronická lymfocytárna leukémia, myelóm) bol zistený u pacientov s pan-NF, tiež charakterizovaný prítomnosťou IgG lambda paraproteínom. Neuropatická bolesť bola pozorovaná u pacientov s pozitívou Caspr1. Charakteristické črty, fenotypy nodo/paranodopatií a zastúpenie jednotlivých protilátok sú zhrnuté prehľadne v tabuľkách 1,2 a 3^(13,14).

Diagnostika

Nodo/paranodopatie možno diagnostikovať na základe atypického klinického priebehu autoimunitne podmienenej polyneuropatie charakteru GBS alebo CIDP. Vo väčšine prípadov ide o dospelých pacientov so závažnou a rýchlo progredujúcou symetrickou distálnou dominantne motorickou polyneuropatiou s akútnym začiatkom, relaps-remitujúcim alebo chronickým priebehom. Často môže byť prítomný tremor a senzitivna ataxia, postihnutie hlavových nervov, autonómna dysfunkcia, respiračná insuficiencia, nefrotický syndróm, alebo hematologické malignity^(13,14).

Elektrofyziológický nález vo väčšine prípadov spĺňa kritériá typickej CIDP alebo kondukčného bloku, bez temporálnej disperzie, čo sa môže následne prejaviť rýchlym zotavením – RCF alebo prechodom do ireverzibilnej axonálnej degenerácie, čo možno zistiť opakovaným meraním⁽¹⁵⁾ (tabuľka 2 – elektrofyziológia).

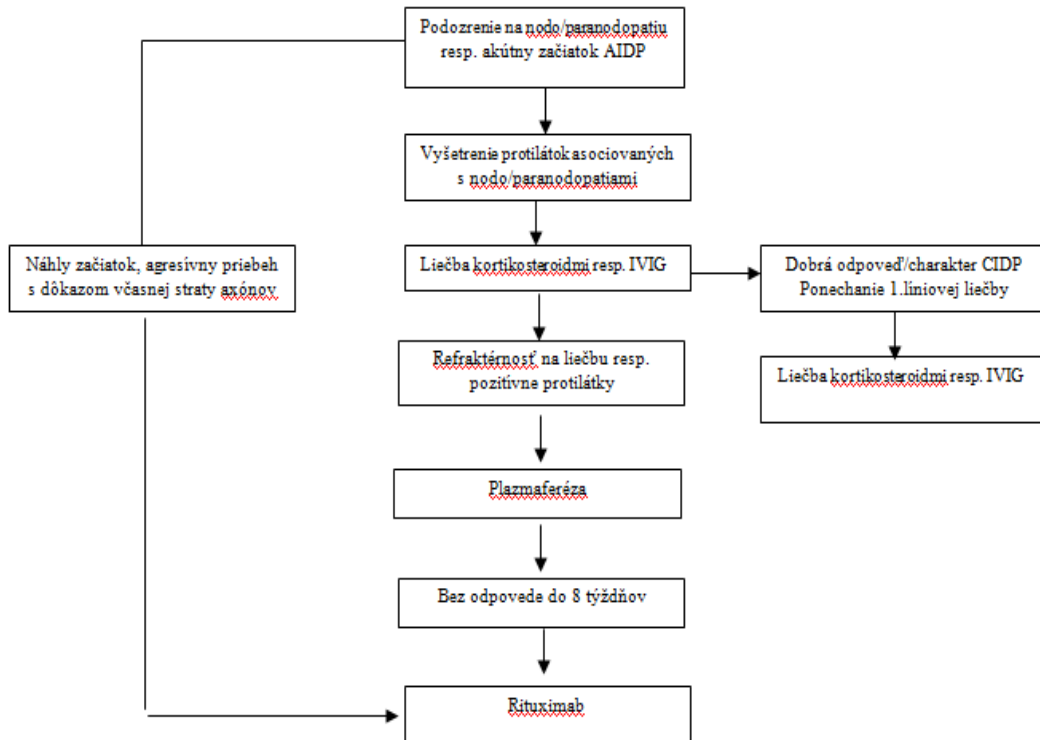
Podozrenie na nodo/paranodopatie vzbudzuje nadmerne vysoká hladina proteínov v cerebrospinálnom likvore, hypertrofia či enhancement v priebehu plexov, a tiež slabá alebo nedostatočná odpoveď na štandardnú prvólíniovú terapiu IVIG alebo KS.

V takom prípade je indikované vyšetrenie nodálnych/paranodálnych protilátok (proti NF155, NF186, CNTN1, Caspr1) zo séra metódou cell-based assay v špecializovaných laboratóriách (Nuffield Department of Clinical Neuroscience, Oxford University and Oxford University Hospital NHS Foundation Trust;

MUDr. R.Mazanec, CSc., MUDr. J.Hanzalová, Neuroimunologická laboratoř, Neuromuskulárne centrum, 2.LF UK FN Motol, Praha). Ideálne je odobrať venóznou krv ešte pred samotným podaním IVIG/KS alebo PF, ktoré môžu ovplyvniť hladiny IgG protilátok v sére. Po sérologickom potvrdení diagnózy nodo/paranodopatie by mal byť pacient konzultovaný a ďalej menežovaný v centrách pre neuromuskulárne ochorenia (Centrum pre zriedkavé autoimunitne podmienené a neurodegeneratívne ochorenia JLF UK a UNM v Martine, Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Bratislava-Ružinov).

Liečba

Liečba imunitných nodopatií/paranodopatií vychádza z výskumu a skúseností s liečbou typickej séronegatívnej CIDP. Najčastejšie používanou liečbou prvej línie sú IVIG, kortikosteroidy (KS) a plazmaferéza (PF). Nodopatie sú vo väčšine prípadov refraktérne na liečbu prvej línie. Preto je dôležité ich včas identifikovať a liečiť. Efektívnosť rituximabu bola prezentovaná v doterajšej literatúre zatiaľ len sériou kauzistík. Od roku 2020 prebieha dvojito zaslepená, randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia RECIPE, ktorá je zameraná na zhodnotenie efektu rituximabu u refraktérnych pacientov so stanovenou diagnózou CIDP s dokázanými nodálnymi/paranodálnymi protilátkami oproti skupine pacientov s CIDP, u ktorých tieto protilátky dokázané neboli. Výsledky štúdie zatiaľ neboli publikované⁽¹⁶⁾. Údaje o liečbe pochádzajú väčšinou od pacientov s protilátkami proti NF155. Querol a kol. uvádza štyri prípady NF155 pozitívnych pacientov s protilátkami IgG4, ktorí boli refraktérni na IVIG, čiastočne reagovali na liečbu kortikosteroidmi (1 pacient) a dvaja pacienti mali dobrú odpoveď na PF⁽¹⁷⁾. Tá istá skupina neskôr popísala troch pacientov (dvoch s NF155 a jedného s protilátkami proti CNTN1), všetci s dobrou odpoveďou na liečbu rituximabom. Devaux a kol. opísali 38 pacientov s IgG4 NF155 protilátkami. Päť z 25 pacientov odpovedalo na IVIG a 15 z 29 pacientov odpovedalo na steroidy⁽¹⁸⁾. Ng a kol. opísal

Odporúčaný algoritmus liečby nodo/paranodopatií, upravené podľa Khadilkar W. et al., 2022⁽¹²⁾

troch NF155 pozitívnych pacientov s dobrou odpoveďou na PF. V štúdiu Daviesa a kol. sa ukázalo, že na vyvolanie trvalej supresie hladín protilátok, a tým aj klinického zlepšenia, môže byť potrebná opakovaná PF⁽¹⁹⁾. Na základe doterajších literárnych údajov je u pacientov s pozitívou IgG protilátok proti NF 155 popisovaná najlepšia odpoveď na liečbu PF (78 %), po nej nasleduje rituximab (75 %), steroidy (56 %) a IVIG (32 %)⁽²⁰⁾. Pacienti s IgG CNTN1 protilátkami sú refraktérni na liečbu IVIG, ale dobre odpovedajú na steroidy, rituximab a PF⁽⁶⁾. Pacienti by mali začať liečbu prvej línie, ako sú KS s IVIG alebo bez nich, v závislosti od závažnosti. Ak je pacient refraktérny na IVIG/KS alebo sa zistia nodálne/paranodálne protilátky, liečba by mala rýchlo smerovať ku PF. Ak pacient počas prvých 8 týždňov ochorenia nereaguje na liečbu prvej línie, alebo ak je klinický fenotyp na začiatku agresívny s dôkazom včasnej straty axónov, potom by sa mal čo najrýchlejšie zvážiť rituximab. Ak pacient reaguje na terapiu prvej línie alebo klinický fenotyp zodpovedá typickej CIDP, môže sa pokračovať v prvólíniovej terapii⁽¹²⁾. S lepším pochopením patofyziologických mechanizmov nodo/paranodopatií budú prichádzať novšie liečebné postupy.

Záver

Nodopatie a paranodopatie sú podtypom získaných imunitných neuropatií, ktoré môžu mať klinický fenotyp GBS alebo CIDP s niektorými atypickými prejavmi. Elektrofyziologicky môžu spĺňať kritériá typickej CIDP, alebo sú prítomné kondukčné bloky bez temporálnej disperzie, čo môže pripomínať AMAN alebo RCF. Včasnú diagnózu nodopatie možno stanoviť na základe klinického podozrenia a testovania známych protilátok. Výber imunoterapie by sa mal posudzovať individuálne v závislosti od klinického fenotypu, závažnosti a priebehu polyneuropatie. Na stanovenie prognózy, užitočnosti merania protilátok a na definovanie optimálnej liečby sú potrebné väčšie multicentrické štúdie.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:
Monika Turčanová Koprušáková
Neurologická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 01 Martin
e-mail: koprusakova@gmail.com

Literatúra

1. Kuwabara S, Yuki N, Koga M, Hattori T, Matsuura D, Miyake M, et al. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1998; 44: 202-208.
2. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(11): 1186-1195.
3. Uncini A, Vallat JM. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(6): 627-635.
4. Uncini A, Mathis S, Vallat JM. New classification of autoimmune neuropathies based on target antigens and involved domains of myelinated fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022; 93(1): 57-67.
5. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparanodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124(10): 1928-1934.
6. Roux T, Debs R, Maisonobe T, Lenglet T, Delorme C, Louapre C, et al. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with associated diseases. *J Peripher Nerv Syst*. 2018; 23: 235-240.
7. Susuki K, Baba H, Tohyama K, Kanai K, Kuwabara S, Hirata K, et al. Ganglioside contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers. *Glia*. 2007; 55: 746-757.
8. Franssen H, Straver DCG. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part I: Neuroscience. *Muscle Nerve*. 2013; 48: 851-864.
9. Vosler PS, Brennan CS, Chen J. Calpain-mediated signaling mechanisms in neuronal injury and neurodegeneration. *Mol Neurobiol*. 2008; 38: 78.
10. Vallat JM, Magy L, Corcia P, Boulesteix JM, Uncini A, Mathis S. Ultrastructural Lesions of Nodoparanodopathies in Peripheral Neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020; 79(3): 247-255.

11. Ray PS. "Nodo-Paranodopathy: Beyond the Demyelinating and Axonal Antibody-Mediated Neuropathies". *SVOA Neurology* 3: 2; 2022: 72-79.
12. Khadiikar SV, Kamat S, Patel R. Nodo-paranodopathies: Concepts, Clinical Implications, and Management. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022; 25(6): 1001-1008.
13. Fehmi J, Scherer SS, Willison HJ, Rinaldi S. Nodes, paranodes and neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89: 61-71.
14. Fehmi J, Vale T, Keddie S, Rinaldi S. Nodal and paranodal antibody-associated neuropathies. *Pract Neurol.* 2021; 21: 284-291.
15. Kouton L, Boucraut J, Devaux J, Rajabally YA, Adams D, Antoine JC, et al. Electrophysiological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with IgG4 antibodies targeting neurofascin 155 or contactin 1 glycoproteins. *Clin Neurophysiol.* 2020; 131: 921-927.
16. S. Shimizu, M. Iijima, Y. Fukami et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory CIDP With or Without IgG4 Autoantibodies (RECIPE): Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo Control Clinical Trial. *IMIR Research Protocols* 2020; 9, Issue 4
17. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology.* 2014; 82: 879.
18. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 2016; 86: 800.
19. Davies AJ, Fehmi J, Senel M, Tumani H, Dorst J, Rinaldi S. Immunoabsorption and plasma exchange in seropositive and seronegative immune-mediated neuropathies. *J Clin Med.* 2020; 9: 2025.
20. Vizcarra JA, Harrison TB, Garcia-Santibanez R. Update on nodopathies of the peripheral nerve. *Curr Treat Options Neurol.* 2021; 23: 1-13.