

NÖROİMMUNOLOJİ'DE TEMEL KAVRAMLAR

Egemen İdiman*

İmmun sistem periferel organlar ve T hücreler, B hücreler, mononükleer fagositler ve naturel killer hücrelerden oluşur. Otoimmün hastalıklara yol açan olaylar net değildir. İmmün aracılıklı nörolojik hastalıklar olasılıkla aşağıdaki adımları izleyerek oluşur. 1- Self toleransın kırılması, 2- Antijen sunucu hücreler tarafından antijenin işlenmesi ve T hücre reseptör kompleksi tarafından antijenin tanınması, 3- Aktive T hücrelerin adezyon molekülleri aracılığı ile dolaşımdan sistemine göçü, 4- Doku zedelenmesi. Aktive T hücreler ve makrofajlardan sekrete edilen sitokin ve lenfokinler immün yanıtın artışında önemli rol oynarlar.

Anabtar Kelimeler: *İmmün sistem, İmmün aracılıklı nörolojik hastalıklar*

Basic Concept in Neuroimmunology

İmmün sistem periferel organlar ve celular elementler dahilinde T hücreler, B hücreler, mononükleer fagositler, naturel killer (NK) hücreler. Olaylar net değildir. İmmün aracılıklı nörolojik hastalıklar olasılıkla aşağıdaki adımları izleyerek oluşur. 1- Self toleransın kırılması, 2- Antijen sunucu hücreler tarafından antijenin işlenmesi ve T hücre reseptör kompleksi tarafından antijenin tanınması, 3- Aktive T hücrelerin adezyon molekülleri aracılığı ile dolaşımdan sistemine göçü, 4- Doku zedelenmesi. Aktive T hücreler ve makrofajlardan sekrete edilen sitokin ve lenfokinler immün yanıtın artışında önemli rol oynarlar.

Key Words: *İmmün sistem, İmmün aracılıklı nörolojik hastalıklar*

Çok uzun yıllar beyine immunolojik olarak korunmuş bir alan olarak bakılmıştır. Bu görüş kan beyin bariyerinin varlığı, santral sinir sisteminde klasik lenfatik drenajın olmayışı ve beynin transplante edilen dokuya karşı gösterdiği alışılmamış toleransdan köken almıştır. Ayrıca inflamatuvar olaylarda çok ön planda olan doku şişmesinin olmayışı bu görüşe dolaylı destekler sağlamaktadır. Ancak son 10 yılda immuno-histokimya ve moleküler biyoloji alanında elde edilen veriler, beynin kendisinin doğal bir immün sistem olduğunu göstermektedir. SSS içinde makrofajların ve az sayıda lenfositlerin bulunuşu yanında mikrogliya, astrosit ve endotel hücrelerinin immün fonksiyon görme yeteneğinin bulunuşu, SSS'nin sanılanın aksine immün açıdan çok aktif olduğunu ve SSS'nin yapısal elemanlarının inflamatuvar koşullara önemli ölçüde katıldıklarını göstermektedir (8,22).

İmmün sistem; periferik organlar ve hücrelerel elemanlardan oluşmaktadır. Kemik iliği ve timus, periferik lenfoid doku ve organları, lenf nodülleri, dalak, Peyer plakları ve deri sekonder lenfoid doku ve organları oluşturmaktadır. İmmün sistem hücreleri antijen spesifik hücreler (T, B Lenfositler ve Naturel Killer=NK hücreler) ve

antijen nonspesifik hücreler (Monosit, makrofaj ve polimorf nüveli lökositler)'den oluşmuştur. İmmün sistemin hücreler arası kompleks ve grift ilişkilerinde immünmediatörler (Ig, adezyon molekülleri, kompleman ve sitokinler) önemli rol oynar. Ayrıca kininler, prostoglandinler, trombosit aktive eden faktör, nitrik oksit ve O₂ radikalleri immün yanıtta rol alan diğer araçlar ve efektör elamanlardır (1,15,19,21).

İmmün aracılıklı nörolojik hastalıklar iki ana gruba ayrılır: 1- Kesin otoimmün hastalıklar: Bu grupta antijen bilinmektedir. Otoantijene karşı spesifik antikor yanıtları vardır. Hastalık ya da patolojik süreç patojen otoantikorlar aracılığı ile deney hayvanlarına nakledilebilmektedir. Serum immün globulinleri antijene bağlanarak sonuçta fonksiyonu bozacak hedef doku destruksiyonuna neden olurlar. Bu otoantikorların kaldırılması ya da B hücre yanıtlarının supresyonu klinik düzelme ile sonuçlanır. Bu grup hastalıkların prototipi myastenia gravistir. Lambert-Eaton Myastenik Sendrom ve olasılıkla anti-myelin associated glicoprotein (MAG) IgM'li demyelinizan polinöropatiler bu grupta yer almaktadır. 2- Olası otoimmün hastalıklar: Bu grupta yer alan hastalıklar ilk grubun karakteristiklerinden ancak bir kısmına sahiptir. Gu-

*: Prof. Dr., Dokuç Eylül Ü.T.F., Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

illain-Barré Sendromu, kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropatiler, inflamatuvar myopatiler bu grupta yer almaktadır (7,22,25).

Otoimmun hastalıkların oluşumuna ilişkin olası kuramlar tablo-1'de görülmektedir. Nörolojik otoimmun hastalıklar self toleransın kırılmasından hedef doku destrüksiyonuna dek uzanan bir süreç sonunda oluşur (tablo-2).

Tablo-1: Otoimmünite kuramları

- 1- Otoreaktif T hücre klonlarının süper antijenlerle stimülasyonu
- 2- Önemli regülatuar T hücre klonlarının süperantijenler ile tetiklenen delesyonu
- 3- Moleküler benzerlik
- 4- Rutin delesyon süreçlerinden kaçan sekestre self antijenler
- 5- Persistan enfeksiyon ve dalgalanan suçsuz doku destrüksiyonu

Tablo-2: Nörolojik otoimmun hastalıkların oluşması

- 1- Self toleransın kırılması
- 2- Antijen tanıma, antijen işleme, T hücre reseptör kompleks
- 3- T hücre aksesuar moleküller ve kostimulatör sinyaller
- 4- Aktive T hücrelerin dolaşımdaki hedef dokuya göçü
- 5- İmmün yanıtın artışında sitokin ve lenfokinlerin rolü
- 6- Doku destrüksiyonu

1- Self Toleransın Kırılması: İmmün aracılıklı nörolojik hastalıklarda self toleransın kırılması ve sinir dokusu antijenlerini tanımak için immün yanıtın aktivasyonu sinir sistemi dışında başlar. Dolaşımdaki T hücreler olası hedef antijenlere karşı potansiyel olarak otoreaktif olmalarına karşın normal koşullarda inaktif durumdadırlar (Self Tolerans). Eğer bu self tolerans durumu kırılacak olursa T hücreler aktive olmaya başlar ve SSS içindeki otoantijenleri yabancı bir antijen olarak tanımaya başlarlar. Self toleransın kırılmasında olasılıkla sitokinler, moleküler benzerlik ve süper antijenler rol oynar (7) (Tablo-3).

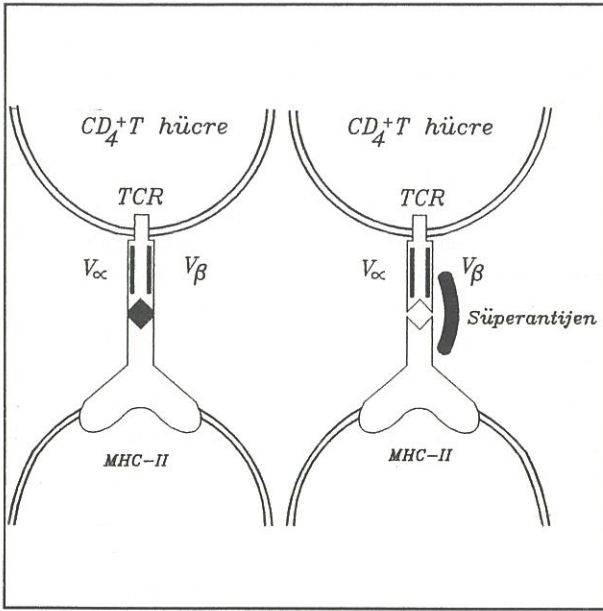
Tablo-3: Self Toleransın Kırılması

1- Sitokinler	2- Moleküler benzerlik	3- Süperantijenler
	İnfeksiyöz ajan	Nöral antijenle çapraz reaksiyon veren epitop
	HSV-1, gram (-) bakteri,	
	Poliovirus VP3	-- Ach R
	Adenovirus 2,5, Kızamık	
	Influenza A, EBV,	
	Hepatitis B Polimeraz	-- MBP, P2 myelin
	Campilobakter Jejuni	-- GM1 Gangliosid
	Enterovirus	-- Jo1 (kas)
	Retrovirus	-- kas ve myelin

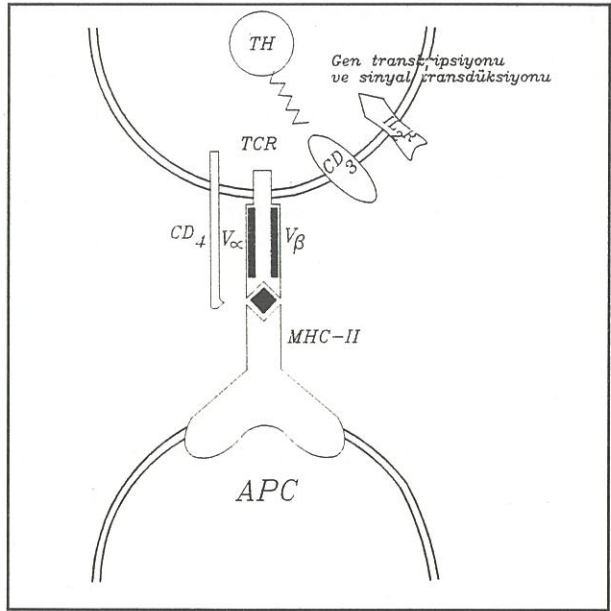
Dolaşımdaki otoantijen makrofaj ya da dendritik hücreler gibi antijen sunucu hücre (antijen presenting cell=APC) tarafından T hücrelere sunulduğunda, APC'den salgılanan IL1, IL6 gibi sitokinler T hücreler için stimulator sinyaller doğurur. Anerjik durumlardaki T lenfositler enfeksiyonlar sırasında salınan lenfokin ya da sitokinler aracılığı ile nonspesifik olarak aktive olmaya başlarlar (1,5,23).

Virus ve bakteriler, SSS antijenleri ile moleküler açıdan benzerliklere sahiptir. Örneğin Adenovirus 2,5, Kızamık, influenza aynı epitoplara paylaşmaları nedeniyle MBP ve P2 protein ile, retro virüsler kas ve myelin ile çapraz reaksiyon verirler (Moleküler Benzerlik Varsayımı) (1,7,15). Ayrıca bir çok bakterinin temel proteini olan "heat-shock" proteinler ya da stressinler insan vücut proteinlerinin %50-60'ı ile homoloji göstererek çapraz reaksiyonlara yol açarlar. Bu proteinlerin MBP ile moleküler benzerliğe sahip oldukları bilinmektedir. Bu proteinler aynı zamanda çok yüksek antijenik özelliğe sahip oldukları için yoğun bir T hücre aktivasyonuna neden olurlar (20).

Otoimmun hastalıkların oluşumunda süperantijenlerin rolü dikkat çekicidir. T hücre reseptörünün (T cell receptor= TCR) antijen bağlanma bölgesine bağlanan alışılmış antijenlerden farklı olarak bir grup antijen TCR'nün spesifik bir bölgesine bağlanırlar (V β Segment). Bu antijenler "süper antijenler" olarak bilinmektedir (Şekil-1). Bunlar bakteriyel toksinler, endotoksinler ya da bazı virüslerdir. Bu antijenler işlenmez, ancak MHC-Sınıf II ve TCR V β segmentini paylaşan tüm hücre alt gruplarını uyaran güçlü mitojenlerdir. Bir çok T hücre süperantijeni tanıyabilir ve sonuç olarak süperantijenler V β zinciri eksprese eden çok sayıda anerjik T hücrelerinin aktivasyonuna yol açarlar. Süperantijenler olasılıkla otoreaktif T hücre klonlarının stimülasyonuna ya da önemli regülatuar T hücre klonlarının delesyonu yolu ile otoimmüniteye neden olurlar (12, 15, 16, 21).



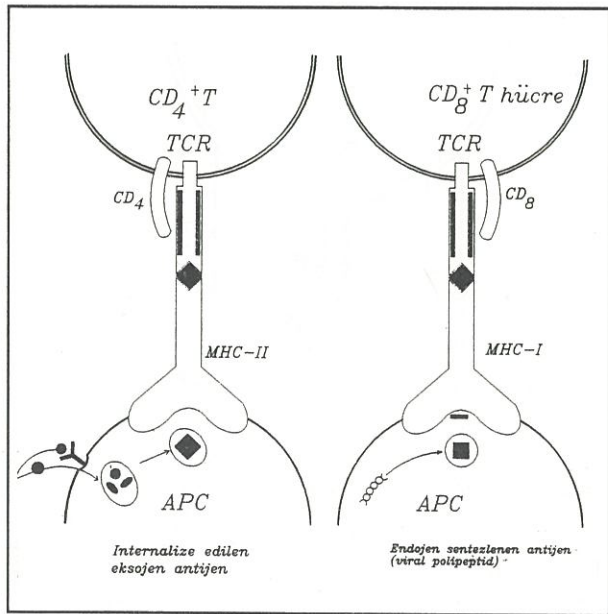
Şekil-1: Antijen ve süperantijen arasındaki farklar



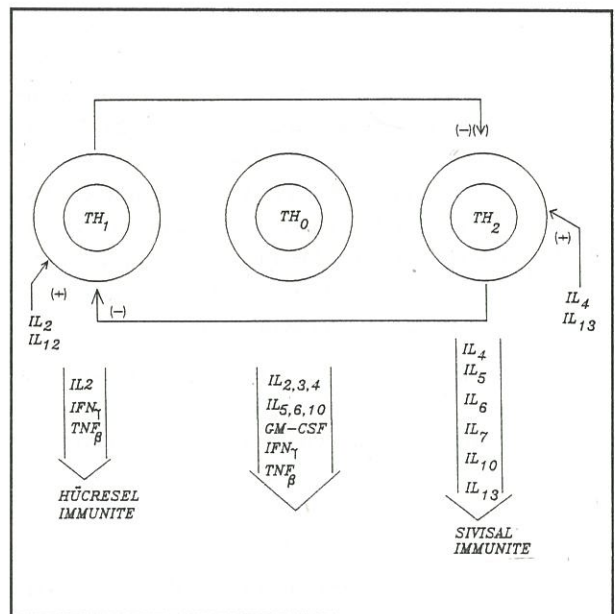
Şekil-2: Trimoleküler Kompleks (MHC+Antijen+TCR)

2- Antijen tanıma, antijen işleme ve TCR Kompleks: Antijen spesifik immün yanıtın tetiklenmesinde antijen sunucu hücre ve antijen spesifik T hücre-hücre etkileşiminde adezyon ve tanıma olayı çok önemlidir. Adezyon basamağında APC ve T hücre yüzey ligandları ve bunların reseptörleri aracılığı ile periferik dolaşımında ve lenfoid dokuda rastgele etkileşir. Adezyon sürecinden sonra APC'de yeterli miktarda antijen işlenir ve "Major Histocompatibility Complex" (MHC) aracılığı ile yüzeye sunulur. Antijen tanıma olayında APC'nin yüzeyindeki "MHC+antijen" yapısının T hücre

yüzeyindeki "CD3/TCR+CD4 ya da CD8" moleküllü ile ilişkiye girmesi gerekir. MHC, antijen, TCR kompleksine "Trimoleküler Kompleks" adı verilir (Şekil-2). Tüm T lenfositlerde CD3 yüzey moleküllü bulunurken bazı T lenfositler CD4, bazıları ise CD8 yüzey moleküllerini taşırlar. CD3 moleküllünün görevi antijen uyarısını lenfositte aktarmaktır. Aktive oldukları zaman yüzeylerinde CD8 moleküllü eksprese eden T hücreler, MHC-sınıf I, CD4 moleküllü eksprese eden T hücreler ise MHC sınıf II yüzey moleküllü eksprese eden APC'nin sunduğu antijeni tanırlar. Peptid antijenin doğasına bağlı olarak endojen



Şekil-3: T hücre tarafından antijenin tanınması ve işlenmesi



Şekil-4: CD4+ T hücre alt grupları

peptidler (örneğin hücre içi proteinlerden köken alanlar) genellikle MHC sınıf I ile bağlantılı T hücreler ile, eksojen peptidler (örneğin dolaşımdaki proteinlerden köken alanlar, tm hücreleri, viruslar) MHC sınıf II molekülü bağlantılı T hücreler ile ilişkiye girerler. Bu farklı iki tip peptidin antijen sunucu hücre tarafından işlenilerek yüzeye sunulması da farklıdır. Antijen tanıma işlemi sırasında hücre yüzey proteinleri yeniden düzenlenir (Şekil-3) (1, 14, 15, 17, 21, 27, 28).

T lenfositlerin temel göstergesi hücre membranında bulunan "T hücre reseptörü"dür (TCR). Bu kompleks yapı, APC tarafından uygun antijen spesifik hücre klonlarının başlangıç uyarılmasında çok önemlidir. T lenfositlerde iki tip TCR bulunur. "TCR-1", δ ve γ polipeptidlerinin "TCR-2" ise α ve β polipeptidlerinin "2 disülfid bağı" ile bağlanarak oluşturdukları heterodimerlerdir. " $\gamma\delta$ T hücreler" heat-shock proteinler gibi işlenmemiş molekülleri tanıma açısından antikora benzerler. TCR-1 ve TCR-2, CD3 kompleks reseptör molekülünün tamamlayıcısı olan polipeptidlerdir. CD3/TCR (CD3/Ti) kompleksi T lenfosit aktivasyonunu, "T helper" lenfositler tarafından IL2 salgılanmasını, fosforilasyonu, protein kinaz ve Ca^{++} iyonlarının aktivasyonunu sağlar. Periferik kanda bulunan T lenfositlerin %95'i TCR-2, %5'i TCR-1 içeren lenfositlerdir. TCR-2 taşıyan lenfositlerin bir kısmında CD4 ("Helper=Th" ve "Inducer=Ti"), diğer kısmında CD8 ("Cytotoxic=Tc" ve "Supressor=Ts") yüzey molekülü bulunur. CD4 yüzey molekülü B hücrelerde de bulunur. CD4 taşıyan T ve B lenfositler immun yanıt ürünlerinin oluşmasından sorumludur. CD4 yüzey molekülü taşıyan T lenfositlerin iki alt grubu vardır (Şekil-4). Th1'ler hücresele aracılıklı immun yanıtta sorumludur. Sekrete ettikleri en önemli sitokin IL2'dir. Bu sitokin aracılığı ile T hücrelerin proliferasyonunu, MNF'lerin stimülasyonunu ve IFN γ gibi diğer sitokinlerin stimülasyonunu sağlarlar. Th2'ler primer olarak B hücre yanıtını uyarırlar. Sekrete ettikleri en önemli sitokin IL4'dür. Bu sitokin MNF'leri ve Th1 aktivitesini suprese eder ve Th2 ve B hücre proliferasyonunu stimüle eder. CD8 yüzey molekülü hücreler immun yanıtı frenleyici ve sitotoksik etkiye sahiptir. CD8 molekülü taşıyan T lenfositler, MHC kontrolündeki antijen tanıma ve IL2 salgılamalarına göre alt gruplara ayrılır (1,15,17,19).

Uyarılan Th lenfositler proliferasyon olarak "lenfokin" adı verilen solubl maddeler ("interlökinler") salgırlar. Bu süreç aynı zamanda B hücrelerin uyarılmasına neden olur. B lenfositlerin görevi antikor salgılamaktır. Uyarılabilmeleri T hücrelerine bağımlı ya da antijen aracılığı ile T hücrelerden bağımsızdır (1, 17, 19, 21).

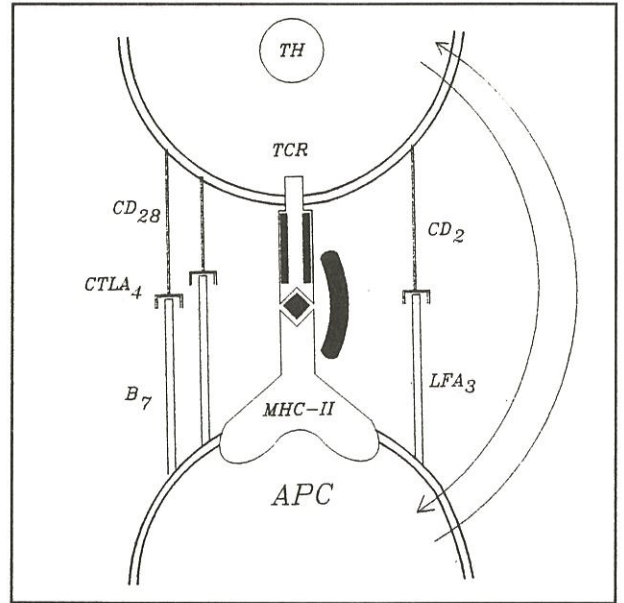
3- T hücrede aksesuar moleküller ve kostimülasyon sinyaller: CD3/TCR kompleksinin antijen +

MHC ile bağlanmasının ardından T hücreler "kostimülasyon" denilen bir dizi sekonder sinyale yanıt verebilir duruma gelirler. T hücrenin uyarılabilmesi için, antijen spesifik T hücre ve APC ya da hedef hücre arasındaki bağlantılarda hem antijenik hem de kostimülasyon sinyale gereksinim vardır. TCR aracılığı ile doğan sinyaller antijene spesifik ve MHC ile sınırlıdır. T hücrelerin aktivasyonu ve sitokin salgılanmasından sorumludur. Kostimülasyon denilen ikinci bir uyarım yolu ise antijene spesifik ve MHC sınırlı değildir. Kostimülasyon sitokin salgılanmasından, hücre çoğalmasından ve efektör fonksiyonunun indüklenmesinden sorumludur. Kostimülasyon olmazsa, yalnızca TCR sinyallenmesi ile T hücre antijene spesifik enerji denilen uzun bir yanıtsızlık dönemine girer ve IL2 salgılamaz (9, 13, 23, 27, 28).

IL4 gibi bazı sitokinler aktive T hücrelerden salınırlar ve APC ve B hücrelere etkilidir. IL 6 ve IL1 gibi APC'den salınan bazı sitokinler ise T hücre aktivasyonu için T hücrelere kostimülasyon sinyalleri sağlarlar.

T hücre ve MHC arasındaki en güçlü adezyon molekülleri T hücre yüzeyindeki CD4 ve CD8 glikoprotein yapılarıdır. Olgun T lenfositler tarafından eksprese edilen bu yüzey molekülleri MHC- Sınıf II ve I antijenlerine bağlanarak T hücre ve onun hedef hücre arasındaki ilişkileri stabilize ederler (Şekil 5) (1, 7, 15, 21).

4- Aktive T lenfositlerin dolaşımdan hedef dokuya göçü: Adezyon moleküllerinin rolü: kan damarlarının endotel hücreleri kan-SSS ve kan-periferik sinir sistemi (PSS) arasında bir bariyer oluşturarak, vasküler permeabilitenin düzenlenmesinde, lenfoid hü-



Şekil-5: Aksesuar moleküller ve kostimülasyon sinyalleri

relerin hedef dokuya eksudasyonu ya da engellenmesinde çok önemli bir rol oynarlar. Virus ve bakterilerin etkisi ile aktive olan T hücreleri ve makrofajlar, IL1, IL2, IL4, IL6, IFN γ , TNF α , gibi lenfokin ve sitokinler salgırlar. Bu moleküller T hücrelerin hedef dokuya göçüne izin veren bir çok molekülün tetiklenmesine neden olurlar. Adezyon molekülleri ile bir hücrenin diğeri ile ilişkiye girmesinde rol oynayan membrana bağlı proteinlerdir. Aktive T hücrelerden salgılanan bu moleküller endotel hücrelerindeki kemoreseptörlere bağlanırlar. Lökosit-endotel ilişkilerinde rol oynayan önemli adezyon molekülleri ve kostimulatör moleküller tablo-4'de görülmektedir.

Tablo-4: Endotel hücresi ve lökositlerde bulunan ve karşılıklı etkileşen önemli adezyon molekülleri ve kostimulatör moleküller

- 1- "Leukocyte Function-Associated Antigen" (LFA)-3: CD2
- 2- "Intercellular Adhesion Molecule" (ICAM)-1(CD54): LFA-1 (CD11a)
- 3- CD40: CD40
- 4- B7: CD28/CTLA-4
- 5- VCAM-1 (CD106): VLA-4(CD 49d)
- 6- "Endothelial Cell Leukocyte Adhesion Molecule" (E-LAM-1): E-Selectine: SLE x

Dolaşımdaki T hücrelerin endotel hücrelerine adezyonu üç adımda gerçekleşir (Şekil-6):

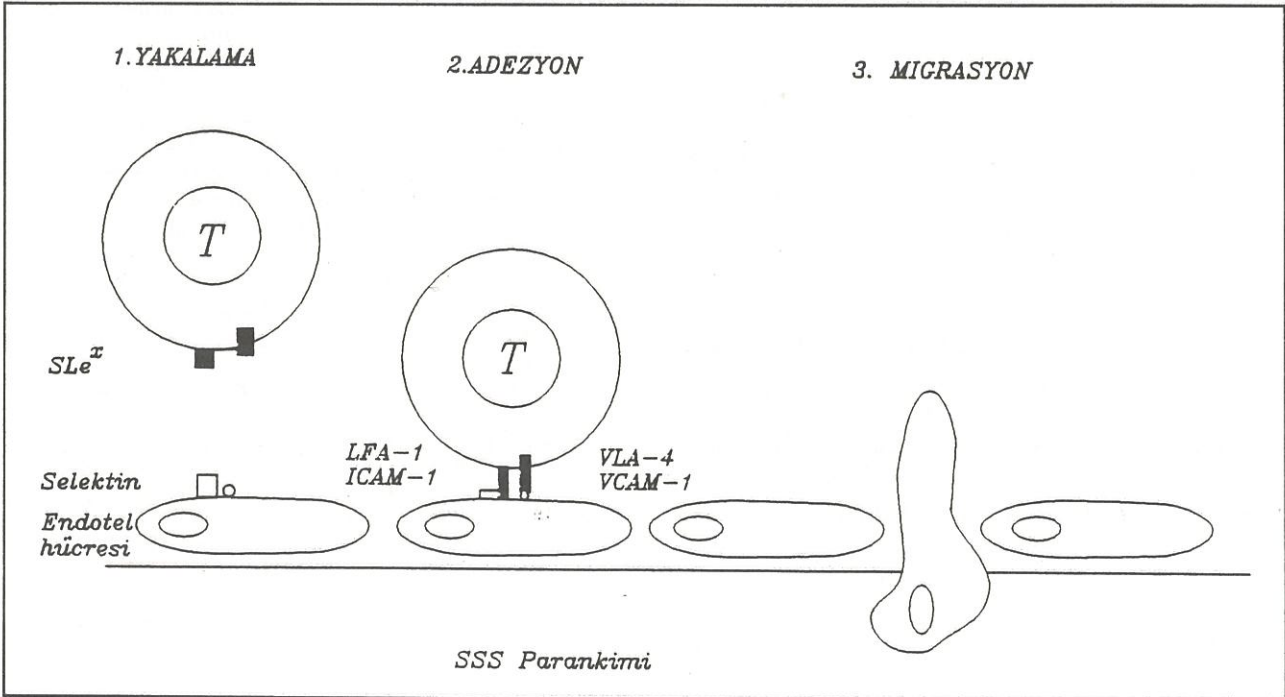
1- Yakalama ve yuvarlanma: Selektinlerin etkisi ile dolaşımdaki, lökositler geçici olarak endotele yapışırlar. E-Selektin aktive endotel hücreleri tarafından eksprese edilir ve sitokinlerle hücre uyarılmasının ardından hızla sentez edilir. Selektinler ılımlı bir adezyona aracılık ederler ve lökosit integrinlerini aktive eden kaskadın ilerlemesine yol açarlar.

2- Aktivasyon ve güçlü adezyon: Bu süreçte lenfositlerin endotel hücrelerine adezyonu integrinler aracılığı ile güçlenir. Integrinler α ve β subunitten oluşan heterodimer membran glikoproteinleridir.

3- Migrasyon: Güçlü adezyondan sonra damar duvarına yapışmış T hücreler proteazlar ve enzimatik sindirim sonucu kan damarı duvarında bir açılmaya yol açarlar. T hücreler yassılaşıarak dolaşımdan SSS ya da PSS'ne geçerler (7, 15, 21, 24).

İntegrinler dışında lenfositlerin yuvarlanması ve damar duvarına adezyonunda rol oynayan önemli aksesuar faktörler IL1, IL8, lökotrienler, kompleman ürünleri ve bakteri toksinleridir. Virusler de direkt ya da sitokinler aracılığıyla bu sürece katılırlar (1, 15, 21, 24).

5- İmmun yanıtın artışında sitokin ve lenfokinlerin rolü: Aktive T hücrelerden ve makrofajlardan üretilenen potent ürünler, lenfositik hücreşel şebekenin farklı düzeylerinde immün yanıtı artırıcı rol oynarlar. Bu



Şekil-6: Dolaşımdaki T hücrelerin endotel hücrelerine adezyonu ve SSS parankimine göçü

ürünlerin bazıları sitotoksin olarak etki yaparlar. Sitokinler immün yanıtı ve inflamatuvar reaksiyonları düzenleyen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Sitokinler birbiri üzerine sinerjetik ya da antagonistik etkili olabilirler. İmmünglobulinlerin tersine antijen spesifik değildir. Hormonların tersine tüm vücutta ürünlenirler. Bazı sitokinler (Örneğin IL6 ve TGF- β) çok çeşitli hücrede ürünlenirken, bazıları (IL2, IFN γ) kendi hücre kaynaklarına sınırlıdır (4, 10, 18, 21, 22).

Bunlardan önemli olanları: 1- IL1'den IL12'ye dek lenfokinler, 2- TNF ("Tumour necrosis factor"), 3- TGF β ("Transforming growth factor- β "), 4- Interferon α , β , γ dır.

1- IL1'den IL12'ye dek lenfokinlerin çeşitli etkileri vardır: Bunlar; a- Lenfosit stimülasyonu, b-Makrofaj aktivasyonu, c-Kemotaksis, d-Hücre büyümesi ve e-IL1 aracılığı ile ateşin indüklenmesi ve inflamasyon'dur.

2- TNF: TNF başlıca aktive makrofajlar ile fagositlerden ve daha az oranda da antijenle stimule T hücreler, NK hücreler ve mast hücrelerinden salgılanır. TNF natural ve akkiz immunitenin medyatörüdür ve immün yanıt ve akut inflamasyon arasında bir bağlantı oluşturur. TNF'in temel fonksiyonlarından bazıları: 1- Lökositler için vasküler entotelial hücre adezyonunun indüksiyonu (ICAM1, VCAM1), 2- Fagositerin stimülasyonu ve IL1, IL6 ve IL8 gibi sitokinlerin ürünlenmesi, 3-MHC-Sınıf I molekül indüksiyonu, 4- Lökosit aktivasyonu, 5- Uzun süreli uygulaması sonucu kaşeksi ve kas erimesi meydana getirmesi ve 6- Gram negatif sepsiste septik şok nedeni olmasındır.

3- TGF- β : Aktive T hücrelerden salgılanır. En önemli fonksiyonları: kollagen gibi ekstraselüler matris proteinlerinin sentezi, T hücre fonksiyonlarının inhibisyonu, TNF α ve β 'nin ürünlenmesinin inhibisyonu, B hücre fonksiyonlarının inhibisyonu ve makrofaj aktivasyonunun inhibisyonudur.

4- Interferon α , β , γ : Interferon α ve β doğal immüniteye aracılık eder ve 4 önemli fonksiyonu vardır: Bunlar 1- Viral replikasyonun inhibisyonu, 2- Hücre proliferasyonunun inhibisyonu, 3- NK hücrelerinin litik potansiyellerinin artırılması ve 4- MHC-sınıf I'i artırarak ve MHC-sınıf-II'i azaltarak MHC ekspresyonunun modülasyonu'dur. Interferon γ ise farklı özelliklere sahiptir: Fonksiyonları, 1- inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, 2- MHC sınıf I ve II ekspresyonunun artırılması, 3- T ve B lenfositlerin diferansiasyonu, 4- NK hücre aktivasyonu ve 5- Vasküler endotel hücrelerinin potent aktivasyonu'dur. Ayrıca IL1, IL8, IFN γ , TNF α , ICAM1 ve VCAM1'i artırır. IL4, VCAM1'in artışına yol açar ve ICAM1 ise T ve B hücreler arasındaki ilişkiyi kolaylaştırarak immün sistemde kar-

sıklı ilişkileri düzenlerler (10, 15, 18, 21).

6- Doku Zedelenmesi: Başlangıçta periferde aktive olan anerjik T hücreler ya da spesifik antikörler santral sinir sistemi ya da periferik sinir sistemine, kan beyin bariyeri ya da kas sinir bariyerlerinde geçirgenliğin artışı sonucu ulaştıklarında duyarlılaştıkları otoantijeni tanırlar.

Santral sinir sistemi ya da periferik sinir sistemi demyelizan hastalıklarında T hücreler MHC-sınıf II eksprese eden APC ile (Makrofajlar, astrositler, olasılıkla mikroglialar ve Schwann hücreleri) kendilerine sunulan otoantijenleri (olasılıkla myelin) tanırlar. Myelin zedelenmesine yol açan bu immün olaylarda sitokinler kadar myelin komponentlerine karşı oluşan antikör ve makrofajlarda önemli rol oynarlar (11, 18, 22, 25, 26).

Myastenia Gravis'te AchR'ne karşı oluşan antikörler; AchR'nde Ach bağlanma yerini bloke ederek, reseptörün internalizasyonu ve proteolitik degradasyonuna yol açarak, membranolitik atak kompleks ya da komplemanın litik komponentleri aracılığı ile AchR'nü zedelerler ve sonuçta kas sinir kavşağında iletimi bozarlar (7, 21, 22).

Dermatomyozitte kapillerlere karşı oluşan komplemanı fikse eden antikörler ve membranolitik atak kompleks kapiller destrüksiyonuna neden olur (7). Polimiyozitte aktive T hücreler MHC sınıf I eksprese eden sarkolemma ve MHC sınıf I sınırlı sitotoksik süreçler sonucu otoantijeni tanırlar (7, 21, 22).

Kaynaklar

- 1- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Philadelphia-Saunders. 1991.
- 2- Adams DH, Shaw S. leukocyte-endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. Lancet-1994; 343: 831-836.
- 3- Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. FASEB J 1994;8: 504-512.
- 4- Burke F, Stuart Naylor M, Dovies B et al. The cytokine wall chart. Immunology Today 1993; 14: 165-168.
- 5- Clark EA, Ledbetter JA. How B and T cell talk to each other? Nature 1994; 367: 425-428.
- 6- Cohen IR. The self, the world and autoimmunity. In: Paul WE ed. immunology: recognition and response. New York, Freeman 1991: 99-108.
- 7- Dalakas MC. Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets: Present and future prospects. Ann Neurol 1995; 37; S1: 218-224.
- 8- Fabry Z, Raine CS, Hart MN. Nervous tissue as an immune compartment: the dialect of the immune response in the CNS. Immunology Today 1994; 15: 218-224.
- 9- Grey HM, Sette A, Buss S. How T cells see antigen? In: Paul WE ed. Immunology: recognition and response. New York, Freeman 1991:47-57.
- 10- Hamilton JA. Colony stimulating factors, cytokines and monocyte-macrophages-some controversies. Immunology Today 1993; 14: 18-24.
- 11- Hartung HP. Pathogenesis of multiple sclerosis. In Abramsky O, Ovaida H, ed. Frontiers in multiple sclerosis. Clinical research and therapy. London, Martin Dunitz 1997; 45-49.

- 12- Herman A, Kappler JW, Marrack P et al. Superantigens: Mechanisms of T cell stimulation and role in immune responses. *Ann Rev Immunol* 1991; 9: 745-772.
- 13- Janeway CA. How the immune system recognizes invaders. *Sci Am* 1993; 269: 73-79.
- 14- Klausner RD, Samelson LE. T cell antigen receptor activation pathways: The tyrosine kinase connection. *Cell* 1991; 64: 875-878.
- 15- Male D, Cooke A, Owen M, Champion B. *Advanced Immunology*. 3rd edition. Mosby, London 1996.
- 16- Marrack P, Kappler JW. How the immune system recognises the body. *Sci Am* 1993; 269: 81-89.
- 17- Miceli MC, Parnes JR. The roles of CD4 and CD 8 in T cell activation. *Sem Immunol* 1991; 3: 133-141.
- 18- Navikas V, Link H. Review: Cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 1996; 45: 322-333.
- 19- Özbal Y. *Temel immunoloji*. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 1994.
- 20- Ransohoff RM, Rudick RA. Heat-shock proteins and autoimmunity: Implications for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1993; 34: 5-7.
- 21- Roitt I. *Roitt's Essential Immunology*. 9th Edition. Blackwell Science. 1997.
- 22- Rolak LA, Harati Y. *Neuroimmunology for the clinician*. Boston, Butterworth Heinemann 1997.
- 23- Schwartz RH. T cell anergy. *Sci Am* 1993, 269: 62-73.
- 24- Steffen BJ, Butcher EC, Engelhardt B. Evidence for involvement of ICAM-1 and VCAM in lymphocyte interaction with endothelium in experimental autoimmune encephalomyelitis in the central nervous system in STL/J mouse. *Am J Pathol* 1994; 145: 189-201.
- 25- Steinman L. Autoimmune disease. *Sci Am* 1993; 269: 107-114.
- 26- Thompson AJ, Polman C, Hohlfeld R. *Multiple sclerosis. Clinical challenges and controversies*. London. Martin Dunitz. 1997.
- 27- Weiss A. T cell antigen receptor signal transduction: A tale of tails and cytoplasmic protein-tyrosine kinases. *Cell* 1993; 73: 209-213.
- 28- Weiss A, Littman DR. Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. *Cell* 1994; 76: 263-274.
- 29- Weissman IL, Cooper MD. How the immune system develops. *Sci Am* 1993; 269: 55-71.
- 30- Wucherpfennig KW, Weiner HC, Hafler DA. T cell recognition of myelin basic protein. *Immunol Today* 1991; 12: 277-282.

mün kökenli bir hastalık olduğu bilindiği için tedavi yaklaşımları da immünolojiktir. Önceleri düşük doz steroidler kullanılırken yapılan çalışmalarda ilacın fayda yerine durumu kötüleştirdiği saptanmıştır (18). 1970'lerin sonlarıyla 1980'lerin başlarında plazma exchange (PE)'in etkinliği gündeme gelmiştir. P.E'nin etkinliği Kuzey Amerika'da 245, Fransa'da 220 vaka üzerinde yapılan çalışmalarda saptanmıştır (13). Her iki grupta iyileşmenin erken başladığı ve solunum problemlerinin daha az olduğu görülmüştür. 7-14 günlük sürede 40-50 ml/kg.'lik 3 ile 5 exchange uygulanmıştır. Mortalitenin azalmasının yanısıra PE sağlık bütçesine de katkıda bulunmaktadır. Fransız grubunda %18, Kuzey Amerika grubunda %10 hastada tedavi kesilmiştir. Hastaların %76'sında en az bir yan etkiyle karşılaşmıştır (3). Plazma exchange her merkezde yapılamadığı için akut durumlarda da her hastaya başlanamamaktadır.

PE'ye alternatif olarak İVİG tedavileri denenmektedir. CIDP ve GBS'li hastalarda yapılan bir pilot çalışmada Hollanda'da 150 hastada İVİG ile PE'nin etkinliği karşılaştırılmıştır. İVİG 0.4gr./kg./gün 5 gün süreyle uygulanmıştır. 4. hafta sonunda İVİG'li vakaların %53'ünde PE'li vakaların %34'ünde belirgin iyileşme saptandı. Bağımsız hareket etme ve 6 ay içinde tek başına yürüyebilme İVİG kullanan grupta belirgin olarak fazlaydı, ama arada istatistiksel bir farklılık mevcut değildi. GBS'nin kısa, hızlı bir aktivite dönemi vardır. Bu dönemde immünolojik tedavi efektiftir, bu nedenle de tedaviye başlanmakta geç kalınmamalıdır. Başlangıç belirtilerinden en çok 2 hafta geçtikten sonra tedaviye geçilmelidir. 3-4 hafta geçtikten sonra hala hastalığı ilerleme gösteren vakalar vardır. Bu durumda immün atağın hala devam ettiği düşünülür. Bu vakalarda 3-4 haftalarda da tedaviye başlanabilir. Çok hafif tutulumu olan hastalar tedavi edilmeli midir? Bu hastanın yaşına ve erken dönemde hastalığın şiddetine bağlıdır. Hafif tutulumu olan hastalarda kalıcı defisit oluşması çok nadirdir. Fransa'da yürüyebilen kişilere ileri derecede tutulumu olanlara oranla daha düşük düzeyde PE uygulanmış ve iyi sonuçlar alınmıştır. Şu ana kadar çocukluk ve erişkin GBS'leri arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Eğer çocuklarda da ileri derecede tutulum mevcutsa onları da tedavi etmek en mantıklı yoldur (39).

Özet olarak nörolojik defisiti olup hareketle ilgili problemleri olanlar özellikle hastalığın ilk 2 haftasında İVİG yada PE ile tedavi edilmelidir. İVİG tedavisi asiste ventilasyon süresini 7, hastanede kalma süresini 14 gün kısaltmıştır (38). İVİG tedavisi için en önemli kontrendikasyon İg A yetmezliği, PE düşünülenlerde ise kardiovasküler instabilitedir (39). İVİG'nin yüksek dozda uygulandığı bir hastada oluşan hiperviskositeye bağlı ge-

lişen bir ansefalopati olgusu bildirilmiştir (15). Tedavi esnasında hastada düzelme, stabilizasyon yada detoriasyon görülebilir. Hasta düzelirse hastanın tedavi nedeniyle mi yoksa hastalığın genel seyriyle mi düzeldiğini saptayabilmek mümkün değildir. İVİG ve PE tedavileri esnasında nadir olmayarak detoriasyon görülür (39) Detoriasyon nedeniyle bir takım tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Hollanda'da 25 GBS'li hastaya 5 gün süreyle 0.4gr./kg./gün İVİG ve 0.5 gr./gün metil prednizolon i.v. olarak verildi. Metil prednizolon kullanımındaki amaç steroidlerin GBS'ye benzer tablo oluşturan CIDP'de iyi sonuçlar vermesiydi. Bu grupta hastaların yürümeye başladıkları ortalama süre 27 gün iken, PE ile tedavi gören hastalarda Kuzey Amerika grubunda bu süre 53 gün, Fransız grubunda 70 gündü (36).

CIDP:

CIDP iki ayı aşan bir sürede progresyon gösterir. Güçsüzlük aylar ve yıllar içinde ilerleme gösterir ya da stabil kalır. Bazı hastalar spontan olarak düzelir, bazıları ise relaps ve remisyonlarla seyredir (39). Relapsla giden grupta hastalar belirgin olarak genç ve kranial tutulum belirgindir. Relapsla giden subgrubta proximal tutulum belirgindir ve bu hastalar tedaviye iyi yanıt verirler (24). CIDP'li hastaların simetrik distal ve proximal güçsüzlükleri, areflexileri mevcuttur. Proximal güçsüzlük duyu kaybından daha belirgindir. BOS'ta hücrenin saptanmadığı artmış protein düzeyine rastlanır. Dyck ve arkadaşları 1975'te CIDP'nin tanısının sistemik hastalıklar ekarte edildikten sonra konabileceğini söylemişlerdir. Herediter nöropatiler, vaskülit, krioglobulinemi, multiple myelom ve diğer nedenler ekarte edilmelidir. Klinik olarak CIDP düşünülen bazı vakalarda benign monoklonal gammopati olabilir. Bu gruba MGUS ("monoklonal gammopaty undetermined significance") denir. Çünkü benign ve malign gammopatiler arasında tam bir ayırım yapmak güçtür. Bazı çalışmalar klinik CIDP yanısıra MGUS düşünülen vakaları kesin CIDP tanısı olan vakalardan ayırtırken, diğerleri İg G serisinden MGUS'u olanları da bu çerçevede inceler. Klinik çalışmalarda CIDP'li hastaların P.E ve steroid tedavisinden sonra düzelebildiklerini göstermiştir. İg G ve İg A MGUS ve polinoropatisi olan hastalar klinik, elektrofizyolojik, patolojik olarak CIDP'li hastalara çok benzer ve P.E.'ye steroidlere oranla daha iyi yanıt verirler. İg M MGUS'lu hastaların tedaviye yanıtı ise kötüdür. Bunun nedeni myelini harabiyete uğratan myelin associated glikoproteine (MAG) karşı oluşan antikorlardır (39). CIDP tanısı alan hastalarda da yapılan labratuar incelemelerde MGUS saptanmıştır. MGUS ile polinoropatinin birlikteliğine beklenilenden daha çok rastlanır. Bu nöropatinin CIDP özelliklerini de gösterdiği

son zamanlarda saptanmıştır CIDP-İli hastalar CIDP-MGUS'lu hastalardan daha güçsüz ve fonksiyonel olarak yetersizdirler. CIDP-MGUS'lu hastalar güçsüzlükten yoksunlar da duyuşsal kayba bağlı gelişen ataxi en önemli bulgudur. CIDP'li hastalarda duyuşsal kayıp belirgin değildir ya da güçsüzlük nedeniyle maskelenir. CIDP-İli hastalarda gelişen ani ve belirgin güçsüzlük nedeniyle CIDP-MGUS'lu hastalara oranla doktora daha erken başvurlar (32). CIDP-İli hastalarda tedaviye yanıt erken dönemde ve belirginken CIDP-MGUS'lu hastalar tedaviden fazla yararlanmazlar (4). CIDP-İ çocukluk çağında başlayabilir. CIDP-MGUS daima ileri yaşlarda görülür (32).

CIDP'de elektrofizyolojik olarak da saptandığı gibi, sinir biopsilerindeki primer mekanizma demyelinizasyondur. Barotin ve arkadaşlarının incelediği 56 hastanın %48'inde demyelinizasyon, %21'inde axonopati, %13'ünde demyelinizasyon+axonopati, %18'i normal bulunmuştur. Patolojik bulgular yama tarzındadır, distalden ziyade sinir köklerinde belirgindir. CIDP'li hastalarda sinir biopsi ve otopsi materyalinde inflamatuvar infiltrasyona daha az rastlanır. Biopsi materyalinde T hücreleri ve makrofajlar mevcuttur. B hücrelerine nadiren rastlanır. Makrofajlar basement membranına penetre olduktan sonra myelin kılıf lamellerini fokal lizise uğratarak harap eder. Myelin hasarında aktif rolü makrofaj, aktive T hücreleri, sitokin, adezyon molekülleri yada antikorların mü oynadığı tam olarak bilinmemektedir.

Değişik teknikler kullanan bir çok araştırmacı tarafından CIDP'li hastalarda sinir dokusuna karşı oluşan circulan antikorlar gösterilmiştir. CIDP'li hastalarda düşük oranda GM1, GD1b, GD1a, GT1b, GM2 ve LM1'e karşı antikora rastlanır. Fredman ve arkadaşları CIDP'li hastaların %67'sinde, GBS'lilerin %43 ve kan vericilerinin %20'sinde sinir myelininin major gangliosidi olan GM1'e karşı antikor bulmuşlardır. CIDP'li hastaların %87, GBS'li hastaların %65, kontrol grubunun %15'inde antikorları bulunmuştur. CIDP'de %50-60 oranında beta-tubulin'e karşı yüksek titrede antikor bulunmuştur. Bu antikor diğer demyelinizan nöropatilerde nadirdir. CIDP için bir marker olduğu ve CIDP'nin diğer polinöropatilerden ayrımında faydalı olduğu düşünülür. CIDP'li hastaların küçük bir oranında serum IL-2 ve s-IL2R oranları yükselmiştir ve hastalığın aktivitesi ile korelasyon göstermez. CIDP'li hastaların BOS'unda IL-6 düzeyi artmışken, serumda normaldir. Prineas ve McLeod 23 CIDP'li hastanın 15'inde (%65) geçirilmiş enfeksiyon saptadılar. %49'unda CMV enfeksiyonu mevcuttu.

Tedavi: Progresif ve rekürren gidiş olan hastalar arasında tedaviye yanıt açısından belirgin bir fark saptanmadı. En sık kullanılan tedavi kortikosteroidlerdir.

Prednizon başlanmasıyla klinik düzelmenin gözleendiği süre ortalama 3.5 aydır. Barotin ve arkadaşları iyileşmenin ilk belirtilerine 1.9 ayda rastlandığını, maksimal iyileşme belirtilerinin 6.6 aydan sonra görüldüğünü bildirmişlerdir. Steroidlerin kesilmesinden sonra vakaların %70'inde relapsların oluştuğu bilinmektedir (39). Steroidler azaltılırken 2.2-3 mg./kg. azotiopürinin denemesi bazı hastalarda faydalı sonuçlar vermiştir. Etkinin ortaya çıkması 6-12 ayı alabilir. Tedavinin ilk ayında görülen "flue-like" sendrom tedavinin kesilmesini zorunlu kılar. Azotiopürinin uzun süreli kullanımı neoplazi riskini artırır. Steroidlerin kontrendike, toksik yada inefektif olduğu hastaların %25-50'sinde siklosporin-A ile başarılı sonuçlar alınır. Uzun süreli kullanımına bağlı hipertansiyon, neoplazi ve böbrek yetmezliği ile karşılaşılır (22). Kontrolsüz çalışmalarda siklofosamidin etkili olduğu ortaya konmuştur. Bazı vakalarda PE sıklığını ve prednizon dozajını azaltmıştır. PE'den sonra görülen iyileşme belirtileri geçicidir. PE'nin etkisi yapıldıktan sonraki 10.-14. günlerde azalmaya başlar. PE'nin uzun süreli uygulanabilen bir tedavi olmaması CIDP'li hastalar yönünden bir dezavantajdır (39). 0.4mg./kg./5 gün uygulanan İVİG etkilerine tedaviye başladıktan sonraki birinci haftada rastlanır. 52 vakalık bir seride 32 hasta (%62) tedaviye iyi yanıt verdi. 21 hasta (%40) klinik düzelmeyi sürdürebilmek için İVİG tedavisine ihtiyaç duydu. 32 hastanın 2'sinde İVİG tedavisinden sonra kısa süreli bir düzelme oldu, tekrarlayan infüzyonların hiç bir etkisi olmadı. 30 hastanın %18'i durumlarını muhafaza edebilmek için birden fazla olmak üzere İVİG tedavisine ihtiyaç duydular. 6.5 yıllık izlem sonucunda spontan yada teropotik olarak tam remisyonla girdiler. CIDP tedavisinde İVİG'nin etkili olduğu ama kişisel farklılıkların da olabileceği ortaya konmuştur. Bu nedenle İVİG uygulamaya karar vereceğimiz hastalarda bir takım kriterlerin mevcut olmasına dikkat etmeliyiz (40).

İVİG ile steroidler karşılaştırılınca steroidlerin ucuz olduğu ama uzun süreli oluşan yan etkiler göz önüne alınınca (komplikasyonların tedavisi) pahalı bir tedavidir. İVİG'nin maliyeti yüksektir ve parenteral tedaviye ihtiyaç hissettirmektedir. O nedenle erişkinlerde ilk seçenek steroidler, çocuklarda İVİG'dir. PE pahalı bir tedavi olması yanısıra her merkezde yapılamaz ve invazivdir. CIDP'li hastalara 0.4gr./kg./5gün uygulanan tedavi ile yan etki saptanmamış. 1gr./kg. 2 gün ile yapılan uygulamalarda iyi sonuçlar alınmış. Yaşlı hastalarda oluşabilecek sıvı dıbalansı göz önüne alınmalıdır. Yüksek dozda uygulanan İVİG plazma viskozitesini artırır ve vasküler problemler oluşturur. Eğer hasta tek bir İVİG programından sonra düzelirse beklemeği uygun görürüz. Eğer sekonder bir detoriasyon olursa 0.4gr./kg./g tek bir uygulama önerilir. Hastalık belirtileri aktiviteyi düşündüriyorsa 2-4 haftada

bir bir uygulama yapılmaktadır. Eğer hasta stabil bir duruma erişirse, intermitan dozlar arasındaki süreyi açmaktansa, günlük olarak uygulanan dozu azaltmayı öneririz (39).

IVIĞ'in CIDP'deki etki mekanizması: İVIĞ'nin immün regülasyonu stimülasyon, blokaj yada down regülasyon mekanizmalarını kullanarak etkilediği bilinir (9). İVIĞ bir çok antikora sahip olduğu için immünmodüler etkisi multiple ve komplektir (37). İmmünmodülör etkisi Fc reseptörü yada antikor oluşumu üzerine olan global etkisine bağlanabilir. Bu genel mekanizma immünglobülin katabolizmasının stimülasyonudur. Artmış katabolizmanın patojenik antikorların ortamdaki atılımını hızlandırıcı göz önüne alınca hem GBS de CIDP'de neden etkin olduğu anlaşılır. Monosit ve makrofajlardan IL ve mediatör sentez ve salınımını inhibe eder. Lenfosit proliferasyonu ve immünglobülin üretimini sınırlar. Schwann hücreleri gibi hedef bölgelere aktive kompleman komponentlerinin bağlanmasını inhibe eder. V.region bağımlı mekanizma ise enfeksiyöz ajanların nötralizasyonu üzerinden etki gösterir. Tek bir İVIĞ uygulamasından sonra gözlenen uzun süreli düzelme antikor düzeylerine olan etkiden ziyade B hücre klonlarının supresyonuna yada immün ağırlık organizasyonundaki değişime bağlıdır (39).

MONOKLONAL GAMMOPATİLER:

Periferik nöropati bazen antikor salgılayan monoklonal B hücrelerinin anormal proliferasyonu sonucu oluşan monoklonal gammopati yada plazma hücre diskrazisi sonucu görülebilir. Bu monoklonal antikorlar immünelektroforez yada immünifiksasyon ile saptanır ve bu proteinlere paraproteinler denir. İgM monoklonal gammopatilerinde nöropati monoklonal immünglobülinlerin otoreaktivitesi sonucu oluşur. Otoantikor aktivitesi gösterilemeyen İg G yada İg A gammopatilerinde nöropati immünsupresif tedaviden sonra düzelir ve alta yatan mekanizmanın immünolojik olduğu düşünülür. Monoklonal gammopatilere bir çok kronik inflamatuvar yada enfeksiyöz hastalıklarda nonspesifik olarak rastlanabilir. Normal erişkinlerin %1'inde serumda M proteinine rastlanır.

Monoklonal gammopati ve periferik nöropati spektrumu: Periferik nöropati oluşturan lenfoproliferatif B hücre bozuklukları nonmalign olan İg M, İg G, İg A monoklonal gammopatileri ile M. myelom, Waldenstrom makroglobulinemi, B hücre lenfoma ve kronik lenfositik lösemi gibi malign hastalıkları içerir. Malign olmayan monoklonal gammopatilere "monoklonal gammopaties of unknown significance" da denir. Malign olmayan nö-

rapatilerin malign nöropatlilere oranı 1/200'dür. Monoklonal gammopatilerin prevalansı yaşla artar. 3. dekatta %0.1 iken, 8. dekatta %3, 95 yaşından sonra %19 olur. Monoklonal antikorların %60'ı İg G, %10-27'si İg M, geri kalanları İg A'dır. Malign İg G ve İg A monoklonal gammopatileri çoğunlukla multiple myelomla nadiren de lenfomayla birlikte dir. Malign İg M monoklonal antikorları çoğunlukla Waldenstrom makroglobulinemisi nadiren de B hücre lenfoması ve kronik lenfositik lösemi ile birlikte dir. Monoklonal gammopatilerle görülen nöropatik sendromlar heterojendir. Nöropati ve monoklonal gammopatisi birlikte olan hastaların %60'ında İg M M proteini, %30'unda İg G M proteini, % 10'unda İg A M proteini saptanmıştır(33). M GUS'la birlikte görülen nöropatiler progresiftir, uzun yıllar devam eder, belirgin duyuşsal ve motor sekeller bırakır ve hatta ölüme sebep olur (10).

IgM monoklonal gammopatileri ile birlikte görülen nöropatiler: İg M M proteini saptanan nöropatili hastalarda monoklonal gammopatinin genellikle malign olmadığı, nadiren de Waldenstrom makroglobulinemisi, B hücre lenfoması ve kronik lenfositik lösemi ile birlikte olduğu bilinir. İg M monoklonal gammopatisi olan hastalarda periferik nöropati insidansı %5-50 arasında değişir. İg M M proteinlerinin periferik sinirde konsantre olmuş glikolipid ve glikoproteinlerle reaktivite gösteren otoantikor aktiviteyi mevcuttur.

Anti-MAG antikorları ile birlikte görülen demyelinizan nöropati: İnsidansı 5/10.000'dir. %50-60 İg M monoklonal gammopatili hastalarda M proteinlerinin, myelin, myelin associated glikoprotein (MAG), PO glikoprotein, PMP22, sulfoglucoronil lactosaminyl (SGPG) ve sulfoglucoronil lactosaminyl paragloboside (SGLPG)'ye bağlı olduğu görülür (21). MAG hem santral hem de periferik sinir sisteminde bulunur ve myelin proteinlerinin %1'inden azını oluşturur (25). Kolları ve bacakları tutan yavaş progresif distal, simetrik sensorial yada sensorimotor nöropatidir. Kranial tutulumu nadiren rastlanır (21). Güçsüzlük hafiftir ve otonomik disfonksiyon oluşturmamıştır (19). EMG'de demyelinizan yada axonal dejerasyonla giden demyelinizan nöropati özellikleri saptanır. Patolojik incelemede myelin kılıflarında monoklonal antikor depozisyonu ve complemana rastlanır. Sinirlerde myelin lamellerinde genişleme görülür. Bu bulgu anti MAG antikorlarının mevcudiyetinde tipiktir (21). Postmortem incelemede sinir kökleri ve periferik sinirlerde İg M deposisyonuna rastlandı. 3. ve 5. sinirlere bağlanım çok fazlayken, daha düşük oranda 4., 6., 11., 12. sinirlerde tutulumu rastlandı. 7., 8., 9., 10. sinirlerde tutulum görülmedi (25). Klinik düzelmenin klorombusil, siklofosamid ve fludarabine tedavilerinden sonra görüldüğü bildirilmiştir. Bazı hastaların da plazmaferez ve İVIĞ'den yararlanabileceği saptanmıştır (21).

GD1b ve Disialosyl Gangliosidlerine karşı oluşan antikörlerle birlikte görülen predominant duyuşsal nöropati: Bir yada birden fazla ganglioside antikör oluşturan monoklonal İg M antikoru, yürüme ataksi ve areflexi, BOS proteini yüksekliği ve Demyelinizan nöropati ile karakterizedir.

Antisülfatid antikörleri ile birlikte görülen nöropati: Sülfatide karşı oluşan monoklonal ya da poliklonal İg M antikörleri ile birlikte giden sensorial nöropatidir. İmmünfloresan incelemelerde demyelinizan nöropatili hastaların anti sülfotid antikörlerinin periferik sinirlerdeki myelinin yüzeyine, ganglionöritli hastaların ise dorsal root ganglia nöronlarının yüzeyine bağlandığı görölmür.

Anti-Kondroitin Sülfat antikörleri ve nöropati: Monoklonal yada poliklonal İg M antikondroidin sülfat antikörlü sensoriyal yada sensorimotor axonal nöropatidir.

İg M proteinli, Kryoglobulinemi ya da saptanamayan otoreaktivitesi olanlarda nöropati: İg M M proteinleri soğukta presipite olan kryoglobülinler olarak fonksiyon gösterirler. Tip 1 kryoglobulinemide cryopresipitat M proteini iğerirken, tip 2'de M proteininin çoğunlukla romatoid faktör aktivitesi mevcuttur ve polyclonal İg G yada İg A ile asosiyedir. Tip 3 cryoglobulinemi kollajen vasküler hastalık yada kronik inflamatuvar hastalıklarla birlikte ve cryopresipitat polyclonal immünglobülinlerden oluşmuştur.

İg G ya da İg A monoklonal gammopatileri ile birlikte görülen nöropatiler: Myelomlu hastaların %1-3'ünde nöropati göröldüğü saptanmıştır. Bu özellikle osteosklerotik myelomlarda görölmür. Osteosklerotik myelom tüm myelomların %3'ünden azını oluştururken, hastaların %50'sinde periferik nöropati mevcuttur. Bu hastalarda organomegali, anazarka, hiperpigmentasyon, hipertrikoz, jinekoma, hirsutismus gibi endokrin anormallikler mevcuttur. Bu sendrom "Crow-Fucose" yada "POEM" sendromu olarak bilinir. Nöropati tipik olarak distal simetrik yavaş ilerleyicidir. Hem duyuşsal hemde motor lifleri tutar. Serum M proteinler İg G yada İg A ve çoğunlukla lambda'dır. Bazende myelom non sekretuardır ve saptanabilen serum M proteini mevcut değildir. BOS proteini düzeyi artmıştır. Elektrofizyolojik ve patolojik çalışmalarda axonal dejenerasyon ve demyelinizasyon saptanır. Nöropatinin monoklonal B yada plazma hücrelerinden salınan biolojik aktivitesi olmayan monoklonal immünglobulin yada sitokinler sonucu oluştuğu bilinir. Bazı hastalarda osteosklerotik faktör calcitonin, interlökin 6 tümör nekrotizan faktör alfa gibi biolojik aktif faktörlerin sekresyonu, bazı hastalarda ise

androjenlerin östrojene dönüştümü sonucu artmış östrojen seviyelerine rastlanır.

Tedavi: Soliter plazmositomlar için radyoterapi yaygın hastalıklarda kortikosteroid ve alkilleyici ajanların kullanılması nöropatinin düzelmesine yol açar. Bazı hastalarda tamoxifen ile iyi sonuçlar alınmıştır.

Nonmalign İg G ve İg A monoklonal gammopatilerde nöropati: Nonmalign İg G yada İg A monoklonal gammopatilerde myelomda oluşana benzer mekanizmalarla nöropati oluşabilir. Nonmalign monoklonal gammopatiler overt myeloma dönüşebildikleri gibi, nonmalign gammopatiler myeloma benzeyen POEM sendromu ile presente olabilirler. Nonmalign İg G ve İg A monoklonal gammopatili hastalardaki nöropati plazmaferez sonrası düzelir (21). İg M MGUS'lu hastalarda yavaş ilerleyen simetrik kronik duyuşsal ağırlıklı sensorimotor nöropati tablosu mevcuttur. İg G MGUS'lu hastalarda motor tutulumun belirgin olduğu kronik sensorimotor nöropati izlenirken İg A MGUS'lu hastalarda motor nöron hastalığını düşündüren ekstremitte güçsüzlüğü, kramp ve fasikülasyonlar mevcuttur. Duyusal semptom yoktur (28). İg G ve İg A MGUS'lu hastaların, İg M MGUS' lu hastalara oranla plazma exchange daha iyi yanıt verdikleri ortaya konmuştur (14).

Monoklonal gammopatili hastalarda laboratuvar incelemeleri: M proteini yada paraproteinler serum protein elektroforezi yada immün elektroforezle belirlenebilirse, en güvenilir tespit serum protein immünfiksasyonla olur. Serumda cryoglobulin varsa immün elektroforezle M proteini gösterilebilir. Myelomdan şüphelenilen vakalarda kemik grafileri çekilmelidir. Myeloma tanısı etkilenen bölgeden kemik iliği biopsisi alınarak konur. İg M proteini ile birlikte görülen B hücre maligniteleri kemik iliği biopsisi ve lenf nodu biopsisi yapılarak saptanır.

Tedavi: Nöropati ve monoklonal gammopatisi olan hastalarda amaç, plazma ve monoklonal B hücrelerinin eliminasyonu ve M proteini konsantrasyonunun düşürülmesidir. Anti MAG antikörlü hastalarda fludarabin, klorombusil yada siklofosamidle yapılan kemoterapiye iyi yanıt verirler. Düzeltme çoğunlukla M proteinin düşmesiyle birlikte. Bu hastaların bazısında plazmaferez ile iyi yanıtlar alınır fakat etkinin uzun süreli olması için exchange ile birlikte hastaya kemoterapi uygulanmalıdır. İVİG'nin kompleman aktivasyonu yada makrofajların recütmanı gibi efektör mekanizmaları inhibe ederek etkili olabileceği düşünölmür. Anti GM1 antikörlü hastalarda İVİG'nin siklofosamid, fludarabin yada klorombusil gibi kemoteropatik bir ajanla kombinasyonu efektiftir. Klinik düzeltmeyi sürdürebilmek için plazmaferez ve İVİG'nin

tekrarlayan uygulamalarının yapılması gereklidir. Kemoterapi ile birlikte uygulanan plazmaferez yada İVİG ile en etkin sonuçlar alınır (21).

MULTİFOKAL MOTOR NÖROPATİ:

MultiFokal Motor Nöropati (MMN) asimetrik yavaş progresif güçsüzlükle ilerleyen nöropatilerdir. Güçsüzlük genellikle kollarda distallerden başlar. Erkeklerde bayanlara oranla 1.5-2 kat daha fazla görülür. Başlangıç genellikle 50'li yaşlardadır. Muayenede asimetrik güçsüzlük ve atrofi saptanır. Erken dönemde güçsüzlük fokal olabilir ve aynı sinir tarafından inerve edilen kaslarda görülür. Normal kas kitlesi olan hastalarda güçsüzlüğün saptanması axonal harabiyetin olmadığı iletim bloğunu düşündürür. Hastalık ilerledikçe axonal harabiyetin yanısıra kas atrofisi belirginleşir ve güçsüzlük daha simetrik ve jeneralize hale gelir. Fasikülasyonlar nadir değildir ve ALS ve varyantları ile karışabilir. Güçsüz bölgelerde başlangıçta refleksler normal olmasına karşın zaman içinde azalır. Duyusal semptom ve bulgular genellikle yoktur yada klinik olarak belirsizdir (20). Bazı hastalarda eksternal oftalmopleji, unilateral dil güçsüzlüğü ve atrofi saptanır (22). Bir çok çalışma motor nöropati sendromlarında yüksek titrede otoantikörlerin mevcut olduğunu ortaya koymuştur. Otoantikörler GM1 gangliozidine karşıdır. İmmünesupresif tedaviden sonra motor nöropati sendromlarının düzelmesi göz önüne alınınca, bu otoantikörlerin saptanmasının önemi bir kez daha ortaya çıkar.

İg M anti-GM1 antikörlerinin kantitatif ölçümüne göre nöropatilerin sınıflaması: 1. 1:6000 Distal, asimetrik motor nöropati sendromları. MMN'li hastaların sadece %20-30'unda bu titrelere rastlanır. 2. Titre \geq 1:400 MMN'li hastaların %50'sinde görülür. 3. Titre \leq 1:400 Düşük İg M anti GM1 antikörlerinin nörolojik immünolojik bozukluk ve normal kişilerde görülebileceği düşünülür. Klinik önemi azdır.

GM1 ve NP9 antijenine yüksek titrede, H3'e düşük oranda bağlanan İg M, iletim bloğu olmayan MMN ve distal simetrik alt motor nöropatiler için tipiktir (20). MMN'li hastalarda yüksek titrede İg M anti GM1 antikörlerine rastlanır (%50-60). Duyusal sinirlere oranla motor sinirlerin myelinleri daha yüksek oranda GM1 içerir, bu da motor sinirlerin anti GM1 otoantikörlerine daha duyarlı olmasına yol açar (22). GM1'e karşı oluşan İg M antikörleri ranvier nodları, spinal cord ve motor nöronlara bağlanır. Sinir boyunca fokal bölgelerde kan beyin bariyeri bozulur, demyelinizasyon oluşur ve remyelinizasyon oluşmaz (20). AntiGM1 antikörleri motor nöronlara bağlanıp duyusal nöronlara bağlanmaz. Motor sinirlerin myelin kılıflarında yüksek GM1 mevcutken, duyusal sinirlerdeki

ceramid miktarı motor sinirlerden farklıdır. Bu da ön kökleri otoantikörlerin etkilerine daha hassas kılar (21).

CIDP ve MMN ayrımı: CIDP'de güçsüzlük simetrik ve proximalde belirgindir. Duyusal tutulumu sık rastlanır. BOS proteini yüksektir. M Antiganliosid antikörlerine rastlanabilir. Steroid ve P.E ile başarılı sonuçlar alınabilir. MMN'de ise güçsüzlük distalde ve asimetriktir. Duyusal tutulum minimal yada yoktur. BOS proteini normaldir. Anti gangliosid antikörlerine sık rastlanır. Steroid tedaviler MMN'de etkisizdir (11).

Tedavi: Motor nöropatilerde steroid uygulanan hastalarda detoriasyon saptanmıştır. Steroide bağlı oluşan lenfositöz antikör titrelerini arttırabilir. Steroidler sitokinler gibi bir takım mediatörleri etkileyerek detoriasyon oluşturabilir (8). Hastalara 2-2.5gr./Kg. İVİG 5 gün süre ile uygulanır. MMN'de alta yatan patolojiyi tedavi edip etmediği bilinmemektedir. Bazı hastalarda semptomatik düzelme sağlasa da immün kaynaklı sinir hasarı ilerleme gösterir (20). İVİG tedavisinden sonra görülen ani düzelme sinir liflerine bağlanıp iletim bloğu oluşturan patolojik antikörün İVİG'nin oluşturduğu anti-idiotip antikörce nötralizasyonuna bağlıdır. İVİG tedavisi MMN'de pahalı bir tedavi olması ve hastalığın seyrini değiştirmemesi nedeniyle tercih edilmez. İVİG tedavisinden sonra antiğlikolipid antikör titrasyonlarında düşme görülmemiştir (8). Düzelme belirtileri stabilize olmuş defisiti olan ekstremiteleden ziyade yeni etkilenmiş ekstremitelededir ve tüm sinirlerde olmasa da bazı sinirlerde iletim bloğunun ortadan kalkması ile birlikte (11). İg A yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır. En sık görülen geçici yan etkisi baş ağrısı ve ateştir. Siklofosamid; etkisini anti GM1 antikör titrelerini düşürerek gösterir. 3gr./m² 8 gün i.v. olarak verilir. Takiben 6-12 ay süre ile 100-150 mg./gün p.o. verilir (20). Siklofosamid takiben gözlenen düzelme erken dönemde oluşmaz ve tedaviye başladıktan sonraki 2-5 aylarda belirir. İVİG'ye eklenen düşük doz oral siklofosamidin İVİG infüzyonlarına olan ihtiyacın sıklığını azalttığı hatta ortadan kaldırdığı ortaya konmuştur (11). Tedaviden sonraki 2-3 ay boyunca anti GM1 titreleri başlangıç titrelerinin %30'una kadar iner, kas gücünde belirli düzelme saptanır. Kas gücündeki düzelme 6-12 ay devam eder. Remisyon 1-2 yıl sürer. İletim bloğu olup anti GM1 antikörü olmayan MMN'li hastalarda nasıl bir tedavi protokolü uygulanacağı tartışma konusudur. İVİG infüzyonları bazı hastaların gücünde düzelme oluşturmuştur. Prednizolon anti GM1 antikör pozitifliği olanlarda etkin olmadığı için bu grupta da etkin olup olmayacağı tartışmalıdır. 2 hastaya yüksek doz siklofosamid uygulanmış ve hastalar düzelmişlerdir. Distal asimetrik iletim bloğu olmayan motor nöron sendromlarını tedavi edip etmemeye karar vermek güçtür. Anti

GM1 antikorları ve segmental demyelinizasyonun saptanması nöropatinin immün kaynaklı olduğunu düşündürür. IVIG tedavisinden sonra görülen düzelme siklofosfamid yada periodik IVIG infüzyonlarıyla iyi sonuç alınabileceği yönünde değerlendirilebilir (21).

DERMATOMYOZİT:

İmmünoloji: Dermatomyosit (D.M.)'deki primer antijenik hedefler endomiyel kan damarları ve kapillerlerdeki endoteldir. D.M.'deki en erken bulgu mikrovaakuol içeren sitoplazmalı endotelial hücrelerdeki değişimdir. MAC erken dönemde kapillerlerde birikir, bunu takiben kas fibrillerinde inflamasyon ve strüktürel harabiyet oluşur. Aktif D.M.'li hastaların serumunda C3 uptake' i artmıştır. Erken kompleman komponentlerinden C3b ve C4b'nin hastaların serumlarında arttığı ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. İnter-musküler kapillerlere MAC depozisyonu endotelial hücrelerde osmotik lizis ve kapillerlerde nekroz oluşturur. Mikroenfarkt inflamasyon görülür.

POLİMYOZİT:

İmmünoloji: Polimiyosit (P.M.) ve inklüzyon "body" myositi (İ.B.M.)'de D.M.'de olduğu gibi mikroanjyopati ve kas iskemisi görülmez. Sitotoksik T hücreleri üzerinden yürüyen antijen sitotoksitesi mevcuttur. MHC "class" I antijenleri normal kas fibrillerinde bulunmaz, P.M. ve İ.B.M.'li hastaların kas fibrillerinde rastlanılmıştır.

Virüslerin rolü: İnfluenza enfeksiyonunu takiben myalji C.K. elevasyonu ve rabdomyoliz saptanmıştır. İ.B.M.'de paramyxovirus ("mumps")'un etken olabileceği düşünülmüş. İnsanlarda P.M. oluşmasında "coxacie" virüslerinin rolü tam olarak ortaya konamamış.

Tedavi: P.M., D.M. ve İ.B.M.'de immünopatolojik mekanizmaların yer alması bu hastaların immünsupresif tedavilerle tedavi edilmelerini gerekli kılmıştır. Spesifik target antijenler bilinmediği için tedaviler otoreaktif T hücreleri yada intramusküler kan damarlarındaki kompleman bağımlı süreçlere yönelik değildir.

Kostikosteroidler: Ampirik tedavideki ilk seçenek prednizolondur. Etki mekanizması bilinmemektedir. Kas inflamasyonu olan bölgelere lenfosit migrasyonunu önler, lenfokinlerin sentezini sınırlar. Prednizolon immünsupresif ilaçlara göre daha efektif ve güvenlidir. 3-4 hafta süreyle 80-100 mg./gün kullanımı önerilir. Takip eden 10 hafta süresince haftada 10 mg. azaltılarak yan etkilerin görülmediği minimal dozda gün aşım verilir. Genelde tedaviye başlandıktan sonraki 10.-14. haftalarda gün aşım 80-100 mg.'a inilmiş olur. Hastada objektif olarak saptanan bir düzelme görülmez ve C.K. düzeylerinde düşme saptanmazsa, hasta ilaca yanıtız kabul edilir ve immünsupresif tedaviye geçilir.

İmmünsupresif tedaviler: P.M. ve D.M.'li hastaların hepsi en az bir süre steroidlere yanıt verirler. Zaman içinde steroidler direnç geliştiren hastalarda immünsüpresif tedaviler denenir. Azotiopürin; 6-merkaptopürinin oral derivativesidir. Etkin immünsüpresif etki gösterebilmesi için 3mg./kg. dozda kullanılması önerilir. Etki göstermesi en az 3-6 aylık bir süreyi aldığı için etkisiz olduğunu kabul etmek için 3-6 ayın geçmesi gerekmektedir. Metotrexate; folat metabolizması antagonistidir. 0.4-0.8 mg./Kg. 20-60 dakikada yeterli sıvı içinde verilmelidir. En sık görülen yan etkisi metotrexate pnömonisidir. Siklofosfamid; İ.v. ya da çoğunlukla p.o. 2-2.5 mg./kg. olmak üzere günde 3 kez verilir. İntertisyel akciğer hastalığı olanlarda da kullanılabilir. Klorambusil; D.M.li hastalarda güvenli ve etkin olduğu görülmüştür. Siklosporin; son zamanlarda D.M. hastalarda ilk seçenek olarak kullanan klinikler vardır.

Plazmaferez; çift-kör plasebo kontrollü çalışmada etkili olmadığı ortaya konmuştur. IVIG; düzelme belirtileri ilk IVIG infüzyonundan sonra görülebilir. Belirgin etki 2 aylık infüzyondan sonra görülür. Etkisi kısa sürelidir (ortalama 8 hafta). Bu nedenle infüzyonlar 6-8 haftada bir tekrarlanır. D.M'de kapillerlerdeki aktive kompleman fragmanlarının depozisyonunu engeller (6). Tedaviden sonra kas lifi çapında artma, rejeneran kas lifi ve lenfatik infiltran sayısında azalma saptanmıştır (7). İ.B.M.'li hastalarda da iyi sonuçlar alınmıştır. Bu etki önemlidir, çünkü İ.B.M.'li hastalar immünsüpresif ilaçlara yanıt vermezler (18). Cherin ve arkadaşları viral yada ilaçlara sekonder gelişen myopatilerde ilk seçeneğin IVIG olduğunu söylerler (27).

Kaynaklar:

- 1- Asbury A.K., Cornblath D.R. Assesment of current diagnostic criteria for Guillian-Barre syndrome. Ann Neurol-1990;27 (suppl): 21-24.
- 2- Baansil S., Mithen F.A., Cook S.D. et al. Clinical correlation with serum-soluble interleukin-2 receptor levels in Gullian-Barre syndrome. Neurology-1991;41:215-218.
- 3- Bouget J., Chevret S., Chastang C. et al. Plasma exchange morbidity in Guillian-Barre syndrome: results from the French prospective, double-blind, randomized, multicenter study. Crit Care Med-1993; 21: 651-658.
- 4- Bromberg M.B., Feldman E.V., Albers J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy. Neurology-1992; 42:1157-1163.
- 5- Cornblath D.R., Asbury A.K., Albers J.W. et al. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Neurology-1991;41:617-618.
- 6- Dalakas M.C. Immunopathogenesis of Inflammatory Myopathies. Ann Neurol-1995; 37 (S1): S74-S86.
- 7- De Vita S., Ferraccioli G.F., Di Poi E., Bartoli E., Bombardieri S. High dose intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: clinical relevance and personal experience. Clin Exp Rheumatol-1996; 14 (Suppl.15): S85-S92.

- 8- Donagy M., Mills K.R., Boniface S.J., Simmonds J., Wright I., Norman G., Jacobs J. Pure motor demyelinating neuropathy deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1994; 57: 778-783.
- 9- Dwyer M.D. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med*-1992; 326: 107-116.
- 10- Dyck P.J., Low P.A., Windebank A.J., Jaradeh S.S., Gosselin S., Borgue S., Smith B.E., Kratz K.M., Karnes J.L., Evans B.A., Pineda A.A., O'Brien P.C., Kyle R.A. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*-1981; 3255 (21): 1482-1486.
- 11- Editorial. Multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1996; 60:599-603.
- 12- Feasby T.E., Gilbert J.J., Brown W.F.F., et al. An acute axonal form of Guillain-Barre polyneuropathy. *Brain*-1986; 1090: 1115-1126.
- 13- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: Role of replacement fluids. *Ann Neurol*-1992; 753-761.
- 14- Gosselin S., Kyle R.A., Dyck P.J. Neuropathy associated with Monoclonal Gammopathies of Undetermined Significance. *Ann Neurol*-1991;30:54-61.
- 15- Harkness K., Howell S.J.L., Davies-Jones G.A.B. Encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin treatment for Guillain-Barre syndrome *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:586.
- 16- Hartung H.P., Reiners K., Schmidt B., et al. Serum interleukin-2 concentrations in Guillain-Barre syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculopathy: comparison with other neurological diseases of presumed immunopathogenesis. *Ann Neurol* 1991;30:48-53.
- 17- Hughes R.A.C., Guillain-Barre syndrome. London: Springer, 1991.
- 18- Hughes R.A.C., Newsom-Davis J.M., Perkin G.D., et al. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;750-753.
- 19- Kelly J.J., Adelman L.S., Berkman E., Bhan I. Polyneuropathies associated with IgM monoclonal gammopathies. *Arch Neurol* 1995;37(S1):S43-S50.
- 20- Kornberg A.J., Pestonk A. Chronic Motor Neuropathies: Diagnosis, therapy, and pathogenesis. *Ann Neurol*, 1995; 37 (S1):S43-S50.
- 21- Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurology*, 1995;37 (S1):S32-S42.
- 22- Lopagate G., Pestonk A. Chronic immune demyelinating neuropathies. *Semin Neurol*-14 (2): 131-136, 1994.
- 23- Maimone D., Annunziata P., Simone L.L., et al. Interleukin-6 levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 1993;47:55-62.
- 24- Maissonobe T., Chassande B., Verin M., Leger J.M., Bouche P. J. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1996; 61:36-42.
- 25- Mendell J.R., Sahenk Z., Whitaker J.N., Trapp B.D., Yates A.J., Griggs R.C., Quarles R.H. Polyneuropathy and IgM monoclonal gammopathy: Studies on the pathogenetic role of anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *Ann Neurol* 17:243-254, 1985.
- 26- Moran A.P., Rietsschel E.T., Kosunen T.U., et al. Chemical characterization of campylobacter jejuni lipopolysaccharides containing N-acetyneuraminic acid and 2,3-diamino-2,3-dideoxy-d-glucose. *J Bacteriol* 1991;173:618-626.
- 27- Numagami K.K., Sato M., Tagami H. Successful treatment of a therapy-resistant severely pruritic skin eruption of malignancy-associated dermatomyositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *J Dermatol*-1996; 23:340-343
- 28- Orazio E.N., Barbieri S., Baldini N., Marmioli M., Carpo M., Premoselli S., Manfredini E., Scarlato, G. Peripheral neuropathy monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol Scand*, 1992;85:383-390.
- 29- Pestronk A., Chaudhry V., Feldman E.L., et al. Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities and high titers of antiglycolipid antibodies. *Ann Neurol* 1990; 27:316-326.
- 30- Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991;41:617-618.
- 31- Ropper A.H., Wijdicks E.F.M., Truax B.T. Guillain-Barre syndrome. Contemporary neurology series. Philadelphia: Davis, 1991.
- 32- Simmons Z., Albers J.W., Bromberg M.B., Feldman E.L. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. *Neurol* 1993;43:2202-2209.
- 33- Suarez G.A., Kelly J.J. Polyneuropathies associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: Further evidence that IgM-MGUS neuropathies are different than IgG-MGUS. *Neurol* 1993;43:1304-1308.
- 34- Taylor W.A., Hughes R.A.C. T lymphocyte activation antigens in Guillain-Barre syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 1989;24:33-39.
- 35- ter Bruggen J.P., van der Meche F.G.A., de Jager A.E.J., et al. Upside down Guillain-Barre syndrome. Abstract of the Dutch Neurological Society. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;93:177.
- 36- The Dutch Guillain-Barre Study Group. Treatment of Guillain-Barre Syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: A Pilot Study. *Ann Neurology*. 35(S6):749-752, 1994.
- 37- Thomson N., Choudhary P., Hughes R.A.C., Quinlivan R.M. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Neurol*, (1996) 243:280-285.
- 38- van der Meche F.G.A., Schmitz P.I.M. Dutch Guillain-Barre Study group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326:1123-1129.
- 39- van der Meche F.G.A., van Doorn P.A. Guillain-Barre Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Immune mechanisms and update on current therapies. *Ann Neurol* 37(S1):14-29, 1995.
- 40- van Doorn P.A., Vermeulen M., Brand A., et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical and laboratory characteristics associated with improvement. *Arch Neurol*, 1991;48:217-220.
- 41- Weller M., Stevens A., Sommer N., et al. Comparative analysis of cytokine patterns in immunological, infectious and oncological neurological disorders. *J Neurol Sci* 1991;104:215-221.
- 42- Zhang Z.L., Li T.N. Acute polyradiculoneuritis: clinical analysis of 514 cases. *Clin J Neurol Psychiatry* 1991;12:17-21.