

با نگاه پایان

طبابت هنر است،
هنر هماهنگی قلب و
اندیشه



سیاوش پور، مینا- ۱۳۶۸

اتوایمیون/ Autoimmune Neurology / ترجمه و تلخیص: دکتر مینا سیاوش پور

تهران: کاردیا، ۱۴۰۵.

مصور، جدول، نمودار؛ ۲۹×۲۲ س.م. ۳۷۶ص

ریال شابک: ۳-۴۲۳-۴۰۴-۹۷۸-۶۲۲ ج ۲۶

الهیة شهدادی

فیپا

کتاب حاضر برگرفته از کتاب: Continuum-Autoimmune Neurology 2024

Approach to Vision Loss
Ocular Imaging and Electrophysiology

Optic Neuropathies

Optic Neuritis

Papilledema

Approach to Diplopia

Supranuclear Disorders of Eye Movements

Nystagmus and Saccadic Intrusions

Disorders of the Pupil

Disorders of Higher-order Visual Function

Symptomatic Treatment of Neuro-ophthalmic Visual Disturbances

روپر، آلن، ۱۹۵۰ - Ropper, Allan H. م.

ساموئلز، مارتین ا.، ۱۹۴۵ - Samuels, Martin A. م.

کلاین، جاشوا Klein, Joshua

RC۳۵۶

۸۰۰۷۶/۶۱۶

۹۱۳۴۸۰۹

فیپا

سرشناسه

عنوان و نام پدیدآور

مشخصات نشر

مشخصات ظاهری

شابک

مدیر برنامه ریزی و تولید

وضعیت فهرست نویسی

یادداشت

موضوع

شناسه افزوده

شناسه افزوده

شناسه افزوده

رده بندی کنگره

رده بندی دیویی

شماره کتابشناسی ملی

اطلاعات رکورد کتابشناسی

عنوان کتاب: اتوایمیون

Autoimmune Neurology 2024

ترجمه و تلخیص: دکتر مینا سیاوش پور

ناشر: انتشارات کاردیا

صفحه آرا: رزیدنت یار-مهشید چگینی

طراح و گرافیسیت: رزیدنت یار-مهرداد فیضی

چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار

نوبت چاپ: اول ۱۴۰۵

تیراژ: ۱۰۰ جلد

شابک: ۳-۴۲۳-۴۰۴-۹۷۸-۶۲۲-۹۸۷

بهاء: ریال

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگر جنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸

شماره تماس: ۰۲۱-۶۶۴۱۹۵۲۰، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۰۸، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۱۶، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۱۶، شماره تماس ویژه: ۰۲۱-۹۱۰۹۵۹۶۷

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

اتوایمیون

Autoimmune Neurology 2024

ترجمه و تلخیص



مینا سیاوش پور

متخصص نورولوژی

رتبه ۱۰ درصد بورد تخصصی ۱۴۰۳



سپاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش ناممذود و رهمت‌ش بی‌پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان فرصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم خطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

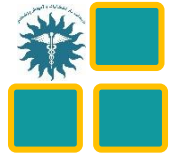
فدایا از شاکران درگاهت و حقیقت‌جویان راهت قرارم ده و یاری‌ام کن تا در آموختن نلغزم و آنچه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت‌یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آخرین پیشرفت‌های آموزشی در میطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متخصصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به ممتوی بسیار غنی در مبمٹ نورولوژی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مبامٹ و روان‌سازی توسط مؤلف ممترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت‌یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مبامٹ پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پورندیم



بخش پیش‌گفتار ویراستار

پتانسیل عمل در نورولوژی: عبور از شکاف اجرای بالینی



در مسیر پیوسته‌ی علوم زیست‌پزشکی، شکاف مهمی میان کشف‌های علمی پایه و کاربردهای بالینی وجود دارد. این فاصله که گاه با عنوان «شکاف از آزمایشگاه تا بالین بیمار» یا «دره‌ی مرگ علم» شناخته می‌شود، همواره مورد توجه جدی و سرمایه‌گذاری کلان در قالب تحقیقات کاربردی سازی قرار می‌گیرد. اما در واقع، شکاف دومی نیز وجود دارد که می‌توان آن را «شکاف اجرا» نامید—شکافی میان دانش بالینی پذیرفته‌شده و آنچه در عمل واقعی در مراقبت از بیماران انجام می‌دهیم. دره‌ی دوم پر از مداخلات اثبات‌شده‌ای است که یا در اجرای بالینی فراگیر نشده‌اند یا به‌صورت ناپیوسته و متغیر به کار گرفته می‌شوند. تنها یک بیمار از هر پنج بیمار دچار سکته‌ی مغزی ایسکمیک شدید، مشاوره‌ی مراقبت تسکینی دریافت می‌کند. باوجود شواهد فراوان در حمایت از سودمندی جراحی صرع در بیماران مبتلا به صرع مقاوم به دارو، تنها ۵ تا ۱۰ درصد از این بیماران ارزیابی پیش‌جراحی لازم را به پایان می‌رسانند. قریب به دوسوم بیماران مبتلا به میگرن مزمن، هرگز دارویی برای کنترل مداخلات دریافت نکرده‌اند. عبور از این شکاف اجرایی، یکی از بزرگ‌ترین فرصت‌ها در نورولوژی است. در حقیقت هدف نشریه‌ی کانتینیوم، ایجاد پلی برای گذر از همین شکاف است.

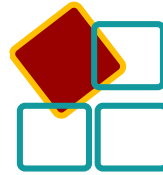
در زمینه عبور از شکاف اجرا در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن نورولوژیک، اصول پزشکی تسکینی نقش بسیار مهمی دارند. این شماره از کانتینیوم که برای نخستین بار به‌طور کامل به مراقبت تسکینی عصبی اختصاص یافته، نمونه‌های فراوانی از پگونگی ارائه‌ی خدمات مؤثرتر به بیماران از راه انجام منظم و پیوسته‌ی اقداماتی که می‌دانیم لازم‌اند اما گاه نادیده گرفته می‌شوند، عرضه می‌کند.

عبور از شکاف اجرایی، یکی از بزرگ‌ترین فرصت‌ها در رشته‌ی نورولوژی است.

بسیاری از اصولی که در این شماره مورد تأکید قرار گرفته‌اند شامل اقداماتی هستند که هیچ فردی با آن‌ها مخالفتی نخواهد داشت: گفت‌وگوی صادقانه با بیمار درباره‌ی تشخیص، کمک به بیماران و خانواده‌ها برای تنظیم برنامه‌ی مراقبتی شفاف، و زمانی که لازم است تغییر هدف از درمان شفاف‌بخش به مراقبت حمایتی را با بیمار مطرح کنند.

اما چرا این کارها را به‌صورت معمول یا مداوم انجام نمی‌دهیم؟ پاسخ‌های زیادی برای این پرسش پدید آمده و وجود دارند. نبود زمان کافی، ریشه‌ی بسیاری از ناکامی‌ها در ارائه‌ی مراقبت باکیفیت است. گاهی بیماران، پزشکان، یا همراهان از نظر احساسی تمایلی به اذعان پیشرفت بیماری ندارند. امید من این است که مهارت‌ها و تکنیک‌های ترسیم‌شده در این شماره به متخصصان مغز و اعصاب کمک کند تا بهترین مراقبت ممکن را به بیماران مبتلا به افتلالات پیشرونده‌ی عصبی ارائه دهند.

فهرست مطالب



- مقاله اول: نمای کلی و رویکرد تشخیصی در نورولوژی اتوایمیون ۱۱
- مقاله دوم: انسفالیت اتوایمیون ۱۴۳
- مقاله سوم: اختلالات نورولوژیک پارائئوپلاستیک ۶۹
- مقاله چهارم: NMOSD and MOGAD ۱۰۵
- مقاله پنجم: اختلالات حرکتی اتوایمیون ۱۴۷
- مقاله ششم: سندرم فرد سفت شده (SPS) و اختلالات طیف آنتی بادی GAD... ۱۶۹
- مقاله هفتم: اختلالات نوروماسکولار اتوایمیون مرتبط با آنتی بادی های عصبی... ۱۹۷
- مقاله هشتم: اختلالات نورولوژیک اتوایمیون کودکان..... ۲۲۳
- مقاله نهم: تظاهرات نورولوژیک اختلالات روماتولوژیک ۲۵۵
- مقاله دهم: روش های درمانی در اختلالات نورولوژیک اتوایمیون..... ۲۹۳
- مقاله یازدهم: راهنمای نورولوژیست برای قیمت گذاری دارو در ایالات متحده ۳۲۳

نمای کلی و رویکرد تشخیصی در نورولوژی اتوایمیون

چکیده

هدف: حوزه نورولوژی اتوایمیون به سرعت در حال گسترش است. این مقاله به اپیدمیولوژی و پاتوفیزیولوژی، و همچنین رویکردهای جدید و کنونی بالینی و ارزیابی های پاراکلینیکی، و تست های تشخیصی و اصول کلی درمان می پردازد.

جدیدترین پیشرفت ها: شناسایی روش های تشخیصی بیماری های اتوایمیون در میان بیمارانی که فنوتیپ های گوناگون بیماری و شروع تحت حاد علائم نورولوژیک را دارند، توسط کشف آنتی بادی اختصاصی این بیماری ها تسهیل شده است. این آنتی بادی ها ارتباطات متغیری با علت پارانیوپلاستیک (از بدون ارتباط تا بیش از ۷۰ درصد ارزش پیش بینی کننده مثبت)، و پاسخ به درمان ایمونوتراپی، و نتایج درمان دارند. برای ساده سازی ارزیابی در رشته ای که روزبه روز پیچیده تر می شود، ارزیابی های آنتی بادی سرم و مایع مغزی نخاعی اختصاصی فنوتیپ نورولوژیک خاص توصیه می شود. آزمایش های بالینی منجر به دسترسی به درمان های مونوکلونال برای اختلال طیف نورومیلیت اپتیکا (NMOSD) شده اند و در حال به کارگیری این درمان ها برای انسفالیت های گیرنده N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) و پروتئین غیرفعال شده گلیوما غنی از لوسین ۱ (LGI1) می باشند.

نکات ضروری: نورولوژی اتوایمیون هم اکنون مسیر اصلی فوق تخصصی می باشد که شامل اختلالات با تظاهرات گوناگون و تست های آنتی بادی تشخیصی در سرم و مایع مغزی نخاعی هستند. ایمنی درمانی زودرس و نگه دارنده (مانند کورتیکواستروئیدها، ایمونوگلوبولین داخل وریدی [IVIg]، تعویض پلاسما) توصیه می شود و ممکن است با سرکوب کننده های ایمنی (مانند ریتوکسی ماب یا سیکلوفسفامید) برای پایدار نگه داشتن و تقویت پاسخ به درمان و نتایج مطلوب درمان توصیه شوند.

مقدمه

بیماری های اتوایمون مغز و اعصاب یک رشته فوق تخصصی می باشد که به اختلالات نورولوژیک ایجاد شده در زمینه پاسخ های ایمنی نا به جا علیه خود سیستم عصبی اختصاص داده شده است، که معمولاً از طریق ردیابی آنتی بادی IgG عصبی قابل تشخیص هستند. به طور کلی، این اختلالات از نظر بالینی با شروع تحت حاد (یعنی شروع سریع با پیشرفت به اختلال بالینی قابل توجه در چند روز تا حداکثر ۱۲ هفته) قابل تشخیص هستند. هر سطحی از محور عصبی ممکن است تحت تاثیر قرار گیرد. فنوتیپ ها متنوع هستند؛ برخی کاملاً اتوایمیون هستند و برخی دیگر اختلالاتی با اتیولوژی های جایگزین را تقلید می کنند. یافته های پاراکلینیکی حمایتی ممکن است از MRI محور عصبی، آزمایش نوروفیزیولوژیک، پارامترهای مایع مغزی نخاعی، و نشانگرهای آنتی بادی عصبی اختصاصی بیماری در سرم، مایع مغزی نخاعی، یا هر دو به دست آید. اگرچه اختلالات نورولوژیک اتوایمیون معمولاً توسط بیومارکرهای آنتی بادی تعریف می شوند، در عین حال شرایط سرنگاتیو هم شناخته



شده اند. برای مثال، انسفالیت لیمبیک دارای ارتباطات آنتی‌بادی متنوع است، اما انسفالیت لیمبیک سرونگاتیو نیز رخ می‌دهد. در مقابل، اگرچه مولتیپل اسکلروزیس و نوروسارکوئیدوز بیماری‌های التهابی نوروایمونولوژیک هستند، اما فاقد بیومارکرهای آنتی‌بادی (و بنابراین اختصاصی آنتی‌ژن نیستند) و بنابراین جز دسته اختلالات نورولوژیک اتوایمیون محسوب نمی‌شوند.

علی‌رغم آنتی‌بادی‌های تشخیصی، یافته از یک اساس اتوایمیون در بیماران مبتلا به بیماری‌های غیرنورولوژی اتوایمیون حمایت می‌کنند. این امر به ویژه در بیماران با اختلال طیف نورومیلیت اپتیکا مثبت آنتی‌بادی آکوپورین-۴ (AQP4) و اختلالات مرتبط با آنتی‌بادی گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز ۶۵ (GAD65) صحیح می‌باشد.

فنونتیپ‌های همراه با آنتی‌بادی‌ها ممکن است محدود یا متنوع باشند. برای مثال، آنتی‌بادی گیرنده NMDA ردیابی شده در مایع مغزی‌نخاعی، فقط با انسفالیت با شدت‌های متغیر همراهی دارد. از سوی دیگر، آنتی‌بادی هسته‌ای ضدعصبی نوع یک (ANNA1) هم‌چنین (anti-HU) نامیده می‌شود، ممکن است با یکی از چندین فنوتیپ مختلف مانند انسفالیت لیمبیک کلاسیک، شکل محدود انسفالیت لیمبیک که فقط با تشنج ارائه می‌شود، میلوپاتی، نورونوپاتی حسی، و دیگر فنوتیپ‌های نوروپاتی یا انسفالومیلونوروپاتی چندکانونی تظاهر کند. برخی از این اختلالات با مراحل اولیه سرطان (علت پارائتوپلاستیک) همراه هستند و برخی ممکن است به ایمنی‌درمانی پاسخ دهند. از آنجا که این اختلالات می‌توانند در هر سطح سیستم عصبی رخ دهند، ممکن است اختلالات دیگر را تقلید کنند، و به طور بالقوه قابل درمان باشند. هم‌اکنون علت اتوایمیون در لیست تشخیص افتراقی‌های تظاهرات بالینی با شروع تحت حاد قرار دارند. به طور مشابه، از آنجا که نورولوژی اتوایمیون یک تخصص اتیولوژیک است نه یک رشته مبتنی بر فنوتیپ نورولوژیک سنتی، پایه محکم در نورولوژی عمومی برای فرموله کردن دقیق تشخیص‌های اتوایمیون و تمایز آنها از اتیولوژی‌های دیگر ضروری است. شیوع اختلالات نورولوژیک اتوایمیون با گذشت زمان افزایش یافته است، که به علت بهتر شدن روش‌های تشخیصی می‌باشد.

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

مطالعات اپیدمیولوژیک انجام‌شده در زمان کنونی بر روی بیومارکرهای آنتی‌بادی حساس و اختصاصی منجر به بهتر شدن تشخیص شیوع و بروز اختلالات نورولوژیک اتوایمیون شده است. در شهرستان اولمستد، مینه‌سوتا، شیوع انسفالیت اتوایمیون با گذشت زمان از ۱۰۰۰۰۰/۰,۴ نفر-سال (۱۹۹۵-۲۰۰۵) به ۱۰۰۰۰۰/۱,۲ نفر-سال (۲۰۰۶-۲۰۱۵) افزایش یافت، که در مقایسه با انسفالیت عفونی افزایش یافته است، و افراد آفریقایی-آمریکایی به طور نامتناسبی بیش‌تر تحت تاثیر قرار گرفتند. جزیره نشینان اقیانوس آرام، مائوری، یا افراد با پیش‌زمینه‌ی نژاد آسیایی به نظر می‌رسد عامل خطر برای انسفالیت گیرنده NMDA باشند، در حالی که انسفالیت LGII عمدتاً در افراد سفیدپوست و آسیایی یافت می‌شود. افزایش شیوع انسفالیت اتوایمیون به افزایش تشخیص افراد مثبت آنتی‌بادی نسبت داده می‌شود.

شیوع سندرم‌های نورولوژیک پارائتوپلاستیک در شهرستان اولمستد، مینه‌سوتا با گذشت زمان از ۱۰۰۰۰۰/۰,۴ نفر-سال (۱۹۸۷-۲۰۰۲) به ۱۰۰۰۰۰/۰,۸ نفر-سال (۲۰۰۳-۲۰۱۸) افزایش یافت. شیوع ۱۰۰۰۰۰/۵,۴ نفر بود. شیوع NMOSD مثبت AQP4-IgG در میان افراد سفیدپوست از ۰,۵ تا ۱۰۰۰۰۰/۳,۲ نفر متغیر است، با شیوع کمتر از ۱/۱ میلیون نفر-سال. در میان افراد آسیای شرقی، شیوع بالاتر (۱۰۰۰۰۰/۳,۵ نفر) است، و در میان افراد سیاه‌پوست، شیوع بیش از ۱۰۰۰۰۰/۱۰ نفر است. نوریت اپتیک مرتبط با IgG گلیکوپروتئین



(MOG) تقریباً دو برابر نوریت اپتیک مرتبط با AQP4 IgG در شهرستان اولمستد شایع است، که البته نوریت اپتیک مرتبط با MOG Igg با نتایج بینایی بسیار بهتری همراه هست.

عوامل خطر برای اتوایمیونیتی شامل سن، جنس، نژاد، و عوامل ژنتیکی مختلف است. سن احتمالاً در زمان ظهور بسیاری از اختلالات نقش دارد. برای مثال، انسفالیت گیرنده NMDA معمولاً در کودکان و بزرگسالان جوان رخ می‌دهد. در مقابل، انسفالیت LGI1 معمولاً در بیماران بالای ۶۰ سال رخ می‌دهد. همانند بسیاری از بیماری‌های اتوایمیون، فراوانی در زنان برای انسفالیت گیرنده NMDA بالاتر است (نسبت مرد به زن ۱:۴) و NMOSD مثبت AQP4 IgG (مرد به زن ۱:۸) اما استثنائاتی وجود دارد که مردان به طور نامتناسبی بیش تر تحت تاثیر قرار می‌گیرند شامل انسفالیت LGI1 و اختلالات نورولوژیک پارائوپلاستیک مرتبط با سرطان ریه هستند که در مردان بیش تر می باشد. استعداد ژنتیکی به بیماری های اتوایمیون در افراد و تاریخچه ی خانوادگی از بیماری های اتوایمیون در بیماران با برخی اختلالات مانند اتوایمیونیتی GAD65 مشاهده می‌شود. ارتباطات آنتی‌ژن لکوسیت انسانی با چندین اختلال زیرکلاس غالب IgG4 یافت شده است، از جمله اختلالات مرتبط با LGI1، پروتئین مرتبط با کانتکتین ۲ (CASPR2)، مولکول چسبندگی سلولی مانند Ig ۵ (LON5) و پروتئین Kelch-like ۱۱ (KLHL11) اتوایمیونیتی می باشند. ارتباط آنتی‌ژن لکوسیت انسانی برای اختلالات دیگر مانند آستروسیتوپاتی پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال اتوایمیون (GFAP) یافت نشده است. اختلالات آنتی‌بادی نورونال خاصی در زمینه اختلالات نادر تک ژنی نقص سیستم ایمنی (مانند انسفالیت LGI1 در بیماران با تغییرات FOXP3) مشاهده شده است.

اگرچه عوامل محیطی (مانند قرار گرفتن در معرض آفتاب و سطوح ویتامین D) به عنوان فاکتور های قابل اصلاح بیماری ام اس شناخته شده اند ، عوامل محیطی برای اختلالات نورولوژیک اتوایمیون شناسایی نشده‌اند. مکانیسم اپی‌ژنتیک، یا تنظیم بیان ژن توسط پروفایل خاصی از microRNA، ممکن است یک ریسک فاکتور در NMOSD باشد. آنتی‌ژن‌های عصبی بیان شده توسط تومور و برخی آنتی‌ژن‌های ویروسی (مانند ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ [HSV-1]) که به ترتیب به عنوان محرک‌های از دست رفتن تحمل به خود در اتوایمیونیتی پارائوپلاستیک و پاراینفکشیوس، ، دخیل هستند. استفاده از عوامل چک پوینت ایمنی که در درمان سرطان به کار می روند خود از طریق بلوک فارماکولوژیک چک پوینت‌های ایمنی) سلول مرگ برنامه‌ریزی شده، لیگاند مرگ برنامه‌ریزی شده لیگاند ۱، آنتی‌ژن سلول سیتوتوکسیک T در ایجاد اتوایمیونیتی پارائوپلاستیک دخیل هستند. عوامل خطر که باید هنگام ارزیابی اختلالات نورولوژیک اتوایمیون در نظر گرفته شوند شامل سابقه سرطان، سابقه سیگار کشیدن، سابقه بیماری اتوایمیون دیگر، و استفاده از مهارکننده چک پوینت ایمنی برای سرطان است با این حال بیشتر اوقات فاکتور های شروع کننده ی اختلالات اتوایمیون، تشخیص داده نمی‌شوند.

پاتوفیزیولوژی

مطالعات اختلالات نورولوژیک پارائوپلاستیک و انسفالیت پس از HSV-1 اطلاعات مفیدی در مورد مکانیسم این بیماری هاداده اند. در مورد اختلالات پارائوپلاستیک، آنتی‌ژن‌های اونکونورال بیان شده توسط تومورها بر به دنبال مرگ سلول های توموری آزاد شده، پردازش می‌شوند، و توسط سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن به سلول‌های T در غدد لنفاوی منطقه‌ای ارائه می‌شوند. ارائه آنتی‌ژن کمپلکس به MHC کلاس ۱ منجر به تحریک سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8+ می‌شود که منجر به مهاجرت این سلول ها به محل سرطان و سیستم عصبی می شود تا اثرات سیتوتوکسیک خود را در آنجا تولید کنند. سلول‌های T کمکی CD4+ از طریق مسیر MHC کلاس II تحریک می‌شوند و سلول‌های B



اختصاصی آنتی‌ژن را فعال می‌کنند تا به پلاسماسل‌ها تمایز یابند و آنتی‌بادی تولید کنند. موقعیت زیرسلولی آنتی‌ژن هدف در پاسخ اتوایمیون، به طور گسترده، دو گروه از آنتی‌بادی‌های نشانگر را نشان می‌دهد: (۱) آنهایی با آنتی‌ژن‌های داخل سلولی (اثرگذارهای T سلولی) (شکل ۱-۱ و جدول ۱-۱) و (۲) آنهایی با آنتی‌ژن‌های غشای پلاسما سطح سلول (اثرگذارهای آنتی‌بادی) (شکل ۲-۱ و جدول ۲-۱). برخی آنتی‌بادی‌های عصبی با آنتی‌ژن‌های داخل سلولی واکنش می‌دهند و بنابراین غیرپاتوژنیک هستند) با سلول‌های T سیتوتوکسیک به عنوان اثرگذارها (و دیگران آنتی‌ژن‌های سطح سلول مانند گیرنده‌ها و کانال‌ها را هدف قرار می‌دهند و اثرات پاتوژنیک دارند).

مکانیسم‌های پاتوژنیک آنتی‌بادی‌های IgG عصبی درگیر شامل درونی سازی آنتی‌ژن (مدولاسیون)، مهار مستقیم مولکول بدون درونی سازی، فعال سازی کمپلمان، اختلال در تعاملات پروتئین به پروتئین، و تخریب سلولی وابسته به آنتی‌بادی می‌باشد آنتی‌بادی‌های IgG واکنش‌دهنده سطح سلول به اپیتوپ‌های خارج سلولی گیرنده‌های ایونوتروپیک و متابوتروپیک، کانال‌های آب، و پروتئین‌های چسبندگی عصبی متصل می‌شود، که اثرات آن در کشت‌های زنده نورونی و آستروسیتیک آزمایشگاه بازتولید شده است. برای مثال، آنتی‌بادی‌های که گیرنده اسید- α آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازول پروپیونیک (AMPA)، گیرنده- γ آمینوبوتیریک اسید (GABA)A، و گیرنده NMDA، را هدف قرار می‌دهند منجر به اختلال عملکرد نورونی از طریق مدولاسیون گیرنده وابسته به IgG و درونی سازی (مدولاسیون) می‌شوند، که منجر به کاهش تراکم گیرنده‌های سطح سلول می‌شوند. اگرچه، آنتی‌بادی‌های گیرنده GABA_B مستقیماً بدون ایجاد درونی سازی گیرنده، عملکرد گیرنده را مختل می‌کنند. اختلال در تعاملات پروتئین به پروتئین توسط آنتی‌بادی‌ها، و بنابراین تداخل با عملکرد پروتئین هدف، احتمالاً مکانیسم اصلی عمل در بیماری‌هایی است که عمدتاً توسط آنتی‌بادی‌های IgG4 عمل میکنند می‌باشد، مانند تعامل پروتئین به پروتئین در LGI1 و گیرنده ADAM متالوپپتیداز دامنه ۲۲. از طریق سیتوتوکسیسیته وابسته به سلول و نیز فعال سازی آبشار کمپلمان در اتوایمیونیتی AQP4 نقش دارد. در مدل‌های حیوانی انتقال غیرفعال این آنتی‌بادی‌های سیناپتیک مستقیماً به محل سیستم عصبی مرکزی (در انسفالیت گیرنده NMDA یا خون محیطی (انسفالیت CASPR2)) همان یافته‌های بالینی و هیستوپاتولوژیک این بیماری‌ها را بازتولید کرده است.

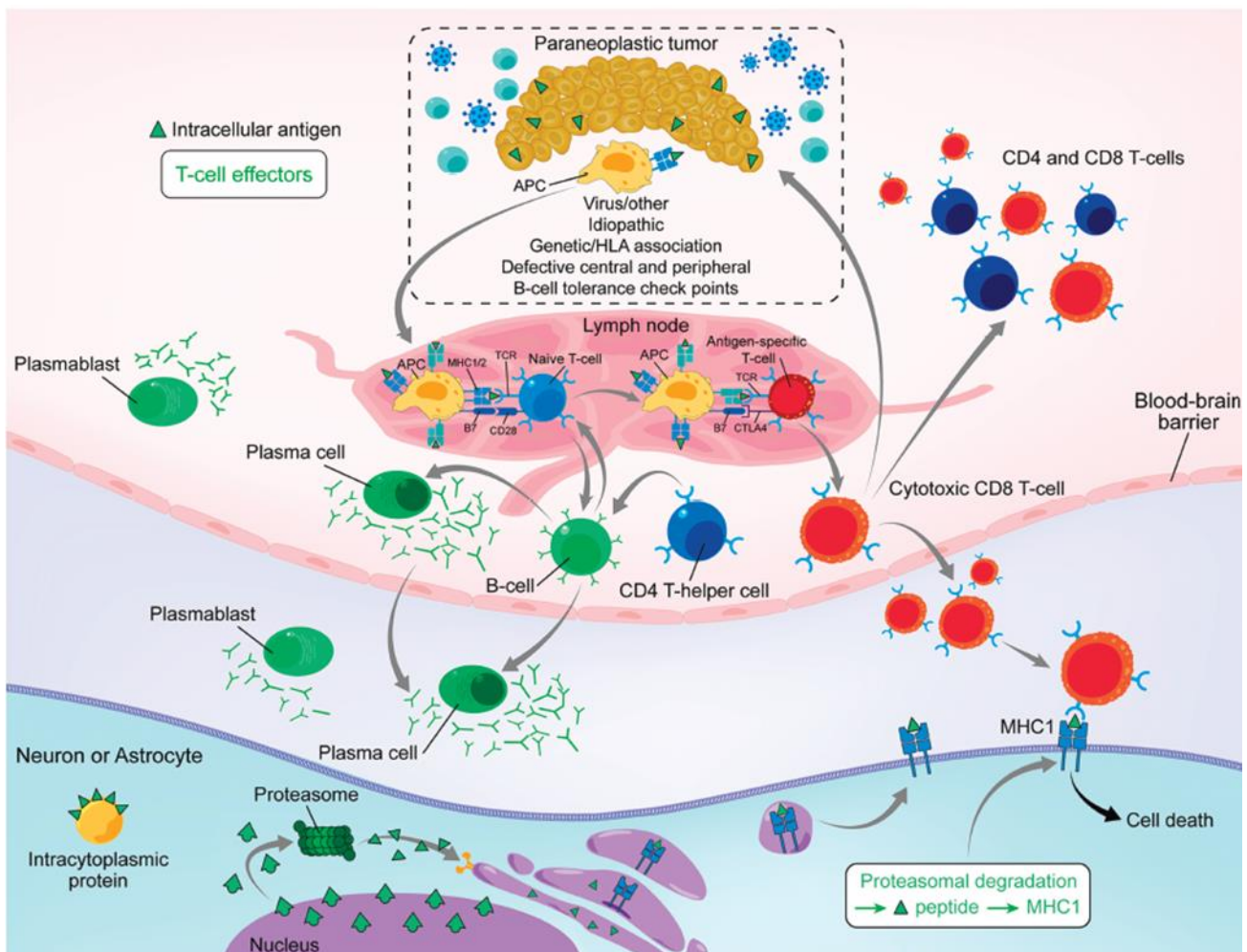
در سال‌های اخیر، انسفالیت‌های اتوایمیون پست اینفکشن، عمدتاً پس از انسفالیت عفونی ناشی از HSV-1، تشخیص داده شده است. و فرضیه ای که ارائه شده است این می‌باشد که آزادسازی لوکال آنتی‌ژن‌ها ناشی از مرگ سلول‌های عصبی منجر به فعال سازی سیستم ایمنی و اتوایمیونیتی آنتی‌ژن‌های اختصاصی به جای تقلید ملکولی می‌باشد. این پدیده همچنین در یک مدل حیوانی بازتولید شده است. عوامل دیگر تنظیم‌کننده اتوایمیونیتی سیستم عصبی مرکزی شامل تفاوت‌های بین فردی در نظارت ایمنی و فعال سازی در سد خونی-مغزی (مانند فعال سازی سلول‌های T مقیم سیستم عصبی مرکزی توسط سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن و میزان ورود لنفوسیت‌ها از سد خونی-مغزی، سد خونی-مایع مغزی نخاعی، و محدودیت سلول‌های گلیا) و توانایی سلول‌های B اختصاصی اتوآنتی‌ژن برای عبور از چک‌پوینت‌های تنظیم‌کننده ایمنی در مغز استخوان و خون محیطی است.

تظاهرات بالینی

اختلالات نورولوژیک اتوایمیون تقریباً همیشه شروع تحت حاد (بیش تر از روزها تا هفته‌ها) با اختلال قابل توجه در طی ۶ تا ۱۲ هفته) و سریعاً پیشرونده هستند. گاهی علائم ممکن است در ابتدا نوسان داشته باشند، و حتی ممکن است بهبودهای جزئی موقتی وجود داشته باشد. در این

مقاله، نویسندگان معیارهای اصلی فنوتیپ‌های اختلال نورولوژیک اتوایمیون را بررسی می‌کنند (جدول ۱-۳)؛ بررسی دقیق در مقالات بعدی این شماره دنبال خواهد شد. ویژگی کلیدی اختلالات نورولوژیک اتوایمیون، شروع تحت‌حاد بیماری با پیشرفت سریع علائم می‌باشد.

شکل ۱-۱:



مکانیسم‌های ایمنوپاتوژنیک آنتی‌بادی‌های عصبی پارانیوپلاستیک و غیرپارانیوپلاستیک (ایدیوپاتیک) که آنتی‌ژن‌های داخل سلولی عصبی (هسته‌ای یا سیتوپلاسمیک) را هدف قرار می‌دهند. در اتوایمیونیتی پارانیوپلاستیک، پاسخ‌های ایمنی هدف تومور توسط پروتئین‌های اونکونورال بیان شده در سیتوپلاسم، هسته، یا (مثلاً سبز) برخی تومورها آغاز می‌شود. این آنتی‌ژن‌ها همچنین در سلول‌های عصبی بیان می‌شوند و بنابراین اهداف اتفاقی هستند. سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن دندریتیک (APCs) این آنتی‌ژن‌ها مشتق از سرطان را جذب، پردازش، و بر روی مولکول‌های MHC به سلول‌های T naive در غدد لنفاوی (سلول‌های آبی) ارائه می‌دهند. شناخت آنتی‌ژن‌های داخل سلولی عصبی (مثلاً سبز) سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8+ (سلول‌های قرمز) را فعال می‌کند. آنتی‌ژن‌های داخل سلولی (مثلاً سبز) در *situ* برای حمله ایمنی قابل دسترسی نیستند، اما پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های داخل سلولی بر روی مولکول‌های MHC کلاس I تنظیم شده در محیط



سایتوکاین پروالتهابی پس از تخریب پروتئازومی نمایش داده می‌شوند و سپس برای سلول‌های T سیتوتوکسیک اختصاصی پپتید (سلول‌های قرمز) قابل دسترسی هستند. این سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8+ می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند و سیتوتوکسیسیته مستقیم و مرگ سلول عصبی غیرقابل بازگشت ایجاد کنند. آنتی‌بادی‌های (Y) های سبز (هدف آنتی‌ژن‌های هسته‌ای یا سیتوپلاسمیک) تولیدشده توسط پلاسماسل‌ها و پلاسمابلاست‌ها [سلول‌های سبز] در هر دو سرم و مایع مغزی‌نخاعی تشخیص داده می‌شوند اما پاتوژنیک نیستند. این آنتی‌بادی‌ها نشانگرهای سرمی این آسیب اثرگذار T سلولی هستند. در عمل بالینی، این آنتی‌بادی‌ها به عنوان نشانگرهای تشخیصی فرآیند اثرگذار غالب T سلولی خدمت می‌کنند (جدول ۱-۱). برخی مثال‌های استراتژی‌های درمانی هدف کاهش سلول‌های T سیتوتوکسیک اتوراکتیو بیماری‌زا که استفاده می‌شوند شامل برداشتن تومور و عوامل آلکیله‌کننده و دیگر سرکوب‌کننده‌های مغز استخوان (مانند سیکلوفسفامید، مایکوفنولات موفتیل، تاکرولیموس، سیکلوسپورین) هستند. ملاحظات آینده شامل آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد CD52- (مانند المتوزوماب)، درمان سلول T گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک هدف گیرنده‌های T سلولی (TCRs) بر روی سلول‌های CD8+ T، استراتژی‌های تحمل، و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال- $\alpha 4$ اینتگرین (مانند ناتالیزوماب) است.

Neural Antibodies Against Intracellular Targets as Biomarkers for Central Nervous System Autoimmunity^{ab}

TABLE 1-1

Antibody target	Median onset age	Male-to-female ratio	Clinical presentation	Tumor, antibody, and gene associations	Response to immunotherapy and cancer treatment and clinical outcome
ANNA-1 (Hu)	Mid 60s	1:1	Multifocal: sensory neuronopathy, limbic encephalitis, cerebellar ataxia, seizures, progressive encephalomyelitis (PEM), opsoclonus myoclonus, myelopathy, dysautonomia, gastrointestinal dysmotility (with or without pseudoobstruction)	80%: small cell lung cancer (SCLC), thymoma, neuroblastoma; amphiphysin, MAPIB, SOX1, ZIC4, DACHI commonly coexist	50% of patients improve or stabilize with immunotherapy and cancer therapy
CRMP-5 (CV2)	Mid 60s	1:1.5	Multifocal: neuropathy, limbic encephalitis, cerebellar ataxia, PEM, optic neuritis and retinitis, chorea, myelopathy with or without tractopathy	80%: SCLC, thymoma; ANNA-1, amphiphysin, MAPIB, SOX1, ZIC4, DACHI commonly coexist	50% of patients improve or stabilize with immunotherapy and cancer therapy; median survival is 10-20 months for SCLC, depending on tumor type
Amphiphysin	Mid 60s	1:1.5	Multifocal: PEM, limbic encephalitis, cerebellar ataxia, myelopathy, neuropathy, stiff person spectrum	80%: SCLC, breast cancer; CRMP-5, ANNA-1, VGCC commonly coexist	Some patients respond to immunotherapy, cancer therapy, or both; disease course is usually severe, and 40% of patients use a wheelchair after 6 months.
ANNA-2	65 years	1:3	Brainstem encephalitis, cerebellar ataxia, opsoclonus myoclonus syndrome, myelopathy, neuropathy, jaw dystonia, jaw spasm, and laryngospasm	80%: lung cancer, breast cancer; ANNA-1 commonly coexists	Median modified Rankin Scale (mRS) score at 1 year is 4 (patient unable to walk unassisted)
ANNA-3 (DACHI)	64 years	1:1.8	Multifocal: neuropathy, encephalopathy, cerebellar ataxia, myelopathy, dysautonomia	90%: neuroendocrine cancer, including SCLC; NIF, CRMP-5, ANNA-1, SOX1, MAPIB commonly coexist	75% of patients improve with immunotherapy, cancer therapy, or both
PCA-1 (Yo)	60s	1:20	Progressive cerebellar degeneration	90%: breast, ovarian, and müllerian cancer in females; gastrointestinal adenocarcinoma in males	Poor prognosis: most patients use a wheelchair within 3 months; median survival of 100 months for patients with breast cancer and 22 months for those with gynecologic cancer

CONTINUED ON PAGE 966

جدول ۱-۱



Antibody target	Median onset age	Male-to-female ratio	Clinical presentation	Tumor, antibody, and gene associations	Response to immunotherapy and cancer treatment and clinical outcome
LUZP4	Mid 40s	9:1	Rhombencephalitis (brainstem and cerebellar), limbic encephalitis, seizures, motor neuropathy, and polyradiculopathy	85%: germ cell tumors (seminoma, commonly extratesticular), teratoma 100% if regressed testicular tumors are included; KLHL11, Ma2 coexist	75% of patients either stabilized or had improvement with immunotherapy + cancer therapy; 30% of patients used a wheelchair at last follow-up
PDE10A	70s	1.3:1	Movement disorder (including chorea), encephalopathy	85%: lung, renal, pancreatic cancer	Rare, high mortality
GFAP	50s	1:1	Encephalitis, meningoencephalitis, myelitis, optic disc edema; distinctive imaging pattern of cerebral radial perivascular enhancement	25%: teratoma, carcinoid, glioma, adenocarcinoma NMDA receptor, AQP4 coexist	80% of patients have good improvement with immunotherapy, median mRS score of 1.5 at 1 year 20-50% relapse
NIF	60s	3:2	Ataxia, encephalopathy, myeloneuropathy	For neurofilament light chain positivity: 88% have cancer (neuroendocrine carcinoma, small cell, Merkel cell hepatocellular)	77% of patients have immunotherapy response
GAD65	Mid 40s	1:3	Limbic encephalitis, stiff person syndrome, focal onset seizures, cerebellar ataxia, epilepsy, cognitive impairment, myelopathy, brainstem dysfunction	<10%: SCLC; neuroendocrine, thymic, and breast cancer; non-Hodgkin lymphoma; more likely in patients with limbic encephalitis GABA _B receptor (with paraneoplastic neurologic syndrome) and GABA _A receptor, glycine receptor (without cancer)	Sustained response to immunotherapy: 25% in epilepsy, 73% in stiff person spectrum disorders; complete immunotherapy response 1%; cerebellar ataxia and serum GAD65 antibody titre >500 nmol/L predict poor outcome

ادامه جدول ۱-۱



Antibody target	Median onset age	Male-to-female ratio	Clinical presentation	Tumor, antibody, and gene associations	Response to immunotherapy and cancer treatment and clinical outcome
GRAF ARHGAP26	75 (with cancer), 36 (without cancer)	1:1	Limbic encephalitis; cognitive impairment specificity of antibody is unclear	40%: variable	Variable presentations and unclear outcome
ITPRI	Mid 60s	1:2.3	Cerebellar ataxia, peripheral neuropathy, encephalitis, and myelopathy specificity of antibody is unclear	35%: variable; breast, renal, and endometrial cancer	Variable presentations and unclear outcome
TRIM46 (little data on Trim9 and TRIM67)	Late 60s	1:2	Subacute cerebellar syndrome, encephalopathy, brainstem syndrome, limbic encephalitis, myelopathy, seizures	82%: varied, neuroendocrine lineage in half, SCLC most common	Poor immunotherapy response: most patients progress and die within 18 months of onset
AP3B2	40s	1:1.5	Subacute onset and rapidly progressive gait ataxia, myeloneuropathy, sensory peripheral neuropathy	No clear association	Poor immunotherapy response: immunotherapy may result in stabilization at best
Neurochondrin	Mid 40s	1:1.6	Cerebellar ataxia, brainstem disorder, myelopathy, small fiber neuropathy	<20%: no clear association	80% of patients use a wheelchair despite immunotherapy; cerebellar atrophy is progressive

AGNA = antiglial nuclear antibody; ANNA-1 = antineuronal nuclear antibody type 1; ANNA-2 = antineuronal nuclear antibody type 2; ANNA-3 = antineuronal nuclear antibody type 3; AP3B2 = adaptor-related protein complex 3, beta 2 subunit; AQP4 = aquaporin-4; CRMP-5 = collapsin response mediator protein 5; DACH1 = Dachshund family transcription factor 1; GABA_A = γ-aminobutyric acid type A; GABA_B = γ-aminobutyric acid type B; GAD65 = glutamic acid decarboxylase 65; GFAP = glial fibrillary acidic protein; GRAF ARHGAP26 = rho GTPase-activating protein 26; ITPRI = inositol triphosphate receptor type 1; KLHL11 = Kelch-like protein 11; LUZP4 = leucine zipper 4; MAPIB = microtubule-associated protein 1B; NIF = neuronal intermediate filament; NMDA = N-methyl-D-aspartate; PCA-1 = Purkinje cell cytoplasmic antibody type 1; PCA-2 = Purkinje cell cytoplasmic antibody type 2; PDE10A = phosphodiesterase 10A; SOX1 = SRY-box transcription factor 1; TRIM9 = tripartite motif containing protein 9; TRIM46 = tripartite motif containing protein 46; TRIM67 = tripartite motif containing protein 67; VGCC = voltage-gated calcium channel; ZIC4 = Zic family member 4.

^a Data from Pittock SJ, et al, *Autoimmune Neurology*.³⁹

^b Testing is currently available on a service basis.

ادامه جدول ۱-۱

سیستم عصبی مرکزی

اتوایمیونیتی نورولوژیک می تواند سطوح مختلف سیستم عصبی مرکزی را می تواند تحت تاثیر قرار دهد، و تظاهرات آن متناظر با درگیری از هر سطحی از سیستم عصبی مرکزی می باشد.

انسفالیت لیمبیک: انسفالیت لیمبیک از نظر بالینی با شروع تحت حاد و پیشرفت سریع تخریب وضعیت روانی، فراموشی، تشنج، و علائم روان پزشکی مشخص می شود. افزایش سیگنال T2 تمپورال میانی دوطرفه در MRI معمول است (شکل ۱-۳). تشخیص توسط افزایش تعداد



سلول‌های سفید مایع مغزی نخاعی و یافته‌های مربوط به لوب تمپورال در EEG (فعالیت اپیلپتیک، کندی، یا هر دو) حمایت می‌شود. گروه زیادی از آنتی بادی‌ها با انسفالیت لیمبیک مرتبط هستند، که این آنتی بادی‌ها موجب تمایز برای احتمال علت پارانئوپلاستیک، پتانسیل پاسخ درمانی، و پیش‌آگهی را فراهم می‌کند. برای مثال، ANNA-1 (anti-Hu) معمولاً با سرطان سلول کوچک ریه ارتباط دارد و؛ پاسخ‌ها به ایمنی درمانی اغلب ناامیدکننده هستند، و پیش‌آگهی کلی ضعیف است. در مقابل، آنتی‌بادی LGII معمولاً در زمینه غیرپارانئوپلاستیک رخ می‌دهد؛ پاسخ‌ها به ایمنی درمانی سریع و معنادار هستند و حتی به طور بالقوه بیمار درمان کامل می‌شود. اگرچه، انسفالیت لیمبیک مرتبط با آنتی‌بادی GAD65 غیرپارانئوپلاستیک به درمان‌های ایمنی پاسخ ضعیفی می‌دهد و تمایل به منجر شدن به اپیلپسی اتوایمیون (تشنج‌های مزمن) دارد.

تشنج‌های اتوایمیون: اشکال محدودتر انسفالیت لیمبیک شناخته شده اند، که معمولاً با تشنج‌های ایزوله بدون اختلال شناختی، همراه هستند که یک سوم تمام موارد اتوایمیون لیمبیک را تشکیل می‌دهند. بیماران معمولاً فاقد عوامل خطر رایج برای تشنج مانند سابقه آسیب سر یا سابقه خانوادگی اپیلپسی هستند و عموماً به داروهای ضد تشنج پاسخ نمی‌دهند. آنتی‌بادی‌های مربوطه همانند انسفالیت اتوایمیون هستند. بیماران با آنتی‌بادی‌های LGII و CASPR2 بهترین پاسخ‌های ایمنی درمانی کلی را دارند.

انسفالیت (اکسترا لیمبیک): اصطلاح اکسترا لیمبیک برای یافته‌های بالینی، رادیولوژیک، یا EEG مرتبط با ناحیه‌ی تمپورال نئوکورتیکال یا اکستراتمپورال مناسب است، برخی از آنها اختلالات چندکانونی هستند. اختلالات انسفالیتی اکسترا لیمبیک شامل آستروسیتوپاتی GFAP اتوایمیون، انسفالیت گیرنده NMDA، انسفالیت گیرنده GABAA و انسفالیت دی‌پپتیدیل پپتیداز مانند پروتئین ۶ (DPPX) هستند. بیماران با آستروسیتوپاتی GFAP اتوایمیون با انسفالیت، منگوانسفالیت، یا منگوانسفالومیلیت مراجعه می‌کنند. این بیماران یکی یا بیشتر از موارد زیر را تجربه می‌کنند: خلق تغییر یافته، روان‌پریشی، انسفالوپاتی، تاری دید، سردرد، ترمور، یافته‌های میلوپاتیک، دیس‌آنونومی، و گاهی نوروپاتی محیطی. یافته‌های پاراکلینیکی شامل افزایش تعداد سلول‌های سفید مایع مغزی نخاعی، الگوهای متنوع ناهنجاری سیگنال T2 و انهنسمنت پس از گادولینیوم در MRI مغز (به طور مشخص انهنسمنت خطی عمود بر کورپوس کالوزوم، که به طور قابل توجهی در تصاویر آگزایل قابل مشاهده است) (شکل ۱-۳). تقریباً ۲۵٪ از بیماران با آستروسیتوپاتی GFAP اتوایمیونیا نئوپلاسم زمینه‌ای همراهی دارند.

انسفالیت گیرنده NMDA معمولاً با اختلال نوروپسیکاتریک (خلق پایین، اختلال فکر، اضطراب، مانیا) ارائه می‌شود که با دوره پیشرونده انسفالوپاتی، تشنج، و دیسکینزی دنبال می‌شود که در موارد شدید به ناپایداری اتونومیک و کما منجر می‌شود. MRI مغز طبیعی و افزایش قابل توجه تعداد سلول‌های سفید مایع مغزی نخاعی (لنفوسیتیک) معمول است. نئوپلاسم (تراتوم تخمدان یا نئوپلاسم تستیکولار) در کم‌تر از نیمی از بیماران رخ می‌دهد، و گونه‌های دیگر سرطان در بیماران بالای ۴۰ سال یافت می‌شود.

انسفالیت گیرنده GABAA با انسفالوپاتی و تشنج‌های چندکانونی برجسته همراه با ضایعات ماده سفید عمقی یا ساب کورتیکال (بدون انهنسمنت)، و اغلب همراه با تیموما مشخص می‌شود. انسفالیت DPPX غالباً با فنوتیپ انسفالیتی یا انسفالومیلیتیک مشخص می‌شود. با تریاد اختلال گوارشی (اسهال فراوان با کاهش وزن اولیه)، علائم تحریک پذیری بیش از حد سیستم عصبی مرکزی (اسپاسم عضلانی و میوکلونوس)، و انسفالوپاتی مشخص می‌شود. MRI مغز و نخاع معمولاً طبیعی است.