

APLIKIMI I IMUNOGLOBULINAVE INTRAVENOZE NË SËMUNDJET NEUROLOGJIKE



Shpresa Beqiri Rashiti

Specialiste e Neurologjisë
Qendra Klinike
Universitare e Kosovës

Imunoglobulinat intravenoze (IVIG) përdoren shpesh në trajtimin e çrregullimeve autoimmune dhe të imunodeficiency, dhe është vlerësuar se indikacionet neurologjike mund të përbëjnë deri në 43% të imunoglobulinave të përdorura në praktikën klinike.

Mekanizmi përmes të cilit IVIG-u krijon efekt terapeutik është kompleks - ai parandalon veprimin e autoantitropave patologjike ndërmjet një rrjeti idiotipik dhe në të njëjtën kohë, duke i rritur përqendrimet e imunoglobulinave në serum frenojnë më tej sintezën e tyre dhe përshejtimin e katabolizmit të tyre (1).

Gjithashtu, ato pengojnë qelizat CD5+ që sintetizojnë autoantitropa polireaktive me afinitet të ulët, modulojnë shprehjen dhe funksionin e receptorit Fc në monocitet dhe makrofagët dhe ndërhyjnë në aktivizimin e kaskadës së komponentëve individuale që plotësojnë ose neutralizojnë efektet e aktivizimit të sistemit. Përdorimi i IVIG-ut gjithashtu ka një efekt të drejtpërdrejtë në imunitetin qelizor, duke frenuar receptorët e qelizave T dhe duke rritur funksionin T supresor. Është treguar se IVIG-u përmban një sërë antitropash neutralizues ndaj superantigjeneve bakteriale dhe virale, të cilët frenojnë drejtpërdrejt autoimunitetin e sistemit nervor të shkaktuar nga infeksioni (2). Gjithashtu, IVIG redukton prodhimin e citokineve proinflatore IL-1 dhe TNF-alfa dhe frenon IL-1, IL-6, IFN-alfa, IFN-beta dhe disa nga preparatet përmbajnë gjithashtu citokina që rregullojnë uljen, si TGF-beta (3) (Figura 1).

Indikacionet e miratuara nga Administrata e Ushqimit dhe Barnave (FDA) për terapinë me imunoglobulinë janë të kufizuara, por një numër i madh sëmundjesh, veçanërisht ato neurologjike kanë treguar përgjigje potencialisht të dobishme ndaj imunoglobulinave.

Bazuar në studimet e kontrolluara klinike, IVIG njihet tani si terapi e linjës së parë në pacientët me sindromën Guillain-Barré (GBS), polineuropatinë demielinizuese inflamatorë kronike (CIDP) dhe neuropatinë motorike multifokale (MMN). Është një terapi shpëtimi dhe efektive në disa pacientë me përkeqësim të miastenisë gravis (MG) dhe e dobishme si terapi

e linjës së dytë në pacientët me dermatomiozit dhe sindromën e personit të ngurtë (stiff person syndrome)

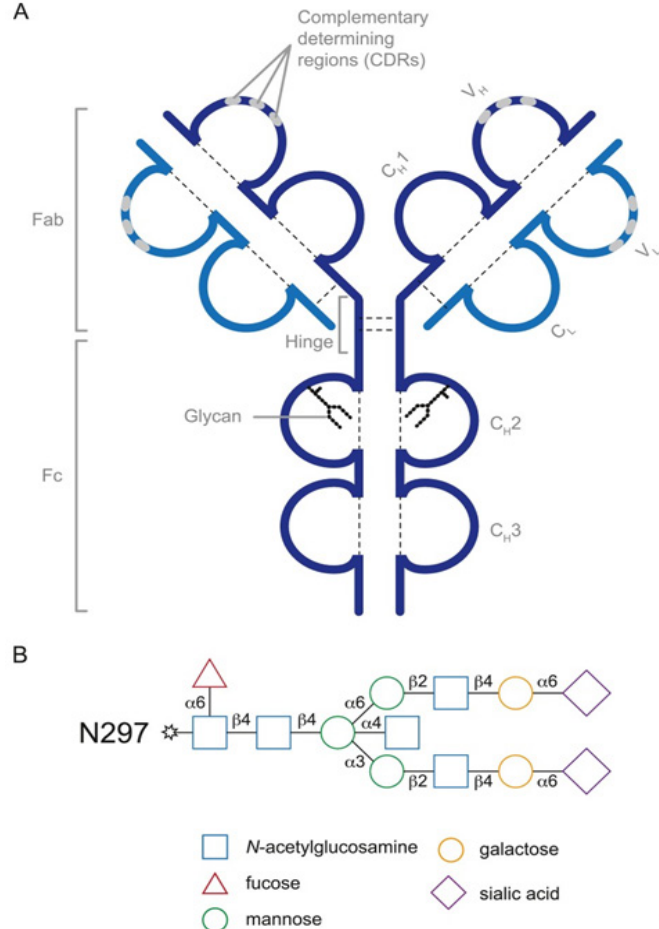


Figura 1. Struktura e IgG dhe glikaneve të saj të lidhura me Fc. (A) Përshkrim skematik i një antitropi prototip IgG1 të përbërë nga 2 zinxhirë të rëndë dhe të lehtë dhe 2 glikane. Komponentët strukturorë dhe funksionalë tregohen në gri. Fab = fragment i lidhjes së antigjenit; Fc = fragment i kristalizueshëm; CH = zinxhir i rëndë i domenit konstant; CL = zinxhir i lehtë i domenit konstant; VH = zinxhir i rëndë i domenit të ndryshueshëm; VL = zinxhir i lehtë i domenit të ndryshueshëm. (B) Përbërja e një N297-glikani plotësisht të përpunuar (galaktoziluar, sialiluar dhe që përmban një N-acetilglukozaminë të dyfishtë

Sindroma guillain-barre (GBS)

Sindroma Guillain-Barré është një neuropati e ndërmjetësuar nga sistemi imunologjik, e lidhur patogjenetikisht me një infektion të mëparshëm. Agjenti infektiv mendohet se nxit prodhimin e antitropave ndër-reaktivë të drejtuar kundër antigjeneve të ndryshme, glikolipideve dhe proteinave nervore periferike, duke dëmtuar kështu funksionin e tyre dhe duke paraqitur një tablo tipike klinike (4).

Korrespondenca:
shpresabeqiri@hotmail.com

Është një sëmundje monofazike dhe tek pacientët me formë të rëndë të sëmundjes, IVIG tregon efekt të favorshëm terapeutik, prandaj kjo është arsyeja pse ato konsiderohen terapi e zgjedhjes për trajtimin e kësaj sëmundjeje (5).

Polineuropatia demielinizuese inflamatore kronike (CIDP)

CIDP-ja është një çrregullim sensoro-motorik kronik progresiv ose me faza relapse-remitente që mund të konsiderohet si një ekuivalent kronik i poliradikuloneuropatisë akute demielinizuese. CIDP-ja konsiderohet një çrregullim i ndërmjetësuar nga sistemi imunologjik që prek mielinën e nervave periferikë. Infeksionet ose imunizimet mund të shkaktojnë sëmundje ose rikthim të simptomave e shenjave klinike në 20-30% të rasteve, duke përfshirë infeksionet e rrugëve të frymëmarrjes, gastroenteritit, intervenimet kirurgjike dhe traumat (6). Antitrupe ndaj disa antigjeneve të mielinës, duke përfshirë glikolipidet, GM1, LM1, asialo-GM1, sulfatidet, sulfat kondroitin dhe proteinat P2, P0, PMP22 dhe β -tubulinën u gjetën në pacientët me CIDP, megjithëse asnjë prej këtyre antitropave nuk treguan një frekuencë më të lartë dhe lidhje të qëndrueshme me CIDP-në.

Neuropatia motorike multifokale (MMN)

MMN-ja është një sëmundje nervore periferike e ndërmjetësuar po ashtu nga sistemi imunologjik, e karakterizuar nga progresioni i ngadaltë i dobësisë asimetrrike të muskujve të gjymtyrëve, pa çrregullim të senzibilitetit.

Ndryshe nga CIDP-ja dhe GBS-ja, MMN-ja nuk ka përgjigje të mirë në trajtimin me steroide ose ndërrim të plazmës (PE - plazmaferezë), por vetëm ndaj IVIG-ut.

Rritja e antitropave anti-gangliozid GM1 dhe blloku i përçueshmërisë nervore janë tregues që lidhen me një përgjigje të favorshme ndaj IVIG-ut (7).

Duke qenë se nuk ka trajtim tjetër më efikas, rekomandohet përdorimi i IVIG-ut (1-2 g/kg në 2-5 ditë) si trajtim i linjës së parë. Nëse trajtimi fillestar me IVIG është efektiv, duhet të merret parasysh trajtimi çdo katër javë për disa muaj varësisht nga përmirësimi i pasqyrës klinike.

Neuropatitë e tjera

IVIG-u nuk ka treguar sukses në neuropatinë demielinizuese të glikoproteinave të lidhura me anti-mielinën bazuar në 2 hulumtime të kontrolluara klinike (8). Është provuar te amiotrofia diabetike (9), neuropatia vaskulare (10) dhe në disa neuropati sensitive të dhimbshme, si ato të lidhura me sindromën Sjögren. Gjithashtu në neuropatinë paraproteinike nuk është treguar ndonjë sukses në trajtimin me IVIG.

Miastenia Gravis

Miastenia gravis (MG) është sëmundje autoimune e shkaktuar nga autoantitrupe kundër antigjenit në membranën neuromuskulore postsinaptike; në shumicën e pacientëve kundër receptorit të acetilkolinës (AChR), në 5% kundër tirozinë kinazës specifike muskulore (MuSK) dhe në 5% kundër antigjeneve të papërcaktuar. Klinikisht manifestohet me dobësi dhe lodhje të tepërt të muskujve skeletorë. Pasqyra klinike më e rëndë paraqitet kur përfshihet muskulatura bulbare dhe trakti respirator. Hulumtimet e para të një efekti të dobishëm të terapisë IVIG në pacientët me miastenia gravis (MG) datojnë nga viti 1984 (10), dhe që atëherë e deri më sot një numër i madh studimesh konfirmojnë efikasitetin e tyre të jashtëzakonshëm (11).

Miopatitë inflamatore

Ato përfshijnë 4 nëngrupe: dermatomioziti, polimioziti, mioziti i trupit inkluziv dhe mioziti autoimun nekrotizues. Në një studim dyfish të verbër, të kontrolluar me grup placebo, i kryer tek pacientët me dermatomioziti, krahasuar me ata të trajtuar me placebo, pacientët e trajtuar me IVIG kanë përjetuar një përmirësim të ndjeshëm në forcën dhe funksionin e muskujve (12). Biopsitë e përsëritura të muskujve demonstruan përmirësim të konsiderueshëm në citoarkitekturën e tyre, duke përfshirë rritjen e diametrit të fibrave muskulore, rivaskularizimin, reduktimin e inflamacionit, ndërprerjen e depozitimit të komplementit, zgjidhjen e imunopatologjisë dhe uljen e rregullimit të ndërmjetësve inflamatorë në nivelin e proteinave, mRNA-së dhe gjeneve (13).

Sindroma e personit të ngurtë (STIFF-PERSON SYNDROME)

Sindroma e personit të ngurtë është një çrregullim autoimun paaftësues i karakterizuar me ngurtësi të muskujve, spazma episodike të tyre dhe antitrupe ndaj dekarboksilazës së acidit glutamik (14). Në një studim të kryqëzuar të kontrolluar me grup placebo (15), IVIG-u uli ndjeshëm rezultatet e ngurtësisë dhe rriti ndjeshëm ecjen dhe funksionet e aktiviteteve të përditshme, duke arritur në përfundim se IVIG-u është një imunoterapi efektive në sindromën e personit të ngurtë.

Skleroza multiple

Dy studime klinike fillestare të rastësishme, dyfish të verbëra, të kontrolluara nga placebo, te pacientët me sklerozë multiple të formës relaps-remitente (RRMS) treguan se trajtimi me IVIG redukton shkallën e përkeqësimit dhe përparimin klinik, siç përcaktohet nga rezultati i shkallës së kufizimit të aftësive, gjatë një periudhe vëzhgimi prej 2 vitesh (16,17). Megjithatë, hulumtimet klinike të mëvonshme, dyfish të verbëra, të kontrolluara nga grupi placebo, nuk i konfirmuan këto gjetje. Megjithatë,

një studim retrospektiv që e hulumtoi sigurinë dhe efikasitetin e IVIG-ut në gratë shtatzëna me MS tregoi se terapia me IVIG gjatë shtatzënisë deri në 12 javë pas lindjes uli ndjeshëm frekuencën e përkeqësimeve të sëmundjes krahasuar me pacientët e patrajtuar. Bazuar në këto gjetje dhe për shkak të shqetësimeve të sigurisë me ilaçet aktualisht të licencuara për MS gjatë shtatzënisë dhe laktacionit, IVIG-u herë pas here konsiderohet si një trajtim opsional për të reduktuar incidencën e relapseve të lidhura me shtatzëninë ose pas lindjes.

Neuromyelitis optica (MORBUS DEVIC)

Neuromieliti optik (Sindroma Devic), e konsideruar prej kohësh një variant klinik i MS-it, tani konsiderohet si një entitet klinik i veçantë. Në një studim retrospektiv, IVIG-u u përshkrua si efektive në disa pacientë që përjetuan relapse akute dhe nuk përfituan nga steroidet ose terapia e ndërrimit të plazmës (18), dhe mund të jetë gjithashtu efektive si trajtim afatgjatë (19). Ndërsa këto të dhëna sugjerojnë se terapia me IVIG mund të jetë një alternativë për pacientët me kundër indikacion ndaj trajtimeve profilaktike immunosupresive si azatioprina dhe rituksimabi, veçanërisht te fëmijët.

Encefaliti autoimun

Encefaliti autoimun përfshin një grup në rritje të çrregullimeve potencialisht të trajtueshme që ndodhin në lidhje me antitrupe ndaj sipërfaqes së qelizave neuronale ose proteinave sinaptike. Në seritë e rasteve, në hulumtime jo të kontrolluara, pacientët me këto kushte janë treguar se përfitojnë nga terapia me IVIG, si dhe nga kortikosteroidet dhe ndërrimi i plazmës, por ata shpesh kërkojnë terapi më agresive, immunosupresive me rituksimab ose ciklofosfamid (20).

Dhe si përfundim mund të themi se immunoglobulinat kanë përdorim në shumë sëmundje neurologjike dhe doza e preferuar është 0.4 g/kg deri 1-2 g/kg për 2-5 ditë, në varësi nga pasqyra klinike dhe sëmundja.

Literatura

1. Basta M, Kirshbom P, Frank MM, Fries LF. Mechanism of therapeutic effect of high-dose intravenous immunoglobulin. Attenuation of acute, complement-dependent immune damage in a guinea pig model. *J Clin Invest* 1989; 84(6): 1974-81.

2. Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology* 1998; 51(6 Suppl 5): S2-8.

3. Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, Kimura S. Anti-cytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Immunol Rev* 1994; 139: 5-19.

4. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study