

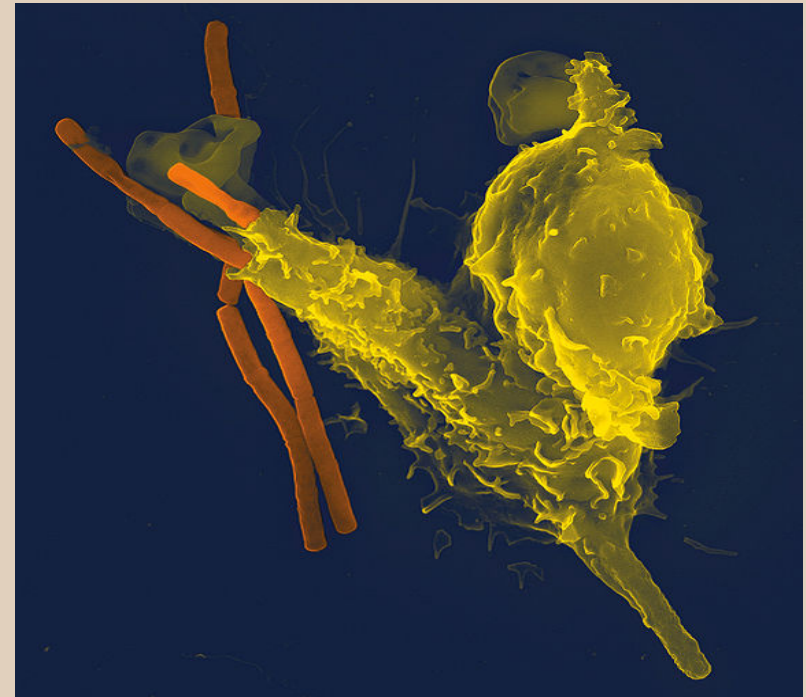
Autoimmuna neurologiska tillstånd i praktiken

Tommy Stödberg

SNPF's utbildningsdagar 20160121

Autoimmunt

Dysimmunt



Brinkman. PLoS Pathogens Vol. 1(3) November 2005

Immunologiskt

Autoinflammatoriskt

Autoimmun neuroinflammation hos barn

- Erfarenhetsmässigt relativt vanligt
- Provocerande faktorer: tumör, virus, bakterier, vaccin. Genetik.
- Patofysiologin ofta ej helt klarlagd
- Inflammationstecknen kan vara diskreta

- Få eller inga RCT studier avseende behandling
- Vid svåra symtom tillåter vi oss ibland försöksbehandling utan säkerställd diagnos

Diff diagnoser: invasiv CNS infektion, stroke, metabol encefalopati, epilepsi, tumör...

När misstänka ?

Beskedlig inflammation i likvor

Typiska MR fynd (ADEM, myelit, MS, limbisk encefalit, ANE...)

Tvåfasiskt förlopp, föregående infektion/vaccination

Inget påvisat agens i likvor?

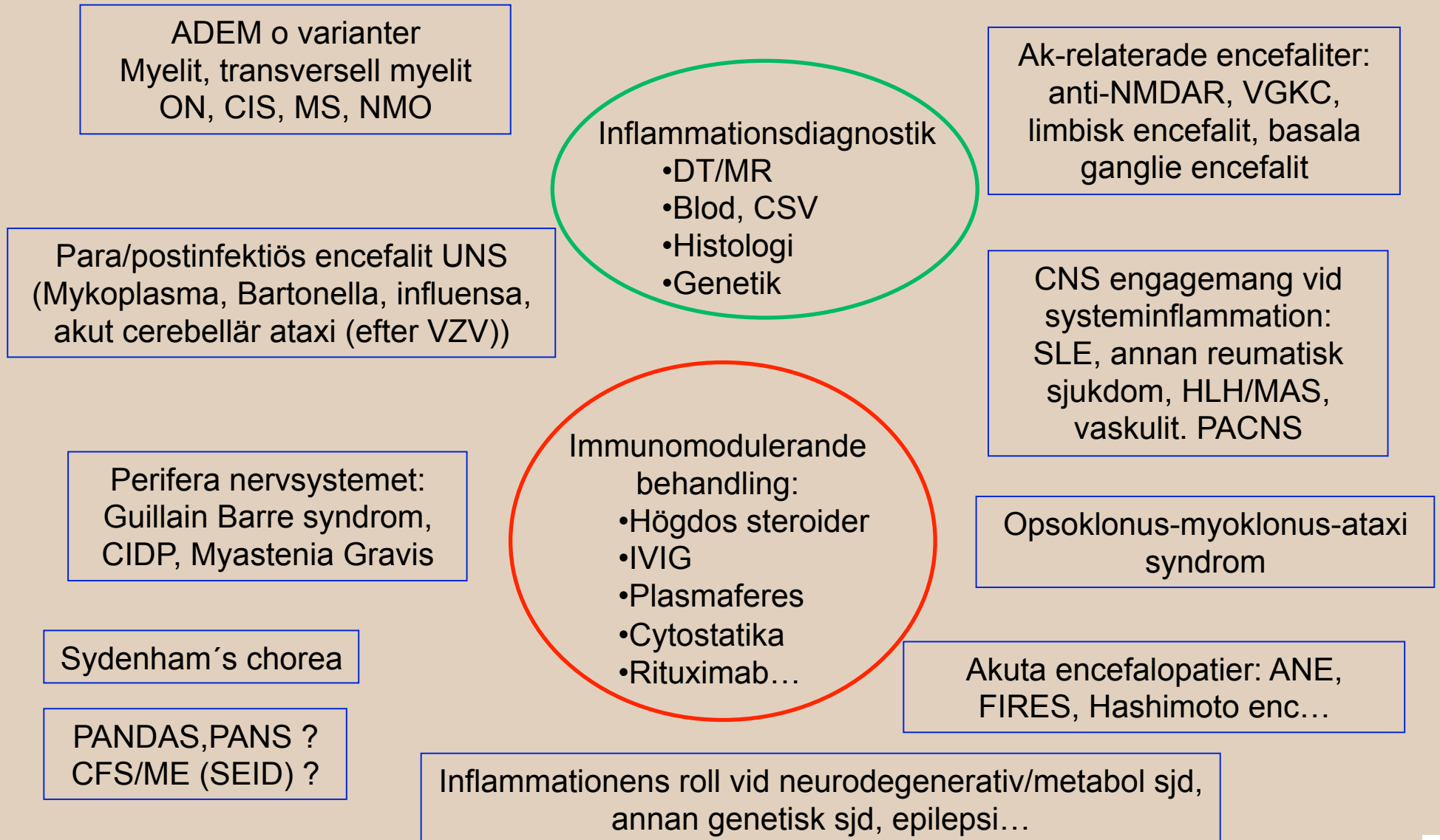
Multifokala neurologiska symtom

Basala ganglie symtom?

Inslag av ON, myelit, polyradikulit

Typisk fenotyp (anti-NMDAR encefalit, limbisk encefalit, OMS)

Den neuroinflammatoriska orienteringskartan



Den neuroinflammatoriska orienteringskartan

ADEM o varianter
Myelit, transversell myelit
ON, CIS, MS, NMO

Para/postinfektiös encefalit UNS
(Mykoplasma, Bartonella, influensa,
akut cerebellär ataxi (efter VZV))

Perifera nervsystemet:
Guillain Barre syndrom,
CIDP, Myastenia Gravis

Sydenham´s chorea

PANDAS, PANS ?
CFS/ME (SEID)?

Inflammationsdiagnostik

- DT/MR
- Blod, CSV
- Histologi
- Genetik

Immunomodulerande behandling:

- Högdos steroider
- IVIG
- Plasmaferes
- Cytostatika
- Rituximab...

Ak-relaterade encefaliter:
anti-NMDAR, VGKC,
limbisk encefalit, basala
ganglie encefalit

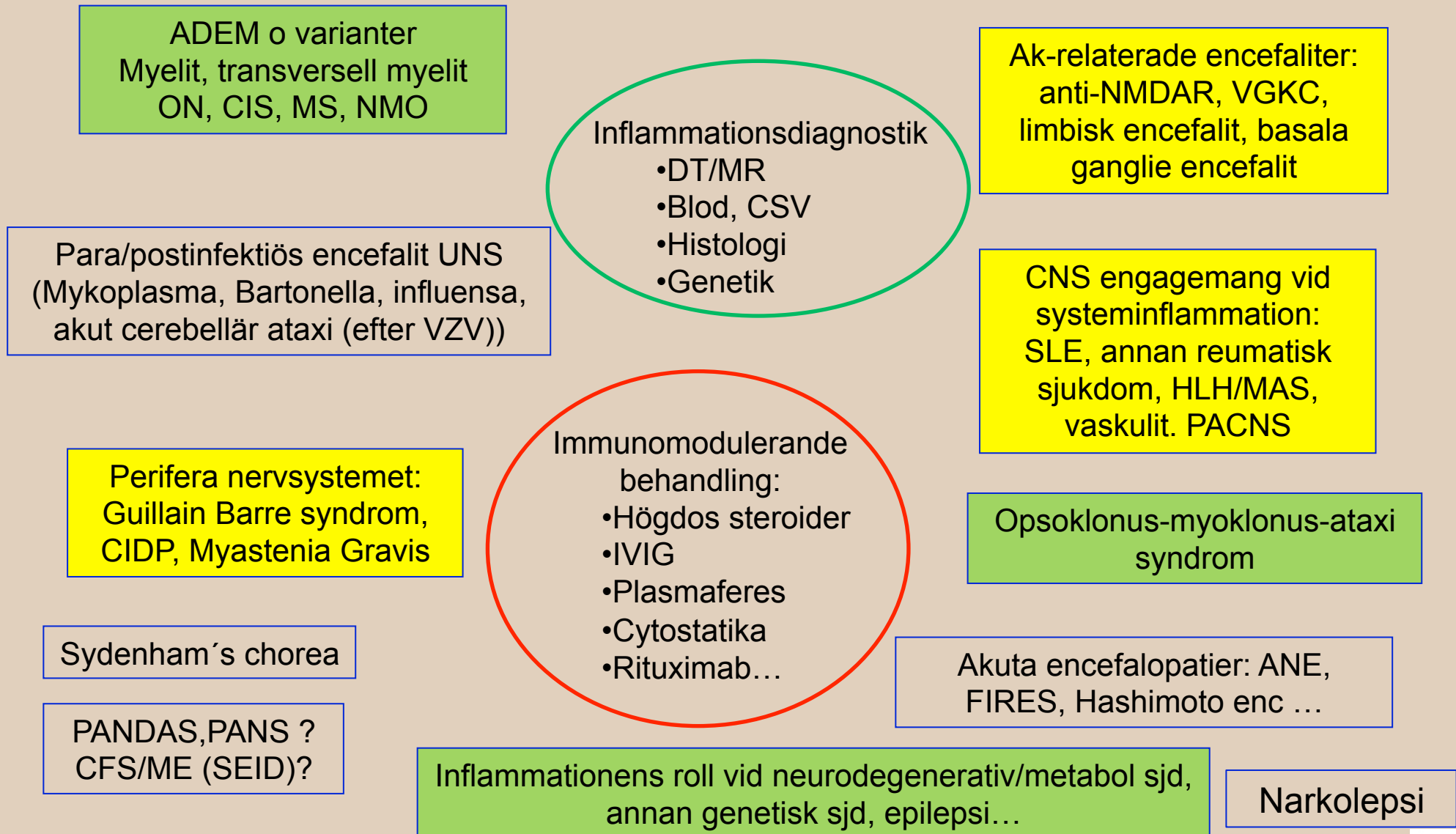
CNS engagemang vid
systeminflammation:
SLE, annan reumatisk
sjukdom, HLH/MAS,
vaskulit. PACNS

Opsoklonus-myoklonus-ataxi
syndrom

Akuta encefalopatier: ANE,
FIRES, Hashimoto enc ...

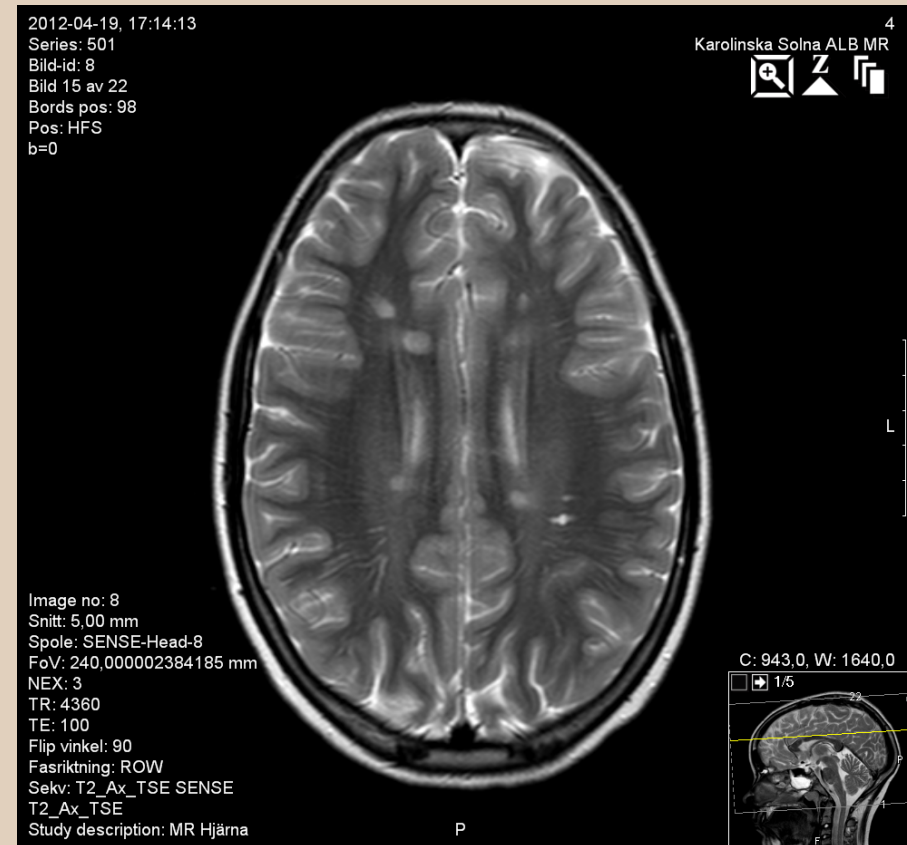
Inflammationens roll vid neurodegenerativ/metabol sjd,
annan genetisk sjd, epilepsi...

Den neuroinflammatoriska orienteringskartan



Multipel skleros, MS

- ❑ Incidenssiffror för barn är osäkra, 0,13-0,66 per 100.000 barn och år. 2,5-13 barn per år i Sverige.
- ❑ 3-5% av MS debuterar under barn- och ungdomsåren..
- ❑ Sgs alltid med den skovvisa formen (relapsing-remitting MS till skillnad från primary progressive MS).
- ❑ Ofta svårare debutsymtom än vuxna, högre inflammatorisk aktivitet, tätare skov.



<http://www.mssallskapet.se>
<https://lakemedelsverket.se>

Symtom

Banwell 2007, Lancet Neurology

- ❑ 1540 barn med MS debut <18 åå från 34 studier (n=5-197)
- ❑ 17% <10 åå
- ❑ 67% flickor (<6åå dock 45%)

Debutsymptom

- 50-70% multifokala
- 30-50% monofokal
 - 30% motorik
 - 15-30% sensorik
 - 25% hjärnstamssymtom
 - 10-22% opticusneurit
 - 5-15% ataxi (vanligare <10 åå)
- 20-28% ADEM liknande (vanligare <10 åå)
- <10% transversell myelit

Review

Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions

Brenda Banwell, Angelo Ghezzi, Amit Bar-Or, Yann Mikaeloff, Marc Tardieu

The onset of multiple sclerosis (MS) in childhood poses diagnostic and therapeutic challenges, particularly if the *Lancet Neurol* 2007; 6: 887-902

Senare...

- Svår trötthet som påverkar skolarbete 40%
- Kognitiva svårigheter 30%

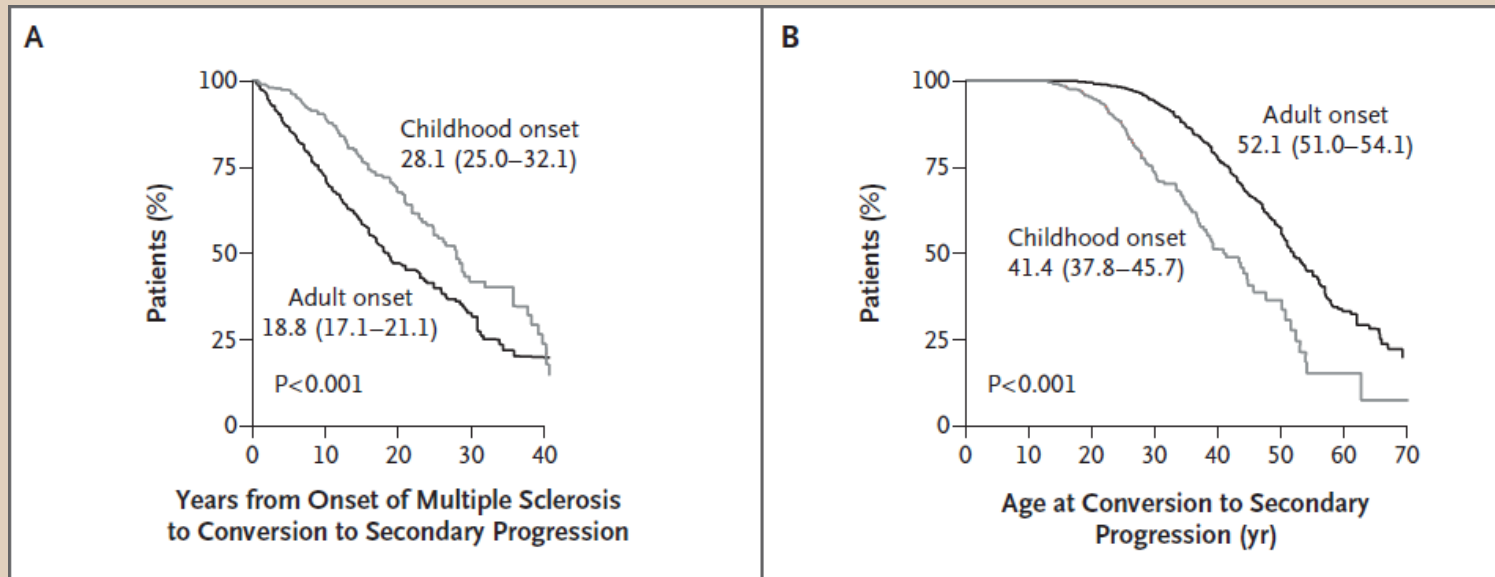
Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset

Christel Renoux, M.D., Sandra Vukusic, M.D., Yann Mikaeloff, M.D., Gilles Edan, M.D., Michel Clanet, M.D., Bénédicte Dubois, M.D., Marc Debouverie, M.D., Bruno Brochet, M.D., Christine Lebrun-Frenay, M.D., Jean Pelletier, M.D., Thibault Moreau, M.D., Catherine Lubetzki, M.D., Patrick Vermersch, M.D., Etienne Rouillet, M.D., Laurent Magy, M.D., Marc Tardieu, M.D., Samy Suissa, Ph.D., and Christian Confavreux, M.D., for the Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group*

Prognos

Renoux 2007, NEJM

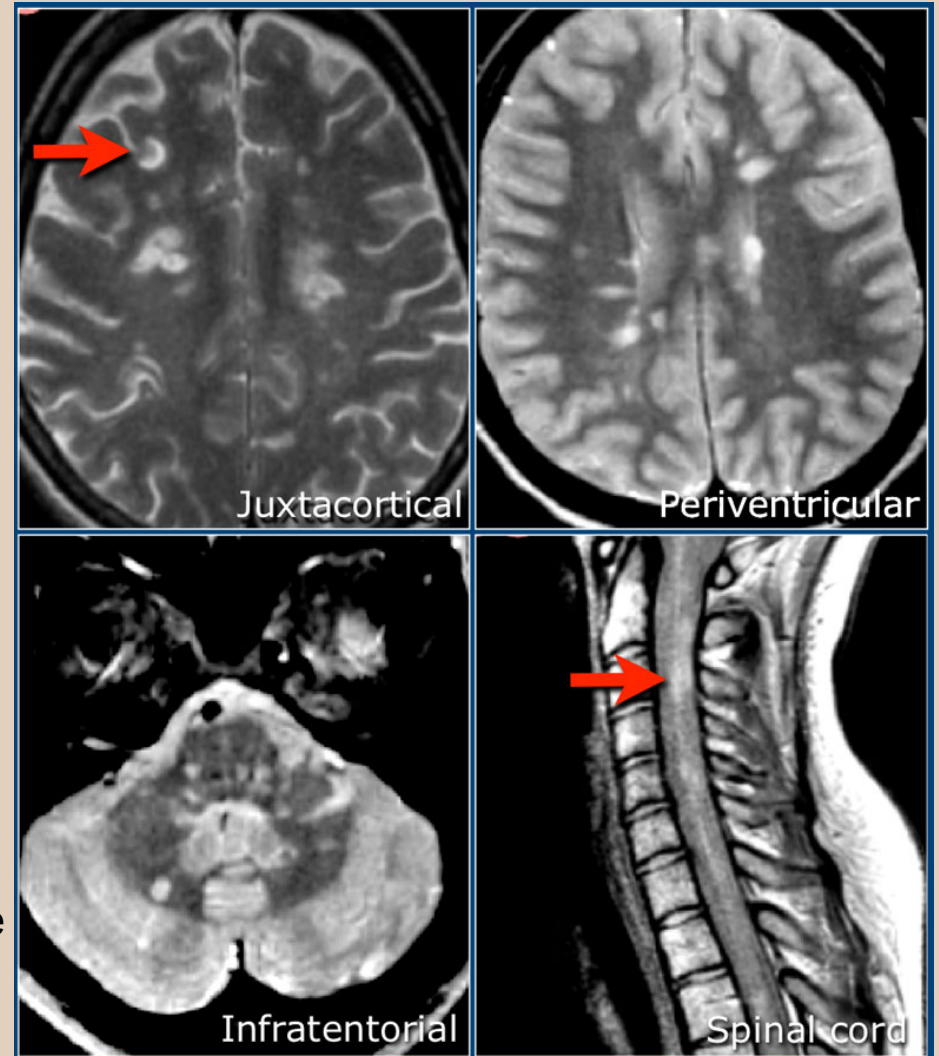
- ❑ 394 barn med MS debut <16 år
- ❑ 30 (7,6%) <10 år
- ❑ 290 (73,6%) flickor
- ❑ Den initiala prognosen vid MS hos barn är god. De första skoven läker oftast spontant. På längre sikt har prognosen varit mer bekymmersam.



- ❑ EDSS = expanded disability status scale, 0-10

Diagnostik

- ❑ Baseras på anamnes, status, MR McDonald kriterierna, reviderade 2010, innebär "spridning i rum och tid" av neuroinflammationen för att ställa MS diagnos. Ett kliniskt skov kan räcka...
- ❑ Likvoranalyser (Pohl 2004, n=136): celler (lätt lymfocytos 5-50 hos 66%), albumin (13%), IgG index, OCB (sens 40-92%, spec 91-94%). Cytokiner, NFL...
- ❑ Serumantikroppar. MOG, MBP, NMO
- ❑ Basutredning och utvidgad utredning avseende differentialdiagnoser: annan neuroinflammation, infektion, neoplasi, metabol sjukdom... (LMV 2015)



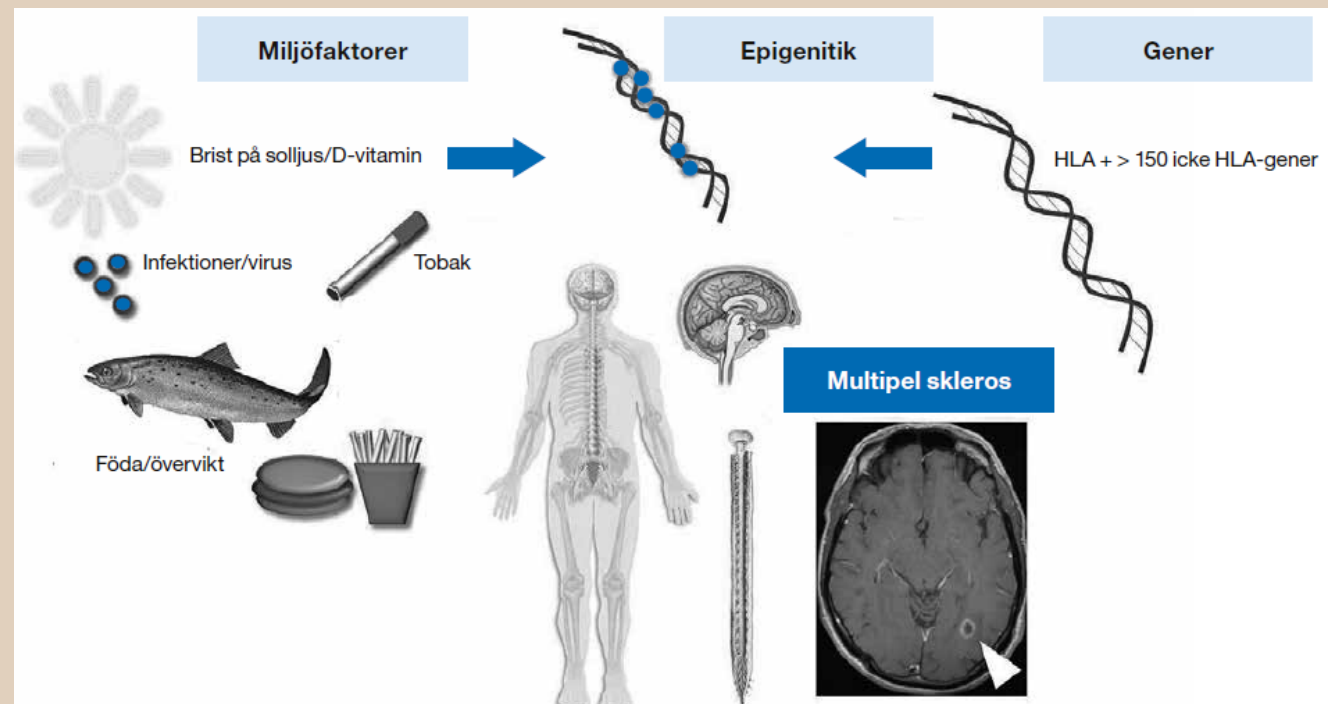
doctorstrizhak.com

Etiologi – patofysiologi

- ❑ Ej helt klarlagt
- ❑ Samspel miljö – genetik – epigenetik
- ❑ Riskfaktorer: rökning, låg solljusexponering, lågt D-vitamin, övervikt i unga år, virus (EBV)

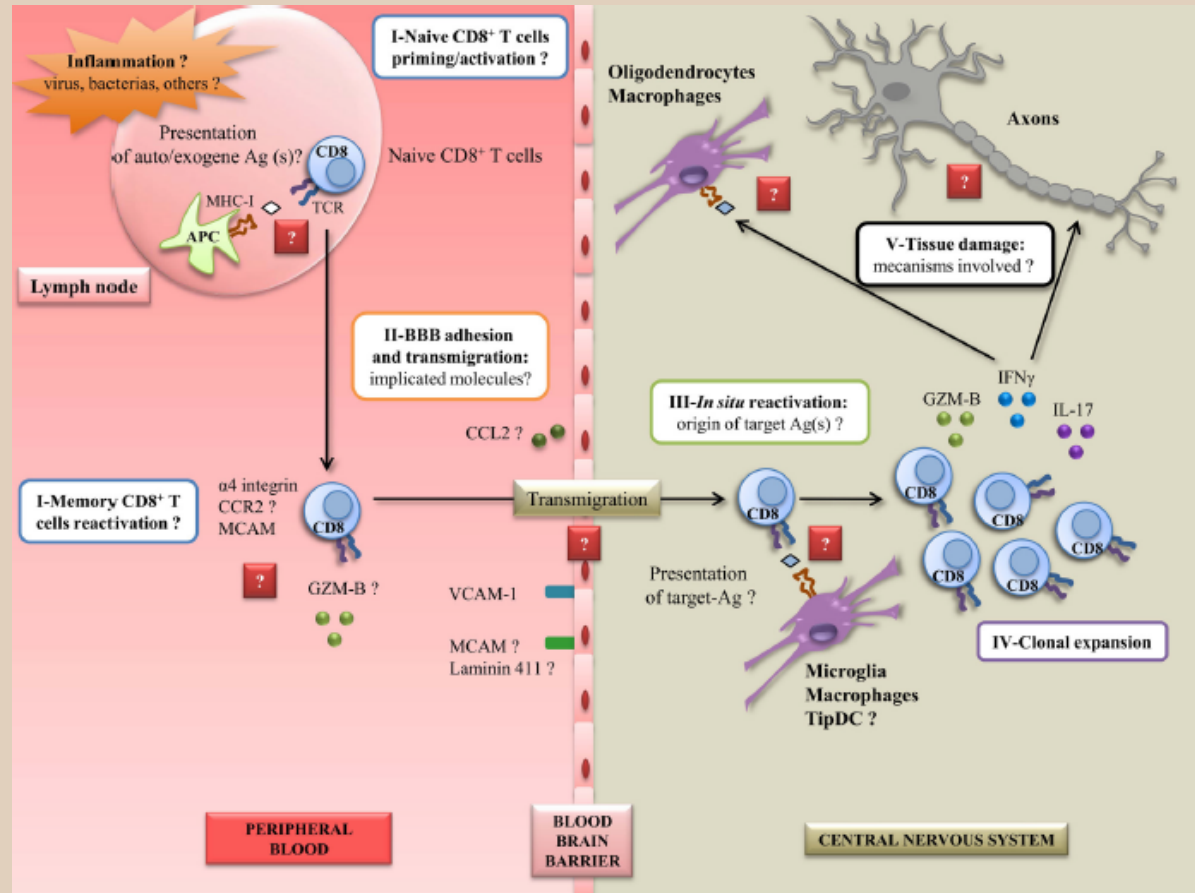
❑ Ärftlighet, risk:

- ❑ Polygen/komplex genetik
- ❑ Vissa HLA varianter
- ❑ enäggstvilling 17%
- ❑ vanligt syskon 2-4 %



Från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer 2015

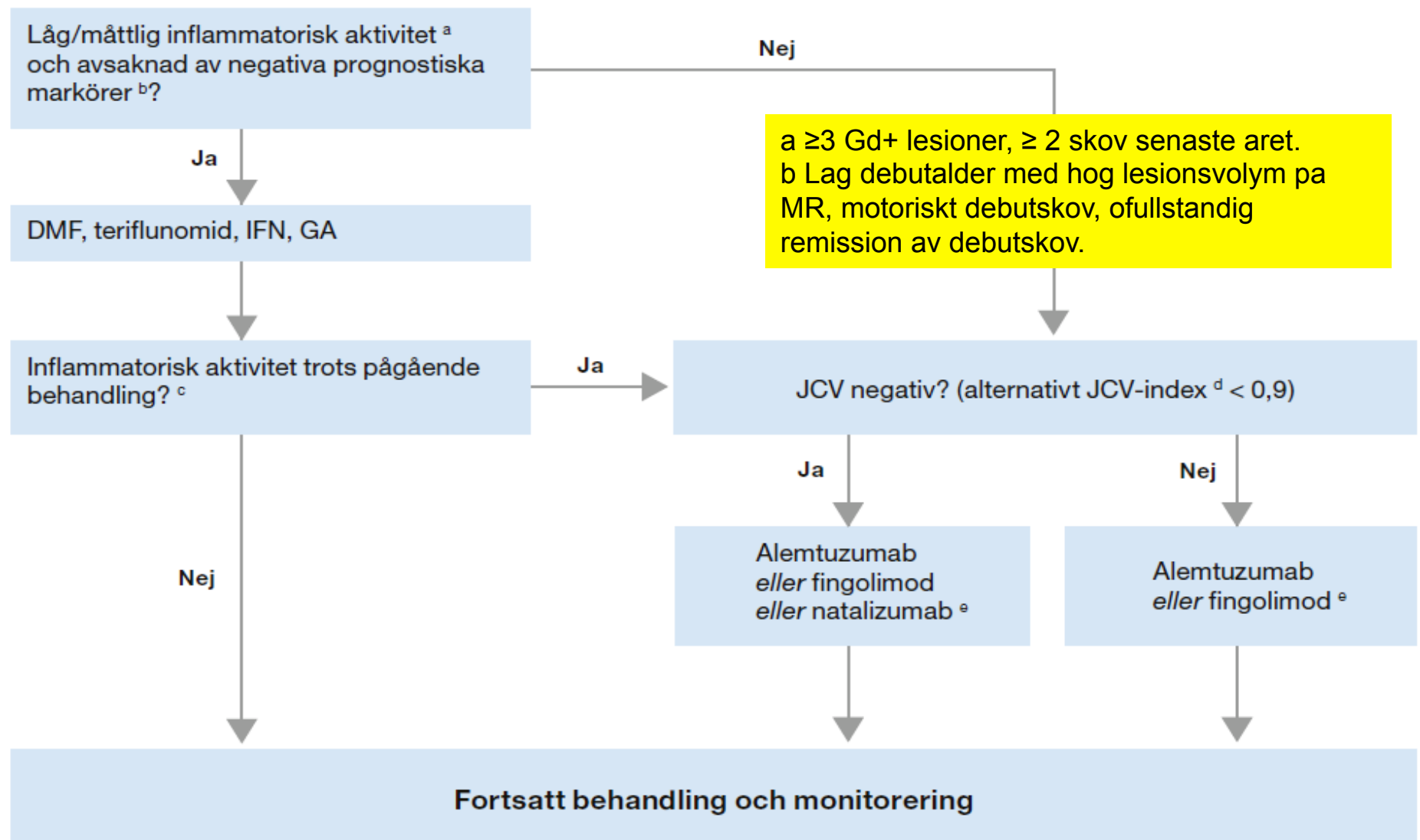
Involvement of CD8(+) T Cells in Multiple Sclerosis. Salou M, Nicol B, Garcia A, Laplaud DA. Front Immunol. 2015 Nov 26;6:604.



Patofysiologi: aktiverade T-lymfocyter migrerar in i CNS, autoimmun reaktion mot myelin, även B-lymfocyter involverade, även axonala skador.

Ur Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer 2015

Figur 1. Flödesschema för nyinsättning av sjukdomsmodifierande behandling vid MS.



Sjukdomsmodifierande behandling

- Få studier på barn. Inga RCT. Tillgängliga data stödjer samma principer för barn som för vuxna och minst lika aggressiv behandling.
- Första linjen:** betainterferon, glatirameracetat, dimetylfumarat (multicenterstudie på barn 10-17 åå pågår).
- Andra linjen:** natalizumab, rituximab

Behandling av akuta skov

- Förkortar skov men ej visats förbättra outcome (enl vuxenstudier).
 - Metylprednisolon 30mg/kg x1 xIII-V iv eller Prednison 30mg/kg x1 xIII-V per os
- OBS Pseudoskov!

Symtomatisk behandling

- Svår trötthet – CS, modafinil. Depression – stöd, KBT, SSRI. Smärta. Spasticitet. "Rehab Station".

Pojke A

•Vid 11åå jan 2011: yrsel, diplopi, dysartri.
Status: pos Babinski hö, felpekning hö,
dysdiadochokinesi bilat.

•MR: 7 st periventrikulära vit substans
förändringar.

•CSV: 8 celler, 1 klonalt band.

•S-M pulsar. Ingen klinisk effekt.

•Ny MR efter 3 månad: nytillkomna lesioner +
kontrastuppladdning. MS diagnos. Start beta-
interferon . Symtomfri.

•Maj 2012: kliniskt skov (motorik vä) och
nytillkomna MR lesioner. Byte till rituximab.
Sedan dess inga nya MR fynd. Trötthet.
Subjektiva symtom.

2012-04-19, 17:14:13

Series: 501

Bild-id: 8

Bild 15 av 22

Bords pos: 98

Pos: HFS

b=0

Karolinska Solna ALB MR



Image no: 8

Snitt: 5,00 mm

Spole: SENSE-Head-8

FoV: 240,000002384185 mm

NEX: 3

TR: 4360

TE: 100

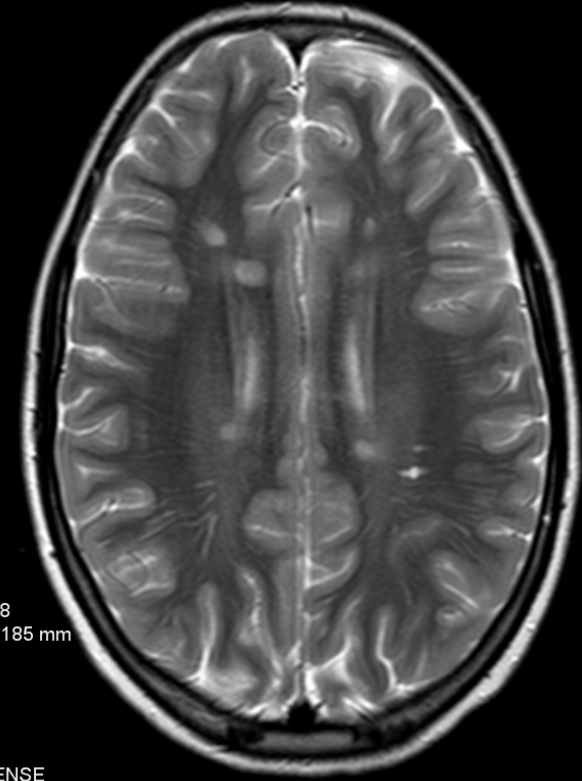
Flip vinkel: 90

Fasriktning: ROW

Sekv: T2_Ax_TSE SENSE

T2_Ax_TSE

Study description: MR Hjärna



C: 943,0, W: 1640,0

1/5



Flicka Tecfidera
Flicka Tecfidera-Tysabri

Flicka E

- Vid 13½ åå nov 2010: yrsel, illamående, diplopi, hv.
- MR mars 2011 via ÖNH: 5 vit substans lesioner.
- CSV: 18 celler. Oligoklonala band.
- Symtom spontant i regress.
- Jan 2012: trötthet, sjukdomskänsla, yrsel, pirringar.
- MR: nya lesioner. MS diagnos.
- Startar beta-interferon.
- Jan 2014 byte till rituximab pga långdragen trötthet, sjukdomskänsla. Inga nytillkomna MR fynd. Rehab Station Liljeholmen.

2012-01-18, 17:25:52
Series: 601
Bild-id: 11
Bild 24 av 34
Bords pos: 101,2
Pos: HFS
b=0

Karolinska Solna ALB MR

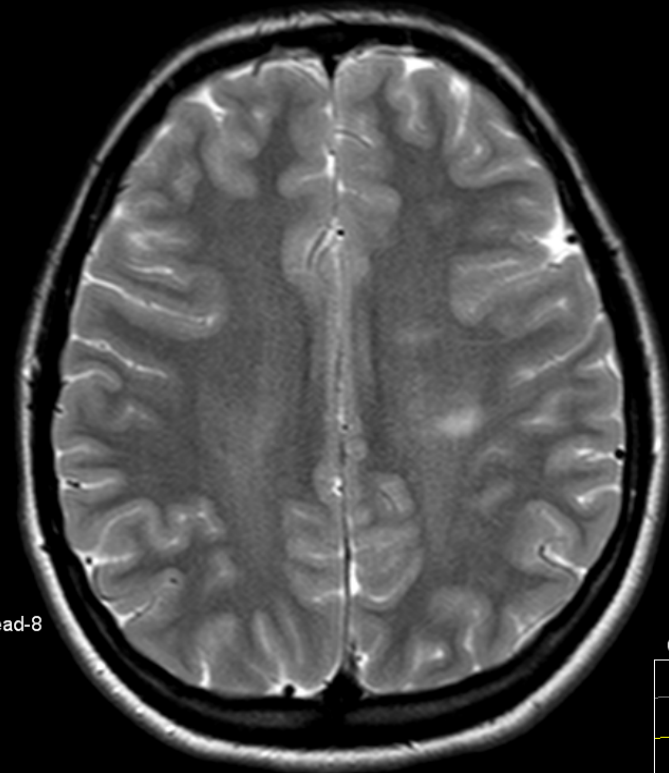
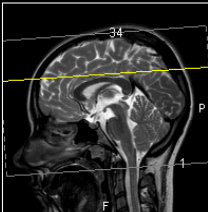


Image no: 11
Snitt: 4,00 mm
Spole: SENSE-Head-8
FoV: 230 mm
NEX: 4
TR: 3409
TE: 100
Flip vinkel: 90
Fasriktning: ROW
Sekv: T2W/TSE SENSE
T2W/TSE
Study description: MR Hjärna

C: 933,0, W: 1622,0



En första episod med inflammatorisk demyelinisering i CNS

International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group

□ **ADEM** – akut disseminerad encefalomyelit

- = polyfokala neurologiska symtom + encefalopati+ MR fynd
- Multifasisk ADEM= nytt skov efter >3mån

□ **CIS** – clinically isolated syndrome (2-4 ggr vanligare än ADEM)

- = mono- eller polyfokala symtom, ej encefalopati
 - Opticus neurit ON
 - Transversell myelit TM
 - mm (Hjärnstamssyndrom, Cerebellärt syndrom...)
 - Cerebrala hemisfärsymtom, ex ADEM liknande men utan encefalopati

□ **NMO** – neuromyelitis optica (prevalens ~1/20 av ADEM)

- = ON + myelit + NMO-ak ± andra symtom. Aggressiva skov med tidiga sequele.
Kan börja som ADEM, TM, ON

Risk att utveckla MS_{,barnstudier}

ADEM 2-18% Risk ny ADEM episod = multifasisk ADEM 1,7-10%

Risk NMO...?

Risk nytt skov av ngt slag 5,5-33%

CIS 38-62% Normal MR hjärna mkt låg risk MS

ON 17-36%. Normal MR 0-5%, pat MR 43-68%

Normal MR + <10åå + OCB neg mkt låg risk

Risk NMO...?

ONTT vuxna 50%. Normal MR 25%, pat MR 72%

Isol TM 2%

NMO ?? Hög risk recidiverande NMO.

Prediktiva faktorer för ett andra skov och MS

Ett andra skov sker vanligtvis inom 1-2 år men kan ske senare

Ökad risk

>10 åå

CIS med pat MR hjärna

Ej encefalopati

Unilat ON?

Ingen utlösande infektion/vaccin

OCB

Ärftlighet för MS (eller ON)

Minskad risk

<10 åå

ADEM

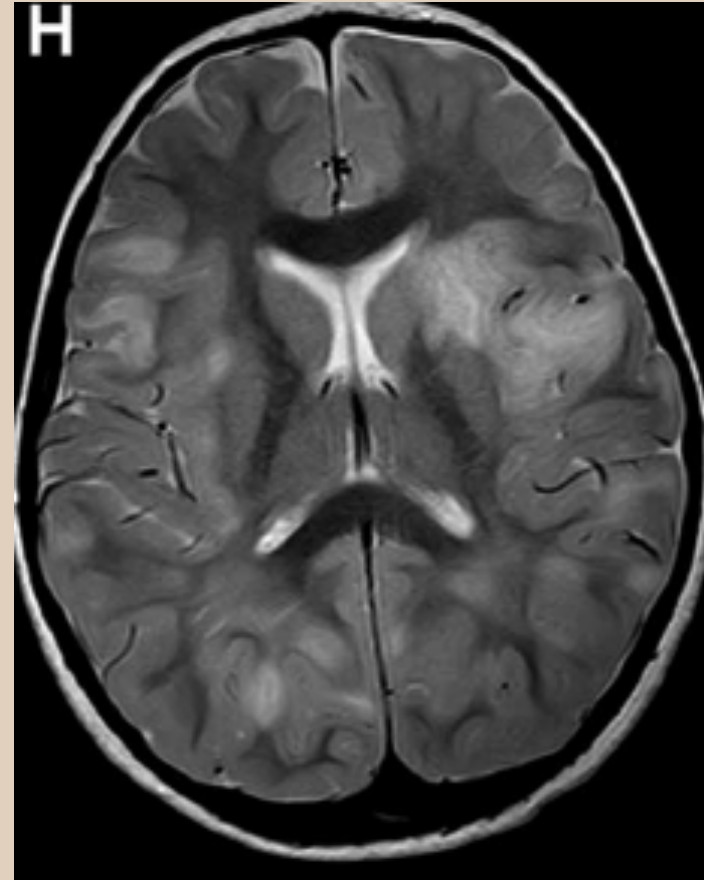
Encefalopati

Isolerad TM

Utlösande infektion/vaccin

Akut disseminerad encefalomyelit, ADEM

- ❑ Incidenssiffror för barn är osäkra, 0,07-0,8 per 100.000 barn och år. (USA, Kanada, Tyskland, Japan) 2-16 barn per år i Sverige. 1/1000 under mässlingepidemier.
- ❑ Max incidens 5-8 åå.
- ❑ Föregående infektion/vaccination 50-75% . 2 dgr – 4 veckor innan.



Baumann. J Neurol
Neurosurg
Psychiatry. 2015

Infektiösa agens påvisade i association med ADEM

- ❑ Bakterier: Mykoplasma, Chlamydia, Legionella, Borrelia, Campylobacter, Streptokocker
- ❑ Virus: Herpesfamiljen (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV6), influensa, parainfluensa, corona, coxsackie, dengue, hepatit A,C, HIV, HTLV1, mässling, parotit, rubella



www.gibraltarlabsinc.com

Vaccinationer associerade med ADEM

- ❑ Bakterier: pertussis, difteri, pneumokocker, smittkoppor
- ❑ Virus: hepatit B, mässling, parotit, rubella, varicella, influensa, Japansk B encefalit, polio, humant papillomavirus

Diagnos

- Första episod av demyeliniserande inflammation i CNS
- Polyfokala symtom + encefalopati + MR fynd

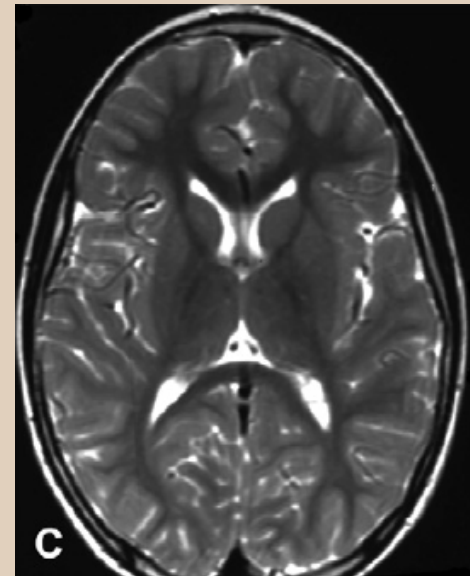
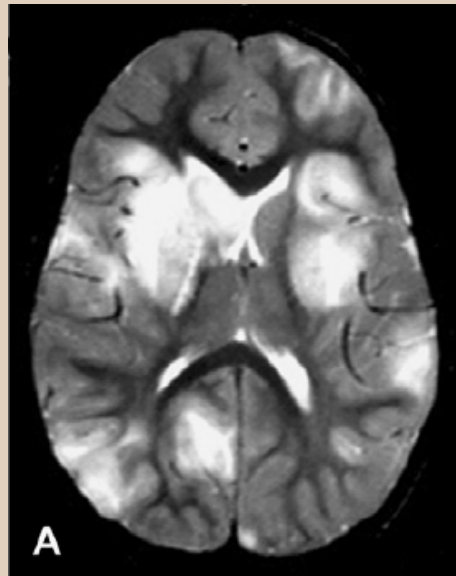
Symtom

- Föregående infektion/vaccination 50-75%
- Feber, huvudvärk, nackstyvhet, illamående ("meningism 26-31%)
- Medvetandepåverkan/encefalopati 100%
- Tillkomst hemipares 76%, ataxi 18-59%, kranialnervssymtom, myelitsymtom 24% (blås- o/e tarmpåverkan), sensoriska bortfallssymptom, synpåverkan 7-23%, språkpåverkan inkl afasi 5-21%, basala gangliesymtom
- Epileptiska anfall hos 13-35%

MR fynd

- ❑ essentiellt för diagnos
- ❑ i typfallen multifokala eller utbredda vit substans-lesioner varav ett fåtal laddar kontrast . Supra- och infratentoriellt. Ryggmärg 11-28%
- ❑ oftast större, färre och mer diffust avgränsade än vid MS
- ❑ även grå substans kan vara involverad och då främst bilat i thalamus och basala ganglierna och mer sällan cortex(gränsszonen
- ❑ Vid uppföljande MR remission (komplett hos 37-75%) och inga nya fynd

Tenembaum. Handbook
of Neurology 2013

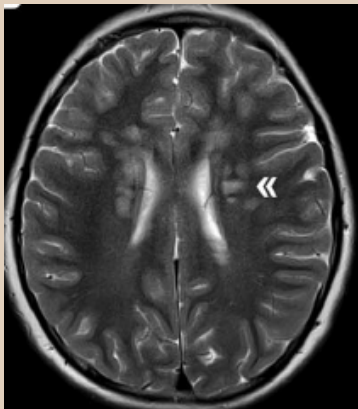


Olika MR mönster vid ADEM

1. Multipla små lesioner (<5mm)
2. Få större tumörliknande lesioner, ev ödem och masseffekt
3. Inslag av bilat thalamus förändringar
4. Akut hemorragisk encefalomyelit: (AHEM/AHLE) blödning, infarkt, nekros
5. Pseudoleukodystrofi: diffusa bilat symmetrisktavit substansfynd

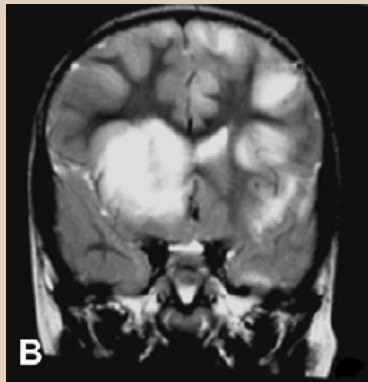
Förutom AHEM ej relaterat till prognos. Men till differentialdiagnostik!

1



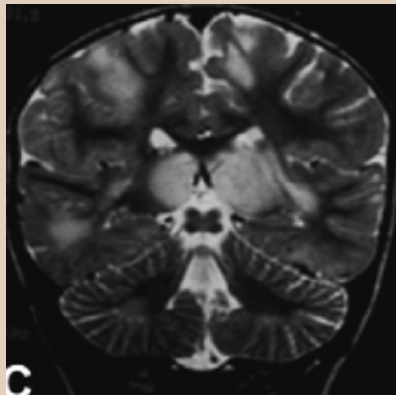
Baumann. J Neurol
Neurosurg
Psychiatry. 2015

2



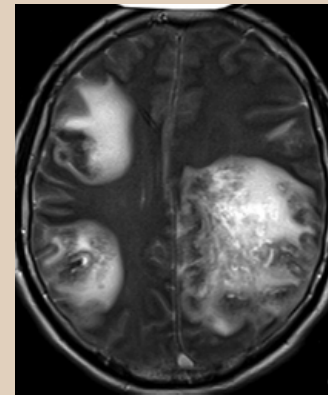
Tenenbaum. Handbook
of Neurology 2013

3



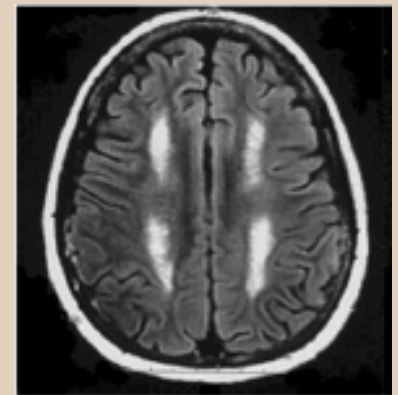
Tenenbaum. Clinical
Neurology and
Neurosurgery 2008

4



Kao. J Clin Neurosci.
2012

5



Pradhan. Pediatr
Neurology 2014

Likvoranalys

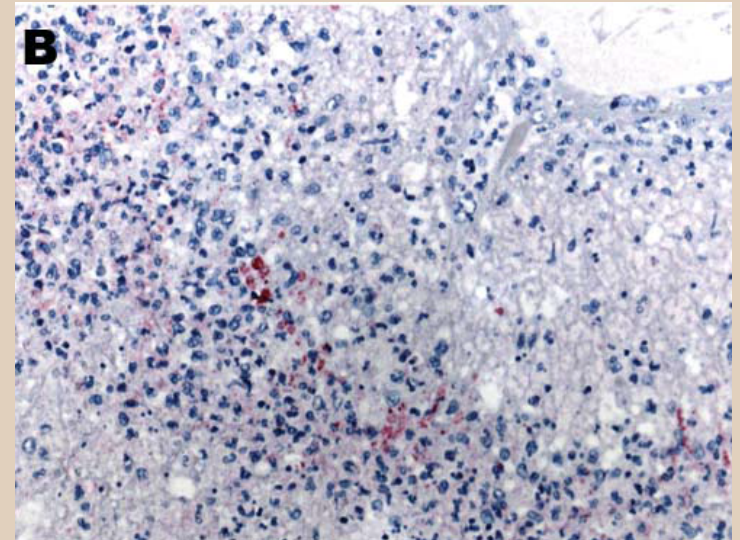
- ❑ Ospecifika fynd
- ❑ i hälften (28-64%) av fallen en ospecifik pleocytos och ev ökat albumin
- ❑ I en mindre andel fall (0-29%) ses initialt även oligoklonala band, ofta övergående

Serum antikroppar

- ❑ MOG – MR mönster, god prognos, även vid AQP4neg TM, bilat ON
- ❑ MBP, BG

Patofysiologi

1. Molecular mimicry, ex EBV – MBP
2. Invasiv CNS infektion → vävnadsskada →
→ Ag presentation → autoimmun inflam.



Stamm. Emerg
Infect Dis. 2008

Differentialdiagnoser

- Annan neuroinflammation: MS, NMO, sarcoidos, SLE, HLH...
- CNS infektion: herpesfamiljen, HIV...
- Vaskulära sjukdomar: isolerad cerebral angiit eller annan vaskulit, ischemiskt stroke av annan genes
- Metabol encefalopati: MELAS eller annan mitokondriepati, organisk aciduri, leukodystrofier
- Övrigt: ANE, Hashimoto encefalopati, PRES...

Behandling: fallserier

- Metyl-prednisolon 30mg/kg x1x III-V
- IVIG
- Plasmaferes
- cyklofosfamid, rituximab...

Prognosen vid ADEM är god (mortalitet, neurologiska deficit)

- ca 75% (60-90%) tillfrisknar helt utan sequele
- Utbredda MR-fynd kan gå helt i regress (37-75%)
- Det kan ta flera månader tills patienter är kliniskt återställda och fysiska deficit, som oftast är lindriga, förekommer i mellan 11-43% hos barn.
- Även kognitiva sequele

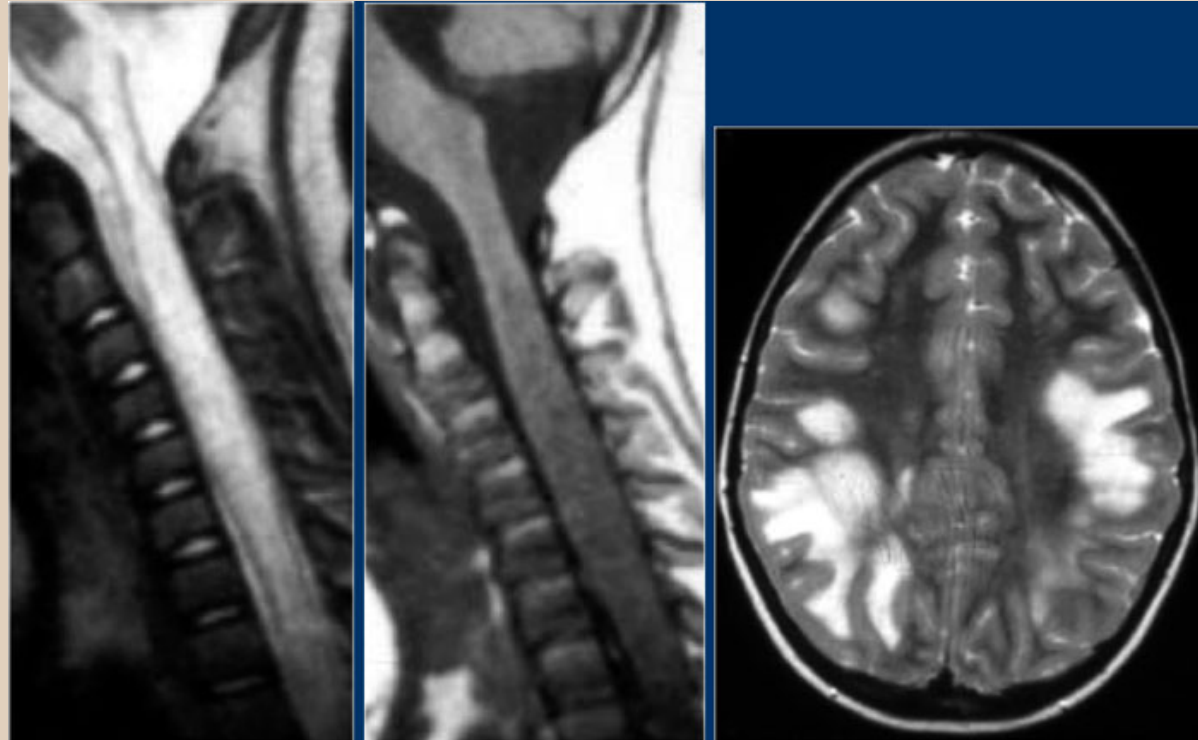
Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: Can the initial presentation help establishing a correct diagnosis ?

Dale RC, Branson JA. Arch Dis Child 2005;90:636–639

ADEM		MS
< 10 years	Age	> 10 years
Present	Encephalopathy	Absent
Polysymptomatic	Symptoms and signs	Monosymptomatic
Bilateral	Optic neuritis	Unilateral
Cortical and deep grey matter lesions	MR lesions*	Periventricular/ callosal lesions
Lymphocytosis	CSF	Intrathecal IgG
No new lesions	Follow up MRI	New lesions

Flicka N

- Vid 13 åå hv, kräkningar, susp meningit. Medvetandesänkt, tetraplegi.
- MR: utbredda inflammatoriska områden i hjärna, hjärnstam, ryggmärg.
- CSV: pleocytos, albuminstegring
- S-M, IVIG, cyklofosfamid.
- Neurogen blåsrubbning, svaghet i ben.

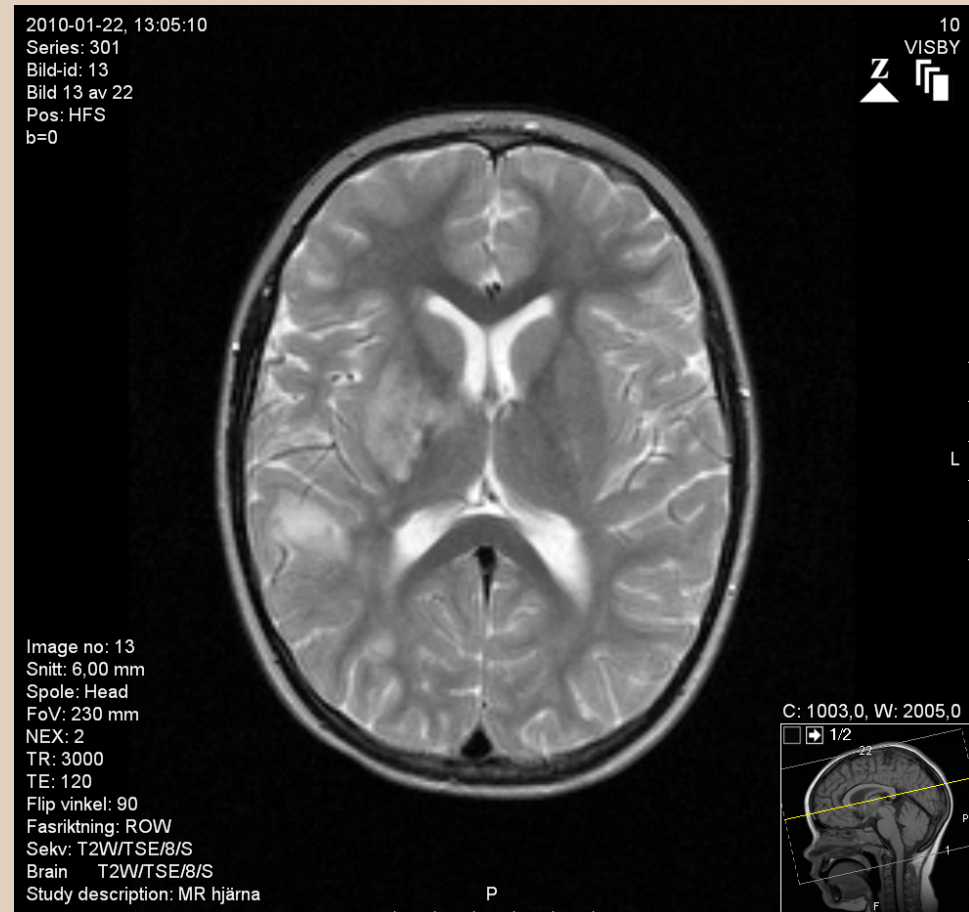


Flicka O

- Vid 5åå jun 2009: feber, trötthet, nackstyvhet, urininkontinens, "småkramp", slutar prata, fotklonus.

- CSV: 28 celler, albumin 313. Oligoklonala band initialt.
- MR: stora inflammationshärdar supra- och infratentoriellt.
- S-M, IVIG, prednisolon
- God förbättring kliniskt och på MR

- Recidiv aug 2009, jan 2010, hösten 2011. CMV infektion under Imurelprofylax. IVIG regelbundet, avslutats feb 2014. RIK. Lättare motoriska sequele. Kognitivt ua.



Transversell myelit TM

- ❑ Akut-subakut demyeliniserande inflammation transversellt över få segment eller utsträckt longitudinellt eller fläckvis
- ❑ Incidence osäker. 0,2/100.000 (~4 barn/år i Sverige)
- ❑ Parapares, känselnedsättning med nivå, blås- och tarmpåverkan, ryggsmärta.
- ❑ Utredning, triggande agens och differentialdiagnoser ~som vid ADEM. HTLV-I o II och West Nile. GBS. Metabol myelopati.
- ❑ MR kan vara normal. (inflammationstecken? SEP+MEP+metabol utredning...)



Wolf. J Child Neurol. 2012

- ❑ Behandling som vid ADEM
- ❑ Prognos: sämre än vid ADEM. 30-50% återställda. 40% får betydande sequele motoriskt och sfincterdysfunktion.
- ❑ Förekomst av denervationsaktivitet på EMG som tecken på framhornsskada och/eller axonal nervrotspåverkan är prognostiskt ogynnsam liksom urakut debut med smärta och parapares.

Opsoklonus-myoklonus-ataxi syndrom

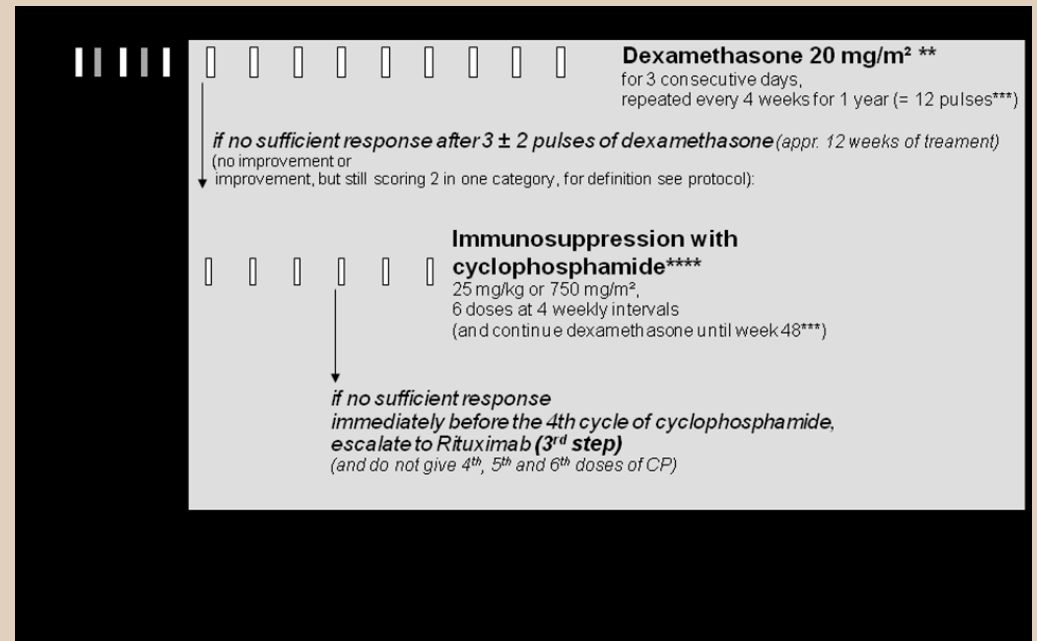
- ❑ Kinsbourne 1962
- ❑ 1-2 barn/år i Sverige, <3åå, peak ~18mån.
- ❑ Hjärnstams- och cerebellumencefalit. Oklar patofysiologi.
- ❑ Ca 50% paramalignt: neuroblastom (2-4% av barn med Nb). Även bakterie- och virus triggers.
- ❑ Symtom – akut/subakut debut, skovvisa försämringar
 - ❑ Opsoklonus
 - ❑ Myoklonier
 - ❑ Ataxi
 - ❑ Sömnstörning, irritabilitet, beteende- och humörpåverkan
 - ❑ Kognitiva problem, språkpåverkan
- ❑ Vanligen normal MR av CNS
- ❑ CSV: ibland lätt pleocytos och proteinstegegring. Ta även neuronala ak! (anti-GABABR encefalit)

- ❑ Behandling: traditionellt högdos steroider o/e IVIG
- ❑ Prognos:
 - ❑ sequele hos ca 80%
 - ❑ frfa neuropsykiatriskt och kognitivt
 - ❑ i mindre utsträckning koordinations- och balansrubbing
- ❑ Pågående studie med behandlingsprotokoll: steroider, cyklofosfamid, rituximab. Bättre prognos vid längre och aggressivare behandling

Pojke O

- Vid 1:3 år debut balansrubbing, ataxi. Vecka 2 tillkomst ögonmotorikrubbing, myoklonier, svälgningssvårigheter, irritabilitet. Kan ej sitta, stå, krypa, vända runt.
- Viss bättring efter IVIG + S-M.
- Neuroblastom i buken som är opererat.
- Partiell effekt av dexametasonpulsar, sitter men kan ej stå eller gå. +Cyklofosfamid.

FILM



Pojke K

- Vid 1:10 åå: i samband med ÖLI debut ataxi, balansrubbning, ögonmotorikstörning.
- Susp ADEM. S-M + peroral Betapred kur. Prompt förbättring

- Återkomst symtom efter någon månad. Diagnos OMS. Neuroblastom i buken, ej op.

- Behandlingsprotokoll steroider + IVIG i 2 år + fortsatt Imurel och lågdos Prednisolon.

- Vid 8½ åå: ADHD. Sen i språket. Motoriskt ok. Vanlig klass med resurs.

Pojke P

- Vid 1:3 år balanssvårigheter, myoklonier, ögonmotorikrubbning.
- Inget neuroblastom
- Dexametsonpulsar 1 år, IVIG.
- Normalutvecklad, symtomfri vid 4åå

Aicardi-Goutieres syndrom AGS

(PseudoTORCH, Pseudotoxoplasmos, Cree encefalit)

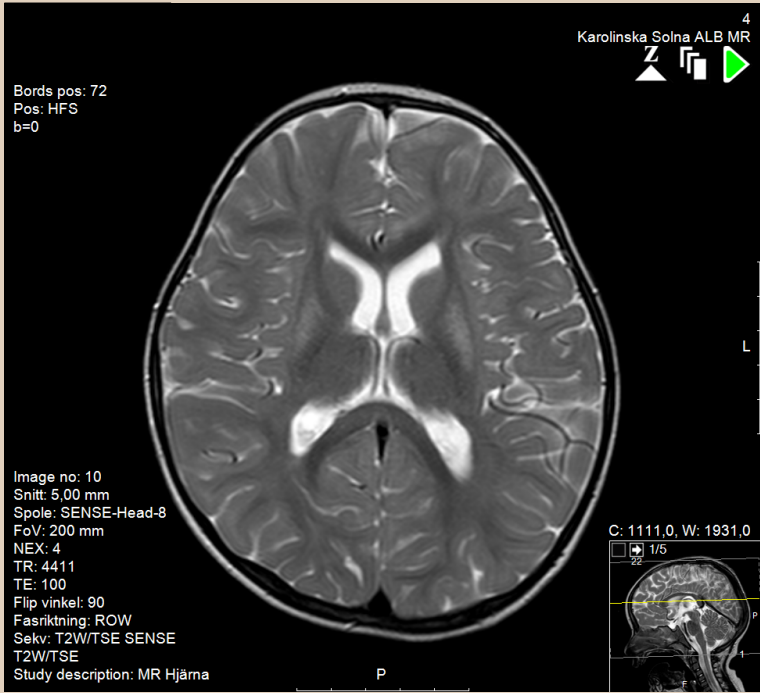
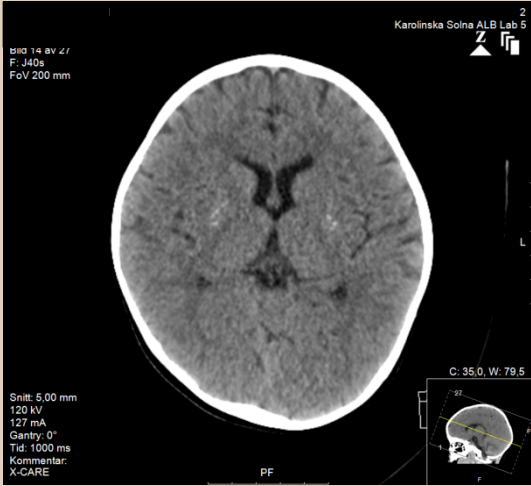
- Monogen sjuk, AD eller AR, 7 olika gener. Endogen inflammationsbenägenhet.
- Prenatal eller infantil encefalopati, progressiv eller skovvis cerebral inflammation, skov kan triggas av infektion.
- Progressiv mikrocefali, spasticitet, dystoni, utvecklingsstörning.
- Mildare fenotyper med senare debut.
- Nyligen beskrivits NMO hos barn med AGS.

- ❑ MR/DT som vid intrauterin infektion (eller metabol sjuk)
- ❑ Diagnos: genetik + karaktäristiskt interferonmönster.

Flicka N

- Vid 1;2 år i samband med feber och otit i neurologiska symtom.
- DT hjärna förkalkningar i basala ganglier bilat.
- MR bilat signal förändringar i basala ganglier och i vit substans under insulabark bilat. EJ färskt.
- CSV ua, Muskelbiopsi ua.
- Helexomsekvensering: heterozygot mutation i ADAR1 genen. Typiskt INF mönster.

• Vid 6år: diplegi, går med rullator. Kognitivt alert, kan läsa, stora oralmotoriska svårigheter, vanlig 6-års med resurs. Inga nya "skov".



”Take home message”

Många olika tillstånd – mer eller mindre vanliga/ovanliga och viktiga att urskilja (rätt behandling!)

Vissa är recidivbenägna (längre behandling - profylax?)

Gemensam diagnostisk verktygslåda

Trigger?

Ofta relativt knepig differentialdiagnostik

Överlappande behandlingsmöjligheter, ”trappstege”

Tack för
uppmärksamheten!