

Nya barriär-skademarkörer vid Guillain-Barré syndrom och kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati

Guillain-Barré syndrom (GBS) och kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP) är de vanligaste typer av inflammatorisk neuropati. Dessa är av särskilt intresse eftersom de är behandlingsbara till skillnad från många andra typer av polyneuropati där behandling är endast symtomatisk (till exempel smärtstillande läkemedel). Inflammatoriska neuropatier hör till den stora gruppen polyneuropati och det finns väldigt många orsaker till att man drabbas av polyneuropati, såsom till följd av diabetes mellitus, cellgiftsbehandling, vitaminbrist, infektioner, ärftliga orsaker med mera. GBS och CIDP hör till subgruppen som kallas autoimmuna eller inflammatoriska neuropatier, vilket betyder att dessa orsakas av immunangrepp mot nerver. Vad som utlöser detta är okänt, även om vi vet att i vissa fall av GBS har man haft en infektion några veckor innan debuten av symtomen, som till exempel en magsjuka eller luftvägsinfektion.

Symtomen orsakade av GBS och CIDP är till viss del liknande och består av muskelsvaghet i armar och ben, gångsvårigheter, nedsatt handfunktion, känselnedsättning, stickningar, balanssvårigheter, nervsmärta, urininkontinens, förstoppning, impotens. I svåra fall kan en total förlamning uppstå och vid GBS kan man även få påverkan på blodtryck, hjärtpuls och andningsmusklerna. GBS kan till och med vara livshotande på grund av påverkan på andningen och hjärtfunktion. Skillnad mellan GBS och CIDP är hur snabbt symtomen utvecklas vid symtomdebuten. Vid GBS utveckling går fort och alla symtom uppstår inom bara några dagar till skillnad från typisk CIDP där utveckling är något långsammare och man upplever progress i långsammare takt (oftast veckor till månader). Ytterligare en viktig skillnad är att GBS är så kallad monofasisk sjukdom, vilket innebär att efter den initiala fasen när man är som sjukast kommer en fas av förbättring som för vissa går långsamt (månader till år) och för de andra betydligt fortare. Till skillnad från GBS är CIDP en kronisk sjukdom där det immunologiska angreppet mot nerverna pågår under längre tid, varför man måste behandlas med immunomodulerande/immunsupprimerande läkemedel under flera månader eller år.

Den diagnostiska processen och utredning av patienter med misstänkt GBS och CIDP är svår och bristfällig, samt fortfarande långt ifrån bra jämfört med till exempel utredning av multipel skleros (MS), stroke eller tumör. Vid utredning av patienter med övriga typer av polyneuropati (till exempel ärftliga neuropatier eller diabetesrelaterad neuropati), kan man undersöka nerver på ett objektivt sätt med neurofysiologiska undersökningar och ta blodprov för att undersöka om man har diabetes eller göra genetiska analyser. Detta i princip gäller inte GBS och vare sig blodprover eller neurofysiologiska undersökningar är tillräckligt känsliga och specifika, vilket innebär att diagnosen baseras för det mesta på läkarens undersökning (fysisk undersökning av kroppen). I fall av CIDP brukar den neurofysiologiska undersökningen avslöja nervernas dåliga funktion, men detta undersökningsfynd är inte specifik för CIDP och det finns inte heller några diagnostiska blodprover. Däremot vid både GBS och CIDP kan man se stegrade nivåer av proteiner (äggviteämne) i ryggmärgsvätska. Detta uppstår till följd av skada på barriären mellan blodet och nerverna som i sin tur är orsakad av inflammationen. Barriärskada gör att äggviteämne tar sig genom blod-nervbarriären från blodet in i ryggmärgsvätska. För att kunna mäta detta

måste man göra lumbalpunktion (ryggvätskeprov), vilket innebär ett instick i ryggen då likvor (ryggmärgsvätska) tappas ut för provtagning. Lumbalpunktion är ett minder ingrepp, men det är tidskrävande och det medför också vissa komplikationer, så som postpunktionell huvudvärk och blödning. Dessutom många patienter upplever lumbalpunktion som obehaglig och smärtsam. Det är också viktigt att påpeka att stegrade nivåer av äggviteämne i ryggmärgsvätskan är inte specifika för GBS och CIDP och kan ses även vid andra sjukdomar och tillstånd. Det är inte heller alla patienter med GBS och CIDP som har stegrade nivåer av äggviteämne i ryggmärgsvätskan, dvs. man kan ha GBS eller CIDP utan detta fynd. Därför har vi börjat leta efter nya markörer (prover) som är mer specifika och kan ersätta detta prov genom att ta ett blodprov i stället. Tidigare erhållit forskningsstipendium från Neuro Stockholm har hjälpt mig att påbörja denna studie och identifiera några potentiella markörer, både i blod och ryggmärgsvätska, men det återstår att utvidga analyser med fler patienter och kontrollgrupper. Frågeställningar för denna studie är:

- 1) Förekommer avvikande nivåer av dessa potentiella biomarkörer i blod och/eller ryggmärgsvätska vid GBS och CIDP jämfört med kontroller?
- 2) Finns det korrelation mellan nivåer av dessa markörer med sjukdomssvårighetsgraden, förloppet och prognosen?
- 3) Korrelerar nivåer av dessa biomarkörer med svar på behandling (immunoterapi)?
- 4) Har dessa markörer högre specificitet och sensitivitet jämför med äggviteämne i ryggmärgsvätska?

Denna studie är retrospektiv, vilket innebär att vi använder blod och ryggmärgsvätska som finns sparad i Biobanken vid Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset enligt etiskt godkännande Dnr. 2017/952–31/1 och 2018-832-32-1. Blod och ryggmärgsvätska analyseras i samarbete med Klinisk kemi, Karolinska Universitetssjukhuset. Alla fynd korreleras till kliniska variabler, sjukdomens svårighetsgrad, livskvalité, funktionsnivå och behandlingssvar.

Med hänsyn till lovande preliminära resultat och fynd av nya potentiella markörer kommer denna studie förhoppningsvis leda till bättre och snabbare utredning av patienter med inflammatorisk neuropati, samt minska risken för feldiagnostisering och missad diagnos. Ökad diagnostisk säkerhet kommer att bidra till en förbättrad prognos med minskad risk för grav funktionsnedsättning med behov av gånghjälpmedel och rullstol, eftersom vi vet att ju tidigare man börjar med behandlingen desto bättre prognos. Detta kommer i sin tur att leda till en minskad sjukdomsburda, både för patienterna och samhället, genom exempelvis ökad arbetsförmåga och livskvalité, minskat behov av inlaggande vård och minskat antal sjukskrivningar samt minskade socioekonomiska konsekvenser.

Medel från Neuro Stockholm skulle starkt bidra till att jag kan utveckla och slutföra studien, samt koncentrera mig på detta arbete under kommande året.

Med vänlig hälsning,
Ivan Kmezic