

A NARKOLEPSZIA IMMUNOLÓGIAI VONATKOZÁSAI

FALUDI BÉLA
NEUROLÓGIAI KLINIKA
PTE KK, PÉCS

Kezdet: pubertás, fiatal felnőttkor

először csak az aluszékonyság jelentkezik (monoton helyzetekben), majd csatlakozik a többi jellemző.

Narkolepsziás tetrád:

**narkolepszia (bealvások, v. kifejezet aluszékonyság)
cataplexia (affektív tónusvesztés)
hallucinációk
alvási paralízis**

Diagnóziához 2 tünet kell a 4-ből (mind a négy csak az esetek 15%-ban).

Alvásrohamok: naponta 2-8 alkalommal 5-30 perc tartammal

Cataplexia: parciális, generalizált (idő kell a teljes kialakuláshoz)

Alap: disszociációs jelenségek!!!

Diagnózis:

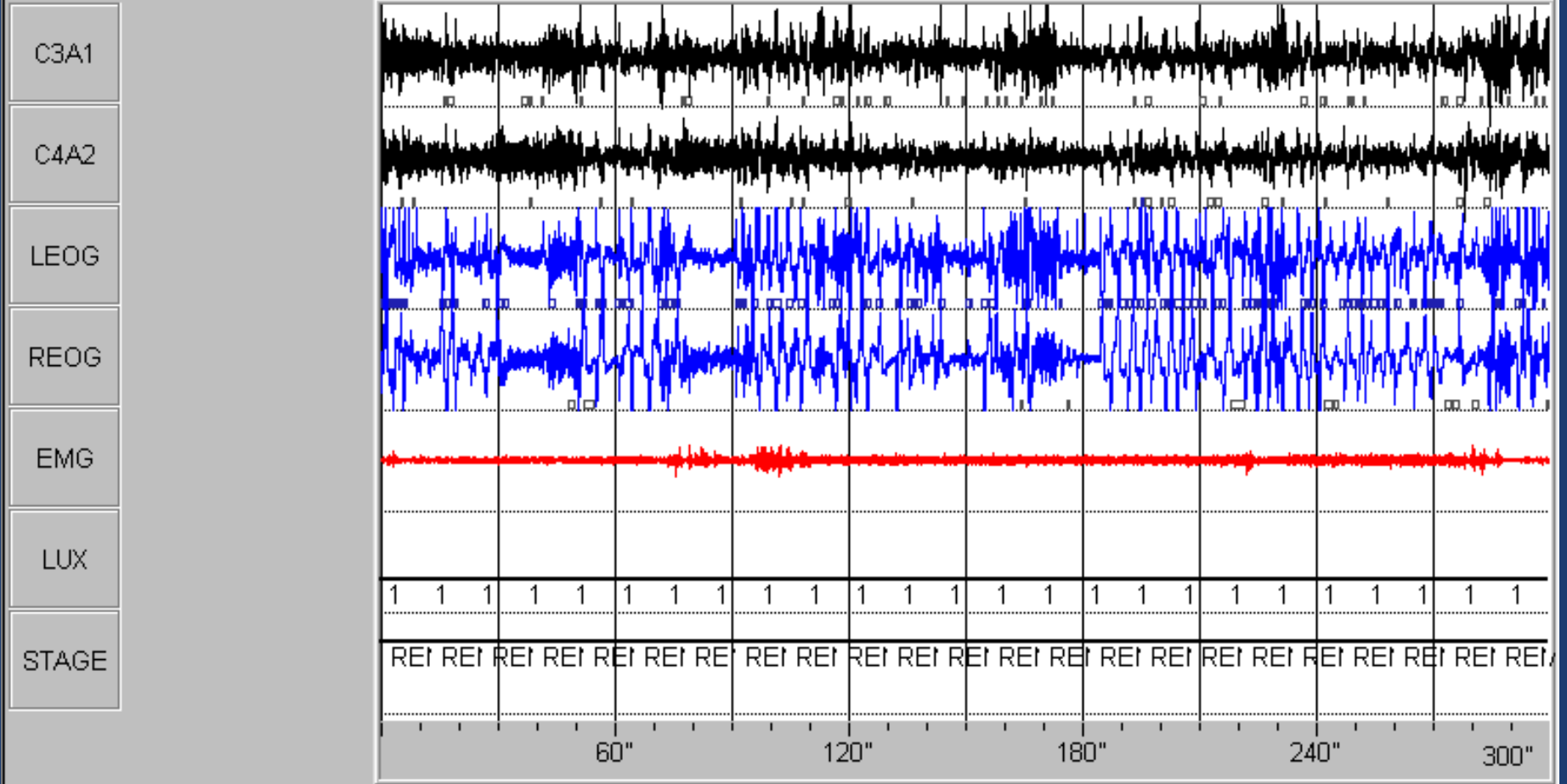
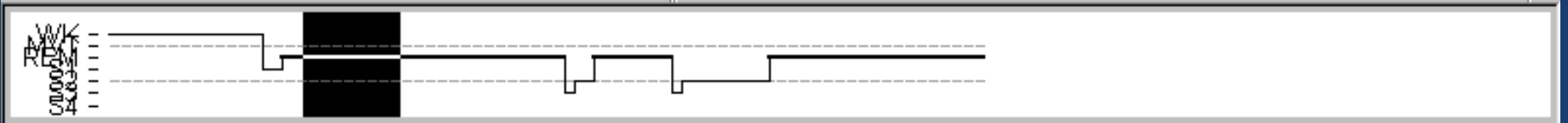
Tünetek

**Poliszomnográfia
SO-REM, Early REM onset**

**Genetika: HLA DR2, HLA Dw2 (99.5%-ban pozitív, normál
populációban csak 25%)**

Orexin: CSF-ben alacsony a szintje

**Terápia: Pszichostimulánsok (modafinil) - bealvások
Anafranil - cataplexia**



A narkolepszia kialakulásának kurrens teóriája:

A hypocretin / orexin rendszer

Felfedezés: 1998

Két kutatócsoport, két név, ugyan az az anyag

2 receptor: OX1R, OX2R

Lokalizáció: Hypothalamus

**Perifornikális területet
Laterális és posterior területek.**

70000 sejt

90%-os csökkenés – tünetek megjelenése

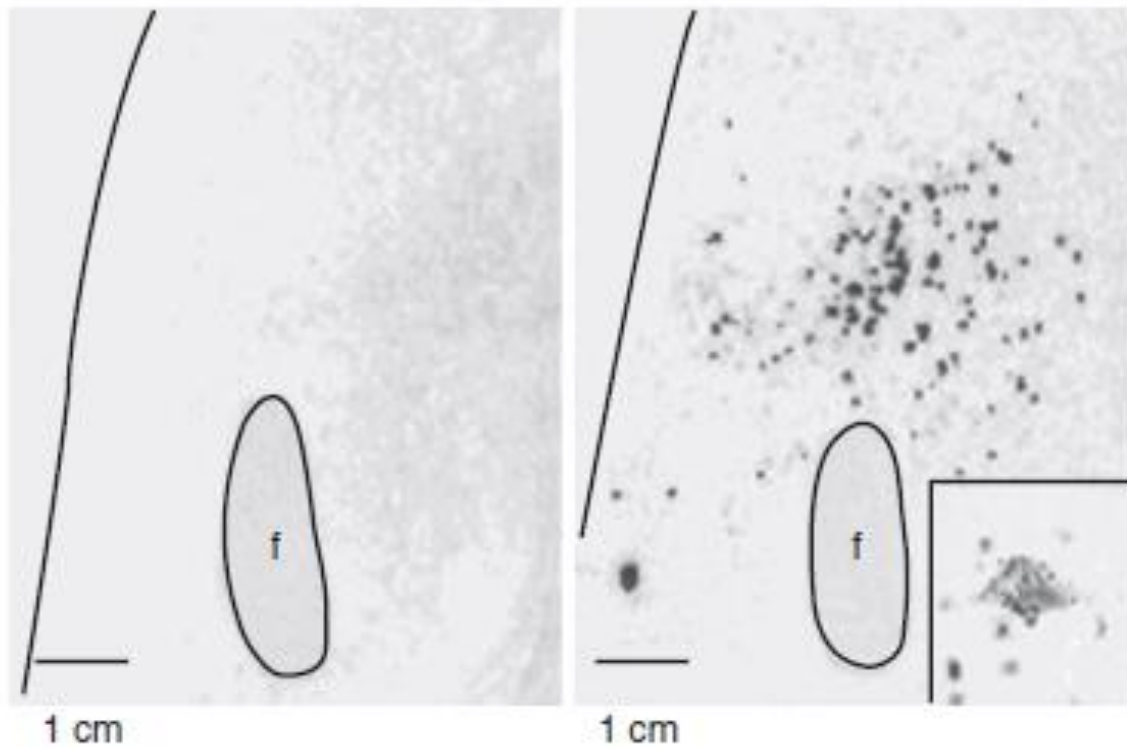


Figure 84-2 Hypocretin (hcrt) and melanin-concentrating hormone (MCH) expression studies in the hypothalamus of control and narcoleptic subjects. Hypocretin and MCH neurons are intermingled in this region of the hypothalamus. Staining of adjacent brain sections for MCH is shown for comparison as a control. Prepro-hypocretin mRNA molecules are detected in the hypothalamus of control (right) but not narcoleptic subjects. MCH mRNA molecules are detected in the same region in both control and narcoleptic sections. f, fornix. Scale bar represents 10 mm. (Derived from Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6[9]:991-997, with modifications.)

**A cerebellum kivételével
mindenfelé proiciálnak**

Funkció:

**Aktiválják az un. wake
active neuronokat.**

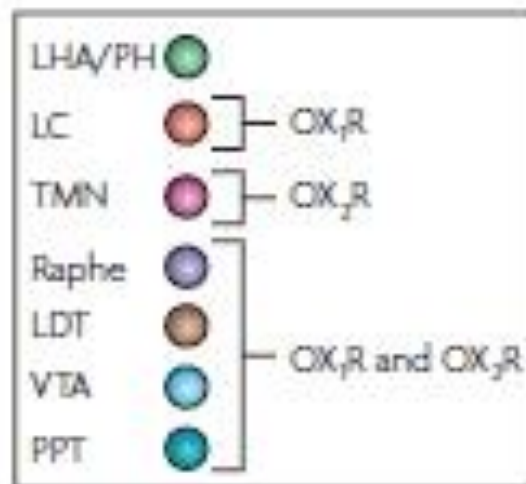


Figure 1 | Schematic drawing showing main projections of orexin neurons.

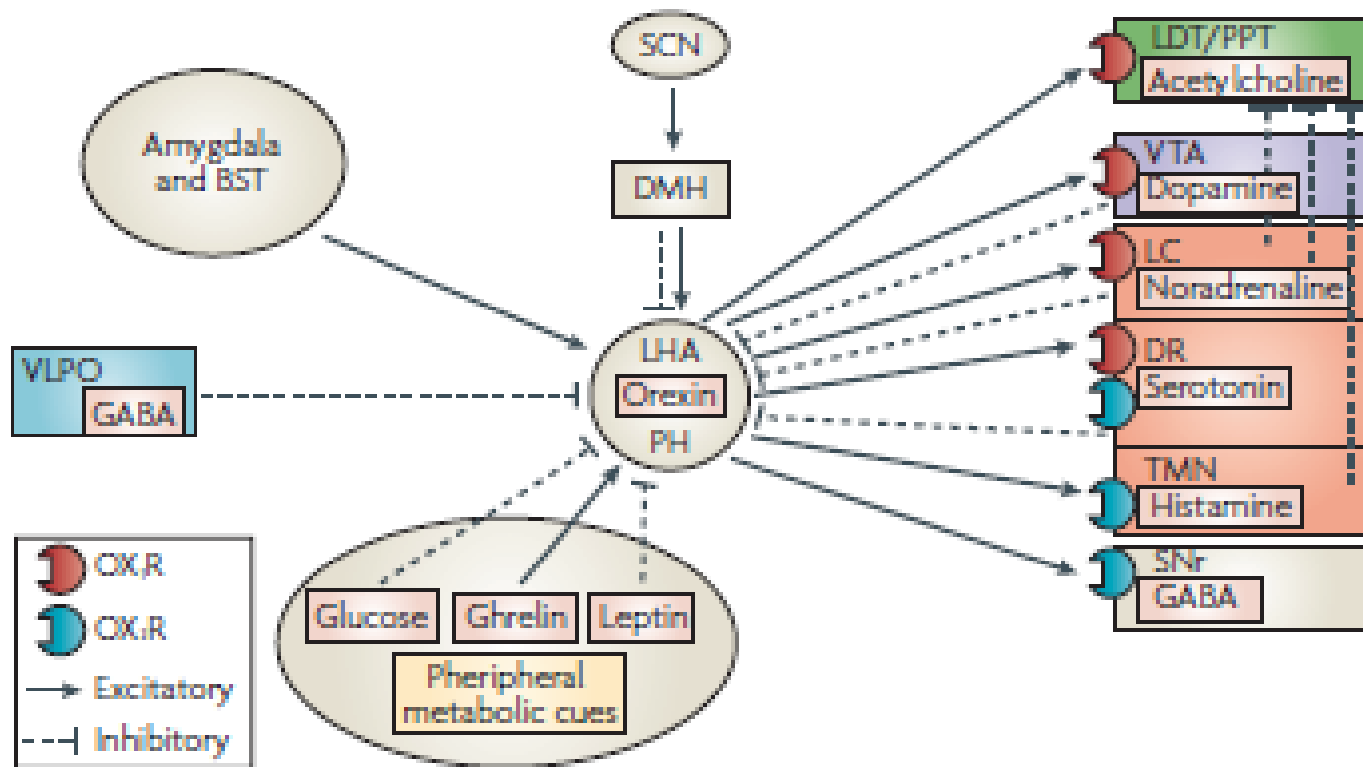


Figure 3 | Interactions of orexin neurons with other brain regions implicated in sleep and wakefulness. Orexin neurons in the lateral hypothalamic area (LHA) and

Fontos input:

Amygdala felől

Orexinerg aktivitás:

Kifejezett : éber állapotban

Csökken: Non-REM-ben

Kiesett: REM-ben

REVIEW

www.nature.com/clinicalpractice/neuro

Narcolepsy and the hypocretin system—where motion meets emotion

Jerome M Siegel* and Lisa N Boehmer

Táplálékfelvétel-szabályozás

Orexin: táplálékfelvétel indukálás, LHA

(összefüggés az éberség fenntartással)

**Narkolepsziások: Csökkent kalóriabevitel, emelkedett BMI
Energiaháztartás változása**

Vegetatív szabályozás

Orexin: Szimpatikotónia (pulzus és vérnyomásemelkedés)

„Jutalmazó” rendszer

Orexinerg rostok húzódnak a nuc. accumbenshez is

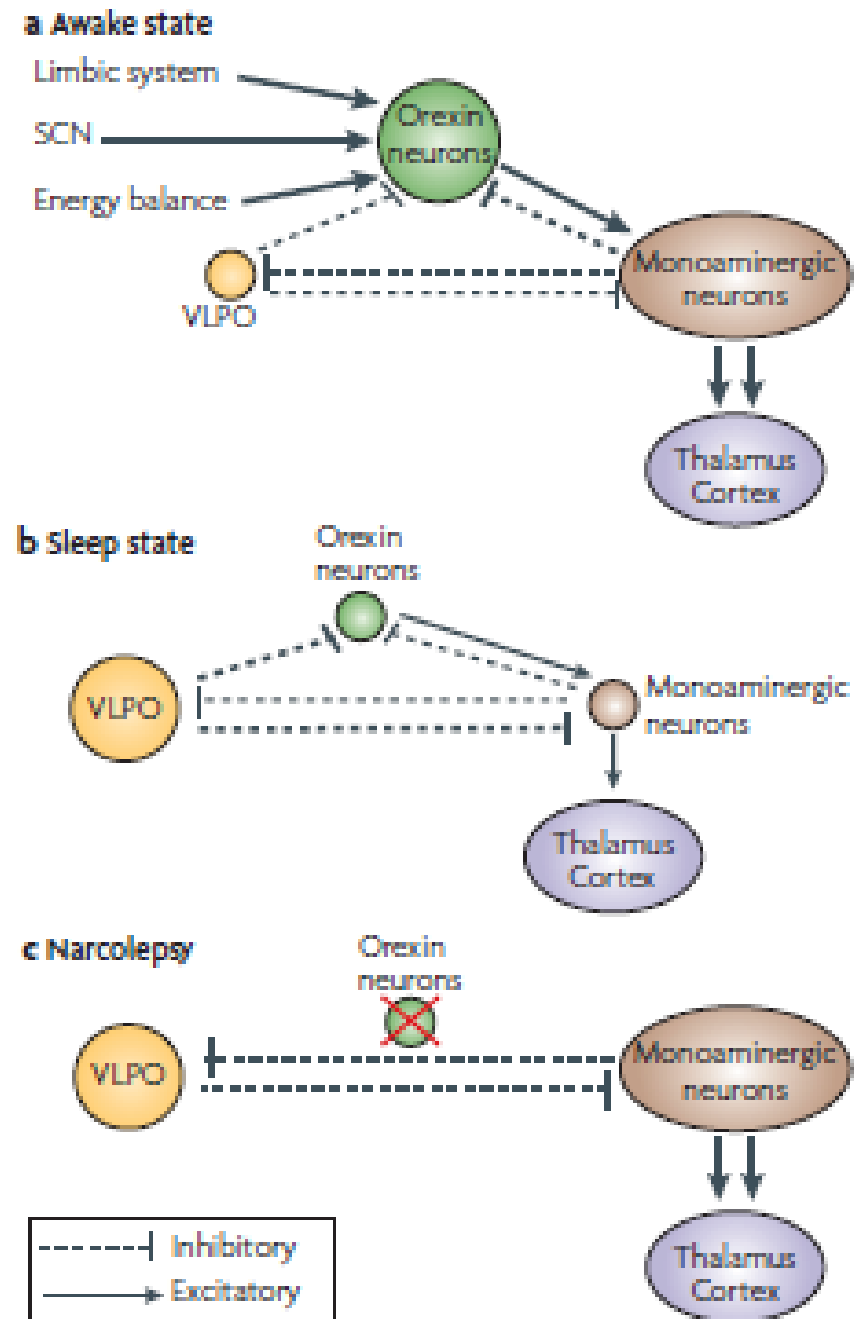
Az alvás ébrenlét ciklus stabilizálása

Éber állapot: Erős orexinerg befolyás

Alvás: Csökkenő orexinerg befolyás

Narkolepszia: Kiegyensúlyozott orexinerg befolyás

flip-flop mód



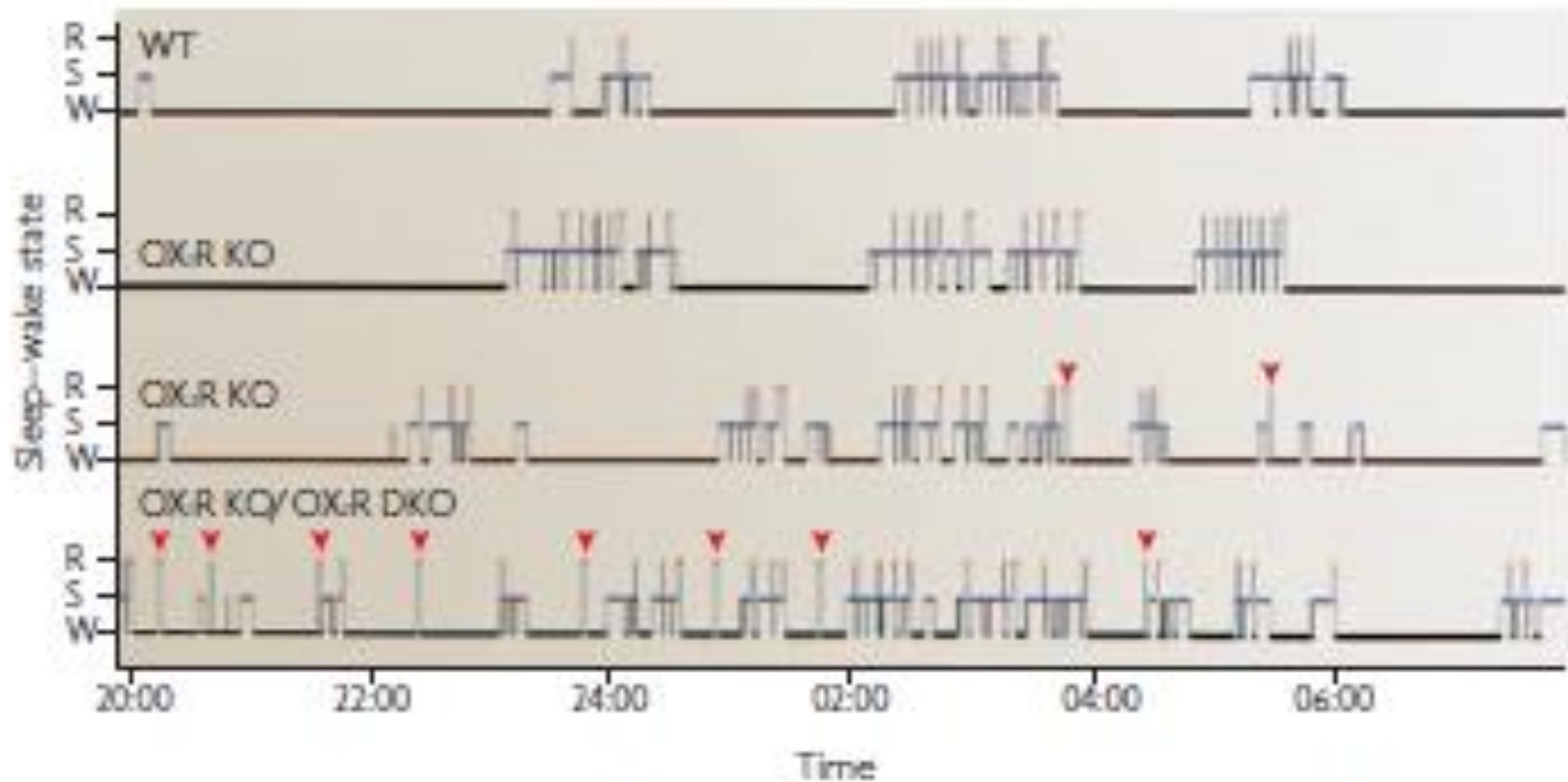


Figure 2 | Sleep state abnormalities in orexin receptor-knockout mice. Typical

Orexin hiány egyéb, aluszékonysággal járó alvászavarokban

Table 1 CSF hypocretin concentrations in narcolepsy and primary hypersomnia

| Diagnosis | Sex | Age | Years since onset | HCRT-1 (pg/ml) | HCRT-2 (pg/ml) | HLA DQB1*0602 |
|-----------|-----------|---------|-------------------|----------------|----------------|---------------|
| NC | F | 23 | 5 | ND | 3.27 | + |
| | F | 54 | 21 | ND | 2.94 | + |
| | F | 33 | 7 | ND | 2.97 | + |
| | F | 33 | 6 | ND | 3.34 | + |
| | F | 26 | 10 | ND | 7.01 | + |
| | F | 55 | 25 | ND | 5.01 | + |
| | F | 27 | 16 | ND | 9.69 | + |
| | F | 65 | 30 | ND | 5.01 | + |
| | F | 22 | 8 | ND | 3.34 | + |
| | F | 68 | 32 | ND | 2.51 | + |
| | F | 19 | 5 | ND | 4.34 | + |
| | F | 29 | 20 | ND | 3.67 | + |
| | M | 25 | 2 | ND | 3.34 | + |
| | M | 50 | 12 | ND | 4.01 | + |
| MN | F | 56 | 22 | 50.10 | 5.68 | + |
| | F | 57 | 42 | 43.42 | O | + |
| | F | 35 | 16 | 46.76 | 3.14 | + |
| | M | 39 | 6 | 50.10 | 2.64 | - |
| IH | F | 55 | 26 | 86.84 | 9.35 | - |
| | F | 40 | 12 | 73.48 | 11.36 | - |
| | M | 55 | 7 | 53.44 | 3.01 | - |
| | M | 44 | 27 | 73.48 | 6.68 | - |
| | M | 29 | 9 | 63.46 | 4.68 | - |
| | M | 32 | 13 | 56.78 | 7.35 | + |
| Controls | M=5, F=19 | 36 (6)* | NA | 210 (46)* | 9.4 (7.9)* | NA |

ND, not detectable. * mean (SD).

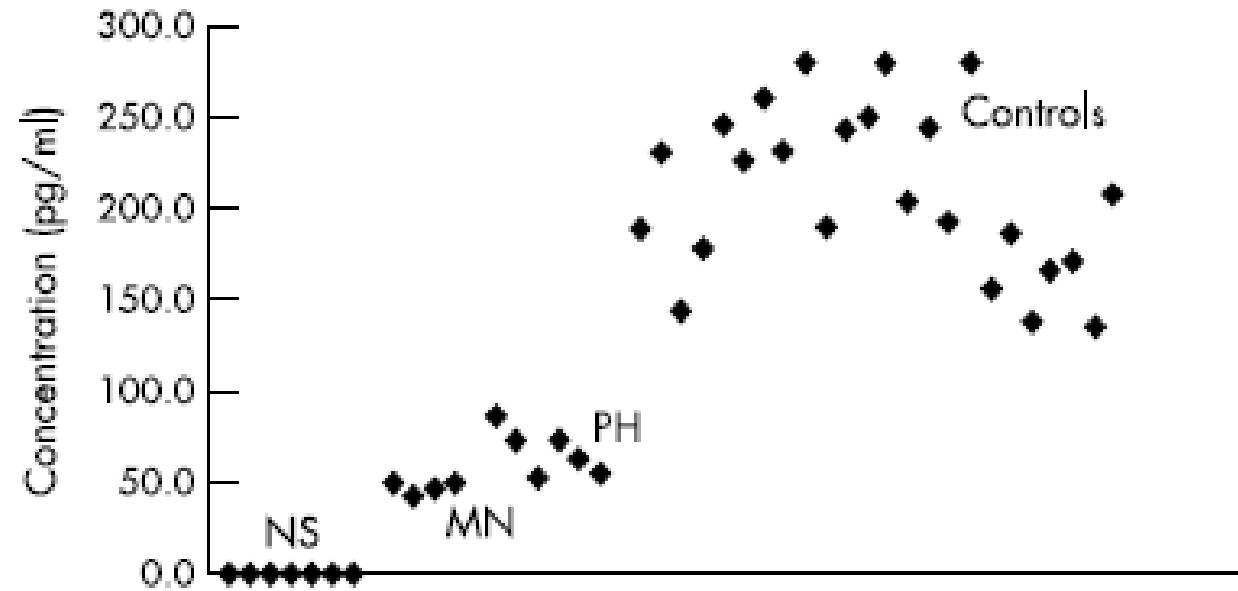


Figure 1 Hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy-cataplexy (NC), monosymptomatic narcolepsy (MN), primary hypersomnia (PH), and controls.

Fertőzések és Narkolepszia

Felső légúti fertőzések – idői kapcsoltság narkolepszia kialakulásával

Streptococcus pyogenes fertőzés

gyermekkori narkolepszia esetén 5x gyakoribb

AST O, antiDNase B antitestek

H1N1: direkt fertőzés és vakcináció

| Apr2009 | Jun2009 | Oct2009 | Aug2010 | Mar2013 | Sep2014 |
|---|-------------------------------------|--|--|--|---------|
| Outbreak of a novel strain of H1N1 Influenza virus in Mexico | Considered a pandemic by WHO | The Swedish vaccination campaign using Pandemrix® started | First reports of increased number of narcolepsy cases following vaccination | A connection between vaccination and narcolepsy was confirmed by the Swedish Medical Product Agency | |

Fig. 2. Time line of the H1N1 pandemic in April 2009, the Swedish mass vaccination campaign (also taking place in Finland) with Pandemrix®, and the detection of patients with narcolepsy.

2009, Kína: a H1N1 pandémia

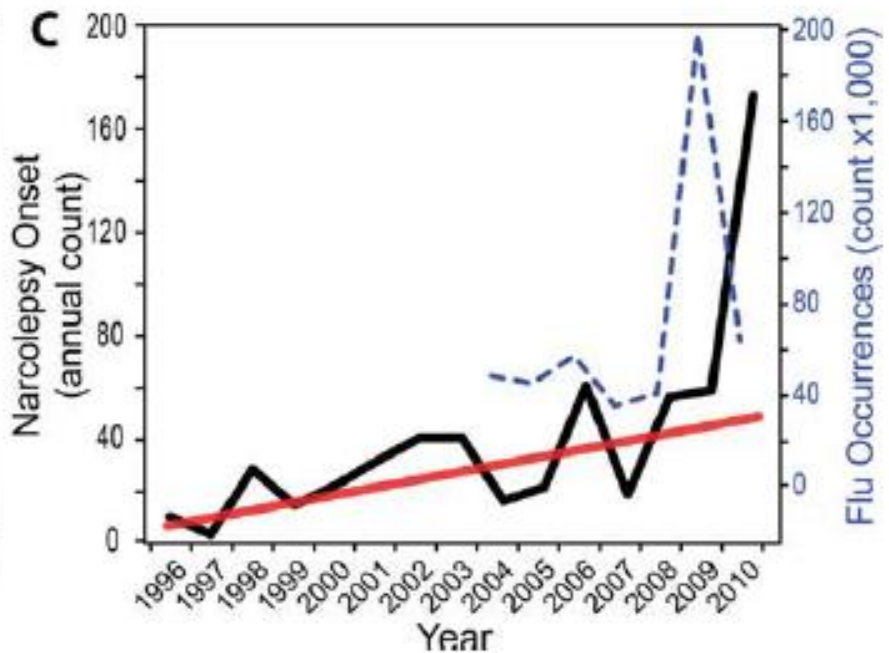
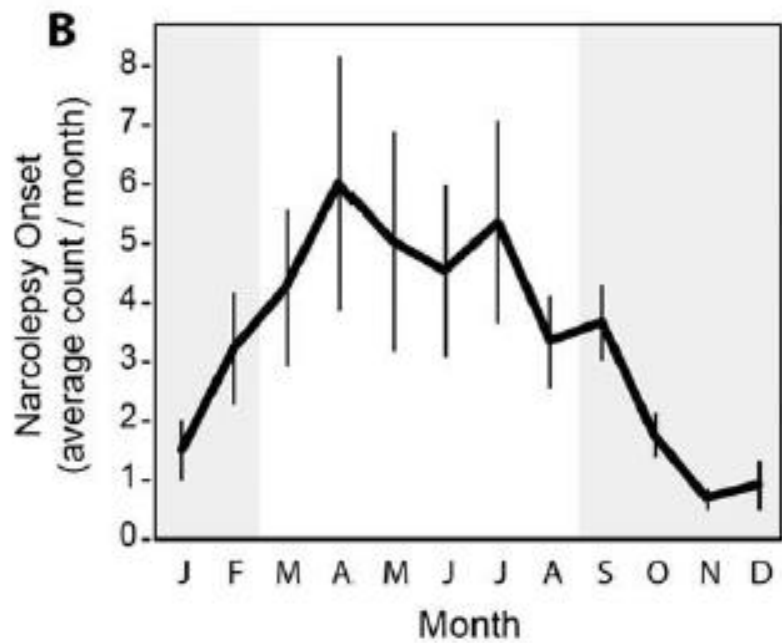
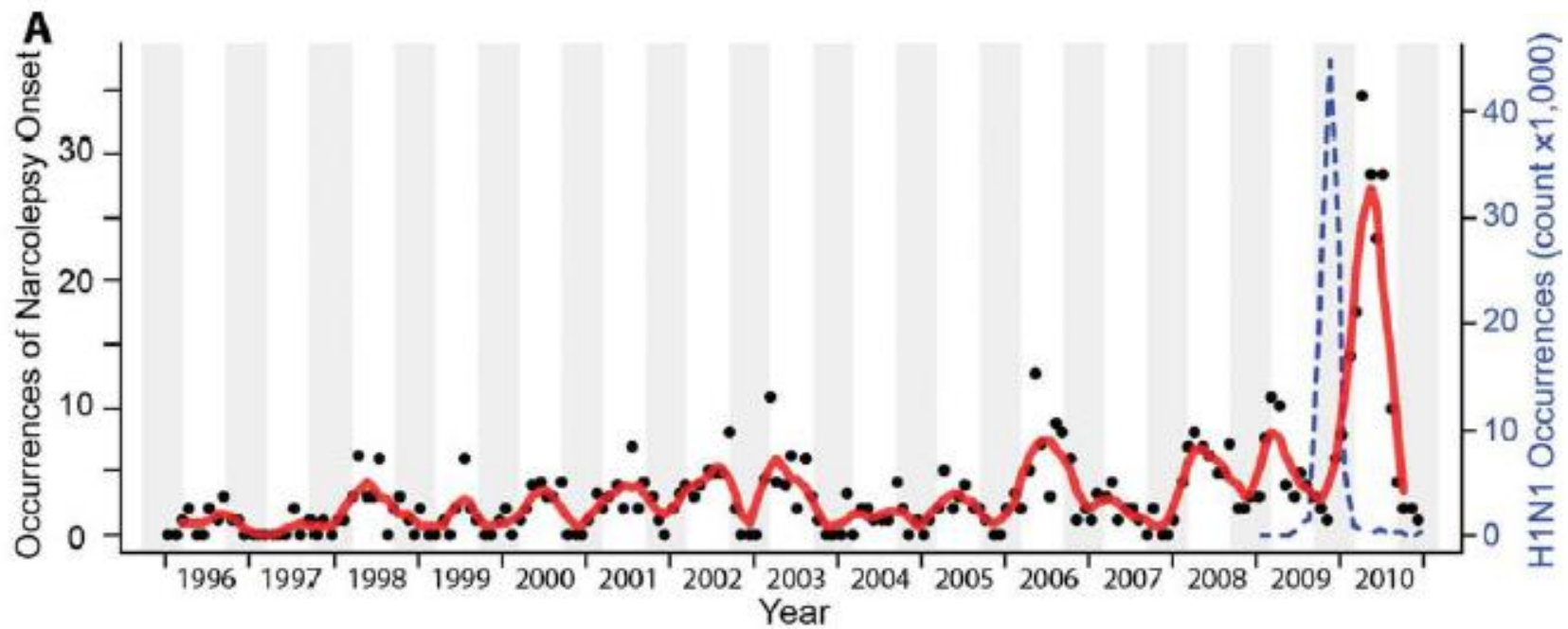
Jellegzetes szezonális igadozás a betegek számában (szokásos felső légúti betegség megjelenési mintázat)

+ a pándémia hatása

Védőoltás nélküli esetek

12x-es emelkedés

részben a betegség ismertségének növekedése is szerepet játszik a hatalmas esetszám-emelkedésben



Védőoltás (?) - Pandermix

Első jelentések: Skandináv országok

- Narkolepszia H1N1 vakcináció után
- Pandermix (AS03 adjuváns)

Virális protein, vagy AS03 adjuváns szerepe, AS03: erős immunstimuláns

Finn tanulmány

- 12.7x-es növekedés átlagosan 8 hónappal a vakcinációt követően
- 5-19 év közöttiek

Más vakcinák esetén nem írtak le növekedést (más adjuváns, vagy adjuváns nélküli)

Kanada: Areparnix, ua. az adjuváns, nincs emelkedés a narkolepsziások számában

Pandermix: a virális szuszpenzió Drezdában készült
Areparnix: a virális szuszpenzió Quebec-ben készült

Eltérő készítési mód

AS03 önmagában nem magyarázza,

Immunológiai asszociáció

Szoros HLA asszociáció: MHC I, II kódolás
Idegen peptidek prezentálása T sejtek felé, TCR aktiváció

HLA DQ B1*06:02

NT1-ben 98%

Átlagpopuláció: 12-38%

Az egyik leg erősebb asszociáció (narkolepszis és HLA)

Következmény: Specifikus T sejt receptor altípus mediált orexiner sejt pusztulás

Egyéb immunológiai asszociáció: TCR α , Cartheysin H, TNFSF4

Orexin specifikus antitestek

A vizsgálatok többsége negatív eredménnyel zárult

Az autoimmunitás szerepe

Streptococcus py., H1N1, H1N1 vakcináció

H1N1 epitop



T sejt aktiváció



Hypocretin/Orexin sejt pusztulás a hypothalamusban

Mechanizmus:

Molekuláris mimikri

„Bystander” aktiváció (autóreaktív T sejtek)

Molekuláris mimikri

TABLE 20-3 MOLECULAR MIMICRY BETWEEN PROTEINS OF INFECTIOUS ORGANISMS AND HUMAN HOST PROTEINS

| Protein* | Residue [†] | Sequence [‡] |
|--|----------------------|-------------------------|
| Human cytomegalovirus IE2 | 79 | P D P L G R P D E D |
| HLA-DR molecule | 60 | V T E L G R P D A E |
| Poliovirus VP2 | 70 | S T T K E S R G T T |
| Acetylcholine receptor | 176 | T V I K E S R G T K |
| Papilloma virus E2 | 76 | S L H L E S L K D S |
| Insulin receptor | 66 | V Y G L E S L K D L |
| Rabies virus glycoprotein | 147 | T K E S L V I I S |
| Insulin receptor | 764 | N K E S L V I S E |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase | 186 | S R Q T D R E D E |
| HLA-B27 molecule | 70 | K A Q T D R E D L |
| Adenovirus 12 E1B | 384 | L R R G M F R P S Q C N |
| α -Gliadin | 206 | L G Q G S F R P S Q Q N |
| Human immunodeficiency virus p24 | 160 | G V E T T T P S |
| Human IgG constant region | 466 | G V E T T T P S |
| Measles virus P3 | 13 | L E C I R A L K |
| Corticotropin | 18 | L E C I R A C K |
| Measles virus P3 | 31 | E I S D N L G Q E |
| Myelin basic protein | 61 | E I S F K L G Q E |

*In each pair, the human protein is listed second. The proteins in each pair have been shown to exhibit immunologic cross-reactivity.

[†]Each number indicates the position in the intact protein of the amino-terminal amino acid in the listed sequence.

[‡]Amino acid residues are indicated by single-letter code. Identical residues are shown in blue.

SOURCE: Adapted from MBA Oldstone, 1987, *Cell* 50:819.

Virális és bakteriális peptidek utánoszhatják a saját peptideket

MHC II prezentálja
a patogén peptidet

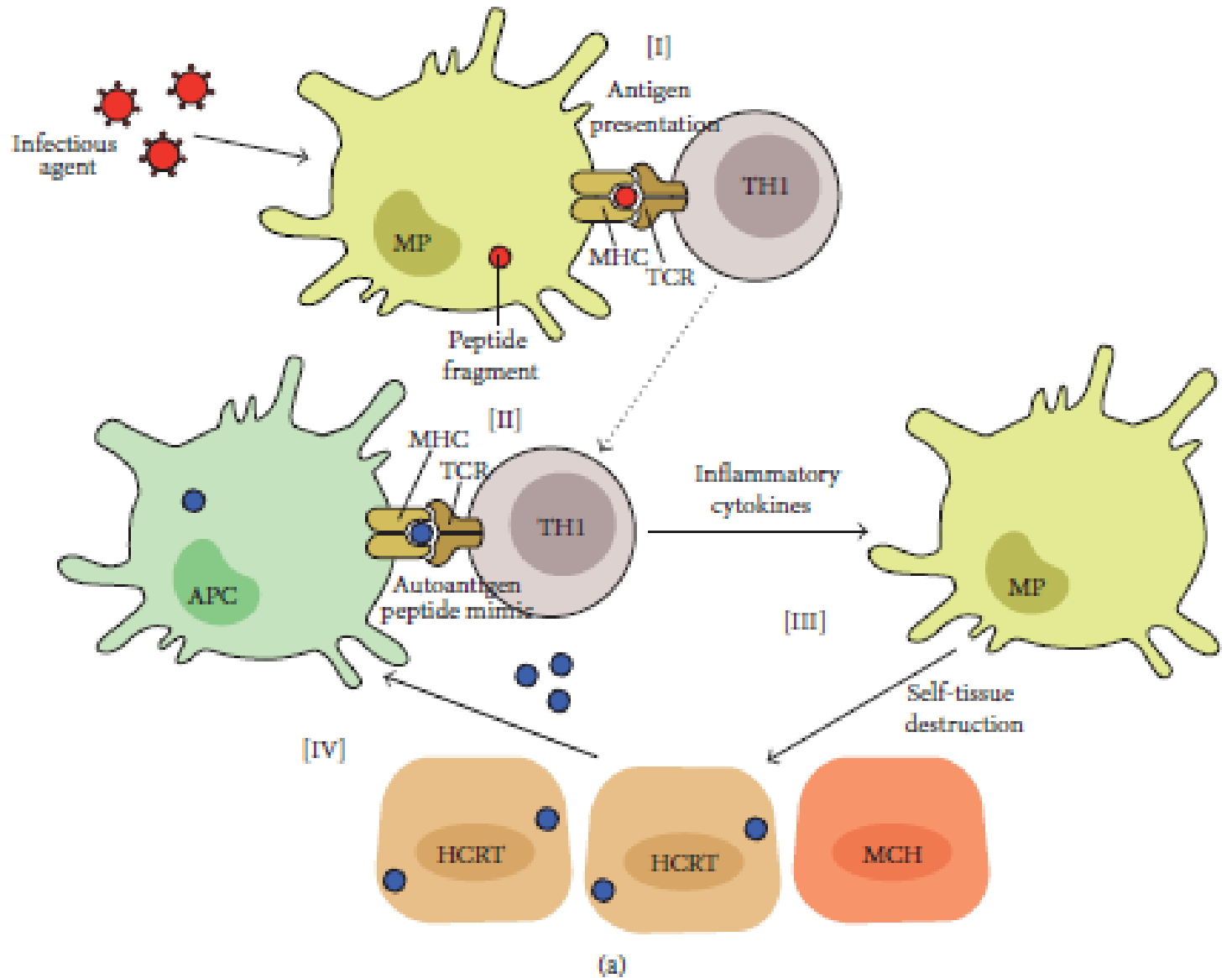
T sejt aktiváció

TH1 mediált folyamat
Keresztreakgáló TH1 sejtek
mikrobáls epitop
autoantigén

Inflammátoros citokinek
termelődése

Makrofágok, monociták
aktiválása

Saját szöveti destrukció



Virális infekciót követően poliklonális citotoxikus T sejt aktiváció

Antigén rezponzív T sejtek : citokin szekretálás, környező T sejtek stimulálása.
Nem patogén specifikus T sejtek aktiválása
Hypocretin sejteket károsíthatja

„Epitop spreading”

Autoreaktív T sejtek indukálása

Infekció esetén a patogén specifikus T sejtek hierarhikus sorrendben aktiválódnak
Elsőként immundominans epitop ellen, majd a kevésbé domináns ellen:
Ugyanazon, vagy más protein, pl. a hypocretin sejt autoantigén

Terápiás következmények: IVIg

Successful Management of Cataplexy with Intravenous Immunoglobulins at Narcolepsy Onset

Yves Dauvilliers, MD,¹⁻³ Bertrand Carlander, MD,¹
François Rivier, MD, PhD,⁴ Jacques Touchon, MD,^{1,3} and
Mehdi Tafti, PhD²

Ann Neurol 2004;56:905-908

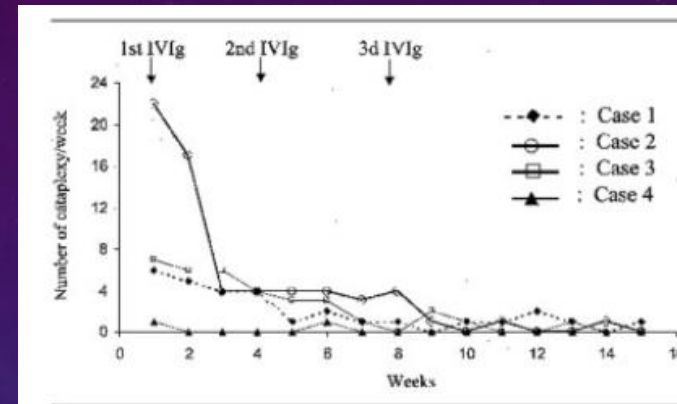


Fig. Cataplexy response to intravenous immunoglobulins (IVIg) treatment in four patients with narcolepsy. The number of cataplectic attacks per week was scored by each patient during a 15-week follow-up.

Follow-up of Four Narcolepsy Patients Treated with Intravenous Immunoglobulins

Yves Dauvilliers, MD, PhD

Table. Follow-up of Four Narcoleptic-Cataplectic Patients Treated with Intravenous Immunoglobulins

| Characteristics | Patient No. | | | |
|---|-------------|-----------|-----------------------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Age at onset of cataplexy, yr | 10 | 21 | 12 | 43 |
| Delay from cataplexy onset to IVIg | 4 mo | 2 mo | 8 mo | 9 yr |
| Frequency of cataplexy at baseline | >1/day | 2-3/day | >2/day | 1-2/mo |
| Frequency of cataplexy 1 month after IVIg | <3/mo | <5/mo | <1/mo | <1-3 mo |
| Treatment after 2-year follow-up | Modafinil | Modafinil | Modafinil Venlafaxine | — |
| Frequency of cataplexy after 2-year follow-up | <2/mo | <4/mo | <1/mo ^a | <1 mo |

^aLow frequency mainly explained by anticataplectic drug (venlafaxine) prescription.

IVIg = intravenous immunoglobulin.

Y. Dauvilliers, MD, PhD
B. Abril, MD
E. Mas, MD, PhD
F. Michel, MD
M. Tafti, MD

NORMALIZATION OF HYPOCRETIN-1 IN NARCOLEPSY AFTER INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN TREATMENT

In May 2006, a 28-year-old woman abruptly experienced excessive daytime sleepiness (EDS) and 2 to 3 short, refreshing but irresistible naps per day. She also

Neurology 73 October 20, 2009

patient's consent, we commenced IV immunoglobulin (IVIg) perfusions (1 g/kg/day over 2 days repeated 3 times at 4-week intervals).² Soon after the first IVIg perfusion, the patient reported a clear effect on both frequency and severity of cataplexy and a moderate effect on sleepiness. A second PSG-MSLT, performed 1

Stine Knudsen, MD, PhD
Bo Biering-Sørensen, MD
Birgitte R. Kornum, PhD
Eva R. Petersen, MD
Jette D. Ibsen, MD
Steen Gammeltoft, MD,
Dr Med Sci
Emmanuel Mignot, MD,
PhD
Poul J. Jennum, MD,
Dr Med Sci

EARLY IVIg TREATMENT HAS NO EFFECT ON POST-H1N1 NARCOLEPSY PHENOTYPE OR HYPOCRETIN DEFICIENCY

▲ We previously suggested clinical effects of early IV immunoglobulin (IVIg) treatment in sporadic narcolepsy with cataplexy (NC).¹ Below we present the first post-H1N1 vaccination NC case treated with IVIg, treated 19 days after the clear and abrupt onset of the disease.

Level of evidence. This is a single observational study without controls (evidence level IV).

Neurology 79 July 3, 2012

Intravenous immunoglobulin treatment and screening for hypocretin neuron-specific autoantibodies in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy.

Knudsen S, Mikkelsen JD, Bang B, Gammeltoft S, Jennum PJ.
Neuropediatrics. 2010 Oct;41(5):217-22. doi: 10.1055/s-0030-1267993

IVIg treatment initiated before 9 months disease duration has some clinical efficiency. The unaffected CSF hypocretin-1 levels and lack of autoantibodies suggest that any autoimmune process occurs very early in NC.

Intravenous Immunoglobulin Therapy in Pediatric Narcolepsy: A Nonrandomized, Open-Label, Controlled, Longitudinal Observational Study.

Lecendreux M, Berthier J, Corny J, Bourdon O, Dossier C, Delclaux C.
J Clin Sleep Med. 2017 Jan 11. pii: jc-00277-16. [Epub ahead of print]

Overall, narcolepsy symptoms were not significantly reduced by IVIg

Jól definiált tünettan és patofiziológia

IVlg kezelés lehetősége

Nincs elég adat

Tünetek megjelenése a kezdettől (fertőzéstől) kb. 8 hónap

Hatásos lehet az IVlg, ha a tünetek megjelenését követő 9 hónapon belül kezdjük

Európában az első tünetektől a korrekt diagnózisig eltelt idő: 9-10 év!

Egyenlőre marad a klasszikus terápia (pszichostimuláns + triciklusos antidepresszáns)