

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie: witte stof en witte cellen

Promotie van W.M.J. Bosboom

Samenvatting

Op 12 september 2000 promoveerde Mw. Drs. W.M.J. Bosboom op het onderwerp "Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie: Witte stof en witte cellen" aan de Universiteit van Utrecht. Haar promotoren waren Prof. Dr. J.H.J. Wokke en Prof. Dr. T. Logtenberg en haar co-promotor was Dr. L.H. van den Berg.

Hieronder is een korte samenvatting van haar proefschrift weergegeven.

(Ned Tijdschr Neurol 2000;5:364-366)

Inleiding

Chronische, inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) is een aandoening van het perifere zenuwstelsel. De ziekte wordt gekenmerkt door inflammatie en demyelinisatie van zenuwen en ruggenmergwortels. Het is algemeen geaccepteerd dat de ziekte wordt veroorzaakt door een stoornis in het immuunsysteem. Het is echter niet bekend in welke mate bepaalde factoren in het bloed of de bloedcellen zelf bijdragen aan het ontstaan van de zenuwschade. Ook is niet bekend tegen welk antigeen de immunreactie is gericht. In een poging het ziektemechanisme dat ten grondslag ligt aan CIDP te ontrafelen werden bipten van de nervus suralis bekeken van patiënten die voldeden aan de klinische en elektrofysiologische onderzoekscriteria voor de diagnose CIDP. Het proefschriftonderzoek heeft zich geconcentreerd op de rol van T-cellen in de ontstekingsreactie, omdat er aanwijzingen zijn dat deze cellen een rol spelen in het ziektemechanisme van CIDP. Tevens werd onderzocht of het inderdaad het myeline is waartegen het immuunsysteem zich richt, omdat demyelinisatie bij elektrofysiologisch onderzoek nodig is voor het stellen van de diagnose CIDP.

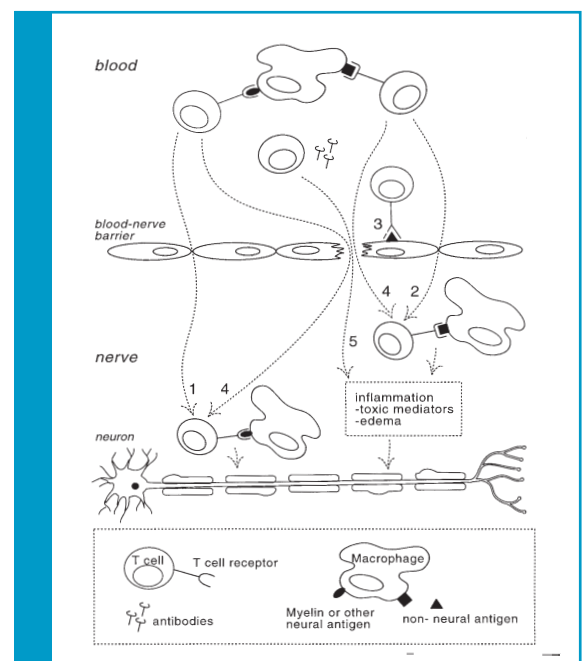
In het proefschrift worden vijf hypothesen over de rol van T-cellen bij het ontstaan of de voortgang van CIDP geformuleerd (zie *Figuur 1*). Specifieke

T-cellen passeren routinematig de bloedzenuwbarrière en herkennen antigenen van de zenuwvezels (1) of het weefsel hieromheen (2), waarna een immunreactie in gang gezet wordt. T-cellen herkennen endotheelcellen, waarna het immuunsysteem zich tegen deze cellen richt, en waardoor de permeabiliteit van de bloedzenuwbarrière verandert. Als de bloedzenuwbarrière eenmaal is veranderd, zijn specifieke (4) of niet-specifieke (5) T-cellen uit het bloed in staat deze barrière te passeren, waarna een immunreactie in gang wordt gezet of gehouden.

Resultaten

Aanwezigheid van T-cellen

T-cellen waren aanwezig in de nervus suralis van alle patiënten met CIDP, als ook in die van alle controles (patiënten met chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) en vasculitisneuropathie en autopsie controles). Slechts zes patiënten met CIDP hadden een hoger aantal T-cellen in het bipt vergeleken met de patiënten met CIAP en de



Figuur 1. Hypothesen over de rol van T-cellen bij het ontstaan of bij de voortgang van CIDP (zie tekst).

autopsie controles. In alle biopten waren er meer T-cellen rond de epineurale vaten gelokaliseerd dan verspreid in het zenuwweefsel. Op basis van lokalisatie was het niet mogelijk de biopten van de patiënten met CIDP te onderscheiden van de biopten van de controles.

Klonale expansie van T-cellen

Er werd geen bewijs gevonden voor klonale expansie van T-cellen in de nervus suralis van patiënten met CIDP en patiënten met vasculitis neuropathie, omdat de V β gedeelten van de T-cel receptor (gedeelte waarmee de T-cel in staat is antigeen te herkennen) van de T-cellen die het zenuwweefsel waren binnengedrongen, divers waren. Er was noch bij de patiënten (met CIDP, CIAP en vasculitis-neuropathie) noch bij de controles dominantie van een bepaalde V β waar te nemen (*Figuur 2*).

Activatie van T-cellen

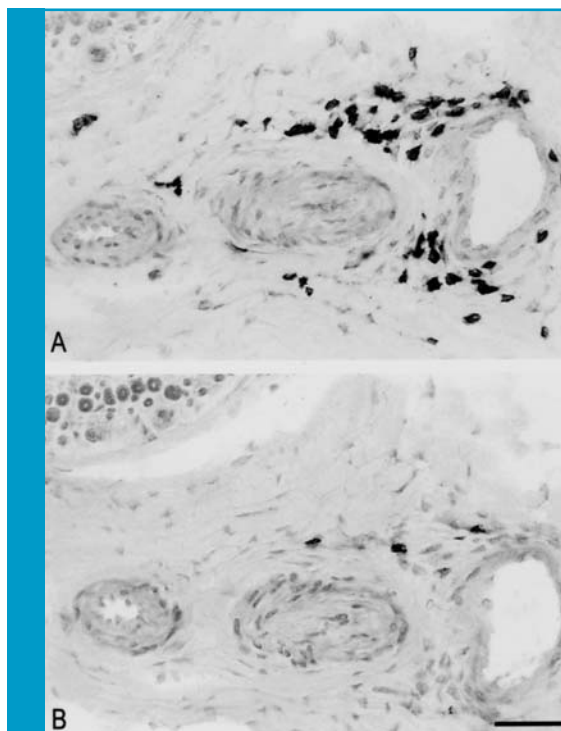
Er werden aanwijzingen gevonden dat T-cel activatie lokaal in de nervus suralis kan worden geïnitieerd of in stand gehouden bij patiënten met CIDP of vasculitis neuropathie, met een belangrijke rol van Schwann-cellen bij CIDP, en van Schwann- en endotheelcellen bij vasculitis neuropathie: adhesie-moleculen kwamen tot expressie op Schwann-cellen bij CIDP en vasculitis neuropathie (CD58) en op endotheelcellen bij vasculitis neuropathie (CD58). Co-stimulatoire moleculen kwamen tot expressie op vasculair weefsel bij vasculitis-neuropathie (CD86).

Ongemyeliniseerde zenuwvezels

Dat niet alleen gemyeliniseerde maar ook ongemyeliniseerde zenuwvezels zijn aangedaan bij patiënten met CIDP kon worden geconcludeerd uit het feit dat bij een deel van de patiënten met CIDP, die allen een snel verloop van de ziekte en een sterk verhoogd liquor eiwit hadden, het aantal ongemyeliniseerde axonen en gemyeliniseerde zenuwvezels in gelijke mate was afgenomen vergeleken met autopsie controles en dat bij de andere patiënten met CIDP het aantal gedenerveerde Schwann-cel units en collageen 'pockets' (wijzend op betrokkenheid van ongemyeliniseerde zenuwvezels) was verhoogd.

Demyelinisatie en ontsteking

Alhoewel er significante verschillen werden gevonden van aspecten van demyelinisatie, axonale degeneratie en ontsteking, was er een aanzienlijke overlap van deze verschijnselen bij patiënten met CIDP en



Figuur 2. Opeenvolgende dwarsdoorsneden van de nervus suralis van een patiënt met CIDP met A) een anti-CD3-kleuring en B) een anti-V β 17-kleuring. Maatbalk = 50 μ m.

CIAP. Het kenmerk segmentale de- en remyelinisatie, vaak gevolgd door 'onion bulb' formatie, samen met ontstekingsinfiltraten, was niet prominent aanwezig in biopten van de nervus suralis van patiënten met CIDP. Bij de meeste patiënten met CIDP waren de lichtmicroscopisch gekwantificeerde, abnormale verschijnselen in biopten van de nervus suralis hetzelfde als die in biopten van patiënten met CIAP.

Conclusies

De resultaten van dit proefschriftonderzoek laten zien dat ziektemechanismen achter het syndroom CIDP niet kunnen worden ontrafeld, net zoals de diagnostische waarde van een zenuwbiopt niet kan worden bepaald, als er geen adequate controle-groepen zijn. Een belangrijke bevinding is dat T-cellen gevonden worden in alle biopten van de nervus suralis, inclusief die van de autopsie controles. Dit wijst erop dat kleine aantallen T-cellen zich routinematig door het zenuwweefsel heen bewegen. Het betekent ook dat beschadiging van de bloed-zenuw barrière niet persé noodzakelijk is voor T-

cellen om het zenuwweefsel binnen te kunnen dringen. Het verhoogde aantal T-cellen bij verschillende patiënten met CIDP wijst op een rol voor T-cellen in het ziektemechanisme van CIDP, lokaal in het perifere zenuwweefsel. Het feit dat T-cellen met name gelokaliseerd zijn rond epineurale vaten en niet rond het myeline, en dat deze verdeling hetzelfde is bij alle patiënten en controles, en dat er gebrek is aan bewijs voor klonale expansie van T-cellen, maakt hypothese vijf het meest waarschijnlijk. Deze feiten suggereren alle dat T-cellen op niet specifieke wijze vanuit het bloed worden aangetrokken door het zenuwweefsel. Het is mogelijk dat de rol van T-cellen in de voortgang van de ziekte het produceren van stoffen is, die de ontsteking bevorderen of toxisch zijn. Hierdoor zou met name myeline beschadigd kunnen worden, omdat myeline en Schwann-cellen, in tegenstelling tot axonen, met name gevoelig zijn voor niet-specifieke schade. Geconcludeerd werd dat T-cellen, die op het moment van de biopsie aanwezig zijn in de nervus suralis, daartoe niet-specifiek zijn

aangetrokken en dat demyelinisatie de consequentie is van de ontstekingsreactie op zich en niet zozeer het gevolg is van een T-cel reactie specifiek gericht tegen het myeline. Het was op grond van verschijnselen van ontsteking en demyelinisatie in de meeste gevallen niet mogelijk een patiënt met CIDP van de controles te onderscheiden. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de diagnostische waarde van een biopsie van de nervus suralis bij een patiënt die mogelijk aan CIDP lijdt, beperkt is.

Correspondentie-adres promovenda:

Mw. Dr. W.M.J. Bosboom

Afdeling Neurologie
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT