

Chronické Imunitní Demyelinizační Polyneuropatie

An aerial photograph of a large, modern hospital complex. The buildings are multi-story and interconnected, with a prominent yellow building in the foreground. The complex is surrounded by greenery and a cityscape in the background.

Josef Bednařík
Neurologická klinika FN a LFMU Brno

Historie

- První popis rekurentní neuritidy podal **Eichhorst** v r. 1890
- Terapeutickou účinnost kortikosteroidů popsal **Austin** v r. 1958 → „steroid responsive neuropathy“
- Zvýšenou hladinu bílkovin v likvoru popsal **Dyck** v r. 1968
- 1982 **Dyck a spol.** určili demyelinizační charakter polyneuropatie a navrhli název „chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie“.

Terminologie

- Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
→
- Chronic Immune Demyelinating Polyneuropathy

ALE: Existují i chronické dysimunitní axonální polyneuropatie →

Chronické imunitní polyneuropatie

CIDP a příbuzná onemocnění - definice

- chronický průběh
- histologicky a likvorologicky známky zánětu
- předpokládaná autoimunitní etiologie
(imunomodulační léčba je obvykle alespoň zčásti úspěšná)
- histologicky i elektrofyziologicky známky multifokální demyelinizace

Klasifikace

- Idiopatická CIDP (motorická a senzitivní, chronická, symetrická, proximální a distální polyradikuloneuropatie)
 - CIDP asociovaná s dalším onemocněním (MGUS, DM, HIV, lupus, CNS demyelinizace, MGUS →
 - Nepřesné vymezení proti řadě autoimunitních neuropatií s autoprotilátkami (POEMS, GALOP, anti-sulfatidy, anti-MAG);
- Multifokální motorická neuropatie (MMN)

CIDP: epidemiologie

- Prevalence: 1/100.000 až 7,7/100.000 (klasická CIDP)
- Je poddiagnostikována, může představovat až 20 % případů neuropatií neurčené příčiny (5 % všech polyneuropatií)
- Relabující forma se vyskytuje nejvíce ve 2.-4. dekádě, zatímco chronicko-progresivní mezi 5.-7. dekádou

CIDP: etiologie

Etiologie není známa, zřejmě autoimunitní:

- Na rozdíl od GBS předchází infekce, vakcinace či operace asi ve 30% případů
- Přítomnost protilátek proti beta tubulinu (10%), heparan sulfátu, výběžkům Schwannových buněk
- Efekt imunomodulační léčby

Genetická predispozice:

- Prevalence HLA- B8, A30, A31,DR3 a Cw7.

CIDP: klinická manifestace

- Obraz polyneuropatie či polyradikuloneuropatie
- Postižení je symetrické (ale jde o multifokální demyelinizaci!!!)
- Progrese je stupňovitá či plynulá (60%) a trvá déle než 2 měsíce, či je průběh relabující (30%), vzácně monofázický, někdy i s akutním začátkem
- Motorické postižení > senzitivní
- Slabost, postihující svaly distální i proximální, svaly zásobené kraniálními nervy (5-30%)
- Parestézie jsou častější než bolesti (ve 20%)
- Edém papily

CIDP: klinická manifestace

Klinické varianty:

- převážně **motorická** forma (symetrická čistě motorická demyelinizační neuropatie, může napodobovat ALS)
- převážně **senzitivní** forma (multifokální senzitivní neuropatie?)
- **multifokální** formy (obraz mononeuropatia multiplex) → syndrom Lewis-Sumner, multifokální CIDP?
- **fokální** formy, postihující převážně HKK (napodobující relabující brachiální plexopatii) → “focal upper limb demyelinating neuropathy Thomas“

CIDP: klinická manifestace

Klinické varianty:

- CIDP se **subakutním** nebo **akutním** začátkem (časné elektrofyzilogické známky demyelinizace)
- **Distální** forma - distální získaná demyelinizační senzitivní a motorická neuropatie (DADS)
- **Dětská** forma (akutní začátek, těžký deficit, relabující průběh, dobrá prognóza)
- **Axonální** formy s antineuronálními protilátkami, reagující na IVIG ???

Klinická diagnostika

Rozlišení demyelinizační neuropatie (oproti axonální formě):
je obtížné

→ Pro

- ← svalová slabost při normální trofice svalu
- ← areflexie disproporcionálně k dalším příznakům
- ← myokymie

→ Proti:

- ← převaha postižení tenkých vláken (termická a algická citlivost)

Spolehlivé rozlišení je možné pouze elektrofyzilogicky či
biopticky!!!

Klinická diagnostika

Rozlišení difúzní a multifokální/fokální demyelinizační neuropatie: je velmi obtížné

→ Pro multifokální neuropatii svědčí:

- ← asymetrie postižení (zejména v počátku)
- ← časné proximální postižení
- ← časné postižení horních končetin či hlavových nervů
- ← ušetření některého nervu na jinak difúzně postižené končetině

Spolehlivé rozlišení je možné pouze elektrofyzilogicky či biopticky!!!

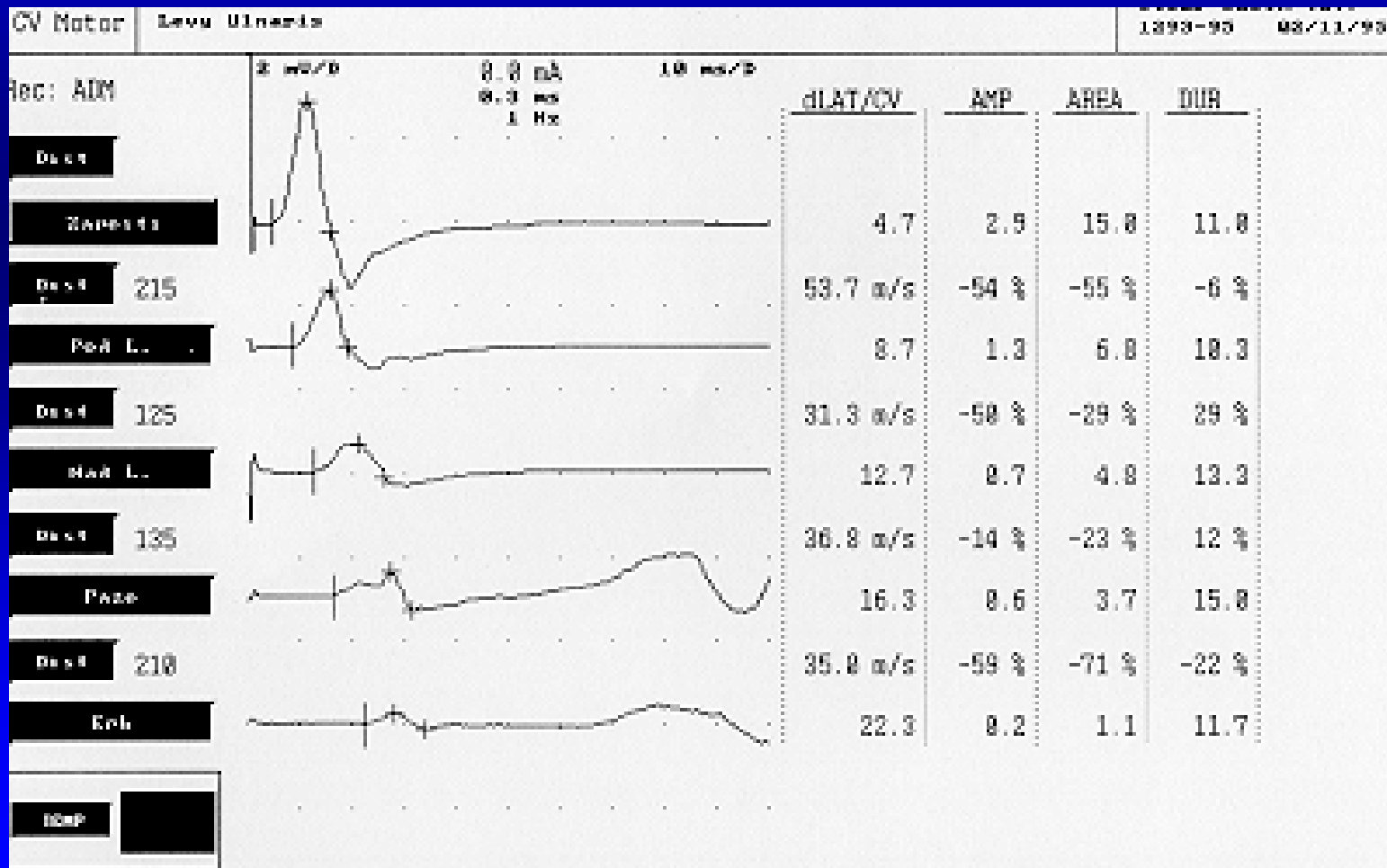
Elektrodiagnostika

Založena na průkazu multifokální demyelinizace

Základní elektrofyzilogické znaky demyelinizační neuropatie:

- Zpomalení vedení
- Časová disperze
- Blok vedení

Elektrodiagnostika: multifokální časová disperze, zpomalení a blok vedení

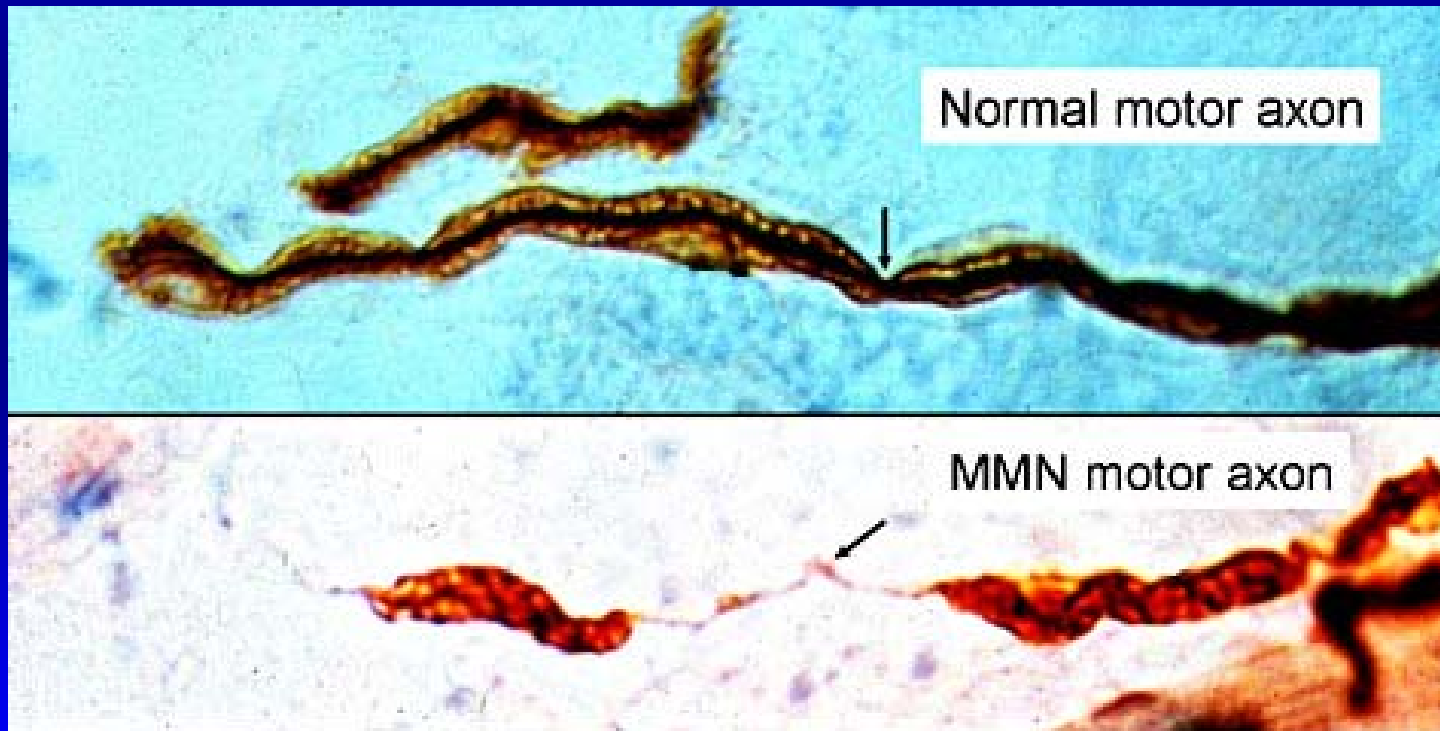


Jehlová EMG u demyelinizační neuropatie

- V případě bloku vedení je snížený nábor MUPs;
- Pokud chybí blok vedení, je nález normální

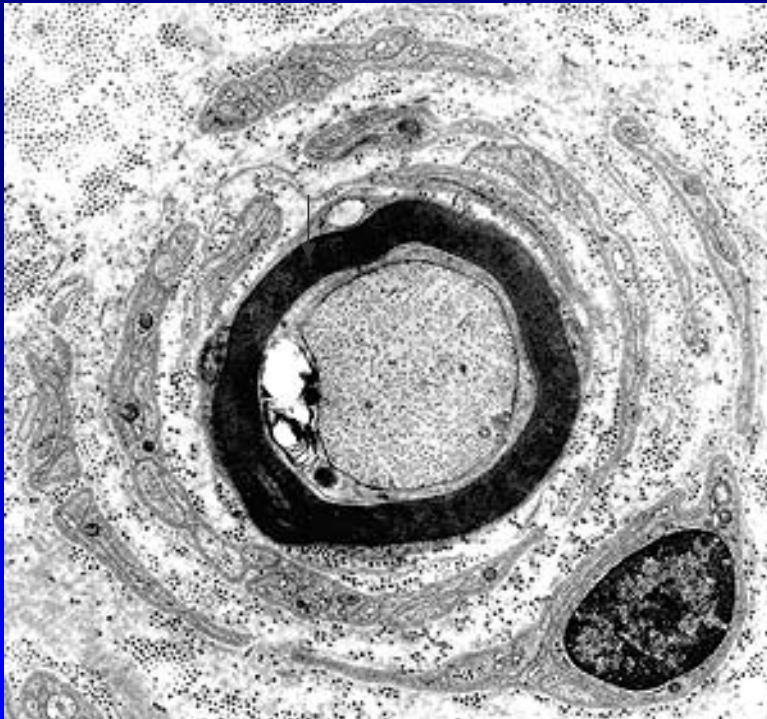
CIDP: patologická anatomie

Akutní demyelinizace: technika „teased fibre“



CIDP: patologická anatomie

Chronická remyelinizace: „onion bulbs“



21.5.2007

CIDP: likvor

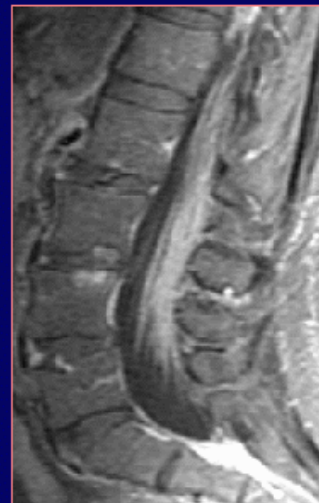
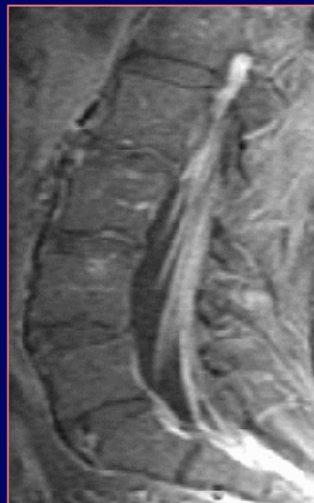
- Buňky $<10/\mu\text{l}$ ($<50/\mu\text{l}$ u HIV-1–seropozitívnych jedinců)
- Hyperproteinorhachie

CIDP: diagnostika

■ MR:

- enhancement v oblasti kaudy a kořenů svědčících pro poruchu hemato-nervové bariéry
- ztlustění nervů
- léze v bílé hmotě CNS jako u SM

History: Leg weakness {Page 2}



CIDP: diagnostika

- MR:
 - enhancement v oblasti kaudy a kořenů svědčících pro poruchu hemato-nervové bariéry
 - ztluštění nervů
 - léze v bílé hmotě CNS jako u SM



CIDP: diagnostika

- Doporučené testy k odlišení asociace s jinými onemocněními: glykémie, oGTT, ELFO či imunoELFO bílkovin v séru a moči, dsDNA, ssDNA, ANCA, HIV, MR mozku
- Odlišení jiné etiologie: KO, urea, kreatinin, transaminázy, B12, serologické vyšetření na hepatitidu, LB; porfyriny, těžké kovy v moči, alfa-lipoproteiny, T3/4, TSH.
- Stanovení antineuronálních protilátek: anti-GM1, anti-GQ1b, anti-GD1a, anti-GM2, anti-sulfatidy, anti-MAG, anti-Hu

Protilátky proti gangliosidům

- Existuje více než 10 různých gangliosidů v periferních nervech
- Jde o glykosfingolipidy, obsahující ceramid, glukózu, galaktózu a většinou jednu či více sialových kyselin
- Nomenklatura:
 - G = gangliosid
 - počet sialových kyselin: M=1, D=2, T=3, Q=4
 - číslo = počet tetrasacharidových řetězců (obvykle 1)
 - a nebo b = izomerická pozice sialové kyseliny

Patogenetická role antineuronálních autoprotilátek

- Prokázána u MG, LEMS
- U neuropatií existují určité důkazy u:
 - neuromyotonie
 - senzitivní PNP asociované s anti-MAG
- Nejistá je úloha u
 - MMN a AMAN asociované s anti-GM1

Diagnostická úloha antineuronálních protilátek

- Senzitivita je vesměs nízká, takže absence protilátek nevyklučuje diagnózu
- Výjimky
 - anti GQ1b IgG u MFS: 80 - 90%
 - anti GM1 IgM u MMN: 50 - 85%
- Specifická rovněž není ve většině případů tak vysoká, aby ukazovala na specifickou etiologii

Prognostická a terapeutická role antineuronálních protilátek

- Přítomnost protilátek může vytypovat případy neuropatií s pravděpodobnou autoimunitní etiopatogenezí a předpokládanou odezvou na imunomodulační léčbu
- U GBS signalizuje přítomnost autoprottilátek těžší postižení a horší prognózu
- Sledování titru protilátek může zčásti korelovat s efektem léčby ???

Diagnostická kritéria CIDP (AAN 1991)

Diagnostické kategorie pro výzkumné účely:

DEFINITIVNÍ: Klinická kritéria A a C, Elektrofyzilogická A, Patologická A a C a Likvorová A.

PRAVDĚPODOBNÁ: Klinická A a C, Elektrofyzilogická A a Likvorová A.

MOŽNÁ: Klinická A a C, Elektrofyzilogická A.

Cornblath DR, Asbury AK, Albers JW, et al: Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Neurology 1991;41:617-618.

CIDP: diagnostická kritéria

- Výzkumná kritéria: určena pro výběr nemocných s CIDP pro klinické studie, jsou orientovaná na vysokou specifitu, ale mají nižší senzitivitu:
 - Senzitivita elektrofyzilogických kritérií u CIDP definované klinicky je 40-70 % - Magda et al. Arch Neurol. 2003
 - Senzitivita histopatologických kritérií byla 50 % (AAN „Teased fibers“) a 79 % (AAN EM) – Haq et al. Arch Neurol 2000
- V klinické praxi je opodstatněn terapeutický pokus imunomodulační léčbou ve všech případech, kdy je dg. chronické dysimunitní neuropatie pravděpodobnější než jiná dg.

CIDP: diferenciální diagnostika

- AIDP: progrese do 4 týdnů
 - ALE: CIDP s akutním či subakutním začátkem – výrazné elektrofyziologické známky demyelinizace!
- ALS: u motorických forem (MMN, difúzní motorická demyelinizační neuropatie)
- Jiné subakutní až chronické převážně demyelinizační polyneuropatie prokázané či předpokládané autoimunitní etiologie:
 - POEMS (**P**olyneuropathy, **O**rganomegaly, **E**ndocrinopathy, **M**-protein -IgG nebo IgA- a **S**kin changes)
 - GALOP (**G**ait, **A**utoantibody – IgM v 80 %, **L**ate age **O**nset, **P**olyneuropathy)
 - Anti-MAG (IgM)
 - Anti-sulfatidy (IgM)

Syndrom Lewis-Sumner (MADSAM) – multifokální CIDP

Jde zřejmě o variantu CIDP, ale připomíná MMN

- pro CIDP:
 - Je klinicky i elektrofyziologicky senzitivní postižení
 - Chybí anti-GM1
 - CSF: bílkovina obvykle zvýšená
 - Obvykle reaguje na steroidy
- pro MMN:
 - Motorické postižení je klinicky asymetrické s převahou na HKK
 - Průběh progresivní, ne remitující

Multifokální motorická neuropatie – charakteristika

■ Klinická

- ⇒ **Multifokální:** objevuje se multifokální slabost v distribuci periferních nervů, nejčastěji n.radialis, n.ulnaris, n.medianus a n.peroneus; asymetricky
- ⇒ **motorická:** jde výlučně či převážně o motorické příznaky; kromě chabých obrn jsou časté fascikulace a krampy; senzitivní příznaky chybí či jsou mírného stupně;
- ⇒ **demyelinizační:** klinicky dominuje slabost, zpočátku s relativně malým stupněm svalové atrofie;
- ⇒ **chronická** s pozvolnou progresí a možností spontánních remisí

Multifokální motorická neuropatie – charakteristika

▪ Elektrofyzilogická

- ⇒ patognomickým nálezem je dobře lokalizovaný, segmentální, perzistující **částečný blok vedení motorických vláken** nervu mimo místa obvyklé komprese (“partial motor conduction block” - PMCB);
- ⇒ **další známky demyelinizační neuropatie**, ale převážně v oblastech postižených blokem: zpomalení vedení segmentálně přes oblast bloku: chybění F vln či prodloužení jejich latence; prodloužení distálních motorických latencí;
- ⇒ známky demyelinizační léze **mimo oblast bloku** (zpomalení MCV, SCV, časová disperze) se vyskytují výjimečně;
- ⇒ **senzitivní neurogram** je normální, a to i z nervů, postižených PMCB;
- ⇒ chybí známky **disperzní axonopatie**, fokálně se v oblasti nervu postiženém primárně blokem často rozvíjí nejprve akutní, posléze chronická axonopatie, vedoucí také k poklesu amplitudy CMAP při stimulaci distálně od místa bloku.

Multifokální motorická neuropatie – charakteristika

- **Další pomocné metody**

⇒ vysoké titry **IgM anti-GM1** u 60 – 70 %

⇒ normální či lehce zvýšená **bílkovina v likvoru** (do 1 g/l)

⇒ normální nález **biopsie n.suralis**

CIDP-léčba

Existují 3 prokazatelně účinné postupy:

- Kortikosteroidy
- IVIG
- Plazmaferéza

Při volbě léčby rozhoduje:

- Účinnost
- Nevýhody (NÚ, komplikace, cena, speciální vybavení)
- Rychlost nástupu („time is axon“)

CIDP-léčba

Cochran library

- Kortikosteroidy: jedna otevřená randomizovaná a kontrolovaná studie prokázala efekt kortikosteroidů za 12 týdnů léčby; dále je efekt prokazován řadou nerandomizovaných studií

← Washington University:

Metylprednisolone i.v. 5 g během 5 dnů, následně po týdnu 1 g každý týden (4 x), 1 g každých 14 dnů (4x), celkem 13 g metylpredisolonu za 3 měsíce.

CIDP-léčba

Cochran library

- Další randomizované studie prokázaly **krátkodobý** efekt IVIG a TPE
- Nebyla nalezena studie, která by prokázala **déledobé** zlepšení funkčního stavu po 1 roku léčby.

IVIG u CIDP

- Provedené kontrolované studie prokázaly srovnatelný efekt s TPF a kortikoidy
- IVIG je zvažován jako lék 1. volby (v současnosti se vyhodnocuje **IGIV CIDP Efficacy Trial** – dlouhodobý efekt IVIG včetně použití jako léku 1.volby)
- IVIG je indikován minimálně u selhání či intolerance dalších imunomodulačních postupů a u těžké formy, kdy je třeba rychlá terapeutická odpověď

Cost-benefit: IVIG vs. kortikosteroidy INCAT (Hughes et al.) 2003

- Cena za 6 týdnů vyšší u IVIG o 3750 €
- IVIG vedla k vyšší kvalitě života
- Léčba IVIG by byla „cost-effective“, pokud bychom cenu 1 „quality adjusted life year“ (QALY) vyjádřili částkou 250 000 €
- Tuto částku by však bylo nutné snížit o náklady na nežádoucí účinky dlouhodobé léčby kortikosteroidů

CIDP-léčba

- Otevřené studie ukázaly možný efekt u azathioprinu, cyklofosfamidu, cyklosporinu, tacrolimu, mykofenolátu, monoklonálních protilátek (rituximabu, etanerceptu), interferonů (beta1a)

CIDP-léčba

- Asi 40% nemocných reaguje příznivě na kteroukoli z těchto modalit, pokud je použita jako léčba 1. volby. Obvykle je nutná kombinace

CIDP léčba

EFNS/PNS Guidelines on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (J Peripher Nerv Syst 2005/Eur J Neurol 2006)

- 1) IVIG nebo kortikosteroidy by měly být zváženy u senzomotorické CIDP (doporučení úrovně B);
- 2) IVIG by měl být zvážen jako úvodní léčba u čistě motorické CIDP (good practice point);

CIDP léčba

- 3) Pokud jsou IVIG a kortikosteroidy neúčinné, je třeba zvážit plazmaferézu (doporučení úrovně A);
- 4) Pokud je slabá odpověď nebo jsou nutné vysoké iniciační dávky, je třeba zvážit kombinaci s dalšími imunomodulancii (good practice point);
- 5) je nutné zvážit symptomatickou léčbu a multidisciplinární přístup (good practice point).

CIDP: prognóza

- Je nejistá
- Může dojít vzácně ke spontánní remisi
- Velká část nemocných reaguje na imunosupresivní léčbu, úplná úprava neurologického deficitu je však vzácná
- 3/4 nemocných potřebují udržovací léčbu po 6 letech
- Menší část nereaguje uspokojivě na léčbu
- Asi 3-6% nemocných umírá na komplikace související se základním onemocněním (obvykle infekce, sepse, plicní embolisace)
- Prognóza závisí na stupni axonopatie: „time is axon“





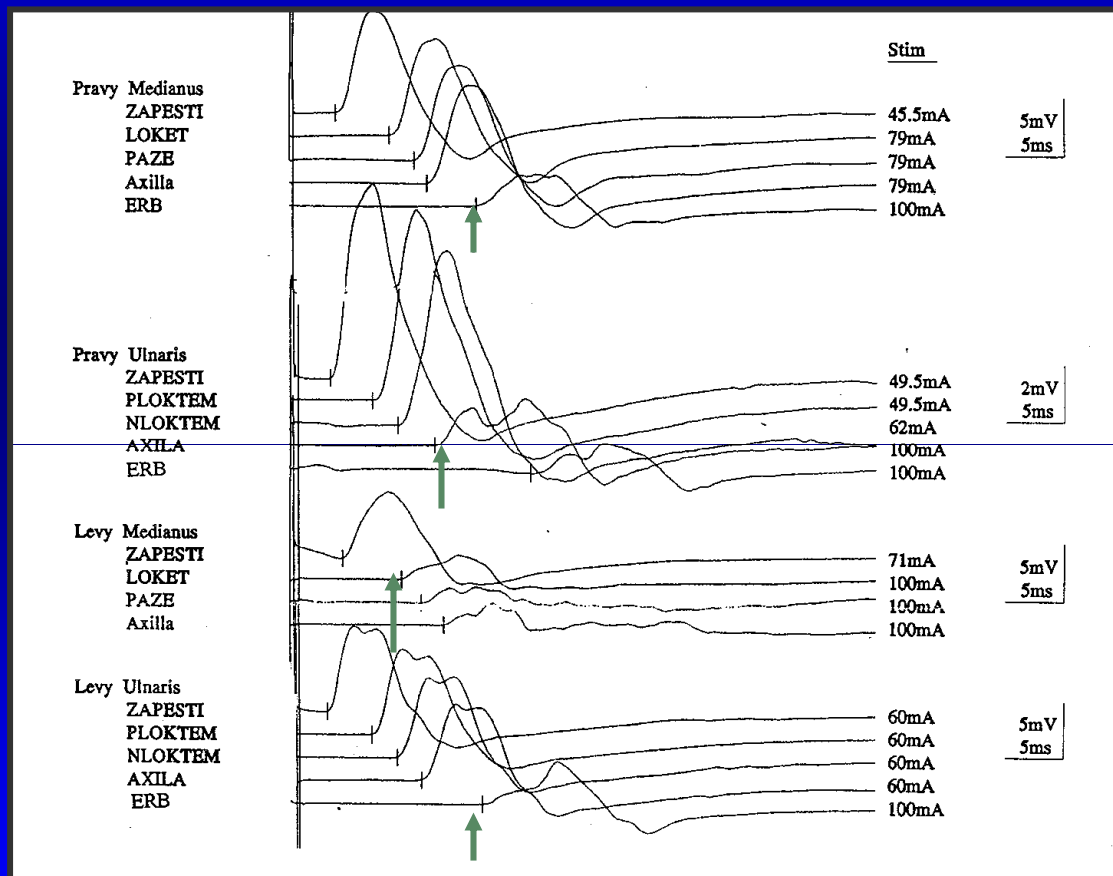
Autoprotilátky u senzitivních PNP

Typ autoprotiátek	Třída Ig	Asociovaný klinický syndrom
Anti-sulfatidy	IgM > IgG	Chronická senzitivní PNP
Anti-MAG	IgM	Demyelinizační PNP s gamapatií
Anti-GQ1b	IgM	Chronická senzitivní PNP
Anti-Hu (ANNA 1)	IgG	Paraneoplastická senzitivní neuronopatie

Anti GM1 IgM

- Freddo a spol. popsali v r. 1984 anti-GM1 u LMNS a Pestronk v r 1986 u MMN
- Vyšší titry anti-GM1 IgM se nacházejí u 50-60% nemocných s MMN
- Novější metodika pomocí komplexů GM1 antigenů se sekundárními aminoskupinami zvyšuje senzitivitu až na 85%
- Nízké titry IgM jsou nespecifické, nacházejí se kolem 15% zdravých jedinců a v obdobném procentu u MND

Multifokální motorická demyelinizační neuropatie



Náklady plazmaferézy vs. IVIG

Náklady	USA	ČR
Plazmaferéza (5 dnů)	3000-6000 USD (100.000 – 200.000 Kč)	??? Přímé náklady asi 100.000 Kč + práce
IVIG (150 g)	3750 USD (115.000 Kč)	150.000 Kč