

ZÁNĚTLIVÉ POLYNEUROPATIE

doc. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice v Brně

Zánětlivé (inflamatorní) polyneuropatie mají společný zánětlivý charakter patologických změn a převažující, i když ne výlučné, postižení myelinu, které lze spolehlivě prokázat elektrofyziologicky. V současné době přibývá důkazů, že patogeneticky jde o zánět dysimunitní povahy. Svědčí pro něj zejména přítomnost specifických antineuronálních autoprotilátek a efekt imunomodulační léčby. Etiologie zůstává neobjasněna, roli předchozí infekce se snaží vysvětlit hypotéza tzv. molekulárních mimiker. Zánětlivé polyneuropatie lze dle průběhu rozdělit na formu akutní – Guillainův-Barrého syndrom a jeho varianty – a na formy chronické – chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatii a řadu navzájem se překrývajících a nepříliš dobře definovaných jednotek, zejména multifokální motorickou neuropatii, polyneuropatii s protilátkami proti sulfatidům a proti myelin-asociovanému glykoproteinu. Zavedení řady imunosupresivních a imunomodulačních léčebných postupů vedlo u akutních forem spolu se zlepšením intenzivní péče k významnému snížení mortality a u chronických forem dokázalo kontrolovat dosud nezvrstně progresující průběh nemoci. K nejčastěji používaným imunomodulačním léčebným postupům patří kortikosteroidy, imunosupresiva (azathioprin, cyklosporin, cyklofosfamid, metotrexát), terapeutická plazmaferéza a nověji intravenózní lidský imunoglobulin.

Klíčová slova: zánětlivá polyneuropatie, Guillain-Barrého syndrom, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, multifokální motorická neuropatie, imunomodulační léčba, intravenózní imunoglobulin.

Úvod a definice

Označení **zánětlivé (inflamatorní)** polyneuropatie se vztahuje na multifokální či difúzní postižení periferního nervového systému (PNS) dysimunitního (autoimunitního) původu; v některých případech se proto používá označení **autoimunitní (dysimunitní)** polyneuropatie a upouští se od původního termínu **idiopatické** polyneuropatie. Vzhledem k dominujícímu typu patologických změn, které převážně postihují myelin, jsou některé formy označeny jako **demyelinizační**. Existují i zánětlivé polyneuropatie **infekčního** původu (např. v rámci Lymecké boreliózy, lepry, leptospirózy, brucelózy, HIV infekce), v naší zemi jsou však až na výjimky velmi vzácné a tento článek se jimi nezabývá. Nepojednává ani o **paraneoplastických** polyneuropatiích, u kterých se rovněž zčásti předpokládá dysimunitní etiopatogeneze.

V zásadě je možné rozdělit zánětlivé polyneuropatie na formu **akutní**, tj. Guillainův-Barrého syndrom (GBS) a jeho varianty, a na formu **chronickou**, reprezentovanou zejména chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP) a dalšími vzácnějšími a zčásti se překrývajícími jednotkami.

1. Guillain-Barrého syndrom

Definice a charakteristika

GBS je nejčastější polyneuropatií s akutním rozvojem, významným motorickým postižením a možným letálním zakončením. Základními diagnostickými kritérii je progresivní postižení do 1 měsíce (při pokračování progresivní jde obvykle o chronickou variantu), proteinocytologická disociace v likvoru a u většiny nemocných nález multifokálního demyelinizačního postižení v EMG obraze.

Historie

První klinický popis onemocnění pochází od Landryho z roku 1855 (14). Typickou proteinocytologickou disociací v mozkomíšním moku a další klinickou charakteristikou podali Guillain, Barré a Strohl v r. 1916 (9).

Epidemiologie

Incidence onemocnění je kolem 2 případů (0,6–2,4) na 100 tisíc obyvatel za rok a mírně narůstá s věkem. Vyskytuje se v každém věku a postihuje obě pohlaví. Výskyt jednotlivých forem se liší geograficky: v Evropě a Severní Americe převažuje akutní zánětlivá demyelinizační forma. Axonální formy a Millerův-Fisherův syndrom tvoří v těchto oblastech několik procent případů, ale jsou daleko častější v severní Číně (axonální formy) a v Japonsku (Millerův-Fisherův syndrom).

Etiopatogeneze, patologie

Podle převažujícího charakteru postižení se GBS dělí na klasickou formu **demyelinizační** (akutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuritida – AIDP) a na formy **axonální** (akutní motorická či motoricko-senzitivní axonální neuropatie – AMAN, AMSAN) (7, 16). Axonální formy spolu s některými dalšími klinickými formami jsou označovány jako **varianty** GBS (3): patří sem kromě AMAN a AMSAN především Millerův-Fisherův syndrom (MFS) a dále akutní pandysautonomie s převažujícím autonomním postižením (7). Někteří autoři odlišují dále nepříliš dobře definované varianty fokální (faciální diplegie, faryngo-cerviko-brachiální forma, paraparetická forma) a dále variantu senzitivní s predilekčním postižením senzitivní části periferního nervového systému (PNS).

U AIDP jde o fokální segmentální demyelinizaci se zánětlivou lymfocytární složkou, postihující disperzně PNS včetně spinálních kořenů a kranálních nervů. U axonálních forem jde o primární postižení axonů s minimální zánětlivou infiltrací a maximem změn perinodálně.

I když etiopatogeneze GBS není dosud detailně známa, existuje řada důkazů potvrzujících dysimunitní mechanismus onemocnění. Je to zejména podobnost vůči experimentální alergické neuritidě, nález antineuronálních protilátek u určitého procenta nemocných či odpověď na imunomodulační léčbu. Původně se soudilo, že klíčovou roli v patogenезi GBS hraje buněčná autoimunita. Nyní však přibývá důkazů o významné roli autoprotilátek. Vznik antineuronálních protilátek je vysvětlován hypotézou tzv. antigenních (molekulárních) mimiker. Vy-

cházi z faktu, že ve 2/3 případů předchází rozvoji onemocnění infekce několika specifickými druhy bakterií či virů. Tato asociace je nejčastější u *Campylobacter jejuni* (CJ) – zejména u variant AMAN a MFS; méně častá, ale významná asociace byla prokázána u infekce cytomegalovirem (CMV), virem Epstein-Barrové (EBV) a *Mycoplasma pneumoniae* (MP). Infekce těmito mikrobi vyvolá imunologickou odpověď proti antigenům epitopům, které mají podobnou strukturu jako strukturní součásti myelinové pochvy či axonu; např. lipopolysacharid CJ má podobnou strukturu jako GM1 gangliosidy. U AIDS jsou tyto epitopy součástí plazmatické membrány Schwannových buněk, zatímco u axonálních forem jsou součástí axolemy exponované v místě Ranvierova nodu. U MFS jsou epitopy reagující na anti-GQ1b protilátky přítomny v oblasti terminálního presynaptického zakončení motorických axonů zejména okohybných nervů, ale také v oblasti senzitivních ganglií zadních rohů a v mozečku.

K rozvoji GBS však dochází přibližně pouze u 0,1 % případů infekcí CJ. O rozvoji GBS tedy rozhodují specifické vlastnosti infekčního agens na imunogenetickém pozadí nemocného a podílí se na něm pravděpodobně jak humorální, tak buněčná autoimunita zprostředkovaná T-lymfocyty.

Klinický obraz

V 60–70 % předchází klinické manifestaci infekce (nejčastěji respirační, méně často gastrointestinálního traktu) či vzácněji vakcinace, operační zákrok či jiné akutní onemocnění.

Iniciálními symptomy jsou parézy, na rozdíl od většiny polyneuropatií postihující jak distální, tak i proximální svaly. V některých případech je postižení aker předcházeno postižením pletencového svalstva. Méně často jsou iniciálními příznaky parestézie či bolesti. V typickém případě se rozvíjí chabá paréza dvou a více končetin různého stupně a rozsahu, v těžších případech se rozšíří na svalstvo trupu (včetně respiračních svalů) a všech končetin (vzestupná Landryho obrna) a často i na kranální nervy. Nervus facialis je postižen až v 70 % případů, obvykle časně, méně často je přítomna paréza i okohybného a orofaryngeálního svalstva. Postižení bránice a dalších ventilačních svalů vede k nutnosti arteficiální ventilace u 15–20 % nemocných. Relativně jsou ušetřeny extraokulární svaly (s výjimkou MFS) a sfinktery (postiženy u 10–20 %). Postižení je symetrické s výjimkou postižení n. facialis, které bývá zpočátku asymetrické.

Parestézie a bolesti jsou častým symptomem; bolesti (přítomné v 50–70 %) jsou často intenzivní a mohou mít typický radikulární charakter. Objektivní senzitivní symptomy jsou obvykle vyjádřeny méně než motorické a mohou i zcela chybět. Šlachové a okosticové reflexy jsou pravidelně nevýbavné, v prvních dnech však mohou být u části nemocných zachovány. Pravidelně je postiženo i autonomní nervstvo, vyskytují se zejména poruchy srdečního rytmu (paroxysmální tachykardie a vagální záchvaty – tj. bradykardie až asystolie po odsávání z trachey či Valsalvově manévru), ortostatická hypotenze a paroxysmální hypertenze.

Millerův-Fisherův syndrom je vzácnou variantou GBS (asi 3 % případů) s výjimkou Japonska, kde tvoří až 25 % případů. Je klinicky charakterizován triádou: ataxie, areflexie a oftalmoplegie (4). Zevní oftalmoplegie je často asymetrická a je

provázána v menšině případů zornicovými poruchami. Méně časté bývá postižení mimického a orofaryngeálního svalstva, vzácně i končetinového svalstva; existuje však přechod do generalizované slabosti jako u klasického GBS. Existují i varianty s nekompletním obrazem.

Akutní pandysautonomie se manifestuje ortostatickou hypotenzí, anhidrózou, srdeční arytmií, poruchami gastrointestinální motility a zornicovými poruchami, současně bývá areflexie.

Diagnostika

Kromě typického klinického obrazu se spontánní remisí je pro diagnózu nejdůležitější nález likvoru a EMG. Likvorový nález vykazuje proteinocytologickou disociaci, vzestup bílkoviny se rozvine do 10 dnů (7. den u 1/3 normální!), může být mírná lymfocytární pleocytóza do 10 buněk/μl, asi v 10 % až 50 lymfocytů/μl. U MFS je bílkovina normální či lehce zvýšená.

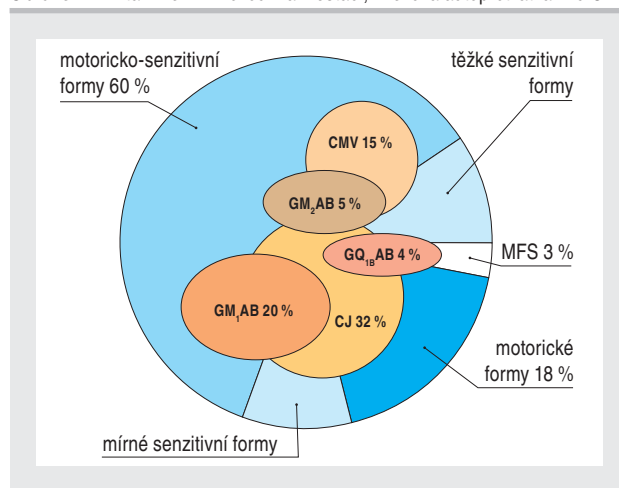
V případě předcházející respirační infekce bývají přítomny protilátky proti CMV asi ve 20 %, u infekce gastrointestinálního traktu se prokazují protilátky proti CJ až ve 30 % (u AMAN až v 75 %) (10) – viz obrázek 1.

U MFS jsou přítomny až v 90 % anti-GQ1b IgG protilátky a jejich nález má i vysokou specifitu (13). V menším procentu jsou přítomny u AIDP a axonálních forem další antineuronální protilátky, zejména anti-GM1 IgG a anti-GD1a IgG (zejména u axonálních motorických forem a předchozí infekce CJ) a anti-GM2 IgM (dominantní senzitivní postižení a předchozí infekce CMV) – obrázek 1.

EMG prokáže u AIDP známky multifokálního demyelinizačního postižení projevujícího se zpomalením motorického vedení, disperzí sumačního svalového akčního potenciálu (CMAP) či blokem motorického vedení, časným indikátorem jsou abnormity F vln. U MFS jsou motorické kondukční studie obvykle normální a nachází se pouze senzitivní axonopatie s poklesem amplitudy senzitivních nervových akčních potenciálů a abnormity F vln.

Existuje řada elektrofyziologických kritérií multifokální demyelinizace, lišících se jak limitem pro stanovení určité abnormity (např. bloku vedení či zpomalení rychlosti vedení), tak i nutnosti průkazu určitého počtu abnormit. S rozpozná-

Obrázek 1. Vztah mezi klinickou manifestací, infekcí a autoprotilátkami u GBS



ním axonálních variant GBS (AMAN, AMSAN), kdy známky multifokální demyelinizace chybí, ztrácí však tato kritéria na významu. Prognosticky nepříznivé jsou u AIDP časné známky axonopatie (pokles amplitudy CMAP a později sponánní aktivita).

V současné době jsou ke klinické a laboratorní diagnostice nejčastěji používána diagnostická kritéria GBS dle Asburyho a Cornblatha (1):

Nezbytná klinická kritéria

- progredující slabost dolních i horních končetin
- areflexie

Podpůrná klinická kritéria

- progres trvající několik dnů až 4 týdny
- zlepšení nastupující 2–3 týdny po skončení progresu
- relativní symetrie postižení
- mírné senzitivní příznaky
- postižení hlavových nervů (zejména n. facialis)
- autonomní dysfunkce
- chybění horečky na začátku onemocnění

Podpůrná laboratorní kritéria

- hyperproteinurie při < 10 buňkách/ μ l
- elektrofyzilogické známky multifokální demyelinizace (s výjimkou AMAN a AMSAN)

Diferenciálně diagnosticky nutno odlišit následující jednotky:

- chronickou formu onemocnění (CIDP), kdy klinické příznaky progredují minimálně 2 měsíce (chronicko-progresivní forma) či jsou přítomny opakované recidivy (recidivující forma)
- infekční polyradikuloneuritidu (nejčastěji v rámci Lymeské boreliózy či infekce virem HIV), pro kterou svědčí vyšší stupeň pleocytózy v moku a dále průkaz specifické infekce
- subakutní postižení dolního motorického neuronu asociované s lymfomem (zejména s Hodgkinovým lymfomem)
- polyneuropatii kriticky nemocných, která je častější příčinou nové slabosti u kriticky nemocných než GBS; u polyneuropatie kriticky nemocných rovněž převažuje motorické postižení a je axonálního typu; likvorový nález je obvykle normální
- jiné akutní neuropatie: v rámci akutní intermitentní porfyrie, vaskulitidy, paraneoplastické, vzácně difterii, otravu olovem, tzv. klišťovou obrnu vyvolanou toxinem ixodinem po kousnutí klišťem či poliomyelitidu
- pluriradikulární léze zejména v oblasti kaudy equiny (diskogenní komprese, tumorózní meningopatie)
- vzhledem k dominující svalové slabosti s rychlým rozvojem může diferenciálně diagnosticky GBS napodobovat i akutní myelopatie, myopatie či porucha nervosvalového přenosu.

Průběh a prognóza

Jde o monofázické onemocnění rozvíjející se akutně během dnů a dosahující maxima neurologického postižení v průměru kolem 10. dne od počátku příznaků. Klinicky je GBS defino-

ván chyběním progresu po skončení 4. týdne. Po dosažení maximálního postižení se obraz několik dnů stabilizuje a poté dochází k pozvolné regresi příznaků. Časná recidiva svědčí spíše pro CIDP, která se vzácně může zpočátku rovněž manifestovat rychlým rozvojem. Pozdní recidivy se vyskytují vzácně pouze u 3 % nemocných. U 5–10 % nemocných je možno pozorovat kolísání tíže klinické symptomatiky v závislosti na specifické imunomodulační léčbě, tj. počáteční zlepšení či zastavení progresu a následné zhoršení.

Mezi negativní prognostické faktory v okamžiku zahájení léčby patří předcházející gastrointestinální onemocnění (souvisí zřejmě s předchozí infekcí CJ a častějším rozvojem axonální formy), také infekce CMV a věk nad 50 let. Nepříznivá je rovněž rychlá progres a nutnost asistované ventilace. Mortalita tohoto onemocnění se v současné době pohybuje mezi 5–10 %. Průměrná doba pobytu v nemocnici jsou 2 měsíce, za 1 rok není schopno chůze přibližně 15 % nemocných. Po dvou letech již nelze očekávat významnou úpravu. Těžší reziduální postižení zůstane u 5–10 % nemocných. Axonální varianty mají obecně horší prognózu ve srovnání s AIDP, naproti tomu MFS má dobrou prognózu, úprava nastává v průměru za 2,5 měsíce.

Léčba

Patogenetická imunomodulační léčba. Úpravu neurologického postižení urychlují a prognózu nemocných zlepšují dva terapeutické imunomodulační postupy: **terapeutická plazmaferéza** (TPF – výměna 200 ml plazmy/kg váhy během několika terapeutických výměn) (5, 8) a **intravenózní imunoglobulin** (IVIG – 2 g/kg během 5 dnů). Tyto postupy jsou účinné, pokud jsou zahájeny první 2 týdny od objevení klinické manifestace (18, 20). Nebyla prokázána větší účinnost jednoho z těchto dvou léčebných postupů stejně jako vyšší efekt kombinované léčby TPF a IVIG. Vzhledem k větší dostupnosti IVIG a menším riziku nežádoucích účinků je v současné době metodou 1. volby IVIG, jeho nevýhodou jsou vyšší náklady.

Indikací k zahájení léčby TPF či IVIG je neschopnost chůze. Obvykle se léčba zahajuje i v případě rychlé progresu, kdy je zřejmé, že nemocný dospěje do stádia ztráty samostatné lokomoce a dále u nemocných s bulbárním postižením. Není jednoznačně známo, zda je účelné léčit nemocné s lehčím stupněm postižení (asi 1/3 nemocných); jedna studie prokázala účinnost dvou kúr TPF (6). Není prokázána účinnost zahájení druhé léčebné alternativy v případě, že první léčebný postup nevedl k zastavení progresu onemocnění. U 5–10 % nemocných dochází po počátečním zlepšení k další progresi, efekt opakované léčby není dosud prokázán.

Účinnost léčby metylprednizolonem (MP) nebyla potvrzena, je dokončována studie efektu kombinované léčby IVIG + MP.

Důležitou částí léčby zůstává **prevence komplikací** ze snížené ventilace a autonomních poruch: preventivně nutno monitorovat dechový objem, srdeční akci a krevní tlak. K intubaci je nutno přikročit v případě poklesu dechového objemu pod 12–15 ml/kg či známkách hypoxémie, zejména při současném ztíženém odstraňování sekretů z dýchacích cest nebo u nemocných se slabostí bulbárního svalstva, kdy hrozí aspirace. U těžkých forem je nutná prevence trombembolické nemoci, plicní a močové infekce.

Velmi významná je rovněž **symptomatická léčba**, zejména léčba bolesti, psychických poruch, poruch spánku, léčba nozokomiálních infekcí a soustavná psychoterapie. Ve fázi rekonvalescence je pak v popředí komplexní **rehabilitační léčba**.

2. Chronické zánětlivé (dysimunitní) neuropatie

Tato skupina je ještě více heterogenní než GBS. Společným rysem je předpokládaný dysimunitní mechanismus vedoucí k různě vyjádřeným zánětlivým změnám. Obdobně jako u GBS je možné rozlišit chronické dysimunitní neuropatie s převládajícím demyelinizačním a axonálním typem postižení. Mezi demyelinizačními neuropatiemi je nejčastější formou chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP), která tvoří paralelu AIDP a má rovněž řadu variant. Další poměrně dobře klinicky i elektrofyziologicky charakterizovanou jednotkou je multifokální motorická neuropatie (MMN), a dále jsou popsány vzácné jednotky charakterizované nálezem antineuronálních protilátek proti součástem myelinové pochvy.

K **axonálním** chronickým dysimunitním polyneuropatiím patří polyneuropatie v rámci systémových vaskulitid a zánětlivých onemocnění pojiva.

2.1 Chronické demyelinizační zánětlivé neuropatie

2.1.1 Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie a varianty

Historie

Relabující forma byla popsána v r. 1890 Eichhorstem a v r. 1914 Hoerstermannem a označena jako „rekurentní polyneuritis“ (11). Progresivní forma byla označena jako progresivní hypertrofická neuritida (19). Pozitivní léčebná odezva na kortikosteroidy byla popsána Austinem v r. 1958 (2).

Epidemiologie

Onemocnění postihuje všechny věkové skupiny. Průměrný věk je kolem 50 let, relabující forma postihuje častěji mladší jedince. Incidence je přibližně 1 případ/100 000/rok, muži jsou postiženi 2× častěji.

Etiopatogeneze, patologie

Dominují známky multifokální segmentální demyelinizace a remyelinizace, dále známky mírné zánětlivé infiltrace epineurálně, endoneurálně a perivaskulárně složené z T buněk a makrofágů (přítomny u 25–50 % případů), edém a různý stupeň ztráty axonů. Patologické změny postihují periferní nervy a kořeny.

Klinický obraz

Neurologická symptomatika je předcházena infekcí pouze asi v 1/3 případů.

Základním klinickým rysem je **progrese klinické symptomatiky po dobu delší než 2 měsíce**. **Motorické příznaky** obvykle dominují nad senzitivními. Chabé parézy jsou obvykle symetrické, postihují proximální a distální svaly a vzhledem k demyelinizačnímu typu postižení jsou obvykle atrofie málo

pokročilé. Hlavové nervy, zejména n. VII, X a XII, jsou postiženy méně často než u GBS.

Senzitivní příznaky zřídka vedou k významnému funkčnímu postižení. Maximum je obvykle na dolních končetinách akrálně, bývají postiženy všechny modalitty, **bolest** je přítomna u 1/5 příznaků.

Areflexie je přítomna prakticky vždy. Příležitostně se nacházejí i **autonomní příznaky**, nejčastěji mikční obtíže či Hornerův syndrom.

Vzácně se nachází edém papily či intenční tremor. Periferní nervy mohou být palpačně ztluštělé.

Průběh a prognóza

Po počáteční progresi trvající déle než 2 měsíce je další průběh nejčastěji chronicko-progresivní s pozvolnou či schodovitou progresí, méně často relabující, případně i monofázický jako u GBS (zejména u dětí). Vzácně se onemocnění rozvíjí akutně a je zpočátku obtížně odlišitelné od GBS. Forma s dobou trvání progresie mezi 4 a 8 týdny je někdy označována jako subakutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, její další průběh může být i monofázický, častěji však relabující či chronicko-progresivní.

Méně příznivá prognóza je spojena s chronicko-progresivním průběhem, postižením centrálního nervového systému a významným stupněm ztráty axonů.

Diagnostika

V mozkomíšním moku je pravidelně proteinocytologická disociace. Zvýšení počtu buněk nad 10 elementů/μl je pouze v případě asociace s infekcí HIV či u Lymeské boreliózy.

EMG prokazuje známky multifokální demyelinizační polyneuropatie. Kritéria demyelinizační neuropatie u CIDP jsou o něco přísnější než kritéria používaná u AIDP.

Magnetická rezonance (MR) prokazuje ztluštění spolu s enhancementem gadolinia zejména v oblasti kořenů či plexů. V 5 % případů jsou abnormality bílé hmoty CNS.

Diferenciální diagnostika

- některá onemocnění či stavy jsou asociovány se vznikem CIDP: monoklonální gamapatie, obvykle typu IgG či IgA, méně často IgM (protilátky proti beta-tubulinu), HIV infekce, diabetes mellitus, vzácně lymfom, hepatitida C, léčba interferonem alfa
- hereditární demyelinizační neuropatie: obvykle je přítomen obraz difúzní demyelinizace, u některých je však přítomna multifokální demyelinizace (hereditární neuropatie s náchylností k tlakovým obrnám a forma nemoci Charcot-Marie-Tooth s dědičností vázanou na chromozom X)
- chronické demyelinizační neuropatie dysimunitního původu (MMN, neuropatie s protilátkami proti myelin-asociovanému glykoproteinu aj. – viz dále)
- CIDP varianty – viz dále.

CIDP varianty

Multifokální CIDP (syndrom Lewis-Sumner, multifokální získaná demyelinizační motorická a senzitivní polyneuropatie – MADSAM)

Klinicky se liší od klasické formy asymetrickým postižením, které postihuje více distální svaly a horní končetiny, EMG nález odpovídá multifokální demyelinizační lézi s dominujícími bloky motorického vedení.

Fokální CIDP horních končetin

Klinicky se manifestuje postižením jednoho či více nervů jedné nebo obou končetin, postižení je asymetrické s maximem akrálně. Časté jsou i senzitivní příznaky včetně bolesti. Elektrofyziologicky dominují fokální či multifokální bloky motorického vedení. Obě výše uvedené jednotky je nutné odlišit od MMN, fokální CIDP horních končetin navíc od idiopatické brachiální plexopatie.

Senzitivní varianta CIDP

Dominuje distální porucha citlivosti postihující obvykle všechny kvality, provázená bolestí a jen minimální slabostí. Obvykle špatně reaguje na imunomodulační léčbu.

Dětská varianta CIDP

Je předcházena infekcí či vakcinací častěji než klasická CIDP (asi v polovině případů). Probíhá až ve 25 % monofázicky. Postižení je difúzní či s převahou na horních končetinách. Reaguje obvykle velmi dobře na kortikosteroidy či IVIG.

Léčba

Onemocnění reaguje příznivě na řadu imunomodulačních terapeutických postupů:

Kortikosteroidy jsou obvyklým lékem první volby (iniciálně prednison 60–100 mg p. o. denně či puls 5×1 g metyprednisolonu i. v., pak postupně snižovat).

Cyklosporin jako lék první volby v případě, kdy jsou kortikosteroidy kontraindikovány (v dávce 2–3 mg/kg a pak snížit na minimální účinnou dávku).

Azathioprin (2–3 mg/kg/den) obvykle jako kombinace s kortikosteroidy či cyklosporinem k redukci jejich dávky.

U refrakterních případů intravenózní imunoglobulin (v dávce 2 g/kg), při terapeutické odezvě v redukované dávce 0,5–1 g v odstupu 4–8 týdnů, další možnosti jsou opakované plazmaferézy.

K dalším alternativám patří metotrexát 7,5–25 mg během víkendů, u refrakterních případů pulzy cyklofosfamidů i. v.

2.1.2 Multifokální motorická neuropatie (MMN)

Historie

V r. 1982 referoval Lewis a spol. (15) o syndromu multifokální senzomotorické neuropatie s perzistujícím kondukčním blokem. Od r. 1986 se začala objevovat první sdělení o progresivní motorické demyelinizační neuropatii, která klinicky připomínala variantu amyotrofické laterální sklerózy (ALS), s progresivní asymetrickou slabostí s atrofií, fascikulacemi a krampy, bez senzitivních symptomů. Úvodní sdělení (12) označovalo tuto jednotku jako „reverzibilní syndrom motorického neuronu“. Bez elektrofyziologického vyšetření je toto onemocnění diagnostikováno obvykle jako progresivní svalová atrofie. Termín „multifokální motorická

neuropatie“ byl poprvé použit Pestronkem a spolupracovníky v r. 1988 (17).

Epidemiologie

Prevalence MMN není známa; odhaduje se, že jeden nemocný s MMN připadá na 50 nemocných s amyotrofickou laterální sklerózou. Muži jsou postiženi třikrát častěji, věkový výskyt od 2. do 8. dekády, průměrně kolem 40 let.

Etiopatogeneze, patologie

Autoimunitní podklad MMN podporuje kromě terapeutické odezvy na imunomodulační léčbu řada biochemických nálezů, zejména obvyklý nález vysokých titrů autoprotilátek proti GM1 gangliosidům, i když anti-glykolipidové protilátky nemají zřejmě žádný patogenní význam a jsou pouze markery onemocnění.

Klinický obraz

Typicky jde o neuropatii:

- **multifokální:** objevuje se multifokální slabost v distribuci periferních nervů, nejčastěji n. radialis, n. ulnaris, n. medianus a n. peroneus;
- **motorickou:** 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; EMG odhalí multifokální demyelinizační lézi motorických nervů, dominující je částečný motorický blok vedení.

Progresivní asymetrická distální slabost se rozvíjí pozvolna či schodovitě během několika let, vzácně může být začátek i náhlý. Nejčastějšími úvodními symptomy jsou oslabení stisku ruky, přepadávání ruky v zápěstí a nohy v talokrurálním kloubu. Slabost může postihovat i m. biceps brachii a m. deltoideus. Často jsou přítomny fascikulace a krampy, občas i myokymie, senzitivní symptomy chybí či jsou mírné. Z nervů jsou nejčastěji postiženy n. radialis, n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus a n. musculocutaneus. Typická je relativní absence atrofií i přes výraznou slabost (svalový test < 4). Reflexy jsou asymetricky sníženy, často i na asymptomatických končetinách. Příležitostně mohou být reflexy živé, ale vždy chybí spastické pyramidové příznaky.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Elektrofyziologické nálezy. Patognomickým nálezem je dobře lokalizovaný, segmentální, perzistující částečný blok vedení motorických vláken nervu mimo místa obvyklé komprese („partial motor conduction block“ – PMCB). Někdy jsou přítomné bloky i na asymptomatických končetinách. Amplituda CMAP při distální stimulaci je obvykle normální i z paretického svalu. Kromě bloků vedení jsou přítomny i 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 rychlosti motorického a senzitivního vedení, časová disperze) se vyskytují výjimečně. Senzitivní neurogram je normální, a to i z nervů, postižených PMCB. Chybí známky disperzní axonopatie, fo-

kálně se v oblasti nervu postiženém primárně blokem často rozvíjí nejprve akutní, posléze chronická axonopatie, vedoucí také k poklesu amplitudy CMAP.

Vysoké titry protilátek proti GM1 a jiným gangliosidům se nacházejí u 22–84 % nemocných s MMN. Některá séra reagují i proti GA1 či GM2 gangliosidům. Přítomnost vysokých titrů protilátek proti GM1 není však pro diagnózu zásadní ani nepredikuje odpověď na léčbu.

Z dalších laboratorních nálezů je užitečné stanovení bílkoviny v likvoru, která je normální či lehce zvýšená (do 1 g/l). Na magnetické rezonanci lze prokázat hypertrofické úseky nervu, biopsie ukazuje výraznou nezářetlivou demyelinizaci motorických a lehkou demyelinizaci senzitivních vláken. Na rozdíl od chronické zánětlivé demyelinizační neuropatie (CIDP) biopsie n. suralis neprokazuje známky zánětlivého mononukleárního infiltrátu či endoneurálního a subperineurálního edému.

Diferenciální diagnóza progredující fokální chabé asymetrické parézy končetin bez poruchy citlivosti jako dominantního klinického příznaku MMN obsahuje zejména uvedené klinické jednotky:

- onemocnění motorického neuronu (amyotrofická laterální skleróza, progresivní muskulární atrofie, fokální formy)
- spondylogenní cervikální myelopatii či radikulopatii
- izolované léze motorických nervů
- neuropatie demyelinizační či axonální (otrava olovem, porfyrie)
- některé myopatie (facioskapulární dystrofie, myozitida s inkluzními tělísky).

Na základě klinického obrazu nelze uvedené jednotky spolehlivě diferencovat. EMG vyšetření zúží diferenciální diagnostiku na skupinu multifokálních převážně motorických demyelinizačních neuropatií, zejména MMN a CIDP.

I když typické případy CIDP a MMN mají řadu odlišných znaků, je popsána řada případů fokálních a multifokálních forem, které reagovaly na imunomodulační léčbu (kortikoidy, azathioprin, plazmaferézu). Otázka, zda MMN a CIDP reprezentují dvě zcela odlišná onemocnění, či zda jde o dvě formy plynulého spektra autoimunitních demyelinizačních neuropatií, postihujících převážně myelin motorických nervů, které se dále rozroste o další jednotky či formy, zůstává zatím nedořešená.

Průběh a prognóza

Průběh je chronický a trvání nemoci v době stanovení diagnózy se pohybuje od několika měsíců až po několik desetiletí, průměrně asi 7 let. Většina nemocných není postižena těžce a může pokračovat v práci.

Léčba

Prednison a plazmaferéza, dva standardní postupy používané u CIDP, vedly zcela výjimečně ke stabilizaci či zlepšení (pozitivní odpověď byla zaznamenána u 1–2 % léčebných kúr). Obdobně neúspěšná byla léčba azathioprinem. Jediný spolehlivý efekt ze všech standardních imunosupresiv prokázal **cyklofosfamid**, který vedl ke stabilizaci či zlepšení u 72 % z referovaných 29 případů. Doporučuje se úvodní intravenózní dávka 3 g/m² během 8 dnů, sledovaná perorální dávkou 2 mg/kg/den za měsíc po i. v. aplikaci. V současné době je však lékem volby

u MMN vysokodávkovaný **intravenózní lidský imunoglobulin**, který byl účinný u 95 % léčených případů. Léčba je tak účinná, že její neúspěch musí vést k přehodnocení diagnózy MMN. Obvyklá dávka je 2 g/kg, aplikovaná během 2–5 dnů. Efekt se dostaví během několika dnů, někdy dokonce i hodin, trvá několik týdnů i měsíců. Nemocní se obvykle nestávají rezistentní na léčbu i při opakovaném podání během i několika let.

2.1.3 Další neuropatie se specifickými antineuronálními protilátkami

2.1.3.1 Neuropatie s autoprotilátkami IgM proti myelin-asociovanému glykoproteinu (MAG)

Klinicky jde o převážně senzitivní distální symetrickou polyneuropatii s pozvolnou chronickou progresí. Elektrofyziologicky jde o demyelinizační neuropatii s podílem axonopatie. Anti-MAG autoprotilátky jsou přítomny u 1/2 nemocných s IgM gamapatií. Nejúčinnější je léčba cyklofosfamidem a terapeutickou plazmaferézou.

2.1.3.2 GALOP syndrom

Jde o kombinaci poruchy chůze (Gait disorder), autoprotilátek a polyneuropatie s pozdním začátkem (late-age Onset Polyneuropathy). Polyneuropatie je převážně senzitivní s ataxií vedoucí k poruše chůze. Jsou přítomny IgM autoprotilátky reagující s antigenem centrálního myelinu podobného MAG. Léčbou volby je cyklofosfamid.

2.1.3.3 POEMS syndrom

Polyneuropatie se kombinuje se zvětšením jater, sleziny či mizních uzlin (organomegaly), endokrinopatií či edémy, M-proteinem v séru (obvykle IgG či IgA) a kožními změnami (skin).

Polyneuropatie je motoricko-senzitivní, distální, symetrická, progredující 1–2 roky, elektrofyziologicky jsou známky multifokální demyelinizace i ztráty axonů. Bílkovina v likvoru je zvýšená. Edémy jsou často výrazné, z endokrinologických abnormalit bývá diabetes mellitus, hypotyreóza, gynekomastie, amenorea a impotence. Mezi kožní změny patří hrubá suchá pigmentovaná kůže, hyperpigmentace, hypertrichóza a angiomatózní léze. Onemocnění bývá asociováno s myelomem, Castlemanovou chorobou či extramedulárním plazmocytomem. V séru se kromě M-proteinu nachází vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který vysvětluje organomegalii, edémy a kožní změny.

2.1.3.4 Neuropatie s autoprotilátkami proti sulfatidům

Jde o senzitivně-motorickou distální symetrickou pozvolnou progredující polyneuropatii s IgM autoprotilátkami proti sulfatidům. V případě přítomnosti M-proteinu v séru jsou elektrofyziologické známky demyelinizace, zatímco bez M-proteinu jde o axonální převážně senzitivní polyneuropatii. Léčbou volby je cyklofosfamid a IVIG.

2.1.3.5 Neuropatie s autoprotilátkami proti GalNAc-GD1a

Převážně senzitivní polyneuropatie povážená mírnou distální někdy asymetrickou slabostí a elektrofyziologickými známkami multifokální demyelinizace. V séru jsou přítomny

protilátky s vazbou na GalNAc-GD1a a GM2 gangliosidy. Reaguje na léčbu IVIG.

2.2 Chronické zánětlivé axonální neuropatie

Vyskytují se v rámci systémových vaskulitid a zánětlivých onemocnění pojiva. Postihují obvykle jedince nad 50 let věku a 2× častěji muže. Anatomicky jde nejčastěji o obraz mononeuropatia multiplex (MM) či splyvavé (konfluentní) MM, méně často distální symetrické polyneuropatie či plexopatie (častěji lumbosakrální). Neuropatie může být součástí systémové nekrotizující vaskulitidy, nejčastěji polyarteritis nodosa, Churgova-Straussova syndromu, Wegenerovy granulomatózy, či vaskulitidy asociované se zánětlivým onemocněním pojiva (nejčastěji v rámci revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematosus, Sjögrenova syndromu a sklerodermie). Méně často může jít o temporální arteritidu a hypersenzitivní vaskulitidu. Vaskulitida může postihovat i izolovaně PNS – monosystémová vaskulitida PNS.

Hlavními patogenetickými mechanismy vedoucími k poškození cévní stěny u vaskulitických neuropatií je depozice imunokomplexů v cévní stěně a T-lymfocyty zprostředkovaná cytotoxická reakce. Okluze vasa nervorum na úrovni epineurálních arteriol vede k ischemii nervu a axonální degeneraci.

Diagnosticky je vhodné stanovení autoprotilátek. Základním screeningovým vyšetřením při podezření na vaskulitickou neuropatii zejména v rámci zánětlivého onemocnění pojiva je stanovení revmatoidního faktoru (pozitivní u revmatoidní artritidy a jiných systémových onemocnění), antinukleárního faktoru (ANA – pozitivní zejména u lupus erythematosus a dalších kolagenóz), protilátek proti extrahovatelným nukleárním antigenům (anti-ENA – nutno dále upřesnit typ autoprotilátky), protilátek proti desoxyribonukleoproteinu (anti-DPN – zejména lupus, Sjögrenův syndrom), protilátek proti jednovláknové (anti-ssDNA) a dvouvláknové DNA (anti-dsDNA – lupus a další kolagenózy) a anti-Ro (SS/A) a anti-La (SS/B) (pozitivní zejména u Sjögrenova syndromu). Auto-protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA) bývají poziti-

vní u systémových vaskulitid (Wegenerova granulomatóza, Churg-Strauss), ale i u kolagenóz.

Elektrodiagnosticky je přítomen obraz axonálního poškození, přičemž existují přechody od jasně asymetrického multifokálního poškození několika nervů přes splývající lehce asymetrické poškození až po difúzní symetrickou distální polyneuropatii. Akutní ischemická léze nervu se může přechodně elektrofyziologicky manifestovat blokem motorického vedení imitujícím demyelinizační blok.

Zejména u monosystémové nervové vaskulitidy je nutný histologický průkaz pomocí biopsie kožního senzitivního nervu a svalu (vhodná biopsie n. peroneus superficialis a přilehlého m. peroneus brevis), kde se typicky nalézá v cévní stěně zánětlivý celulární infiltrát složený z T-lymfocytů a makrofágů spolu s vaskulárními depozity imunoglobulinů a komplementu a nekrozou.

Většina jednotek reaguje příznivě na kortikoidy či cyklofosfamid a dochází současně k ústupu neuropatie.

K neuropatiím s pravděpodobnou dysimunitní etiopatogenezi patří i paraneoplastická subakutní senzitivní neuronopatie s protilátkami ANNA I (anti-Hu) asociovaná nejčastěji s malobuněčným karcinomem plic. K dalším vzácným chronickým axonálním neuropatiím s průkazem specifických antineuronálních protilátek patří senzitivní neuropatie s protilátkami třídy IgM proti GD1b a proti těžkému řetězci neurofilament.

Závěr

Zánětlivé neuropatie jsou velice zajímavou skupinou onemocnění periferního nervového systému. Vzhledem k převažujícímu poškození myelinu jsou zánětlivé neuropatie diagnostikovatelné pomocí běžné dostupných elektrofyziologických metod a v blízké době bude k dispozici i rutinní testování přítomnosti antineuronálních autoprotilátek. Díky narůstajícím poznatkům jde o skupinu neuropatií, která se nejrychleji rozrůstá a člení. Z praktického hlediska je nejvýznamnější fakt, že většina jednotek této skupiny je potenciálně léčitelná.

Práce byla vytvořena s podporou grantu

IGA MZČR NF 6348-3

Literatura

- Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27 (Suppl.): S21-S24.
- Austin JK. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment with five years observation on a placebo controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain* 1958; 81: 157-192.
- Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome and variants. In: American Academy of Neurology (ed). 2000 Syllabi-on-CD-ROM. Northfield: Marathon Multimedia, 2000 ed.
- Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956; 255: 57-65.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Efficacy of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: role of replacement fluids. *Annals of Neurology* 1987; 22: 753-761.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barre syndrome. *Annals of Neurology* 1997; 41: 298-306.
- Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1996; 39: 17-28.
- Guillain-Barre Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096-1104.
- Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculonevrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bulletin de Societe des Medicines Hopitals de Paris* 1916; 40: 1462.

- Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, Asbury AK, Blaser MJ, McKhann GM. Guillain-Barre syndrome in northern China: Relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995; 118: 597-605.
- Hoesterman E. On recurring polyneuritis. *Dtsche Z Nervenheilkd* 1914; 51: 116-123.
- Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculations: a reversible motor neuron syndrome. *Neurology* 1986; 36: 1260-63.
- Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993; 43: 1911-1917.
- Landry O. Memoire sur la paralysie du sentiment d'activite musculaire. *Gaz Hopitaux Civils Militaires* 1855; 28: 269-271.
- Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982; 35: 958-64.
- McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Acute motor axonal neuropathy: A frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993; 33: 333-342.
- Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988; 24: 73-8.
- Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *The Lancet* 1997; 349: 225-230.
- Roussy G, Cornil L. Progressive hypertrophic non-familial neuritis in adults. *Ann Med* 1919; 6: 206-305.
- Van der Meché, F. G. A., P. I. M. Schmitz, and Dutch Guillain-Barre Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 1123-1129.