

Pokroky v léčbě autoimunitních neuropatií

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA

Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a PKN, Pardubice

Neurologická klinika FN Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty UK, Praha

Autoimunitní neuropatie vznikají na podkladě imunitní reakce vůči vlastní tkáni. Může se jednat o myelinovou pochvu, vlastní axon či cévní zásobení nervu – vaskulitis. Pouze u některých neuropatií je známá protilátka (např. GQ1b u syndromu Miller-Fisherova) a u jiných se autoprotilátky předpokládají či se uvažuje také o jiném mechanismu autoimunitní reakce. Akutní polyradikuloneuritidu je nutno razantně léčit ihned po pečlivém stanovení diagnózy. Používá se plazmaferéza a intravenózně podané imunoglobuliny. Kortikoidy jsou kontraindikovány. U chronické zánětlivé polyneuropatie se terapie zahajuje indukční léčbou – intravenózní podání plné dávky imunoglobulinů, intravenózní aplikací kortikoidů či perorální léčbou kortikoidy s dosažením účinné dávky 1–2 mg prednisonu na kilogram hmotnosti. V poměrně řídkých případech se využije plazmaferéza či adsorpce plazmy a naopak častěji se aplikují imunoglobuliny subkutánně. Pro udržovací léčbu se používají kortikoidy, imunoglobuliny subkutánně či intravenózně a kombinace imunosupresiv, které šetří dávky obou skupin léků. U forem neuropatie s protilátkami třídy IgG4 se používá monoklonální protilátka rituximab. V léčbě multifokální motorické neuropatie se daleko nejčastěji používají imunoglobuliny (intravenózně či subkutánně) a přes výrazné nežádoucí vedlejší účinky jen krátce cyklofosfamid.

Klíčová slova: autoprotilátky, polyradikuloneuritida, imunoglobuliny, plazmaferéza, kortikoidy.

Progress in therapy of autoimmune neuropathies

Autoimmune neuropathies develop on the ground of immune reaction against own tissue. The tissue can be myelin sheath, proper axon or vascular supply – vasculitis. In only few neuropathies the antibody is known (e.g. GQ1b in Miller-Fisher syndrome) and in other neuropathies the autoantibodies are suspected or some other autoimmune reaction is considered. Corticosteroids are contraindicated. In chronic inflammatory polyneuropathy the treatment begins with induction therapy – intravenous application of immunoglobulins or oral medication with corticosteroids with the target dose of 1–2 mg per kilogram of body mass. In rare cases plasma exchange or immune adsorption are used. More frequently subcutaneous application of immunoglobulins comes to use. For chronic medication corticosteroids, immunoglobulins (intravenous or subcutaneous) and combined with immunosuppressives, because of corticoid – or immunoglobulin-sparing effects. In variants with IgG4 class antibodies a monoclonal antibody rituximab is effectively used. In the treatment of multifocal motor neuropathy are immunoglobulins (intravenous or subcutaneous) most frequently in use. Looking to substantial adverse reaction is cyclophosphamid used only for a short period.

Key words: autoantibodies, polyradiculoneuritis, immunoglobulins, plasma Exchange, corticosteroids.

Úvod

Autoimunitní neuropatie jsou závažná neurologická onemocnění postihující periferní nervový systém. Vznikají na podkladě imunitní reakce vůči vlastní tkáni, zejména proti myelinové pochvě, axonu či cévnímu zásobení nervu. Podle průběhu se rozlišuje akutní forma, tzv. Guillainův-Barrého syndrom (GBS), který má řa-

du podskupin (akutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuritida – AIDP, akutní motorická axonální neuropatie – AMAN), akutní motorická a senzitivní axonální neuropatie – AMSAN aj. K chronickým autoimunitním neuropatiím řadíme chronickou idiopatickou demyelinizační polyneuropatii (CIDP), k níž patří rovněž značné množství různých forem (např. multifokální zís-

kaná motorická i senzitivní forma – MADSAM) a dále multifokální motorická neuropatie s kondukčními bloky (MMN).

Guillainův a Barrého syndrom

Guillainův a Barrého syndrom (GBS) je autoimunitní zánětlivé postižení periferních nervů, kořenů, spinálních ganglií. Asi v 70 %



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., edvard.ehler@nempk.cz

Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a PKN, Kyjeveská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(3): 201–205

Článek přijat redakcí: 2. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 14. 1. 2021

předchází rozvoj akutní polyradikuloneuritidy imunitní podnět – infekce horních dýchacích cest, průjemové onemocnění, ale také operace, trauma, vakcinace. Klinicky se typické formy projevují téměř symetrickou parézou, a to nejprve DK a pak se parézy šíří ascendentně na HK, trup, šíjové svalstvo, mimické a polykací svaly, bránici. Poruchy cití bývají výrazněji vyjádřeny zejména v iniciální fázi. Vyskytují se však autonomní poruchy – tachykardie, hypertenze, průjmy, zácpa, poruchy potence (Willison et al., 2016). V Evropě je nejčastější demyelinizační forma – akutní zánětlivá polyradikuloneuritida, u které je zánětlivým procesem nejprve postižena myelinová pochva. Méně časté (15–20 %) jsou u nás axonální formy – AMAN (akutní motorická axonální neuropatie) a AMSAN (akutní motorická a senzitivní axonální neuropatie), u kterých je nejprve postižena axonální membrána v oblasti Ranvierova zářezu. Mezi varianty GBS se řadí Miller-Fisherův syndrom (okulomotorické příznaky, areflexie, ataxie) a rovněž akutní ataktická neuropatie, faryngo-cerviko-brachiální formy, diplegie facialis a další. V patogeneze GBS se uplatňuje jak celulární infiltrace nervových struktur, tvorba protilátek s účastí komplementu na zánětlivé reakci, tak rovněž molekulární mimikry (Amato et Russel, 2008).

Terapie GBS musí být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy (Uncini et Kuwabara, 2018). K akutní imunoterapii jsou indikováni nemocní se stupněm 3 škály – pacient ujde s oporou méně než 5 metrů. Imunoterapie je rovněž podána nemocným, kteří mají stupeň 2 (chodí sami s oporou) a mají stále progresi postižení. Převažuje podání imunoglobulinů intravenózně (IVIG), a to v dávce 2 g/kg. V krátkém cyklu 2 dnů se každý den podá 1 g/kg. Výhodnější se zdá být podání celé dávky rozdělené na 5 dnů – tedy 0,4 g/kg. Rychlost podání nemá přesáhnout 200 ml/hodinu. Imunoglobuliny působí několikařím mechanismem – bloádou Fc receptorů v makrofágovém systému, podpoří supresorickou funkci T lymfocytů, zasáhnou do vazby imunitních komplexů, vedou ke snížení aktivity komplementu, inhibice syntézy a působení cytokinů, neutralizace superantigenů a patogenů (Dalakas, 2014).

Dalším typem imunoterapie je plazmaferéza. Jedna léčebná výměnná plazmaferéza odstraní 3–5 litrů plazmy a odstraní 45 % imu-

noglobulinů. Odstraní autoprotilátky, imunokomplexy, cytokiny a současně podpoří supresorickou funkci T-lymfocytů. Celkem se indikuje 4–6 procedur, většinou obden. Po 5 procedurách se odstraní 90 % IgG. Odstraněná plazma se nahrazuje roztokem albuminu a fyziologickým roztokem. U lehkých případů GBS (stupeň 2, chodící, ale s progresí) postačí pouze 2 procedury plazmaferézy a u těžkých případů mají statisticky stejný efekt 4 procedury jako 6 procedur. Na podkladě několik srovnávacích klinických studií má plazmaferéza stejný efekt jako intravenózní podání plné dávky imunoglobulinů. Výhodnou alternativou plazmaferézy je imunoabsorpce, která odstraní jen určitou frakci imunoglobulinů a která je šetrnější vůči nemocnému. Imunoabsorpce je finančně i přístrojově náročnou metodou, a proto je její použití doporučeno u nemocných s GBS, u kterých se předpokládá zvýšený výskyt infekčních komplikací (Piřha, 2018).

Asi u 40–50 % je odpověď na akutní imunoterapii nedostatečná – nedojde ke zlepšení klinického stavu o 1 bod na škále (GBS disability scale) po 4 týdnech po léčbě. V případě progresu postižení či malého nebo žádného efektu první dávky – plazmaferézy či imunoglobulinů – tak by se mělo 7–10 dnů počkat na případnou (opožděnou) terapeutickou reakci se zlepšením nálezu. Pokud se pak kliník rozhodne k další kúře, měla by být stejná jako ta původní – tedy po plazmaferéze zase plazmaferéza a po IVIGu zase IVIG. Rozhodně by se však neměla aplikovat plazmaferéza po kúře IVIG. Po kúře IVIG stoupají sérové hladiny imunoglobulinů až pětinašobně. Během 3 dnů pak imunoglobuliny klesnou na polovinu a k normálním hodnotám se vrací až za 3–4 týdny (Sheikh, 2020).

Poměrně často se vyskytuje zhoršení klinického nálezu po 7 a více dnech po ukončení kúry imunoterapie. Pokud zhoršení trvá 7 a více dnů, pak se doporučuje podání další kúry. Jedná se o zhoršení v souvislosti s terapií (TRF – treatment related fluctuation).

U GBS je kontraindikováno podání kortikoidů, a to samostatně i ve spojení s jinou imunosupresivní léčbou. Vede často ke klinickému zhoršení (Hughes et al., 2016).

U akutní polyradikuloneuritidy byla zkoušena celá řada imunitně aktivních léků – interferony a imunosupresiva – ale u žádného

z těchto léků nebyl prokázán efekt na klinický průběh GBS. V klinických studiích byl prokázán příznivý efekt eculizumabu (humanizované protilátky proti komponentě C5 komplementu), a to buď samostatně, či jako add-on terapie u nemocných léčených IVIG (Yamaguchi et al., 2016). U IVIG a eculizumabu byla léčba bezpečná a více nemocných bylo schopno v 6 měsících běžet, než v placebové větvi. V USA probíhá studie (fáze 3) s jinou humanizovanou monoklonální protilátkou proti C1q složce komplementu. Předpokladem pro léčebný efekt je určitá ochrana IgG proti katabolickému působení a antagonistický efekt proti receptoru C1q zkracuje poločas cirkulujících antineurálních protilátek, a tím snižuje poškození periferních nervů (Sheikh, 2020).

Pro snížení neuropatických i svalových bolestí se používají účinná analgetika a jejich kombinace (gabapentin, paracetamol, opioidy). V akutní fázi GBS vede polohování končetin i šetrná rehabilitace k úlevě bolestí.

Základem úspěšné terapie nemocných s GBS je kvalitní lékařská a ošetrovatelská péče na neurologické JIP. Nemocní se zhoršenou ventilací se musí pravidelně kontrolovat (spirometrie, saturace periferní krve kyslíkem) a při zhoršení je nutná intubace a napojení na ventilátor. U nemocných s GBS se nemá odkládat časně provedená tracheostomie. Porucha polykání je častým příznakem nemocných. Tito nemocní mají být testováni na dysfagii a má být konzultován logoped. Při delším trvání dysfagie a delším zavedení nazogastriční sondy je indikován PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie). Nutrice těchto nemocných je individuální a je stanovena nutričním odborníkem. Dále je nutná péče o mikci (permanентní katétr) i o stolici (časťto torpidní zácpa). Je nezbytné monitorovat a korigovat oběhové funkce – krevní tlak, EKG, arytmie. V rámci péče na JIP je nutná průběžná kontrola laboratorních hodnot, a to včetně acidobazické rovnováhy (Astrup) u ventilo- vaných nemocných (Wijdicks et Klein, 2017).

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP) je značně heterogenní skupinou chronických autoimunitních neuropatií. Projevuje se postižením periferních

nervů a kořenů, a to s průkazem demyelinizace i remyelinizace. Vyskytuje se s prevalencí 2–8/100 000 obyvatel, je častější u mužů, ve středním a vyšším věku. Vlastní imunitní pochody u CIPD nejsou dosud dostatečně objasněny. Nejčastější je klasická forma s distální a proximální slabostí končetin a poruchou čítí, která může mít remitující či chronicko-progredující průběh. Fáze s progredujícím rozvojem paréz přesahuje 2 měsíce (Kuwabara et al., 2019). Multifokální získaná motorická i senzitivní forma (MADSAM) je charakterizovaná bloky vedení ve střední části nervů a projevuje se asymetrickými parézami svalů a poruchami čítí. Další demyelinizační forma – distální senzitivní a motorická neuropatie (DADS) se manifestuje distálně lokalizovanými atrofiemi svalů a poruchami čítí, takže napodobuje distální axonální polyneuropatii. Mezi vzácnější formy patří čistě motorická forma, čistě senzitivní forma, postižení brachiální či lumbosakrální pleteně. Stanovení diagnózy CIPD je značně nesnadným úkolem. Nejméně u 20 % nemocných se stanovením diagnózy CIPD je diagnóza chybná a další nemocní s CIPD nejsou diagnostikováni. Pokud v souboru nemocných s CIPD stoupá podíl atypických forem či chybí terapeutická odpověď, je nutno znovu zvažovat správnost stanovené diagnózy (Shimizu, 2014).

CIPD je léčitelná neuropatie, která odpovídá na konvenční léčbu asi v 70 %. Problematiku terapie CIPD je možno rozdělit na indukční léčbu, udržovací léčbu, nežádoucí vedlejší účinky léčby a na ukončení terapie.

Indukční léčba

Po ukončení diagnostického procesu se zahájí indukční terapie, jejímž cílem je razantní potlačení imunitních zánětlivých pochodů a významná redukce klinických příznaků. Tři základní způsoby indukční léčby CIPD jsou kortikoidy, imunoglobuliny a plazmaferéza.

Akutní léčbu kortikoidy je možno začít podáním 3–5 gramů methylprednisolonu intravenózně v průběhu 3–5 dnů. Pak je nutno navázat perorální medikací. Podle Kuwabary by se jednalo o 100 mg prednisonu obden s pomalým snižováním dávky o 5–10 mg za měsíc. Léčba kortikoidy by měla trvat 20 měsíců. Pokud se kortikoidy nasazují perorálně, pak se v průběhu 5–8 týdnů pomalého zvyšování

dávky dosáhne 60 mg prednisonu denně. Po 2 měsících po podstatné úpravě klinického nálezu se začne podávat prednison obden (Hutton, 2010). Další redukce dávky je 5 mg týdně, až se dosáhne dávky 20 mg obden. Iničiální zlepšení klinického nálezu se objevuje v průměru po 2,9 měsících. Na léčebný efekt se doporučuje čekat 5 měsíců – tedy rychle neměnit a nepřecházet na IVIG či plazmaferézu (Dyck et al., 2018).

Podání imunoglobulinů intravenózně – IVIG – v indukční léčbě je v dávce 2 g/kg váhy, a to v průběhu 2 či 5 dnů. Pokud nedojde ke klinickému zlepšení, pak další podání imunoglobulinů v dávce 2 g/kg má následovat po 4 týdnech. Až pak se dávka snižuje a intervaly prodlužují. Pozitivně reaguje na léčbu IVIG až 88 % nemocných. IVIG je možno použít u všech forem, kromě forem s protilátkami třídy IgG4. Podání IVIG se preferuje u fokálních forem – MADSAM, čistě motorická forma, u dětí (Rabin et al., 2014).

Podání IVIG vede ke zlepšení v průběhu 6 týdnů u většiny nemocných a podání kortikoidů vede ke zlepšení až v průběhu měsíců. Adrichem a spol. (2020) ve studii hodnotili kombinovanou léčbu pomocí IVIG a IV methylprednisolonu. Remise je definována jako úprava v 18. týdnu léčby bez nutnosti další imunoterapie. Na rozdíl od terapie pouze IVIG či pouze kortikoidy dosáhlo remise 76 % léčených kombinací IVIG a kortikoidy v 18. týdnu a 59 % mělo remisi i v jednom roce. Soubor byl tvořen 20 pacienty (Bunschoten et al., 2019).

Podání imunoglobulinů subkutánně (SCIG) se stále více rozšiřuje. Léčebný efekt subkutánně aplikovaného imunoglobulinu je stejný jako IVIG. SCIG se podává každý týden, dávka je o 30 % vyšší než je dávka IVIG. V zemích se zavedenou subkutánní aplikací imunoglobulinů až 70 % nemocných preferuje tento způsob podání (Leger et al., 2016).

Remise navozená kortikoidy je delší. Po vysazení terapie se objeví deteriorace klinického nálezu po 4,5 měsících u léčených IVIG a po 14 měsících u léčených kortikoidy. Pouze u 11 % se navodí remise trvající déle než 5 let, a to nezávisle na typu léčby (Hartung a kol., 2020).

Avšak u mnoha nemocných chybí odpověď na indukční léčbu a na druhé straně mnozí nemocní pak zůstávají závislí na léčbě. Více

než 20 % nemocných má formu charakterizovanou protilátkami třídy IgG4 proti paranodálním bílkovinám (Bunschoten et al., 2019). Tito nemocní neodpovídají na klasickou imunomodulační léčbu (IVIG, kortikoidy, plazmaferéza), ale většina z nich příznivě reaguje na terapii rituximabem. Rozšiřuje se použití imunoadsorpce, která je ve srovnání s plazmaferézou šetrnější a účinnější.

Udržovací léčba

Po ukončení akutní léčby asi 85 % nemocných s CIPD, kteří vykazovali odpověď na indukční léčbu, vyžadují rovněž chronickou udržovací terapii. Někteří z nich po dobu 30 let (Bunschoten et al., 2019). Podstatnou otázkou je časový údaj, kdy má být zahájena chronická udržovací léčba. U nemocných léčených IVIG je nutno zahájit udržovací léčbu tehdy, kdy se objeví klinické zhoršení po dobré odpovědi na indukční léčbu. Není však známa dávka imunoglobulinu či frekvence podání – individuální přístup. Mnozí autoři doporučují podat dávku 0,4–1,2 g/kg každých 2–6 týdnů. Z osobních zkušeností je nejnižší efektivní dávka – tedy pacient udává zlepšení potíží s latentí několika dnů po podání – 0,3–0,4 g/kg, a to v intervalech 5–7 týdnů. Nemocný pak udává, že již pociťuje slabost a únavnost, kterou dovede dobře časově určit. Rovněž subkutánně podaný imunoglobulin je možno za spolupráce s nemocným poměrně přesně vytitrovat. Jedná se o subkutánní aplikaci každý týden a dávka je mezi 0,2 a 0,4 g/kg (studie PATH). Subkutánní podání imunoglobulinu má velké výhody proti IVIG. Není nutné mít venózní přístup, nejsou tak výrazné nežádoucí vedlejší účinky (není bolest hlavy, nejsou chřipkovité příznaky jako po i. v. aplikaci), není nutno daleko dojíždět do nemocnice (kteří mají vzdálené bydliště), u pacientů s nutností častých služebních cest a konečně – aplikace v domácím prostředí je velmi pohodlná (van Schaik et al., 2017). Jedná se však o podání každý týden a jsou časté lokální příznaky – hematom, edém, erytém.

Udržovací léčba kortikoidy může být ve formě vysokých intravenózních pulzů dexamethasonu či methylprednisolonu. Tato léčba je relativně bezpečná po 6 měsících. Perorální léčba kortikosteroidy je bezpečná po dobu 15 měsíců. Je však spojena s výraznými

nežádoucími účinky chronické kortikoterapie. Léčba kortikoidy – zejména pulzní léčba – zvyšuje pravděpodobnost navození remise. Tím je dán i veliký – a zatím nedoceněný – rozdíl proti IVIG, kdy imunoglobuliny pouze potlačí zánětlivou aktivitu, ale nezvyšují pravděpodobnost navození remise. Potvrzení tohoto faktu však vyžaduje ještě další dlouhodobý výzkum.

Výměnná plazmaferéza se v léčbě CIDP používá pro indukční léčbu. Jako chronická udržovací léčba je však nevýhodná, a to udržováním venózního přístupu, náročností technického zařízení i nároků na personál, a rovněž relativně krátkým léčebným efektem – zlepšení na dobu 7–14 dnů. V současné době se rozšiřuje možnost využití imunoabsorpce pro nemocné s CIDP. A tato léčba je podstatně méně zatěžující pro pacienta, má menší nežádoucí účinky a může podstatně zlepšit léčbu i celkovou prognózu nemocných s CIDP (Piřha, 2018).

Různé varianty CIDP mají rovněž různou odpověď na terapii. Fargeot a kol. (2020) provedli srovnání 45 nemocných s MADSAM s 35 nemocných se CIDP jiných typů. Dlouhodobá prognóza je horší u MADSAM. Je důležitá diagnóza MADSAM, u které je kondukční blok v intermediární části nervů. Tito nemocní mají jak horší odpověď na léčbu, tak i horší prognózu. Kortikoidy často vedou ke zhoršení. Při léčbě pomocí IVIG jsou výrazné problémy s ukončením léčby.

U nemocných s CIDP s protilátkami třídy IgG4 proti nodálním a paranodálními bílkovinám (neurofascin NF 155, contactin 1 – CTNT1, contactin-associated protein 1 – CASPR1, nodálním proteinům NF140 a NF186) je nízká či žádná léčebná odpověď na IVIG. Vysvětlení je dáno nízkou kapacitou vázat Fc receptory a neschopností aktivovat komplement. Přitom léčba kortikoidy či plazmaferézou může mít částečný efekt. Pacienti s CIDP, kteří mají tremor, senzitivní ataxii, jsou refrakterní na IVIG a mají prokázané protilátky IgG4, vykazují různý stupeň odpovědi na podání chimerické monoklonální protilátky rituximab (Bunschoten et al., 2019).

V chronické terapii se užívá celá řada léků, které mají určitý léčebný efekt a v kombinaci s kortikoidy či s IVIG může být snížena dávka kortikoidů či imunoglobulinů (kortikoidy/imunoglobuliny – šetřící léky). Jejich samostatné

podání však většinou nevykazuje žádný léčebný efekt.

Jedná se zejména o azathioprin, což je purinový analog a způsobuje inhibici proliferace B a T lymfocytů. Má však závažné nežádoucí vedlejší účinky – gastrointestinální (nauzea, zvracení, průjem), alergické reakce, hepatotoxicitu, poruchy krvetvorby. Užívá se v dávce 2–3 mg/kg a léčebný efekt je možno očekávat po 3 měsících.

Mycofenolát mofetil inhibuje inozin-monofosfát-dehydrogenázu, a tím omezuje proliferaci B a T lymfocytů. Závažnými vedlejšími účinky je průjem, leukopenie a zvýšené riziko infekce cytomegalovirem.

Cyklosporin A a tacrolimus jsou inhibitory calcineurinu. Jejich léčebný účinek spočívá v potlačení transkripce zánětlivých cytokinů. Mezi nežádoucí vedlejší účinky patří alergie, infekce i rozvoj malignit.

Etanercept je humánní protein tumor-nekrotizujícího faktoru. Bylo popsáno několik kazuistik nemocných s CIDP refrakterních na léčbu, u nichž měl etanercept léčebný efekt.

Rituximab se používá ve dvou indikacích. Jednak již celou řadu let u distální formy – DADS – s průkazem protilátek IgM, a to anti-MAG (myelin-associated-glykoprotein), což je autoimunitní neuropatie, která nepatří do CIDP. Léčebný efekt je pouze u části nemocných. Další indikací jsou nemocní s CIDP a s protilátkami třídy IgG4 (neurofascin155, CASPR1, CTCN1).

Alemtuzumab a natalizumab – monoklonální protilátky široce užívané v léčbě roztroušené sklerózy – je možno použít u nemocných s CIDP refrakterních na léčbu. Eculizumab – monoklonální protilátka proti C5 proteinu komplementu – se použila u dětí s léčebným efektem na snížení relapsů neuropatie (Mathis et al., 2016).

Nežádoucí vedlejší účinky léčby (kortikoidy) – osteoporóza, poruchy metabolismu glukózy, arteriální hypertenze, rozvoj katarakty, aseptická nekróza hlavičky stehenní kosti, hypokalemie, atrofie svalových vláken typu 2. Chronická léčba kortikoidy vyžaduje pravidelné kontroly laboratorních hodnot, denzitometrická vyšetření, sledovat glykemie a TK, oční kontroly a příslušnou terapii – antihypertenziva, blokátory protonové pumpy, kalcium, vitamin D.

Vysazení chronické udržovací léčby u CIDP je vždy problémem a vyžaduje individuál-

ní přístup. Léčba má trvat nejméně 2 roky. Klinický stav – polyneuropatie – má být již 1 rok stabilní. Imunosupresivní léčbu snižujeme velmi pomalu.

Multifokální motorická neuropatie s kondukčním blokem

Multifokální motorická neuropatie (MMM) je zřídka se vyskytující autoimunitní neuropatie s postižením výhradně motorických vláken. Klinicky se projevuje pomalu progredující motorickou lézí vázanou na inervační oblast jednotlivých nervů. Nejčastěji jsou postiženy nervy horních končetin – nejčastěji n. radialis, pak medianus, ulnaris, pak peroneus a musculocutaneus. Parézy a atrofie svalů začínají častěji akrálně a méně často proximálně. Atrofie bývají až později či v případě pozdního zahájení léčby či opožděného stanovení správné diagnózy. Často se kombinují s nepříjemnými fascikulacemi i myokymii, takže může vzniknout podezření na ALS. Prevalence se udává 1–2/100 000 obyvatel a častěji jsou postiženi muži (2).

Pro stanovení diagnózy je rozhodující EMG nález s nálezem jak postižení myelinu, tak v další fázi také axonu. Je charakterizován perzistujícím blokem vedení motorickými vlákny (pokles arey CMAP – tedy plochy pod negativní částí křivky sumačního svalového akčního potenciálu – o více než 50 %), a to mimo oblasti typických kompresí nervů či úživných syndromů. Při jehlové EMG se nalézají známky denervačního syndromu (fibrilace, pozitivní vlny, fascikulace, také myokymie), a to v kombinaci s neurogenními změnami MUP (Amato et Russel, 2008).

V patofyziologii MMN se předpokládá, že protilátky proti IgM GM1 se naváží do oblasti Ranvierových zářezů motorických nervů. Protilátky mohou ovlivnit Na⁺ a K⁺ kanály myelinizovaných vláken. Není však jednoznačně dokázáno, zda je nejprve postižena myelinová pochva a sekundárně axon, či se jedná o různé postižení různých vláken (některá s postižením myelinové pochvy a jiná primárně axonální).

V diferenciální diagnostice je důležité vyloučit ALS, jiné motorické neuropatie, některé formy CIDP (např. MADSAM, čistě motorickou formu).

Léčba MMN se podstatně liší od CIDP a dalších autoimunitních neuropatií. Chybí příznivý efekt plazmaferézy i kortikoidů a nemocní se naopak mohou po této léčbě dále zhoršit. Až 90 % nemocných reaguje příznivě na podání imunoglobulinu. Je doporučeno podat 2 g/kg imunoglobulinu intravenózně v průběhu 5 dnů. Efekt IVIG však trvá pouze několik týdnů a je nutno dávky opakovat. V těchto případech je nezbytné pokusit se o redukci dávky a rovněž o prodloužení intervalu mezi jednotlivým podáním. Většinou se jako dlouhodobá udržovací dávka udává

0,4 g/kg imunoglobulinu v intervalech 4–6 týdnů. Rovněž u nemocných s MMN je výhodné subkutánní podání imunoglobulinu, a to jednou týdně. Celkem se dávka proti intravenóznímu podání zvýší pouze o 30 %. Při subkutánním podání není nutno hledat a udržovat žilní vstup, je méně nežádoucích reakcí (bolesti hlavy, chřipkovité příznaky) a pro nemocného je podání imunoglobulinu v domácím prostředí výhodné (Léger et al., 2016; Štětkařová, 2015).

Pokud je léčba imunoglobuliny neúspěšná, pak přicházejí do úvahy imunosupresiva.

Z nich se používá cyklofosfamid intravenózně. Má sice poměrně dobrou klinickou odpověď, avšak má výrazné a časté nežádoucí vedlejší účinky (infekce, hemoragická cystitida, výskyt malignit). Proto je jeho podání vždy časově omezeno.

Imunoterapie nemocných s MMN je trvalá. Avšak z osobních zkušeností je nutno dodat, že menší část nemocných léčbu vysadí – někteří již nevidí podstatnější efekt po aplikaci imunoglobulinů a další mají vedlejší reakce, které jim pravidelné podání znepříjemní.

LITERATURA

1. Amato AA, Russell JA. Neuromuscular disorders. New York McGraw Hill, 2008.
2. Adrichem ME, Bus SR, Wieske L, Mohammed H, Verhamme C, Hadden R, van Schaik IN, Eftimov F. Combined intravenous immunoglobulin and methylprednisolone as induction treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (OPTIC protocol): a prospective pilot study. *Eur J Neurol* 2020; 27: 506–513. doi: 10.1111/ene.14096.
3. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol*. 2019; 18(8): 784–794. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30144-9. Epub 2019 May 7. PMID: 31076244.
4. Dalakas MC. Mechanistic effect of IVIG on neuroinflammatory disorders: conclusion based on clinicopathologic correlations. *J Clin Immunol* 2014; 34(Suppl. 1): S120–S126.
5. Dyck PHB, Tracy JA. History, diagnosis, and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93(6): 777–793.
6. Fargeot G, Maisonobe T, Psimaras D, Debs R, Lengler T, Adams D, Vandendries C, Labeyrie C, Viala K. Comparison of Lewis-Sumner syndrome with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients in a tertiary care center. *Eur J Neurol* 2020; 27: 522–532. doi:10.1111/ene.14101.
7. Hartung HP, Malick R, Bril V, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, Düm BL, Cornblath DR, Merkies ISJ, van Schaik IN. Patient-reported outcomes with subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: the PATH study. *Eur J Neurol* 2020; 27: 196–203.
8. Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD001446. doi: 10.1002/14651858.CD001446.pub5.
9. Hutton EJ, Lunn MPT. Treatment in inflammatory neuropathies. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6(2): 231–24.
10. Kuwabara S, Misawa S. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1190: 333–343. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7_21. PMID: 31760654.
11. Léger JM, Costa RG, Muntean C. Immunotherapy in peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics* 2016; 13(1): 96–100.
12. Mathis S, Vallat JM, Magy L. Novel immunotherapeutic strategies in chronic demyelinating polyneuropathy. *Immunotherapy* 2016; 8(2): 777–793.
13. Pištha J. Imunoadsorpcie v terapii neurologických onemocnění. *Neurol. praxi* 2018; 19(1): 37–40.
14. Rabin JM, Mutlu G, Stojkovic T, Maisonobe T, Lenglet T. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 899–904. doi:10.1136/jnnp-2013-306105.
15. Sheikh KA. Guillain-Barré syndrome. *Continuum* 2020; 26/5: 1184–1204.
16. Shimizu F, Sawai S, Sano Y, Beppu M, Misawa S. Severity and Patterns of Blood-Nerve Barrier Breakdown in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Correlations with Clinical Subtypes. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e104205. doi:10.1371/journal.pone.0104205.
17. Štětkařová I, a kol. Moderní farmakoterapie v neurologii. Praha Maxdorf Jessenius, 2015.
18. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: Where do we stand? *Clin Neurophysiol*. 2018; 129(12): 2586–2593. doi: 10.1016/j.clinph.2018.09.025. Epub 2018 Oct 28. PMID: 30419502.
19. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Düm BL, Cornblath DR, Merkies ISJ; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2018; 17(1): 35–46. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30378-2. Epub 2017 Nov 6.
20. Wijdicks FFM, Klein CJ. Guillain-Barré syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(3): 467–479. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.002>.
21. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388(10045): 717–727. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1.
22. Yamaguchi N, Misawa S, Sato Y, Nagashima K, Katayama K. A prospective multicenter randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of eculizumab in patients with Guillain-Barré syndrome (GBS). Protocol of Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS). *JMIR Res protoc* 2016; 5(4). doi: 10.5306/wjco.v6.i6.291 PMID: PMC5118582.