

# Chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Chronická zánětlivá (inflamatorní) demyelinizační polyneuropatie (CIDP) patří mezi chronické polyneuropatie dysimunitního (autoimunitního) původu. Patří mezi vzácná onemocnění: prevalence je uváděna v širokém rozmezí 0,8–8,9/100 000. Základním klinickým kritériem je progresse klinické symptomatiky po dobu delší než 2 měsíce. Motorické příznaky obvykle dominují nad senzitivními. Kromě typické formy CIDP, která tvoří asi 2/3 případů, patří do širokého klinického a diagnostického spektra i tzv. atypické formy, z nichž nejčastější je tzv. Lewisův-Sumnerův syndrom (asi 15 % případů) a senzitivní forma (asi 10 %). Diagnostika je založena na klinickém obraze a průběhu, elektrodiagnostických kritériích multifokální demyelinizační neuropatie a některých dalších laboratorních nálezech, zejména proteinocytologické disociaci v mozkomíšním moku, nálezu ztlustění spolu s enhancementem gadolinia zejména v oblasti kořenů či plexů v magnetické rezonanci a klinické zlepšení po imunomodulační léčbě. Lékem první volby v rámci indukční léčby v úvodu onemocnění jsou kortikosteroidy nebo intravenózní imunoglobuliny, léčbou 2. volby v případě neúčinnosti léčby 1. volby nebo netolerovatelných vedlejších účinků je výměnná léčebná plazmaferéza. Jako adjuvantní léčba jsou používány některé imunomodulační léky, zejména azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetil, cyklofosfamid a methotrexát.

**Klíčová slova:** chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie, diagnostická kritéria, diagnostika, léčba

## Chronic inflammatory demyelinating neuropathy

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a chronic dysimmune polyneuropathy. It belongs to rare diseases, as the prevalence is reported between 0.8–8.9/100 000. Progression of signs and symptoms beyond 2 months represents the key diagnostic criterion. Motor signs and symptoms usually prevails to sensory ones. Beside typical form of CIDP representing 2/3 of cases the wide clinical spectrum of CIDP comprises also atypical forms, the most frequent being s.c Lewis-Sumner syndrome (15% of cases) and a sensory form (10% of cases). Diagnostics of CIDP is based, in addition to clinical criteria and course, on electrodiagnostic criteria of multifocal demyelinating neuropathy and some other laboratory findings, especially hyperproteinorrachia, magnetic resonance finding of thickening and gadolinium enhancement of nerve roots and brachial and lumbar plexuses, and improvement after immunomodulating treatment. Corticosteroids and intravenous humane immunoglobulin are recommended treatment options of first order, followed by therapeutic plasma exchange in case of inefficacy or intolerance of first-order treatment. Immunomodulating drugs (especially cyclosporin, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide and methotrexate) are used as additive treatment.

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating neuropathy, diagnostics, therapy, diagnostic criteria

## Úvod a definice

**Chronická zánětlivá (inflamatorní) demyelinizační polyneuropatie** (CIDP) patří mezi chronické polyneuropatie dysimunitního (autoimunitního) původu; v některých případech se proto v názvu zaměřuje označení „inflamatorní“ termínem „imunitní“ („immune“). Do skupiny chronických dysimunitních demyelinizačních polyneuropatií patří dále multifokální motorická neuropatie (MMN).

## Historie a epidemiologie

Relabující forma byla popsána v r. 1890 Eichhorstem a v r. 1914 Hoestermannem (Hoestermann, 1914) a označena jako „rekurentní polyneuritis“. Pozitivní léčebná odezva na kortikosteroidy byla popsána Austinem v r. 1958 (Austin, 1958). Lewisův-Sumnerův syndrom byl popsán v r. 1982 (Lewis et al., 1982). Efekt intravenózního imunoglobulinu byl prokázán pomocí randomizované ICE studie v roce 2008 (Hughes et al., 2008).

Onemocnění postihuje všechny věkové skupiny. Průměrný věk je kolem 50 let, relabující forma postihuje častěji mladší jedince. Prevalence je uváděna v širokém rozmezí 0,8–8,9/100 000 a incidence nových případů je přibližně jeden případ/100 000/rok, muži jsou postiženi častěji (Neligan et al., 2014).

## Etiopatogeneze, patologie

Jde o získanou demyelinizační neuropatii, která je svým charakterem multifokální (na rozdíl od většiny hereditárních neuropatií), avšak na rozdíl od MMN, kde je multifokální charakter patrný i klinicky a má charakter mononeuropathia multiplex, jsou u CIDP léze natolik mnohočetné, že dochází ke splývání a překrývání jejich klinického efektu a obrazu difuzního postižení.

Patologicky 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. U klasické formy CIDP převažuje maximum postižení v distálních částech nervů a v oblasti kořenů, kde je hematoneurovová bariéra vrozeně anatomicky částečně insuficientní a tedy lze předpokládat podíl protilátkové imunity při vzniku postižení. U Lewisova-Sumnerova syndromu se naproti tomu předpokládá spíše podíl buněčné autoimunity.

## Klinický obraz

Základním klinickým kritériem je chronicky plynule nebo schodovitě progredující nebo recidivující symetrická proximální a distální svalová slabost a senzitivní dysfunkce na všech končetinách, progredující 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 svalové atrofie málo pokročilé. Hlavové ner-

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria CIDP (Joint Task Force, 2010)

| KLINICKÁ DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA   |
|--|
| <p><b>I. Vstupní kritéria</b></p> <p>A. Typická CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chronicky plynule, schodovitě progredující nebo recidivující symetrická proximální a distální svalová slabost a senzitivní dysfunkce na všech končetinách, rozvíjející se minimálně 2 měsíce; hlavové nervy mohou být postiženy, a</li> <li>■ Nevýbavné či snížené šlachové reflexy na všech končetinách</li> </ul> <p><b>B. Atypická CIDP</b></p> <p>Je přítomna jedna z následujících charakteristik, jinak vše jako ad A (šlachové reflexy mohou být normální na nepostižené končetině):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ převážně distální („distal acquired demyelinating sensory“ – DADS)</li> <li>■ asymetrická (multifocal acquired demyelinating sensory and motor – MADSAM, Lewisův-Sumnerův syndrom)</li> <li>■ fokální (např. postižení brachiálního nebo lumbosakrálního plexu, jednoho či více periferních nervů na jedné horní nebo dolní končetině)</li> <li>■ čistě motorická nebo</li> <li>■ čistě senzitivní</li> </ul>   |
| <p><b>II. Vylučující kritéria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ infekce <i>Borrelia burgdorferi</i> (Lymeská nemoc), difterie, expozice léku nebo toxinu, který může pravděpodobně způsobit neuropatii</li> <li>■ hereditární demyelinizační neuropatie</li> <li>■ výrazná porucha sfinkterů</li> <li>■ multifokální motorická neuropatie</li> <li>■ monoklonální gamapatie IgM s protilátkami proti myelin-asociovanému proteinu</li> <li>■ další příčiny demyelinizační neuropatie včetně syndromu POEMS, osteosklerotického myelomu, diabetické a nediabetické lumbosakrální radikuloplexopatie; lymfom PNS a amyloidóza mohou mít demyelinizační rysy</li> </ul>  |
| <p><b>ELEKTRODIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA</b></p> <p><b>I. Jistá CIDP:</b></p> <p>nejméně jeden z následujících znaků:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ nejméně 50% prodloužení distální motorické latence nad normální horní limit u dvou nervů (s výjimkou syndromu karpálního tunelu) nebo</li> <li>■ nejméně 30% redukce rychlosti motorického vedení pod normální limit u dvou nervů nebo</li> <li>■ nejméně 20% prodloužení latence F-vlny nad normální limit u dvou nervů (&gt;50%, pokud amplituda CMAP při distální stimulaci je &lt;80% dolního normálního limitu) nebo</li> <li>■ chybění F vln u dvou nervů, pokud tyto nervy mají amplitudu CMAP při distální stimulaci alespoň 20% dolního normálního limitu a nejméně jeden další znak demyelinizace* u alespoň jednoho dalšího nervu nebo</li> <li>■ parciální motorický kondukční blok: nejméně 50% redukce amplitudy CMAP při proximální stimulaci ve srovnání s distální stimulací, pokud amplituda distální CMAP je nejméně 20% dolního normálního limitu, u dvou nervů nebo u jednoho nervu + znaky demyelinizace u alespoň jednoho dalšího nervu* nebo</li> <li>■ abnormální časová disperze (&gt;30% vzestup trvání CMAP při proximální ve srovnání s distální stimulací nejméně u dvou nervů) nebo</li> <li>■ trvání CMAP při distální stimulaci (n. medianus <math>\geq 6,6</math> ms, n. ulnaris <math>\geq 6,7</math> ms, n. peroneus <math>\geq 7,6</math> ms, tibialis <math>\geq 8,8</math> ms) u nejméně 1 nervu + nejméně jeden demyelinizační znak u minimálně jednoho dalšího nervu*</li> </ul> <p><b>II. Pravděpodobná CIDP</b></p> <p>Nejméně 30% redukce amplitudy CMAP při proximální ve srovnání s distální stimulací, s výjimkou n. tibialis, pokud amplituda distálního CMAP je nejméně 20% normálního dolního limitu, u dvou nervů nebo u jednoho + nejméně jeden znak demyelinizace u minimálně jednoho dalšího nervu*.</p> <p><b>III. Možná CIDP</b></p> <p>Jako u I., ale pouze u jednoho nervu.</p> <p>Tato kritéria se zjišťují vyšetřením n. medianus, n. ulnaris (stimulace pod loktem), n. peroneus (stimulace pod caput fibulae) a n. tibialis na jedné straně. Pokud nejsou kritéria plněna vyšetřením na jedné straně, jsou tetovány stejné nervy na opačné straně a/nebo jsou n. ulnaris a n. medianus stimulovány bilaterálně z Erbova bodu a z axily. Nejméně 50% pokles amplitudy mezi Erbovým bodem a zápěstím je vyžadován pro stanovení pravděpodobného kondukčního bloku a blok není posuzován u n. ulnaris přes loket. Teplota je udržována na min. 33°C na dlaní a 30°C na kotníku.</p> <p>* na jakémkoli nervu splněno jedno z kritérií A-G</p> |
| <p><b>PODPŮRNÁ KRITÉRIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hyperproteinorachie při počtu leukocytů v CSF &lt;10/mm<sup>3</sup> (doporučení úrovně A)</li> <li>■ Enhancement gadolinia a/nebo hypertrofie kaudy, lumbosakrálních či cervikálních kořenů, lumbosakrálního či brachiálního plexu v MR obraze (úroveň C);</li> <li>■ Abnormální senzitivní neurofyziologie alespoň jednoho nervu: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ amplituda SNAP normální z n. suralis a abnormální z n. medianus (s výjimkou syndromu karpálního tunelu) nebo n. radialis; nebo</li> <li>■ SCV &lt;80% dolního limitu normy (&lt;70% pokud je amplituda SNAP &lt; 80% dolního normálního limitu); nebo</li> <li>■ prodloužení latence SEP při absenci onemocnění CNS</li> </ul> </li> <li>■ Klinické zlepšení po imunomodulační léčbě (doporučení úrovně A)</li> <li>■ Nervová biopsie prokazující nesporné známky demyelinizace a/nebo remyelinizace pomocí elektronové mikroskopie nebo technikou „teased fibers“</li> </ul>   |
| <p><b>DIAGNOSTICKÉ KATEGORIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Jistá CIDP: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ klinická kritéria IA nebo B a II spolu s Elektrodiagnostickými kritérii I</li> <li>■ nebo Pravděpodobná CIDP + nejméně jedno podpůrné kritérium</li> <li>■ nebo Možná CIDP + nejméně dvě podpůrná kritéria</li> </ul> </li> <li>■ Pravděpodobná CIDP: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ klinická kritéria IA nebo B a II spolu s Elektrodiagnostickými kritérii II</li> <li>■ nebo Možná CIDP + nejméně jedno Podpůrné kritérium</li> </ul> </li> <li>■ Možná CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>■ klinická kritéria IA nebo B a II spolu s Elektrodiagnostickými kritérii III</li> </ul> </li> <li>■ CIDP (jistá, pravděpodobná, možná) asociovaná s konkomitujícími chorobami</li> </ul>  |

**Tab. 2.** Diferenciální diagnostika mezi MMN, MADSAM a CIDP

| Příznak  | MMN                   | MADSAM                      | CIDP                                |
|--|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Distribuce slabosti – symetrie                 | asymetrická           | asymetrická                 | symetrická                          |
| Distribuce slabosti – HKK>DKK                  | ano                   | ano                         | ne                                  |
| Výrazné senzitivní symptomy                    | ne                    | ano                         | ano                                 |
| Šlachové reflexy v distribuci oslabených svalů | normální nebo snížené | snížené                     | snížené až nevýbavné generalizovaně |
| Průběh nemoci                                  | pomalá progresse      | progresivní nebo relabující | progresivní nebo relabující         |
| Hyperproteinorachie >1g/                       | ne                    | vzácně                      | ano                                 |
| Anti-GM1 IgM                                   | ano (50%)             | vzácně                      | vzácně                              |
| Abnormální MR brachiálního plexu               | asymetricky           | asymetricky                 | symetricky                          |
| Efekt IVIG                                     | ano                   | ano                         | ano                                 |
| Efekt kortikosteroidů                          | ne                    | ano                         | ano                                 |
| Motorický kondukční blok                       | ano                   | ano                         | ano                                 |

MMN – multifokální motorická neuropatie; MADSAM – multifocal acquired demyelinating sensory and motor polyneuropathy; CIDP – chronic inflammatory acquired polyneuropathy

**Tab. 3.** Volba indukční léčby 1. volby u CIDP

|                         | IVIG | Kortikosteroidy |
|-------------------------|------|-----------------|
| Účinnost                | ++   | +               |
| Rychlost nástupu účinku | +    | +               |
| Délka remise            | +    | +               |
| Nežádoucí účinky        | +    | -               |
| Preference pacienta     | +    | +               |
| Cena                    | -    | +               |

vy, zejména n. VII, X a XII, jsou postiženy méně často než u Guillainova-Barréova syndromu.

**Senzitivní příznaky** zřídka vedou k významnému funkčnímu postižení. Maximum je obvykle na dolních končetinách akrálně, bývají postiženy všechny modality, **bolest** je přítomna u 1/5 případů. **Areflexie** je přítomna prakticky vždy. Příležitostně se nacházejí i **autonomní příznaky**, nejčastěji mikční obtíže či Hornerův syndrom. Vzácně se nachází edém papily či intenzivní tremor. Periferní nervy mohou být palpačně ztluštělé.

Kromě **typické formy CIDP**, která tvoří asi 2/3 případů, patří do širokého klinického a diagnostického spektra i tzv. **atypické formy**, z nichž nejčastější je tzv. Lewisův-Sumnerův syndrom (asi 15 % případů) a senzitivní forma (asi 10%) (tabulka 1).

**Asymetrická či multifokální CIDP** (syndrom Lewisův-Sumnerův, „multifocal acquired demyelinating sensory and motor polyneuropathy – MADSAM).

Klinicky se liší od klasické formy asymetrickým postižením, které postihuje více distální svaly a horní končetiny. Oproti MMN jsou přítomny elektrofyziologické i klinické známky periferní senzitivní léze.

Pro **typickou CIDP** svědčí:

- rychlejší progresse
- těžší disabilita
- disociace mezi abnormálním senzitivním neurogramem n. medianus a normálním

senzitivním neurogramem n. suralis (53 vs. 13 % abnormit)

- dobrá reakce na kortikosteroidy případně další imunomodulační léčbu
- častější klinická remise do 5 let (64 vs. 41 % – Kuwabara, 2014)
- demyelinizace je více vyjádřena v distálních segmentech nervů

Pro **MADSAM** svědčí:

- motorické postižení je klinicky asymetrické s převahou na HKK
- refrakternější vůči léčbě

**U senzitivní varianty CIDP** dominuje distální porucha citlivosti postihující obvykle všechny kvality, provázená bolestí a jen minimální slabostí. Obvykle špatně reaguje na imunomodulační léčbu. Vzácně jsou **čistě motorická forma** CIDP (nutné odlišit od MMN, onemocnění motorického neuronu, hereditárních motorických neuropatií) a **distální forma** CIDP (DADS), která distribucí postižení napodobuje většinu získaných polyneuropatií. Nejtěžší diferenciální diagnostika je u **fokálních forem** CIDP postihujících jednotlivé periferní nervy či plexus, kdy je nutné diferencovat další příčiny fokálních postižení.

## Diagnostika

Je založena na klinickém obraze a průběhu, elektrodiagnostických kritériích multifokální demyelinizační neuropatie a některých dalších laboratorních nálezech. Elektrodiagnostika získané demyelinizační neuropatie je založena na průkazu vícečetného zpomalení vedení, časové disperze a kondukčního bloku. Neexistuje však jednoznačná shoda v nastavení kvantitativních limitů pro jednotlivé abnormality i v důrazu na význam jednotlivých abnormalit, takže bylo dosud publikováno minimálně 16 elektrofyziologických

kritérií CIDP (Bromberg, 2011). V současné době jsou používána revidovaná diagnostická kritéria panelu expertů EFNS/ENS z roku 2010 (Joint Task Force, 2010), která jsou shrnuta v tabulce 1.

V mozkomíšním moku je pravidelně protei-nocytologická disociace. Zvýšení počtu buněk nad 10 elementů/μl je pouze v případě asociace s infekcí HIV či u Lymeské boreliózy. Magnetická rezonance (MR) prokazuje ztlustění spolu s enhancementem gadolinia zejména v oblasti kořenů či plexů. V 5 % případů jsou abnormality bílé hmoty CNS. Jen výjimečně lze použít k diagnostice nervovou biopsii prokazující nesporné známky demyelinizace a/nebo remyelinizace pomocí elektronové mikroskopie nebo technikou „teased fibers“. Kromě uvedených nálezů a průkazu léze senzitivních nervových vláken pomocí kondukčních studií nebo somatosenzitivních evokovaných potenciálů patří mezi podpurná diagnostická kritéria klinické zlepšení po imunomodulační léčbě (tabulka 1).

## Diferenciální diagnostika

- Multifokální motorická neuropatie (zejména oproti Lewisovu-Sumnerovu syndromu) (tabulka 2); obtížné je odlišení oproti velmi vzácně čistě motorické formě CIDP, pro kterou svědčí převaha postižení svalstva dolních končetin (u MMN pouze v 10%) a pletencového svalstva, zatímco pro MMN svědčí asymetrické postižení, anti-GM1 protilátky a proteiny v mozkomíšním moku <1 g/l. Absence odpovědi na léčbu kortikosteroidy, typická pro MMN, je obvykle přítomná i u motorické formy CIDP.
- Hereditární demyelinizační neuropatie: obvykle je přítomen obraz difúzní demyelinizace, charakterizovaným uniformním zpomalením zejména motorického vedení bez bloků a časové disperze; u některých hereditárních demyelinizačních neuropatií je však přítomen obraz multifokální demyelinizace (zejména u hereditární neuropatie s náchylností k tlakovým obrnám a formě vázané na chromozom X – CMT X).
- Jiné subakutní až chronické převážně demyelinizační polyneuropatie prokázané či předpokládané autoimunitní etiologie:
  - POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein – IgM nebo IgA – a Skin changes),
  - GALOP (Gait, Autoantibody – IgM v 80%, Late age Onset, Polyneuropathy),
  - polyneuropatie s protilátkami proti myelin asociovanému glykoproteinu (MAG) třídy IgM,

- polyneuropatie s protilátkami proti sulfatidům třídy IgM.
- Lymeská borelióza: kromě průkazu anti-boreliových protilátek a průkazu boreliové DNA metodou PCR v mozkomíšním moku je polyradikuloneuritida u Lymeské boreliózy často asymetrická, obvykle nespĺňuje elektrofyzilogická kritéria CIDP a leukocyty v mozkomíšním moku obvykle p̄esahují hodnotu 10/mm<sup>3</sup>.
- Další příčiny demyelinizační neuropatie včetně osteosklerotického myelomu, hematologických a nehematologických malignit včetně Waldenstromovy makroglobulinémie a Castlemanovy choroby, diabetické a nediatetické lumbosakrální radikoplexopatie. Lymfom PNS a amyloidóza mohou mít demyelinizační rysy.

Neligan et al. (Neligan et al., 2014) shrnuli příznaky, které svědčí proti diagnóze CIDP:

- pozvolna progredující neuropatie, kontinuální progres (u CIDP i v případě chronické progres nebyla plynulá)
- výrazné bolesti
- žádná nebo minimální porucha citlivosti
- komorbidita či známky systémového postižení (edémy, ztráta váhy, organomegalie, kožní pigmentace, gynekomastie)
- postižení hlavových nervů, edém papily
- výrazné svalové atrofie, zejména v počátku
- postižení respiračních svalů
- „head drop“
- slabost dominantní ruky (s elektrofyzilogickým obrazem postižení v medianové oblasti a ušetření oblasti n. ulnaris – tzv. „median/ulnar separation“ – typické pro CMT X)
- autonomní poruchy
- sfincterové poruchy
- chybění terapeutické odpovědi

**CIDP s akutním začátkem** (aCIDP). Přibližně 16% nemocných s CIDP má akutní rozvoj symptomů s vrcholem kolem 2 měsíců a průběh nemoci může imitovat Guillainův-Barrého syndrom (GBS). Dříve byly tyto případy také někdy označovány jako subakutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (SIDP), ale nejde o samostatnou jednotku, ale součást širokého klinického spektra CIDP. Naproti tomu přibližně 8–16% nemocných s GBS má 1 či více epizod zhoršení po předchozím zlepšení či stabilizaci po léčbě intravenózním lidským imunoglobulinem (IVIG) nebo léčebnou plazmaferézou (TPF) – tzv. „therapeutic related fluctuations“ – TRF. TRF u GBS se objeví maximálně 2x a vždy do 8 týdnů (Ruts et

al., 2010). Na aCIDP je nutné pomýšlet, pokud se zhoršení objeví za déle než 2 měsíce, 3x a více a postižení není těžkého stupně (zachovaná chůze, chybí postižení hlavových nervů).

CIDP je asociována s některými onemocněními nebo stavy, po jejichž přítomnosti je nutné v případě diagnózy CIDP aktivně pátrat:

- diabetes mellitus
- monoklonální gamopatie, obvykle typu IgG či IgA, méně často IgM (bez protilátek proti MAG)
- HIV infekce
- systémový lupus erythematosus nebo jiná zánětlivá onemocnění pojiva
- lymfom
- chronická aktivní hepatitida
- sarkoidóza
- onemocnění štítnice
- transplantace orgánů či kostní dřeně
- kolitida
- nefrotický syndrom

## Léčba

Od průkazu efektu kortikosteroidů v roce 1958 jsou kortikosteroidy lékem 1. volby u CIDP. Nicméně pro léčbu v úvodu onemocnění (tzv. **indukční léčbu**) existují v současnosti 3 léčebné postupy, jejichž efekt byl u CIDP prokázán a je považován za víceméně ekvivalentní: jde o kortikosteroidy, IVIG a TPF. Vzhledem k významnějším nežádoucím účinkům a větší přístrojové náročnosti TPF jsou podle současných doporučení lékem 1. volby kortikosteroidy nebo IVIG a TPF jsou považovány za léčbu 2. volby v případě neúčinnosti či výrazných nežádoucích účinků léčby 1. volby (Joint Task Force, 2010; Bednařík et al., 2010; Mehnidiratta et Hughes, 2012).

Vzhledem k výrazně vyšším nákladům léčby IVIG jsou kortikosteroidy i přes významně závažnější nežádoucí účinky stále obvyklým lékem 1. volby (tabulka 3). Obvykle se používal prednison (zhruba 1 mg/kg/den) nebo puls 3x1 g metylprednisolonu i. v. s přechodem na perorální léčbu a postupným snižováním dávky v závislosti na efektu. Ve studii srovnávající efekt perorálního metylprednisolonu a dexametasonu byl použit metylprednisolon v dávce 60 mg denně (van Schaik et al., 2010). Ve studii srovnávající efekt kortikosteroidů s IVIG byly použity měsíční pulzy metylprednisolonu v dávce 0,5 g/den 4 po sobě následující dny každý měsíc celkem 6x (Nobile-Orazio et al., 2012).

Efekt IVIG u CIDP jako léku 1. volby byl spolehlivě prokázán (Hughes et al., 2008; Leger et al., 2013) a studie porovnávající efekt IVIG a kortikosteroidů dokonce prokázala vyšší podíl pacientů reagujících pozitivně na IVIG ve srovnání

s kortikosteroidy (88 vs. 48%) (Nobile-Orazio et al., 2012), stejně jako je dokumentován rychlejší nástup účinku u IVIG (Eftimov et al., 2009; Latov et al., 2010). Naproti tomu remise navozená kortikosteroidy přetrvávala významně déle (Nobile-Orazio et al., 2012). S současné době převažuje shoda v použití IVIG jako léku 1. volby u CIDP formy s převažujícím motorickým postižením, která je obvykle kortikoid-rezistentní, a dále v případech, kdy je nutné dosáhnout rychlé remise, zejména v případech těžké disability. Výhodné je použití IVIG u aCIDP, kterou lze v akutním stadiu obvykle obtížně diferencovat od Guillainova-Barreova syndromu a IVIG je účinný u obou chorob. Rovněž u dětské formy CIDP jsou preferovány IVIG s cílem vyhnout se nepříjemným nežádoucím účinkům kortikosteroidů u dětí.

Není známo, jak postupovat u dosažení klinické remise a zda dlouhodobá udržovací léčba zabráni dalšímu relapsu onemocnění. Klinický průběh choroby je totiž velmi variabilní. U části nemocných je průběh monofázický a po dosažení klinické remise i případném vysazení léčby k relapsu choroby nedojde. U části nemocných dochází k opakovaným relapsům. U některých nemocných nastane relaps opakovaně po vysazení léčby či snížení pod určitou kritickou dávkou (zejména v případě léčby kortikosteroidy), takže tito nemocní vyžadují dlouhodobou udržovací léčbu. U části nemocných je průběh nepříznivý a dochází k nárůstu klinického deficitu v důsledku opakovaných relapsů či chronické progresie onemocnění.

K dlouhodobé udržovací léčbě se používají kortikosteroidy, a to v pokud možno nejnižší dávce s cílem minimalizovat četné nežádoucí účinky. U pacientů reagujících pozitivně na léčbu IVIG se používají různá schémata podávání, obvykle v redukované dávce a po omezenou dobu 3–6 měsíců s následným vyhodnocením efektu.

Kromě uvedených léčebných postupů je v léčbě CIDP používána řada dalších imunomodulačních léků, jejichž efekt však nebyl spolehlivě prokázán, nicméně je předpoklad, že mají minimálně aditivní efekt a umožňují snížit dávku kortikosteroidů. Patří k nim zejména cyklosporin, azathioprin, mykofenolát mofetil, metotrexát, cyklofosamid, monoklonální protilátky (alemtuzumab, etanercept), interferon alfa a beta1 a rituximab (Mahdi-Rogers et al., 2013).

## Literatura

- 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.

**2.** Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Amber Z, Pitha J, Veckovský J, Litzman J, Kořístek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 579–589.

**3.** Bromberg MB. Review of the evolution of chronic electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2011; 43: 780–794.

**4.** Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan RJ, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001797.

**5.** Hoestermann E. On recurring polyneuritis. *Dtsch Z Nervenheilkunde* 1914; 51: 116–123.

**6.** Hughes RAC, Donofrio P, Brill V, Dalakas MC, Deng Ch, Hanna K, Hartung H-P, Latov N, Merkies ISJ, van Doorn PA, on behalf of the ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 136–144.

**7.** Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological.

**8.** Kuwabara S, Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, Sekiguchi Y, Misawa S. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Nov 25. pii: jnnp-2014-308452.

**9.** Latov N, Deng C, Dalakas MC, Brill V, Donofrio B, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Merkies IS, van Doorn PA; IVIG-C

CIDP efficacy (ICE) Study Group. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010; 67: 802–807.

**10.** Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies IS; PRIMA study investigators. Efficacy and safety of Privigen(®) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18(2):130–140.

**11.** Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982; 35: 958–64.

**12.** Mahdi-Rogers M, van Doorn PA, Hughes RA. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 14;6:CD003280.

**13.** Mehndiratta MM, Hughes RA. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD003906.

**14.** Neligan A, Reilly MM, Lunn MP. CIDP: mimics and chameleons. *Pract Neurol* 2014; 14: 399–408.

**15.** Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Macchia R, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M; IMC Trial Group. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 493–502.

**16.** Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA, on behalf of the Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre´ syndrome. *Neurology* 2010;74: 1680–1686.

**17.** Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Periph Nerv Syst* 2010; 15:1–9.

**18.** van Schaik IN, Eftimov F, Van Doorn PA, et al. Pulsed high dose dexamethasone treatment versus standard prednisolone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): a double-blind randomised controlled clinical trial (PREDICT study). *Lancet Neurol* 2010; 9: 245–53.

Článek je převzatý z  
*Neurol. praxi* 2016; 17(1): 16–21

**prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.,**  
jbednar@fnbrno.cz  
Neurologická klinika LF MU a FN Brno,  
Jihlavská 20, 625 00 Brno

