

CIDP-like obraz ANCA-pozitívnej vaskulitídy PNS – kazuistika

Ladislav Gurčík, Matúš Ferenc, Jana Duchová, Peter Galik

Neurologické oddelenie, Nemocnica AGEL Levoča

Vaskulitická neuropatia predstavuje dôležitú klinickú jednotku v diferenciálnej diagnostike neuropatií periférnych nervov s asymetrickým vzorcom postihnutia a progresívnym priebehom. Ochorenie prebieha najčastejšie pod klinickým aj elektrofyziologickým obrazom senzomotorickej multifokálnej neuropatie, asymetrickej konfluentnej polyneuropatie alebo distálnej polyneuropatie. Podobný klinický obraz môže mať chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP). V práci predstavujeme kazuistiku pacientky s vyše dvojmesačnou anamnézou subfebrilit, progresujúcej slabosti, bolestivosti a parestézií horných a hlavne dolných končatín, u ktorej klinický, laboratórny a elektromyografický nález spĺňal kritériá pre diagnózu klinicky pravdepodobnej vaskulitickej neuropatie. Po nasadení kombinovanej terapie kortikosteroidom a cyklofosfamidom došlo k vymiznutiu subjektívnych ťažkostí, k pozvoľnej klinickej a laboratórnej remisii s pretrvávajúcim patologickým EMG nálezu.

Kľúčové slová: vaskulitická neuropatia, multifokálna neuropatia, systémová vaskulitída, izolovaná vaskulitída PNS

CIDP-like pattern ANCA-positive PNS vasculitis – case report

Vasculitic neuropathy is an important clinical unit in the differential diagnosis of peripheral neuropathies with an asymmetric pattern of disability in a progressive course. The disease most commonly occurs under both clinical and electrophysiological patterns of sensory and motor multifocal neuropathy, asymmetric confluent polyneuropathy or distal polyneuropathy. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) may have a similar clinical pattern. In the thesis we present a case report of a patient with more than two months' history of the subfebrility, progressive weakness, pain and tingling sensation of the upper and especially lower extremities, in which the clinical, laboratory and electromyographic findings met the criteria for the diagnosis of clinically probable vasculitic neuropathy. The use of combination corticosteroid and cyclophosphamide therapy led to a disappearance of subjective complaints and to a gradual clinical and laboratory remission with the persistence of pathological EMG findings.

Keywords: Vasculitic neuropathy, multifocal neuropathy, systemic vasculitis, nonsystemic vasculitic neuropathy

Neurologia 2020; 15 (3): 171-174

Úvod

V diferenciálnej diagnostike periférnych neuropatií patrí dôležitá úloha vaskulitickým neuropatiám. Postihnutie periférnych nervov môže byť iba jednou črtou systémovej vaskulitídy, ktorá postihuje aj kožu, pľúca, obličky alebo iné orgány. U menšieho percenta pacientov predstavuje vaskulitická neuropatia izolované postihnutie periférneho nervového systému bez iných orgánových prejavov. Vaskulitická neuropatia, ktorá je súčasťou mozaiky systémovej vaskulitídy, sa vo všeobecnosti diagnostikuje jednoduchšie a rýchlejšie v porovnaní s neuropatiou ako izolovaným alebo iniciálnym prejavom vaskulitídy⁽¹⁾. Hoci neuropatiu môže spôsobiť mnoho systémových vaskulitíd, najčastejšie sprevádza niektoré vaskulitídy malých, prípadne stredne veľkých ciev. Zvyčajne sem patria ochorenia asociované s protilátkami proti cytoplazme neutrofilov (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA), napríklad granulomatóza s polyangiitídou (GPA alebo Wegenerova granulomatóza), mikroskopická polyangiitída (MPA), eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (Churgov - Straussovej syndróm), polyarteritis nodosa (PAN) a zmiešaná kryoglobulinémia. V klinickom obraze vaskulitickej neuropatie bývajú prítomné celkové príznaky a príznaky periférnej neuropatie. Z celkových príznakov dominuje malátnosť, znížená výkonnosť, cefalea, nechutenstvo, únava, prolongované subfebrility, artralgie a myalgie. Periférna neuropatia sa prejavuje

neuropatickou bolesťou, paretickými príznakmi a poruchami citlivosti v distribúcii postihnutých nervov. Príznaky bývajú distribuované v troch základných vzorcoch – senzomotorickej multifokálnej neuropatie, konfluentnej asymetrickej polyneuropatie alebo distálnej symetrickej polyneuropatie⁽²⁾. V diagnostike ochorenia je dôležitá **anamnéza** s údajmi o celkových nešpecifických príznakoch, periférnej senzitivnej a motorickej symptomatológii s prevažne asymetrickou distribúciou. Nezastupiteľné miesto v diagnostickom procese vaskulitickej neuropatie zohráva laboratórna diagnostika. Pri ochorení možno pozorovať zrýchlenú sedimentáciu erytrocytov, niekedy leukocytózu, eleváciu antinukleárných protilátkových ANA titrov, eleváciu CRP, reumatoidného faktora, antineutrofilných cytoplazmatických protilátok pANCA alebo cANCA, komplementu, kryoglobulínov, HBsAG, HBc antigénov, β 2 mikroglobulínu, vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGF), či iných markerov^(3,4). Zlatým štandardom v diagnostike vaskulitickej neuropatie je **nervová a svalová biopsia**. Diagnóza **definitívnej vaskulitickej neuropatie** podľa PNS guideline group z r. 2017 vyžaduje v histopatologickom obraze prítomnosť zápalového infiltrátu v cievnej stene a súčasne známky jej poškodenia. Kritériá pre **pravdepodobnú vaskulitickú neuropatiu** zahŕňajú axonálne poškodenie periférnych nervov súčasne s perivaskulárnym infiltrátom a poškodením cievnej steny alebo axonálne poškodenie periférnych nervov

s perivaskulárnym infiltrátom sprevádzaným jedným z piatich histopatologických prediktorov vaskulitickej neuropatie (depozity komplementu, IgM alebo fibrinogénu; depozity hemosiderínu; asymetrická strata nervových vlákien; aktívna axonálna degenerácia; nekrotické a reparačné zmeny svalových vlákien pri svalovej biopsii). Pacienti môžu mať aj **diagnozu klinicky pravdepodobnej vaskulitickej neuropatie** bez histopatologického dôkazu v prípade klinicky zjavnej multifokálnej neuropatie podporenej EMG vyšetrením a laboratórnymi nálezmi^(3,4,5,6,7). Histologický dôkaz napriek tejto diagnostickej eventualite predstavuje dôležitý diferenciálno-diagnostický nástroj na potvrdenie diagnózy, vylúčenie inej etiológie a nasadenie adekvátnej terapie tejto liečiteľnej neuropatie. Vzhľadom na fakt, že ochorenie nepostihuje periférne nervy difúzne, ale prevažne v multifokálnom vzorci, nie všetky nervové biopsie sú diagnosticky priekazné. Významné je zistenie z posledných rokov, že histopatologické črty definitívnej vaskulitickej neuropatie vo vyššej miere spĺňajú systémové vaskulitídy v porovnaní s izolovanými vaskulitídami periférnych nervov, pri ktorých je histopatologický obraz navyše menej závažný⁽¹⁾. Nezastupiteľné miesto v diagnostike ochorenia zohráva **EMG vyšetrenie**. Pri vaskulitickej neuropatii je charakteristickým EMG nálezom obraz multifokálnej neuropatie s predominantným axonálnym poškodením. Predilekčne bývajú postihnuté nervy dolných končatín, konkrétne n. peroneus a n. suralis⁽⁶⁾. Na ozrejmienie štruktúrnych zmien v priebehu postihnutých periférnych nervov je vhodné v prípade možnosti **neurosonologické vyšetrenie**. Nathani a kolektív (2019) vykonali porovnávaciu štúdiu u pacientov s klinicky pravdepodobnou vaskulitickou neuropatiou za účelom korelovania klinických, laboratórných a elektrofyziologických parametrov s výsledkami bioptických nálezov. Medzi parametrami s vysokou prediktívnou hodnotou pre definitívnu alebo pravdepodobnú diagnózu vaskulitickej neuropatie boli klinická progresia s atakovitým priebehom, prítomnosť ANCA protilátok proti myeloperoxidáze (MPO) v sére a pozitivita reumatoidného faktora v sére. Nízka prediktívna hodnota bola naopak u pacientov s normálnym EMG nálezom alebo u pacientov s EMG nálezom primárne demyelinizačnej neuropatie⁽⁹⁾. Vzhľadom na fakt, že prognóza neliečenej vaskulitídy je nepriaznivá, je potrebný razantný postup od začiatku terapie. **Liečba** sa vo všeobecnosti delí na iniciálnu a udržiavaciu. V iniciálnej fáze je indikovaná kombinácia kortikosteroid + cyklofosfamid (parenterálne alebo perorálne) alebo pri miernom priebehu ochorenia kortikosteroid + metotrexát. Pri ťažkom priebehu sa odporúča v úvode parenterálny metylprednizolón 1 g denne počas 3–5 dní. U pacientov, ktorí majú závažný priebeh ochorenia a nereagujú na liečbu cyklofosfamidom, je liekom voľby rituximab, IVIg alebo plazmaferéza⁽¹⁰⁾. Pri dobrom efekte terapie – klinickom aj laboratórnem – možno indukčné dávky postupne redukovať a zmeniť na udržiavacie nízkodávkované prednizónom a azatioprínom. U pacientov s minimálne rok trvajúcou kontinuálnou remisiou pri udržiavacej liečbe je indikované postupné vysadenie liečby prednizónom. Po jeho vysadení sa môže po 6 mesiacoch pristúpiť k postupnému vysadzovaniu konkomitantnej imunosupresívnej medikácie.

Kazuistika

Prezentujeme kazuistiku 59-ročnej pacientky s vyše dvojmesačnou anamnézou pobolievania horných a dolných končatín s akcentom vľavo, pocitov svalovej slabosti, intermitentných

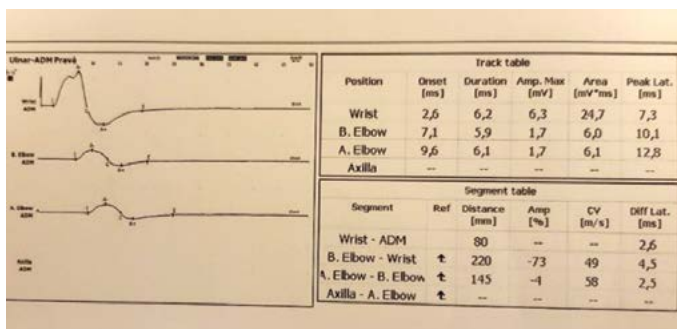
svalových krampov, opakovaných subfebrilít a zníženej výkonnosti. Pre tieto ťažkosti bola hospitalizovaná na spádovom internom oddelení, stav uzatvorený ako bližšie neurčené reumatické ochorenie, do liečby nasadený prednizón v nízkej dávke. Po mesiaci od výskytu prvých príznakov sa pridružujú asymetrické akroparestézie horných aj dolných končatín a progreduje svalová slabosť. Kvôli atakovitému zhoršovaniu symptomatológie bola pacientka prijatá na Neurologické oddelenie v Levoči. Pri prijatí v objektívnom náleze prítomná asymetrická chabá kvadruparéza so zníženou svalovou silou horných a dolných končatín viac vľavo (pri vyjadrení v stupnici The Medical Research Council Grading System škála 1–4). Bilaterálne bola oslabená plantárna flexia a extenzia v kolenných zhyboch, pacientka nebola schopná bez pomoci vykonať drep, postoj na päťach bol vpravo oslabený, vľavo nemožný. Chôdza bola nevýdatná, bez opory prešla maximálne 10 metrov, pri dlhšej chôdzi vyžadovala asistenciu. Pri vyšetrení svalovej sily horných končatín bola prítomná mierne oslabená flexia a extenzia v lakťových zhyboch a sila stisku bilaterálne s akcentom vľavo. Viazla jemná motorika rúk a pacientke z nich vypadávali predmety. Pri vyšetrení citlivosti bola zistená akrálna hypestézia pre všetky kvality citlivosti s akcentom na ľavej dolnej a hornej končatine, šľachovookosticové reflexy boli asymetricky znížené a na ľavej hornej a dolnej končatine akrálny nevýbavné. V laboratórnem náleze bola prítomná elevácia CRP 152 mg/l pri normálnej hladine prokalcitonínu, rýchlosť sedimentácie erytrocytov 69/90, zvýšená hladina pANCA protilátok proti myeloperoxidáze 156 U/ml (norma do 10 U/ml), leukocytóza 15×10^9 , hladina hemoglobínu 108 g/l, mierne elevované renálne parametre (urea 10,5 $\mu\text{mol/l}$, kreatinín 109 $\mu\text{mol/l}$), hladina komplementu bola v norme, hladina CK bola tiež v norme. Pacientka mala realizovanú lumbálnu punkciu s normálnym cytobiochemickým nálezom (proteínorachia 0,34 g/l, počet elementov 5/3). Hladina sérových protilátok proti gangliozidom bola v norme, paraneo protilátkový profil v norme, imunofixácia v norme, hladina antiboréliových protilátok v sére aj likvore v norme, oligoklonálna skladba likvoru negatívna. Sérologické vyšetrenie na hepatitídy bolo negatívne. Pacientka mala realizované EMG vyšetrenie s nálezom asymetrickej konfluentnej senzomotorickej polyneuropatie axonálneho typu na dolných končatinách s chronodisperziou CMAP n. tibialis vpravo, na horných končatinách boli prítomné sekundárne bloky vedenia motorickými vláknami n. ulnaris bilaterálne a n. medianus vľavo. Pri vyšetrení senzitivných neurogramov neboli výbavné proximálne neurogramy n. ulnaris bilaterálne a n. medianus vpravo, vľavo nebol výbavný senzitivný neurogram n. medianus pri proximálnej aj distálnej stimulácii. Na dolných končatinách neboli výbavné senzitivné neurogramy n. suralis a n. peroneus superficialis. Pri vyšetrení F vlny nebola výbavná F vlna n. tibialis vpravo, vľavo bola mierne predĺžená latencia a redukovaná perzistencia F vlny (**obrázky 1,2,3,4,5,6,7**). V natívnom EMG náleze boli prítomné občasné fibrilačné potenciály, pri MUP a turn/amplitude analýzach bol zistený neurogénny typ postihnutia prevažne v distálnych svaloch končatín. Pri MRI vyšetrení brachiálnych a lumbálnych plexov neboli pozorované zhrubnutia a signálové hyperintenzity v T2 vážených obrazoch (**obrázok 8**).

Za diferenciálne diagnostickým účelom sme indikovali aj CT prínosových dutín a pľúc, kde takisto nebola zistená patológia. Ochorenie sme na základe klinického obrazu, laboratórných a EMG nálezov diagnosticky uzatvorili ako klinicky pravdepodobná vaskulitída periférneho nervového systému charakteru

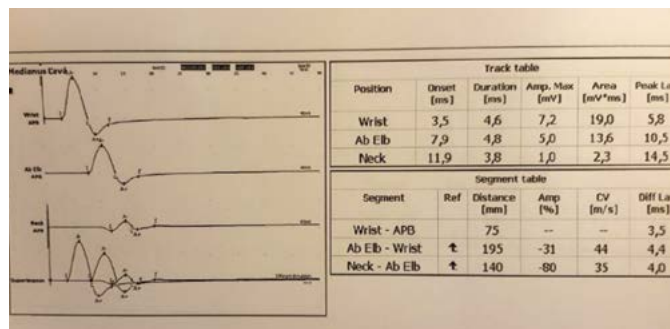
mikroskopickej polyangiitídy (MPA). Vzhľadom na závažnosť klinického postihnutia a výsledky laboratórnych testov, vrátane 15-násobnej elevácie hladiny pANCA, sme sa rozhodli pre kombinovanú terapiu kortikosteroidom + cyklofosfamidom bez potvrdenia diagnózy biopsickým vyšetrením. Spočiatku bola nasadená parenterálna pulzná terapia metylprednizolónom v celkovej

dávke 4 g, nasledovaná prednizónom perorálne v dávke 1 mg/kg denne. Terapia kortikosteroidom bola kombinovaná s perorálnym cyklofosfamidom 100 mg denne spolu s nesteroidovými antireumatikami, za súčasného antiulcerózneho krytia a mini-heparinizácie. Po prepustení z neurologického oddelenia bola spádovým reumatológom odoslaná do Národného ústavu

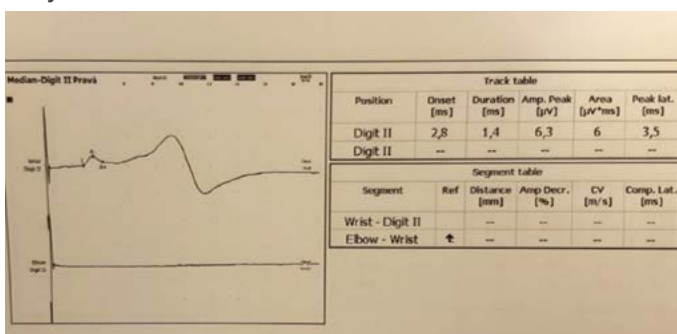
Obrázok 1. Sekundárny motorický kondukčný blok n. ulnaris vpravo v oblasti predlaktia



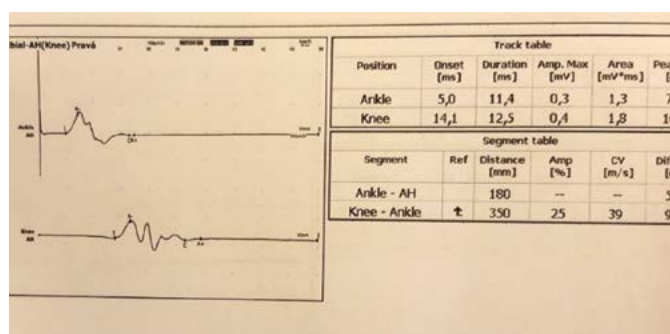
Obrázok 2. Sekundárny motorický kondukčný blok n. medianus vľavo proximálne



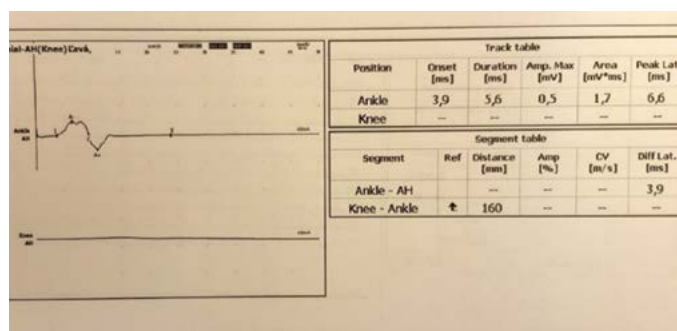
Obrázok 3. Senzitívny neurogram n. medianus vpravo s blokom vedenia – distálna odpoveď zachovaná, proximálna odpoveď nevýbavná



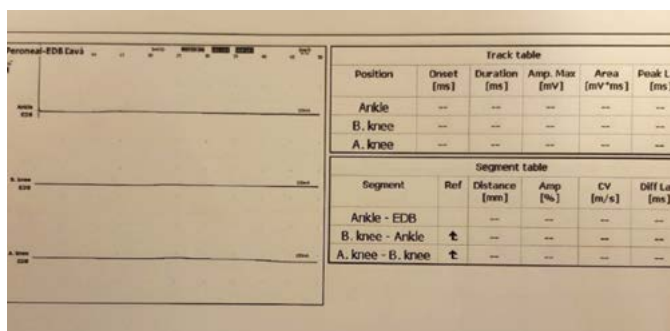
Obrázok 4. Chronodisperzia a nízka amplitúda proximálnej aj distálnej odpovede motorických neurogramov n. tibialis vpravo



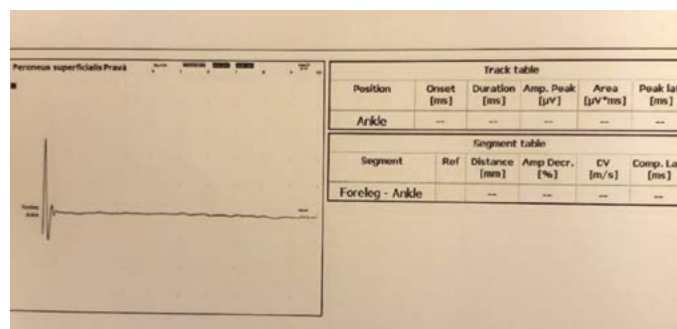
Obrázok 5. Nevýbavný motorický neurogram n. tibialis vľavo pri proximálnej stimulácii, pri distálnej stimulácii má CMAP nízku amplitúdu a redukovanú areu



Obrázok 6. Nevýbavný motorický neurogram n. peroneus vľavo (aj vpravo)



Obrázok 7. Nevýbavný senzitívny neurogram n. peroneus superficialis vpravo (aj vľavo)



Obrázok 8. MRI lumbálnych plexov bez signálových hyperintenzí v T2 vážených obrazoch



reumatických chorôb, kde bola potvrdená diagnóza ANCA-pozitívnej vaskulitídy periférneho nervového systému typu MPA. Po šiestich mesiacoch liečby postupne redukovujeme dávku prednizónu o 10 mg mesačne s plánovaním cieľovej udržiavacej dávky 10 a 5 mg každý druhý deň. Klinicky dochádza k postupnému zlepšeniu stavu, pri poslednej kontrole po 10 mesiacoch od začiatku ochorenia pretrváva mierna taktálna a termická hypes-tézia akrálne na ľavej dolnej končatine, pacientka vykoná drep bez asistencie a postoj na špičkách a pätách v plnom rozsahu. Extenzia palcov na nohách a extenzia v kolenách je bilaterálne výdatná, sila horných končatín upravená. Dochádza aj k normalizácii šľachovookosticových reflexov na horných a dolných končatinách. Chôdza je bez asistencie a s primeranou výdržou. V kontrolnom EMG náleze po 7 mesiacoch od nasadenia terapie pretrváva patológia vo všetkých vyšetrovaných nervoch, napriek výrazne zlepšenému klinickému obrazu.

Diskusia

V práci prezentujeme kazuistiku pacientky s vyše dvojmesačnou anamnézou atakovitého zhoršovania príznakov charakteru bolesti, svalovej slabosti a porúch citlivosti horných, a hlavne dolných končatín. V klinickom náleze bol prítomný obraz asymetrickej konfluentnej polyneuropatie s iritačnými aj zánikovými senzitivnými a motorickými príznakmi. Elektromyografickým vyšetrením bola potvrdená asymetrická senzomotorická polyneuropatia axonálneho typu na dolných končatinách s prítomnosťou sekundárnych kondukčných blokov motorických aj senzitivných nervov prevažne na horných končatinách. V globálnom pohľade EMG obraz na dolných končatinách bol charakteristický pre vaskulitickú neuropatiu a na horných končatinách vzhľadom na prítomnosť blokov vedenia viacerých motorických aj senzitivných nervov pripomínal MADSAM variant CIDP, avšak sekundárne kondukčné bloky sa môžu vyskytovať aj pri vaskulitídach. Laboratórne parametre smerovali diagnostické uvažovanie k autoimunitnému ochoreniu spojiva – bola prítomná trojciferná elevácia CRP bez zvýšenej hladiny prokalcitonínu, zrýchlená sedimentácia červených krviniek, anemický syndróm mierneho stupňa, mierna elevácia renálnych parametrov, a hlavne mnohonásobná elevácia hladiny myeloperoxidázy (pANCA).

Literatúra

- Hui M, Meena AK, Rajasekhar L, Sireesha Y et al. Vasculitic neuropathy: A retrospective analysis of nerve biopsies and clinical features from a single tertiary care center. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2019; 22(2): 180-186.
- Gurčík L. Vaskulitické neuropatie. *Neurológia* 2019; 14(3): 129-136.
- Blaes F. Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015; 7(2): 45-55.
- Mehdí A, Said RB, Talavera F, Lorenzo F. Vasculitic neuropathy. *Medscape* 2015; 1-10.
- Collins MP et al. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 176-184.
- Hadden RD et al. Vasculitic peripheral neuropathy: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine* 2017; 35: 1567-1578.
- Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nature Reviews Neurology* 2017; 13: 302-316.
- Florica B, Aghdassi E, Su J, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41(2): 203-11.
- Nathani D, Barnett M, Spies J et al. Vasculitic neuropathy: Comparison of clinical predictors with histopathological outcome. *Muscle and nerve* 2019; 59(6): 643-649.
- Geetha D, Jin Q, Scott J, Hruskova Z, Hanouneh M, Little MA, Tesar V, Seo P, Jayne D, Pagnoux Ch. Comparisons of Guidelines and Recommendations on Managing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep* 2018; Sep 3(5): 1039-1049.

Vzhľadom na vysoký stupeň laboratórnej, klinickej, elektrofyziologickej suspekcie a rýchlo progredujúci závažný klinický obraz sme ustúpili od realizácie nervovej biopsie a nasadili indukčnú terapiu vaskulitickej neuropatie. Klinický nález a laboratórne parametre sa v priebehu 3 mesiacov zmiernili, po 6 mesiacoch liečby došlo k úplnej úprave laboratórnych parametrov vrátane hladiny pANCA, reštitúcii svalovej sily, výraznému zmierneniu parestézií a bolestivosti končatín. Anamnéza, klinický obraz, atakovite progredujúci priebeh ochorenia a EMG nález na horných končatinách pripomínali CIDP. Odlíšiť vaskulitickú neuropatiu od CIDP pomohli laboratórne nálezy, EMG vyšetrenie dolných končatín s multifokálnym axonálnym typom poškodenia, výsledok likvoru s normálnym cytobiochemickým nálezom bez hyperproteínorachie, normálny MRI nález cervikálnych a lumbálnych plexov a takisto prítomnosť neuropatickej bolesti, ktorá je menej typickým, nie však exklúznym kritériom pre CIDP. Výskyt kondukčných blokov nie je charakteristickým elektrofyziologickým javom pri vaskulitickej neuropatii, prítomnosť sekundárnych kondukčných blokov a chronodisperzia však nie sú vylúčené.

Záver

Práca prezentuje kazuistiku pacientky, ktorej anamnéza, atakovitý priebeh ochorenia a klinický obraz pripomínali CIDP. Na základe laboratórnych výsledkov a elektromyografických nálezov bola stanovená diagnóza klinicky pravdepodobná vaskulitická neuropatia. Vzhľadom na rýchlu progresiu ochorenia a závažný klinický nález sme upustili od biopsie periférneho nervu a nasadili indukčnú terapiu prednizónom a cyklofosfamidom. Po približne šiestich mesiacoch kombinovanej terapie dochádza k postupnej úprave symptomatológie, úprave laboratórnych parametrov, pričom EMG patológia pretrvávala aj po dosiahnutí klinickej a laboratórnej remisie.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ladislav Gurčík PhD.
Neurologické oddelenie, Nemocnica AGEL Levoča
Probstnerova cesta 2/3082, 054 01 Levoča
e-mail: lacigur@yahoo.com