

Kronične autoimunosne neuropatije

Chronic Autoimmune Neuropathies

ERVINA BILIĆ

Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju

SAŽETAK — U kliničkom radu najvažnije je razlikovati akutne i kronične neuropatije, a zatim razlučiti dominantno motoričke oblike kroničnih neuropatija. Kortikosteroidi nisu učinkoviti u akutnom obliku neuroimunopatije te mogu dovesti do pogoršanja multifokalne motorne neuropatije, ali i drugih, dominantno motornih oblika kroničnih neuroimunopatija. Samo 51% oboljelih od kronične inflamatorne demijelinizacijske neuropatije ima tzv. klasični oblik bolesti. Kronična neuroimunopatija jest ona koja traje dulje vrijeme, obično dulje od tri mjeseca, i ima oscilirajući, sporo progresivni ili relapsno-remitirajući tijek. Kronična inflamatorna demijelinizacijska polineuropatija (engl. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – CIDP) jest stečena, autoimunosna, najčešće demijelinizacijska i senzomotorička neuropatija. CIDP se u kliničkim i elektromioneurografskim (EMNG) značajkama preklapa s drugim oblicima polineuropatija, poput dijabetičke senzomotoričke polineuropatije, činjenicom da očekivani klasični oblik bolesti ima tek svaki drugi bolesnik, da je bolest devet puta češća u dijabetičara te da se CIDP može naći i kao sekundarna neuropatija u bolesnika s nasljednim demijelinizacijskim polineuropatijama. Za dijagnozu CIDP-a treba učiniti dovoljno ekstenzivnu elektroneurografsku analizu i dovoljnu obradu koje će isključiti ili dokazati druga stanja i bolesti što se mogu javiti uz ovu polineuropatiju. Znatno broj bolesnika današnjim metodama imunomodulatorne i imunosupresijske terapije može se vrlo uspješno liječiti. Ovo je neuromuskularna bolest u kojoj možemo svjedočiti brzom oporavku teškoga motoričkog deficita i pratiti cjelokupan oporavak bolesnika na obostrano zadovoljstvo. No, motorički deficit nije jedina, a ni najvažnija klinička pojavnost ove bolesti. Iako smo toga manje svjesni nego što je to slučaj u akutnim neuroimunopatijama, i u CIDP-u može doći do znatne autonomne disfunkcije koja može biti bitna odrednica prognoze bolesnika i uspješnosti liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: autoimunosna neuropatija, kronična inflamatorna demijelinizacijska polineuropatija, CIDP

SUMMARY — Distinguishing the difference between acute and chronic forms, including the dominant motor forms of chronic neuropathies, is essential to any clinical work related to chronic autoimmune neuropathies. Corticosteroids are not effective in the acute form of neuroimmunopathy and may lead to aggravation of multifocal motor neuropathy, as well as other dominant motor forms of chronic neuroimmunopathy. Only 51% of patients suffering from a chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) have the so-called “classic form of disease”. Chronic neuroimmunopathy is a disease that persists for a long time, usually lasting more than three months, and has an oscillating, slowly progressive or relapsing-remitting course. CIDP is acquired, autoimmune, most commonly both demyelinating and sensorimotoric neuropathy. In terms of clinical and electromyoneurographic (EMNG) features, the common denominator that CIDP shares with other forms of polyneuropathies, such as diabetic sensorimotoric polyneuropathy, is the fact that the expected classical form of disease is seen in only one out of two patients, that the disease is nine times more common in diabetics and that CIDP can also be found as secondary neuropathy in patients with inherited demyelinating polyneuropathies. Diagnosis of CIDP requires electroneurography and diagnostic work-up that are extensive enough to exclude or demonstrate other conditions and diseases which may occur alongside this polyneuropathy. Today’s methods of immunomodulatory and immunosuppressive therapy can ensure successful treatment for a significant number of patients. This neuromuscular disease allows for a rapid recovery of severe motor deficits, as well as the monitoring of the patient’s overall recovery to the mutual satisfaction. However, motor deficiency is neither the only nor the most important clinical manifestation of this disease. Although we are more aware of the fact that significant autonomic dysfunction can occur in acute neuroimmunopathy, it can also occur in CIDP, representing an important determinant of patients’ prognosis and success of treatment.

KEY WORDS: autoimmune neuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP



Kronična inflamatorna demijelinizacijska polineuropatija (engl. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* – CIDP) jest stečena, autoimunosna, najčešće demijelinizacijska i senzomotorička, no katkad nedovoljno dobro prepoznata i liječena neuropatija.

Razlozi za moguće podcjenjivanje ove dijagnoze u svakodnevnom bavljenju neuromuskularnim bolestima mogu ležati u činjenici da se CIDP nekim kliničkim i elektromioneuro-

grafskim (EMNG) značajkama preklapa s drugim oblicima i vrstama polineuropatija, poput dijabetičke senzomotoričke polineuropatije, a može se naći i kao sekundarna polineuropatija u bolesnika s nasljednim demijelinizacijskim polineuropatijama. Za postavljanje dijagnoze CIDP-a treba učiniti dovoljno ekstenzivnu elektroneurografsku analizu i dijagnostičku obradu koje će isključiti ili dokazati druga stanja i bolesti što se mogu javiti uz ovu polineuropatiju. Ovu ne-

uromuskularnu bolest čini dodatno zanimljivom i važnom činjenica da se velik broj bolesnika današnjim metodama imunomodulatorne i imunosupresijske terapije može vrlo uspješno liječiti. Ovo je neuromuskularna bolest gdje možemo svjedočiti brzom oporavku teškoga motoričkog deficita i pratiti cjelokupan oporavak bolesnika na obostrano zadovoljstvo. Prvi korak u dostizanju tog cilja, liječenja bolesnika s izvrsnim rezultatima, jesu razumijevanje same bolesti i adekvatno dijagnosticiranje CIDP-a (1, 2).

Patogeneza CIDP-a

Kronična inflamatorna demijelinizacijska polineuropatija pripada u grupu autoimunskih neuropatija te kod nje dolazi do poremećaja u funkcioniranju mnogih sastavnica imunskog sustava. Oštećenje u perifernome živčanom sustavu nastaje zbog sinergijske interakcije stanične i humoralne imunosti usmjerenih protiv zasad još nedovoljno poznatih ciljnih antigena perifernoga živčanog sustava, ali i zbog poremećaja barijere između perifernog živca i krvi (engl. *Blood-nerve barrier* – BNB). Nekoliko je ključnih komponenata patofiziološkog zbivanja u CIDP-u, a to su: molekularna mimikrija koja rezultira slomom imunotolerancije i aktivacijom autoreaktivnih limfocita, prolazak aktiviranih limfocita oštećenom krvno-živčanom barijerom, posljedična aktivacija makrofaga koji luče brojne citokine i toksine, čime oštećuju mijelinsku ovojnicu živca te poremećaj u regulaciji aktivnosti limfocita B uz poticaj za stvaranje autoantitijela na ciljne antigene perifernih živaca (3 – 5).

Molekularna mimikrija jedan je od pretpostavljenih mehanizama zbog kojih dolazi do sloma imunotolerancije. Koncept molekularne mimikrije označava jedan od oblika reagiranja imunskog sustava na vlastite antigene, kada limfociti T podraženi stranim antigenima djeluju i na slične antigene stanica domaćina te ih oštećuju (6).

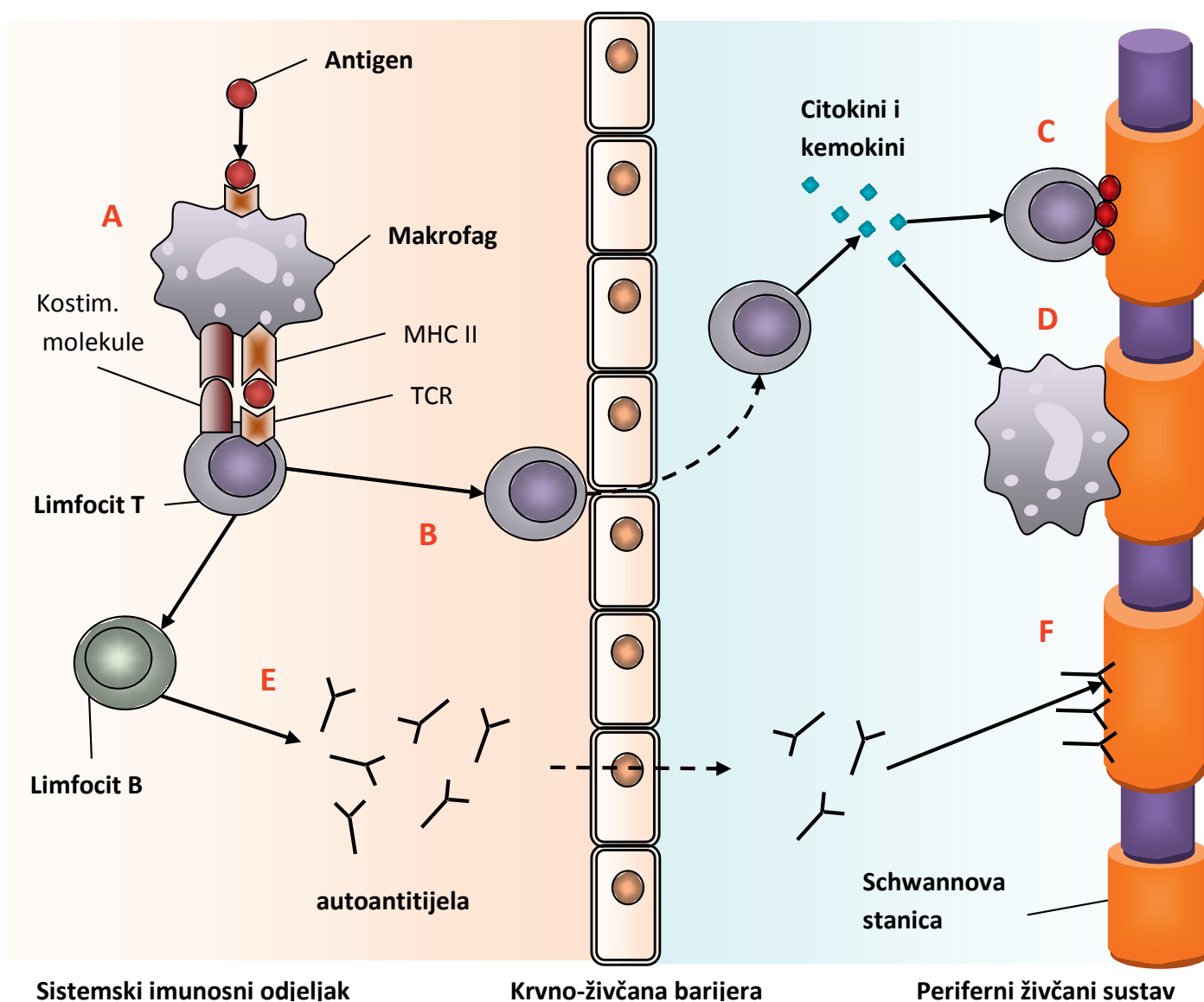
Limfocitima T pripisuje se ključna uloga u patogenezi CIDP-a, posebno pomagačkim limfocitima T_H1 i T_H17 te regulacijskim limfocitima T (T_{reg}). Kod bolesnika s CIDP-om nađena je povišena sustavna koncentracija faktora tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor* – TNF) i interleukina 2 (IL-2), što sugerira **aktivaciju limfocita T**. Takvi aktivirani limfociti imaju izražene upalne kemokinske receptore (posebice CXCR-3) i aktivacijske biljege (adhezijske molekule koje omogućuju prianjanje na endotelne stanice) te izlučuju matriksne metaloproteinaze 2 i 9, što posljedično **oštećuje krvno-živčanu barijeru i povećava njezinu propusnost** (7). U prilog oštećenju krvno-živčane barijere govore i nalaz povišene koncentracije adhezijskih molekula, matriksnih metaloproteinaza i kemokina u likvoru bolesnika te istodobno smanjena količina građivnih proteina krvno-živčane barijere, klaudina-5 i ZO-1, nađena u bioptatu

suralnog živca. Kad limfociti stignu u endoneurij, dolazi do njihove reaktivacije i klonske ekspanzije te počinju proizvoditi razne citokine (TNF- α , IFN- γ , IL-2), a također **aktiviraju postojeće endoneuralne makrofage**. Makrofagi u CIDP-u imaju dvojaku ulogu: djeluju kao stanice koje predočuju antigen te s pomoću kostimulatornih molekula B7-1 i B7-2 određuju diferencijaciju reaktiviranih limfocita T prema populaciji T_H1 ili T_H2 , a uništavanju mijelinske ovojnice pridonose otpuštanjem proupalnih citokina (TNF- α , IFN- γ) i neurotoksičnih molekula te fagocitozom. Upravo su makrofagi odgovorni za konačan proces uništenja mijelinske ovojnice aksona.

Različiti poremećaji regulacijskih mehanizama dopuštaju ovakvo produljeno preživljavanje aktiviranih limfocita, aktivaciju makrofaga i oštećenje mijelinske ovojnice. U bolesnika je dokazana **smanjena funkcionalnost signalnog puta Fas**, koji inače u normalnim uvjetima regulira apoptozu ovakvog autoreaktivnog klona limfocita. Ta promjena u signalnom putu Fas izraženija je kod bolesnika s progresivnim oblikom CIDP-a ili kod CIDP-a s aksonalnim oštećenjem nego u bolesnika s relapsno-remitirajućim ili demijelinizacijskim oblikom bolesti. S druge strane, otkriveno je **pojačano djelovanje pomagačkih limfocita T_H1 i T_H17** , što rezultira pojačanom kemotaksijom monocita i povišenom koncentracijom IL-17. Novija istraživanja ističu potencijalni utjecaj genetike u patogenezi ove bolesti. Otkriven je genotip koji ima smanjeno ponavljanje sekvencija GA u genu SH2D2A, a mogao bi biti odgovoran za poremećaj kontrole i eliminacije autoreaktivnih limfocita T (8 – 10).

Autoantitijela koja stvaraju aktivirani limfociti B također mogu proći krvno-živčanu barijeru ili se, pak, stvaraju na poticaj pomagačkih limfocita T lokalno u endoneuriju. Ona pridonose oštećenju mijelinske ovojnice preko stanične citotoksičnosti posredovane protutijelima, zatim mogu blokirati funkcionalno važne epitope za živčanu provodljivost ili aktivirati sustav komplementa klasičnim putem, koji, pak, uzrokuje citolizu, pojačava fagocitozu te inducira ili modulira upalnu reakciju. U bolesnika s CIDP-om, ali i kod drugih autoimunskih neuropatija, otkriveni su depoziti kompleksa imunoglobulina i komplementa u mijelinskoj ovojnici aksona, kao i prisutnost različitih antitijela na glikolipide i proteine mijelinske ovojnice. Plazmafereza se smatra jednim od dokaza upletenosti humoralne imunosti u patogenezu CIDP-a, jer se upravo tim postupkom imunoglobulini uklanjaju iz krvi i postiže se poboljšanje kliničke slike. Iako se imunoglobulini doista uklanjaju, ne treba zanemariti ni činjenicu da se uklanjaju i brojni drugi upalni medijatori, što također može biti razlog poboljšanja kliničke slike (11, 12).

SLIKA 1. Shematski prikaz patogeneze CIDP-a



Slika 1. – Shematski prikaz patogeneze CIDP-a.

A – Inicijalni korak u razvoju autoimunosne demijelinizacije jest prepoznavanje antigena od stanica koje prezentiraju antigen (npr., makrofagi). Te stanice preuzimaju antigen, obrađuju ga i prezentiraju na svojoj površini u sklopu MHC-molekula klase II i kostimulacijskih molekula.

Sljedeći je korak stupanje u interakciju s limfocitima T.

B – Nastaju autoreaktivni limfociti T koji mogu prijeći krvno-živčanu barijeru putem adhezijskih molekula (ICAM, VCAM), matriksnih metaloproteinaza i kemokina. Ulaskom u periferni živčani sustav aktivirani limfociti T izlučuju brojne citokine i kemokine kojima reguliraju lokalni imunski odgovor i imaju citotoksični učinak.

C – Demijelinizacija posredovana citotoksičnim limfocitima T.

D – Makrofagi aktivirani izlučenim citokinima invadiraju mijelinsku ovojnicu putem receptora Fc i pokreću demijelinizaciju posredovanu makrofagima. Također izlučuju toksične medijatore poput dušičnog oksida, matriksne metaloproteinaze, TNF- α i INF- γ .

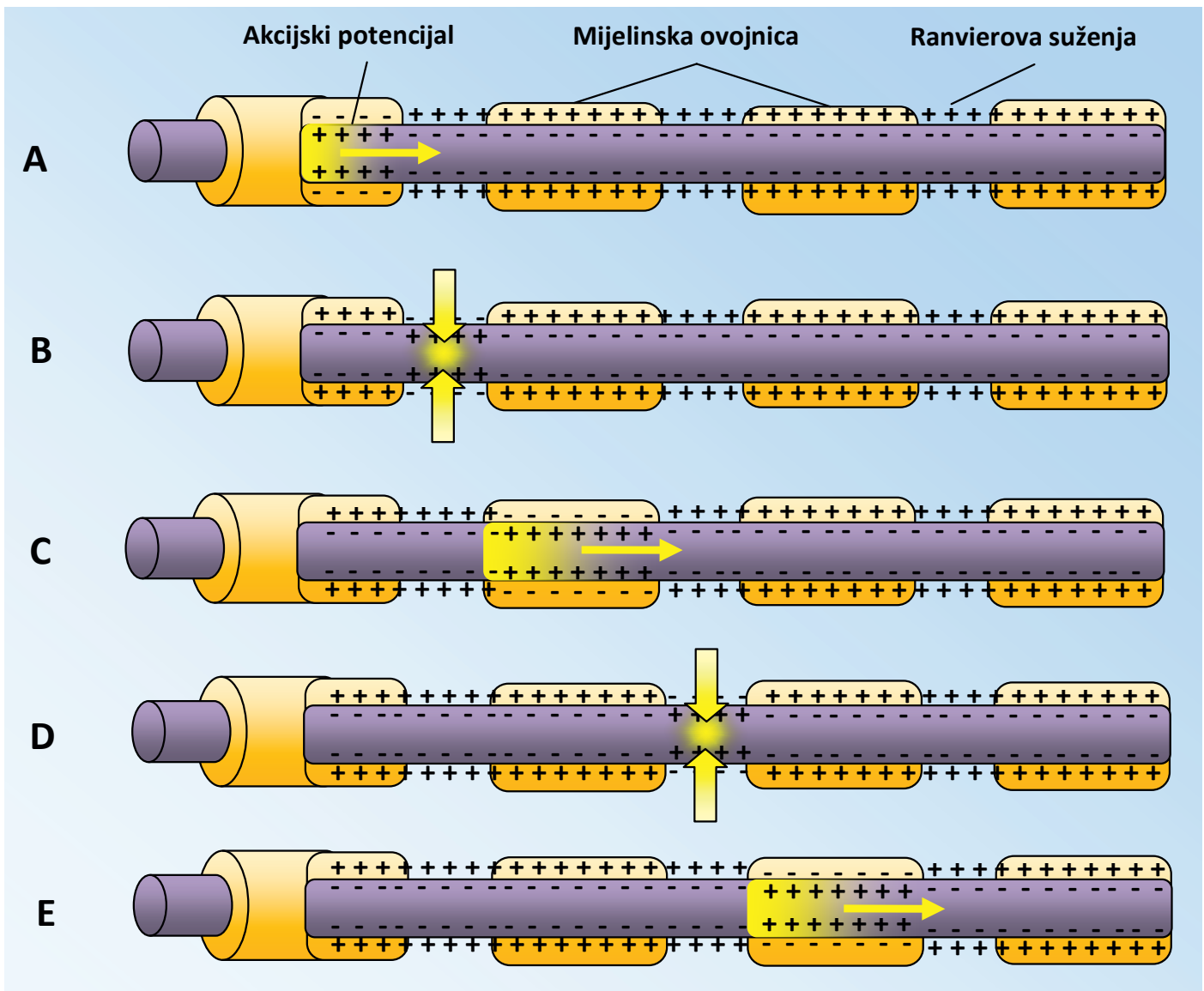
E – Aktivirani limfociti B transformiraju se u plazmatske stanice koje izlučuju autoantitijela.

F – Autoantitijela prolaze krvno-živčanu barijeru i vežu se za antigene na mijelinskoj ovojnici. Autoantitijela mogu aktivirati komplement (C3b) ili pokrenuti staničnu citotoksičnost.

Ciljni antigeni u CIDP-u zapravo su antigeni smješteni na mijelinskoj ovojnici živca, s time da oni do danas još nisu točno definirani. Kao mogući antigeni navode se mijelinski proteini poput **P0** (engl. *Myelin protein zero* – MPZ), **P2** (engl. *Myelin protein 2*) i **PMP22** (engl. *Peripheral myelin*

protein 22) koji su gradivni elementi mijelinske ovojnice aksona. Najnovija se istraživanja usredotočuju prema proteinu P0, koji je identičan bazičnom mijelinskom proteinu (engl. *Myelin basic protein* – MBP) u središnjem živčanom sustavu i ujedno je predominantni protein u mijelinskim

SLIKA 2. Normalno provođenje impulsa duž perifernog živca



Slika 2. – Normalna saltatorna (skokovita) kondukcija. Slika prikazuje uzdužni presjek kroz akson mijeliniziranog živca. **A** – Stvoreni akcijski potencijal (val depolarizacije) putuje iz some neurona duž aksona prema periferiji. Mijelinska je ovojnica nepropusna za ione i djeluje kao električki izolator te smanjuje atenuaciju akcijskog potencijala. **B** – Val depolarizacije stiže do Ranvierovih suženja, tj. kratkih odsječaka između dvije Schwannove stanice gdje nema mijelinske ovojnice. Ta su područja propusna za ione te putujući akcijski potencijal podražuje Ranvierova suženja i nastaje novi akcijski potencijal. **C** – Val depolarizacije ponovo putuje kroz sljedeći mijelinizirani odsječak aksona i (**D**) opet stiže do sljedećeg Ranvierova suženja te tako putuje duž aksona i prenosi se od suženja do suženja (**E**). Takvo vođenje nazivamo skokovito ili saltatorno.

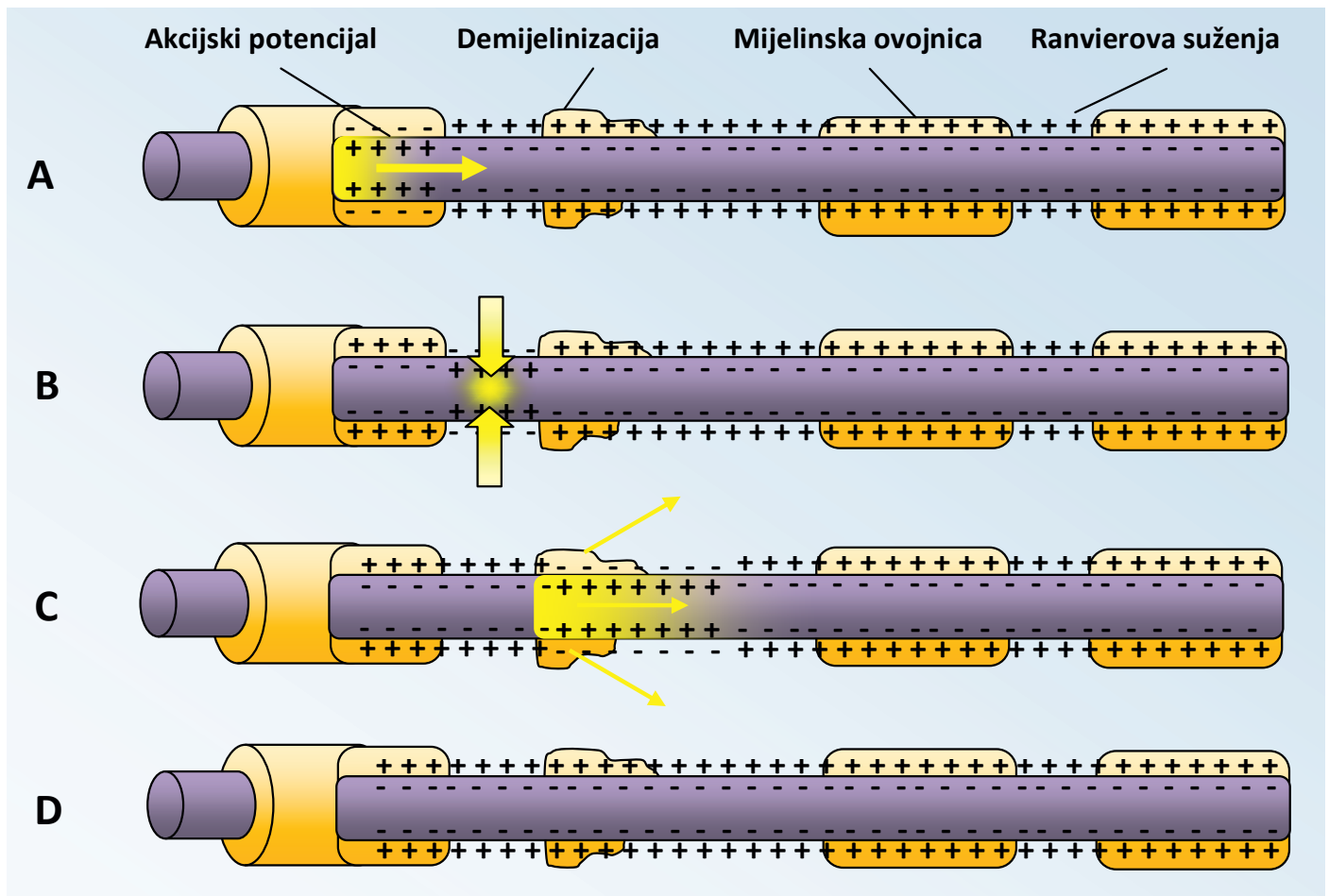
ovojnicama. Kao drugi mogući antigeni još u obzir dolaze **gangliozidni antigeni** (*monosialotetrahexosylganglioside-1*, tj. GM1 i *sialosylneolactotetraosylceramide-1*, tj. LM1). Do sada je u oboljelih dokazana prisutnost protutijela anti-GM1 i anti-LM1, koja nisu patognomonična jer se javljaju i u Guillain-Barréovu sindromu. Malena učestalost specifičnih antitijela među oboljelima sugerira da je u patogenezu uključeno više zasebnih mehanizama i velika varijacija ciljnih molekula prema kojima se usmjerava humoralni imunski odgovor (13, 14).

Dijagnostika CIDP-a

CIDP je primarno demijelinizacijska polineuropatija i valja očekivati da ćemo u patofiziologiji i kliničkoj pojavnosti bolesti nalaziti posljedice oštećenja debelih, mijeliniziranih vlakana perifernih živaca. No, sve više se piše i razmišlja i o zahvaćanju slabije mijeliniziranih vlakana u okviru CIDP-a (tanka osjetna i slabo mijelinizirana vlakna autonomnoga živčanog sustava), a postoje i obdukcijски nalazi koji upućuju na kromatolizu u donjim motornim neuronima oboljelih od CIDP-a. Na temelju navedenoga preporučljivo je

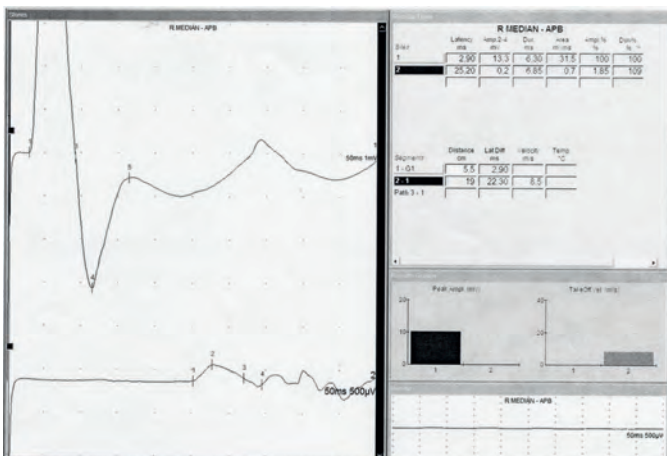
SLIKA 3A. Blok provođenja

Mehanizam nastanka i elektroneurografski nalaz (redukcija, polifazija i produljenje trajanja CMAP-a)



Slika 3. – Kondukcijski blok uzrokovan demijelinizacijom. Slika prikazuje uzdužni presjek kroz akson mijeliniziranog živca s područjima demijelinizacije. **A** – Stvoreni akcijski potencijal (val depolarizacije) putuje iz some neurona duž aksona prema periferiji. **B** – Val depolarizacije stiže do Ranvierova suženja i dolazi do stvaranja novog akcijskog potencijala. **C** – Val depolarizacije nastavlja se širiti duž sljedećeg odsječka aksona s oštećenom mijelinskom ovojnicom. Zbog oštećenja je povećan gubitak iona i dolazi do atenuacije akcijskog potencijala. **D** – Oslabljeni akcijski potencijal stigao je do Ranvierova suženja, ali je nedovoljan da bi dosegao prag podražaja i pokrenuo stvaranje novog akcijskog potencijala.

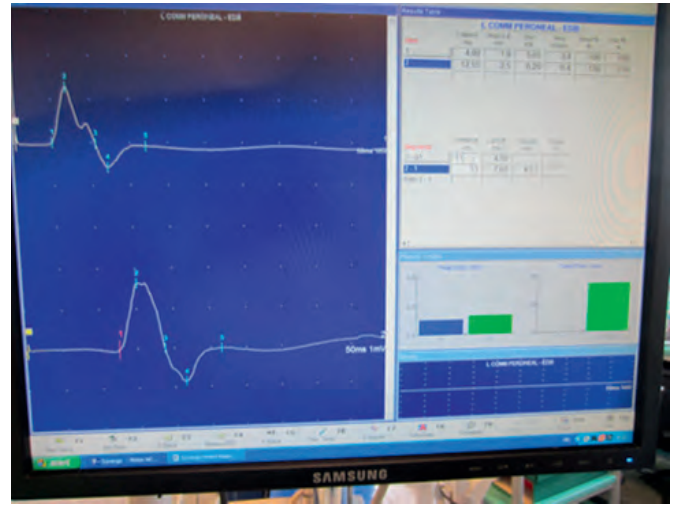
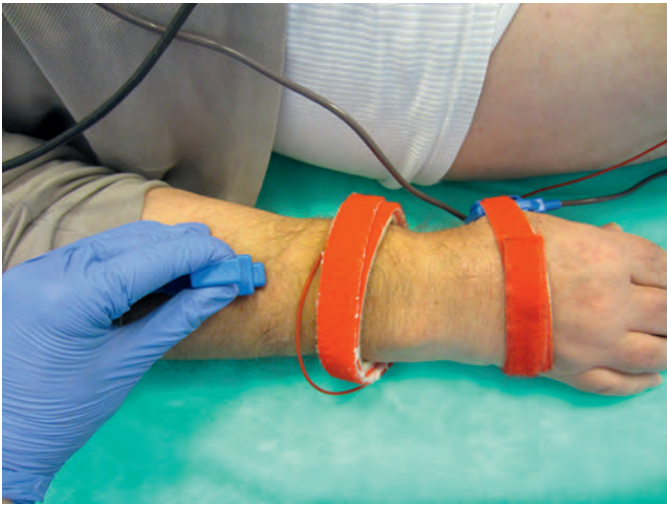
SLIKA 3B. Blok provođenja u neurografskoj analizi



u bolesnika sa sumnjom na CIDP, kao i na bilo koju drugu polineuropatiju, učiniti i kvantitativno senzorno testiranje (KST) i testiranje autonomnoga živčanog sustava (slike 4. i 5.) (15 – 17).

Dijagnostika je CIDP-a kompleksna, a dosad je bila detaljno razrađena u više istraživanja te je sastavljeno nekoliko grupa dijagnostičkih kriterija, čije osjetljivosti i specifičnosti variraju. U postupku postavljanja dijagnoze CIDP-a važno je orijentirati se na bolesti i stanja pri kojima se CIDP može javiti kao dodatno oštećenje perifernih živaca (npr., dijabetes, infektivne i druge autoimunosne bolesti) i osmisliti dovoljno široku laboratorijsku i drugu obradu na temelju koje će se isključiti ostale slične bolesti. U svakodnevnom radu često je pitanje kolika je važnost lumbalne punkcije u dijagnostici CIDP-a. Rezultati analize

SLIKA 4. Elektroneurografija – analiza debelih vlakana perifernih živaca: položaj elektroda i neurografska analiza



cerebrospinalnog likvora važni su jer mogu biti kamenčić u sastavljanju dijagnoze CIDP-a koja je nerijetko mozaik elektroneurografskih, kliničkih i laboratorijskih nalaza. No, isto tako, važno je imati u vidu da sam biokemijski nalaz cerebrospinalnog likvora nema dovoljnu osjetljivost, a ni specifičnost na temelju kojih bi se potvrdila ili isključila dijagnoza CIDP-a.

U spektru nozoloških entiteta, gdje je na jednom kraju CIDP, a na drugome, na primjer, demijelinizacijski senzomotorički oblik poliradikuloneuritisa, analiza likvora može pomoći pri pozicioniranju dijagnoze u specifičnog bolesnika. Pritom je važno razmišljati o relapsnim supkroničnim oblicima poliradikuloneuritisa, o CIDP-u s akutnim početkom, CIDP-u s dominantno osjetnim, motoričkim ili pridruženim autonomnim oštećenjem. Kako se ne bismo izgubili u dijagnostičkoj relativizaciji kao posljedici poznavanja atipičnih oblika bolesti, važno je znati da je u našem podneblju poliradikuloneuritis najčešće senzomotorička polineuropatija s albuminocitološkom disocijacijom u likvoru; CIDP najčešće je senzomotorička polineuropatija s primarno proksimalnim motoričkim deficitom; autonomna disfunkcija znatno je češća u poliradikuloneuritisu, kao i afekcija kranijalnih živaca.

U najistaknutije grupe kriterija za postavljanje dijagnoze CIDP-a spadaju kriteriji EFNS-a/PNS-a (*European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*), kriteriji AAN-a (*American Academy of Neurology*) i Koskini kriteriji (prema Carol L. Koski). Kriteriji AAN-a najstroži su i njihovim se ispunjavanjem sa sigurnošću postavlja dijagnoza CIDP-a, no problem je u tome što ih mnogi bolesnici ne zadovoljavaju potpuno, premda im se, klinički gledano, CIDP može dijagnosticirati, a bolest treba i može liječiti (18, 19).

SLIKA 5. Kvantitativno senzorno testiranje – analiza funkcije tankih osjetnih vlakana perifernih živaca



Kriteriji EFNS-a/PNS-a

Smjernice EFNS-a/PNS-a donesene su 2010. godine kako bi se uravnotežile specifičnost i osjetljivost postojećih dijagnostičkih kriterija za potrebe kliničkog rada. Specifičnost bi trebala biti viša u znanstvenom istraživanju, dok bi previsoka osjetljivost u kliničkom radu mogla rezultirati izostankom ispravne dijagnoze i liječenja u određenog broja bolesnika. Dijagnostički kriteriji EFNS-a/PNS-a za CIDP kreirani su prema usuglašenoj shemi za sastavljanje neuroloških smjernica sukladno preporukama EFNS-a iz 2004. godine.

TABLICA 1. Klinički dijagnostički kriteriji EFNS-a/PNS-a

<p>(1) Uključni kriteriji</p> <p>(a) Tipični CIDP</p> <p>Kronično progresivna, postupna ili periodična simetrična proksimalna i distalna slabost uz senzornu disfunkciju u području svih ekstremiteta, koja se razvija najmanje dva mjeseca; kranijalni živci mogu biti zahvaćeni; na svim ekstremitetima tetivni refleksi izostaju ili su oslabljeni</p> <p>(b) Atipični CIDP (smatra se CIDP-om, ali s drugim značajkama)</p> <p>Jedno od sljedećeg, ali drukčije nego kod (a) (tetivni refleksi mogu biti očuvani na nezahvaćenim ekstremitetima):</p> <ul style="list-style-type: none"> – predominantno distalni (engl. <i>Distal acquired demyelinating symmetric</i> – DADS) ili – asimetrični (engl. <i>Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy</i> – MADSAM, Lewis-Sumnerov sindrom) ili <ul style="list-style-type: none"> • fokalni (npr., zahvaćenost brahijalnog ili lumbosakralnog pleksusa ili jednog ili više perifernih živaca na jednome gornjem ili donjem ekstremitetu) • čisti motorni ili • čisti senzorni (uključujući kroničnu imunosnu senzornu poliradikulopatiju). <p>(2) Isključni kriteriji</p> <ul style="list-style-type: none"> • infekcija <i>Borrelia burgdorferi</i>, difterija, izloženost lijekovima ili toksinima koji bi mogli izazvati neuropatiju • nasljedna demijelinizacijska neuropatija • izraženi poremećaj sfinktera • dijagnoza multifokalne motorne neuropatije • IgM monoklonska gamopatija s visokim titrom protutijela na glikoprotein udružen s mijelinom. <p>Ostali uzroci demijelinizirajuće neuropatije, uključujući sindrom POEMS, osteosklerotični mijelom, dijabetičku i nedijabetičku radikuloneuropatiju lumbosakralnog pleksusa. PNS limfom i amiloidoza mogu katkad imati obilježja demijelinizacije.</p>
--

Prilagođeno prema ref. 19.

Njihove su osjetljivost i specifičnost, prema istraživanju Rajaballyja i sur., ocijenjene s 81 odnosno 96%. Temeljem tih smjernica na CIDP treba posumnjati u svakog bolesnika s progresivnom simetričnom ili asimetričnom poliradikuloneuropatijom čiji je klinički tijek relapsno-remitirajući ili

TABLICA 2. Elektrodijagnostički kriteriji EFNS-a/PNS-a

<p>(1) Sigurna dijagnoza: najmanje jedan od ovih uvjeta:</p> <p>a) produljenje distalne motoričke latencije za $\geq 50\%$ GGNV-a (gornja granica normalne vrijednosti) u dva živca (uz isključenje neuropatije n. medianusa u zglobov šake pri sindromu karpalnog kanala) ili</p> <p>b) smanjenje brzine motoričke provodljivosti za $\geq 30\%$ ispod DGN-a (donja granica normalnih vrijednosti) u dva živca ili</p> <p>c) produljenje latencije F-vala za $\geq 30\%$ GGN-a (gornja granice normale) u dva živca ($\geq 50\%$ ako je amplituda distalnoga negativnog vrha SMAP-a $< 80\%$ DGN-a) ili</p> <p>d) izostanak F-vala u dva živca, ako ti živci imaju negativan distalni vrh amplituda CMAP-a za $\geq 20\%$ DGN-a + ostali demijelinizacijski parametri^a u ≥ 1 od drugih živaca ili</p> <p>e) parcijalni blok motoričke provodljivosti: $\geq 50\%$-tnog smanjenja amplitude proksimalnoga negativnog vrha CMAP-a razmjerno distalnom, ako je distalni negativni vrh CMAP-a $\geq 20\%$ DGN-a u dva živca, ili u jednom živcu u ≥ 1 od ostalih demijelinizacijskih parametara^a u ≥ 1 od drugih živaca ili</p> <p>f) abnormalna vremenska disperzija ($> 30\%$-tnog produženja trajanja između proksimalnog i distalnoga negativnog vrha CMAP-a) u ≥ 2 živca ili</p> <p>g) produženo trajanje distalnog CMAP-a (interval između pojave prvoga negativnog vrha i povratka na osnovnu liniju posljednjega negativnog vrha) u ≥ 1 od živaca (n. medianus $\geq 6,6$ ms, n. ulnaris $\geq 6,7$ ms, n. peroneus $\geq 6,7$ ms, n. tibialis $\geq 8,8$ ms)^b + ≥ 1 od ostalih demijelinizacijskih parametara^a u ≥ 1 od drugih živaca.</p> <p>(2) Vjerojatna dijagnoza:</p> <p>– smanjenje amplitude proksimalnoga negativnog vrha CMAP-a za $\geq 30\%$ u odnosu prema distalnom, isključujući n. tibialis posterior ako je distalni negativni vrh CMAP-a $\geq 20\%$ DGNV-a u 2 živca ili u 1 živcu u ≥ 1 od ostalih demijelinizacijskih parametara^a u ≥ 1 od drugih živaca.</p> <p>(3) Moguća dijagnoza:</p> <p>– kao u (1), ali samo u jednom živcu.</p>

Prilagođeno prema ref. 19.

*U primjeni ovih kriterija n. medianus, n. ulnaris (stimuliran ispod lakti), n. peroneus (stimuliran ispod glavice fibule) i n. tibialis testiraju se s jedne strane. Ako kriteriji nisu ispunjeni, isti se živci testiraju s druge strane i/ili se n. ulnaris i n. medianus stimuliraju bilateralno u aksili i na Erbovoj točki. Za n. ulnaris ne uzima se u obzir blok motoričke provodljivosti u laktu te je potrebno najmanje 50%-tno smanjenje amplitude između Erbove točke i ručnog zgloba da bi postojao vjerojatan blok provodljivosti. Temperatura bi trebala biti održavana na najniže 33 °C na šaci i 30 °C na vanjskome maleolu. CMAP – engl. Compound muscle action potential; GGN – gornja granica normale; DGN – donja granica normale.

TABLICA 3. Potporni dijagnostički kriteriji EFNS-a/PNS-a za CIDP

<p>1. Porast proteina u likvoru uz broj leukocita < 10/mm³ (razina preporuke A)</p> <p>2. Zasjenjenje gadolinijem i/ili hipertrofija <i>caudae equinae</i> lumbosakralnih ili vratnih živčanih korijena ili brahijalnog ili lumbosakralnoga živčanog pleksusa na MRI-ju (razina preporuke C)</p> <p>3. Abnormalan elektrofiziološki nalaz osjetnih vlakana u najmanje jednom živcu (dobri praktični pokazatelji):</p> <p>a) normalan nalaz n. suralisa uz abnormalan nalaz n. medianusa (uz isključenje neuropatije n. medianusa u šaci zbog sindroma karpalnog kanala) ili abnormalne amplitude osjetnoga živčanog akcijskog potencijala (engl. <i>Sensory nerve action potential</i> – SNAP) n. radialisa ili</p> <p>b) brzina provodljivosti < 80% od donje granice normale (< 70% ako je amplituda SNAP-a < 80% od donje granice normale) ili</p> <p>c) produljene latencije somatosenzornih evociranih potencijala bez prisutne bolesti središnjega živčanog sustava</p> <p>4. Objektivno kliničko poboljšanje nakon primjene imunomodulatorne terapije (razina preporuke A)</p> <p>5. Biopsija živca koja nedvosmisleno pokazuje demijelinizaciju i/ili remijelinizaciju na elektronskom mikroskopu ili analizi <i>teased-fiber</i> (dobri praktični pokazatelji).</p>

Prilagođeno prema ref. 19

progredira dulje od dva mjeseca. Sumnju dodatno pobuđuju prisutni pozitivni osjetni simptomi, proksimalna slabost mišića, arefleksija bez hipotrofije mišića te progresivan gubitak osjeta vibracije ili propriocepcije (posljedica oštećenja debljih osjetnih vlakana perifernih živaca).

Kao i u većine ostalih, i u kriterijima EFNS-a/PNS-a dijagnoza se CIDP-a temelji na kombinaciji kliničkih, elektrodijagnostičkih i laboratorijskih nalaza, uz eliminaciju drugih poremećaja koji se mogu očitovati sličnom kliničkom slikom. U praksi su dijagnostički kriteriji ponajviše vezani uz čimbenike koji upućuju na demijelinizaciju perifernih živaca, a za postavljanje dijagnoze obvezatno je ispunjavanje elektrodijagnostičkih kriterija (tablice 1. i 2.) (19 – 21).

Dodatni testovi koji mogu biti korisni pri postavljanju dijagnoze CIDP-a jesu analiza cerebrospinalnog likvora, magnetska rezonancija (MR) spinalnih korijena, brahijalnog i lumbalnog pleksusa s pomoću gadolinija te određivanje specifičnih protutijela. Biopsija živca može potvrditi dijagnozu, s time da pozitivan nalaz nije specifičan, a negativan ne isključuje CIDP. S obzirom na korisnost navedenih pomoćnih testova u dijagnostici CIDP-a, doneseni su i dodatni, potporni dijagnostički kriteriji (tablica 3.).

TABLICA 4. Komorbiditeti vezani uz CIDP

<p><i>Diabetes mellitus</i></p> <p>Bolesti štitne žlijezde</p> <p>Upalna bolest crijeva</p> <p>Membranski glomerulonefritis</p> <p>Kronični aktivni hepatitis</p> <p>Hepatitis C</p> <p>Sistemska eritemski lupus (SLE), Sjögrenov sindrom ili drugi poremećaji vezivnog tkiva</p> <p>Sarkoidoza</p> <p>Infekcija HIV-om</p> <p>IgG, IgM i IgA monoklonska gamopatija nepoznata značenja</p> <p>IgM monoklonska gamopatija bez prisutnosti antitijela na glikoprotein udružen s mijelinom</p> <p>Melanom</p> <p>Limfom</p> <p>Transplantacija organa ili koštane srži</p> <p>Druge polineuropatije, npr., Charcot-Marie-Toothova.</p>

Prilagođeno prema ref. 19. i 20.

U sklopu CIDP-a ne smiju se zaboraviti eventualni komorbiditeti i nasljedne neuropatije koji mogu biti dio kliničke slike ove bolesti, stoga treba obratiti pozornost i na dijagnostičke testove koji pridonose njihovom otkrivanju (tablice 4. i 5.) (19, 22, 23).

Temeljem kliničkih, elektrodijagnostičkih i potpornih kriterija CIDP se dijeli na siguran, vjerojatan, moguć te CIDP udružen s komorbiditetima (tablica 6.).

LIJEČENJE CIDP-a

CIDP je autoimunosna bolest koja se može uspješno liječiti imunosupresijskom i imunomodulatornom terapijom. Na početku je važno naglasiti da za svaki od tih oblika liječenja očekujemo dugotrajnu, nerijetko višegodišnju primjenu i pritom je potreban oprez zbog mogućih nuspojava liječenja. Najčešće se u prvom koraku odlučujemo za peroralnu primjenu kortikosteroida ili intravensku primjenu humanih imunoglobulina. U samostalnoj primjeni oba su se načina liječenja pokazala jednako učinkovitima, uz važnu napomenu da kortikosteroidi mogu izazvati znatno pogoršanje u čistome motornom obliku CIDP-a i da su bremeniti mnogim nuspojavama. Ukidanje kortikosteroidne terapije mora biti iznimno polako, nerijetko tijekom godine dana pa tako svaki bolesnik s CIDP-om dobiva kortikosteroide barem dvije godine, a često i znatno dulje (19, 24 – 26).

Kortikosteroidi

Mnoge studije upućuju na dobar učinak oralne primjene kortikosteroida u liječenju CIDP-a, tako da je nakon 6-tjednog li-

TABLICA 5. Testovi koje bi trebalo uzeti u obzir pri traženju komorbiditeta i nasljednih neuropatija povezanih s CIDP-om

<p><u>Za otkrivanje komorbiditeta</u></p> <p>(a) <i>preporučeni testovi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – ^adetekcija paraproteina u serumu i urinu metodom imunofiksacije – glukoza u krvi natašte – kompletna krvna slika – testovi jetrene funkcije – testovi bubrežne funkcije – testovi funkcije štitne žlijezde – antinuklearni faktor <p>(b) <i>testovi samo ako postoji klinička indikacija</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – ^arendgen kostiju – test oralne podnošljivosti glukoze (OGTT) – serologija na <i>Borreliju burgdorferi</i> – CRP – antinuklearna protutijela – rendgen srca i pluća – enzim koji konvertira angiotenzin – antitijela na HIV <p><u>Za otkrivanje nasljednih neuropatija</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – testiranje roditelja i braće/sestara – odgovarajuće gensko testiranje (osobito duplikacija PMP22 i mutacije koneksina 32) – biopsija živca.

Prilagođeno prema ref. 19.

^aPonavljanje testa trebalo bi razmotriti kod pacijenata koji ne reagiraju ili postanu nereaktivni na terapiju.

ječenja u dnevnoj dozi od 60 mg prednizolona učinak isti kao i nakon intravenske primjene imunoglobulina (IVIG) u dozi od 2,0 g/kg. Važno je ponovo napomenuti da primjena kortikosteroida u čistome motornom obliku CIDP-a može biti štetna i izazvati pogoršanje bolesti! Nema jasne preporuke ni suglasja oko pitanja treba li se oralna terapija kortikosteroidima provoditi svakodnevno ili svaki drugi dan, odnosno u alterirajućoj dozi. Neka iskustva upućuju na to da je u tzv. alterirajućem načinu davanja lijeka manja učestalost nuspojava. Najčešće davana doza jest 60 mg prednizolona na dan, uz vrlo postupno ukidanje odnosno sniženje doze nakon što se postigne stabilan, zadovoljavajući, klinički oporavak. Vrlo postupno sniženje doze važno je zbog mogućeg pogoršanja bolesti ako se doza lijeka snizi naglo (27, 28).

Plazmafereza

Do sada provedene studije upućuju na dobar, ali kratkotrajan učinak plazmafereze u liječenju CIDP-a. Plazmafereza

TABLICA 6. Dijagnostičke kategorije EFNS-a/PNS-a

<p>Siguran CIDP</p> <p>Klinički kriteriji 1 (a ili b) i 2 s elektrodijagnostičkim kriterijem 1 ili Vjerojatni CIDP + najmanje jedan potporni kriterij ili Mogući CIDP + najmanje dva potporna kriterija</p> <p>Vjerojatan CIDP</p> <p>Klinički kriteriji 1 (a ili b) i 2 s elektrodijagnostičkim kriterijem 2 ili Mogući CIDP + najmanje jedan potporni kriterij</p> <p>Mogući CIDP</p> <p>Klinički kriteriji 1 (a ili b) i 2 s elektrodijagnostičkim kriterijem 3 CIDP (sigurni, vjerojatni, klinički) udružen s komorbiditetima</p>
--

Prilagođeno prema ref. 19.

je dobar izbor u početku bolesti ako je neurološki deficit znatan, jer pomaže bržem inicijalnom oporavku, no radi stabilizacije kliničke slike i planiranja trajnije terapije potrebno je posegnuti i za drugim oblicima liječenja (28, 29).

Intravenska primjena imunoglobulina

U visokim dozama koje se preporučuju pri liječenju autoimunskih bolesti IVIG ima imunomodulatorno djelovanje s poželjnom atenuacijom autoimunskih patoloških mehanizama. Preporučena standardna doza imunoglobulina za liječenje CIDP-a jest 2,0 g/kg, a očekivano poboljšanje i učinak terapije traju 2 – 6 tjedana, no taj podatak može znatno varirati od bolesnika do bolesnika. **Važno je napomenuti da je liječenje CIDP-a primjenom IVIG-a optimalno s obzirom na patofiziološku osnovu bolesti, nuspojave i činjenicu da je jednako učinkovito za različite podoblike CIDP-a, pa i za dominantno motorni oblik bolesti.** Ponavljanje liječenja primjenom IVIG-a služi primarno prevenciji relapsa bolesti i treba nastojati osigurati stalnu održavanu primjenu liječenja. Kliničke studije upućuju i na dobar učinak inicijalne terapije imunoglobulinima u dozi od 2,0 g/kg, podijeljenoj u 2 – 5 dana uz nastavak terapije davanjem imunoglobulina u dozi od 1,0 g/kg svaka dva do četiri tjedna tijekom 24 – 28 tjedana. S obzirom na to da je učinak IVIG-a relativno kratak, intervale treba prilagoditi kliničkoj slici svakoga pojedinog bolesnika. IVIG je dobar izbor liječenja i pri relapsu CIDP-a i kada teža klinička slika pokazuje slab terapijski odgovor na oralnu terapiju kortikosteroidima ili ako postoje znatne nuspojave kortikosteroida (19, 29).

Imunosupresivni lijekovi

Randomizirane kliničke studije provedene su samo za azatioprin i metotreksat. Nije se našlo dodatnog učinka ako se uz azatioprin (2 mg/kg) doda i prednizolon (30 – 32).

Smjernice dobre kliničke prakse u liječenju CIDP-a

Inicijalno liječenje:

Bolesnici s vrlo blagom kliničkom slikom koja znatnije ne remeti svakodnevne aktivnosti ne iziskuju liječenje. Bolesnici s umjerenom ili težom kliničkom slikom trebaju biti liječeni inicijalnom primjenom kortikosteroida ili IVIG-om.

Uobičajena doza IVIG-a jest 2,0 g/kg podijeljena u 2 – 5 dana. Uobičajena je doza prednizolona 60 mg. Plazmafereza je preporučljiva za bolesnike s težim inicijalnim deficitom ili znatnim pogoršanjem bolesti kada je potreban brz učinak liječenja.

Za „čisti“ motorni oblik CIDP-a primjena IVIG-a terapijski je pristup izbora jer kortikosteroidi mogu izazvati pogoršanje bolesti i nisu indicirani u ovom obliku bolesti.

Učinak liječenja kortikosteroidima ocjenjuje se nakon 12 tjedana liječenja; ako se doze lijeka ukidaju ili snižavaju, to treba činiti iznimno sporo i postupno (tijekom 1 – 2 godine!).

Dugotrajno liječenje prilagođava se kliničkom statusu i dinamici bolesti svakog bolesnika pri čemu se može periodično davati IVIG ili titrirati doza kortikosteroida, a svakako treba izbjegavati naglo snižavanje doze lijeka (19).

Zahvala: Za grafičku opremu teksta i izradu slika posebno zahvaljujem kolegama Valentini Delimar, dr. med., Marijanu Pušeljiću, dr. med., Hrvoju Smojveru, dr. med., Abdulahu Chouehneu, dr. med. i Maji Smoljan, dr. med.

LITERATURA

- Kieseier BC, Lehmann HC, Meyer Zu Hörste G. Autoimmune diseases of the peripheral nervous system. *Autoimmun Rev* 2012;11:191–5. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.05.011.
- Brainin M, Barnes M, Baron JC i sur. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577–81. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.00867.x.
- Dimachkie MM, Barohn RJ. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:350–66. DOI: 10.1007/s11940-013-0229-6.
- Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011;7:507–17. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.121.
- Briemberg HR, Amato AA. Inflammatory neuropathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:66–71.
- Zeng XL, Nagavalli A, Smith CJ, Howard JF, Su MA. Divergent effects of T cell costimulation and inflammatory cytokine production on autoimmune peripheral neuropathy provoked by Aire deficiency. *J Immunol* 2013;190:3895–904. DOI: 10.4049/jimmunol.1203001.
- Chi LJ, Xu WH, Zhang ZW, Huang HT, Zhang LM, Zhou J. Distribution of Th17 cells and Th1 cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:345–56. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00294.x.
- Comi C. Fas-mediated T-cell apoptosis in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16(Suppl 1):45–7. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2011.00306.x.
- Čulo F, Batinić D. Stanice, tkiva i organi imunosnog sustava. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F i sur. (ur.). *Imunologija*. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010, str. 18–57.
- Rabatić S, Dekaris D. Načela normalnog i patološkog imunološkog odgovora. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (ur.). *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 49–61.
- Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A i sur. Impaired inhibitory Fcγ receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:4788–92. DOI: 10.1073/pnas.0807319106.
- Mahdi-Rogers M, Rajabally YA. Overview of the pathogenesis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulins. *Biologics* 2010;4:45–9.
- Csurhes PA, Sullivan AA, Green K, Pender MP, McCombe PA. T cell reactivity to P0, P2, PMP-22, and myelin basic protein in patients with Guillain-Barré and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1431–9. DOI: 10.1136/jnnp.2004.052282.
- Kuwahara M, Suzuki H, Samukawa M i sur. Clinical features of CIDP with LM1-associated antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:573–5. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303440.
- Van den Bergh PYK, Piéret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2004;29(4):565–74. DOI: 10.1002/mus.20022.

16. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS i sur. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2009;277:1–8. DOI: 10.1016/j.jns.2008.11.015.
17. Rajabally YA, Nicolas G, Piéret F, Bouche P, Van den Bergh PYK. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1364–8. DOI: 10.1136/jnnp.2009.179358.
18. Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5:359–73. DOI: 10.1177/1756285612457215.
19. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1–9. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x.
20. Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:1343–56. DOI: 10.1056/NEJMra041347.
21. van Schaik IN, Leger J-M, Nobile-Orazio E, Cornblath DR, Hadden RDM, Koski CL, Pollard J, Sommer C, Illa I, Van den Bergh P, van Doorn PA. Multifocal motor neuropathy. 21. pogl. U: Gillhus NE, Barnes MP, Brainin M (ur.). *European Handbook of Neurological Management: Vol. 1*. 2. izd. Blackwell Publishing; 2011.
22. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A i sur. European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893–902. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x.
23. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T i sur. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:50–6. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00251.x.
24. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn i sur. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893–908. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x.
25. Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnosis and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 2010;9:402–12. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70041-7.
26. Ripellino P, Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: From Molecular Bases to Practical Considerations. *Autoimmune Dis* 2014;201657. DOI: 10.1155/2014/201657.
27. Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurol* 2014;14:26.
28. Dalakas MC. Clinical trials in CIDP and chronic autoimmune demyelinating polyneuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17(Suppl 2):34–9. DOI: 10.1186/1471-2377-14-26.
29. Robertson EE, Donofrio PD. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2010;12:84–94. DOI: 10.1007/s11940-010-0058-9.
30. RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:158–64. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70299-0.
31. Hughes RA, Mehndiratta MM. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD002062. DOI: 10.1002/14651858.CD002062.pub2.
32. Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RAC. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1999;53:57–61.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Ervina Bilić, dr. med.
 Klinika za neurologiju, KBC Zagreb
 Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
 e-mail: ervina.bilic@mef.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

1. 6. 2018./June 1, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 6. 2018./June 12, 2018

