

Immunologiczne i zapalne uwarunkowania chorób nerwowo-mięśniowych

Barbara Ryniewicz

Klinika Neurologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Wiele z nabytych chorób obwodowego układu nerwowego lub mięśni ma podłoże zapalne bądź immunologiczne. W części z nich znany jest czynnik patogenny (np. infekcje wirusowe, bakteryjne), w innych etiologia jest nieznaną, a immunopatogeneza nie do końca wyjaśniona. Ze względu na możliwość podjęcia właściwego leczenia ważne jest wczesne rozpoznanie choroby. Poniżej omówiono choroby zapalne mięśni i nerwów obwodowych.

Do idiopatycznych miopatii zapalnych należą: zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe oraz wtórne zapalenie mięśni. Najczęściej występujące choroby nerwów o podłożu autoimmunologicznym to ostra poliradikuloneuropatia (zespół Guillaina-Barrégo) oraz przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna. Do nabytych chorób o podłożu immunologicznym należy neuromiotonia, w której objawy nadpobudliwości spowodowane są uszkodzeniem zakończeń nerwowych. Leczenie tych schorzeń opiera się na stosowaniu leków immunosupresyjnych — począwszy od kortykosteroidów, przez dożylne wlewy immunoglobulin do plazmaferez. Konieczna jest także fizjoterapia zapobiegająca przykurczom i zanikowi mięśni. Powinna być ona stosowana już na początku leczenia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (4): 177–183

Słowa kluczowe: miopatie zapalne, zespół Guillaina-Barrégo, neuromiotonia nabyta

Wprowadzenie

Zapalne choroby układu nerwowo-mięśniowego stanowią heterogenną grupę nabytych schorzeń mięśni lub nerwów obwodowych. Pod względem klinicznym charakteryzują się one osłabieniem siły mięśni, a pod względem patologicznym — obecnością nacieków zapalnych oraz martwicy włókien mięśniowych. Wśród zapalnych miopatii wyróżnia się te o znanej etiologii, spowodowane infekcjami wirusowymi, bakteryjnymi, grzybiczymi czy pasożytniczymi, o charakterze izolowanym albo stanowiące część infekcji układowej oraz grupę miopatii idiopatycznych, o nieznannej etiologii, o podłożu immunologicznym. Do tej grupy należą zapalenie skórno-mięśniowe (DM, *dermatomyositis*), zapalenie wielomięśniowe (PM, *polymyositis*) oraz wtórne zapalenie mięśni (IBM, *inclusion body myositis*). Poza tym mięsień może być dotknięty procesem zapalnym w przebiegu amyloidozy, sarkoidozy czy procesu nowotworowego. Opisywano także inne rzadkie miopatie zapalne, takie jak zapalenie wielomięśniowe eozynofilowe, zespół eozynofilia-mialgia, miopatia przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host myopathy*) czy polimialgia reumatoidalna.

Najszerzej omawiane w piśmiennictwie są miopatie zapalne idiopatyczne o podłożu autoimmunologicznym, które często sprawiają trudności diagnostyczne i wymagają przewlekłego leczenia immunosupresyjnego. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie prawidłowego leczenia bardzo poprawiło rokowanie po wprowadzeniu do leczenia kortykosteroidów. Według Bitnuma i wsp. [1] przed za-

Adres do korespondencji: dr n. med. Barbara Ryniewicz
 Klinika Neurologiczna WUM
 ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
 tel: 22 599 29 85
 e-mail: emg@spsk.amwaw.edu.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 4, 177–183
 Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
 Copyright © 2009 Via Medica

stosowaniem kortykosteroidów w zapaleniu skórno-mięśniowym u dzieci, u 1/3 chorych doszło do zgonu, u 1/3 pozostał niedowład znacznego stopnia, a tylko 1/3 wyleczono. W zapaleniu skórno-mięśniowym i wielomięśniowym zajęte są symetrycznie mięśnie ksobne, może wystąpić osłabienie mięśni karku oraz dysfagia. Około 50% chorych skarży się na bóle mięśni i stawów. Rozpoznanie choroby opiera się na wywiadzie, ocenie objawów klinicznych, ocenie stężenia enzymów mięśniowych: kinazy kreatynowej (CK), transaminaz, badaniu elektromiograficznym i biopsji mięśnia.

Zarówno w DM, jak i PM mogą być obecne objawy ze strony serca — zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca. Powikłania ze strony płuc mogą być wtórne do zachłyśnięcia się w przypadkach z dysfagią. Ponadto u około 10% chorych z DM i PM stwierdza się śródmiąższowe zmiany w płucach. U około 50% tych chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko syntetazie histydylo-transferazy RNA (tRNA) — tak zwane przeciwciała Jo-1. Te zmiany wskazują na ciężki przebieg choroby i złe rokowanie.

W licznych pracach potwierdza się związek między określonymi haplotypami antygenów leukocytów ludzkich (HLA, *human leukocyte antigen*) i różnymi rodzajami miopatii zapalnych. U rasy kaukaskiej w PM stwierdza się obecność HLA-B8 i HLA-DR3. Młodzieńczy DM współlistnieje z HLA-DQA1 *0501 [2].

Niejasny jest związek między procesem nowotworowym a zapaleniem mięśni — większy w przypadku DM niż PM. Przez pierwsze 5 lat od rozpoznania DM jest ono największe. Mogą to być nowotwory jajnika, płuc, pęcherza moczowego czy ziarnica.

Rokowanie w miopatiach zapalnych bez nowotworu jest gorsze u chorych w starszym wieku, z zajęciem narządów wewnętrznych (serce, płuca), ostrym początkiem choroby, a przede wszystkim w przypadku późno podjętego i niedostatecznego leczenia. Uważa się, że rokowanie jest lepsze, jeśli leczenie rozpoczyna się w pierwszych 6 miesiącach od pojawienia się początkowych objawów choroby.

Wskaźnikiem nasilenia procesu uszkodzenia mięśni jest wzrost lub spadek stężenia CK, przebiegający równolegle z procesem zdrowienia, zwłaszcza w przypadku PM. W przypadkach DM, szczególnie w wieku dziecięcym, stężenie CK jest często prawidłowe i trzeba wówczas w ocenie wyników leczenia kierować się stanem klinicznym.

OB może być przyspieszone, nawet znacznie, ale u połowy chorych jest prawidłowe i nie stanowi wiarygodnego parametru dla oceny aktywności procesu chorobowego.

U części chorych stwierdza się obecność tak zwanych przeciwciał swoistych dla miopatii zapalnych. Są to przeciwciała przeciwko rybo-nukleoproteinom (amino-acylo-tRNA syntetazom), najczęściej Jo-1, obecne w około 20% przypadków PM. Nie są one jednak ani patognomiczne ani swoiste tkankowo. Ich obecność pozwala rozpoznać tak zwany zespół antysyntetazowy (zapalenie mięśni, zapalenie stawów, objaw Raynauda, włóknienie płuc i „ręka mechanika”). W części przypadków DM stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych Mi2, u innych — nieswoiste przeciwciała przeciwjądrowe.

U podstaw zapalenia skórno-mięśniowego leżą mechanizmy humoralne, które rozpoczyna aktywacja dopełniacza. Prowadzi to do tworzenia się i odkładania kompleksu atakującego błonę mikrocząsteczek, co z kolei powoduje lizę komórek śród-błonka, martwicę naczyń włosowatych, niedokrwienie, mikrozawały i zapalenie. Jest to proces o charakterze *vasculitis*, prowadzący do zaniku włókien mięśniowych na obwodzie pęczka, dający charakterystyczny dla DM obraz morfologiczny w biopsji mięśnia.

Szczyt zachorowań w DM to wiek dziecięcy (5.–14. rż.) oraz około 40. roku życia. Poza klasycznymi objawami klinicznymi (typowe zmiany skórne na twarzy i powierzchniach wyprostnych stawów oraz osłabienie mięśni z przykurczami), w postaci dziecięcej rozwija się wapnica w postaci obecności złogów wapnia w tkance podskórnej, powięziach i ścięgnach. W postaci dorosłej, zwłaszcza po 50. roku życia, konieczna jest diagnostyka w kierunku współlistniejącego często procesu nowotworowego.

Rozpoznanie DM w przypadku obecności typowych zmian skórnych i osłabienia mięśni jest łatwe. Dla celów praktycznych należy pamiętać o często prawidłowym stężeniu enzymów mięśniowych. W badaniu elektromiograficznym (EMG, *electromyography*) w fazie ostrej obecne są cechy miopatyczne z współlistnieniem potencjałów dennerwacyjnych. W miarę zdrowienia dochodzi do normalizacji zapisu. W obrazie morfologicznym mięśnia charakterystyczny jest zanik włókien na obwodzie pęczka oraz obecność nacieków wokół naczyń, jednak w części przypadków można trafić na prawidłowy mięsień, co nie wyklucza rozpoznania.

Zapalenie wielomięśniowe

Zapalenie wielomięśniowe to choroba o podłożu autoimmunologicznym, o nieznanym etiologii i nie do końca wyjaśnionej immunopatogenezie. Wiąże się ono z zaburzeniami odporności typu komórkowego. Uszkodzenie komórek mięśniowych wywołane jest przez komórki T CD8, będące głównym składnikiem nacieku śródmiąższowego. Atakują one włókna mięśniowe, w których występuje antygen głównego kompleksu zgodności tkankowej klasy 1 (MHC-1, *major histocompatibility complex*). W prawidłowym, zdrowym mięśniu antygen ten nie występuje. Tworzący się kompleks MHC-1/CD8 prowadzi do rozpadu komórek mięśniowych. Potwierdzeniem tej hipotezy jest fakt, że komórki T CD8+ pochodzące od chorych na zapalenie wielomięśniowe wykazują wyraźną cytotoksyczność skierowaną przeciw miotubom w hodowli tkankowej.

Nie wiadomo, co rozpoczyna proces choroby. Są pewne dane sugerujące rolę wirusów, zwłaszcza RNA, które mają podobną budowę do ludzkiego RNA. W badanych mięśniach stwierdzano komórki zakażone wirusem HTLV-1 (*human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1*). Przeciwciała są początkowo skierowane przeciwko wirusom, ale w wyniku immunologicznej mimikry może dojść do powstawania autoprzeciwciał. Podobnie jest w przypadku wirusa HIV. Proces zapoczątkowany przez wirusy rozwija się następnie w wskutek wzmożonego wytwarzania cytokin (głównie interleukiny 1) i czynników wzrostowych (TGF- β 1–3).

Zapalenie wielomięśniowe występuje najczęściej po 35. roku życia, ale także u dzieci i młodzieży. Początek może być powolny. Objawy kliniczne to symetryczne osłabienie mięśni obręczy biodrowej i barkowej, czasem dysfagia czy osłabienie mięśni szyi. W przebiegu choroby występują remisje i nawroty. Przebieg powoli postępujący narzuca często konieczność różnicowania z postępującymi dystrofiami mięśniowymi o podłożu genetycznym (zwłaszcza z postacią obręczowo-kończynową). Najbardziej pewnym kryterium różnicującym jest wykazanie kompleksu MHC/CD8 w badaniu immunohistochemicznym mięśnia, niestety niedostępnym w Polsce. Skuteczność procesu leczenia może być kontrolowana przez oznaczanie stężenia enzymów mięśniowych w surowicy krwi (CK i transaminazy), które w PM zawsze są podwyższone.

W diagnostyce PM poza oznaczeniem stężenia enzymów mięśniowych istotne znaczenie ma badanie EMG (zapis miopatyczny z obecnością po-

tencjałów denerwacyjnych) oraz badanie morfologiczne wycinka mięśniowego, w którym stwierdza się różną średnicę włókien, obecność włókien ulegających martwicy i włókien regenerujących, wodniczki, przerost tkanki łącznej oraz rozproszony naciek śródmiąższowy.

Zapalenie wielomięśniowe może współistnieć z chorobami układowymi tkanki łącznej, takimi jak toczeń trzewny układowy, twardzina, mieszana choroba tkanki łącznej, tworząc tak zwane zespoły nakładania (*overlap syndromes*). Występują one znacznie częściej u kobiet po 35. roku życia niż u mężczyzn (stosunek 9:1).

Wtrętowe zapalenie mięśni

W 1967 roku Chou [3] opisał przypadek 66-letniego mężczyzny z objawami „przewlekłego zapalenia wielomięśniowego”, u którego w biopsji mięśnia stwierdzono obecność wtrętów w jądrze i cytoplazmie oraz wodniczki. Cztery lata później nazwano to schorzenie *inclusion body myositis*. Odtąd opublikowano opisy następnych przypadków, a także liczne prace próbujące wyjaśnić immunopatogenezę tej choroby [4]. Jest ona podobna do patogenezy PM — pierwotne zaburzenie odporności komórkowej są mediowane przez cytotoksyczne komórki T CD8+. Etiologia jest nieznaną, a patogeneza nadal słabo poznana. Ponieważ struktury białkowe wtrętów wykazują podobieństwo do beta-amyloidu, białka tau i apolipoproteiny E, próbowano znaleźć marker swoisty dla IBM. W pracy Salajegheha i wsp. [5] wykazano, że białko TDP-43 (*nucleic acid binding protein*) wykazuje wysoką czułość (91%) i wysoką swoistość (100%) w IBM w porównaniu z innymi miopatiami zapalnymi. Białko to, a także inne wiążące RNA mogą wpływać na funkcjonowanie wewnątrzjądrowego RNA.

Poza wtrętowym zapaleniem mięśni istnieją postacie tzw. IBM uwarunkowane genetycznie, także rodzinne, z podobnymi zmianami w biopsji mięśnia, ale bez cech zapalnych.

Wtrętowe zapalenie mięśni jest nabytą miopatią zapalną o nieznanym etiologii, różniącą się od DM i PM obrazem klinicznym, obrazem morfologicznym mięśnia oraz brakiem odpowiedzi na leczenie. Uważa się, że jest ona najczęstszą miopatią zapalną u osób po 50. roku życia. Początek choroby jest podstępny, przebieg postępujący, prowadzący do znacznej niepełnosprawności. Osłabienie mięśni jest często asymetryczne, w przeciwieństwie do DM i PM, dotyczy mięśni ksoalnych (mięsień czworogłowy) i odsiebnych (mięśnie przedramion, zgiacze stóp).

Leczenie miopatii zapalnych

Podstawą leczenia jest konwencjonalna, nieswoista terapia immunosupresyjna [6]. Znaczny odsetek chorych z PM i DM odpowiada poprawą na leczenie samymi kortykosteroidami albo w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych przypadkach, zwłaszcza PM, obserwuje się jednak nawroty i oporność na leczenie.

Leki pierwszego rzutu to prednizon i metylprednizolon. Metylprednizolon podawany dożylnie na początku choroby jest bardziej efektywny i pozwala szybciej osiągnąć poprawę. Leki drugiego rzutu to azatiopryna, którą często dołącza się do prednizonu, uzyskując lepszą kontrolę objawów choroby i pozwalając szybciej zmniejszać dawki lub wycofywać z leczenia kortykosteroidy (zwłaszcza w przypadku nasilonych działań niepożądanych) oraz metotreksat. Leki trzeciego rzutu to cyklosporyna, cyklofosfamid, ewentualnie dożylne immunoglobuliny. W przypadkach opornych na leczenie zalecana jest swoista immunoterapia. Stosuje się tutaj: rytuksymab — przeciwciało monoklonalne przeciwko komórkom CD20+b, takrolimus — selektywnie hamujący transkrypcję cytokin, szczególnie interleukiny 2, sirolimus (rapamycyna) — hamujący proliferację komórek T i B i produkcję cytokin.

Wtrętowe zapalenie mięśni jest miopatią oporną na leczenie. Większość chorych nie odpowiada na leczenie kortykosteroidami ani innymi lekami immunosupresyjnymi. W przypadkach dysfagii próbuje się stosować immunoglobuliny. Najlepsze efekty leczenia wśród miopatii zapalnych można osiągnąć w DM, gorsze w PM, a IBM nie poddaje się leczeniu i prowadzi do unieruchomienia większości chorych.

Bardzo ważne jest wczesne rozpoczęcie fizjoterapii zapobiegającej przykurczom i zanikowi mięśni.

Zapalenie mięśni o znanej etiologii

Ostre zapalenie mięśni może być wywołane przez wirusy, bakterie, pierwotniaki czy grzyby [7]. W przebiegu infekcji wirusowej najczęściej występują łagodne objawy kliniczne, ale czasem przebieg może być ciężki, z towarzyszącą rhabdomyolizą. Wirusy powodujące zapalenie mięśni to najczęściej wirus grypy i wirus *Coxsackie*. Łagodne zapalenie mięśni stwierdza się w przebiegu infekcji wirusem grypy A i B, paragrypy i adenowirusa. Ostra rhabdomyoliza może wystąpić w przebiegu grypy A i B, infekcji *Coxsackie* B5, echowirusem, adenowirusem czy wirusem opryszczki. Dobrze poznane są miopatie zapalne spowodowane przez reowirusy HIV.

Klinicznie dominuje mialgia, najczęściej mięśni łydek, czasem także mięśni ud, trwająca 1–2 tygodni. Można stwierdzić umiarkowany wzrost stężenia CK. Rzadko dochodzi do mioglobinurii powodującej ryzyko niewydolności nerek.

W przypadkach infekcji bakteryjnych mięsień szkieletowy wykazuje znaczną odporność. Tylko w przypadkach ciężkich bakteriemii może dojść do wystąpienia ropni lub tak zwanego ropnego zapalenia mięśni.

W przypadku infekcji grzybiczych zajęcie mięśni jest niezwykle rzadkie, dotyczy głównie chorych z zaburzeniami odporności, leczonych intensywnie lekami immunosupresyjnymi. Czynnikiem etiologicznym mogą być kryptokoki, *candida*, *histoplasma*.

Zapalenie mięśni może być spowodowane przez *Toxoplasma gondii*, których nosicielami są domowe zwierzęta. W biopsji mięśnia stwierdza się wówczas nacieki zapalne oraz cysty. Inne czynniki przyczynowe zmian zapalnych w mięśniach to *Trypanosoma*, *Cysticercus* (larwa *Taenia solium*), *Trichinella*, *Echinococcus*, *Toxocara canis*.

Choroby te występują regionalnie, zwłaszcza w przypadku złych warunków sanitarnych.

Choroby nerwów obwodowych

Choroby nerwów obwodowych mogą być albo uwarunkowane genetycznie (ruchowo-czuciowe neuropatie dziedziczne) albo nabyte. Proces chorobowy może dotyczyć osłonki mielinowej (neuropatie demielinizacyjne) albo aksonu (neuropatie aksonalne).

Wśród neuropatii nabytych określenie *neuritis* oznacza chorobę zapalną nerwów spowodowaną przez czynnik zakaźny lub przez proces immunologiczny. Wśród czynników zakaźnych należy wziąć pod uwagę boreliozę, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu C, półpasiec, zakażenie wirusem cytomegalii. Do neuropatii o podłożu immunologicznym należy przede wszystkim zespół Guillaina-Barrégo (GBS, *Guillain-Barré syndrome*) i jego odmiany, przewlekła idiopatyczna neuropatia demielinizacyjna (CIDP, *chronic idiopathic demyelinating neuropathy*), a także wieloogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia, często ze wzrostem miana przeciwciał przeciwko GM1.

Najczęstszą nabytą ostrą poliradikuloneuropatią jest GBS, u którego podłoża leżą mechanizmy immunologiczne komórkowe i humoralne. Od pierwszego opisu choroby przez Guillaina, Barrégo i Strohla w 1916 roku, bardzo liczne doniesienia dotyczą spektrum klinicznego choroby, badań elektrofizjologicznych oraz prób wytłumaczenia immu-

nopatogenezy. Badania są prowadzone także na doświadczalnych modelach alergicznego zapalenia nerwów u zwierząt [8]. Dostarczyły one dowodów, że demielinizacja wynika z ataku kompleksu przeciwciała–komplement na komórkę Schwanna i/lub mielinę. W surowicy osób chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko mielinie, a wyniki badań immunologicznych potwierdziły zapalny charakter choroby [9]. Spośród ocenianych przeciwciał największy udział w uszkodzeniu nerwu mają przeciwciała przeciwko gangliozydom GM1. Przeciwciała anty-GM1 klasy IgG występują u 20–38% chorych z ostrą neuropatią aksonalną, a około 50% osób ze stwierdzanymi przeciwciałami przebyło infekcję *Campylobacter jejuni*, w przypadku której należy zadać pytanie, jaką rolę pełni w patogenezie GBS. W surowicy chorych występują także inne przeciwciała przeciwko gangliozydom: GD1a, GD16, asialo GM1 i LM1. Uważa się, że przeciwciała anty GQ1b klasy IgG są swoiste dla zespołu Millera-Fishera lub GBS z oftalmoplegią, przeciwciała przeciwko GD1a występują bardzo często w aksonalnej postaci GBS, a przeciwciała anty G11 w postaci GBS z objawami opuszkowymi. Nadal jednak immunopatogeneza GBS nie jest do końca wyjaśniona.

Zespół Guillaina-Barrégo

Objawy kliniczne i przebieg

Zespół Guillaina-Barrégo jest jedną z najczęstszych chorób powodującą ostre porażenie mięśni. Zapadalność wynosi 0,6–1,9 przypadku na 100 000 osób. Pierwsze objawy często pojawiają się kilka dni lub tygodni po przebytej infekcji górnych dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego. Jest to symetryczny, wiotki niedowład kończyn ze zniesieniem odruchów fizjologicznych, początkowo z przewagą ksobną oraz parestezje. W około 50% przypadków występuje niedowład mięśni twarzy, czasem objawy gałkoro-chowe czy opuszkowe. Przebieg jest najczęściej jednofazowy, a rokowanie dobre. U około 20% chorych może wystąpić niewydolność oddechu. Dość często mają miejsce objawy autonomiczne, zwłaszcza ze strony układu sercowo-naczyniowego, czasem zaburzenia zwieraczy. Oprócz klasycznej postaci demielinizacyjnej zespołu GBS, opisano ostrą formę aksonalną (AMAN, *acute motor axonal neuropaty*; ASMAN, *sensory-motor*), zwykle poprzedzoną infekcją *Campylobacter jejuni* lub *Haemophilus Influenzae*, z obecnością w surowicy chorych przeciwciał anty-GD1a i innych.

Rozpoznanie GBS opiera się na wywiadzie, w którym ważny jest okres narastania objawów, obrazie klinicznym (wiotki niedowład kończyn ze zniesieniem odruchów fizjologicznych), badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (podwyższenie stężenia białka z cytozą nieprzekraczającą 10 w mm³) oraz badaniu elektrofizjologicznym. Biopsję nerwu wykonuje się wyjątkowo.

Badania elektrofizjologiczne (elektroencefalografia [ENG, *electroneurography*] i elektromiografia [EMG, *electromyography*]) pozwalają na odróżnienie procesu demielinizacyjnego od aksonalnego. Zmiany stwierdzane w badaniu ENG to: zwolnienie szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych i czuciowych nerwów obwodowych, znaczne wydłużenie latencji fali F, wielogniskowy blok przewodzenia, często niska amplituda odpowiedzi M. W badaniu EMG stwierdza się objawy odnerwienia, a następnie reinnerwacji w przypadku współistnienia uszkodzenia aksonalnego. Jeśli w nerwie są zmiany tylko demielinizacyjne, zapis podstawowy z mięśni jest prawidłowy. Należy pamiętać, że zmiany w badaniu ENG pojawiają się dopiero po kilku, a nawet kilkunastu dniach od początku choroby. Wcześniej prawidłowy wynik nie wyklucza rozpoznania GBS. Najwcześniej pojawiające się odchylenia to wydłużenie latencji fali F lub jej brak, wskazujące na zajęcie korzeni procesem demielinizacyjnym. Zwolnienie szybkości przewodzenia jest znaczne, często poniżej 30 m/s. Stwierdzenie zmian świadczących o uszkodzeniu aksonalnym uważa się za niepomyślne rokowniczo. Są to znaczne obniżenie amplitudy odpowiedzi M podczas drażnienia nerwów oraz obecność fibrylacji i dodatnich fal ostrych w zapisie z mięśni. Zmiany elektrofizjologiczne utrzymują się bardzo długo, czasem miesiące lub lata po klinicznym wyzdrowieniu [10].

Leczenie

W leczeniu GBS stosuje się plazmaferezy (PE, *plasma exchange*) i dożylnie immunoglobuliny (*i.v.* Ig) [11]. Ich korzystne działanie jest porównywalne. Kortykosteroidy nie są wskazane. Podstawowym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia PE lub *i.v.* Ig jest ciężka postać choroby z unieruchomieniem chorego oraz zagrożenie niewydolnością oddechową. Leczenie nie jest konieczne u chorych, którzy chodzą samodzielnie w 2. tygodniu choroby. Ponadto konieczne jest stałe monitorowanie wydolności oddechowej, czynności serca, leczenie przeciwbólowe, leczenie bólu, fizjoterapia.

Przewlekła zapalna neuropatia demielinizacyjna

Przewlekła zapalna neuropatia demielinizacyjna (CIDP) to nabyta choroba nerwów obwodowych o podłożu immunologicznym, w której objawy narastają w ciągu co najmniej 2 miesięcy. Nie wiadomo, co rozpoczyna proces immunologiczny ani jaki jest dokładny mechanizm patogenetyczny [12]. Przyjmuje się, że jest on podobny do sugerowanego w GBS, aczkolwiek mniej znana jest liczba przeciwciał obecnych w surowicy chorych. Sugeruje się udział przeciwciał przeciwko białkom mieliny PO, PMP22, P2 oraz przeciwko gangliozydom, między innymi GM1 i innych. Poza znaczeniem czynników humoralnych istnieją dowody na patogenną rolę komórek T.

Objawy kliniczne wynikają z uszkodzenia nerwów o charakterze demielinizacyjnym, ale w większości przypadków współistnieje proces aksonalny; CIDP występuje z częstością 1 na 100 000 osób, w każdym wieku. Wiotki niedowład kończyn rozwija się zwykle powoli, obejmuje symetrycznie mięśnie ksobne i dosiebne. Objawy autonomiczne są rzadkie. Przebieg choroby może być postępujący lub nawracający. Obecność zmian aksonalnych z ubytkiem włókien w nerwie pogarsza rokowanie.

Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu powolnego narastania niedowładu wiotkiego ze zniesieniem odruchów fizjologicznych, stwierdzeniu podwyższonego stężenia białka w płynie mózgoworodzeniowym i odchylen w badaniu ENG. O procesie demielinizacyjnym świadczy obecność bloku przewodzenia, zwolnienie szybkości przewodzenia, wydłużenie latencji fali F. Żadna z tych zmian pojedynczo nie jest swoista dla CIDP. Opracowano kryteria elektrofizjologiczne rozpoznania choroby: duże, dodatkowe i wykluczające (w 1991 roku przez Amerykańską Akademię Neurologii, a w 2003 roku przez Federację Towarzystw Neurologicznych). Uważa się, że są one jednak nazbyt restrykcyjne [13].

W leczeniu CIDP stosuje się kortykosteroidy, *i.v.* Ig oraz PE [14]. Leczenie jest nieraz długie, wieloletnie. Początkowa dawka prednizonu wynosi 1 mg/kg mc., zmniejsza się stopniowo w miarę poprawy. Immunoglobuliny podaje się w dawce 0,4 g/kg mc. przez 5 dni. Można także stosować PE w przypadku braku poprawy po Ig. Kortykosteroidy są zwykle stosowane bardzo długo. W przypadkach opornych stosuje się azatioprynę, cyklofosfamid. W przypadku czysto ruchowej postaci CIDP konieczne jest rozpoczęcie leczenia immunoglobulinami, ponieważ kortykosteroidy mogą nasilać objawy choroby. Uzupełnieniem leczenia farmakolo-

gicznego jest fizjoterapia, ewentualne zaopatrzenie ortopedyczne oraz leczenie bólu neuropatycznego.

Neuromiotonia

Opisana po raz pierwszy przez Isaacs'a w 1961 roku, charakteryzuje się sztywnością mięśni w wyniku stałej, spontanicznej czynności włókien mięśniowych, związanej z nadpobudliwością, wynikającą z patologii kanałów potasowych w zakończeniach nerwowych [15]. Patologia ta spowodowana jest albo mutacjami w genie kanałów potasowych (w postaci wrodzonej), albo przez mechanizm autoimmunologiczny (przeciwciała przeciwko kanałom potasowym) w postaci nabytej [16], która może współistnieć z innymi chorobami immunologicznymi, jak grasiczak z miastenią lub bez, może też występować jako zespół paranowotworowy. W surowicy chorych stwierdza się często obecność także innych przeciwciał, między innymi przeciwko receptorom acetylocholino. Stwierdzenie obecności przeciwciał i odpowiedź na leczenie plazmaferezą przemawia za podłożem immunologicznym schorzenia, a celem wydaje się być neuronalny, bramkowany potencjałem kanał potasowy (VGKC, *voltage-gated potassium channel antibodies*).

Rozpoznanie neuromiotonii opiera się na badaniu elektrofizjologicznym. Czynność spontaniczna jest bardzo nasilona, często ciągła i obejmuje wyładowania neuromiotoniczne, miokimie, wyładowania multipletów. W leczeniu objawowym stosuje się karbamazepinę z bardzo dobrym efektem.

PIŚMIENNICTWO

1. Bitnum S., Daeschner C.W., Travis L.B. i wsp. Dermatomyositis. *J. Peds.* 1964; 64: 101–106.
2. Reed A.M., Stirling J.D. Association of the HLA-DQA1*0501 allele in multiple racial groups with juvenile dermatomyositis. *Hum. Immunol.* 1995; 44: 131–135.
3. Chou S.M. Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. *Science* 1967; 158: 1453–1455.
4. Askanas V., Engel W.K. Inclusion body myositis: newest concepts of pathogenesis and relation to aging and Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2001; 60: 1–14.
5. Salajegheh M., Pinkus J.L., Taylor J.P. i wsp. Sarcoplasmic redistribution of nuclear TDP-43 in inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2009; 40: 19–31.
6. Mastaglia F.L. Treatment of autoimmune inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2000; 13: 507–509.
7. Dalakas M.C. Therapeutic targets in patients with inflammatory myopathies: present approaches and look to the future. *Neuromuscular disorders* 2006; 16: 223–236.
8. Wadia N.K., Katrak S.M. Muscle infection: Viral, parasitic, bacterial and spirochetal. W: Schapira A.H., Griggs R.C. (red.). *Muscle Diseases*. Butterworth-Heinemann, Woburn M.A. 1999; 339–362.
9. Waksman B.H., Adams R.D. Allergic neuritis in experimental disease of rabbits induced by infection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *Experimental Medicine* 1995; 102: 213–236.
10. Hartung H.P. Immune mediated demyelination. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 563–567.

11. Emeryk-Szajewska B. Ostra zapalna demielinizacyjna poliradikuloneuropatia — zespół Guillaina-Barrégo i Strohla. W: Emeryk-Szajewska B., Niewiadomska-Wolska M. (red.). Neurofizjologia kliniczna. Medycyna Praktyczna, Kraków 2008, 137–139.
12. Dalakas M.C. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1479–1497.
13. Kostera-Pruszczyk A. Diagnostyka elektrofizjologiczna przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. W: Emeryk-Szajewska B., Niewiadomska-Wolska M. (red.). Neurofizjologia kliniczna. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2008. 141–146.
14. Dyck P.J., Litchy W.J., Kratz K.M. i wsp. A plasma exchange versus immune globulin transfusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 838–845.
15. Arimura K., Sonoda Y., Watanabe O. i wsp. Isaacs syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve* 2002; suppl. 11: S55–58.
16. Newsom-Davis J., Mills K.R. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs syndrome). *Brain* 1993; 116: 453–469.