

Tematyczny przegląd piśmiennictwa (wybór)

1. Dalakas M.C. **The role of high-dose immune globulin intravenous in the treatment of dermatomyositis.** *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6: 550–556.

Zapalenie skórno-mięśniowe jest mikroangiopatią, zależną od dopełniacza, uszkadzającą skórę i mięśnie. Powoduje zmiany w skórze, z podskórnymi zwapnieniami oraz osłabienie i niedowład mięśni. Zwykle uzyskuje się poprawę po zastosowaniu steroidów lub innych leków immunosupresyjnych, ale niekiedy po takiej terapii poprawa nie następuje lub jest tylko nieznaczna, co skłoniło autorów do podjęcia badań nad efektywnością dożylnych immunoglobulin (IVIg, *intravenous immune globulin*). W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo wykazano, że IVIg są bardzo efektywne, powodując zarówno regresję zmian skórnych, jak i poprawę siły mięśniowej. Wyraźne polepszenie stanu klinicznego we wczesnym okresie choroby wiązało się z częściową odbudową cytoarchitektury mięśnia. Ilościowe badania histologiczne w kontrolnych biopsjach mięśniowych wykazały statystycznie znamienne wzrost wielkości włókien mięśniowych i liczby kapilar, z normalizacją ich średnicy. Stwierdzono również poprawę immunopatologicznych parametrów w zakresie dopełniacza, komórek T, międzykomórkowych cząsteczek adhezyjnych (ICAM-I, *intercellular adhesion molecule-1*), naczyniowych cząsteczek adhezyjnych (VCAM, *vascular adhesion molecule*), czynników wzrostu nowotworu beta (TGF-beta, *tumor growth factor-beta*) i antygeny MHC-1 (*major histocompatibility complex-1*). W badaniach wykazano, że IVIg stanowią efektywne leczenie drugiego rzutu u chorych z rozpoznaniem zapalenia skórno-mięśniowego, których stan nie poprawia się po zastosowaniu steroidów.

2. Molnar M.J. **Immunoglobulina podawana dożylnie w leczeniu autoimmunologicznych chorób nerwowo-mięśniowych.** *Ideggyogy Sz.* 2006; 59: 98–106 (artykuł w jęz. węgierskim).

Dożylne podawanie immunoglobulin w autoimmunologicznych chorobach nerwowo-mięśniowych (leczenie immunomodulacyjne) przynosi poprawę poprzez działania kompleksowe: 1) modyfikację ekspresji i funkcji receptorów Fc; 2) wpływ na dopełniacz i sieć cytokin; 3) neutralizację niektórych przeciwciał; 4) wpływ na aktywację, różnicowanie i funkcje efektorowe komórek T i B. W kontrolowanych badaniach wykazano, że dożylne immunoglobuliny są efektywne jako lek pierwszego rzutu w zespole Guillaina-Barrégo i w wieloogniskowej neuropatii ruchowej. W przypadkach oporności na steroidy lub współistniejącej cukrzycy immunoglobuliny można również stosować jako lek pierwszego rzutu w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Można je też podawać w ramach leczenia drugiego rzutu w zapaleniu skórno-mięśniowym, miastenii, zespole Lamberta-Eatona i zespole sztywności mięśniowej. Jest to bezpieczne postępowanie w długotrwałej terapii, ale obserwowano następujące działania niepożądane: bóle głowy, zmiany skórne, epizody zakrzepowo-zatorowe, martwicę kanalików nerkowych. W niektórych chorobach odpowiednia dawka i częstość wlewów przynosi dobrą odpowiedź terapeutyczną, co udowodniono w wielośrodkowych badaniach klinicznych, natomiast w odniesieniu do innych schorzeń wyników w pełni nie potwierdzono. W celu prowadzenia dalszej analizy aspektów farmakoekonomicznych i różnych mechanizmów odpowiedzi w poszczególnych chorobach niezbędne są dalsze badania.

3. Gajdos P., Tranchant C., Clair B. i wsp. **Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial.** *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1689–1693.

Założenia podstawowe: optymalna dawka dożylnych immunoglobulin (IVIg, *intravenous immune globulin*) w nagłym zaostrzeniu miastenii pozostaje nieznana. Przedłużenie okresu trwania leczenia

może przynieść dodatkową poprawę. **Cel pracy:** ustalenie optymalnej dawki IVIg w leczeniu zaostrzeń miastonii. Randomizowane, wielośrodkowe badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo, zaplanowano tak, aby wykazać lepszą skuteczność dawki 2 g/kg mc. niż dawki 1 g/kg mc. IVIg. **Materiał:** 173 chorych, w wieku 15–85 lat z ostrym zaostrzeniem miastonii. **Metoda:** uczestnicy losowo otrzymywali 1 g/kg mc. IVIg jednego dnia i placebo drugiego dnia (grupa 1.) vs. 1 g/kg mc. IVIg przez 2 kolejne dni (grupa 2.). **Sposób oceny:** poprawa w miastenicznej punktowej skali mięśniowej po 2 tygodniach. **Wyniki:** średnia poprawa wyniosła 15,49 punktu (przedział ufności 95%, 12,09–18,90 pkt.) w grupie 1 i 19,33 punktu (przedział ufności 95%, 15,82–22,85 pkt.) w grupie 2. Różnica między dwoma porównywanymi grupami nie była znamienne. **Wniosek:** w przeprowadzonej próbie nie stwierdzono znamiennej wyższości dawki 2 g/kg mc. nad dawką 1 g/kg mc. IVIg w leczeniu zaostrzeń miastonii.

4. Odaka M., Tatsumoto M., Hoshiyama E. i wsp. **Side-effects of combined therapy of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome.** *Eur. Neurol.* 2005; 53: 194–196.

Porównano działania niepożądane u 9 chorych z zespołem Guillaina-Barrégo leczonych standardowo wyłącznie dożylnymi immunoglobulinami (IVIg, *intravenous immune globulin*) i grupę 9 chorych przyjmujących metylprednizolon i IVIg. Bóle głowy wystąpiły u 2 chorych w każdej grupie, wskazując, że wlewy steroidów nie zapobiegają bólom głowy. Przejściowe zaburzenia czynności wątroby pojawiły się u 2 pacjentów w pierwszej grupie i u 6 w drugiej.

5. Shimojima Y., Matsuda M., Gono T. i wsp. **Tacrolimus in refractory patients with myasthenia gravis: coadministration and tapering of oral prednisolone.** *J. Clin. Neurosci.* 2006; 13: 39–44.

Oceniano działanie i objawy niepożądane zastosowania takrolimusu u 7 chorych z miastenią (MG, *myasthenia gravis*), którzy nie reagowali na konwencjonalną terapię lub nie mogli być leczeni tymektomią. W czasie 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia takrolimusem wszyscy chorzy zgłaszali subiektywną poprawę; po 3–6 miesiącach ilościowa punktacja oceny ciężkości MG i profil dziennej aktywności były znamienne obniżone ($p < 0,05$), a po 9 miesiącach u 2 chorych nastąpiło zaostrzenie MG związane z szybkim zmniejszaniem dawki prednizolonu. Takrolimus jest przydatny w leczeniu chorych na MG opornych na inne leki, szczególnie na początku terapii. Jeśli jest podawany razem ze steroidami, dawkę trzeba zmniejszać bardzo wolno i ostrożnie, aby nie wywołać klinicznego zaostrzenia choroby.

6. Bolton C.F. **Neuromuscular manifestations of critical illness.** *Muscle Nerve* 2005; 32: 140–163.

Choroby stanu krytycznego, dokładniej definiowane jako zespół układowej odpowiedzi zapalnej (SIRS, *sepsis inflammatory response syndrome*), zdarzają się u 20–50% chorych utrzymywanych na mechanicznej wentylacji dłużej niż 1 tydzień na oddziałach intensywnej terapii. U takich chorych polineuropatia stanu krytycznego (CIP, *critical illness polyneuropathy*) i miopatia (CIM, *chronic inflammatory myopathy*) często pojawiają się oddzielnie ale mogą też wystąpić razem i przejawiają się osłabieniem kończyn; występują także trudności z odłączeniem chorych od respiratora. W miopatii stanu krytycznego można wyodrębnić utratę grubych filamentów miozyny, miopatię kachektyczną, ostrą rabdomiolizę i ostrą martwiczą miopatię. Zespół układowej odpowiedzi zapalnej jest ważnym czynnikiem w patogenezie CIP i wpływa na działanie środków blokujących układ nerwowo-mięśniowy i steroidów. Podstawą identyfikacji i charakterystyki polineuropatii i miopatii są wyniki badania neurologicznego, badań elektrofizjologicznych, pomiaru stężenia kinazy kreatyny w surowicy oraz, jeśli to możliwe, biopsji mięśnia. Informacje te decydują o leczeniu i rokowaniu.

7. Wirtz P.W., Wintzen A.R., Verschuuren J.J. **Lambert-Eaton myasthenic syndrome has a more progressive course in patients with lung cancer.** *Muscle Nerve* 2005; 32: 226–229.

Badano, czy istnieje różnica w zakresie szybkości narastania objawów w zespole Lamberta-Eatona (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*) między chorymi bez nowotworu i z drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC, *small cell lung carcinoma*). Oceniono objawy u 38 chorych z LEMS, w tym u 13 z SCLC na podstawie wywiadu (specjalnej ankiety), analizy dokumentacji klinicznej i porównania częstości oraz szybkości narastania objawów w przebiegu LEMS. Opuszkowe (87%) i autonomiczne (95%) objawy w całej grupie okazały się częstsze niż podaje się w literaturze. Częstość ich nie różniła się w porównywa-

nych grupach, natomiast narastanie ich było szybsze w grupie z SCLC. Występowanie poszczególnych objawów LEMS nie wskazuje na SCLC, ale szybkie ich narastanie może sugerować obecność SCLC.

8. Colding-Jorgensen E. **Phenotypic variability in myotonia congenita.** *Muscle Nerve* 2005; 32: 19–34.

Miotonia wrodzona jest dziedziczną kanałopatią chlorkową charakteryzującą się przedłużoną relaksacją mięśni szkieletowych. Spowodowana jest mutacją genu CLCN1 na chromosomie 7. Spektrum fenotypowe miotonii wrodzonej przebiega od łagodnej miotonii, stwierdzanej jedynie w badaniu klinicznym, do ciężkiej miotonii powodującej inwalidztwo z przejściowym niedowładem i miopatią. Najcięższa postać miotonii występuje u chorych z dwoma zmutowanymi allelami. U pacjentów heterozygotycznych często nie obserwuje się objawów, ale niektóre mutacje, które u nich występują, wystarczają, by rozwinęła się wyraźna miotonia, chociaż bez osłabienia mięśni i miopatii. Zatem fenotyp zależy do pewnego stopnia od typu mutacji. Nie wyjaśnia to faktu, że nasilenie objawów bardzo różni się między heterozygotycznymi członkami rodzin, a nawet może się różnić w czasie u tego samego chorego. Artykuł zawiera podsumowanie współczesnej wiedzy o różnorodności fenotypowej miotonii wrodzonej i jej możliwych przyczynach.

9. Trojan D.A., Cashman N.R. **Post-poliomyelitis syndrome.** *Muscle Nerve* 2005; 31: 6–19.

Zespół post-polio (PPS, *post-poliomyelitis syndrome*) jest częstą chorobą neurologiczną występującą u osób, które przeżyły porażenie *poliomyelitis*. Głównymi objawami klinicznymi są: pojawiające się osłabienie mięśni, męczliwość mięśni, ogólna nużliwość i bóle. Najważniejszymi kryteriami koniecznymi do rozpoznania PPS są: przebyte polio z porażeniami w wywiadzie, częściowe lub całkowite wyzdrowienie, później okres stabilny, trwający zwykle kilkadziesiąt lat i pojawienie się nowych objawów, w postaci osłabienia mięśni, nadmiernej ich nużliwości, przy wyłączeniu innych przyczyn tych objawów. Przyczyna PPS pozostaje niejasna, ale prawdopodobnie zależy od obwodowego zwyrodnienia powiększonych w procesie reinerwacji jednostek ruchowych, poprzednio dotkniętych *poliomyelitis*. Istotne dla powstawania PPS może być starzenie się (z utratą motoneuronów). Zespół post-polio jest zwykle powoli postępującą chorobą nerwowo-mięśniową. Chociaż nie ma przyczynowego leczenia PPS, ustalenie międzydyscyplinarnego programu terapii tych chorych może być użyteczne.

10. Jann S., Beretta S., Bramerio M.A. **Different types of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy have a different clinical course and response to treatment.** *Muscle Nerve* 2005; 32: 351–356.

Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) może współwystępować z innymi chorobami układowymi, takimi jak cukrzyca (DM, *diabetes mellitus*) i monoklonalne gammopatie IgG lub IgA lub gammopatie niewyjaśnionego pochodzenia (MGUS, *monoclonal gammopathy of uncertain significance*). Niezależnie od tego, czy CIDP jest idiopatyczne (I-CIDP, *idiopathic CIPD*) czy skojarzone z cukrzycą (CIDP-DM) lub monoklonalną gammopatią (CIDP-MGUS), różnią się one w zakresie symptomatologii klinicznej, wyników badań laboratoryjnych, odpowiedzi na leczenie i prognozy. Podjęto prospektywne badania nad tym zagadnieniem: 31 chorych z nieleczonym dotychczas CIDP, spełniających najbardziej restrykcyjne kryteria diagnostyczne, obserwowano przez 18 miesięcy; 16 miało cukrzycę, 7 — MGUS, 8 — I-CIDP. Wszystkich chorych leczono dożylnymi immunoglobulinami (IVIg, *intravenous immune globulin*), a tych, u których po tej terapii następowała poprawa, leczono ponownie w okresach rzutów. We wszystkich 3 grupach stwierdzano poprawę po zastosowanej terapii. Pod koniec okresu obserwacji nie było różnic między grupami w stanie klinicznym chorych, ale obserwowano znaczne różnice w liczbie rzutów i terapii IVIg. Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia skojarzona z cukrzycą jest ciężką chorobą, ale z pewnością lepiej odpowiada na podawanie IVIg i rzadziej występują rzuty niż w pozostałych badanych grupach.