

# Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Mariusz Siemiński, Anna Ossowska

Klinika Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna jest najczęstszą nabytą polineuropatią o podłożu immunologicznym. Jej rozpowszechnienie waha się od 2 do 8 na 100 000 mieszkańców. Głównym objawem klinicznym tej choroby jest symetryczny, postępujący wiotki niedowład kończyn, któremu towarzyszą zaburzenia czucia. Choroba może przebiegać pod kilkoma różniącymi się klinicznie postaciami: ruchową, czuciową, czuciowo-ataktyczną, dystalną i zespołu Lewisa-Sumnera. W leczeniu stosuje się podawane dożylnie immunoglobuliny, plazmaferezę i kortykosteroidy.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (2): 47-54*

**Słowa kluczowe:** przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, immunoglobuliny, plazmafereza, kortykosteroidy

## Wprowadzenie

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) jest najczęstszą postacią polineuropatii o podłożu autoimmunologicznym. Jest to choroba przewlekła, może mieć przebieg jednofazowy, postępujący lub nawrotowy. Po raz pierwszy pacjentów z CIDP opisał niemiecki neurolog pracujący w Szwajcarii Hermann Eichhorst, w 1890 roku [1]. W latach 50. XX wieku opracowano kliniczną koncepcję polineuropatii zapalnych reagujących na leczenie kortykosteroidami [2]. W latach 70. opisano przewlekłą nawracającą polineuropatię zapalną jako oddzielną jednostkę

chorobową, której obecną nazwę nadano w latach 80. ubiegłego stulecia [3, 4].

Obecnie, mimo wciąż nieustalonego patomechanizmu CIDP możliwe jest skuteczne leczenie tej choroby. Z tego względu tak ważne jest pogłębienie diagnostyki różnicowej polineuropatii w celu ostatecznego potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania CIDP.

## Epidemiologia CIDP

Ze względu na często niejednoznaczny obraz kliniczny oraz na obecność wielu opracowanych przez różne grupy badawcze kryteriów rozpoznania dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na CIDP są rozbieżne i budzą kontrowersje. W badaniu przeprowadzonym w jednym z hrabstw Wielkiej Brytanii (populacja ogólna 963 600 osób) autorzy posłużyli się dwoma różnymi zestawami kryteriów diagnostycznych: amerykańskim z 1991 roku [5] i europejskim z 2006 roku [6]. Według kryteriów europejskich rozpowszechnienie CIDP wynosiło 4,77 na 100 000 mieszkańców, przy zapadalności rocznej równej 0,7 na 100 000. Według kryteriów amerykańskich rozpowszechnienie wynosiło 1,97 na 100 000 mieszkańców, przy rocznej zapadalności 0,35 na 100 000. Autorzy skonkludowali swoje badanie wnioskiem, że starsze kryteria diagnostyczne mogą prowadzić do niedoszacowania rozpowszechnienia CIDP [7]. W badaniu amerykańskim, w którym oceniano rozpowszechnienie CIDP oraz zapadalność na podstawie danych pochodzących z okresu 1982-2001, Laughlin i wsp. [8] posłużyli się zestawem kryteriów klinicznych uzupełnionych o kryteria neurofizjologiczne. Autorzy ci stwierdzili, że rozpowszechnienie CIDP wynosi 8,9 na 100 000

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Mariusz Siemiński  
Klinika Neurologii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk  
tel: 58 349 23 00, faks 58 349 23 20  
e-mail: msiem@wp.pl  
Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 2, 47-54  
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.  
Copyright © 2013 Via Medica

mieszkańców, przy zapadalności 1,6 na 100 000 na rok [8]. Choroba najczęściej występuje między 4. a 7. dekadą życia, nieco częściej u mężczyzn.

### Obraz kliniczny CIDP

Klinicznie CIDP prezentuje się pod postacią postępującego, symetrycznego niedowładu kończyn, który obejmuje zarówno części dystalne, jak i proksymalne. Dystrybucja niedowładu wskazuje na zajęcie różnych nerwów obwodowych. Osłabieniu kończyn towarzyszą parestezje i osłabienie czucia dotyku, bólu i temperatury. Upośledzenie czucia głębokiego może prowadzić do zaburzeń równowagi. W sporadycznych przypadkach obserwuje się zajęcie nerwów czaszkowych. Odruchy ścięgnowe są osłabione lub zniesione we wszystkich kończynach. Objawy rozwijają się do pełnego obrazu klinicznego powoli w ciągu 2 miesięcy. Choroba może przebiegać jednofazowo, stale postępować lub okresowo cofać się i nawracać [3, 4].

Istotą CIDP jest wybiórcze zajęcie nerwów obwodowych, splotów bądź korzeni nerwowych. Z tego powodu można wyróżnić kilka wariantów tej choroby, odmiennych pod względem lokalizacji i charakteru objawów. Do najczęstszych odmian CIDP należą: postać ruchowa [9], czuciowa [10], czuciowo-ataktyczna [11], wielogniskowa neuropatia czuciowo-ruchowa (zespół Lewis-Sumnera) [12] i dystalna [13]. Cechy kliniczne poszczególnych podtypów przedstawiono w tabeli 1.

Objawy CIDP rozwijają się do pełnego nasilenia zwykle w ciągu 2 miesięcy. U niektórych pacjentów przebieg może być gwałtowniejszy — pełen obraz kliniczny może się rozwinąć w ciągu kilku tygodni, co może przypominać przebieg zespołu Guillaine'a-Barrégo [14]. Rozróżnienie tych dwóch jednostek chorobowych może być problematycz-

ne. Za stwierdzeniem CIDP mogą przemawiać: ponowne pogorszenie po 8 tygodniach poprawy klinicznej, brak objawów ze strony nerwów czaszkowych, brak objawów autonomicznych oraz zmiany w badaniach elektrofizjologicznych odpowiadające CIDP.

### Diagnostyka CIDP

Typowy obraz kliniczny CIDP to postępujące, symetryczne zaburzenia czucia oraz proksymalny i dystalny symetryczny niedowład kończyn ze zniesieniem lub osłabieniem odruchów ścięgniowych. Jednak, jak zaznaczono powyżej, choroba może przebiegać pod postacią rozmaitych wariantów — z tego względu konieczne jest wykorzystanie dodatkowych badań diagnostycznych.

Kluczowe znaczenie w diagnostyce CIDP ma badanie przewodnictwa nerwowego. Podstawowe odchylenia w tym badaniu, sugerujące rozpoznaje tej polineuropatii, to: spowolnienie przewodzenia we włóknach ruchowych, wydłużenie latencji dystalnych potencjałów ruchowych, wydłużenie latencji fali F, obecność częściowego bloku przewodzenia oraz dyspersja czasowa ruchowych potencjałów czynnościowych [5, 15]. Przydatna może też być ocena latencji somatosensorycznych potencjałów wywołanych, pozwalająca na stwierdzenie zajęcia proksymalnych części nerwów obwodowych [16]. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego może wykazać podwyższenie poziomu białka, przy prawidłowej wartości cytozy. Z kolei dzięki biopsji nerwu można wykazać cechy demielinizacji i remielinizacji oraz nacieki zapalny złożony z limfocytów T i makrofagów [17]. Należy pamiętać, że badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i biopsja nerwu nie są wymagane w procesie diagnostycznym CIDP, niemniej mogą

Tabela 1. Kliniczne warianty przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*)

Wariant CIDP	Cechy kliniczne
Postać ruchowa	Symetryczne, wybiórcze uszkodzenie włókien ruchowych nerwów obwodowych. W badaniu przewodnictwa nerwowego często obecny jest blok przewodzenia. Lepsza odpowiedź na leczenie immunoglobulinami niż steroidami
Postać czuciowa	Wiodącym objawem są parestezje w obrębie kończyn, z możliwym upośledzeniem czucia głębokiego. W badaniu przewodnictwa nerwowego można stwierdzić cechy uszkodzenia włókien ruchowych
Postać czuciowo-ataktyczna	Głównym objawem jest ataksja czuciowa. Wyniki badań przewodnictwa nerwowego są prawidłowe, z wyjątkiem cech uszkodzenia korzeni czuciowych
Wielogniskowa neuropatia czuciowo-ruchowa (zespół Lewis-Sumnera)	Zajęcie wielu nerwów obwodowych, z obecnością bloku przewodzenia oraz pogorszeniem przewodzenia we włóknach czuciowych. Dobra odpowiedź na leczenie steroidami
Postać dystalna	Obecność niedowładu tylko w dystalnych częściach kończyn

pomóc w różnicowaniu tej jednostki na przykład z boreliozą czy neuropatiami dziedzicznymi.

Badania neuroobrazujące (rezonans magnetyczny [MR, *magnetic resonance*]) umożliwiają uwidocznienie zmian zapalnych w obrębie korzeni nerwowych (wzmocnienie kontrastowe korzeni będące konsekwencją przełamania bariery krew–nerw oraz obrzęk korzeni nerwowych). U niektórych pacjentów można również zaobserwować przerost splotów nerwowych [18, 19]. Należy także pamiętać, że w przypadku niektórych chorych z CIDP stwierdza się cechy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (zmiany o charakterze demielinizacyjnym widoczne w badaniu MR mózgowia) [20].

### Diagnostyka różnicowa CIDP

Ze względu na podobieństwo obrazu klinicznego, rozpoznając CIDP, należy wykluczyć szereg innych neuropatii. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN, *multifocal motor neuropathy*) różni się od CIDP brakiem zaburzeń czuciowych oraz obecnością pewnego bloku przewodzenia. W procesie diagnostycznym wykluczyć także należy neuropatię w przebiegu paraproteinemii z obecnością przeciwciał przeciwko glikoproteinie związanej z mieliną (MAG, *myelin-associated glycoprotein*), weryfikując obecność przeciwciał anty-MAG. Kolejną neuropatią wymagającą różnicowania z CIDP jest polineuropatia w przebiegu zespołu POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes*; polineuropatia, powiększenie narządów, endokrynopatia, obecność białka M — monoklonalnego białka IgA lub IgG z łańcuchem lekkim lambda, zmiany skórne) — najczęściej wystarczającym badaniem jest, poza stwierdzeniem klinicznych cech POEMS, oznaczenie obecności białka M. Neuropatia o obrazie klinicznym zbliżonym do CIDP może wystąpić w przebiegu infekcji systemowych, obejmujących układ nerwowy — w tych przypadkach rozstrzygająca może być wartość cytozy w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego. W sytuacji podejrzenia neuropatii dziedzicznej konieczne może być, poza zebraniem wywiadu rodzinnego, przeprowadzenie biopsji nerwu.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna może współwystępować w przebiegu wielu innych chorób: gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu klinicznym (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), tocznia rumieniowego, sarkoidozy, zapalenia wątroby, infekcji ludzkim wirusem niedoboru

odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Z tego względu w przypadku niejasności klinicznych należy prowadzić diagnostykę w kierunku każdej z tych chorób.

### Kryteria rozpoznania CIDP

Obecnie obowiązujące kryteria rozpoznania CIDP opracowała Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) wspólnie z Towarzystwem Chorób Nerwów Obwodowych (PNS, *Peripheral Nerve Society*) [21]. Zgodnie z tymi kryteriami CIDP należy podejrzewać w każdym przypadku postępującej, symetrycznej bądź asymetrycznej poliradikuloneuropatii, której objawy nawracają lub nasilają się w ciągu 2 miesięcy. Do objawów silnie sugerujących CIDP należą: zaburzenia czucia, niedowład dystalnych części kończyn, zniesienie odruchów ścięgnistych oraz osłabienie czucia wibracji. U pacjentów z takim podejrzeniem konieczne jest wykonanie badania przewodnictwa nerwowego. Badaniem tym należy objąć przynajmniej 4 nerwy obwodowe. Kryteria elektrodiagnostyczne pozwalają na rozpoznanie pewnej, prawdopodobnej lub możliwej CIDP, zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabeli 2. W celu uwzględnienia tych kryteriów należy przeprowadzić stymulację nerwów pośrodkowego, łokciowego, strzałkowego i łydkowego po tej samej stronie. Jeżeli kryteria nie zostaną spełnione, należy zbadać te same nerwy po stronie przeciwnej.

Autorzy zaleceń sugerują, by powyższe kryteria uzupełnić badaniem przewodnictwa w nerwach czuciowych i wywołanych potencjałów somatosensorycznych. Uzupełnieniem badań elektrodiagnostycznych może być badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz MR korzeni i splotów nerwowych. Biopsja nerwu obwodowego nie pozwala na jednoznaczne potwierdzenie/wykluczenie rozpoznania CIDP. Za tą chorobą mogą przemawiać: naciek nerwu przez makrofagi, demielinizacja włókien nerwowych oraz obrzęk śródnerwia.

### Patomechanizm CIDP

Choroba CIDP jest traktowana jako polineuropatia zapalna o podłożu autoimmunologicznym. Wniosek ten początkowo został postawiony na podstawie obserwowanej poprawy po leczeniu kortykosteroidami. Mimo prowadzonych od lat badań nie udało się zaproponować spójnej hipotezy wyjaśniającej mechanizm CIDP. Nie jest znane żadne konkretne przeciwciało powodujące

**Tabela 2. Kryteria elektrodiagnostyczne przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) (wg *European Federation of Neurological Societies*)**

<b>Pewna CIDP</b>	Przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: a) wydłużenie dystalnej latencji ruchowej o ponad 50% powyżej górnej granicy normy w dwóch nerwach (z wyłączeniem zmian w nerwie pośrodkowym na poziomie nadgarstka, w przebiegu zespołu cieśni nadgarstka) lub b) redukcja szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych przynajmniej o 30% dolnej granicy normy w dwóch nerwach c) wydłużenie latencji fali F przynajmniej o 30% powyżej górnej granicy normy w dwóch nerwach (gdy amplituda dystalnego złożonego potencjału ruchowego jest mniejsza niż 80% dolnej granicy normy, wydłużenie latencji fali F powinno wynosić przynajmniej 50% górnej granicy normy) lub d) brak fali F w dwóch nerwach, jeśli amplituda dystalnego złożonego potencjału ruchowego w tych nerwach jest większa niż 20% dolnej granicy normy + przynajmniej jedna dodatkowa cecha demielinizacji w przynajmniej jednym innym nerwie lub e) częściowy blok przewodzenia w dwóch nerwach lub w jednym nerwie + przynajmniej jedna cecha demielinizacji w przynajmniej jednym innym nerwie lub f) nieprawidłowa dyspersja czasowa przynajmniej w dwóch nerwach lub g) wydłużenie czasu trwania dystalnego złożonego czynnościowego potencjału ruchowego przynajmniej w jednym nerwie + przynajmniej jedna cecha demielinizacji w przynajmniej jednym innym nerwie
<b>Prawdopodobna CIDP</b>	Redukcja amplitudy proksymalnego złożonego czynnościowego potencjału ruchowego względem dystalnego przynajmniej o 30%, przy amplitudzie dystalnego potencjału ruchowego większej niż 20% dolnej granicy normy, w dwóch nerwach + przynajmniej jedna cecha demielinizacji w przynajmniej jednym innym nerwie
<b>Możliwa CIDP</b>	Zmiany takie jak w przypadku pewnej CIDP, ale stwierdzane tylko w jednym nerwie

tę chorobę, nie zidentyfikowano również antygeny, który mógłby odgrywać kluczową rolę w tym schorzeniu. W wywiadzie brak było informacji o zdarzeniach, takich jak na przykład infekcja czy szczepienie, które mogłyby zapoczątkować reakcję autoimmunologiczną.

Podstawową przyczyną zniszczenia osłonki mielinowej nerwów w przebiegu CIDP jest aktywacja makrofagów. To właśnie makrofagi i niewielką liczbę limfocytów T znaleziono w nacieku zapalnym nerwów w przebiegu choroby [17, 22]. Jednocześnie u pacjentów z CIDP obserwuje się systemową wzmożoną aktywność prozapalną. Deregulacji ulega funkcjonowanie limfocytów T, ze zwiększoną liczbą limfocytów T pomocniczych, stymulujących odpowiedź zapalną. Stwierdzono również wzmożenie ekspresji genów poszczególnych mediatorów stanu zapalnego [23, 24]. W przebiegu CIDP stwierdzono także cechy aktywacji odporności humoralnej — w osłonkach mielinowych nerwów u osób z CIDP stwierdza się depozyty immunoglobulin aktywujących układ dopełniacza [3]. W badaniach z zastosowaniem mikroskopii elektronowej stwierdzono, że włókna nerwowe w przebiegu CIDP ulegają uszkodzeniu przede wszystkim w okolicy węzłów Ranviera [25]. Jednocześnie wykazano, że u pacjentów z CIDP w okolicy węzłów Ranviera zaburzona jest dystrybucja cząsteczek adhezyjnych — między innymi neurofascyn, kontaktyny 2, konneksyny,

gliomedyny. Pozwoliło to na postawienie hipotezy, że to właśnie te cząsteczki stanowią antygeny dla przeciwciał wywołujących CIDP [26].

### Leczenie CIDP

Celem leczenia CIDP jest zatrzymanie bądź spowolnienie postępu choroby, poprawa siły mięśniowej pacjentów i umożliwienie im prawidłowego funkcjonowania.

#### Kortykosteroidy

Najstarszą metodą terapeutyczną, przynoszącą dobre efekty w CIDP, było podawanie kortykosteroidów. Pierwsze badanie, zbliżone do zasad wymaganych przez medycynę opartą na faktach, opublikowano w 1982 roku. Dyck i wsp. [27] porównali efekt podawania prednizonu z brakiem aktywnego leczenia. U pacjentów leczonych steroidami terapię rozpoczęto od dobowej dawki 120 mg prednizonu podawanego doustnie. W ciągu 12 tygodni badania dawkę tę zmniejszono do zera. W grupie leczonej aktywnie stwierdzono niewielką, ale istotną statystycznie poprawę w zakresie zaburzeń czucia, siły mięśniowej, sprawności i parametrów neurofizjologicznych. Ograniczeniem tego badania były jednak brak pełnego zaślepienia badania i porównania z placebo [27]. W kolejnym badaniu porównywano skuteczność dużej dawki stosowanego doustnie deksametazonu ze standardową dawką stosowa-

nego doustnie prednizolonu (badanie PREDICT 2010). Van Schaik i wsp. [28] poddali pacjentów randomizacji do grupy otrzymującej 40 mg deksametazonu przez 4 kolejne dni w miesiącu przez 6 miesięcy (w pozostałe dni każdego miesiąca pacjenci otrzymywali placebo) lub do grupy otrzymującej 60 mg prednizolonu przez 5 tygodni, z następczym redukowaniem dawki do zera w ciągu kolejnych 27 tygodni. Głównym punktem końcowym tego badania była liczba pacjentów, u których wystąpiła remisja w trakcie leczenia, utrzymująca się przez kolejnych 12 miesięcy, bez konieczności dodatkowej terapii. Punkt końcowy osiągnęło 42% pacjentów leczonych deksametazonem i 37,5% pacjentów leczonych prednizolonem. Autorzy podsumowali badanie wnioskiem, że pulsacyjne stosowanie dużych dawek deksametazonu może być rozważane jako forma terapii CIDP [28]. W badaniu retrospektywnym Lopate i wsp. [29] stwierdzili, że podawanie raz w miesiącu 1000 mg metylprednizolonu również jest skuteczną metodą terapeutyczną. W badaniu tym poddano analizie dane kliniczne 40 pacjentów leczonych pulsami metylprednizolonu, immunoglobulinami stosowanymi dożylnie oraz doustnie stosowanym prednizolonem lub cyklosporyną. Ocena skuteczności leczenia opierała się na badaniu zmian siły mięśniowej pacjentów.

W 2012 roku opublikowano wyniki metaanalizy przygotowanej przez *Cochrane Collaboration*, dotyczącej stosowania kortykosteroidów w leczeniu CIDP. Autorzy zwrócili uwagę na niewielką liczbę badań spełniających wymogi medycyny opartej na faktach — do analizy zakwalifikowano jedynie dwa badania. Ostatecznie metaanaliza nie przyniosła jednoznacznej konkluzji, zwrócono jednak uwagę na fakt, że dane pochodzące z dużych, lecz nierandomizowanych badań klinicznych wskazują na skuteczność kortykosteroidów w CIDP [30].

### Plazmafereza

Po raz pierwszy plazmaferezę (PE, *plasma exchange*) w CIDP skutecznie zastosowano w 1979 roku [31]. Po pierwszym kazuistycznym doniesieniu Lewy'ego i wsp. pojawiły się kolejne opisy pojedynczych przypadków i serii pacjentów z CIDP, u których zastosowanie PE przyniosło korzystny efekt terapeutyczny [32, 33]. Do tej pory przeprowadzono dwa badania porównawcze, spełniające kryteria medycyny opartej na faktach, których celem było ustalenie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania PE w leczeniu CIDP [34, 35]. Dyck i wsp. [34], w podwójnie zaślepionej próbie

klinicznej, porównali efekt zastosowania PE ze skutecznością pozorowanej wymiany osocza (odpowiednik placebo). Do grupy leczonej aktywnie włączono 15 pacjentów, do grupy placebo (porozowana PE) — 14 pacjentów. Po 3 tygodniach od zastosowanej interwencji autorzy zaobserwowali statystycznie istotną poprawę w zakresie parametrów przewodnictwa nerwowego u pacjentów leczonych z zastosowaniem PE (nie stwierdzono takiej poprawy u pacjentów z drugiej grupy) oraz tendencję do większej poprawy w zakresie sprawności wśród pacjentów tej właśnie grupy [34]. Hahn i wsp. [35], w przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby skrzyżowanym badaniu klinicznym również porównywali skuteczność PE z pozorowanymi wymianami osocza. Osiemnastu uczestniczących w badaniu pacjentów z CIDP początkowo podzielono na dwie grupy, z których jedna przebyła serię 10 zabiegów PE, a druga — 10 wymian pozorowanych. Ta pierwsza seria interwencji trwała 4 tygodnie. Po 5 tygodniach od ich zakończenia w obu grupach zastosowano alternatywny model postępowania (u pacjenci po PE przeprowadzono procedury pozorowane i odwrotnie). W czasie badania oceniano poziom deficytu neurologicznego, siłę uścisku dłoni oraz przeprowadzano badania elektrofizjologiczne. Autorzy stwierdzili, że po leczeniu PE u pacjentów dochodziło do statystycznie istotnej poprawy w zakresie deficytu neurologicznego, siły uścisku dłoni oraz parametrów neurofizjologicznych. Jednocześnie odnotowali nawrót choroby pojawiający się w ciągu 7–14 dni od przerwania PE u 66% pacjentów [35]. W 2012 roku opublikowano wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez *Cochrane Collaboration* [36] poświęconej zastosowaniu PE w terapii CIDP. Autorzy podsumowali przegląd i analizę opublikowanych dotychczas wyników stwierdzeniem, że PE przynosi krótkotrwałą poprawę w zakresie sprawności pacjentów i parametrów elektrofizjologicznych, po której może wystąpić szybki nawrót objawów. Jednocześnie zwrócili uwagę na fakt, że u 3–17% pacjentów leczonych wymianą osocza mogą wystąpić objawy niepożądane [36].

### Immunoglobuliny

Pierwsze badanie, w którym pojawiła się sugestia dotycząca ewentualnego korzystnego efektu podawanych dożylnie immunoglobulin (IVIG, *intravenous immunoglobulin*), opublikowano w 1985 roku. Vermeulen i wsp. [37] odnotowali istotną poprawę kliniczną u pacjentów z CIDP, którym przetaczano świeżo mrożone osocze.

Autorzy ci postawili hipotezę, że to właśnie immunoglobuliny, będące aktywnym składnikiem mrożonego osocza, wywierają wpływ na przebieg kliniczny choroby [37]. Pierwsze badanie opisujące zastosowanie bezpośrednio samych immunoglobulin opublikowano w 1989 roku. Faed i wsp. [38] opisali 9 pacjentów, u których zastosowanie IVIG przyniosło poprawę kliniczną.

Pierwsze randomizowane badanie kliniczne dotyczące stosowania IVIG w CIDP opublikowano w 1990 roku. Grupę 7 pacjentów, u których zaobserwowano poprawę po podaniu IVIG, podzielono na dwie podgrupy, z których jedna nadal otrzymywała IVIG, natomiast druga — placebo. Przy kolejnym wlewie grupy zamieniono — pacjenci dotychczas otrzymujący placebo otrzymali IVIG i odwrotnie. Dzięki temu skrzyżowanemu protokołowi badania, udało się wykazać, że za każdym razem podanie immunoglobulin wiązało się z poprawą stanu klinicznego pacjentów, której nie obserwowano po zastosowaniu placebo [39]. W 1993 roku ten sam zespół badaczy opublikował wyniki randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem IVIG, kontrolowanego placebo (roztworem albumin). W badaniu uczestniczyło 28 pacjentów z CIDP, z których 15 włączono do grupy otrzymującej immunoglobuliny (w dawce 0,4 g/kg mc./d. przez 5 dni), natomiast 13 — do grupy otrzymującej placebo. W tym badaniu nie udało się wykazać różnic między IVIG a placebo ani pod względem obrazu klinicznego, ani zmian w wynikach badań elektrofizjologicznych [40].

Wątpliwości wywołane rozbieżnymi wynikami cytowanych powyżej badań rozstrzygnęli Hahn i wsp. [41], publikując w 1996 roku wyniki kolejnego randomizowanego, zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego. W badaniu tym 30 pacjentów z CIDP zostało poddanych leczeniu wlewami immunoglobulin lub otrzymało placebo, zgodnie ze skrzyżowanym protokołem badania (w ciągu 8 tygodni badania, w czasie których odbyły się dwa cykle leczenia, każdy pacjent otrzymał IVIG i placebo). Wynik badania był jednoznaczny — statystycznie istotna poprawa, zarówno kliniczna (mierzona z użyciem neurologicznej skali niesprawności, oceny stopnia nasilenia choroby oraz za pomocą siły uścisku ręki) oraz neurofizjologiczna (ocena szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych oraz amplitudy i latencji czynnościowych potencjałów ruchowych), obserwowana była praktycznie wyłącznie u pacjentów otrzymujących w danym cyklu leczenia immunoglobuliny [41].

Najwięcej informacji dotyczących stosowania IVIG w CIDP dostarczyło badanie ICE, którego wyniki opublikowano w 2008 roku. Było to randomizowane, kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie typu *cross-over*, w którym przejście między leczeniem aktywnym a placebo zależało od uzyskiwanych efektów terapeutycznych. W badaniu tym uczestniczyło 117 pacjentów z CIDP, którzy co 3 tygodnie, przez okres do 24 tygodni, otrzymywali IVIG lub placebo. Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy cykl leczenia przechodzili kolejną randomizację i uczestniczyli w fazie przedłużonej badania (również zaślepionej). W badaniu tym stwierdzono, że w grupie otrzymującej IVIG znamienne częściej dochodzi do poprawy klinicznej oraz do ustępowania niedowładu (ocnianego poprzez siłę uścisku ręki). W przypadku tak leczonych pacjentów ulegał także istotnemu wydłużeniu czas do nawrotu objawów choroby [42]. W badaniu tym zaobserwowano również pozytywny wpływ podawanych immunoglobulin na wyniki badań elektrofizjologicznych — w grupie otrzymującej leczenie aktywne dochodziło do wzrostu amplitudy potencjałów ruchowych oraz do ustępowania bloku przewodzenia [43]. W badaniu ICE po raz pierwszy w historii badań nad leczeniem CIDP zwrócono uwagę na jakość życia pacjentów. Autorzy stwierdzili, że u chorych otrzymujących IVIG dochodzi do istotnej poprawy jakości życia, utrzymującej się przez cały okres leczenia [44].

W 1994 roku Dyck i wsp. [45] przeprowadzili badanie porównujące PE z przetoczeniami immunoglobulin. Pacjenci ( $n = 20$ ) byli poddawani każdej z tych procedur, z odpowiednim okresem przerwy między nimi. Ocenie poddano stan neurologiczny pacjentów oraz wyniki badań elektrofizjologicznych. Autorzy badania nie stwierdzili istotnych różnic w stanie pacjentów po leczeniu wymianami osocza i przetoczeniami immunoglobulin.

W 2001 roku przeprowadzono badanie porównujące efekt terapeutyczny doustnie stosowanego prednizolonu (w dobowej dawce zmniejszanej z 60 mg do 10 mg w ciągu 6 tygodni leczenia) i immunoglobulin podawanych w ciągu 1–2 dni, w całkowitej dawce 2,0 g/kg mc. Było to randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie typu *cross-over*. Głównym punktem końcowym badania była zmiana stanu chorych mierzona w skali niesprawności. Autorzy odnotowali widoczny, lecz nieistotny statystycznie trend, sugerujący wyższą skuteczność

immunoglobulin w porównaniu ze steroidami w przywracaniu pacjentom sprawności [46].

W 2009 roku przygotowano i opublikowano, w ramach *Cochrane Collaboration*, metaanalizę poświęconą stosowaniu IVIG w terapii CIDP. Autorzy, po analizie wyników badań przeprowadzonych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach, stwierdzili, że IVIG w porównaniu z placebo wpływają korzystniej na sprawność pacjentów w okresie od 24 do 48 miesięcy. Wobec porównywalnych, krótkoterminowych efektów stosowania steroidów lub PE przy wyborze leczenia pierwszego rzutu należy się kierować zagrożeniem działaniami ubocznymi oraz dostępnością danej metody terapeutycznej [47].

### Mechanizm działania IVIG w CIDP

Jak wyżej wspomniano, z jednej strony patomechanizm CIDP nie jest znany; brakuje spójnej hipotezy łączącej odkryte do tej pory fakty na temat tej choroby. Z drugiej strony podstawy immunomodulującej aktywności IVIG też nie są w pełni ustalone. Z tego powodu rozważania na temat mechanizmu działania IVIG w CIDP mogą mieć charakter czysto spekulatywny. Należy się spodziewać, że immunoglobuliny wywierają hamujący wpływ na aktywność odpowiedzi immunologicznej, zarówno komórkowej, jak i humoralnej. Najbardziej prawdopodobna wydaje się hipoteza, że immunoglobuliny wpływają na aktywację hamujących receptorów dla fragmentu  $F_c$  cząsteczek przeciwciał —  $Fc\gamma RIIB$ . Podawanie immunoglobulin skutkuje zwiększoną ekspresją tego receptora na powierzchni limfocytów B. Prawdopodobnie prowadzi to do podwyższenia progu reaktywności tych komórek [48, 49].

Leczenie CIDP w świetle aktualnych zaleceń

W 2010 roku została opublikowana pierwsza rewizja zaleceń EFNS oraz PNS dotycząca postępowania w CIDP. Autorzy zaleceń jako leczenie I rzutu rekomendują przede wszystkim stosowanie IVIG lub PE (poziom zaleceń A). Jednocześnie w zaleceniach zwrócono uwagę na fakt, że PE mogą być gorzej tolerowane. Kortykosteroidy również są proponowane jako terapia I rzutu, lecz zalecenie to ma niższy poziom (poziom zaleceń C). W przypadku rozpoznania czysto ruchowej postaci CIDP autorzy jako leczenie I rzutu proponują przede wszystkim stosowanie IVIG. W przypadku niepowodzenia jednej z terapii I rzutu proponowane jest zastosowanie kolejnej formy leczenia. Jeżeli żadna z form terapii I rzutu (IVIG, PE, kortykosteroidy) nie przyniesie poprawy, należy

rozważyć dołączenie leków immunosupresyjnych/immunomodulujących. Jednocześnie autorzy zastrzegają, że dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają na wskazanie konkretnego leku immunomodulującego lub immunosupresyjnego. Rozważyć można podanie azatiopryny (w dawce do 3 mg/kg mc.), cyklosporyny (w dawce 150 mg 2 ×/d.), cyklofosfamidu stosowanego dożylnie (1 g i.v. co 6 miesięcy) lub mykofenolatu mofetilu (w dawce do 3 g/d.) [3, 21].

Komitet Oceny Środków Terapeutycznych i Technologii Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) w 2012 roku opublikował raport poświęcony stosowaniu IVIG w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych. Według autorów tego opracowania wyniki dwóch badań klasy I pozwalają stwierdzić, że IVIG są skuteczne w długookresowym leczeniu CIDP. Jednocześnie zauważono, że w momencie przygotowywania raportu nie były dostępne dane pozwalające porównać skuteczność IVIG z PE czy steroidoterapią. Ostatecznie autorzy sformułowali zalecenie na poziomie A, mówiące o tym, że IVIG należy stosować u pacjentów z CIDP, z indywidualnie dobraną dawką i częstością podawania leku [50].

### Podsumowanie

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna jest chorobą o zróżnicowanym obrazie klinicznym i złożonym patomechanizmie. Z tego względu może stanowić problem diagnostyczny. Należy pamiętać, że dysponujemy kilkoma narzędziami terapeutycznymi pozwalającymi uzyskać pozytywne efekty leczenia.

### PIŚMIENNICTWO

1. Burns T.M. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 973–975.
2. Austin J.H. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment; with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain* 1958; 81: 157–192.
3. Dalakas M.C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 507–517.
4. Vallat J.-M., Sommer C., Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 402–412.
5. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurol.* 1991; 41: 617–618.
6. Hughes R.A.C., Bouche P., Cornblath D.R. i wsp. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 326–332.
7. Rajabally Y.A., Simpson B.S., Beri S., Bankart J., Gosalakkal J.A. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 2009; 39: 432–438.

8. Laughlin R.S., Dyck P.J., Melton L.J. 3rd i wsp. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurol.* 2009; 73: 39–45.
9. Sabatelli M., Madia F., Mignogna T. i wsp. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neurol.* 2001; 248: 772–777.
10. Oh S.J., Joy J.L., Kuruoglu R. «Chronic sensory demyelinating neuropathy»: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1992; 55: 677–680.
11. Sinnreich M., Klein C.J., Daube J.R. i wsp. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurol.* 2004; 63: 1662–1669.
12. Lewis R.A., Sumner A.J., Brown M.J., Asbury A.K. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurol.* 1982; 32: 958–964.
13. Katz J.S., Saperstein D.S., Gronseth G., Amato A.A., Barohn R.J. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurol.* 2000; 54: 615–620.
14. Ruts L., Drenthen J., Jacobs B.C., van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurol.* 2010; 74: 1680–1686.
15. Thaisethawatkul P., Logigian E.L., Herrmann D.N. Dispersion of the distal compound muscle action potential as a diagnostic criterion for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1526–1532.
16. Yiannikas C., Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1447–1454.
17. Vital C., Vital A., Laguena A. i wsp. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases. *Ultrastruct. Pathol.* 2000; 24: 363–369.
18. Crino PB., Grossman R.I., Rostami A. Magnetic resonance imaging of the cauda equina in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 311–313.
19. Duggins A.J., McLeod J.G., Pollard J.D. i wsp. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 1999; 122: 1383–1390.
20. Mendell J.R., Kolkun S., Kissel J.T. i wsp. Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurol.* 1987; 37: 1291–1294.
21. Van den Bergh P.Y.K., Hadden R.D.M., Bouche P. i wsp. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 356–363.
22. Sommer C., Koch S., Lammens M. i wsp. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. *Neurology* 2005; 65: 1924–1929.
23. Chi L.J., Xu W.H., Zhang Z.W. i wsp. Distribution of Th17 cells and Th1 cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 345–356.
24. Renaud S., Hays A. P., Brannagan T. H. 3rd i wsp. Gene expression profiling in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neuroimmunol.* 2005; 159: 203–214.
25. Cifuentes-Diaz C., Dubourg O., Irinopoulou T. i wsp. Nodes of ranvier and paranodes in chronic acquired neuropathies. *PLoS One* 2011; 6: 2011.
26. Pollard J.D., Armati P.J. CIDP — the relevance of recent advances in Schwann cell/axonal neurobiology. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2011; 16: 15–23.
27. Dyck P.J., O'Brien P.C., Oviatt K.F. i wsp. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann. Neurol.* 1982; 11: 136–141.
28. van Schaik I.N., Eftimov F., van Doorn PA. i wsp. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 245–253.
29. Lopate G., Pestronk A., Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 249–254.
30. Hughes R.A.C., Mehndiratta M.M. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 8: CD002062.
31. Levy R.L., Newkirk R., Ochoa J. Treating chronic relapsing Guillain-Barré syndrome by plasma exchange. *Lancet* 1979; 2: 259–260.
32. Gross M.L., Thomas P.K. The treatment of chronic relapsing and chronic progressive idiopathic inflammatory polyneuropathy by plasma exchange. *J. Neurol. Sci.* 1981; 52: 69–78.
33. Kumazawa K., Sobue G., Yamamoto K. i wsp. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; different beneficial effects and their correlation to the clinical features. *Intern. Med.* 1995; 34: 537–541.
34. Dyck P.J., Daube J., O'Brien P. i wsp. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 461–465.
35. Hahn A.F., Bolton C.F., Pillay N. i wsp. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1055–1066.
36. Mehndiratta M.M., Hughes R.A.C. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD003906.
37. Vermeulen M., van der Meché F.G., Speelman J.D., Weber A., Busch H.F. Plasma and gamma-globulin infusion in chronic inflammatory polyneuropathy. *J. Neurol. Sci.* 1985; 70: 317–326.
38. Faed J.M., Day B., Pollock M. i wsp. High-dose intravenous human immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1989; 39: 422–425.
39. van Doorn PA., Brand A., Strengers P.F., Meulstee J., Vermeulen M. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990; 40: 209–212.
40. Vermeulen M., van Doorn PA., Brand A. i wsp. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 36–39.
41. Hahn A.F., Bolton C.F., Zochodne D., Feasby T.E. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1067–1077.
42. Hughes R.A.C., Donofrio P., Bril V. i wsp. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 136–144.
43. Bril V., Katzberg H., Donofrio P. i wsp. Electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with IGIV. *Muscle Nerve* 2009; 39: 448–455.
44. Merkies I.S.J., Bril V., Dalakas M.C. i wsp. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study. *Neurology* 2009; 72: 1337–1344.
45. Dyck P.J., Litchy W.J., Kratz K.M. i wsp. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 838–845.
46. Hughes R., Bensa S., Willison H. i wsp. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 195–201.
47. Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M., de Haan R., van Schaik I.N. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1: CD001797.
48. Tackenberg B., Jelcic I., Baerenwaldt A. i wsp. Impaired inhibitory Fcγ<sub>3</sub> receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 4788–4792.
49. Tackenberg B., Nimmerjahn F., Lünemann J.D. Mechanisms of IVIG efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30 (supl. 1): S65–69.
50. Patwa H.S., Chaudhry V., Katzberg H., Rae-Grant A.D., So Y.T. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 78: 1009–1015.