



# Warianty neuropatii zapalnych: pacjenci, których nie wolno przeoczyć

Marta Lipowska

Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

II OGÓLNOPOLSKA KONFERNCJA - PUŁAPKI W NEUROLOGII

Zakopane, 18 listopada 2016

# Neuropatie o podłożu autoimmunizacyjnym

- Zespół Guillaina-Barrègo (GBS)
- Przewlekłe neuropatie:
  - Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)
  - Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)
  - Inne: paraproteinemie (MGUS, POEMS)

# Zespół Guillaina-Barrégo (Guillain-Barré syndrome, GBS)

- Grupa ostrych neuropatii o etiologii autoimmunologicznej
- Jedna z najczęstszych przyczyn obwodowych niedowładów w krajach wysoko rozwiniętych:
  - zapadalność 1-2 przypadki/100 tys. populacji na rok  
(ok. 400-800 nowych przypadków rocznie w Polsce)
- Może wystąpić w każdym wieku
- Ważny problem kliniczny:
  - sztuczna wentylacja – 25% chorych
  - utrwalona niesprawność po przebyciu GBS- 20%
  - śmiertelność 2-12%

# Objawy kliniczne klasycznego GBS

Postępujące osłabienie kończyn,  
ze zniesieniem lub osłabieniem odruchów głębokich  
narastające przez okres do 4 tygodni

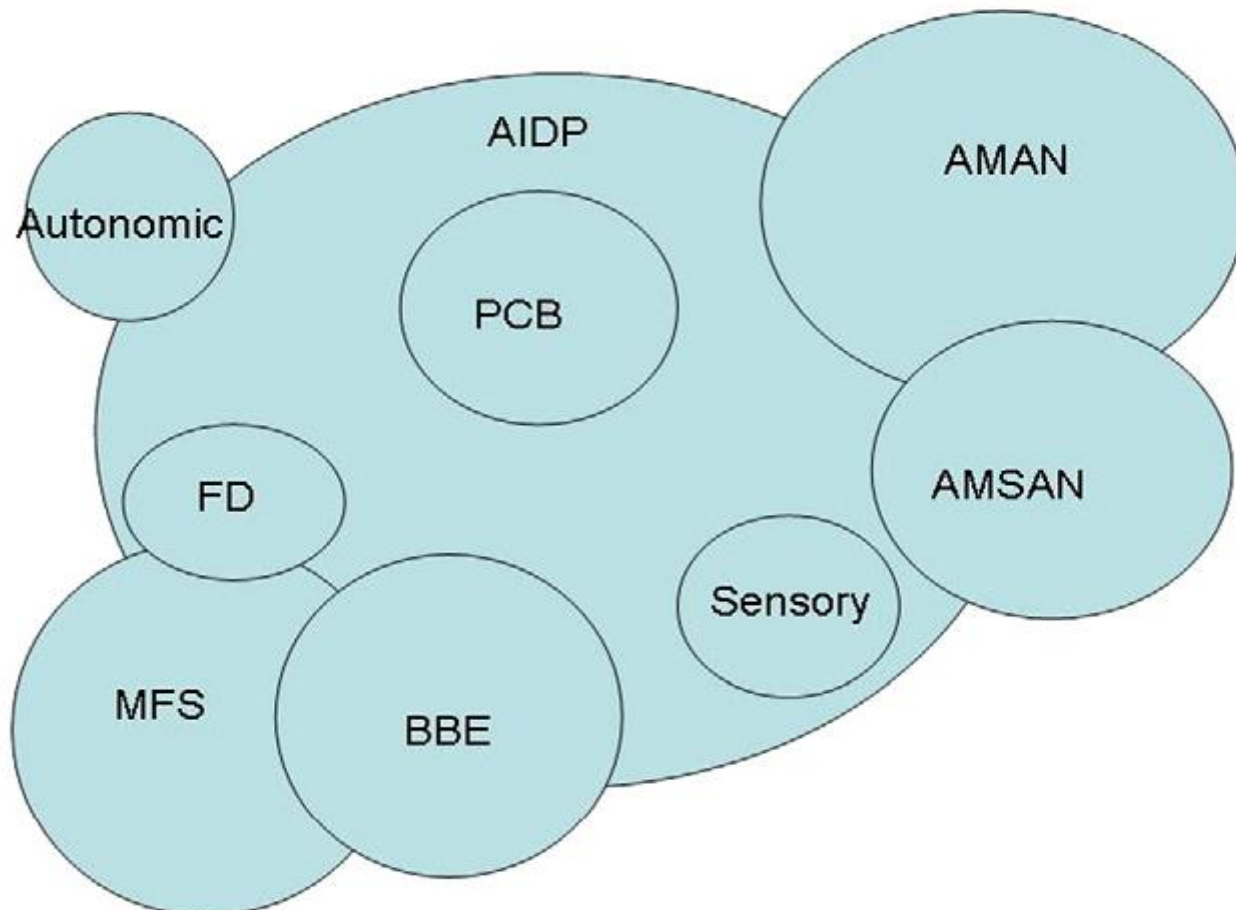
- Względna symetria objawów
- Przeważające objawy ruchowe
- Zajęcie nerwów czaszkowych, zwłaszcza obustronny niedowład nerwów twarzowych
- Zaburzenia autonomiczne
- Ból (bardzo często obecny)

# Rozpoznawanie klasycznego GBS

- Charakterystyczny obraz kliniczny
- Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego  
rozszczepienie białkowo-komórkowe
- Badanie elektrofizjologiczne
- Wyłączenie innych przyczyn ostrego osłabienia mięśni

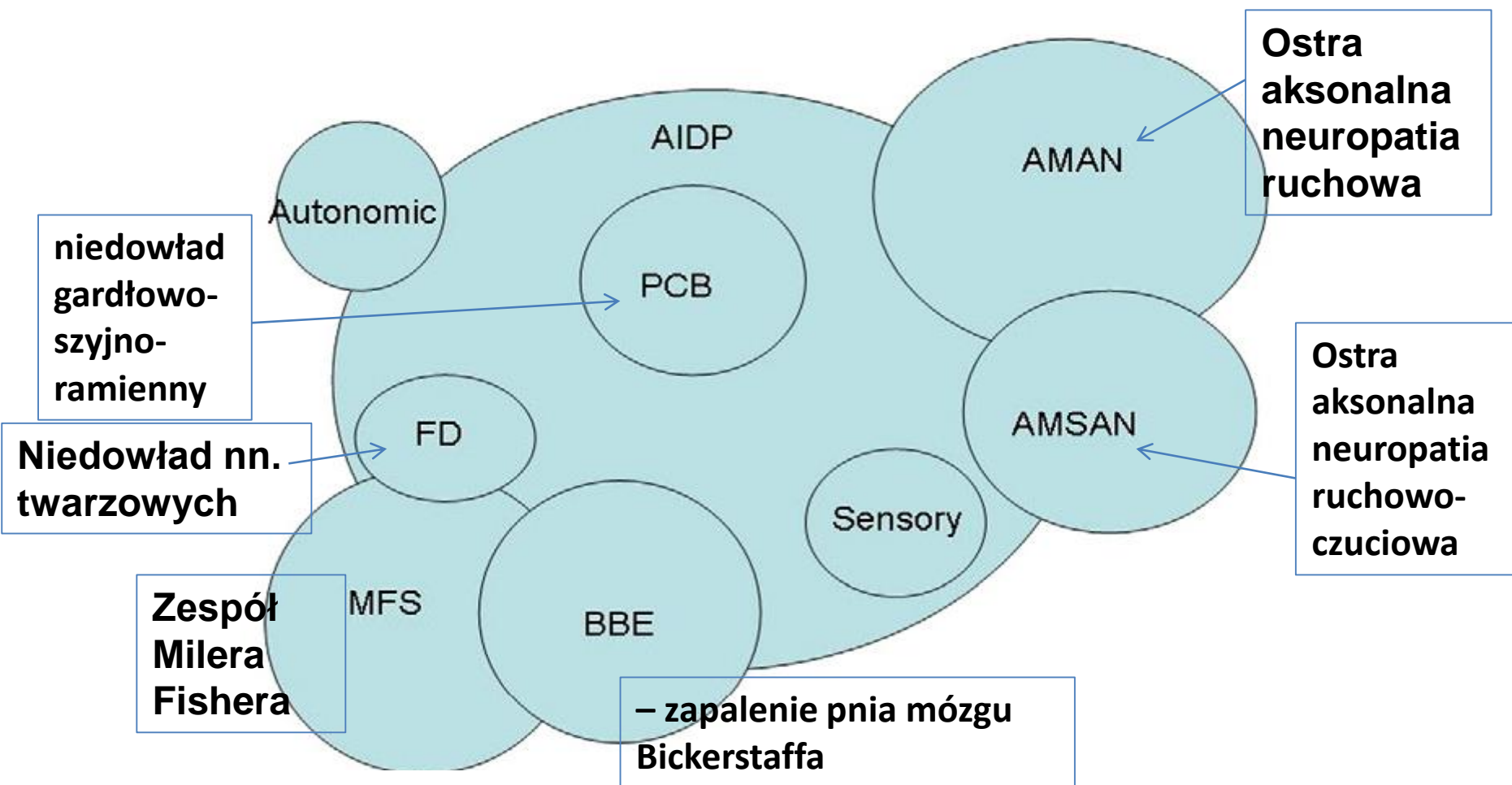
# Spektrum kliniczne GBS

- *Continuum* autoimmunizacji
- Zespoły nakładania, atypowe postaci



# Spektrum kliniczne GBS

- *Continuum* autoimmunizacji
- Zespoły nakładania, atypowe postaci



# Rozpoznawanie wariantów GBS

- Obraz kliniczny (ostro narastający zespół)
- Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego  
rozszczepienie białkowo-komórkowe często nieobecne
- Badanie elektrofizjologiczne (zmiany demielinizacyjne, aksonalne lub brak odchyłeń)
- Wyłączenie innych przyczyn objawów
- W niektórych odmianach obecne przeciwciała antygangliozydowe (AMAN **IgG anty GM1**, MF **IgG anty-GQ1b**, PBC), ale... otrzymujemy je po okresie narastania objawów



# Wskazania do immunoterapii (immunoglobuliny lub plazmaferezy) w wariantach GBS

Takie same , jak w klasycznym GBS

- W okresie narastania objawów (optymalnie do 2 tygodni)
- W przypadku nasilonego zespołu klinicznego

## Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP)

- Częstość występowania wynosi od 1,2 do 7,7 przypadków /100 tys. populacji (ponad 400 chorych w Polsce).
- Ze względu różnorodną niekiedy manifestację kliniczną i brak wiarygodnych biomarkerów diagnostycznych bywa ona często nierozpoznawana.
- Rozpoznanie CIDP powinno być wzięte pod uwagę **w przypadku każdej przewlekłej polineuropatii** o nieznannej przyczynie.

# CIDP - rozpoznawanie

Rozpoznanie w oparciu o:

1. Obraz kliniczny
2. Badanie elektrofizjologiczne
3. Inne badania dodatkowe
4. Wykluczenie neuropatii mogących przypominać CIDP
5. Odpowiedź na leczenie

Trudności mogą pojawić się na każdym etapie rozpoznania

# CIDP - rozpoznanie

W ciągu ostatnich 20 lat opublikowano 16 różnych kryteriów elektrofizjologicznych lub kliniczno-elektrofizjologicznych, różniących się swoistością i specyficnością.

Ostatnie kryteria EFNS/ PNS z 2010

# CIDP– obraz kliniczny

Postać klasyczna :

- Postępujący niedowład kończyn i zaburzenia czucia przez okres ponad 8 tygodni (u dzieci 4 tygodnie), z osłabionymi lub zniesionymi odruchami ścięgnistymi
- Zwykle symetryczny, istotne zajęcie mięśni ksobnych
- Zwykle zajęte grube włókna czuciowe (zaburzenia czucia ułożenia i wibracji)

# CIDP –odmiany

## TYPOWE

- Klasyczna CIDP (>50%)

## WARIANTY

- Czysto czuciowa (10-30%)
- Asymetryczna – zespół Lewisa-Sumnera (15%)
- Dystalna nabyta symetryczna polineuropatia demielinizacyjna, DADS (10%)
- Czysto ruchowa (<10%)
- Segmentalna (2%)

## TABELA 2. KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE ROZPOZNANIA PRZEWLEKŁEJ ZAPALNEJ POLINEUROPATII DEMIELINIZACYJNEJ PROPONOWANE W 2010 R. PRZEZ GRUPĘ ROBOCZĄ EFNS<sup>14</sup>

Kryteria elektrodiagnostyczne:\*

- 1 Rozpoznanie pewne (spełnione musi być co najmniej 1 z poniższych kryteriów):
  - (a) wydłużenie latencji końcowej we włóknach ruchowych  $\geq 50\%$  górnej granicy normy stwierdzone w 2 nerwach (z wyjątkiem zmian stwierdzanych w nerwie pośrodkowym spowodowanych cieśnią nadgarstka) lub
  - (b) zwolnienie szybkości przewodzenia  $\geq 30\%$  poniżej dolnej granicy normy w 2 nerwach,
  - (c) wydłużenie latencji fali F  $\geq 30\%$  górnej granicy normy w 2 nerwach ( $\geq 50\%$ , jeśli amplituda ujemnego wychylenia odpowiedzi M przy stymulacji dystalnej wynosi  $< 80\%$  dolnej granicy normy),
  - (d) brak fali F w 2 nerwach, jeśli amplituda ujemnego wychylenia odpowiedzi M wynosi  $\geq 20\%$  górnej granicy normy przy stymulacji dystalnej oraz spełnienie co najmniej 1 z pozostałych kryteriów demielinizacji w co najmniej 1 nerwie,
  - (e) częściowy blok przewodzenia: spadek amplitudy odpowiedzi M  $\geq 50\%$  uzyskanej przy stymulacji proksymalnej w stosunku do dystalnej (jeśli amplituda ujemnego wychylenia odpowiedzi M wynosi  $\geq 20\%$  dolnej granicy normy przy stymulacji dystalnej), stwierdzany w 2 nerwach lub w 1 nerwie oraz spełnienie co najmniej 1 z pozostałych kryteriów demielinizacji w co najmniej 1 nerwie,
  - (f) nieprawidłowa dyspersja czasowa ( $> 30\%$  wydłużenia czasu trwania odpowiedzi M uzyskanej przy stymulacji proksymalnej w stosunku do dystalnej) stwierdzana co najmniej w 2 nerwach,
  - (g) wydłużenie czasu trwania odpowiedzi M (określanej jako interwał od początku ujemnego wychylenia do powrotu ostatniego wychylenia do linii izoelektrycznej) przy stymulacji dystalnej, stwierdzone przynajmniej w 1 nerwie (nerw pośrodkowy  $\geq 6,6$  ms, nerw łokciowy  $\geq 6,7$  ms, nerw strzałkowy  $\geq 7,6$  ms, nerw piszczelowy  $\geq 8,8$  ms)\*\* oraz spełnienie co najmniej 1 z pozostałych kryteriów demielinizacji w co najmniej 1 nerwie.
- 2 Rozpoznanie prawdopodobne: spadek amplitudy odpowiedzi M  $\geq 30\%$  uzyskanej przy stymulacji proksymalnej w porównaniu z dystalną (z wyjątkiem nerwu piszczelowego), jeśli amplituda dystalnego ujemnego wychylenia odpowiedzi M wynosi  $\geq 20\%$  dolnej granicy normy, stwierdzone w 2 nerwach lub w 1 nerwie oraz spełnienie co najmniej 1 z pozostałych kryteriów demielinizacji w co najmniej 1 nerwie.
- 3 Rozpoznanie możliwe: kryteria demielinizacji przedstawione w punkcie (1), ale stwierdzone w 1 nerwie

# CIDP-dodatkowe kryteria rozpoznania

EFNS/PNS 2010

- Zwiększone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym.
- Wzmocnienie lub przerost korzeni, splotów lub ogona końskiego w badaniu MR
- Obiektywna poprawa po włączeniu leczenia immunomodulacyjnego
- Biopsja nerwu wykazująca cechy niejednorodnej demielinizacji lub remielinizacji



# CIDP-dodatkowe kryteria rozpoznania

EFNS/PNS 2010

- Zwiększone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym.
- Wzmocnienie lub przerost korzeni, splotów lub ogona końskiego w badaniu MR
- Obiektywna poprawa po włączeniu leczenia immunomodulacyjnego
- Biopsja nerwu wykazująca cechy niejednorodnej demielinizacji lub remielinizacji
- **Przeciwciała przeciwko składnikom nerwów obwodowych - wykrywane w nielicznych przypadkach: anty CNTN1, anty NF155**

# CIDP – odmiany

## TYPOWE

- Klasyczna CIDP (>50%)

## WARIANTY

- Czysto czuciowa (10-30%)
  - CISP – chronic immune sensory polyradiculopathy (prawidłowa neurografia, nieprawidłowe somatosensoryczne potencjały wywołane)
- Asymetryczna – zespół Lewisa-Sumnera (15%)
- Dystalna nabyta symetryczna polineuropatia demielinizacyjna, DADS (10%)
- Czysto ruchowa (<10%)
- Segmentalna (2%)

# CIDP - rozpoznawanie

- Mimo, iż aktualne kryteria diagnostyczne odznaczają się dużą swoistością i czułością, jednak w wybranych przypadkach, **zwłaszcza o nietypowym przebiegu - warianty**, można ustalić rozpoznanie CIDP bez ich spełnienia i rozpocząć terapię.

# Terapie dostępne dla CIDP

- Glikokortykosteroidy (**GKS**)
- Immunoglobuliny podawane dożylnie (**IVIg**)
- Plazmaferezy (**PE**)
  
- Inne terapie immunosupresyjne i immunomodulujące

**Dobra odpowiedź na leczenie immunomodulacyjne stanowi jedno z dodatkowych kryteriów wspierających rozpoznanie CIDP !**

# CIDP i cukrzyca

- CIDP występuje częściej u pacjentów z cukrzycą.
- Rozpoznanie może być utrudnione - cechy demielinizacji mogą być trudne do wykrycia z powodu nakładających się zmian aksonalnych typowych dla neuropatii cukrzycowej.
- W niewyrównanej cukrzycy przeciwwskazania do sterydoterapii

# WIELOOGNISKOWA NEUROPATIA RUCHOWA

## Multifocal motor neuropathy (MMN)

- Neuropatia o podłożu autoimmunologicznym
- Choroba rzadka, częstość nieznana  
szacunkowo 0,6 przypadki / 100 tys. osób  
liczba chorych w Polsce to ok. 240 (?)
- Wiek zachorowania najczęściej 20-50 lat
- Częstsza u mężczyzn (M:K 3:1)

# ROZPOZNAWANIE MMN

Brak pojedynczego swoistego testu diagnostycznego

O rozpoznaniu decyduje:

- charakterystyczny obraz kliniczny
- badania dodatkowe – przede wszystkim badanie EMG
- odpowiedź na leczenie immunoglobulinami

} MMN



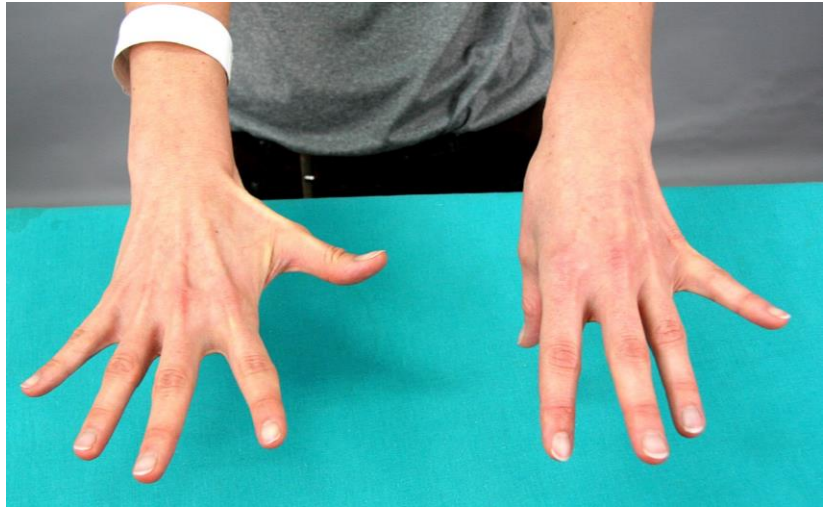
↑ swoistość rozpoznania

# MMN – kryteria rozpoznania

Joint Task Force of the EFNS and the PNS 2010  
PNS- Peripheral Nerve Society

- Konieczne:
  1. Powoli lub skokowo postępujące asymetryczne osłabienie **mięśni kończyn**, z objawami uszkodzenia w obszarze unerwienia co najmniej 2 nerwów ruchowych od min. 1 miesiąca (zwykle powyżej 6 miesięcy)
  2. **Brak obiektywnych zaburzeń czucia** z wyjątkiem niewielkich zaburzeń czucia wibracji w kończynach dolnych





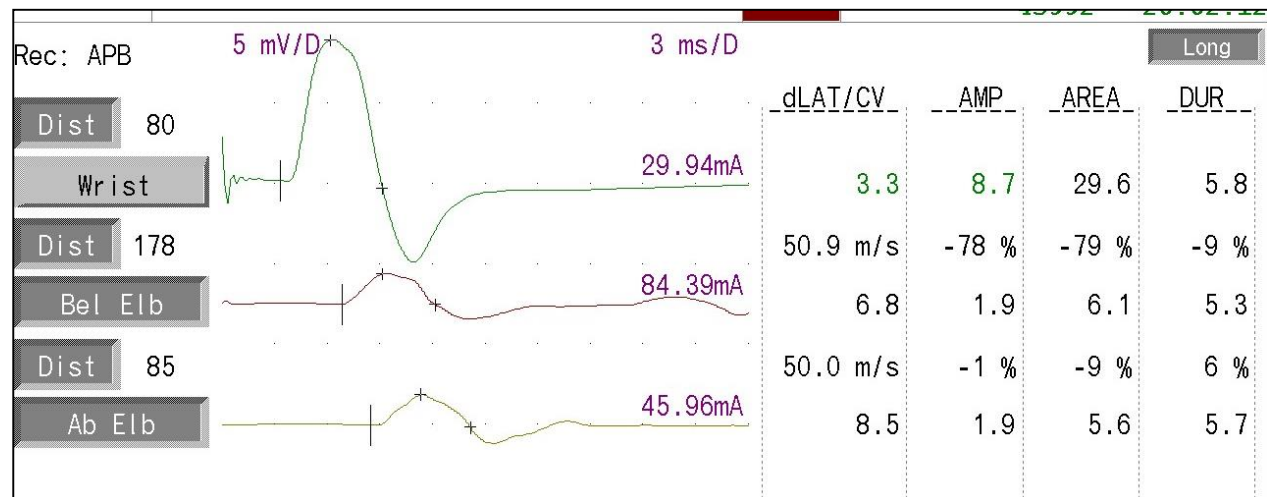
# MMN – kryteria rozpoznania

## Joint Task Force of the EFNS and the PNS 2010

- Wybrane kliniczne kryteria dodatkowe:
  - Przewaga objawów w kończynach górnych (u ok.10-30% chorych przewaga zajęcia kkd na początku)
  - Brak objawów ze strony nerwów czaszkowych
  - Poprawa po leczeniu immunoglobulinami

# Badanie przewodzenia w nerwach obwodowych

- Konieczne u każdego chorego z podejrzeniem MMN
- Cele badania:
  - Wykazanie izolowanego uszkodzenia nerwów ruchowych
  - Wykrycie bloku przewodzenia ruchowego



# MMN bez bloku przewodzenia ?

- Ogniskowy blok może dotyczyć miejsc trudnych do badania w rutynowej diagnostyce: blok odsiebny lub dosiebny
- Aksony, w których występował blok w przeszłości, mogą być objęte procesem degeneracji aksonalnej
- Błędne rozpoznanie

# MMN – inne badania dodatkowe

do rozważenia u wybranych pacjentów

## **badanie przeciwciał IgM anty-GM1**

(obecne u 20-85% chorych z MMN, istotne wysokie miana)

## **MR splotu barkowego**

(asymetryczny wzrost sygnału w T2, obrzęk nerwów u 40-50% chorych z MMN)

## **badanie płynu mózgowo-rdzeniowego**

(stężenie białka w normie u 2/3 chorych, u 1/3 nieco zwiększone, ale nie przekracza 1g/l)

# MMN - różnicowanie

- stwardnienie zanikowe boczne
- inne, rzadkie postaci zwyrodnienia rogów przednich rdzenia
- mononeuropatie, uszkodzenia korzeniowe
- inne polineuropatie

## **Żeby nie przeoczyć MMN...**

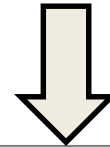
- MMN należy wziąć pod uwagę w przypadku każdego zespołu uszkodzenia obwodowego neuronu ruchowego!

# MMN – kategorie diagnostyczne

Joint Task Force of the EFNS and the PNS 2010

## Możliwe rozpoznanie MMN:

- typowy obraz kliniczny (kryteria kliniczne)
- + prawidłowe przewodzenie we włóknach czuciowych
- + **nie wykryty blok przewodzenia**, ale **poprawa po leczeniu IVIG**



**Podanie kursu IVIG i ocena odpowiedzi na leczenie ma znaczenie diagnostyczne!**

# Podsumowanie

- Pacjenci z neuropatiami o podłożu autoimmunizacyjnym (GBS, CIDP, MMN), to chorzy których nie wolno nam przeoczyć z uwagi na możliwość skutecznego leczenia.
- Pamiętajmy o tych jednostkach chorobowych w diagnostyce różnicowej !!!