

Pokroky v léčbě autoimunitních neuropatií

Autoimunitní neuropatie vznikají na podkladě imunitní reakce vůči vlastní tkáni. Může se jednat o myelinovou pochvu, vlastní axon či cévní zásobení nervu - vaskulitidu. Pouze u některých neuropatií je známa protilátka (např. GQ1b u Miller-Fisherova syndromu), u jiných se autoprotiilátky předpokládají či se uvažuje o jiném mechanismu autoimunitní reakce. Akutní polyradikuloneuritidu je nutno razantně léčit ihned po pečlivém stanovení diagnózy. Používá se plazmaferéza a intravenózně podané imunoglobuliny. Kortikoidy jsou kontraindikovány. U chronické zánětlivé polyneuropatie se terapie zahajuje indukční léčbou – intravenózní podání plné dávky imunoglobulinů, intravenózní aplikací kortikoidů či perorální léčbou kortikoidy s dosažením účinné dávky 1-2 mg prednisonu na kilogram hmotnosti. V poměrně řídkých případech se využije plazmaferéza či adsorpce plazmy. Častěji se aplikují imunoglobuliny subkutánně. Pro udržovací léčbu se používají kortikoidy, imunoglobuliny subkutánně či intravenózně a kombinace s imunosupresivy, které šetří dávky obou skupin léků. U forem neuropatie s protilátkami třídy IgG4 se používá monoklonální protilátka rituximab. V léčbě multifokální motorické neuropatie se daleko nejčastěji používají imunoglobuliny (intravenózně či subkutánně) a přes výrazné nežádoucí vedlejší účinky jen krátce cyklofosfamid.

Klíčová slova: autoprotiilátky, polyradikuloneuritida, imunoglobuliny, plazmaferéza, kortikoidy

Progress in therapy of autoimmune neuropathies

Autoimmune neuropathies develop on the ground of immune reaction against own tissue. The tissue can be myelin sheath, proper axon or vascular supply – vasculitis. In only few neuropathies the antibody is known (e.g. GQ1b in Miller-Fisher syndrome) and in other neuropathies the autoantibodies are suspected, or some other autoimmune reaction is considered. Corticosteroids are contraindicated. In chronic inflammatory polyneuropathy the treatment begins with induction therapy – intravenous application of immunoglobulins or oral medication with corticosteroids with the target doses of 1-2 mg pro kilogram of body mass. In rare cases, plasma exchange or immune adsorption are used. More frequently subcutaneous application of immunoglobulins comes to use. For chronic medication corticosteroids, immunoglobulins (intravenously or subcutaneously) and combined with immunosuppressive,

because of corticoid- or immunoglobulin-sparing effects. In variants with IgG4 class antibodies a monoclonal antibody rituximab is effectively used. In the treatment of multifocal motor neuropathy are immunoglobulins (intravenously or subcutaneously) most frequently in use. Looking to substantial adverse reaction is cyclophosphamide used only for a short period.

Key words: autoantibodies, polyradiculoneuritis, immunoglobulins, plasma exchange, corticosteroids

Úvod

Autoimunitní neuropatie jsou závažná neurologická onemocnění, postihující periferní nervový systém. Vznikají na podkladě imunitní reakce vůči vlastní tkáni, zejména proti myelinové pochvě, axonu či cévnímu zásobení nervu. Podle průběhu se rozlišuje akutní forma, tzv. Guillainův - Barrého syndrom (GBS), který má řadu podskupin (akutní zánětlivá demyelinizační polyradiculoneuritida - AIDP, akutní motorická axonální neuropatie - AMAN), akutní motorická a senzitivní axonální neuropatie – AMSAN, aj. K chronickým autoimunitním neuropatiím řadíme chronickou idiopatickou demyelinizační polyneuropatii (CIDP), k níž patří rovněž velké množství různých forem (např. motorická multifokální neuropatie - MMN, multifokální získaná motorická i senzitivní forma – MADSAM, aj.)

Guillainův - Barrého syndrom (GBS)

GBS je autoimunitní zánětlivé postižení periferních nervů, kořenů, spinálních ganglií. Je jedním z nejčastějších příčin periferních paréz. Incidence GBS je 1-2/100 000 obyvatel za rok (Sejvar, 2011). GBS se vyskytuje častěji u mužů než u žen a vzrůstá s věkem, i když se může vyskytovat i v nižších věkových skupinách.

Asi v 70 % předchází rozvoj GBS imunitní podnět – infekce horních dýchacích cest, průjmovité onemocnění, ale také operace, trauma, vakcinace. Klinicky se typické formy projevují téměř symetrickou parézou, a to nejprve na dolních končetinách a pak se parézy šíří ascendentně na horní končetiny, trup, šíjové svalstvo, mimické a polykací svaly, bránici. Poruchy cití jsou většinou málo vyjádřeny. Vyskytují se však autonomní poruchy – tachykardie, hypertenze, průjmy, zácpa, poruchy potence (Ambler, 2013).

V Evropě je nejčastější demyelinizační forma – **akutní zánětlivá polyradikuloneuritida** (AIDP), u které je zánětlivým procesem nejprve postižena myelinová pochva. Méně časté (15-20 %) jsou u nás axonální formy – AMAN (**akutní motorická axonální neuropatie**) a AMSAN (**akutní motorická a senzitivní axonální neuropatie**), u kterých je nejprve postižena axonální membrána v oblasti Ranvierova zářezu. Mezi varianty GBS se řadí **Millerův - Fisherův syndrom** (okulomotorické příznaky, areflexie, ataxie) a rovněž akutní ataktická neuropatie, faryngocerviko-brachiální formy, diplegie facialis a další. V patogeneze GBS se uplatňuje jak celulární infiltrace nervových struktur, tvorba protilátek s účastí komplementu na zánětlivé reakci, tak rovněž molekulární mimikry (Amato et Russel, 2008).

Léčba GBS

Terapie GBS musí být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy (Uncini et Kuwabara, 2018). K akutní imunoterapii jsou indikováni nemocí se stupněm 3 škály GBS (GBS disability scale) – pacient ujde s oporou méně než 5 metrů. Imunoterapie je rovněž podána nemocným, kteří mají stupeň 2 (chodí sami s oporou) a mají stále progresi postižení. Převažuje podání **imunoglobulinů** intravenózně (IVIG), a to v dávce 2 g/kg. V krátkém cyklu 2 dnů se každý den podá 1 g/kg. Výhodnější se zdá být podání celé dávky rozdělené na 5 dnů – tedy 0,4 g/kg. Rychlost podání nemá přesáhnout 200 ml/hodinu. Imunoglobuliny působí několikerým mechanismem – bloádou Fc receptorů v makrofágovém systému, podpoří supresorickou funkci T lymfocytů, zasáhnou do vazby imunitních komplexů, vedou ke snížení aktivity komplementu, inhibice syntézy a působení cytokinů, neutralizace superantigenů a patogenů (Dalakas, 2014).

Dalším typem imunoterapie je **plazmaferéza**. Jedna léčebná výměna plazmaferéza odstraní 3-5 litrů plazmy a odstraní 45 % imunoglobulinů. Odstraní autoprotílátka, imunokomplexy, cytokiny a současně podpoří supresorickou funkci T-lymfocytů. Celkem se indikuje 4-6 procedur, většinou obden. Po 5 procedurách se odstraní 90 % IgG. Odstraněná plazma se nahrazuje roztokem albuminu a fyziologickým roztokem. U lehkých případů GBS (stupeň 2, chodící, ale s progresí) postačí pouze 2 procedury plazmaferézy a u těžkých případů mají statisticky stejný efekt 4 procedury jako 6 procedur. Na podkladě několik srovnávacích klinických studií má plazmaferéza stejný efekt jako intravenózní podání plné dávky

imunoglobulinů (Sheikh, 2020)). Výhodnou alternativou plazmaferézy je imunoadsorpce, která odstraní jen určitou frakci imunoglobulinů a která je šetrnější vůči nemocnému (Piňha, 2018)).

Asi u 40-50 % je odpověď na akutní imunoterapii nedostatečná – nedojde o zlepšení klinického stavu o 1 bod na škále GBS po 4 týdnech po léčbě. V případě progresu postižení či malého nebo žádného efektu první dávky – plazmaferézy či imunoglobulinů – tak by se mělo 7-10 dnů počkat na případnou opožděnou terapeutickou reakci se zlepšením nálezu. Pokud se lékař rozhodne k další léčbě, pak měla být stejná jako ta původní, t.j. po plazmaferéze zase podat plazmaferézu, po IVIG nasadit opět IVIG. Rozhodně by se však neměla aplikovat plazmaferéza po podání IVIG, neboť po IVIG stoupají sérové hladiny imunoglobulinů až pětinasobně. Během 3 dnů pak imunoglobuliny klesnou na polovinu a k normálním hodnotám se vracejí až za 3-4 týdny (Sheikh, 2020).

Poměrně často se vyskytuje zhoršení klinického nálezu po 7 a více dnech po ukončení kúry imunoterapie. Jedná se o zhoršení stavu (fluktuace) v souvislosti s terapií (TRF – therapy related fluctuation). Pokud zhoršení trvá 7 a více dnů, pak se doporučuje podání další léčebné kúry.

U GBS je kontraindikováno podání kortikoidů, a to samostatně i ve spojení s jinou imunosupresivní léčbou. Vede často ke klinickému zhoršení (Ambler, 2013).

U akutní polyradikuloneuritidy byla zkoušena celá řada imunitně aktivních léků – interferony a imunosupresiva, ale u žádného z těchto léků nebyl prokázán efekt na klinický průběh GBS. V klinických studiích byl prokázán příznivý efekt *eculizumabu* (humanizovaná protilátka proti komponentě C5 komplementu), a to buď samostatně či jako přídatná terapie u nemocných léčených IVIG. Léčba IVIG a *eculizumabu* byla bezpečná a efektivní, neboť signifikantně více nemocných bylo schopno po 6 měsících běhat než nemocní v placebové větvi. V USA probíhá další studie (fáze 3) s jinou humanizovanou monoklonální protilátkou proti C1q složce komplementu. Předpokladem pro léčebný efekt je ochrana IgG proti katabolickému působení. Antagonistický efekt proti receptoru C1q zkracuje poločas cirkulujících antineurálních protilátek, a tím snižuje poškození periferních nervů (Sheikh, 2020).

Pro snížení neuropatických i svalových bolestí se používají účinná analgetika a jejich kombinace (gabapentin, paracetamol, opioidy). V akutní fázi GBS vede polohování končetin i šetrná rehabilitace k úlevě bolestí.

Základem úspěšné terapie nemocných s GBS je kvalitní lékařská a ošetrovatelská péče na neurologické JIP. Nemocní se zhoršenou ventilací se musí pravidelně kontrolovat (spirometrie, saturace periferní krve kyslíkem) a při zhoršení je nutná intubace a napojení na ventilátor. U nemocných s GBS se nemá odkládat časně provedená tracheostomie. Porucha polykání je častým příznakem nemocných. Tito nemocní mají být testováni na dysfagii a má být konzultován logoped. Při delším trvání dysfagie a se zavedením nasogastrické sondy je indikována perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG). Nutrice těchto nemocných je individuální a je stanovena nutričním odborníkem. Dále je nutná péče o mikci (permanentní katétr) a o stolicí, neboť často bývá torpidní zácpa. Je nezbytné monitorovat a korigovat oběhové funkce – krevní tlak, ekg, arytmie. V rámci péče na JIP je nutná průběžná kontrola laboratorních hodnot, a to včetně acidobazické rovnováhy (Astrup) u ventilovaných nemocných (Štětkářová, 2015).

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

CIDP je značně heterogenní skupinou chronických autoimunitních neuropatií. Projevuje se postižením periferních nervů a kořenů, a to s průkazem demyelinizace i remyelinizace. Vyskytuje se s prevalencí 2-8/100 000 obyvatel, je častější u mužů, ve středním a vyšším věku. Vlastní imunitní pochody u CIDP nejsou dosud dostatečně objasněny. Nejčastější je klasická forma s distální a proximální slabostí končetin a poruchou cití, která může mít atakovitý či chronicko-progredující průběh. Fáze s progredujícím rozvojem paréz přesahuje 2 měsíce (Kuwabara et Misawa, 2019).

Multifokální získaná motorická i senzitivní forma (MADSAM) je charakterizovaná bloky vedení a klinicky se projevuje asymetrickými parézami svalů a poruchami cití. **Distální senzitivní a motorická neuropatie** (DADS) se manifestuje distálně lokalizovaným atrofiemi svalů a poruchami cití, takže napodobuje distální axonální polyneuropatii. Mezi vzácnější formy patří čistě motorická forma, čistě senzitivní forma, postižení brachiální či lumbosakrální pleteně. Stanovení diagnózy CIDP je značně nesnadným úkolem. Nejméně u 20% nemocných

se stanovením diagnózy CIDP je diagnóza chybná a další nemocní s CIDP nejsou diagnostikováni. Pokud v souboru nemocných s CIDP stoupá podíl atypických forem či chybí terapeutická odpověď, je nutno znovu zvažovat správnost stanovené diagnózy (Shimizu, 2014).

CIDP je léčitelná neuropatie, která odpovídá na konvenční léčbu asi v 70 %. Problematiku terapie CIDP je možno rozdělit na indukční léčbu, udržovací léčbu, nežádoucí vedlejší účinky léčby a na ukončení terapie.

Indukční léčba

Po ukončení diagnostického procesu se zahájí indukční terapie, jejímž cílem je razantní potlačení imunitních zánětlivých pochodů a významná redukce klinických příznaků. Tři základní způsoby indukční léčby CIDP jsou kortikoidy, imunoglobuliny a plazmaferéza.

Akutní léčbu **kortikoidy** je možno začít podáním 3-5 gramů methylprednisolonu intravenózně v průběhu 3-5 dnů. Pak je nutno navázat perorální medikací, obvykle 100 mg prednisonu obden s pomalým snižováním dávky o 5-10 mg za měsíc (Kuwabara et Misawa, 2019). Délka léčby kortikoidy by měla trvat 20 měsíců. Pokud se kortikoidy nasazují perorálně, pak se v průběhu 5-8 týdnů pomalým zvyšováním dávky dosáhne 60-100 mg prednisonu denně. Je-li patrné zlepšení klinického nálezu, pak se po 2 měsících podává prednison obden. Dále se snižuje o 5 mg týdně až se dosáhne dávky 20 mg ob den. Iničiální zlepšení klinického nálezu se objevuje v průměru po 2,9 měsících. Na léčebný efekt se doporučuje čekat 5 měsíců, tj. neměnit rychle léčbu a nepřecházet na IVIG či plazmaferézu (Dyck et Tracy, 2018).

Podání **imunoglobulinů** intravenózně je v dávce 2 g/kg váhy v průběhu 2 či 5 dnů. Další podání imunoglobulinů má následovat po 3-4 týdnech. Pak se dávky snižují a intervaly prodlužují. Pozitivně reaguje na léčbu IVIG až 88 % nemocných. IVIG je možno použít u všech forem, kromě forem s protilátkami třídy IgG4. Podání IVIG se preferuje u fokálních forem – MADSAM, čistě motorická forma, u dětí.

Podání IVIG vede ke zlepšení v průběhu 6 týdnů u většiny nemocných. Léčba kortikoidy vede ke zlepšení až v průběhu měsíců. Andrichem a kol. (2020) hodnotili kombinovanou léčbu pomocí IVIG a intravenózního methylprednisolonu. Remise byla definována jako klinická

úprava v 18. týdnu léčby bez nutnosti další imunoterapie. Na rozdíl od terapie pouze IVIG či pouze kortikoidy dosáhlo remise 76 % léčených kombinací IVIG a kortikoidy v 18. týdnu a 59 % mělo remisi v jednom roce. Soubor tvořilo 20 pacientů (Bunschoten, 2019).

Podání imunoglobulinů subkutánně (SCIG) se stále více rozšiřuje. Léčebný efekt subkutánně aplikovaného imunoglobulinu je stejný jako IVIG. SCIG se podává každý týden, dávka je o 30 % vyšší než dávka IVIG. V zemích se zavedenou subkutánní aplikací imunoglobulinů preferuje tento způsob podání až 70 % nemocných.

Remise navozená kortikoidy je delší. Po vysazení terapie se objeví deteriorace klinického nálezu po 4,5 měsících u léčených IVIG a po 14 měsících u léčených kortikoidy (Adrichem a kol., 2020). Pouze u 11 % se navodí remise trvajících déle než 5 let nezávisle na typu léčby (Hartung a kol., 2020).

U mnoha nemocných chybí odpověď na indukční léčbu. Na druhé straně mnozí nemocní zůstávají závislí na léčbě. Více než 20 % nemocných má formu charakterizovanou protilátkami třídy IgG4 proti paranodálním bílkovinám. Tito nemocní neodpovídají na klasickou imunomodulační léčbu (IVIG, kortikoidy, plazmaferéza), ale většina z nich příznivě reaguje na terapii rituximabem. Rozšiřuje se použití imunoadsorpce, která je ve srovnání s plazmaferézou šetrnější a účinnější.

Udržovací léčba

Po ukončení akutní léčby asi 85 % nemocných s CIDP, kteří dobře reagovali na indukční léčbu, vyžadují rovněž chronickou udržovací terapii. Někteří z nich dokonce po dobu 30 let (Bunschoten, 2019). Podstatnou otázkou je časový údaj, kdy má být zahájena chronická udržovací léčba. U nemocných léčených **IVIG** je nutno zahájit udržovací léčbu tehdy, když se objeví klinické zhoršení po pozitivní odpovědi na indukční léčbu. Není však známá dávka imunoglobulinu či frekvence podání. Mnozí autoři doporučují podat dávku 0,4-1,2 g/kg každých 2-6 týdnů. Z našich osobních zkušeností je nejnižší efektivní dávka – tedy pacient udává zlepšení potíže s latencí několika dnů po podání – 25-30 g, a to v intervalech 5-7 týdnů. Nemocný pak udává, že již pociťuje slabost a únavnost, kterou dovede dobře časově určit. Rovněž subkutánně podaný imunoglobulin je možno za spolupráce s nemocným poměrně přesně vytitrovat. Jedná se o subkutánní aplikaci každý týden a dávka je mezi 0,2 a 0,4 g/kg

(studie PATH). Subkutánní podání imunoglobulinu má velké výhody proti IVIG. Není nutné mít venózní přístup, nejsou tak výrazné nežádoucí vedlejší účinky (není bolest hlavy, nejsou chřipkovité příznaky jako po i.v. aplikaci), není nutno daleko dojíždět do nemocnice (zejména ti nemocní, kteří mají vzdálené bydliště). Aplikace v domácím prostředí je velmi pohodlná (van Schaik a kol., 2017).

Udržovací léčba kortikoidy může být ve formě vysokých intravenózních **pulzů dexamethasonu či methylprednisolonu**. Tato léčba je relativně bezpečná po dobu 6 měsíců. Perorální léčba kortikosteroidy je bezpečná po dobu 15 měsíců, ale je spojena s výraznými nežádoucími účinky chronické kortikoterapie. Léčba kortikoidy – zejména pulzní léčba – zvyšuje pravděpodobnost navození remise. Tím je dán veliký a zatím nedoceněný rozdíl proti IVIG, kdy imunoglobuliny pouze potlačí zánětlivou aktivitu, ale nezvýší pravděpodobnost navození remise. Potvrzení tohoto faktu však vyžaduje ještě další dlouhodobý výzkum.

Výměnná plazmaferéza se v léčbě CIDP používá hlavně pro indukční léčbu. Jako chronická udržovací léčba je však nevýhodná vzhledem k udržování venózního přístupu, náročnosti technického zařízení i nároků na personál, a rovněž relativně krátkým léčebným efektem – zlepšení na dobu 7-14 dnů. V současné době se rozšiřuje možnost využít imunoabsorpce pro nemocné s CIDP. A tato léčba je podstatně méně zatěžující pro pacienta, má menší nežádoucí účinky a může podstatně zlepšit léčbu i celkovou prognózu nemocných s CIDP (Piřha, 2018).

Různé varianty CIDP mají rovněž různou odpověď na léčbu. Fargeot a kol. (2020) provedli srovnání 45 nemocných s MADSAM s 35 nemocnými s CIDP jiných typů. Dlouhodobá prognóza je horší u MADSAM. Důležitá je diagnóza MADSAM, u které je kondukční blok v intermediární části nervů. Tito nemocní mají horší odpověď na léčbu i horší prognózu. Kortikoidy často vedou ke zhoršení. Při léčbě pomocí IVIG jsou výrazné problémy s ukončením léčby.

U nemocných s CIDP s protilátkami třídy IgG4 proti nodálním a paranodálními bílkovinám (neurofascin 155, contactin 1 – CTNT1, contactin-associated protein 1 – CASPR1, nodálním proteinům NF140 a NF186) je velmi malá či žádná léčebná odpověď na IVIG. Vysvětlení je dáno nízkou kapacitou vázat Fc receptory a neschopností aktivovat komplement. Přitom léčba kortikoidy či plazmaferézou může mít částečný efekt. Pacienti s CIDP, kteří jsou refrakterní na léčbu a mají prokázané protilátky IgG4, reagují na podání chimérické monoklonální protilátky **rituximab** (Bunschoten et al., 2019).

V chronické terapii se užívá celá řada léků, které mají léčebný efekt. Pokud se kombinují s kortikoidy či s IVIG, může pak být snížena dávka kortikoidů či imunoglobulinů (kortikoidy-/imunoglobuliny-šetřící léky). Jejich samostatné podání však většinou nevykazuje žádný léčebný efekt. Jedná se zejména o **azathioprin**, což je purinový analog a způsobuje inhibici proliferaci B a T lymfocytů. Má však závažné nežádoucí vedlejší účinky – gastrointestinální (nauzea, zvracení, průjem), alergické reakce, hepatotoxicitu, poruchy krvevotvorby. Užívá se v dávce 2-3 mg/kg a léčebný efekt je možno očekávat po 3 měsících.

Mycofenolát mofetil inhibuje inozin-monofosfát-dehydrogenázu, a tím omezuje proliferaci B a T lymfocytů. Závažnými vedlejšími účinky je průjem, leukopenie a zvýšené riziko infekce cytomegalovirem.

Cyklosporin A a **tacrolimus** jsou inhibitory calcineurinu. Jejich léčebný účinek spočívá v potlačení transkripce zánětlivých cytokinů. Mezi nežádoucími vedlejšími účinky patří alergie, infekce i rozvoj malignit.

Etanercept je humánní protein tumor-nekrotizujícího faktoru. Bylo popsáno několik kazuistik nemocných s CIDP refrakterních na léčbu, u nichž měl etanercept léčebný efekt.

Rituximab se u CIDP používá ve dvou indikacích. Jednak již celou řadu let u distální formy DADS s průkazem protilátek IgM anti-MAG (myelin-associated-glykoprotein). Léčebný efekt je pouze u části nemocných. Další indikací jsou nemocní s protilátkami třídy IgG4 (neurofascin 155).

Alemtuzumab a **natalizumab** – monoklonální protilátky široce užívané v léčbě roztroušené sklerózy, které je možno použít u nemocných s CIDP refrakterních na léčbu.

Eculizumab je monoklonální protilátku proti C5 proteinu komplementu, která se s efektem použila u dětí na snížení relapsů neuropatie (Mathis a kol., 2016).

Nežádoucí vedlejší účinky léčby kortikoidy jsou osteoporóza, poruchy metabolismu glukózy, arteriální hypertenze, rozvoj katarakty, aseptická nekróza hlavice stehenní kostí, hypokalémie, atrofie svalových vláken typu 2. Proto chronická léčba kortikoidy vyžaduje pravidelné kontroly laboratorních hodnot, denzitometrická vyšetření, sledovat glykémie a TK, oční kontroly a příslušnou terapii – antihypertenziva, blokátory protonové pumpy, kalcium, vitamin D.

Vysazení chronické udržovací léčby u CIDP je vždy problémem. Léčba má trvat nejméně 2 roky. Klinický stav polyneuropatie má být již 1 rok stabilní. Imunosupresivní léčbu snižujeme velmi pomalu.

Multifokální motorická neuropatie s kondukčním blokem (MMN)

MMN je zřídka se vyskytují autoimunitní neuropatie s postižením výhradně motorických vláken. Klinicky se projevuje pomalu progredující motorickou lézí vázanou na inervační oblast jednotlivých nervů. Nejčastěji jsou postiženy nervy horních končetin – nejčastěji n. radialis, n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus a n. musculocutaneus. Parézy a atrofie svalů začínají častěji akrálně a méně často proximálně. Atrofie se často kombinují s nepříjemnými fascikulacemi i myokymii, takže může vzniknout podezření na ALS. Prevalence se udává 1-2/100 000 obyvatel a častěji jsou postiženi muži (Amato et Russel, 2008).

Pro stanovení diagnózy je rozhodující EMG nález s postižením myelinu a v další fázi také axonu. Je charakterizován perzistujícím blokem vedení motorickými vlákny (pokles arey o více než 50 %) a to mimo oblasti typických kompresí nervů či úžinových syndromů. Při jehlové EMG se nalézají známky denervačního syndromu (fibrilace, pozitivní vlny, fascikulace, také myokymie) v kombinaci s neurogenními změnami MUP (Amato et Russel, 2008).

V patofyziologii MMN se předpokládá, že protilátky proti GM1 se naváží do oblasti Ranvierových zářezů motorických nervů. Protilátky mohou ovlivnit Na⁺ a K⁺ kanály myelinizovaných vláken. Není však jednoznačně dokázáno, zda je nejprve postižena myelinová pochva a sekundárně axon, či se jedná o různé postižení různých vláken (některá s postižením myelinové pochvy a jiná primárně axonální) (Adrichem a kol., 2020).

V diferenciální diagnostice je důležité vyloučit ALS, motorické neuropatie, některé formy CIDP (např. MADSAM, čistě motorickou forma).

Léčba MMN

Léčba se podstatně liší od CIDP a dalších autoimunitních neuropatií. Chybí příznivý efekt plazmaferézy i kortikoidů a nemocní se naopak mohou po této léčbě dále zhoršit. Až 90 %

nemocných reaguje příznivě na podání **imunoglobulinu**. Je doporučeno podat 2 g/kg imunoglobulinu intravenózní v průběhu 5 dnů. Efekt IVIG však trvá pouze několik týdnů a je nutno dávky opakovat. V těchto případech je nezbytné pokusit se o redukci dávky a rovněž o prodloužení intervalu mezi jednotlivým podáním. Většinou se jako dlouhodobá udržovací dávka udává 30 g imunoglobulinu v intervalech 4-6 týdnů. Rovněž u nemocných s MMN je výhodné subkutánní podání imunoglobulinu, a to jednou týdně. Celkem se dávka proti intravenózním podání zvýší pouze o 30 %. Při subkutánním podání není nutno hledat a udržovat žilní vstup, je méně nežádoucích reakcí (bolesti hlavy, chřipkovité příznaky) a pro nemocného je podání imunoglobulinu v domácím prostředí výhodné (Štětkářová, 2015).

Pokud je léčba imunoglobuliny neúspěšná, pak přicházejí do úvahy imunosupresiva. Z nich se používá **cyklofosfamid** intravenózně. Má sice poměrně dobrou klinickou odpověď, avšak má výrazné a časté nežádoucí vedlejší účinky (infekce, hemoragická cystitida, výskyt malignit). Proto jeho podání je vždy časově omezeno.

Literatura

1. Ambler Z. Poruchy periferních nervů. Praha Triton, 2013.
2. Amato AA, Russell JA. Neuromuscular disorders. New York McGraw Hill, 2008.
3. Adrichem ME, Bus SR, Wieske L, Mohammed H, Verhamme C, Hadden R, van Schaik IN, Eftimov F. Combined intravenous immunoglobulin and methylprednisolone as induction treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (OPTIC protocol): a prospective pilot study. Eur J Neurol 2020; 27:506-513. doi:10.1111/ene.14096
4. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Lancet Neurol. 2019 Aug;18(8):784-794. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30144-9. Epub 2019 May 7. PMID: 31076244
5. Dalakas MC. Mechanistic effect of IVIG on neuroinflammatory disorders: conclusion based on clinicopathologic correlations. J Clin Immunol 2014;34(Suppl.1):S120-S126.
6. Dyck PHB, Tracy JA. History, diagnosis, and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc. 2018;93(6):777-793.

7. Fargeot G, Maisonobe T, Psimaras D, Debs R, Lengler T, Adams D, Vandendries C, Labeyrie C, Viala K. Comparison of Lewis-Sumner syndrome with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients in a tertiary care center. *Eur J Neurol* 2020;27:522-5328. Doi:10.1111/ene.14101
8. Hartung HP, Malick R, Bril V, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, Düm BL, Cornblath DR, Merkies ISJ, van Schaik IN. Patient-reported outcomes with subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: the PATH study. *Eur J Neurol* 2020;27:196-203.
9. Kuwabara S, Misawa S. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy *Adv Exp Med Biol.* 2019;1190:333-343. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7_21. PMID: 31760654
10. Mathis S, Vallat JM, Magy L. Novel immunotherapeutic strategies in chronic demyelinating polyneuropathy. *Immunotherapy* 2016;8(2):777-793.
11. Piřha J. Imunoadsorpcie v terapii neurologických onemocněn. *Neurol praxi* 2018;19(1):37-40.
12. Sejvar, J. J., Baughman, A. L., Wise, M. & Morgan, O. W. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 36, 123–133 (2011).
13. Sheikh KA. Guillain-Barré syndrome. *Continuum* 2020;26/5:1184-1204.
14. Shimizu F, Sawai S, Sano Y, Beppu M, Misawa S, et al. (2014) Severity and Patterns of Blood-Nerve Barrier Breakdown in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Correlations with Clinical Subtypes. *PLoS ONE* 9(8): e104205. doi:10.1371/journal.pone.0104205
15. Štětkářová I a kol. *Moderní farmakoterapie v neurologii.* Praha Maxdorf, 2015.
16. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: Where do we stand? *Clin Neurophysiol.* 2018 Dec;129(12):2586-2593. doi: 10.1016/j.clinph.2018.09.025. Epub 2018 Oct 28. PMID: 30419502
17. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2018 Jan;17(1):35-46. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30378-2.

