

Autoimunitní polyneuropatie

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD. – editor hlavního tématu

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava-Ružinov

Spektrum autoimunitných ochorení periférnych nervov je široké a heterogénne, výskyt jednotlivých ochorení zriedkavý. Za autoimunitné zápalové neuropatie možno označiť neuropatie s dôkazmi, že zápalový proces je spôsobený autoimunitnými mechanizmami. Autoimunitný proces vzniká, ak dôjde k strate imunologickej tolerancie k antigénym terčom na periférnych nervoch. Cirkulujúce autoprotílátky, aktívacia komplementu, reaktívne T bunky a makrofágy vyúsťujú do zápalového procesu, ktorý spôsobuje demyelinizáciu, axonálnu degeneráciu a disrupciu Ranvierovských nodulov. Exaktné mechanizmy tohto autoimunitného procesu zatiaľ nie sú detailnejšie objasnené. Predpokladajú sa spúšťajúce faktory, pri axonálnej forme Guillainovho-Barrého syndrómu (GBS) a pri akútnej axonálnej motorickej neuropatii bol už dávnejšie dokumentovaný ako triger *Campylobacter jejuni*.

V posledných rokoch boli identifikované protílátky proti nodálnym a paranodálnym proteínom u pacientov s GBS a chronickou inflamatórnou demyelinizačnou polyneuropatiou (CIDP). Nodálne a paranodálne proteíny kontaktín a neurofascín sú dôležité pre zachovávanie integrity nodálnej a paranodálnej architektúry umožňujúcej saltátorne vedenie cez noduly. Autoprotílátky proti kontaktínu a neurofascínu spôsobujú disrupciu nodálnych a paranodálnych štruktúr. U 10 % pacientov s anti-GM1 IgM séronegatívnu multifokálnu motorickú neuropatiou boli identifikované autoprotílátky proti neurofascínu 186 a proti gliomedínu. Tieto protílátky sú patogeneticky významné tým, že aktivujú komplement. Ďalšími antigénymi terčmi pri autoimunitných neuropatiách sú antigény gangliozidového komplexu.

Osobitnú a raritnú formu imunitne sprostredkovanej neuropatie predstavuje gluténová polyneuropatia. Gluténová polyneuropatia je

jedným z fakultatívnych prejavov gluténovej senzitivity. Gluténová senzitivita je imunogénne sprostredkované systémové ochorenie s variabilným klinickým obrazom. Spôsobuje ju abnormná imunologická reaktivita na požitie gluténu u geneticky vnímavých jedincov. Pojem gluténovej senzitivity zahŕňa rôzne extraintestinálne klinické prejavy viazané na glutén, a to aj u pacientov bez enteropatie (coliakie) s úplne normálnou intestinálnou sliznicou. Z neurologických manifestácií gluténovej senzitivity sa najčastejšie vyskytujú gluténová polyneuropatia a gluténová cerebelárna ataxia. Pri vzniku klinických prejavov gluténovej senzitivity sa uplatňujú antigliadínové a antitransglutaminázové protílátky so skríženou protílátkovou reaktivitou. Gluténová polyneuropatia vzniká v dôsledku skríženej protílátkovej reaktivity proti gluténovým proteínom a proti neuronálnym antigénom. Gluténová polyneuropatia je definovaná ako sporadická idiopatická neuropatia pri sérologickom dôkaze gluténovej senzitivity a pri vylúčení inej alternatívnej etiológie. Klinicky zvyčajne ide o pomaly progredientnú symetrickú senzitivne-motorickú axonálnu polyneuropatiu. Diagnózu potvrdzuje sérologický dôkaz gluténovej senzitivity – prítomnosť IgA a IgG protílátok proti gliadínu a transglutaminázam. Pre priaznivú prognózu gluténovej polyneuropatie je rozhodujúca jej včasná diagnostika s následnou striktnou bezgluténovou (bezlepkovou) diétou, ktorou sa eliminuje imunologický spúšťač ochorenia. Najlepším markerom adherencie na bezgluténovú diétu je postupný pokles a eliminácia sérových protílátok proti gliadínu a transglutaminázam.

Jednotlivé kapitoly hlavnej témy sú zamerané na nové poznatky v patogenéze a najmä na najnovšie trendy v diagnostike a liečbe

hlavných typov autoimunitných zápalových neuropatií – akútna polyradikuloneuritída GBS, chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia, multifokálna motorická neuropatia a paraproteinemické neuropatie. Včasné určenie správnej diagnózy autoimunitných neuropatií je mimoriadne dôležité, lebo väčšina z nich dobre reaguje na imunoterapiu, respektíve na niektorú formu imunoterapie (kortikoterapia, intravenózne imunoglobulín, plazmaferéza, imunosupresívne preparáty), prípadne ich kombinácie. S trvaním nediagnostikovanej chronickej autoimunitnej neuropatie sa rozširuje rozsah ireverzibilnej dysfunkcie myelínu a axónu a zhoršujú sa prognostické vyhliadky pacientov. Ak je adekvátna imunoterapia ordinovaná neskoro, síce môže priaznivo ovplyvniť autoimunitný proces, ale pre ireverzibilné zmeny na periférnych nervoch sa nedosiahne zlepšenie klinického stavu, pacientom ostávajú trvalé reziduálne neurologické príznaky.

Všetky autoimunitné neuropatie majú zriedkavý výskyt, čo významne sťažuje ich diagnostiku. S cieľom zlepšenia diagnostiky a záchytnosti autoimunitných neuropatií slovenská a česká neuromuskulárna sekcia úzko spolupracujú pri organizovaní odborných podujatí, v publikačných aktivitách a v zapájaní sa do medzinárodných projektov. Pre získavanie cenných poznatkov o epidemiológii, diagnostike a liečbe autoimunitných neuropatií je veľmi významné vytváranie registrov. Česká a slovenská neuromuskulárna sekcia vytvorili spoločnú česko-slovenskú databázu pacientov s multifokálnou motorickou neuropatiou v rámci registra AINSO. V rámci registrov Centra pre neuromuskulárne ochorenia, ÚN Bratislava – Ružinov je vytvorený register slovenských pacientov s CIDP. V rámci registra AINSO sú v Českej republike funkčné registre pre pacientov s CIDP a GBS.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Peter Špalek, PhD., peter.spalek@seznam.cz
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, UNB Bratislava-Ružinov,
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(1): 10

Polyradiculoneuritis Guillain Barré

MUDr. František Cibulčík, PhD.

Neurologická klinika LF SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Syndróm Guillaina a Barrého je ochorenie najčastejšie spájané s charakteristikou symetrickej slabosti končatín, hyporeflexie a vývoja maxima prejavov do 4 týždňov od vzniku. Modernejšie členenie charakterizuje ochorenie podľa typu a lokalizácie poškodenia nervových štruktúr – demyelinizačné poškodenie pri AIDP, axonálne pri AMAN a AMSAN, typické prejavy pri Miller Fisherovom syndróme. Podstatou ochorenia je imunogénne podmienené poškodenie nervových štruktúr, vznikajúce na podklade kombinácie vyvolávajúcich faktorov (napríklad predchádzajúca infekcia) a predispozície pacienta na poškodenie. Diagnóza ochorenia vychádza z klinického obrazu, výsledkov elektrofyziologického vyšetrenia periférnych nervov a pomocných laboratórnych vyšetrení – vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru, prítomnosti protilátok proti gangliosidom a podobne. Priebeh ochorenia v akútnej fáze dokážeme úspešne ovplyvniť podávaním plazmaferézy alebo vyskodávkovaného intravenózneho imunoglobulínu, dôležitá v celom priebehu ochorenia je podporná liečba. Prognóza pacienta je väčšinou dobrá, ochorenie má však stále mortalitu 3–7 %.

Kľúčové slová: polyradiculoneuritída Guillain Barré, AIDP, AMAN, gangliosidy, Campylobacter jejuni, plazmaferéza, imunoglobulín.

Guillain–Barré polyradiculoneuritis

Guillain–Barré syndrome is a disease most commonly associated with symmetric limb weakness, hyporeflexia, and peak manifestations occurring within four weeks of onset. A more modern classification characterizes the disease according to the type and localization of neural structure injury – demyelinating injury in AIDP, axonal injury in AMAN and AMSAN, and typical manifestations in Miller Fisher syndrome. The disease is due to immunogenic-related neural structure injury occurring as a result of the combination of causative factors (e.g., previous infection) and the patient's predisposition to injury. The diagnosis of the disease is based on the clinical presentation, results of electrophysiological investigation of peripheral nerves, and auxiliary laboratory tests – cerebrospinal fluid examination, the presence of anti-ganglioside antibodies, and the like. The course of the disease in the acute phase can be successfully managed by administering plasmapheresis or high-dose intravenous immunoglobulin, with supportive therapy being of importance throughout the disease course. The patient's prognosis is generally good; however, the disease mortality rate remains between 3% and 7%.

Key words: Guillain–Barré polyradiculoneuritis, AIDP, AMAN, gangliosides, Campylobacter jejuni, plasmapheresis, immunoglobulin.

Úvod

Eponymický názov syndróm Guillaina a Barrého (Guillain-Barré syndrome, GBS; pôvodne syndróm Guillaina, Barrého a Stroha podľa Guillain et al., 1916) je najčastejšie používaný na opis obrazu akútnej chabej paralýzy, charakterizovanej symetrickou slabosťou končatín, hyporeflexiou a maximom prejavov vyvinutým do 4 týždňov od vzniku. Dnes na opis takéhoto klinického obrazu častejšie používame názov

akútna zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy – AIDP) a do obrazu GBS zaraďujeme aj iné patologické podtypy – akútnu motorickú axonálnu neuropatiu (AMAN), akútnu motorickú a senzitivnú axonálnu neuropatiu (AMSAN), Miller Fisherov syndróm (MFS) a podľa niektorých autorov aj akútnu senzitivnú neuropatiu a akútnu pandysautónmiu (Hughes et al., 2005).

Epidemiológia

GBS je vzácne ochorenie s incidenciou 0,81–1,89 (medián 1,11) na 100 000 obyvateľov ročne a je častejší u mužov ako u žien v pomere 3 : 2 (Sejvar et al., 2011). Výskyt celosvetovo je udávaný variabilne, o niečo menej postihuje deti a jeho pravdepodobnosť vzrastá vekom (McGrogan et al., 2009). Podiel klinických podtypov je taktiež variabilný – v Európe a Severnej Amerike dominuje AIDP (60–80 % pacientov),



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. František Cibulčík, PhD., cibulcik@hotmail.com

Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(1): 11–15

Článok prijat redakci: 25. 8. 2015

Článok prijat k publikaci: 30. 10. 2015

Tab. 1. Podtypy GBS (spracované podľa Hughes et al., 2008; van den Berg et al., 2014)

Podtyp GBS	Dominujúce príznaky	Elektrofyzikologický nález	Typy protilátok
AIDP	Senzimotorické, často s postihnutím kranálních a autonómnych nervov	Demyelinizačná polyneuropatia	Rôzne, nejasná rola v patogenéze
AMAN	Čisto motorický GBS, hlavové nervy postihnuté zriedkavo	Axonálna motorická neuropatia	GM1a, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a
AMSAN	Ako AMAN so senzitivným poškodením	Axonálna senzimotorická polyneuropatia	GM1, GM1b, GD1a
Faryngo-cerviko-brachiálna forma	Slabosť orofaryngeálnych, tvárových, šijových a ramenných svalov	Väčšinou normálny, zriedka axonálny nález z oblasti ramien	GT1a > GQ1b >> GD1a
MFS	Ataxia, oftalmoplégia, areflexia	Väčšinou normálny, ojedinále zmeny vedenia senzitivnými vláknami a H reflexu	GQ1b, GT1a

AMAN je častejší v Ázii, Strednej a Južnej Amerike (30–65 % pacientov).

Výskyt GBS je väčšinou sporadický, sú však opísané zvýšené lokálne výskyt v súvislosti s epidémiami enteritíd alebo chrípke podobných ochorení spôsobených pravdepodobne *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), menej *Mycoplasma pneumoniae*, cytomegalovírusom a niektorými ďalšími vírusmi (Hadden et al., 2001). Ľahko zvýšený výskyt GBS bol opísaný po vakcinácii proti chrípke v USA v roku 1976, následná surveillance použitia novších vakcín však tento jav jednoznačne nepotvrdila (Giambone et al., 2013). Podobne sa okrem kazuistických prípadov nepotvrdila systematická súvislosť výskytu GBS a vakcinácie proti iným ochoreniam s výnimkou vakcíny proti besnote s obsahom materiálu z mozgov, pri

ktorej je riziko vývoja GBS pri jednom z 1 000 očkovaní (Hemachudha et al., 1988).

Etiopatogenéza

Patologický obraz

AIDP

Klasickým patologickým obrazom AIDP a jej zvieracieho modelu – experimentálnej autoimúnej neuritídy (EAN) – je multifokálna mononukleárna infiltrácia periférneho nervového systému. Aktivované makrofágy sú smerované k myelinovým pošvám cestou aktivovaných T lymfocytov, dochádza k poškodeniu myelinových pošiev a odkrytiu axónov. Rozhodujúcu úlohu hrajú Th1 lymfocyty produkujúce interferón gama, v poslednom období sa priznáva úloha i Th17 a Th22 lymfocytov s interleukínmi IL-17 a IL-22 (Li et al., 2014).

AMAN

Patologický obraz AMAN sa od AIDP líši. Makrofágy sú smerované cestou väzby ich Fc-receptora na protilátky proti gangliozidovým antigénom a prenikajú do oblasti Ranvierových zárezov, pričom myelinová pošva ostáva intaktná. Môže tak dôjsť k vzniku bloku vedenia alebo poškodeniu axónu.

AMSAN

Patologický obraz je veľmi podobný s AMAN s tým, že patológiu nachádzame aj v dorzálnych koreňoch.

Patogenéza

Vzhľadom na skutočnosť, že až dve tretiny pacientov s GBS uvádza niekoľko týždňov pred vznikom slabosti prekonané ochorenie respiračného alebo gastrointestinálneho traktu (najčastejšie infekcie *Campylobacter jejuni*), najväčšia pozornosť vo výskume bola venovaná postinfekčnej teórii vzniku GBS. Kritickým krokom sa ukazuje produkcia protilátok krížovo reagujúcich so špecifickými gangliozidmi, ktoré nie sú produkované pri nekomplikovanej infekcii *C. jejuni* (Kuijff et al., 2010). Sú produkované len u vnímavých jedincov a spektrum gangliozidov, proti ktorým sú namierené, je široké. Patogénnosť protilátok závisí od štruktúry cieľovej lipo-oligosacharidovej štruktúry kmeňa *C. jejuni* a jej podobnosti s uhľovodíkovou zloženou gangliozidov nachádzajúcich sa v ľudských periférnych nervoch – teória „molekulárnych mimikry“. Infekcie *C. jejuni* väčšinou predchádzajú vzniku AMAN alebo čisto motorickej formy GBS, protilátky proti gangliozidom však nachádzame aj pri iných formách GBS (tabuľka 1).

Dôležitú rolu v patogenéze GBS hrá aj aktivácia komplementu. Štruktúry podieľajúce sa na stabilizácii zhlukov sodíkových kanálov v nodálnej a paranodálnej oblasti podliehajú pri axonálnych formách GBS deštrukcii aktiváciou komplementu (Kuwabara et al., 2013). Pomerne

Tab. 2. Diagnostické kritériá GBS (spracované podľa Ashbury et al., 1990 a van den Bergh et al., 2014)

Príznaky nevyhnutné pre diagnózu GBS	
<ul style="list-style-type: none"> progredujúca slabosť končatín (častejšie začínajúca na nohách) areflexia (alebo hyporeflexia) na slabých končatinách 	
AIDP	
Prídavné prejavy <ul style="list-style-type: none"> progresia dní až 4 týždne relatívna symetria príznakov mierne senzitivne poruchy postihnutie hlavových nervov, zvlášť diparéza n.VII autonómna dysfunkcia často bolesť 	Vodivostné štúdie <ul style="list-style-type: none"> známky demyelinizačného poškodenia predĺžená DML spomalenie vedenia motorickými vláknami predĺžená latencia F vlny blok vedenia alebo časová disperzia
AMAN	
Prídavné prejavy <ul style="list-style-type: none"> progresia dní až 4 týždne relatívna symetria príznakov žiadne senzitivne poruchy postihnutie hlavových nervov zriedkavo autonómna dysfunkcia niekedy bolesť 	Vodivostné štúdie <ul style="list-style-type: none"> bez známok demyelinizačného poškodenia, prípadne jedna známka v jednom nerve distálna amplitúda CMAP menšia ako 80 % dolného limitu normy aspoň v dvoch nervoch prechodný blok vedenia môže byť prítomný (pravdepodobne spôsobený protilátkami proti gangliozidom)
Príznaky spochybňujúce diagnózu GBS <ul style="list-style-type: none"> zvýšený počet mononukleárov alebo polymorfonukleárov v likvore výrazná respiračná insuficiencia bez výraznej slabosti končatín v úvode výrazné senzitivne príznaky bez výraznej slabosti končatín v úvode sfinkterové poruchy v úvode febrilita v úvode pomalá progresia s miernou slabosťou bez respiračného postihnutia (mysli na CIDP) výrazná pretrvávajúca asymetria príznakov pretrvávajúce sfinkterové poruchy 	

DML – distálna motorická latencia; CMAP – sumačný akčný potenciál svalu (compound muscle action potential); CIDP – chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)

Tab. 3. Neurofyziologické diagnostické kritériá GBS (spracované podľa Hughes et al., 2005)

AIDP
Je prítomné aspoň jedno z nižšie uvedeného aspoň v dvoch nervoch alebo aspoň dve z nižšie uvedeného v jednom nerve, ak sú všetky ostatné neexcitabilné a amplitúda distálneho CMAP je väčšia ako 10 % dolnej hranice normy:
■ rýchlosť vedenia motorickými nervom nižšia ako 90 % dolnej hranice normy (80 %, ak distálny CMAP má amplitúdu menej ako 50 % dolnej hranice normy)
■ distálna motorická latencia viac ako 110 % hornej hranice normy (viac ako 120 %, ak distálny CMAP má amplitúdu menej ako 100 % dolnej hranice normy)
■ pomer amplitúdy proximálneho CMAP ku amplitúde distálneho CMAP menej ako 50 % a amplitúda distálneho CMAP je väčšia ako 20 % dolnej hranice normy
■ latencia F vlny väčšia ako 120 % hornej hranice normy
AMSAN
■ nič z uvedeného vyššie pre AIDP okrem jednej známky demyelinizácie v jednom nerve, ak distálny CMAP má amplitúdu menej ako 10 % dolnej hranice normy
■ amplitúda senzitívneho neurogramu menej ako dolná hranica normy
AMAN
■ nič z uvedeného vyššie pre AIDP okrem jednej známky demyelinizácie v jednom nerve, ak distálny CMAP má amplitúdu menej ako 10 % dolnej hranice normy
■ amplitúda senzitívneho neurogramu normálna
Inexcitabilné
■ distálny CMAP chýba vo všetkých nervoch alebo je prítomný len v jednom nerve s distálnou amplitúdou menej ako 10 % dolnej hranice normy
CMAP – sumačný akčný potenciál svalu (compound muscle action potential)

vysoká miera relapsov GBS (5 % – podstatne viac ako očakávaný náhodný výskyt) poukazuje na možný podiel faktorov súvisiacich s genetickou výbavou jedinca. Genetický polymorfizmus môže modifikovať mechanizmy aktivácie imunity – konkrétne sa uvažuje o aktivácii dendritických buniek lektínom siglec-7 cestou receptorov Toll-like 4 a CD14 a následnou produkciou TNF alfa (Hulzinga et al., 2013).

Diagnóza

Diagnostické kritériá

V roku 1981 boli publikované diagnostické kritériá, ktoré sa po ich modifikácii v roku 1990 (Ashbury et al., 1990) stali doteraz najpoužívanejšou pomôckou v klinickej praxi. Ich aktualizovanú podobu uvádzame v tabuľke 2. Z novších klasifikácií sa používajú v roku 2011 publikované Brightonské kritériá (Sejvar et al., 2011), ktoré boli vyvinuté na epidemiologické sledovanie bezpečnosti vakcinácie.

Klinický priebeh

V typickom prípade GBS začína pocitom parestézií, strpnutia a následne slabosti na končatinách, najčastejšie akralne. Ochorenie progreduje a dosahuje vrchol do 4 týždňov – u 80 % pacientov však už do dvoch týždňov. Nasleduje fáza plateau s mediánom trvania 7 dní, nasleduje postupné zlepšenie (Fokke et al., 2014). Hlavové nervy bývajú postihnuté asi v 50 % prípadov (častá diparéza n. VII), môže byť aj bulbárne a extraokulárne postihnutie – je opísaný i variant faryngo-cerviko-brachiálny (Wakerley et al., 2014). U asi jednej tretiny pacientov svalovú slabosť predchádza bolesť – lumbalgia, parestézie, myalgie alebo meningizmus, celkovo sa na bolesti sťažuje 54–89 % pacientov s GBS. Asi štvrtina pacientov potrebuje umelú ventiláciu pre respiračnú insuficienciu, autonómna dysfunkcia je prítomná vo veľmi variabilnej intenzite u dvoch tretín pacientov. U pacientov, ktorí majú 3 alebo viac epizód zhoršenia, alebo sa nová fáza zhoršenia dostaví po viac ako 8 týždňoch, je nutné uvažovať o CIDP s akútnym vznikom. AMAN je forma s veľmi zriedkavým výskytom senzitívnych príznakov a poškodenia hlavových nervov, progreduje obvyčajne rýchlejšie a zotavenie trvá dlhšie. Môže však byť pozorované aj rýchle klinické zlepšenie, vysvetľované úpravou reverzibilného zlyhania vedenia nervami. AMSAN má podobné klinické charakteristiky ako AMAN, len pribúdajú príznaky poškodenia senzitívnych nervov. Pacienti s MFS väčšinou prichádzajú s obrazom diplopie, neskôr sa rozvíja triáda oftalmoplégia, ataxia a areflexia. Väčšinou majú veľmi dobrú prognózu úpravy. Čisto senzitívna forma GBS je veľmi zriedkavé ochorenie

Tab. 4. Diferenciálna diagnostika GBS

Zvýšený počet buniek v likvore	<ul style="list-style-type: none"> ■ radikulitída pri cytomegalovírusovej, boreliovej alebo HIV infekcii ■ transverzálna myelitída ■ leptomeningeálna maligna infiltrácia ■ poliomyelitída
Čisto motorické príznaky	<ul style="list-style-type: none"> ■ myastenia gravis ■ polymyozitída a dermatomyozitída ■ poliomyelitída ■ hypermagneziémia ■ porfýria ■ botulizmus, intoxikácia organofosfátmi
Paraparéza, ostrá hranica citlivosti, výrazné a perzistujúce sfinkterové poruchy	<ul style="list-style-type: none"> ■ kompresia miechy, cervikálna myelopatia ■ transverzálna myelitída
Asymetrická slabosť	<ul style="list-style-type: none"> ■ vaskulitická neuropatia ■ mononeuritis multiplex ■ borelióza, diftéria, poliomyelitída ■ leptomeningeálna malignita
Výrazné respiračné príznaky pri miernej slabosti	<ul style="list-style-type: none"> ■ myastenia gravis ■ hypermagneziémia, hypofosfatémia, ■ vysoké cervikálne poškodenie miechy ■ poliomyelitis ■ botulizmus

s literárne opísanými približne desiatimi prípadmi (Yang et al., 2014), pričom sa neustále diskutuje, či nejde len o predominantne senzitívny prejav so subklinickým motorickým demyelinizačným postihnutím.

Vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru

Vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru (CSL) realizujeme pri podozrení na GBS, najmä z diferenciálno-diagnostických dôvodov. Typicky pri GBS udávaný nález proteínocytologickej disociácie sa vyskytuje len u 64 % pacientov, zvýšená hladina bielkovín v prvých troch dňoch len u 50 % pacientov a po prvom týždni u 80 % pacientov (Fokke et al., 2014). Navyše, zvýšenie hladiny proteínov môže byť spôsobené podávaním vysokých dávok imunoglobulínu (na podklade poruchy hematoencefalickej bariéry alebo aseptické meningitídy). Zvýšenie počtu buniek v likvore nad 50 na mikroliter oprávňuje uvažovanie o inej diagnóze – do úvahy prichádzajú najmä leptomeningeálna malignita, lymfóm, cytomegalovírusová radikulitída, HIV polyneuropatia a poliomyelitída.

Elektrofyzologické vyšetrenie svalov a nervov

Vyšetrenia vodivosti periférnych nervov patria k štandardnému vyšetrovaciemu postupu a prinášajú dôležité informácie pri rozlíšení podtypov GBS (viď tabuľka 1). Je však nutné upozorniť na niektoré obmedzenia. Vo veľmi včasnej fáze vývoja klinickej symptomatológie môžu byť výsledky vyšetrenia vodivosti normálne, ako na-

jčastejšia sa ukazuje byť patológia pri vyšetrení F vlny (predĺženie latencie, prípadne chýbanie), predĺženie distálnej motorickej latencie a následne spomalenie vedenia. Maximum abnormalít je zistiteľné po dvoch týždňoch vývoja klinickej symptomatológie, najmä na klinicky postihnutých končatinách. Pre zvýšenie záchytnosti sa odporúča vyšetriť aspoň 4 motorické nervy vrátane F vln, tri nervy senzitivne (býva prítomná disociácia medzi výbavnosťou z n. suralis a nevýbavnosťou z n. medianus) a bilaterálne H reflex z n. tibialis. Druhým problémom je nejednotnosť v názoroch na správnosť používania niektorého z elektrofyziologických diagnostických kritérií (Uncini et al., 2012). Jeden z posledných a najpoužívanejších variantov kritérií uvádzame v tabuľke 3. Diskusie vyplývajú z pribúdajúcich znalostí o patofyziológii jednotlivých elektrofyziologických javov (Franssen et al., 2014). Ako príklad môžeme uviesť obraz reverzibilného zlyhania vedenia pripomínajúceho demyelinizáciu, ktoré bolo pozorované v priebehu AMAN (Kokubun et al., 2013). Je pravdepodobne spôsobené antigangliozidovými protilátkami spomaľujúcimi vedenie v oblasti Ranvierovho zárezu a je často rýchlo reverzibilné. Na definitívne odlíšenie AMAN a AIDP je vtedy nutné kontrolné elektrofyziologické vyšetrenie s odstupom – klinická relevancia tohto postupu je však otázná, nakoľko liečba oboch typov je v súčasnosti prakticky rovnaká.

Protilátky pri gangliozidom

Vzhľadom na široké spektrum protilátok nízkou negatívnu i pozitívnu prediktívnu hodnotu a často i kvalitu testov na ich určenie je klinické využitie testovania prítomnosti antigangliozidových protilátok otáznе. Výnimku tvoria validované testy na určenie anti-GQ1b protilátok (prítomné až v 90 % v sére pacientov s MFS), anti-GM1 a anti-GD1 IgG protilátok (často nachádzané u pacientov s AMAN).

Diferenciálna diagnóza

Prehľadný obraz o diferenciálnej diagnóze GBS so zohľadnením klinického obrazu prináša tabuľka 4.

Liečba

Imunoterapia

Medzi spôsoby imunoterapie s kvalitnými dôkazmi o účinnosti patria plazmaferéza a vyso-

ko dávkovaný intravenózný imunoglobulín – IVIg (Hughes et al., 2007). Imunoterapiu väčšinou indikujeme, ak je pacient neschopný prejsť najmenej 10 metrov bez asistencie. Plazmaferéza je účinná, keď je urobená v prvých 4 týždňoch po dosiahnutí vyššie opísaného obmedzenia chôdze, najväčší efekt má pri začatí do dvoch týždňov. Obvykle robíme 5 sedení v priebehu dvoch týždňov s výmenou spolu piatich celkových plazmatických objemov. IVIg je účinný, ak je podaný do dvoch týždňov od vzniku obmedzenia chôdze. Podávame dávku 0,4 g/kg denne 5 dní po sebe alebo 1 g/kg denne dva dni po sebe. Rozhodnutie, ktorý z uvedených typov liečby použijeme, závisí od viacerých faktorov. Plazmaferéza vyžaduje špeciálne vybavenie, prístup a je problematická u cirkulačne nestabilných pacientov. Je však v porovnaní s imunoglobulínom väčšinou ekonomicky výhodnejšia. Kombinácia plazmaferézy s IVIg, podobne ako použitie orálnych kortikosteroidov, i. v. metylprednisolonu, interferónu beta 1a či mykofenolát mofetilu v kombinácii s IVIg sa neukázali ako užitočné (van den Bergh et al., 2014).

Liečba AMAN nie je vzhľadom na nedostatok údajov jasne definovaná, väčšinou k nej pristupujeme podobne ako pri AIDP. V menšej štúdii s metodickými nedostatkami sa ukázala byť pri AMAN mierne účinnejšia plazmaferéza v porovnaní s IVIg (Dada a spol., 2004). Podobne nemáme jednoznačnú oporu pre imunoterapiu pri MFS. MFS je však ochorenie s dobrou prognózou – takmer všetci pacienti sa plne upriavia aj bez imunoterapie.

Asi 10 % pacientov s GBS sa po úspešnej kúre imunoterapie opäť zhorší – prichádza k s liečbou súvisiacej fluktuácii. Napriek chýbaniu kontrolovaných štúdií sa v tomto prípade odporúča zopakovať podanie IVIg (2 g/kg v priebehu 5 dní – van den Bergh et al., 2014). Ak uvažujeme o CIDP s akútnym vznikom, do úvahy prichádza chronická udržiavacia liečba IVIg alebo liečba kortikosteroidmi (Ruts et al., 2010).

Podporná liečba

Pacient v akútnej fáze GBS je liečený v nemocnici. Je u neho nutné monitorovať respiračné funkcie (vitálna kapacita, frekvencia dýchania, reflex kašľa), najlepšie v intervale 1 – 4 hodiny podľa stavu. Ďalšími opatreniami sú profylaxia hlbokej venózne trombózy, monitorovanie kardiálnych funkcií a hemodynamiky, riešenie gastrointestinálnych a urologických komplikácií,

fyzioterapia, rehabilitácia a psychologická starostlivosť. Indikáciou na umiestnenie na jednotke intenzívnej starostlivosti je rýchla progresia ochorenia s respiračnými ťažkosťami (vitálna kapacita menej ako 20 ml/kg), potreba umelej ventilácie, nedostatočnosť hltacieho aktu s ťažkou svalovou slabosťou a závažná autonómna dysfunkcia. Sledovaním rizikových faktorov pre vznik respiračnej insuficiencie sa zaoberalo viacero autorov. Najčastejšie spomínanými nezávislými prediktormi sú čas od vzniku do prijatia menej ako 7 dní, neschopnosť vstať, odkasľať, zdvihnúť hlavu alebo lakť od podložky, zvýšená hladina „hepatálnych“ enzýmov v krvi, blok vedenia v n. peroneus a nízka vitálna kapacita. Holandskí autori (Walgaard et al., 2010) vyvinuli prognostické skóre respiračnej insuficiencie EGRIS, ktoré zahŕňa stupeň svalovej slabosti, počet dní od vzniku slabosti po prijatie do nemocnice a slabosť tvárových a/alebo bulbárnych svalov.

Perspektívy v liečbe

Aktuálne prebiehajú alebo sú v príprave klinické štúdie skúmajúce rýchle podanie opakovanej dávky IVIg u pacientov so zlou prognózou a štúdia s eculizumabom – monoklonálnou protilátkou viažucou sa na faktor komplementu C5, a tým v experimente tlmiacou komplementom spostredkované poškodenie v oblasti Ranvierovho zárezu (Halstead et al., 2008). V experimentoch boli na laboratórnej úrovni preukázané na vývoj experimentálnej alergickej neuritídy pôsobiace účinky rôznych skupín látok – antibiotík (doxycyklín, rapamycín), statínov (lovastatín, atorvastatín), monoklonálnych protilátok (anti-inteleukín m18, špecifické antigangliozidové protilátky) a mnohých iných substancií (Xiao et al., 2014). Overenie ich účinkov v praxi je otázkou budúcnosti.

Prognóza

Napriek svojmu väčšinou „self limiting“ charakteru a častej úprave motorických funkcií (údaje z jednotlivých prác kolíšu – 75 % pacientov so schopnosťou samostatnej chôdze uvádza Alter, 1990; 90 % funkčne upravených uvádzajú Bernsen et al., 2002) je GBS, bohužiaľ, stále ochorenie, ktoré je schopné pacienta usmrtiť. Mortalita je udávaná medzi 3 % až 7 %, riziková sú najmä pacienti vo vyššom veku, so závažným priebehom ochorenia, polymorbídni, s pľúcnyimi a srdcovými komplikáciami, pacienti na mecha-

nickej ventilácii a trpiaci systémovou infekciou. Skúsenosti ukazujú, že väčšina pacientov zomiera neskôr ako mesiac po vzniku ochorenia vo fáze zlepšovania, najčastejšou príčinou je respiračná insuficiencia, pľúcna infekcia, autonómna dysfunkcia a náhla zástava srdca (van den Bergh et al., 2013). Za zlý výsledný stav u pacientov prežívších GBS sa vo väčšine klinických štúdií považuje neschopnosť prejsť viac ako 10 m bez pomoci po 6 alebo 12 mesiacoch priebehu. Prediktívnymi faktormi takeého zlého priebehu sú zlý stav motoriky pri vstupnom vyšetrení, hnačka v anamnéze pred vznikom GBS a vyšší vek. Tieto faktory zohľadňuje aj prognostický model EGOS, ktorý je v modifikovanej forme použiteľný aj vo včasných fázach ochorenia (Walgard et al., 2011). Z neurofyziológických parametrov sa najčastejšie ako negatívny prognostický faktor spomína nízka amplitúda CMAP, najmä po distálnej stimulácii.

U pacientov s GBS sa vo fáze rekonvalescencie opisujú rôzne perzistujúce ťažkosti – 6 mesiacov po vzniku 20% pacientov stále nie schopných

chôdze bez pomoci. Okrem svalovej slabosti častými reziduálnymi deficitmi sú bolesti, senzitivné príznaky, únavnosť a autonómna dysfunkcia. Bolesť sprevádza GBS od akútneho štádia, asi jedna tretina pacientov však udáva bolesť aj rok po vzniku GBS. Mechanizmus vzniku bolesti je multifaktoriálny, niektorí pacienti majú dobrú odozvu na lieky určené na liečbu neuropatickej bolesti, nie je však k dispozícii dostatok objektívnych údajov potvrdzujúcich tento účinok vo väčších skupinách. Mechanizmus pretrvávajúcej únavnosti nie je známy, môže sa na nej podieľať axonálne poškodenie. Autonómna dysfunkcia ohrozuje pacientov s GBS, najmä v akútnej fáze – najmä tachykardia (38%) a hypertenzia (69%). Prítomnosť autonómnych príznakov je dôležitým faktorom zintenzívnenia starostlivosti, nakoľko hrozia i potenciálne letálne kardiálne dysrhythmie.

Zaujímavá je otázka so zdravím súvisiacej kvality života (health – related quality of life, HRQL) u pacientov s GBS v akútnom štádiu a období zotavovania. Systematické spracovanie literárnych údajov (Darweesh et al., 2014)

ukázalo, že pacienti sa po prekonaní akútnej fázy GBS cítia byť limitovaní vo svojej fyzickej kondícii, a to aj roky po vzniku akútnych ťažkostí. Výsledky v parametroch bolesti, únavnosti a všeobecnej mentálnej pohody boli nekonzistentné. Zo 14 vybraných štúdií len 3 štúdie sledovali parametre HRQL v opakovaných meraniach, kde boli zistené významné zlepšenia v parametroch HRQL v priebehu prvého roka po vzniku GBS, ale nie neskôr.

Záver

Syndróm Guillaina a Barrého je ochorenie s heterogénnym charakterom a napriek možnostiam imunoterapie a podpornej liečby s často závažnými medicínskymi a socio-ekonomickými následkami. Ostáva zodpovedať ešte množstvo otázok ohľadom patogenézy, včasnej diagnostiky, cielenejších možností liečby a lepšieho predpovedania prognózy u konkrétneho pacienta. Už rozbehnuté projekty v týchto oblastiach nám dávajú nádej, že v blízkej budúcnosti bude naše terapeutické snaženie úspešnejšie.

LITERATÚRA

- Alter M. The epidemiology of Guillain Barre syndrome. *Ann Neurol.* 1990; 27(Suppl): S7–S12.
- Ashbury AK, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005; 366: 1653–1666.
- Bernsen R, de Jager AEJ, Schmitz PIM, van der Meché FGA. Long term impact on work and private life after Guillain Barre syndrome. *J Neurol Sci.* 2002; 201: 13–17.
- Darweesh SKL, Polinder S, Mulder MJHL, Baena CP, van Leeuwen N, Franco OH, Jacobs BC, van Doorn PA. Health-related quality of life in Guillain-Barré syndrome patients: a systematic review. *J Periph Nerv Sys.* 2014; 19: 24–35.
- Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain.* 2014; 137: 33–43.
- Franssen H, Straver DCG. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies – part II: Neurology. *Muscle Nerve.* 2014; 49: 4–20.
- Giambrone GP, Zansky SM, Eidson M, Duncan PG, McNutt LA, Birkhead GS. Guillain-Barré syndrome surveillance during National Influenza Vaccination Campaign, New York, USA, 2009. *Emerg Inf Dis.* 2013; 19: 1956–1962.
- Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo – rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull Soc Méd Hôp Paris.* 1916; 40: 1462–1470.
- Hadden RDM, Karch H, Hartung HP. Preceding infections, immune factors and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2001; 56: 758–765.
- Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD, Greenshields K, Verschuuren JJ, Jacobs BC, Rother RP, Plomp JJ, Willison HJ. Eculizumab prevents antiganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain.* 2008; 131: 1197–1208.
- Hemachudha T, Griffin DE, Chen WW, Johnson RT. Immunologic studies of rabies vaccination-induced GBS. *Neurology.* 1988; 38: 375–378.
- Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005; 366: 1653–1666.
- Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningensveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain.* 2007; 130: 2245–2257.
- Huizinga R, Easton A, Donachie AM, Guthrie J, van Rijs W, Heikema A, Boon L, Samsom JN, Jacobs BC, Willison HJ, Goodyear CS. Sialylation of Campylobacter jejuni endotoxin promotes dendritic cell – mediated B cell responses through CD14 – dependent production of IFN-beta and TNF – alpha. *J Immunol.* 2013; 191: 5636–5645.
- Kokubun N, Shahrizaila N, Koga M, Hirata K, Yuki N. The demyelination neurophysiological criteria can be misleading in Campylobacter jejuni-related Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124: 1671–1679.
- Kuijff ML, Samsom JN, van Rijs W, Bax M, Huizinga R, Heikema AP, van Doorn PA, van Belkum A, van Kooyk Y, Burgers PC, Luidert TM, Endtz HP, Nieuwenhuis EE, Jacobs BC. TLR-4 mediated sensing of Campylobacter jejuni by dendritic cells is determined by sialylation. *J Immunol.* 2010; 185: 748–755.
- Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 1180–1188.
- Li S, Jin T, Zhang H-L, Yu H, Meng F, Quesada HC, Zhu J. Circulating Th17, Th22 and Th1 cells are elevated in the Guillain-Barré syndrome and downregulated by IVIg treatments. *Mediators of Inflammation.* 2014; dx.doi.org/10.1155/2014/740947.
- McGrogan A, Madle G, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2009; 32: 150–163.
- Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA and Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Neurology.* 2010; 74: 1680–1686.
- Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine.* 2011; 29: 599–612.
- Sejvar JJ, Baughmann AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Neuroepidemiology.* 2011; 36: 123–133.
- Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123: 1487–1495.
- van den Bergh B, Bunschoten C, van Doorn PA, Jacobs BC. Mortality in Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2013; 70: 1650–1654.
- van den Bergh B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn P. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10: 469–82.
- Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85: 339–344.
- Xiao J, Simard A, Fu-Dong S, Hao J. New strategies in the management of Guillain-Barré syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2014; 47: 274–288.
- Yang J, Huan M, Jiang H, Song Ch, Zhong L, Liang Z. Pure sensory Guillain-Barré syndrome: a case report and review of the literature. *Exp Therap Med.* 2014; 8: 1397–1401.