

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna u dzieci

Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Małgorzata Łukawska, Anna Potulska-Chromik, Anna Kostera-Pruszczyk

Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a 02-097 Warszawa

DOI:10.20966/chn.2017.53.409

STRESZCZENIE

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (*Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP*) jest rzadką chorobą o podłożu autoimmunologicznym charakteryzującą się postępującym niedowładem i/lub zaburzeniami czucia oraz hipo- lub arefleksją. Dziecięca postać CIDP najczęściej rozwija się w ciągu 8 tygodni, ale u 20% choroba ma początek podostry (4–8 tygodni), a u pozostałych ostry (< 4 tygodni). Czasami pierwsze objawy poprzedzone są infekcją układu oddechowego bądź pokarmowego. Typowy obraz kliniczny to postępujący, symetryczny niedowład mięśni proksymalnych i dystalnych kończyn dolnych prowadzący do zaburzeń chodu i upadków. CIDP u dzieci przeważnie ma przebieg rzutowo-remisyjny. Kryteria rozpoznania obejmują również zmiany o charakterze demielinizacji stwierdzone w elektroneurografii (ENG) oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które wykazuje rozszczepienie białkowo-komórkowe. Biopsja nerwu łydkowego nie jest już zalecana w rutynowej diagnostyce. CIDP należy różnicować przede wszystkim z zespołem Guillain'a-Barrego (*Guillain-Barré syndrome, GBS*), dziedzicznymi czuciowo-ruchowymi polineuropatiami, szczególnie chorobą Charcot-Marie-Tooth (*CMT*), oraz poliradikulopatią w przebiegu boreliozy. Leczeniem pierwszego rzutu są dożylne wlewy immunoglobulin (*intravenous immunoglobulin, IVIg*) oraz glikokortykosteroidy (GKS), po których u większości pacjentów występuje dość szybka poprawa stanu klinicznego. W drugim rzucie można zastosować leczenie skojarzone IVIg z GKS, plazmaferezę, a także dołączyć leki immunosupresyjne, przeważnie azatioprynę. CIDP u dzieci ma dobre rokowanie, najczęściej występuje remisja, całkowita bądź z minimalnymi objawami ubytkowymi.

Słowa kluczowe:

przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, zespół Guillain-Barré, choroba Charcot-Marie-Tooth, IVIg

ABSTRACT

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a rare autoimmune disease characterised by progressive weakness and/or sensory symptoms and hipo- or areflexia. The disease develops insidiously (> 8 weeks) in most cases but 20% has a subacute onset (4–8 weeks) and 20% an acute onset (< 4 weeks). Sometimes first symptoms are preceded by a respiratory tract infection or gastroenteritis. The typical clinical presentation is a progressive symmetrical weakness of proximal and distal muscles of lower limbs leading to gait disturbance and falls. Childhood CIDP in most cases has a relapsing-remitting course. Diagnostic criteria include also demyelinating changes in nerves in the nerve conduction study (NCV) and elevated protein levels without pleocytosis in cerebrospinal fluid. The sural biopsy is no longer recommended in a routine diagnosis. Differential diagnosis includes Guillain-Barré syndrome (GBS), hereditary sensorimotor polyneuropathies, especially Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), and polyradiculopathy as a presenting symptom of borreliosis. The first-line treatment is intravenous immunoglobulin (IVIg) and corticosteroids, both of which improve patients' symptoms quite quickly. The second-line treatment includes IVIg together with corticosteroids, plasma exchange and an immunosuppressive drug, most commonly azathioprine. The childhood CIDP has a good prognosis with a remission or minimal deficits in most cases.

Key words:

chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barré syndrome, Charcot-Marie-Tooth disease, intravenous immunoglobulin

WSTĘP

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP*) jest chorobą nerwów obwodowych charakteryzującą się postępującym niedowładem i/lub zaburzeniami czucia obejmującymi co najmniej jedną kończynę, przede wszystkim kończyny dolne, hipo- lub arefleksją oraz zmianami w badaniu elektrofizjologicznym o charakterze demielinizacji. Choroba, opisana po raz pierwszy w 1890 roku przez H. Eichhorsta [1], mimo często typowego przebiegu, bywa mylona z innymi jednostkami chorobowymi, co prowadzi do opóźnienia włączenia właściwego leczenia. W poniż-

szej pracy przeglądowej zostaną omówione najważniejsze doniesienia na temat CIDP u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki różnicowej.

EPIDEMIOLOGIA

CIDP jest chorobą częściej występującą u osób dorosłych, z częstością 0,67–1,9/100 000 [2–4], średnio w wieku 47,6 lat. Rozpowszechnienie zależy od przyjętych kryteriów rozpoznawania. Przy użyciu kryteriów klinicznych i elektrofizjologicznych European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) z 2010 roku [5] wynosiło ono 4,77/100 000, natomiast według kryteriów

American Academy of Neurology (AAN) z 1991 roku [1], częstość występowania CIDP wynosiła 1,97/100 000 [6].

U dzieci choroba jest rozpoznawana u 0,23–0,48/100 000 [3, 4], średnio w wieku 7,6 lat (10 m.ż.–19 r.ż.) [7, 8] i wraz z inną neuropatią zapalną, zespołem Guillain'a-Barrego (*Guillain-Barre syndrome, GBS*), stanowią około 9% wszystkich polineuropatii dziecięcych [9].

U dorosłych CIDP występuje częściej u mężczyzn [4], natomiast u dzieci nie ma wyraźnej korelacji z płcią [4, 7, 10].

PATOGENEZA

CIDP jest chorobą autoimmunologiczną, w której aktywowane zostają mechanizmy komórkowe oraz humoralne odpowiedzi immunologicznej prowadzące do uszkodzenia nerwów obwodowych. Potwierdzeniem zapalnego podłoża choroby jest naciek zapalny obserwowany w licznych badaniach bioptatu nerwu łydkowego. Dominującymi komórkami są w nim monocyty i makrofagi, mniej licznie występują limfocyty T. Widoczna jest także demielinizacja włókien nerwowych. W bardziej przewlekłych postaciach ciągła demielinizacja z następową remielinizacją dają obraz tzw. struktur cebulopodobnych [11].

Za podłożem autoimmunologicznym przemawiają również poprzedzające pierwsze objawy choroby infekcje, głównie układu oddechowego, rzadziej szczepienia, występują one jednak tylko u 23–57% dzieci [10, 12, 13], oraz bardzo dobra, w większości, odpowiedź na leczenie immunosupresyjne, szczególnie wlewy dożylnie immunoglobulin, glikokortykosteroidy oraz plazmaferezę. Nie wiadomo jednak, jaki jest dokładny patomechanizm choroby i nie udało się zidentyfikować do tej pory żadnego czynnika wywołującego, ani markerów immunologicznych swoistych dla rozpoznania.

OBJAWY KLINICZNE

Choroba u dorosłych najczęściej charakteryzuje się narastającym i postępującym niedowładem kończyn, trwającym >8 tygodni. U dzieci ta postać również dominuje, występując u 60% pacjentów. U 20% chorych początek objawów jest podostry (*subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy, SIDP*) i trwa 4–8 tygodni [14–16]. Natomiast u pozostałych 20% dzieci CIDP rozpoczyna się ostro, w ciągu mniej niż 4 tygodnie, co utrudnia różnicowanie z ostrą postacią GBS – ostrą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (*Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, AIDP*) [7].

CIDP u dzieci ma przebieg polifazowy u ok. 60%, z występującymi na przemian okresami remisji i nawrotów, lub monofazowy u 40% [7]. Nawroty często są związane z infekcją przebiegającą z gorączką bądź z odstawieniem leczenia [10, 13].

Na podstawie dominujących objawów, ruchowych i/lub czuciowych, opisanych zostało kilka wariantów CIDP [17].

Wśród dzieci choroba najczęściej objawia się postępującym, symetrycznym niedowładem, zarówno proksymalnym, jak i dystalnym, obejmującym jednakowo wszystkie kończyny u 30–39%. U 23–50% pacjentów niedowład jest bardziej nasilony w kończynach dolnych niż kończynach górnych. Znacznie rzadsze warianty objawiają się niedo-

władem wyłącznie kończyn dolnych, u 10–31%, lub niedowładem wyłącznie kończyn górnych u ok. 8% [12, 18]. Niedowładom może towarzyszyć umiarkowany zanik mięśni, nawet u 30% [18]. W związku z faktem, że najczęstszym objawem CIDP u dzieci jest symetryczny niedowład mięśni kończyn dolnych, głównym powodem zgłoszenia się do lekarza są zaburzenia chodu, czasami o charakterze ataksji, trudności z wchodzeniem po schodach i upadki.

Objawy czuciowe takie jak parestezje, osłabienie czucia dotyku, bólu, temperatury na dystalnych częściach kończyn, występują u ok. 30–54%, jednak mogą być trudne do stwierdzenia u małych dzieci [12, 18]. Niekiedy objawy czuciowe dominują nad objawami ruchowymi [19]. Ból, głównie ból pleców lub kończyn dolnych, występuje ok. 20–31% dzieci [7, 13]. Czasem objawy narastają bardzo powoli. Opisano np. przypadek 9-letniej dziewczynki, u której ogniskowa neuropatia kończyny górnej prawej dopiero po 3 latach rozwinęła się do uogólnionej CIDP [20].

W badaniu neurologicznym cechą charakterystyczną, wynikającą z zajęcia obwodowego układu nerwowego, jest hiporeflexja lub areflexja [1, 13, 18].

Rzadko w przebiegu CIDP u dzieci dochodzi do uszkodzenia nerwów czaszkowych. Opisywano podwójne widzenie [10, 12], zaburzenia czucia na twarzy [21], niedowład nerwu twarzowego [10, 13], zaburzenia żucia [10] czy zespół opuszkowy wymagający założenia gastrostomii [8].

W rzadkich atypowych postaciach CIDP u dzieci stwierdzano drżenie zamiarowe [13], zaburzenia układu autonomicznego [8, 13, 22] czy zajęcie ośrodkowego układu nerwowego wymagające różnicowania ze stwardnieniem rozsianym [23].

BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Podstawowym badaniem diagnostycznym u pacjentów z podejrzeniem CIDP jest badanie przewodnictwa nerwowego – **elektroencefalografia (ENG)**.

W ENG występują typowe zmiany o charakterze demielinizacyjnym, które są jednymi z podstawowych kryteriów rozpoznania CIDP (tab. I.) [5, 24]. Zmiany te obejmują: wielogniskowe (niehomogenne) zwolnienie szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych i/lub czuciowych, obecność bloku przewodzenia, nieprawidłową dyspersję czasową odpowiedzi mięśniowej M (CMAP), wydłużenie latencji końcowej we włóknach ruchowych i/lub czuciowych, wydłużenie latencji fali F lub jej brak.

Dodatkowymi kryteriami elektrofizjologicznymi jest czas trwania dystalnej odpowiedzi M – dCMAP >9 ms w co najmniej jednym z czterech nerwów ruchowych [25], stwierdzenie nieprawidłowego potencjału czuciowego (*sensory nerve action potential, SNAP*) nerwu pośrodkowego przy prawidłowym potencjale czuciowym (SNAP) nerwu łydkowego (*abnormal median/normal sural; AMNS*) lub odwrotnie (*abnormal sural/normal median; ASNM*), nieprawidłowy indeks latencji końcowej (*terminal latency index; TLI*) oraz różnica szybkości przewodzenia 10 m/s między nerwami tożsamyh kończyn, dolnej i górnej [24].

U części chorych wtórnie do demielinizacji, występują zmiany typowe dla uszkodzenia aksonalnego, takie jak obniżenie amplitudy odpowiedzi mięśniowej M (CMAP).

W EMG widoczne są niekiedy zmiany o charakterze neurogennym, jednak badanie EMG (rejestracja zapisu z mięśni elektroda igłowa) nie jest konieczna do rozpoznania CIDP.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) wykazuje najczęściej, u 90–100% pacjentów [7, 21], rozszczepienie białkowo-komórkowe, tzn. stężenie białka w PMR

jest podwyższone >35 mg/dl, natomiast cytoza jest prawidłowa, <10/mm³. Zwiększone stężenie białka w PMR wynika z dyfuzji immunoglobulin z krwi do PMR. Nie jest to cecha patognomoniczna ani niezbędna do rozpoznania choroby, ale obecność rozszczepienia białkowo-komórkowego jest jednym z objawów przemawiających za diagnozą nabytej polineuropatii.

Tabela I. Kryteria diagnostyczne dziecięcej przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej
Table I. (Na podstawie: Nevo Y, Topaloglu H., 2002 [27])

Diagnostic criteria for childhood CIDP
<p>Kryteria kliniczne - konieczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niedowład mięśni ksobno-odsiebnych kończyn górnych i dolnych w ciągu minimum 4 tygodni lub ostry początek przypominający zespół Guillain'a-Barrego) z nawrotami lub przebiegiem przewlekłym minimum przez rok. 2. Arefleksja bądź hiporefleksja.
<p>A.1. Duże kryteria laboratoryjne</p>
<p>A.1.1. Kryteria elektrofizjologiczne (minimum 3 z 4 głównych nieprawidłowości w nerwach ruchowych bądź 2 z kryteriów głównych oraz 2 z kryteriów dodatkowych):</p>
<p>A.1.1.1. Kryteria główne</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Blok przewodzenia lub nieprawidłowa chronodispersja odpowiedzi w jednym lub więcej nerwach ruchowych, poza miejscami cieśni anatomicznych. <ol style="list-style-type: none"> a) Blok przewodzenia: spadek o co najmniej 50% amplitudy odpowiedzi mięśniowej (CMAP) w odcinku ksobnym przy braku wydłużenia czasu trwania CMAP w odcinku ksobnym >130% czasu trwania odpowiedzi w odcinku odsiebny. b) Chronodispersja: nieprawidłowa, gdy czas trwania CMAP w odcinku ksobnym >130% czasu trwania w odcinku odsiebny. 2. Zwolnienie szybkości przewodzenia w dwóch lub więcej nerwach <75% dolnej granicy normy dla wieku. 3. Wydłużenie latencji końcowej w dwóch lub więcej nerwach >130% górnej granicy normy dla wieku. 4. Brak fali F lub wydłużenie latencji fali F w dwóch lub więcej nerwach >130% górnej granicy normy dla wieku.
<p>A.1.1.2. Kryteria dodatkowe</p> <p>W przypadku braku bloku przewodzenia następujące nieprawidłowości wskazują na nierównomierną demielinizację, a więc nabyta polineuropatię:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nieprawidłowy potencjał czuciowy nerwu pośrodkowego, przy prawidłowym potencjale czuciowym nerwu tydkowego. 2. Nieprawidłowy indeks latencji końcowej. 3. Różnica w szybkości przewodzenia pomiędzy nerwami kończyny górnej lub dolnej >10m/s (np. między nerwami prawej a lewej kończyny górnej lub między nerwem pośrodkowym a łokciowym tej samej kończyny).
<p>A.1.2. Płyn mózgowo-rdzeniowy</p> <p>Białko >35mg/dl Cytoza <10 komórek/mm³</p>
<p>A.1.3. Biopsja nerwu tydkowego</p> <p>Cechy demielinizacji.</p>
<p>A.1.3.1. Kryteria wykluczające</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obraz kliniczny lub wywiad wskazujący na genetycznie uwarunkowany charakter polineuropatii lub ekspozycja na leki albo toksyny mogące wywołać polineuropatię. 2. Wyniki badań laboratoryjnych (w tym biopsji nerwu lub analizy DNA) wskazujące na inną etiologię neuropatii. 3. Cechy elektrofizjologiczne odpowiadające uszkodzeniu na poziomie komórek ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego, miopatii lub choroby złącza nerwowo-mięśniowego.
<p>Pewne rozpoznanie CIDP:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kryterium kliniczne 2. Kryterium neurofizjologiczne i zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym.
<p>Prawdopodobne rozpoznanie CIDP:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kryterium kliniczne 2. Jedno z trzech kryteriów laboratoryjnych.

Biopsja nerwu łydkowego nie jest wskazana do rutynowego stosowania przy rozpoznawaniu CIDP, ale może być w wyjątkowych przypadkach wykonana przy istotnych wątpliwościach co do diagnozy. Zmiany obejmują aktywną demielinizację, nacieki zapalne w okresach zaostrzeń składające się przede wszystkim z monocytów i makrofagów oraz, w mniejszym stopniu, z limfocytów T, obrzęk pod perineurium i w endoneurium, różnie nasilone zwyrodnienie aksonalne oraz, przy bardziej przewlekłym przebiegu choroby, struktury cebulopodobne wynikające z naprzemiennej demielinizacji i remielinizacji. Zmiany te występują jednak także w innych zapalnych polineuropatiach demielinizacyjnych [21]. Badanie 64 pacjentów z CIDP w wieku 4–80 lat potwierdziło, że biopsja nerwu łydkowego jest badaniem o niskiej swoistości i czułości i dlatego nie powinna być rutynowo wykonywana [26].

Badanie metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging, MRI*) rdzenia kręgowego stało się ważnym narzędziem wspomagającym rozpoznanie neuropatii zapalnych. MR może wykazać wzmocnienie kontrastowe po podaniu gadolinu i/lub przerost ogona końskiego, szyjnych bądź lędźwiowych korzeni rdzeniowych, splotu barkowego lub lędźwiowo-krzyżowego. (Ryc. 1.) Wzmocnienie kontrastowe wynika z przełamania bariery krew-nerw i z obrzęku korzeni nerwowych. U dzieci zmiany te występują jednak tylko u ok. 38% pacjentów, natomiast u dorosłych częściej, u ok. 60%. Czasami MRI rdzenia kręgowego może być prawidłowe, a nawet gdy występują nieprawidłowości, nie stwierdza się korelacji między zmianami w MRI a stopniem ciężkości choroby u pacjentów [7]. Przerost korzeni rdzeniowych występuje również u pacjentów z innymi zapalnymi i dziedzicznymi polineuropatiami, natomiast ich wzmocnienie kontrastowe jest cechą charakterystyczną różnych polineuropatii zapalnych, m.in. GBS [22].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Zespół Guillain'a-Barrego (Guillain-Barré syndrome, GBS)

Występująca u około 20% dzieci CIDP o ostrym przebiegu (<4 tygodni) wymaga różnicowania z GBS – czyli ostrą zapalną poliradikuloneuropatię demielinizacyjną (*acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP*), w której objawy typowo rozwijają się w ciągu <4 tygodni. Występuje ona z częstością ok. 0,8/ 100 000 dzieci [27], średnio w wieku 5 lat [28]. U 97% GBS ma przebieg monofazowy, natomiast u 3% mogą wystąpić pojedyncze epizody nawrotów, po kilku – kilkunastu tygodniach [28].

Postawienie prawidłowego rozpoznania może być tym bardziej utrudnione, że u niektórych pacjentów z GBS występują fluktuacje objawów związane z leczeniem. Cechami, które mogą pomóc w różnicowaniu tych dwóch jednostek chorobowych, są: poprzedzające pierwsze objawy neurologiczne infekcje układu oddechowego czy pokarmowego oraz szczepienia, które są stwierdzane częściej u pacjentów z GBS (66%) niż pacjentów z CIDP (23–57% dzieci) [12, 13, 22]. Innymi bardziej typowymi dla GBS objawami są: niedowład nerwu twarzonego (>50% chorych z GBS), zaburzenia układu autonomicznego (33% pa-

cientów z GBS) oraz zaburzenia oddychania wymagające mechanicznej wentylacji (20–30% chorych z GBS) [22].

U chorych z GBS częściej zaoszczędzony jest nerw łydkowy [29, 30]. U pacjentów z CIDP występuje najczęściej znacznie szybsza poprawa po leczeniu immunosupresyjnym, skuteczne są również GKS, które nie wpływają na przebieg GBS [18].

Dziedziczne czuciowo-ruchowe polineuropatie

Polineuropatie dziedziczne są najczęstszymi neuropatiami obwodowymi u dzieci – stanowią one 85% wszystkich neuropatii dziecięcych, z występującą aż u 45% dzieci wrodzoną ruchowo-czuciową neuropatią – chorobą Charcot-Marie-Tooth (*Charcot-Marie-Tooth disease, CMT*) [9]. Szacuje się, że częstość jej występowania u dzieci to 5/ 100 000 [31], a średni wiek początku objawów to 4 lata [32].

Pomocny w odróżnieniu CMT od CIDP jest powoli postępujący przebieg choroby, bez remisji i nawrotów jak u 61% dzieci z CIDP, oraz niedowład, głównie dystalny w CMT, w przeciwieństwie do CIDP, z objawami ksobno-dystalnymi.

Dzieci z CMT typowo mają stopy wydrążone. Objaw ten był opisywany u nielicznej grupy dzieci z CIDP o wczesnym początku [33, 34].

Za CIDP przemawia poprawa po leczeniu immunosupresyjnym, nie obserwowana w dziedzicznych neuropatiach [7, 10, 13, 18, 19, 35].

Pomocna w różnicowaniu jest neurografia, która w przypadku CIDP u ok. 50 % wykazuje zmiany niehomogenne, natomiast w najczęstszej CMT1a zmiany są homogenne [36].

Zawsze należy zebrać wywiad rodzinny a czasem przeprowadzić badanie neurologiczne tj. ENG członków rodziny, u których CMT może mieć przebieg skąpoobjawowy. W neuropatiach demielinizacyjnych o dziedziczeniu autosomalnie dominującym zalecane jest wykonanie badania genetycznego co najmniej w genach *PMP22* i *MPZ* [37]. Jednak niestwierdzenie zmian u rodziców nie przesądza o nabytym tle neuropatii.

Borelioza

Kolejną chorobą, w której mogą występować objawy podobne do obserwowanych w CIDP jest borelioza wywoływana przez krętki *Borrelia burgdorferi* przenoszone przez kleszcze *Ixodes*. Neuroborelioza (NB) pojawia się u 5–35% pacjentów z boreliozą, zdecydowanie częściej w Europie niż w Ameryce [38, 39], częstość występowania u dzieci szacuje się na 5,8/100 000 [40], średnio w wieku 10,6 lat [41]. U dzieci w 55% objawia się obwodowym porażeniem nerwu twarzonego jedno- lub obustronnym [41, 42], natomiast u około 30% może przebiegać pod postacią poliradikulopatii o charakterze demielinizacyjnym bądź aksonalnym, powodując zaburzenia czucia, ból i niedowład kończyn oraz hipo- lub arefleksję [41, 43]. W boreliozie poliradikulopatia może być objawem postaci wczesnej (<6 miesięcy od zakażenia) lub późnej (>6 miesięcy od zakażenia) i współwystępować z porażeniem nerwu twarzonego, zapaleniem mózgu, limfocytarnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózdzku bądź zmianami demielinizacyjnymi mózgu w MRI [41].

Wyczerpujące informacje o przebiegu neuroboreliozy u dzieci i diagnostyce różnicowej zawiera publikacja Duzińskiej i Stettner [41].

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (multifocal motor neuropathy – MMN)

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (multifocal motor neuropathy – MMN), podobnie jak CIDP, choroba o etiologii autoimmunologicznej, występuje przede wszystkim u dorosłych, opisano jednak pojedyncze przypadki tej choroby u dzieci [44, 45]. Charakteryzuje się asymetrycznym, wyłącznie ruchowym, zajęciem dystalnych części kończyn najczęściej rozpoczynającym się w kończynach górnych i powodującym stopniowo postępujące osłabienie siły mięśniowej w dystrybucji poszczególnych nerwów obwodowych, zanik mięśni jest objawem późnym. W ENG widoczne są wielogniskowe bloki przewodzenia we włóknach ruchowych nerwów, natomiast u ok. 50% chorych w surowicy wykrywane są przeciwciała klasy IgM przeciw gangliozydom-GM1 [46].

Inne choroby

Inne choroby, które wymagają różnicowania z CIDP to m.in. zatrucia metalami ciężkimi, szczególnie rtęcią, gdzie objawom takim jak gorączka, wysypka rumieniowa i złuszczenie się naskórka na dystalnych częściach kończyn, zapalenie spojówek, może towarzyszyć stopniowo postępująca neuropatia prowadząca do narastającego niedowładu proksymalnego i dystalnego kończyn dolnych i górnych [47].

Podsumowanie diagnostyki różnicowej przedstawiono w Tabeli II.

LECZENIE

Nie określono odrębnych standardów leczenia CIDP u dzieci, w tej grupie wiekowej nie prowadzono randomizowanych prób klinicznych. Powszechnie akceptowane jest stosowanie zaleceń opracowanych dla dorosłych z CIDP [5].

W leczeniu stosowane są następujące metody o działaniu immunomodulującym, przeciwzapalnym lub immunosupresyjnym: wlewy dożylnie immunoglobulin (intravenous immunoglobulin, IVIg), glikokortykosteroidy (GKS), plazmaferezy (plasma exchange, PE) oraz leki immunosupresyjne, m.in. azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat. Na wybór określonej metody wpływ mają: indywidualne przeciwwskazania, skuteczność terapii, możliwe działania niepożądane, preferencje pacjenta oraz koszt związany z leczeniem. U dorosłych lekami pierwszego rzutu, o zbliżonej skuteczności, są IVIg oraz GKS [5]. Są one także leczeniem z wyboru u dzieci [48, 49].

Wlewy dożylnie immunoglobulin podawane są w dawce 1–2 g/kg masy ciała przez 2–5 dni, a następnie, w razie

ponownego pogorszenia stanu klinicznego, powtarzane w dawce 0,4–2 g/kg masy ciała w ciągu 1–5 dni co 2–6 tygodni [48]. W Polsce leczenie IVIg jest objęte programem lekowym NFZ [50]. Działania niepożądane występują niezbyt często, najczęściej w postaci bólów głowy, ale możliwe są również bardzo rzadkie, poważne powikłania, w tym ostra niewydolność nerek, epizody zakrzepowo-zatorowe, wstrząs anafilaktyczny. Rzadko konieczne jest odstawienie leku. Skuteczność IVIg i względne bezpieczeństwo IVIg w CIDP u dzieci potwierdzają obserwacje wielu autorów [7, 10, 13, 18, 19].

Glikokortykosteroidy U dzieci najczęściej stosowany jest prednizon doustnie w dawce 1 mg/kg m.c./dz przez 4–6 tygodni. Dawkę redukuje się po uzyskaniu remisji lub znacznej poprawy powoli pod kontrolą stanu klinicznego w czasie nie krótszym niż ok. 6 miesięcy [13, 48]. GKS można podawać też w postaci pulsów metyloprednizolonu [5, 7, 8, 48, 52]. GKS mają podobną skuteczność do IVIg, a nawroty przy próbach ich odstawienia występują rzadziej niż w przypadku IVIg [53]. Przy przewlekłej terapii GKS u dzieci trzeba uwzględnić możliwe działania niepożądane w tym nadmierny przyrost masy ciała, zaburzenia wzrastania, i in. [13, 48, 49, 52].

Warto zaznaczyć, że przy niewystarczająco skutecznym leczeniu IVIg lub GKS w monoterapii można próbować terapii skojarzonej lub dołączyć inny lek immunosupresyjny [54].

Plazmafereza jest aktualnie rzadko stosowana jako leczenie pierwszego rzutu w CIDP u dzieci. Stosuje się 4–5 zabiegów wymiany 1–1,5 objętości osocza w ciągu 1 tygodnia lub dłuższym, aż do uzyskania poprawy [48]. PE wiąże się z działaniami niepożądanymi m.in. powikłań związanych z wkłuciem centralnym (zakażenie, zakrzepica), zaburzeń krążeniowo-naczyniowych, nieprawidłowości elektrolitowych, posocznicy, podostrego bakteryjnego zapalenie wsierdza [7].

ROKOWANIE

CIDP u dzieci, jeżeli zostanie właściwie rozpoznana i leczona, rokuje lepiej niż u dorosłych. Całkowita remisja objawów lub minimalne objawy ubytkowe (0–2 punkty w MRS; średnio 0,7 w MRS [7]) są stwierdzane u ponad 70% dzieci, natomiast aż 30–40% dorosłych z CIDP ma objawy rezydualne o umiarkowanym lub dużym stopniu nasilenia (3–5 punktów w MRS) [12].

PODSUMOWANIE

CIDP jest chorobą występującą u dzieci znacznie rzadziej niż neuropatie dziedziczne, jednak szybsze narastanie objawów, ich asymetria oraz brak wywiadu rodzinnego wskazywać mogą na zapalne podłoże neuropatii. Szybkie ustalenie rozpoznania pozwala na skuteczne leczenie CIDP i uzyskanie znaczącej poprawy.

Tabela II. Diagnostyka różnicowa CIDP**Table II.** Differential diagnosis of CIDP

	Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)	Ostra zapalna poliradikulo-neuropatia demielinizacyjna Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)	Choroba Charcot-Marie-Tooth Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)	Neuroborelioza pod postacią poliradikulo-neuropatii Neuroborreliosis in the form of polyradiculoneuropathy
Częstość występowania u dzieci (/100 000 dzieci)	0,23-0,48	0,8	5	1,74
Częstość wśród neuropatii dziecięcych	AIDP/CIDP 9%		Wrodzone czuciowo-ruchowe polineuropatie (HMSN): 45%	1%
Średni wiek rozpoznania choroby u dzieci	7,6 lat	5 lat	4 lata	10,6 lat
Poprzedzające infekcje czy szczepienia	23-57%	66%	Brak	Ugryzienie przez kleszcza w wywiadzie u 19%
Przebieg (czas trwania od pierwszych objawów maksymalnego nasilenia objawów)	– Postać postępująca > 8 tygodni (60%) – Postać podostra 4–8 tygodni (20%) – Postać ostra < 4 tygodni (20%)	< 4 tygodni	Postępujący	– Postać wczesna < 6 miesięcy od zakażenia – Postać późna > 6 miesięcy od zakażenia
Przebieg: monofazowy/remisyjno-nawrotowy (polifazowy)	– Polifazowy 61% – Monofazowy 39%	– Monofazowy 97% – Polifazowy 3%	Monofazowy	Wyzdrowienie po leczeniu u >90%, ale możliwe ponowne zachorowanie
Objawy: – ruchowe – czuciowe – z nerwów czaszkowych – z układu autonomicznego	+ + rzadko rzadko	+ + >50% porażenie nerwu twarzonego 33%	+ + – –	+ + >50% porażenie nerwu twarzonego –
Symetria objawów	Asymetryczne	Symetryczne	Symetryczne	Symetryczne lub asymetryczne
Inne objawy charakterystyczne	brak	20-30% wymaga mechanicznej wentylacji	– Stopa wydrążona – Możliwy wywiad rodzinny	– Sezonowość wiosna-jesień – Przebywanie na obszarach endemicznych
MRI rdzenia kręgowego	Wzmocnienie kontrastowe i przerost korzeni rdzeniowych	Wzmocnienie kontrastowe i przerost korzeni rdzeniowych	Przerost korzeni rdzeniowych	Możliwe wzmocnienie kontrastowe i przerost korzeni rdzeniowych
Leczenie	– IVIg – GKS – PE – Leki immunosupresyjne	– IVIg – PE	Brak leczenia przyczynowego, jedynie objawowe i rehabilitacyjne	– Ceftriakson – Cefotaksym – Penicylina G W postaciach obwodowych: – Amoksycyлина – Doksycyklina (> 12 r.ż.)
Czas poprawy po leczeniu	Szybka	Stopniowa	Nie dotyczy	Dość szybka
Częstość nawrotów	60%	3%	Nie dotyczy	Rzadko

Ryc. 1. MRI rdzenia kręgowego odcinka lędźwiowo-krzyżowego w sekwencji T1 z kontrastem – widoczne wzmocnienie kontrastowe

Fig. 1. MRI of the lumbosacral spine T1-weighted image with contrast – evidence of contrast enhancement.



PIŚMIENNICTWO

- [1] 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. *Neurology* 1991; 41: 617–618.
- [2] Lunn M.P., Manji H., Choudhary P.P., et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 677–680.
- [3] McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P., et al.: Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999; 46: 910–913.
- [4] Iijima M., Koike H., Hattori N., et al.: Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1040–1043.
- [5] European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 185–195.
- [6] Rajabally Y.A., Simpson B.S., Beri S., et al.: Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 2009; 39: 432–438.
- [7] McMillan H.J., Kang P.B., Jones H.R., et al.: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 103–111.
- [8] Desai J., Ramos-Platt L., Mitchell W.G.: Treatment of pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Challenges, controversies and questions. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18: 327–330.
- [9] Ouvrier R.: Peripheral neuropathies in the young child. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 1216–1220.
- [10] Nevo Y., Pestronk A., Kornberg A.J., et al.: Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology* 1996; 47: 98–102.
- [11] Ubogu E.E.: Inflammatory neuropathies: pathology, molecular markers and targets for specific therapeutic intervention. *Acta Neuropathol* 2015; 130: 445–468.
- [12] Rossignol E., D’Anjou G., Lapointe N., et al.: Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 88–94.
- [13] Ryan M.M., Grattan-Smith P.J., Procopis P.G., et al.: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 398–406.
- [14] Rodriguez-Casero M.V., Shield L.K., Kornberg A.J.: Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy in children. *Neurology* 2005; 64: 1786–1788.
- [15] Hsu C.Y., Chuang Y.C., Chiu N.C., et al.: Childhood subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Kaohsiung J Med Sci* 2011; 27: 520–523.
- [16] Oh S.J., Kurokawa K., de Almeida D.F., et al.: Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2003; 61: 1507–1512.
- [17] Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A., et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 973–985.
- [18] Hattori N., Ichimura M., Aoki S., et al.: Clinicopathological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in childhood. *J Neurol Sci* 1998; 154: 66–71.
- [19] Ware T.L., Kornberg A.J., Rodriguez-Casero M.V., et al.: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an overview of 10 cases in the modern era. *J Child Neurol* 2014; 29: 43–48.
- [20] McDonald D.G., Farrell M.A., McMenamin J.B.: Focal upper limb neuropathy in a child. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4: 283–287.
- [21] Nevo Y.: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 2: 169–177.
- [22] Odaka M., Yuki N., Hirata K.: Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy initially diagnosed as Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2003; 250: 913–916.
- [23] Rodriguez-Casero M.V., Shield L.K., Coleman L.T., et al.: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with central nervous system demyelination resembling multiple sclerosis. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 158–161.
- [24] Nevo Y., Topaloglu H.: 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8–10, 2000. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 195–200.
- [25] Thaisetthawatkul 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.
- [26] Molenaar D.S., Vermeulen M., de Haan R.: Diagnostic value of sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 84–89.
- [27] Ryan M.M.: Guillain-Barré syndrome in childhood. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 237–241.
- [28] Roodbol J., de Wit M.Y., van den Berg B., et al.: Diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children and validation of the Brighton criteria. *J Neurol* 2017; 264: 856–861.
- [29] Dionne A., Nicolle M.W., Hahn A.F.: Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010; 41: 202–207.
- [30] Ramchandren S., Lewis R.A.: Chronic neuropathies – chronic inflammatory demyelinating neuropathy and its variants. *Front Neurol Neurosci* 2009; 26: 12–25.
- [31] Mladenovic J., Milic Rasic V., Keckarevic Markovic M., et al.: Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease in the population of Belgrade, Serbia. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 177–182.
- [32] Berciano J., García A., Combarros O.: Initial semeiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease 1A duplication. *Muscle Nerve* 2003; 27: 34–39.
- [33] Baba M., Takada H., Tomiyama M., et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in childhood. *No To Shinkei* 1993; 45: 233–240.
- [34] Takada H., Baba M., Nunomura J., et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in childhood – a case with markedly hypertrophic nerves and pes cavus. *Rinsho Shinkeigaku* 1993; 33: 36–39.
- [35] Marques W. Jr., Funayama C.A., Secchin J.B., et al.: Coexistence of two chronic neuropathies in a young child: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010; 42: 598–600.

- [36] Potulska-Chromik A., Ryniewicz B., Aragon-Gawinska K., et al.: Are electrophysiological criteria useful in distinguishing childhood demyelinating neuropathies? *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21: 22–26.
- [37] Connolly A.M.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in childhood. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 177–182.
- [38] O'Connell S.: Lyme borreliosis: current issues in diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 231–235.
- [39] Pachner A.R., Steiner I.: Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol* 2007; 6: 544–552.
- [40] Christen H.J.: Lyme neuroborreliosis in children. *Ann Med* 1996; 28: 235–240.
- [41] Dudzińska M., Stettner D.: Manifestacje kliniczne neuroboreliozy w materiale Oddziału Neurologii Dziecięcej w Chorzowie. *Neur Dziec* 2011; 40: 27–33.
- [42] Vânia Sousa M., Lopes de Carvalho I., Sofia Nuncio M., et al.: Meningomyelorradiculitis as an Unusual Presentation of Neuroborreliosis in Childhood. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1132–1133.
- [43] Pachner A.R., Steere A.C.: Neurological findings of Lyme disease. *Yale J Biol Med* 1984; 57: 481–483.
- [44] Moroni I., Bugiani M., Ciano C., et al.: Childhood-onset multifocal motor neuropathy with conduction blocks. *Neurology* 2006; 66: 922–924.
- [45] Ramdas S., Prasad M., Spillane K., et al.: Acute motor neuropathy with pure distal involvement – a case report of multifocal motor neuropathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 415–418.
- [46] Van Asseldonk J.T., Franssen H., Van den Berg-Vos R.M., et al.: Multifocal motor neuropathy. *Lancet Neurol* 2005; 4: 309–319.
- [47] Shih H., Gartner J.C. Jr.: Weight loss, hypertension, weakness, and limb pain in an 11-year-old boy. *J Pediatr* 2001; 138: 566–569.
- [48] Riekhoff A.G., Jadoul C., Mercelis R., et al.: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuroradiculopathy – three cases and a review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 315–331.
- [49] Sladky J.T.: What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin? *Muscle Nerve* 2008; 38: 1638–1643.
- [50] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: Załącznik B.67. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych.
- [51] Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M., et al.: Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD001797.
- [52] Teasley J.E.: Initial treatment of childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1640–1643.
- [53] Rabin M., Mutlu G., Stojkovic T., et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 901–906.
- [54] Ripellino P., Fleetwood T., Cantello R., et al.: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: from molecular bases to practical considerations. *Autoimmune Dis* 2014; 2014:201657.

Adres do korespondencji:

Anna Kostera-Pruszczyk, Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a 02-097 Warszawa, anna.kostera-pruszczyk@wum.edu.pl