

Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci

Treatment of childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Małgorzata Łukawska¹, Anna Potulska-Chromik¹, Krzysztof Sendrowski², Beata Olchowik², Anna Kostera-Pruszczyk¹

¹ Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

DOI:10.20966/chn.2017.53.414

STRESZCZENIE

W poniższej pracy przedstawiono opis przypadku 4-letniej dziewczynki chorującej na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (*Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP*) o ciężkim, nawrotowym przebiegu wymagającej wieloletniej politerapii skojarzonej. CIDP jest neuropatią autoimmunologiczną charakteryzująca się wieloogniskową demielinizacją włókien ruchowych i czuciowych. Objawy rozwijają się najczęściej w ciągu >8 tygodni. Na obraz kliniczny składają się niedowład mięśni ksobnych i odsiebnych kończyn i/lub zaburzenia czucia oraz hipo-/arefleksja. Lekami pierwszego rzutu u dzieci są dożylnie wlewy immunoglobulin (intravenous immunoglobulin, IVIg). W razie ciężkiego przebiegu i braku długotrwałej poprawy należy dołączyć glikokortykosteroidy, a następnie jeden z leków immunosupresyjnych. Rokowanie w CIDP u dzieci jest szczególnie dobre, z remisją lub minimalnymi objawami ubytkowymi u prawie wszystkich pacjentów, jednak czas potrzebny do długotrwałej poprawy bywa zróżnicowany.

Słowa kluczowe: przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, IVIg, glikokortykosteroidy

ABSTRACT

In this report we present a case of a 4-year-old girl suffering from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with a severe recurrent course requiring long-term combined polytherapy. CIDP is an autoimmune neuropathy characterised by a multifocal demyelination of motor and sensory fibers. Symptoms develop during >8 weeks in most cases. The clinical presentation is weakness of proximal and distal muscles of limbs and/or sensory symptoms and hipo-/areflexia. First line treatment in childhood CIDP is intravenous immunoglobulin (IVIg). In case of a severe course and lack of long-term improvement, corticosteroids should be added, followed by one of the immunosuppressive drugs. CIDP in children has a good prognosis with a remission or minimal deficits in almost all cases, although the time needed for a long-term improvement may be varied.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, intravenous immunoglobulin, corticosteroids

WSTĘP

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) jest neuropatią o podłożu autoimmunologicznym, występującą u dzieci znacznie rzadziej niż neuropatie genetycznie uwarunkowane. W większości przypadków CIDP rozwija się stopniowo, w ciągu co najmniej 2 miesiące, chociaż akurat u dzieci w około 20% przebieg jest ostry, krótszy niż 4 tygodnie, naśladujący zespół Guillain'a-Barrego (Guillain-Barre syndrome, GBS) [1]. Etiologia schorzenia pozostaje nieznaną. Poprzedzająca pierwsze objawy infekcja, najczęściej dotycząca górnych dróg oddechowych, występuje średnio u około 25% dzieci [2]. W chorobie tej dochodzi do wieloogniskowej demielinizacji, zarówno włókien ruchowych, jak i czuciowych, co można potwierdzić w elektroneurografii (ENG). Klinicznie u pacjenta stwierdza się wiotki niedowład mięśni ksobnych i odsiebnych kończyn i/lub zaburzenia czucia oraz hipo- lub arefleksję. Aktualnie najczęściej stosowanym leczeniem pierwszego rzutu u dzieci z CIDP są dożylnie wlewy immunoglobulin (intra-

venous immunoglobulin, IVIg). Porównywalną skutecznością terapeutyczną cechują się glikokortykosteroidy (GKS), jednak ich stosowanie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. W razie niepowodzenia leczenia można stosować leczenie skojarzone, dołączyć lek immunosupresyjny, bądź zastosować plazmaferezę [1, 2]. Poniżej przedstawiamy przypadek kilkuletniej dziewczynki z nawracającymi zaburzeniami chodu oraz początkowo krótkotrwałą poprawą po leczeniu wraz z omówieniem aktualnych zasad prowadzenia leczenia CIDP.

OPIS PRZYPADKU

4-letnia dziewczynka bez obciążeń w wywiadzie rodzinnym, z prawidłowym rozwojem ruchowym, została przyjęta do Kliniki Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej w Białymstoku z powodu obserwowanych od dwóch miesięcy zaburzeń chodu w postaci częstego potykania się, trudności z chodzeniem po schodach, wstawaniem z podłogi. Około miesiąc przed pojawieniem się pierwszych objawów przebiegała infekcję żołądkowo-jelitową.

W badaniu przedmiotowym obserwowano niedowład wiotki czterokończynowy, bardziej nasilony w kończynach dolnych, arefleksję (z wyjątkiem obecnych obustronnie odruchów z mięśnia dwugłowego ramienia), chód na szerokiej podstawie i opadanie obu stóp. Siłę mięśniową w mięśniach obręczy barkowej oraz mięśniach kończyn dolnych oceniono na 2–3 w skali Lovetta. W tomografii komputerowej głowy (TK) nie stwierdzono zmian w strukturach OUN. Wykonano badanie elektroneurograficzne (ENG), stwierdzono wieloogniskowe uszkodzenie włókien czuciowych i ruchowych nerwów obwodowych z przewagą zmian demielinizacyjnych – wyniki jednego z późniejszych badań ENG przedstawiono w Tabeli I. W badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono cechy rozszczepienia białkowo-komórkowego (cytoza 1 w lul, stężenie białka 73 mg/dl). Rozpoznano „prawdopodobny zespół Guillaine-Barre’go” i włączono leczenie wlewami IVIg w standardowej dawce 2g/kg masy ciała oraz rehabilitację, po których obserwowano poprawę siły mięśniowej.

Po 9 tygodniach dziewczynka ponownie trafiła na oddział neurologii. Zgłaszała bóle kolan, ponownie trudności z chodzeniem po schodach, wstawaniem z podłogi. W badaniu neurologicznym stwierdzono osłabienie siły

mięśniowej w kończynach dolnych – w mięśniach odpowiadających za zgięcie grzbietowe w stawach skokowych 2 w skali Lovetta, natomiast w pozostałych mięśniach kończyn dolnych 3–4 w skali Lovetta, oraz chód na szerszej podstawie i niewielkie opadanie stóp. W ENG utrzymywały się cechy demielinizacji. Ponownie podano IVIg z poprawą kliniczną.

Po kolejnych 10 tygodniach stan pacjentki znowu znacznie się pogorszył – w ciągu 2 dni przestała samodzielnie chodzić, wyraźne osłabienie siły mięśniowej obserwowano również w kończynach górnych. Ponownie podano IVIg w dawce 2g/kg masy ciała w ciągu 5 dni i przekazano dziewczynkę do Kliniki Neurologii WUM.

W Klinice Neurologii na podstawie objawów, które rozwijały się przez ponad 2 miesiące, zmian wieloogniskowych we włóknach ruchowych i czuciowych o charakterze demielinizacyjnym, rozszczepienia białkowo-komórkowego w płynie mózgowo-rdzeniowym, istotnej i szybkiej poprawie po podaniu IVIg oraz występowania nawrotów objawów rozpoznano przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP). Dziewczynka uzyskała 6 punktów w skali INCAT – wymagała asekuracji jednej osoby w cza-

Tabela I. Wyniki badania elektroneurografii (ENG) pacjentki. *The results of the patient's electroneurography (ENG) examination.*

MOTOR NERVES:	Lat [ms]	SD	Amp [mV]	SD	CV [m/s]	SD	Amp% [%]	SD	F-M [ms]	SD
Right Medianus									--	
Wrist - APB	3.5	3.3	2.9	-3.0						
Bel Elb - Wrist	8.2		1.6		25.5		-44			
Ab Elb - Bel Elb	10.3		0.8		26.2		-53			
Right Ulnaris									23.8	12.3
Wrist - ADM	3.3	4.6	3.5	-4.7						
Bel Elb - Wrist	9.7		2.5		18.0		-28			
Ab Elb - Bel Elb	13.3		2.4		19.4	-27.6	-4	-21.9		
Left Peroneus									--	
Ankle - EDB	4.8	1.9	1.2	-1.0						
Be knee - Ankle	13.5		0.9		19.0	-15.7	-23	-0.9		
Ab knee - Be knee	15.8		0.6		18.7		-40			
Right Peroneus									--	
Ankle - EDB	4.2	1.0	1.1	-1.1						
Be knee - Ankle	13.7		0.4		17.9	-16.1	-59	-3.0		
Ab knee - Be knee	17.0		0.5		14.5		18			

SENSORY NERVES:	Lat [ms]	SD	Amp [uV]	SD	CV [m/s]	SD	Amp% [%]	SD
Right Medianus								
Dig II - Wrist	2.6	-0.7	19		51.4			
Right Ulnaris								
Dig V - Wrist	2.5	-0.7	10		51.9			
Left Suralis								
Ankle - Foreleg	3.2		3.8	-6.6	43.8	-5.1		
Right Suralis								
Ankle - Foreleg	--		--		--			

sie chodzenia oraz nie była w stanie wykonywać bardziej precyzyjnych ruchów rąk, takich jak zapisanie i odpinanie guzików. Do leczenia dołączono prednizon doustnie 10 mg/dz. Ze względu na krótki (2–3 tyg.) okres poprawy po IVIg dziewczynka wymagała przewlekłego podawania wlewów w pełnej dawce 2 g/kg m.c. co ok. 3 tygodnie. Do prednizonu dołączono azatioprynę w dawce 25 mg/dz.

Po 8 kolejnych cyklach IVIg uzyskano stabilny stan neurologiczny bez pogorszeń przed kolejnymi wlewami i zdecydowano o zmniejszeniu dawki IVIg z 2 g/kg m.c. do 1,6 g/kg m.c., a następnie do 1,3 g/kg m.c. podawanych w ciągu 2 dni. W tym czasie zmniejszano również stopniowo dawkę prednizonu do 5 mg/dz. Po 3 cyklach podawania IVIg w dawce 1,3 g/kg m.c., ze względu na minimalne objawy, odstąpiono od kolejnego wlewu IVIg. Niestety, po 3 tygodniach wystąpiło ponowne pogorszenie – podano IVIg, zwiększono również dawkę prednizonu do 10 mg/dz.

Aktualnie dziewczynka jest w stanie bardzo dobrym – chodzi samodzielnie, ma jedynie niewielkie trudności z chodzeniem na piętach, sprawnie wstaje z przysiadu, wykonuje precyzyjne czynności rękami. W skali INCAT oceniono pacjentkę na 1 punkt. Otrzymuje IVIg co 4 tygodnie, w dawce zmniejszanej o 0,5 g/kg m.c. przy każdym kolejnym wlewie. Ostatnia dawka wlewu wynosiła 5 g. Zakończono leczenie prednizonem, planowane jest także w najbliższym czasie całkowite odstawienie leczenia immunoglobulinami. Utrzymano dawkę azatiopryny 25 mg/dz. Łączny czas terapii wynosi obecnie 34 miesiące, a poprawa stanu klinicznego jest znaczna – w pierwszych miesiącach choroby funkcjonowanie dziewczynki odpowiadało 4 punktom w zmodyfikowanej skali Rankina, natomiast na ostatniej wizycie w Klinice Neurologii otrzymała 1 punkt w tej skali.

DYSKUSJA

Poprawa po zastosowaniu leczenia immunomodulującego, a szczególnie szybko występująca po IVIg, jest na tyle charakterystyczna dla CIDP, że jest jednym z dodatkowych kryteriów przemawiających za rozpoznaniem tej choroby [3]. Obecnie brak jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu prowadzenia leczenia przewlekłego IVIg, choć zwykle po dawce nasycającej 2 g/kg m.c. dawki podtrzymujące podawane są w sposób zindywidualizowany i wynoszą 0,4–1,2 g/kg m.c. co 2–6 tygodni [3, 4]. Prezentowany przypadek kilkuletniej dziewczynki pokazuje, że czasem ciężki nawrotowy przebieg CIDP jest wskazaniem do stosowania znacznie bardziej intensywnego leczenia. Odpowiedź na IVIg naszej pacjentki była bardzo dobra, jednak korzystny efekt utrzymywał się początkowo krócej niż 3 tygodnie, nawet mimo dołączenia doustnych leków immunosupresyjnych.

Aktualnie brak jest odrębnych standardów postępowania terapeutycznego w CIDP u dzieci, ale większość neurologów kieruje się takimi wytycznymi opracowanymi dla osób dorosłych [3]. Istnieją dowody na skuteczność IVIg, GKS oraz leczenia plazmaferezami w leczeniu CIDP. IVIg jako terapia pierwszego wyboru istotnie częściej powoduje ustąpienie objawów – poprawa po leczeniu w grupie 45 pacjentów wystąpiła u 87,5% leczonych IVIg oraz 54,2% GKS [5].

Badanie PREDICT porównujące pulsoterapię wysokimi dawkami dexamethazonu i prednizonu, który jest aktywnym metabolitem prednizonu zastosowanego u prezentowanej pacjentki, w standardowych dawkach wykazało podobną skuteczność obydwu terapii. Działania niepożądane były głównie łagodne w obu grupach i występowały z podobną częstością, z wyjątkiem częstszych zaburzeń snu i zmian twarzy o charakterze cushingoidalnym stwierdzanych u pacjentów leczonych prednizonem [6]. Warto podkreślić, że u dzieci długotrwałe stosowanie GKS może powodować wzrost masy ciała, objawy cushingoidalne, niedobór wzrostu, opóźnione dojrzewanie, osteopenię, bóle w nadbrzuszu, zaćmę, obniżenie odporności, gorsze gojenie się ran i zaburzenia nastroju [7]. U dzieci, w przeciwieństwie do dorosłych, rzadko występują po GKS objawy takie jak nadciśnienie tętnicze czy hiperglikemia [8].

Ze względu na swój profil bezpieczeństwa IVIg są terapią pierwszej linii w CIDP u dzieci [3]. Ponieważ są degradowane po około 3–4 tygodniach i nie wykazują efektu kumulacyjnego [9], konieczne jest ich cykliczne podawanie. Aktualne zalecenia EFNS/PNS mówią, że w CIDP po uzyskaniu stabilnej poprawy dawka, a czasem również częstość jej podania, powinna być okresowo zredukowana, aby ocenić, czy konieczne jest dalsze leczenie, a jeśli tak, to jaką dawką IVIg [3]. U niemal połowy pacjentów możliwa jest redukcja dawki IVIg o około 20% bez pogorszenia ich stanu klinicznego [10]. U naszej pacjentki konieczne było podawanie wysokiej dawki (2 g/kg m.c.) leku co ok. 3 tygodnie. W tej sytuacji wskazane jest dołączenie leku lub leków immunosupresyjnych, w tym wypadku wybrano prednizon i azatioprynę [3]. Dokładny mechanizm wzmocnionego efektu przeciwzapalnego nie został jeszcze poznany, podejrzewa się, że może uwzględniać hamowanie przez IVIg prozapalnych cytokin pobudzonych przez GKS [11].

Zapotrzebowanie na wysokie dawki IVIg jest indywidualne. Wykazano, że u dorosłych pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową (multifocal motor neuropathy, MMN) nawroty związane były z obniżeniem się poziomu immunoglobuliny G (IgG) w surowicy [12]. Wśród chorujących na CIDP zidentyfikowano grupę wymagających podawania dawki podtrzymującej sięgającej 3,5 g/kg m.c. na miesiąc przez średnio 10 miesięcy dla uzyskania efektu terapeutycznego. U tych pacjentów stężenie IgG w surowicy używane było jako dodatkowa wskazówka w podejmowaniu decyzji o dawkowaniu leku. Zakres wartości optymalnych IgG wahał się w zakresie od 29–35 g/L, również nawroty występowały przy zróżnicowanym poziomie od 19–26 g/L [13]. Wydaje się, że jedną z możliwych przyczyn konieczności stosowania wyższej niż zalecana standardowo dawki IVIg u naszej pacjentki mógł być jej profil metaboliczny. Mało jest danych dotyczących farmakokinetyki IVIg, jednak wiadomo, że u leczonych tym lekiem z powodu neuropatii zapalnych siła uścisku ręki tydzień po leczeniu koreluje z uzyskanym stężeniem IgG, a farmakokinetyka leku jest stała u poszczególnych pacjentów, choć osiągnięte stężenia IgG i czas półtrwania bardzo różnią się osobniczo [14].

U dzieci z CIDP IVIg są aktualnie najczęściej wybieraną terapią pierwszego rzutu z szybką poprawą po każdoraz-

zowym wlewie, obserwowaną u zdecydowanej większości chorych. Rokowanie w tej grupie pacjentów jest szczególnie dobre, z remisją lub minimalnymi objawami ubytkowymi u 70–100% pacjentów, jednak czas potrzebny do ustąpienia objawów bywa zróżnicowany [1, 2]. W przypadkach o ciężkim przebiegu, jak u naszej pacjentki, konieczna jest wieloletnia politerapia skojarzona, która pozwala na uzyskanie bardzo dobrego stabilnego stanu neurologicznego. U niektórych pacjentów, jak w prezentowanym przypadku, dawki IVIg muszą być wyższe niż standardowe, zaś redukcję dawek należy prowadzić stopniowo zachowując stałe odstępy czasu między kolejnymi wlewami.

PIŚMIENNICTWO

- [1] 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.
- [2] Rossignol E., D'Anjou G., Lapointe N., et al.: Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 88–94.
- [3] 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.
- [4] Kuitwaard K., van Doorn P.A.: Newer therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Drugs* 2009; 69: 987–1001.
- [5] Nobile-Orazio E., Cocito D., Jann S., et al.: Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 729–734.
- [6] van Schaik I.N., Eftimov F., van Doorn P.A. et al.: Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 245–253.
- [7] 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.
- [8] Sładky J.T.: What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin? *Muscle Nerve* 2008; 38: 1638–1643.
- [9] Berger M., Allen J.A.: Optimizing IgG therapy in chronic autoimmune neuropathies: a hypothesis driven approach. *Muscle Nerve* 2015; 51: 315–326.
- [10] RMC Trial Group.: Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 158–164.
- [11] 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.
- [12] Dacci P., Riva N., Scarlato M., et al.: Subcutaneous immunoglobulin therapy for the treatment of multifocal motor neuropathy: a case report. *Neurol Sci* 2010; 31: 829–831.
- [13] Debs R., Reach P., Cret C., et al.: A new treatment regimen with high-dose and fractionated immunoglobulin in a special subgroup of severe and dependent CIDP patients. *Int J Neurosci* 2017; 127: 864–872.
- [14] Fokkink W., Koch B., Ramakers C., et al.: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Immunoglobulin G Maintenance Therapy in Chronic Immune-mediated Neuropathies. *Clin Pharmacol Ther* 2017; doi: 10.1002/cpt.693. [Epub ahead of print].

Adres do korespondencji:

Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, adres e-mail: anna.kostera-pruszczuk@wum.edu.pl