

KRONIČNA DEMIJELINIZIRAJUĆA POLINEUROPATIJA U DJECE – KORELACIJA VARIJABILNOSTI KLINIČKE SLIKE I ELEKTROMIONEUROGRAFSKIH NALAZA

NINA BARIŠIĆ*

Kronična demijelinizirajuća polineuropatija očituje se monofazičnim ili progresivnim tijekom te tijekom praćenim relapsima. Iako patogeneza KDP-a nije razjašnjena, uloga imunološkog sustava je značajna. Kroničnu demijelinizirajuću polineuropatiju obilježuje velika varijabilnost tijeka, odgovora na terapiju te kliničkog ishoda i elektrofizioloških nalaza. Rezistencija na terapiju može biti uzrokovana udruženim oštećenjem aksona tijekom dugog trajanja bolesti. Elektrodijagnostički znakovi izražene demijelinizacije ili oštećenja aksona mogu ostati nepromijenjeni tijekom dugotrajnog praćenja, iako je ishod bolesti u pravilu povoljan. Priказана su djeca s KDP-om i varijabilnom kliničkom slikom i elektrofiziološkim nalazima u tijeku dugotrajnog praćenja.

Deskriptori: POLINEUROPATIJE; GUILLAIN-BARRÉ SINDROM; TIJEK LIJEČENJA

Kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija (KDP) vrlo je rijetka u dječjoj dobi. KDP je kronična, imunološki posredovana neuropatija koja zahvaća periferne motoričke i senzorne živce, a karakterizirana je multifokalnom demijelinizacijom korjenova živaca, intermedijarnih segmenata živaca i živčanih završetaka. Učestalost bolesti u djece je 0,48/100,000, u odraslih ona iznosi 1-2/100,000, češća je u muškoj populaciji.

Patogeneza, još i sad nedovoljno poznata, obuhvaća odgovor humoralnog imunološkog sustava na antigene mijelinske živčane ovojnice, što uzrokuje oštećenje provodljivosti u vlaknima perifernih živaca, blokirajući natrijeve kanale aksona. Najvjerojatnije u imunološkom odgovoru sudjeluju i T stanice i protutijela. Opisano je više tipova serumskih protutijela na

gangliozide koja se mogu otkriti u bolesnika što boluju od KDP-a, protusulfatidna protutijela te protutijela na GD1a, GD1b, SGPG, iako je u većini slučajeva u 20% bolesnika riječ o anti-GM1 protutijelima. Imunološki upalni odgovor dovodi do demijelinizacijskog procesa u području korjenova te ostalih dijelova živaca. Imunogenetske analize upućuju na povećanu učestalost HLADR2 i DR3 lokusa u bolesnika s KDP-om. Značajno je povišena učestalost alela inhibitora proteaze tip M3 u bolesnika s KDP-om, Guillain-Barréovim sindromom i multiplom sklerozom (1). Istraživanja upućuju na povezanost autoimunih bolesti i genetske predispozicije i sklonosti razvoju za navedene bolesti, na primjer u okviru multiple skleroze i juvenilnog reumatoidnog artritisa. Gen SH2D2A (kromosom 1) značajan je u regulaciji patomehanizama autoimunih bolesti i povezan je sa sklonošću razvoja alergijskog encefalomijelitisa i sudjeluje u patogenezi multiple skleroze i juvenilnog reumatoidnog artritisa. Homozigotni genotip GA 13-16 udružen je s multiplom sklerozom i češće se pojavljuje u bolesnika s KDP-om s dugotrajnim tijekom bolesti, povećavajući četverostruko rizik

za razvoj KDP-a. Bolesnici s KDP-om pokazuju značajno nisku razinu Fas inducirane stanične smrti T stanica, rezultirajući tako u nedostatnoj kontroli autoreaktivnih T stanica.

Klinička slika se razvija kroz razdoblje duže od 4 tjedna. Može se očitovati poput Guillain-Barréova sindroma ili može imati brzu progresiju kliničke slike u inicijalnoj fazi poput Guillain-Barréova sindroma. Moguće je da je akutna upalna polineuropatija (Guillain-Barréov sindrom GBS) početna faza razvoja KDP-a. Tijek bolesti praćen je relapsima ili je progresivan. U odraslih dijagnostički kriterij je progresija bolesti u razdoblju duljem od 2 mjeseca, dok je u djece početak više akutan ili subakutan (2, 3). Između Guillain-Barréova sindroma i KDP-a je tzv. subakutna upalna demijelinizirajuća polineuropatija s potpuno razvijenom kliničkom slikom (nadirom) u razdoblju od 4-8 tjedana bez relapsa i s potpunim oporavkom (4). Poremećaji hoda i česti padovi vodeći su klinički znakovi uz simetrično zahvaćanje ekstremiteta, tremor, ataksiju i slabost gornjih ekstremiteta. Najprije se javlja sporo progresivna hipestezija i parestezije, koje

* Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Nina Barišić, dr. med., Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-mail: nina.barisic@zg.t-com.hr

obično započinju u stopalima, ali se šire proksimalnije duž nogu i ruku, zatim se razvija pareza donjih, a potom i gornjih ekstremiteta, a može se razviti i ataksija uz faze relapsa i remisija motoričkog i senzoričkog poremećaja, praćeni protei-norahijom i znakovima stečene demijelinizacije u elektromioneurografskom nalazu. Rijetko je prisutna i neuropatija moždanih živaca, uz otežano gutanje, dvoslike te hipesteziju u inervacijskom području V. moždanog živca (*n. trigemini-*), zatim vestibularna disfunkcija, monoklonska gamapatija, senzorna neuropatija i Isaacsov sindrom. Klinička slika je u djece obično teža nego u odraslih i brže se razvija, ali je ishod i odgovor na terapiju povoljniji. Tetivni refleksi su oslabljeni ili odsutni. Može doći do razvoja demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu. Opisana je udruženost Guillain-Barréova sindroma i akutnog diseminiranog encefalomijelitisa te kasnija evolucija u KDP (5). Tijek može biti monofazičan s kompletnim oporavkom, uz relapse i remisije, te progresivan praćen relapsima bolesti u tijeku interkurentnih infekcija. Varijante KDP-a su čisto senzorne te čiste motorne demijelinizirajuće polineuropatije (6), uz nalaz niskih amplituda mišićnih potencijala te usporenu brzinu provodljivosti i normalnu senzornu brzinu provodljivosti. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, analize cerebrospinalnog likvora koja pokazuje povišeni sadržaj proteina, te elektrofiziološkim ispitivanjem (EMNG). No povišen sadržaj proteina u likvoru ne nalazi se u svih bolesnika s KDP-om. Dijagnoza vjerojatnog KDP-a obuhvaća kliničke znakove plus jedan od triju laboratorijska dijagnostička nalaza (EMNG, biopsiju živca i nalaz likvora) (7). Infekcije prethode razvoju KDP-a u 32% - 53% djece.

Elektromioneurografski nalaz upućuje na asimetrično usporenu brzinu provodljivosti, provodni blok i/ili temporalnu disperziju, produljenu krajnju latenciju (130% u najmanje 2 živca) i produljenu latenciju F vala. Aksonalni oblik KDP-a je rijedak u djece. Elektromiografski nalaz u incijalnoj fazi u pozitivnoj je korelaciji s težinom bolesti. EMNG abnormalnosti mogu perzistirati vrlo dugo, i 3 do 10 godina nakon inicijalnih simptoma, u fazi potpunog kliničkog oporavka.

Konačan dijagnostički korak je biopsija živca, koja pokazuje upalne epineuralne infiltrate limfocita (gama i delta) T, i CD 68 makrofaga, ili pak samo domi-

nirajuću demijelinizaciju multifokalnog tipa i zahvaća korijene, intermedijerne segmente živaca i završetke živčanih vlakana. Biopsija perifernog živca nije nužna i nije uvijek specifična, stoga je značajna samo u atipičnim slučajevima kad bolesnik ne reagira na terapiju. U biopsiji se mjestimice nalaze upalni infiltrati, smanjena količina mijelina, segmentna demijelinizacija i remijelinizacija, lukovičaste tvorbe te makrofagi. Oko epineuralnih krvnih žila mogu se pojaviti infiltrati CD 4 i CD 8 T stanica, no rijetko u djece. Subepineuralni edem često je prisutan s varijabilnim gubitkom aksona ili fascikulusa. Infiltrati CD 4 i CD 8 oko krvnih žila upućuju na značaj limfocita T u patogenezi bolesti, dok su gangliozidi cilj u imunopatogenezi oštećenja mijelina. Za postavljanje dijagnoze KDP-a potrebno je isključiti prisutnost sistemnih bolesti. Pseudodeficijenција arilsulfataze A (ASApd) povećava rizik za razvoj kliničke slike KDP-a. Frekvencija gena za ASApd u srednjoj Europi iznosi 7-15%. Manji broj Schwannovih stanica vjerojatno je zahvaćen odlaganjem sulfatida u okviru ASApd zbog različitih metaboličkih potreba. Primarne nasljedne abnormalnosti mijelinskih ovojnica pogoduju razvoju sekundarnog imunološkog odgovora i kliničke slike KDP-a. Demijelinizacija može zahvatiti i središnji živčani sustav u 8% djece s KDP-om. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti nasljedne i akutne imunološki uvjetovane neuropatije. Multifokalna motorna neuropatija s konduktivnim blokom očituje se asimetričnom multifokalnom motornom slabošću. U terapiji su učinkoviti gamaglobulini i.v., dok liječenje steroidima nije djelotvorno. Elektromioneurografski registrira se multifokalni parcijalni konduktivni blok motornih aksona izvan uobičajenih mjesta kompresije perifernih živaca, dok su brzine provodljivosti u granicama normale. MR kralježnične moždine može pokazivati intratekalna i foraminarna zadebljanja i hipertrofiju spinalnih korjenova u području cervikalne kralježnične moždine, brahijalnog pleksusa te kaude ekvine. Hipertrofija korjenova se može odraziti na latencijama F-valova i amplitudama mišićnih potencijala (8). Zadebljanja su rezultat oštećenja krvno-moždane barijere kao posljedica upalnog procesa. Hipertrofija kasnije rezultira u atrofiji korjenova u jednog od 4-ero bolesnika.

Terapijski pristup obuhvaća kortikosteroide i intravensku primjenu gamaglobulina (IVIG) kao terapiju prvog izbora, te potom plazmaferezu, ciklosporin, azatioprin, metotreksat i interferon. Pulsna terapija metilprednizolonom intravenski može uzrokovati pogoršanje i progresivnu slabost u djece s KDP-om. Liječenje intermitentnom primjenom visokih doza metilprednisolona i.v. jednako je djelotvorno kao i primjena IVIG-a u odraslih bolesnika u indukciji remisije, a nuspojave su rjeđe nego u tijeku primjene peroralne steroidne terapije. Kortikosteroidi rezultiraju poboljšanjem u 71-100% djece. Dugotrajna peroralna terapija može se zamijeniti intermitentnom pulsnom terapijom. Terapija IVIG-om je djelotvorna u 50-88% bolesnika. Kratkotrajna razdoblja liječenja steroidima uz dugotrajnu primjenu imunosupresiva najbolji su izbor u liječenju KDP-a. Plazmafereza može inducirati poboljšanja u trajanju od 8 tjedana. Povremeno je potrebno kombinirati plazmaferezu s imunosupresivima te nakon toga odmah treba primijeniti IVIG. IVIG u okviru svojeg djelovanja uključuje inhibiciju komplementa i kompleksa za napad i inhibiciju aktivacije receptora. Neki bolesnici postaju ovisni o steroidima, posebno u progresivnom tijeku bolesti. Azatioprin je djelotvoran u djece nakon inicijalne indukcije remisije sa steroidima.

Monoklonska antitijela anti CD 20, rituksimab i anti CD 52 (alemtuzumab) zahtijevaju ispitivanja prije rutinske primjene u djece. Interferon može inducirati poboljšanje mišićne snage u djece koja su rezistentna na terapiju. U djece koja boluju od multiple skleroze opisan je razvoj KDP-a uz terapiju interferonom. Potrebna su dodatna istraživanja u svezi s liječenjem KDP-a interferonom u djece (9, 10, 11). Takrolimus i mikofenolat mofetil su također potencijalni oblici terapije u djece s KDP-om (10, 11).

Ishod je uglavnom povoljan te se kompletna remisija može postići u 70-100% djece. Bolesnici s kratkim razdobljem progresije mogu postići kompletnu remisiju za 1-3 mjeseca i pokazuju blaga residualna oštećenja u 25% djece. Djeca s duljim razdobljem progresije imaju teške posljedice u 22% i blage u 78% (2).

Diferencijalna dijagnoza u djece uključuje na prvome mjestu nasljedne senzorne i motorne neuropatije, posebno Charcot-Marie-Tooth tip 1 (CMT1), te nasljedne neuropatije sa sklonošću klje-

nuti na pritisak (Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies-HNPP), koja se manifestira recidivirajućim slabostima gornjih ili donjih ekstremiteta. Poznato je da se u obiteljima sa CMT1 češće javlja i KDP i metakromatska leukodistrofija, Krabbeova bolest i druge demijelinizirajuće bolesti. Infekcije središnjeg živčanog sustava poput neuroborrelioze (Lymeove bolesti), zatim infekcija virusom HIV-a te uremija, hipotireoza i nedostatak vitamina B12, vaskulitis zatim izloženost olovu i teškim metalima može uzrokovati kliničku sliku KDP-a. Kronična senzorna ataktična polineuropatija je poseban fenotip paraproteinemične polineuropatije s protudisijalozilnim IgM protutijelima. Vrlo je rijetka u djece, a javlja se kao senzorni oblik KDP-a. Klinička slika se očituje kroničnom neuropatijom sa značajnom senzornom ataksijom, arefleksijom i očuvanom motornom funkcijom ekstremiteta te disfunkcijom kranijalnih živaca i autonomnom disregulacijom. Motorna, bulbarna i okulomotorna simptomatologija izražena je u gotovo 90% bolesnika s relapsima, odnosno remisijama u kliničkom tijeku bolesti.

PRIKAZ BOLESNIKA

Dječak u dobi od 2 godine razvija progresivnu generaliziranu mišićnu slabost uz arefleksiju nakon virusne infekcije. EMG pokazuje tešku neurogenu leziju s miopatskim uzrokom u proksimalnoj muskulaturi. Povišene vrijednosti anti GM1 i anti GD 1 registrirane su u dobi od 6 godina. Biopsija mišića upućuje na neurogenu atrofiju. Biopsija živca upućuje na demijelinizaciju s lukovičastim tvorbama uz perivaskularne upalne infiltrate CD 3 + limfocita T. Vrijednost kreatin-kinaze iznosio je 97-127 (U/L). Na MR-u mozga registrirani su hiperintenziteti u bijeloj tvari. Dječak razvija atrofiju malih mišića šake, a u satusu jasan peronealni hod, pozitivan Gowersov znak i oštećenje šestog moždanog živca (*n. abducens*). Brzine EMG-a izrazito su usporene 7,9-11,4 m/s, uz niske amplitude (0,2 -1 mV), u likvoru je izražena blaga proteinorahija 0,40 g/L. Vidni evocirani potencijali pokazuju produljene latencije, metabolička obrada bila je normalnog nalaza, kao i vrijednosti arilsulfataze i galaktocerebrozidaze. Molekularno genetska analiza metodom genskog sekvenciranja upućuje na polimorfizam u mitohondrijskom genomu u sek-

venci T13933A ND5 gena. Protonski MR upućuje na smanjene vrijednosti N-acetil aspartata u kori i povišene vrijednosti laktata. Molekularna genetika na nasljednu polineuropatiju (Charcot-Marie-Tooth tip 1 A) bila je negativna. U dobi od 15 godina EMG i dalje upućuje na tešku neurogenu leziju i nemogućnost evociranja M potencijala te produljenu distalnu latenciju.

Uz terapiju s metilprednisolonom i imunoglobulinima dolazi do značajnog kliničkog poboljšanja.

Bolesnik 2

Trogodišnji dječak razvija progresivnu mišićnu slabost u trajanju od 6 mjeseci sa spontanom regresijom. Na pregledu peronealni hod, arefleksija i hipotonija. EMNG upućuje na usporenje brzine provodljivosti (7-13 m/s) i odsutne neuralne potencijale te konduktivni blok od 75% uz znakove demijelinizacije, u likvoru povišeni sadržaj proteina (1,16 g/L). MR mozga i kralježnične moždine pokazali su normalan nalaz, razina fitanske kiseline normalna, registriran je povišeni titar anti-GM1 protutijela. Budući da su u nekih članova obitelji nađene niske vrijednosti brzina provodljivosti učinjena je DNA analiza na CMT1A i HNPP. U tijeku akutnih respiratornih infekcija dolazi do pogoršanja. U dobi od 5 godina liječen je fluokortolonom i azatioprinom. Sa 6 godina postao je tetraplegičan u infektu u tijeku relapse, liječen plazmaferozom i potom ciklosporinom, poslije toga bez relapsa. U statusu u dobi od 15 godina obostrana pareza peronealnih mišića. U tijeku praćenja uslijedilo je poboljšanje brzine provodljivosti na 25 m/s, s polifazičnim M potencijalima, produljenom krajnjom latencijom, no neuralni potencijali i F val nisu se mogli izazvati.

Bolesnik 3

Djevojčica u dobi od 8 godina 2 tjedna nakon infekcije bolovi u mišićima donjih ekstremiteta, u tijeku 24 sata ne može samostalno hodati, potom nakon primjene gamaglobulina i.v. hoda samostalno uz mlohavu parezu lijeve noge, prvi EMG normalnog nalaza. Cerebrospinalni likvor je pokazao citološki i biokemijski normalan nalaz, kontrolni EMNG pokazuje smanjenje amplitude M potencijala lijevog n. peroneusa, uz produljenu krajnju latenciju. Biopsija živca pokazuje lukovičaste tvorbe i demijelinizaciju. Dolazi do razvoja atrofije lijeve potkoljenice

uz hiperrefleksiju. Kontrolni EMNG nakon 5 godina pokazuje normalan nalaz amplitude M potencijala i produljenu krajnju latenciju. Klinički izražena pareza po tipu oštećenje n. peroneusa lijevo.

Bolesnik 4

Dječak u dobi od 2,5 godine, u tijeku 24 sata dolazi do progresivnog pogoršanja hoda i razvoja tetraplegije. Uslijedi kardiorespiratorni arrest, reanimiran, intubiran, provedena strojna ventilacija u trajanju od 1 mjeseca. U cerebrospinalnom likvoru povišena vrijednost proteina (1,17g/L), te povišen titar anti GM1 anti-tijela. Liječen primjenom i.v. gamaglobulina, tijekom bolesti stacionaran, nakon 4 godine praćenja prisutan jasan peronealni hod, ekskavirana stopala i hipotrofija mišića te živahni refleksi. U tijeku infekcija pojavljuju se blagi relapsi, odnosno pogoršanja, dječak postaje ovisan o steroidnoj terapiji. U elektromioneurografiji vrlo nizak M potencijal 0,1 mV, brzina 28,3 m/s, produljena krajnja latencija, odsutni F val, na kontroli perzistira nizak M potencijal od 0,1mV, odsutni neuralni potencijali i usporena brzina motorne provodljivosti te produljena krajnja latencija.

Konduktivni blok i temporalna disperzija predložen je kao vrlo pouzdan i osjetljiv znak za KDP. U bolesnika 1, osim demijelinizacije, prisutni su znakovi teške lezije aksona i potpune nemogućnosti evociranja potencijala tijekom 9-godišnjeg praćenja. Degeneracija aksona prisutna je često na obdukciji u bolesnika s KDP-om. Nađeni su infiltrati limfocita T oko epineuralnih krvnih žila, koji upućuju na značajnu ulogu celularne imunosti u patogenezi KDP-a. Makrofagi sudjeluju u uklanjanju mijelina s aksona. Postoji pozitivna korelacija između težine elektrofizioloških abnormalnosti i neuroloških poremećaja u incijalnoj fazi bolesti. Klinički ishod i odgovor na liječenje je izvrstan u djece s KDP-om, iako elektrodiagnostički parametri demijelinizacije ili aksonalnog oštećenja ostaju nepromijenjeni (12, 13, 14).

U bolesnika 1 udruženi su znaci zahvaćanja središnjeg i perifernog živčanog sustava. Opisana je inicijalna udruženost KDP-a sa spinalnim simptomima i intramedularnim oštećenjima, a kasnije dolazi do razvoja oštećenja u mozgu. Anti GM1 antitijela nalaze se i u drugim bolestima, kao npr. u amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi.

LITERATURA

1. De Angelis MV, Nottun F, Caporale CM, Pace M, Uncini A. Polymorphism of CD 1 genes in chronic dysimmune neuropathies. *J Neuroimmunol* 2007;186:161-3.
2. Rabie M, Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:209-18.
3. Sander HW, Latov N. Research criteria for defining patients with CIDP. *Neurology* 2003;60 (8 Suppl 3):S8-15.
4. Oh SJ, Kurokawa K, de Almeida DF, Ryan HF Jr, Claussen GC. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2003;61:1507-12.
5. Bernard G, Riou E, Rosenblatt B, Dilege ME, Poulin C. Simultaneous Guillain-Barre syndrome and acute disseminated encephalomyelitis in the pediatric population. *J Chil Neurol* 2008;23:752-7.
6. Sinno DD, Darras BT, Yamout BI, Rebeiz JG, Mikati MA. Moor variant of chronic demyelinating polyneuropathy in a child. *Pediatr Neurol* 2008;38:426-9.
7. Nevo Y, Topaloglu H. 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria). *Neuromuscul Disord* 2002;12:195-200.
8. Tazawa K, Matsuda M, Yoshida T et al. Spinal nerve root hypertrophy on MR: clinical significance in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Inter Med* 2008;47:2019-24.
9. Rossignol E, D'Anjou G, Lapointe N. Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. *Pediatr Neurol* 2007;36:88-94.
10. Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscul Disord* 2006;16:293-303.
11. Dalakas S. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004;102.
12. Barišić N, Regis S, Pažanin L. Long-term follow-up of children with chronic relapsing polyneuropathy. *Pediatric Neurol* 2002;26:293-7.
13. Barišić N, Horvath R, Grković L, Mihelčić D, Luetić T. Progressive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a child with central nervous system involvement and myopathy. *Coll Antropol* 2006;30:945-9.
14. Barišić N. Kronična demijelinizirajuća polineuropatija. U: Barišić N i sur. *Pedijatrijska neurologija* 2009.

Summary

CHRONIC DEMYELINATING POLYNEUROPATHY: VARIABILITY OF CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL COURSE AND TREATMENT OUTCOME

N. Barišić

Chronic demyelinating polyneuropathy (CIDP) manifests with a monophasic, relapsing or progressive course. The pathogenesis of CIDP is still unknown, but involvement of the immune system has been firmly established. Childhood CIDP is characterized by large variability in clinical course, response to treatment, and clinical and electrophysiological outcome. Resistance to the treatment might be induced by the axonal involvement during the long course of the illness. Electrodiagnostic parameters of pronounced demyelination or axonal damage might remain unchanged during long-term follow-up although the clinical outcome is usually favourable. CIDP in children with a variable clinical course and electrophysiological findings during long-term follow up are presented and discussed.

Descriptors: POLYNEUROPATHIES; GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME; TREATMENT OUTCOME

Primljeno/Received: 8. 9. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 24. 9. 2009.