

Ines Žabkar<sup>1</sup>

## Napredujoča šibkost neznanega izvora

V nevrološko ambulanto pride 52-letna socialna delavka s šibkostjo v nogah, ki se stopnjuje že dva meseca, zadnje tri tedne pa jo spremlja še šibkost v rokah. Pravi, da se hitro utruji in večino časa presedi, odkar so se ji pojavile težave s prsti na rokah in mravljinčenje, pa težje opravlja vsakodnevne opravke. Prej je bila gospa redno aktivna, veliko je hodila v gore. V preteklosti nevroloških težav ni imela, tudi družinska anamneza je brez posebnosti. Gospa ne kadi in ne pije alkohola. Od zdravil jemlje pantoprazol (Nolpazo®) za kronični gastritis in občasno tripsijev klorid (Spasmex®). Ob pregledu ima normalno telesno temperaturo (36,8 °C), frekvenca utripa srca je 85/min, krvni tlak 112/80 mmHg.

Ob nevrološkem pregledu pregled možganskih živcev ne pokaže posebnosti. Mišična moč vseh udov je proksimalno in distalno oslABLJENA. Refleksi so na obeh zgornjih udih šibki, a izvajljivi, na spodnjih udih pa jih ne izvabimo. Navaja senzibilitetni izpad na stopalih in na rokah v obliki rokavic.

Lumbalna punkcija je v likvorski tekočini pokazala zvišano koncentracijo beljakovin (1,64 g/l) brez povečanega števila levkocitov (albuminsko-citološka disociacija). Laboratorijska slika krvi in elektrolitov je normalna, vrednosti C-reaktivne beljakovine (angl. C-reactive protein, CRP) niso povišane. Prav tako so negativni mikrobiološki izvidi krvi, likvorja in blata. Odločite se za meritve prevajanja po živcih, ki pokažejo proksimalno in distalno upočasnitev s prevodnimi bloki in desinhronizacijo ter izgubo valov F na spodnjih udih. Odzivi senzoričnih akcijskih potencialov so nizki ali odsotni.

Ker dela v domu starejših občanov, se vsako leto cepi proti gripi, nazadnje je cepivo prejela pred pol leta. Zanima jo, če so njene težave morda povezane s preteklimi cepljenji in če se sme cepiti proti koronavirusu hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2).

### Vprašanja

1. Kakšna je vaša delovna diagnoza in zakaj?
2. Kateri znaki in anamnestični podatki so v skladu z vašo delovno diagnozo? Kateri niso?
3. Katere so možne diferencialne diagnoze?
4. Kako bi postavili diagnozo bolezni?
5. Bi lahko cepljenje proti gripi sprožilo nastanek težav in ali je cepljenje v prihodnje priporočeno?
6. Kako bi se lotili zdravljenja?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

<sup>1</sup> Ines Žabkar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; izabkar@gmail.com

## Odgovori

1. Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (angl. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) je imunsko pogojena polinevropatija, ki jo zaznamuje simetrična šibkost proksimalnih in distalnih mišic udov, ki traja več kot dva meseca. Mehanizem nastanka vključuje avtoimunski odziv na periferni živčni mielin, ki se kaže kot segmentna demielinizacija z remielinizacijo in je lahko povezan z okužbo (10–30 %), s cepljenjem, operacijo, poškodbo ali nosečnostjo. Začetek je običajno distalen, kasneje pa se simptomi in znaki močneje izrazijo proksimalno. Prizadetost je pretežno motorična, vendar so pri večini prisotni tudi senzorični simptomi in znaki, pri 97 % bolnikov so na prizadetih udih miotatični refleksi oslavljeni, pri 70 % pa popolnoma odsotni. Začetek nastopi običajno v starosti 30–60 let, lahko pa tudi že v otroštvu. V 18 % se začne akutno, v 12 % subakutno (v 4–8 tednih), sicer pa značilno progresivno v dveh mesecih (1, 2). Poteka lahko kronično monofazično (15 %), kronično z zagoni (34 %, tipično za pojav v najstniških letih), stopničasto napredujoče (34 %) ali počasi napredujoče (15 %), kar kaže anamneza naše gospe. Atipične CIDP so lahko pretežno distalne (angl. *distal acquired demyelinating symmetric*, DADS), asimetrične (angl. *multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy*, MADSAM), fokalne, čiste motorične ali čiste senzorične. CIDP je torej heterogena bolezen, ki je diagnostično zahtevna, zapleti pa se pojavljajo tudi pri zdravljenju (1–4).
2. V skladu z našo diagnozo je trajanje šibkosti deset tednov, klinična slika pa se je začela distalno – bolnica kot začetek navaja težave s prsti. Pri njej je prisoten značilen kronično napredujoč potek, zmanjšanje refleksnega odziva na vseh udih in motnje senzibilitete v obliki nogavic in rokavic. Elektrofiziologija nam pokaže znake demielinizacije, v preiskavi likvorske tekočine pa najdemo albuminsko-citološko disociacijo. V zelo redkih primerih se izvaja še biopsija suralnega živca, ki velja za zelo invazivno diagnostično metodo z nizko občutljivostjo.  
Značilna je tudi utrudljivost, nekateri viri navajajo tudi splošno utrujenost (1, 5). Pri naši bolnici je tako kot pri večini CIDP težko določiti vzrok za nastanek težav. Mehanizem vključuje imunski odziv in aktivacijo samoreaktivnih T celic, citokinsko nevihto in prekomerno izražanje molekul poglavitnih kompleksov tkivne skladnosti (angl. *major histocompatibility complex II*, MHC II), kar lahko povzroči napad na mielin in demielinizacijo živcev (4). Bolnica nima znakov okužbe, lahko bi sicer šlo za latenten potek, zato je verjetnost povezave težje oceniti, ne moremo pa je popolnoma izključiti kot vzrok nastanka. Gre za precej tipičen primer CIDP, saj je prizadeto periferno živčevje, ki oživčuje tako proksimalne kot distalne mišice okončin, prisotne so distalne parestezije in utrudljivost; možganski, frenični živci in živci za interkostalne mišice pa niso prizadeti.
3. CIDP je klinično podobna akutni vnetni demielinizacijski polinevropatiji (angl. *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*, AIDP), sindromu Guillain-Barré, le da je ta časovno opredeljena kot do štiri tedne trajajoča polinevropatija, pri CIDP pa je kliničen potek počasi napredujoč ali kroničen z zagoni preko več tednov ali mesecev. Pri diferencialnih diagnozah moramo najprej pomisliti na dedno nevropatijo (npr. Charlot-Marie-Tooth sindrom, ki ga lahko izključimo z družinsko anamnezo in blokom prevajanja na elektrofiziologiji), nevropatijo, povezano s paraproteini in limfomi, večžariščno motorično nevropatijo z blokom prevajanja ali nevropatijo, povezano s HIV.

Izključiti moramo tudi sistemske bolezni, kot so sladkorna bolezen, alkoholizem in podhranjenost, ki vplivajo na periferno živčevje, ter okužbo z *Borrelia burgdorferi* (gospa je pogosto hodila v gore, bolezen pa moramo nujno prepoznati, saj jo lahko zdravimo z antibiotiki). Izključitveni kriteriji so še morebitna izpostavljenost strupom in možni neželeni učinki zdravil (1, 2, 5).

4. Diagnozo tipične CIDP lahko po evropskih smernicah postavimo s klinično sliko kronično napredujoče šibkosti, ki traja več kot dva meseca, senzorično okvaro in odsotnostjo refleksov na vseh udih ter izpolnjenimi elektrodiagnostičnimi kriteriji, ki kažejo na demielinizacijo. Ti zajemajo < 70 % hitrosti prevajanja motoričnih živcev v primerjavi z normalno, bloke prevajanja, podaljšanje distalne motorične latence za > 50 %, podaljšanje latence vala F za > 30 % ali odsotnost vala F in časovno desinhronizacijo (za > 30 % podaljšano trajanje motoričnega odziva). Trenutno sicer v praksi izpolnjuje formalne elektrodiagnostične kriterije manj kot dve tretjini odraslih z diagnozo CIDP, diagnostična občutljivost pa naj bi segala v razponu 40–70 % (5, 6).
5. Vsakoletno cepivo proti gripi je trivalentno inaktivirano virusno cepivo, sestavljeno iz dveh sevov virusa influence A in enega seva virusa influence B. Cepljenje je priporočeno vsem v splošni populaciji, sploh pa osebam z največjim tveganjem za zaplete gripe, zaposlenim v zdravstvu in domovih starejših občanov. Čeprav se neželenim učinkom cepljenja ni mogoče popolnoma izogniti, se nevarni neželeni učinki pojavijo izjemno redko, pri vsakem cepivu mora biti korist preprečevanja večja od tveganja za pojav resnega neželenega učinka. Izjemno redko (1 : 1.000.000) lahko oseba po cepljenju z inaktiviranim virusnim cepivom razvije avtoimunski odziv v obliki demielinizacijske nevropatije, vendar je opisanih kliničnih primerov izredno malo (7). Cepljenje proti gripi naj bi celo nekoliko znižalo verjetnost razvoja avtoimunskih polinevropatij (8). Začetek težav nastopi običajno že nekaj dni oz. v dveh tednih po cepljenju in je bolj značilno za AIDP, medtem ko so se pri naši bolnici simptomi pojavili po treh mesecih. Težko bi torej vzročno-posledično povezali cepljenje z našim primerom bolnice. Cepljenje pri bolnikih z avtoimunsko sproženimi polinevropatijami ni kontraindicirano, vključno s cepivom proti SARS-CoV-2, primera z opisanim nastankom ali poslabšanjem CIDP po teh cepivih pa še niso zabeležili. Vseeno je treba omeniti, da trenutno vpliv mRNA-cepiv na kronične demielinizacijske polinevropatije še ni bil raziskan na dovolj širokem vzorcu. Po drugi strani lahko okužba s SARS-CoV-2 močno poslabša CIDP, zato predstavlja bistveno večje tveganje (7–10).
6. Zdravljenje CIDP se najprej izvaja z iv. ali po. kortikosteroidi (KS), iv. imunoglobulini (IVIg) in plazmaferezo. Čeprav so KS metoda zdravljenja prvega izbora, je objavljenih raziskav z uporabo IVIg, ki potrjujejo učinkovitost in navajajo manj neželenih učinkov, več, zato jih nekateri predpisujejo kot prvo izbiro. Randomiziranih dvojno slepih raziskav s KS je manj, vendar se v klinični praksi predpisujejo pogosteje zaradi manjših stroškov. Uvaja se tudi zdravljenje s subkutanimi imunoglobulini (angl. *subcutaneous immunoglobulins*, SCIG), ki bo zaradi možnosti zdravljenja na domu olajšala dostopnost zdravljenja. V uporabi so tudi imunosupresivi (azatioprin, ciklosporin, ciklofosfamid in redkeje metotreksat). CIDP torej štejemo med ozdravljive polinevropatije, saj obstajajo številne možnosti zdravljenja, vseeno pa kljub subjektivno zaznanemu izboljšanju počutja bolnikov pogosto ni zaznanih bistvenih izboljšanj v testih prevodnosti.

Pri približno tretjini bolnikov pride do izboljšanj, pri tretjini bolezen miruje, pri tretjini pa se stanje poslabša. Ni povsem znano, če do takšnega izida zdravljenja pride zaradi težav pri postavitvi diagnoze ali nezadostne učinkovitosti samega zdravljenja (3, 11, 12). Pri naši bolnici bi za zdravljenje izbraliIVIg, kortikosteroide ali plazmaferezo, redno pa bi izvajali teste prevodnosti živcev in evalvacijo za spremljanje poteka bolezni. Dobri napovedni dejavniki pri naši bolnici so subakutni začetek in simetrična prizadetost. Prognoza je glede na ostale polinevropatije dobra, in sicer pet let po začetku zdravljenja običajno pri 26 % nastopi popolna remisija, ki traja več kot dve leti, 87 % bolnikov pa ostane pokretnih (13).

---

## LITERATURA

1. Köller H, Kieseier BC, Jander S, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med.* 2005; 352 (13): 1343–55.
2. Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2006; 16 (5): 293–303.
3. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology.* 2015; 85 (6): 498–504.
4. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med.* 1999; 341 (27): 2068–74.
5. Magda P, Latov N, Brannagan TH 3rd, et al. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2003; 60 (12): 1755–9.
6. Molenaar D, Vermeulen M, de Haan R. Comparison of electrodiagnostic criteria for demyelination in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neurol.* 2002; 249 (4): 400–3.
7. Principi N, Esposito S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. *Vaccine.* 2019; 37 (37): 5544–50.
8. Hawken S, Kwong JC, Deeks SL, et al. Simulation study of the effect of influenza and influenza vaccination on risk of acquiring Guillain-Barré syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (2): 224–31.
9. Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, et al. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *J Peripher Nerv Syst.* 2009; 14 (4): 310–5.
10. Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf W, et al. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020; 418: 117106.
11. Hughes RA, Donofrio P, Brill V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography-purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (2): 136–44.
12. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11 (6): 493–502.
13. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77 (1): 66–70.