

## Zapalne poliradikuloneuropatie demielinizacyjne

### *Inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies*

MAŁGORZATA WISZNIEWSKA

Z Oddziału Neurologii WSZ w Pile

**STRESZCZENIE.** Zapalna demielinizacyjna polineuropatia, a zwłaszcza jej postać ostra (zespół Guillain-Barre) jest często przyczyną wiotkich niedowładów. Jest to schorzenie immunologiczne, często o nieustalonej etiologii. W ciężkich postaciach dobre efekty terapeutyczne przynosi plazmafereza lub dożylnie podawanie immunoglobulin ludzkich. Bardzo ważne jest monitorowanie wydolności oddechowej i układu krążenia oraz leczenie objawowe. W uzasadnionych przypadkach stosuje się immunosupresję.

**SUMMARY.** Inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, especially its acute form (Guillain-Barré syndrome) is a frequent cause of flaccid paresis. It is an immunological disease and its aetiology is often unknown. In severe forms good therapeutic effects are obtained with plasmapheresis or intravenous administration of human immunoglobulins. Very important is monitoring of respiratory efficacy and circulatory functions, as well as symptomatic treatment. Immunosuppression is applied in justified cases.

---

**Słowa kluczowe:** zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna / diagnostyka / leczenie

**Key words:** inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / diagnosis / treatment

---

Zapalna, demielinizacyjna poliradikuloneuropatia (ZDP) jest rozpowszechnionym schorzeniem, często o nieustalonej do końca etiologii, które występuje we wszystkich częściach świata. Istotą schorzenia jest stan zapalny toczący się głównie w obrębie korzeni i nerwów obwodowych na podłożu immunologicznym, stąd zaliczane jest ono do grupy chorób immunologicznych [1, 2, 13].

### OBRAZ KLINICZNY

Wyróżnia się następujące postacie idiopatycznej ZDP:

1. ostrą, która jest właściwym zespołem Guillain-Barre (G-B),
  2. podostrą,
  3. przewlekłą.
- 

W postaci ostrej największa progresja objawów pojawia się w ciągu kilku dni do 4 tygodni od momentu wystąpienia. Może być jednofazowa lub nawrotowa [1, 9, 14]. W postaci podostrej największe nasilenie zaburzeń występuje w okresie 4-12 tygodni od początku choroby [1, 12]. W postaci przewlekłej faza pogorszenia utrzymuje się co najmniej 2 miesiące i może trwać latami [1].

Rozpoznanie ostrej zapalnej demielinizacyjnej poliradikuloneuropatii (OZDP), czyli zespołu G-B opiera się na kryteriach klinicznych, laboratoryjnych, elektromiograficznych, a czasem patomorfologicznych, które zostały opracowane i podane w specjalnym komunikacie przez *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* [2].

Według tych kryteriów główną cechą kliniczną charakterystyczną dla G-B jest

postępujące osłabienie siły mięśniowej w co najmniej dwu kończynach, któremu może towarzyszyć ataksja. Niedowłady, oprócz kończyn, mogą obejmować, zazwyczaj w dalszej kolejności, mięśnie tułowia, podniebienia i gardła, twarzy (w ok. 50% przypadków) oraz gałkoruchowe (ok. 10% przypadków). Drugim istotnym objawem jest hipo- lub arefleksja. Cechy wielce prawdopodobne dla G-B, to: względna symetria objawów (rzadko absolutna), różnie nasilone zaburzenia czucia, zajęcie nerwów czaszkowych, zapoczątkowanie procesu zdrowienia zwykle w 2-4 tygodniu, obecność zaburzeń układu autonomicznego. Ze zmian laboratoryjnych najbardziej typową cechą zespołu jest podwyższone białko w płynie mózgowo-rdzeniowym (pł. m-r), co zwykle pojawia się w pierwszym tygodniu choroby, po 48 godzinach od wystąpienia objawów. Poziom białka zwykle narasta w kolejnych badaniach ze szczytem w 4-6 tygodniu choroby, a następnie ulega normalizacji. Liczba komórek w pł. m-r zazwyczaj nie przekracza 10 w  $1\text{ mm}^3$ . Są to jednojądrzaste komórki z przewagą limfocytów T. W 20% przypadków poziom białka w pł. m-r jest prawidłowy, a cytoza przekracza 10 komórek w  $1\text{ mm}^3$  [1, 2]. Link obserwował w pł. m-r oligoklonalne prążki klasy IgG przypominające te, jakie widzi się w stwardnieniu rozsianym. Identyczne prążki obecne były także w surowicy krwi, co świadczy, że immunoglobuliny przedostały się do pł. m-r z krwi [wg 1].

Mocno potwierdza rozpoznanie G-B zwolnienie przewodnictwa nerwowego, co występuje u 80% pacjentów [1, 2, 10, 18]. Szybkość przewodzenia w nerwach zmniejsza się średnio o ok. 60% [1, 10]. Ponieważ nie wszystkie nerwy są w jednakowy sposób zajęte, dlatego w poszczególnych nerwach i w różnych miejscach badania uzyskuje się różnorodne wartości przewodnictwa nerwowego – od prawidłowych do całkowitego bloku. Czasami obserwuje się tylko wydłużoną latencję końcową lub nieprawidłowe potencjały wywołane [1, 10, 18].

Następujące objawy poddają w wątpliwość rozpoznanie G-B: niedawne zatrucie związkami toksycznymi, zaburzony metabolizm porfiryn, neuropatie asymetryczne, wybitne osłabienie kończyn górnych, a zwłaszcza opadająca ręka, słabo wyrażone objawy czuciowe [1, 2].

Obraz kliniczny typowej postaci OZDP nie budzi większych wątpliwości. U 80% pacjentów obserwuje się zadowalający powrót do zdrowia w ciągu 4 do 6 miesięcy od początku zachorowania. Ok. 5% pacjentów pozostaje jednak trwałymi inwalidami [1, 14]. W badaniach Eberla i wsp. pacjenci z trwałymi ubytkami neurologicznymi z powodu OZDP częściej mieli w pierwszym tygodniu choroby prawidłowy poziom białka w pł. m-r. w porównaniu do tych, którzy wyzdrowieli całkowicie [wg 1]. Najczęściej niedowłady obejmują najpierw odsiebne odcinki kończyn dolnych, ale mogą też rozpoczynać się i być dominujące w mięśniach obręczy barkowej. Jednak zaburzenia czucia zarówno w pierwszym jak i drugim przypadku dotyczą dystalnych obszarów kończyn [1, 2]. Następstwem zajęcia mięśni oddechowych może być niewydolność oddechowa wymagająca zaintubowania pacjenta (10-20%) [14]. 10% pacjentów ma ciężkie nietrzymanie moczu, zazwyczaj przemijające [1]. Czasem głównym objawem początkowym jest ataksja, co bardzo utrudnia postawienie prawidłowego rozpoznania [1, 2].

Oryginalnym wariantem OZDP jest zespół *Miller-Fishera*, w którym występuje oftalmoplegia, ataksja i arefleksja. Objawy zazwyczaj rozwijają się gwałtownie i w ciągu tygodni dochodzi do prawie całkowitego wyzdrowienia. Zmiany w EMG i w pł. m-r są typowe dla G-B [1, 2, 17, 19]. Pessin i wsp. obserwowali u pacjenta z ciężkim zespołem Fishera, oprócz typowych zmian polineuropatycznych, także lakunę w galce błędej w badaniu NMR i czynność wolną w EEG [17].

Czasami OZDP manifestuje się izolowanymi objawami czuciowymi, które zwykle obejmują dystalne odcinki kończyn, rzadziej zło-

kalizowane są wokół ust. Często obiektywne osłabienie czucia jest znacznie mniejsze niż odczucie subiektywne. Najbardziej zaburzone jest czucie wibracji i lekkiego dotyku [1, 2].

OZDP może przebiegać pod postacią *zapalenia wielonerwowego nerwów czaszkowych*, które obejmuje wiele nerwów czaszkowych za wyjątkiem węchowego i wzrokowego [1, 18].

Rzadką formą choroby są izolowane *zaburzenia układu autonomicznego*, gdzie obraz kliniczny może być niezwykle różnorodny z powodu zarówno nadczynności jak i niedoczynności układu współczulnego, przywspółczulnego lub obu jednocześnie. Częstymi objawami są: częstoskurcz, nadciśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna, nadmierna potliwość, obrzęki stóp i wokół oczu. U pacjentów z nadciśnieniem często podwyższony jest poziom kwasu wanilinomigdałowego oraz katecholamin w moczu, a w surowicy krwi notuje się wybitny wzrost reniny. Dlatego w leczeniu stosuje się Propranolol, który hamuje syntezę reniny. Stapleton i wsp. podają, że korzystnym jest kojarzenie Propranololu z inhibitorami alfa adrenergicznymi [wg 1]. W przypadku wzmózonej aktywności układu przywspółczulnego na czoło objawów wysuwa się: zaczerwienienie twarzy, bradykardia, zaciskanie w klatce piersiowej, bóle brzucha, uogólnione osłabienie [1, 18]. W trzech przypadkach G-B opisano moczówkę prostą [wg 1].

Innymi rzadszymi postaciami zespołu G-B są: (1) *zespół niedowładu gardłowo-szyjno-barkowego* przypominający zapalenie wielonerwowe błonicze lub zatrucie jadem kiełbasianym, (2) *izolowany niedowład wiotki kończyn dolnych* przypominający uszkodzenie rdzenia kręgowego, (3) *ciężki zespół izolowanego opadania powiek* bez porażenia mięśni gałkoruchowych [19].

## EPIDEMIOLOGIA

Zachorowalność na OZDP waha się od 0,6 do 1,9 na 100 tys. populacji na rok (średnio 1,0–1,5) [1, 9]. Chorują dzieci i do-

rośli z niewielką przewagą zachorowań u młodych dorosłych oraz osób od piątej do ósmej dekady życia. Zachorowania częściej zdarzają się latem i wśród mężczyzn. U pacjentów z postacią nawrotową OZDP oraz postacią przewlekłą częściej występują niektóre antygeny zgodności tkankowej: A1, B8, DRw3, co przemawia za predyspozycją genetyczną do tych schorzeń [1, 12]. Natomiast OZDP zwykle jest schorzeniem sporadycznym, chociaż opisywane są zachorowania o charakterze endemii (np. w 1976 r. w El-Sult w Jordanie 16 przypadków OZDP pojawiło się w ciągu jednego miesiąca w 8 do 24 dni po ostrej biegunce, która wystąpiła u 5 tys. osób [wg 1]).

## PATOGENEZA

Często OZDP poprzedzona jest różnymi ostrymi schorzeniami, wśród których najczęstszymi są zakażenia wirusowe obecne u 2/3 pacjentów [1]. Zwykle jest to grypopodobna infekcja z temperaturą, rzadziej biegunki czy nawracające bóle pleców i krzyża. Okres pomiędzy prodromalnym zakażeniem a objawami neurologicznymi jest różny; przeważnie 1–3 tygodnie, ale może dochodzić do 7 tygodni [1]. W surowicy krwi niektórych chorych obecne są immunoglobuliny IgM przeciw cytomegalowirusowi, co jest bezpośrednim dowodem na niedawno przebyte zakażenie tym wirusem. Wg Arnason najczęstszymi infekcjami poprzedzającymi OZDP są infekcje wywołane wirusami z grupy *Herpes*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Varicella Zoster*. Wysoce prawdopodobny związek z OZDP mają odra, zapalenie wątroby, półpasiec [1]. Czasem, G-B może być pierwszą manifestacją zakażenia wirusem HIV (Gross i Mindel, którzy opisali taką pacjentkę, obserwowali oprócz typowych objawów polineuropatycznych także obrzęk tarcz nerwów wzrokowych) [7]. Wirus może bezpośrednio uszkadzać nerwy obwodowe, albo w sposób pośredni poprzez podobieństwo antygenowe z osłonką mielinową wyzwała

krzyżową odpowiedź immunologiczną przeciwko osłonie mielinowej nerwów obwodowych [1, 9].

Innymi infekcjami poprzedzającymi OZDP są zakażenia bakteryjne [1, 8]. Ostatnio zwraca się uwagę na zakażenie gram ujemną pałeczką *Campylobacter jejuni* (Cj) wrażliwą na erytromycynę i powodującą zapalenie jelit, które często poprzedza G-B [8]. U tych pacjentów można znaleźć specyficzne przeciwciała przeciw Cj w klasach IgM, A, G w surowicy krwi, stolcu i pł. m-r. Wykazano, że antygeny Cj zblizone są do P2 proteiny w osłonce mielinowej nerwów obwodowych i dlatego po zakażeniu Cj może dojść do immunologicznej reakcji krzyżowej z osłonką mielinową nerwów obwodowych [8].

U 5–10% pacjentów z OZDP zachorowanie poprzedza zabieg chirurgiczny [1]. Wg Arnason przypadki te są szczególnie ciężkie [1]. Niektóre przypadki OZDP związane są z chorobą nowotworową, a zwłaszcza z chłoniakami. Jest to o tyle ciekawe, że w chłoniakach stwierdza się anergię [1]. Czasem OZDP rozwija się po szczepieniu, najczęściej przeciw wściekliźnie, a w drugiej kolejności przeciwko grypie [1]. W ok. 30% nie udaje się ustalić żadnej poprzedzającej przyczyny choroby [1].

## PATOMORFOLOGIA

W obrazie patomorfologicznym OZDP dominują nacieki zapalne, głównie komórek jednojądrzastych oraz odcinkowa demielinizacja w nerwach obwodowych [1, 6, 9, 12, 20]. W naciekach widoczne są limfocyty i makrofagi, które przede wszystkim skupiają się w pobliżu naczyń żylnych [1]. W ciężkich postaciach choroby dochodzi również do zwyrodnienia aksonalnego, które może doprowadzić do wtórnych zmian atroficznych we włóknach mięśniowych [6, 20]. U tych chorych obecne są w surowicy krwi przeciwciała przeciw gangliozydowi osłonki mielinowej GM1, które są szczególnie podwyższone u pacjentów niepomyślnie rokujących [3]. Jednojądrzaste nacieki zapalne

w nerwach obwodowych mogą utrzymywać się przez wiele lat nawet po wyzdrowieniu [1]. W uszkodzeniu przedłużającym się dochodzi do remielinizacji. W wyniku naprzemiennej demielinizacji i remielinizacji powstają zmiany typu *onion bulb*. Komórki rogów przednich rdzenia i jąder ruchowych nerwów czaszkowych wykazują różny stopień obrzmienia i chromatolizy. Dokładny mechanizm mielinolizy nie został do końca poznany. Norton i wsp. donoszą, że makrofagi wydzielają proteinazę, która uszkadza białko podstawowe mieliny, a limfocyty prawdopodobnie zachowują się jak świadkowie tego procesu. Być może jednak uwalniają one limfokiny lub wytwarzają pewne potencjały cytodestrukcyjne aktywujące makrofagi [wg 1]. W ostatnich latach w uzasadnionych przypadkach wykonuje się biopsję skórnych nerwów obwodowych w celu udokumentowania charakteru ich uszkodzenia, co może okazać się pomocne w ustaleniu rozpoznania i pokierowania leczeniem [1, 5, 6, 12, 20].

## LECZENIE

Nie ma specyficznego postępowania w OZDP i leczenie jest w pierwszym rzędzie objawowe. Ponieważ najgroźniejszym powikłaniem są zaburzenia oddechowe i zapaść naczyniowa, dlatego wskazana jest kontrola wydolności oddechowej poprzez pomiar pojemności życiowej płuc, monitorowanie pracy serca, częsty pomiar ciśnienia krwi. W celu zapobieżenia zatorowości płucnej proponuje się u pacjentów leżących prewencyjne podawanie Heparyny 5000 j. 2 × dziennie podskórnie [1].

W celu zmniejszenia reakcji immunologicznej można stosować środki immunosupresyjne, wśród których wymienia się: Azathioprine i Mercaptopurin [1]. Glikokortykosterydy w postaci ostrej podawane są w ostateczności [1]. Natomiast ich stosowanie ma swoje ustalone miejsce w postaci podostrej i przewlekłej, przy czym dawka winna być ustalana indywidualnie [1, 12].

Leczenie rozpoczyna się po co najmniej miesięcznym okresie trwania objawów i prowadzi przez trzy miesiące. Hughes i wsp. proponują wyjściową dawkę Prednisolonu 60 mg/dobę [12], Lamont i wsp. 2 mg/kg na dobę [16]. U niektórych pacjentów w trakcie sterydoterapii następuje pogorszenie [1]. Loffel i wsp., Samantray i wsp. porównywali pacjentów z OZDP leczonych glikokortykoidami z nieleczonymi; wykazali, że przeżycie i śmiertelność w obu grupach były podobne [wg 1]. Hughes i wsp. zaobserwowali, że śmiertelność w grupie leczonej glikokortykoidami była nawet większa aniżeli w grupie kontrolnej – nieleczonej [wg 1].

W ciężkich postaciach OZDP z dużymi niedowładami, zaburzeniami oddechu i poważnymi układami autonomicznymi stosuje się plazmaferezę, dzięki której zmniejsza się czasowo w surowicy krwi chorego poziom krążących kompleksów immunologicznych, limfokin, przeciwciał i składników dopełniacza – tym samym łagodzi się reakcję autoimmunologiczną. Plazmaferezę w razie konieczności można kilkakrotnie powtarzać [9, 15, 16]. W Polsce można ją wykonywać tylko w nielicznych ośrodkach wyposażonych w odpowiednią aparaturę. W ostatnim czasie pojawiła się nowa metoda leczenia ciężkiej postaci ZDP zarówno ostrej jak i przewlekłej za pomocą immunoglobuliny ludzkiej (HIG). Skuteczność tej metody jest porównywalna do plazmaferezy, a niewątpliwą zaletą jest to, że można ją stosować praktycznie w każdym oddziale. HIG podaje się dożylnie, najlepiej w pompie infuzyjnej zwykle w dawce 0,4/kg na dobę przez kilka dni [5, 11, 13, 14]. Po uzyskaniu poprawy Faed i wsp. kontynuowali nadal wlew HIG w tej samej dawce jeszcze przez 2 dni [5]. W przypadku nawrotu choroby leczenie można powtarzać w ten sam sposób. W postaciach nawrotowych można także stosować dawkę profilaktyczną HIG 0,15–0,3/kg na 24 h 1 × w tygodniu przez wiele tygodni, nawet do roku. Do tej pory nie zanotowano poważniejszych powikłań po leczeniu immunoglobulinami ludzkimi, tak że nie

było konieczności przerywania leczenia z tego powodu [4, 13].

Mechanizm działania immunoglobulin nie jest do końca poznany. Przypuszcza się, że mogą one niespecyficznie hamować makrofagi lub specyficznie autoprzeciwciała [1].

Te dwie metody leczenia: plazmafereza i wlew HIG nie są metodami konkurencyjnymi, lecz wspomagającymi się wzajemnie i mogą być stosowane zamiennie [15, 16].

## PIŚMIENNICTWO

1. Arnason B.G.: Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies. W: Dyck P.J., Thomas P.K. i wsp.: *Peripheral neuropathy*. Wyd. Saunders CO, Philadelphia 1984, 2050–2100.
2. Asbury A.K.: Diagnostic Considerations in Guillain-Barre syndrome. *Ann. Neurol.* 1990, 27, suppl., 21.
3. Berg L.H., Marrink J. i wsp.: Anti-GM1 antibodies in patients with Guillain-Barre syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992, 55, 8.
4. Castro L.H.M., Ropper A.H.: Human immune globulin infusion in Guillain-Barre syndrome: worsening during and after treatment. *Neurology* 1993, 43, 1034.
5. Faed J.M., Day B. i wsp.: High-dose intravenous human immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1989, 39, 422.
6. Feaby T.E., Brown W.F. i wsp.: An acute axonal form of Guillain-Barre polyneuropathy. *Brain* 1986, 109, 115.
7. Gross J.F., Mindel J.S.: Pseudotumor cerebri and Guillain-Barre syndrome associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1991, 41, 1845.
8. Gruenewald R., Ropper A.H. i wsp.: Serologic evidence of *Campylobacter jejuni/coli* enteritides in patients with Guillain-Barre syndrome. *Arch. Neurol.* 1991, 48, 1080.
9. The Guillain-Barre syndrome study group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1985, 35, 1096. 18.
10. Hausmanowa-Petrusewicz I.: *Elektromiografia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1980.

11. Howard R.S., Hirsch N.P., Miller D.H.: Intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1993, 43, 2729.
12. Hughes R., Sanders E. i wsp.: Subacute idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch. Neurol.* 1992, 49, 612.
13. Irani D.N., Cornblath D.R. i wsp.: Relapse in Guillain-Barre syndrome after treatment with human immune globulin. *Neurology* 1993, 43, 872.
14. Kleyweg R.P., Meche F.G.A., Meulstee J.: Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose gammaglobulin. *Neurology* 1988, 38, 1639.
15. Kleyweg R.P., Meche F.G.A.: Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991, 54, 957.
16. Lamont P.J., Johnston H.M. i wsp.: Plasma-pheresis in children with Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1991, 41, 1928.
17. Pessin M.S., Logigian E.L. i wsp.: CNS dysfunction in Fishers syndrome. *Neurology* 1989, 39, 998.
18. Polo A., Manganotti P. i wsp.: Polyneuritis cranialis: clinical and electrophysiological findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992, 55, 398.
19. Ropper A.H.: Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barre syndrome. *Arch. Neurol.* 1986, 43, 1150.
20. Triggs W.J., Cros D.: Axonal Guillain-Barre syndrome.

*Adres: Dr Małgorzata Wiszniewska, Oddział Neurologii WSZ,  
ul. Rydygiera 1, 64-920 Pila*