



**HRVATSKI LIJEČNIKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROMUSKULARNE BOLESTI
I KLINIČKU ELEKTROMIONEUROGRAFIJU HLZ-a**

E-mail HD: hdnrmb@mef.hr

Web stranica: hdnrmb.mef.hr

E-mail: ervina.bilic@mef.hr
dubravka@mef.hr

Predmet: **prijedlog dijagnostičkih i terapijskih smjernica u liječenju kronične upalne demijelinizacijske poliradikuloneuropatije** (*engl. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, CIDP*) temeljem EFNS smjernica

Priredili: Ervina Bilić, Dubravka Jurenić, Marija Žagar, Davorka Vranješ

Na sastanku Hrvatskog društva za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju Hrvatskog liječničkog zbora održanom 14. veljače 2012. a **temeljem smjernica objavljenih od strane EFNS (Europska federacija neuroloških društava): European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society- First Revision. PYK Van den Bergh, RDM Hadden, P Bouche, DR Cornblath, A Hahn, I Illa, CL Koski, JM Leger, E Nobile-Orazio, J Pollard, C Sommer, PA van Doorn, IN van Schaik. Eur J Neurol 2010; 17: 356- 363.** , predlažu se sljedeće dijagnostičke i terapijske smjernice za oboljele od CIDP (članak je u cijelosti dostupan na službenim stranicama EFNS):

1. Dijagnostičke smjernice:

Dijagnoza CIDP treba biti utemeljena na anamnezi, kliničkom nalazu, progresivnom tijeku bolesti i elektromioneurografskom (EMNG) nalazu te na nalazu određenih laboratorijskih parametara (uključujući i analizu likvora). Laboratorijska obrada služi analizi parametara koji govore u prilog dijagnoze CIDP (npr. povišeni proteini u likvoru) i pomaže isključivanju drugih mogućih uzroka kronične demijelinizacijske polineuropatije. Anamneza u bolesnika s CIDP najčešće upućuje na kronicitet bolesti no ponekad bolest ide s naglijim pogoršanjem ranije prisutnog blagog deficita i može oponašati akutni oblik poliradikuloneuritisa (Guillain Barré sindrom, GBS).

Laboratorijska obrada je potrebna i u bolesnika s vrlo vjerojatnom ili sigurnom CIDP da se dokažu ili isključe neke bolesti koje se značajno češće javljaju uz CIDP:

- šećerna bolest
- monoklonalna gamopatija
- HIV, kronični hepatitis,
- lupus, sarkoidoza,
- upalna bolest crijeva, bolesti štitnjače,
- membranozni glomerulonefritis.

Nema razlike u liječenju i fenotipskim obilježjima između CIDP kao samostalne bolesti i CIDP koja se javlja uz navedene bolesti.

Dijagnoza CIDP treba biti razmotrena u svakog bolesnika s kroničnom demijelinizacijskom poliradikuloneuropatijom relapsno-remitirajućeg tijeka koja traje **duže od 2 mjeseca**, posebice ako su prisutni pozitivni osjetni simptomi, proksimalna slabost, arefleksija bez atrofije ili redukcija kinestezije i palestezije.

Ekstenzivna EMNG obrada je obvezna u dijagnostici CIDP kao primarne demijelinizacijske polineuropatije, a njena osjetljivost se značajno povećava analizom većeg broja živaca, analizom proksimalnih dijelova živaca na gornjim udovima i analizom osjetnih vlakana. Ako prilikom inicijalne EMNG nisu zadovoljeni dijagnostički kriteriji za CIDP pretragu treba ponoviti nakon nekog vremena.

Tablica 1: EMNG kriteriji za dijagnozu CIDP:

Sigurna CIDP: potreban je jedan od kriterija:	<ul style="list-style-type: none"> • Motorna distalna latenca $\geq 50\%$ gornje vrijednosti normala u dva živca (uz izuzeće distalne latence medianusa) ili • Redukcija motorne brzine provođenja $\geq 30\%$ ispod donje vrijednosti normale u dva živca ili • Povećanje latence F vala $\geq 30\%$ iznad gornje granice normale u dva živca ili • Odsutnost F vala u dva živca ako ti živci imaju CMAP $\geq 20\%$ od najniže normalne vrijednosti i više od jednog demijelinizacijskog parametra ili • Parcijalni blok provođenja s redukcijom amplitude $\geq 50\%$ ili • Abnormalna vremenska disperzija potencijala (porast trajanja potencijala $\geq 30\%$ između CMAP dobijenog proksimalnom i distalnom stimulacijom) u više od dva živca ili • Porast trajanja distalnog CMAP (za medianus ≥ 6 ms, za ulnaris ≥ 6.7 ms, za peroneus ≥ 7.6 ms, za tibialis ≥ 8.8 ms) uz još jedan parametar koji ukazuje na demijelinizaciju u nekom drugom živcu
Vjerojatna CIDP	$\geq 30\%$ redukcije amplitude proksimalnom stimulacijom dobivenog CMAP u odnosu na distalni, osim za n.tibialis za koji je kriterij 20%tna redukcija amplitude. Navedeni kriterij treba biti prisutan u dva živca ili u jednom uz jedan demijelinizacijski parametar u nekom drugom živcu.
Moguća CIDP	Sve kao za sigurnu CIDP ali na jednom živcu .

Analiza somatosenzornih evociranih potencijala može pomoći u objektivizaciji bloka provođenja proksimalnog dijela osjetnih vlakana, posebice u senzornom obliku CIDP.

Analiza cerebrospinalnog likvora je poželjna zbog važnosti nalaza albuminocitološke disocijacije. MR kralježnice može ukazati na zadebljanja korijenova živaca što diferencijalno dijagnostički može postaviti sumnju na neurinom. Biopsija perifernog živca ima relativno veliku osjetljivost, ali malu specifičnost i nije metoda izbora za postavljanje dijagnoze CIDP.

Tablica 2: Dijagnostička obrada CIDP:

1. Dijagnostika CIDP:	
EMNG	Obvezna u svakog bolesnika. Važna je obostrana analiza osjetnih i motornih vlakana, analiza proksimalnih dijelova motornih vlakana
Likvor	Određivanje broja stanica i koncentracije proteina u likvoru
MR	Analiza spinalnih korijenova, brahijalnog i lumbosakralnog pleksusa
2. Dijagnostika drugih bolesti koje se javljaju uz CIDP:	
Serum ili urin -preporučena standardna obrada	Elektroforeza, imunoelktroforeza imunofiksacija proteina seruma, krvna slika, bubrežna, jetrena i funkcija štitne žlijezde, imunološka obrada
-obrada ako postoji indikacija	HbA1c, serološka obrada na HIV, Borelia burgdorferi i neurotropne viruse, CRP, Rtg srca i pluća, ACE
3. Dijagnostika nasljednih neuropatija koje mogu oponašati CIDP	
-u slučaju indikacije pregled srodnika bolesnika	
Molekularnogenetička obrada	Delecija/duplikacija PMP22 gena

Tablica 3. : Simptomi i znakovi u prilog ili protiv dijagnoze CIDP

Za dijagnozu CIDP	
Tipična CIDP <ul style="list-style-type: none"> • Kronično progresivna bolest • Trajanje bolesti bar dva mjeseca • Proksimalna i distalna slabost • Simetričan osjetni deficit • Odsutni ili reducirani miotatski refleksi 	Atipična CIDP <ul style="list-style-type: none"> • Dominantno distalni neurološki deficit • Asimetrična klinička slika • Fokalna neuropatija • Čista motorna neuropatija • Čista senzorna neuropatija
Protiv dijagnoze CIDP	
<ul style="list-style-type: none"> • Infekcija (difterija, Borelia burgdorferi, • Izloženost lijekovima ili toksinima • Nasljedna neuropatija • Dominatne smetnje kontrole sfinketra • IgM monoklonalna gamapatija • Dijagnoza multifokalne motorne neuropatije • Drugi uzroci demijelinizacijske polineuropatije (POEMS, mijelom, dijabetička 	

2. Terapijske smjernice:

a) Kortikosteroidi

Mnoge studije ukazuju na dobar učinak oralne primjene kortikosteroida u liječenju CIDP, tako da je nakon 6-tjednog liječenja u dnevnoj dozi 60 mg prednizolona učinak isti kao nakon intravenske promjene imunoglobulina (IVIG) u dozi 2.0 g/kg. Važno je napomenuti da primjena kortikosteroida u čistom motornom obliku CIDP može biti štetna i izazvati pogoršanje bolesti! Nema jasne preporuke niti suglasja oko pitanja da li da se oralna terapija kortikosteoidima provodi svakodnevno ili svaki drugi dan, odnosno u alterirajućoj dozi. Najčešće davana doza je 60 mg metilprednizolona dnevno uz vrlo postupno ukidanje odnosno smanjenje doze. Vrlo postupno smanjenje doze je važno zbog mogućeg pogoršanja bolesti u slučaju naglog snižavanja doze lijeka.

b) Plazmafereza

Do sada provedene studije ukazuju na dobar, ali kratkotrajan učinak plazmafereze u liječenju CIDP. Plazmafereza je dobar izbor u početku bolesti ako je neurološki deficit značajan, jer pomaže bržem inicijalnom oporavku no radi stabilizacije kliničke slike i planiranja trajnije terapije potrebno je posegnuti i za drugim oblicima liječenja.

c) Intravenska primjena imunoglobulina

Preporučena doza imunoglobulina je 2.0 g/kg, a očekivano poboljšanje i učinak terapije traje 2-6 tjedana. Kliničke studije ukazuju i na dobar učinak inicijalne terapije imunoglobulinima u dozi 2.0 g/kg podijeljeno u 2-5 dana uz nastavak terapije davanjem imunoglobulina u dozi 1.0 g/kg svaka dva do četiri tjedna tijekom 24-28 tjedana. S obzirom da je učinak IVIG relativno kratak, intervale treba prilagoditi kliničkoj slici svakog pojedinog bolesnika. IVIG su dobar izbor liječenja u slučaju relapsa CIDP i u slučajevima kada teža klinička slika pokazuje slab terapijski odgovor na oralnu terapiju kortikosteroidima ili ako postoje značajne nuspojave kortikosteroida.

d) Imunosupresivni lijekovi

Randomizirane kliničke studije su provedene samo za azatioprin i metotreksat. Nije se našlo dodatnog učinka ako se azatioprin (2 mg/kg) terapiju da i prednizolon.

Smjernice dobre kliničke prakse u liječenju CIDP:

Inicijalno liječenje:

1. Bolesnici s vrlo blagom kliničkom slikom koja značajnije ne remeti svakodnevne aktivnosti ne iziskuju liječenje
2. Bolesnici s umjerenom ili težom kliničkom slikom trebaju biti liječeni kortikosteroidima ili IVIG.
3. Uobičajena doza IVIG je 2.0 g/kg podijeljena u 2-5 dana.
4. Plazmafereza je preporučljiva za bolesnike s težim inicijalnim deficitom kada je potreban brzi učinak liječenja

5. Za „čisti“ motorni oblik CIDP primjena IVIG je terapijski pristup izbora jer kortikosteroidi mogu izazvati pogoršanje bolesti
6. Učinak liječenja kortikosteroidima se ocjenjuje nakon 12 tjedana liječenja, u slučaju ukidanja i smanjivanja doze lijeka to treba učiniti izuzetno sporo i postupno (tijekom 1-2 godine!)

Dugotrajno liječenje se prilagođava kliničkom statusu i dinamici bolesti svakog bolesnika pri čemu je moguće periodično davanje IVIG ili titriranje doze kortikosteroida pri čemu svakako treba izbjegavati naglo smanjenje doze lijeka.

CIDP je bolest relapsno remitirajućeg tijeka ili postupno progresivnog tijeka čije liječenje treba prilagoditi svakom bolesniku posebno. I nakon svega, treba napomenuti da u 15% bolesnika svi nabrojani terapijski pristupi ne dovode do zadovoljavajućeg učinka, a u 15% bolesnika inicijalna doza IVIG može dovesti do potpunog oporavka.

Osim navedenih oblika liječenja CIDP, bolesnika treba upozoriti na dijetetske mjere, posebice u slučaju dugotrajnijeg liječenja kortikosteroidima, na potrebu njege stopala, eventualna ograničenja u svakodnevnom životu (npr. vožnja automobila). U slučaju razvoja periferne neuropatske boli bolesnika treba liječiti sukladno revidiranim EFNS smjernicama.

Zagreb, 14. veljače 2012.