

Kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija

Kovač, Mirna

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:301896>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirna Kovač

**Kronična upalna demijelinizacijska
polineuropatija**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirna Kovač

**Kronična upalna demijelinizacijska
polineuropatija**

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru „Zagreb”, Klinici za neurologiju, Zavodu za neuromuskularne bolesti pod vodstvom prof.dr.sc. Ervine Bilić, prim.dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Popis kratica korištenih u radu

CIDP eng. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*

MMN multifokalna motorna neuropatija

EMNG elektromioneurografija

MR magnetska rezonanca

EFNS/ PNS eng. *European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society*

IVIG intravenski imunoglobulini

DADS eng. *distal acquired demyelinating symmetric neuropathy*

CSF eng. *cerebrospinal fluid*

MRI eng. *magnetic resonance imaging*

GBS Guillain-Barré sindrom

MHC II eng. *major histocompatibility complex*

EBV Epstein-Barrov virus

CMV citomegalovirus

HIV eng. *human immunodeficiency virus*

ICAM-1 eng. *intercellular adhesion molecule*

VCAM-1 eng. *vascular cell adhesion molecule*

CTN1 eng. *contactin -1*

CASPR1 eng. *contactin-associated protein-1*

NF155 eng. *neurofascin splice variant 155*

MADSAM eng. *multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy*

DM diabetes melitus

anti GM-1 eng. *antiganglioside antibodies*

anti-MAG eng. *myelin-associated-glycoprotein*

AAN eng. *American Academy of Neurology*

KST kvantitativno senzorno testiranje

SSEP somatosenzorni evocirani potencijali

CMAP eng. *compound muscle action potential*

TTR transtiretin

MAC eng. *membrane attack complex*

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod	1
2. Patogeneza.....	2
2.1. Faktori stanične imunosti	2
2.2. Faktori humoralne imunosti	3
3. Klinička slika.....	5
3.1. Tipični CIDP.....	5
3.2. Čisti motorni oblik	6
3.3. Čisti senzorni oblik.....	6
3.4. Fokalni oblik.....	6
3.5. DADS.....	7
3.6. Lewis-Sumner sindrom (MADSAM).....	7
3.7. Multifokalna motorna neuropatija (MMN).....	7
4. Dijagnostika CIDP-A	9
4.1. Elektrodijagnostika	9
4.2. Analiza cerebrospinalnog likvora	10
4.3. Magnetska rezonanca (MR)	10
4.4. Biopsija perifernog živca.....	11
4.5. EFNS/PNS kriteriji	12
4.6. AAN kriteriji	16
4.7. Koskijevi kriteriji	17
5. Liječenje CIDP-a	19
5.1. Kortikosteroidi	19
5.2. Intravenska primjena imunoglobulina (IVIG)	20
5.3. Plazmafereza	21
5.4. Imunosupresivni lijekovi.....	21
6. Zaključak	23
7. Zahvale	24
Literatura.....	25
Životopis	32

Sažetak

Kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija

Autor: Mirna Kovač

Kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija (eng. *chronic inflammatory demyelinating polineuropathy*, CIDP) je stečena autoimuna bolest perifernih živaca i živčanih korijena. U patogenezi bolesti ključnu ulogu ima interakcija celularne i humoralne imunosti. Kliničke značajke ove bolesti su simetrična proksimalna i distalna slabost, senzorna disfunkcija te arefleksija. Težina kliničke slike može varirati od blagih do teških neuroloških deficita koji mogu rezultirati invalidnošću bolesnika. Osim tipične prezentacije simptoma, CIDP se može prezentirati atipičnim simptomima koji su dio atipičnih oblika bolesti, a oni uključuju čisti motorni oblik, čisti senzorni oblik, fokalni oblik, predominantno distalni oblik, Lewis Sumner sindrom i multifokalnu motornu neuropatiju (MMN). Dijagnoza CIDP-a se postavlja uz pomoć ekstenzivne elektromioneurografske (EMNG) obrade, a dodatne pretrage uključuju analizu cerebrospinalnog likvora, magnetsku rezonancu (MR), razne pretrage za detektiranje komorbiditeta i nasljednih polineuropatija te biopsiju perifernog živca. U svrhu ispravne dijagnoze CIDP-a razvijene su različite grupe dijagnostičkih kriterija među kojima su najviše korišteni EFNS/PNS (eng. *European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society*) kriteriji. CIDP se uglavnom uspješno liječi, a u terapiji se koriste kortikosteroidi, intravenska primjena imunoglobulina (IVIG) te plazmafereza.

Ključne riječi: kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija, CIDP, EMNG, EFNS/ PNS, kortikosteroidi, IVIG, plazmafereza

Summary

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Author: Mirna Kovač

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an acquired autoimmune disorder of peripheral nerves and nerve roots. Interaction between cellular and humoral immunity play the main role in CIDP pathogenesis. Clinical features of the disease are symmetrical proximal and distal weakness, sensory dysfunction and areflexia. Severity of the symptoms may vary from mild to severe neurologic dysfunction that may lead to patient's disability. Besides typical presentation, CIDP can present with atypical symptoms that are part of atypical forms of CIDP. These include pure motor CIDP, pure sensory CIDP, focal CIDP, DADS (distal acquired demyelinating symmetric neuropathy), Lewis Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy (MMN). CIDP diagnosis is based upon an extensive electromyoneurography (EMNG) procedure, with additional diagnostic tools including cerebrospinal fluid (CSF) analysis, magnetic resonance imaging (MRI), various tests for detection of comorbidities and hereditary polyneuropathies and peripheral nerve biopsy. Different groups of diagnostic criteria for CIDP have been developed, among which EFNS/ PNS (European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society) criteria are most commonly used. CIDP is treated successfully in most cases and the major treatment options are corticosteroids, intravenous immunoglobulins (IVIG) and plasma exchange.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP, EMNG, EFNS/ PNS, corticosteroids, IVIG, plasma exchange

1. Uvod

Kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija spada u skupinu autoimunih neuropatija. Prvi put je opisana 1975.godine u radu Dycka i suradnika, koji su prezentirali kliničke, elektrodijagnostičke i patološke značajke bolesti kod 53 bolesnika (Dyck et al. 1975). Bolest nalikuje Guillain-Barréovom sindromu (GBS), ali se razvija sporije, minimalno kroz 8 tjedana. Prevalencija CIDP-a varira između 1.9 – 7.7/ 100 000 (Laughlin et al. 2009). Bolest je nešto učestalija kod muškaraca nego kod žena, a pojavnost ima bimodalnu distribuciju s vrhom u trećem i šestom desetljeću života za žene te četvrtom i šestom desetljeću života za muškarce (Yusuf A. Rajabally et al. 2009; Guptill et al. 2014). CIDP u dječjoj dobi je rijetka pojava, ali se češće prezentira akutnim progresivnim početkom bolesti s težim simptomima u odnosu na CIDP kod odraslih (Markowitz, Jeste, and Kang 2008; Riekhoff et al. 2012).

2. Patogeneza

Kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija u nastanku bolesti ima autoimunosnu podlogu. Oštećenja u perifernom živčanom sustavu nastaju radi interakcije stanične i humoralne imunosti protiv zasada nepoznatih ciljnih antigena (Bilić, Žagar, 2015). Sastavnice stanične i humoralne imunosti koje imaju ključnu ulogu u imunopatogenezi CIDP-a su prvenstveno T limfociti, makrofazi te B limfociti, odnosno autoantitijela. Kako bi imunološki sustav djelovao protiv stanica domaćina, neophodan je slom imunotolerancije. Jedan od pretpostavljenih mehanizama koji je odgovoran za takvo stanje je molekularna mimikrija (Bilić, Žagar 2015). Molekularna mimikrija je ukrižena reaktivnost sastavnica imunološkog sustava koja nastaje zbog sličnih antigenskih epitopa egzogenih uzročnika i mijelinske ovojnice (Brinar i sur 2009). Pretpostavlja se da mnoge virusne i bakterijske infekcije koje prethode nastanku GBS-a (*Campilobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, EBV, CMV, HIV, hepatitis virusi) imaju manju ulogu u nastanku CIDP-a. Međutim, postoje određene naznake o križnoj reaktivnosti između antigena Schwanovih stanica i stanica melanoma koje imaju nekoliko zajedničkih epitopa (Köller et al. 2005).

2.1. Faktori stanične imunosti

Biopsijom suralnog živca u oboljelih od CIDP-a nalaze se infiltrati T CD4+ i T CD8+ limfocita i makrofaga, što upućuje na njihovu ulogu u patogenezi (Mathey et al. 2015). Induktori aktivacije imunološkog sustava su antigen-prezentirajuće stanice, prvenstveno makrofazi, koji preko MHC II molekula prezentiraju antigen T limfocitima. Uz pomoć kostimulatornih molekula B7-1 i B7-2 izraženih na makrofagu i T limfocitu, pomagački T limfociti diferenciraju se u Th1 i Th2 populaciju limfocita (Bilić, Žagar 2015). Th1 limfociti izlučuju citokine interleukin 2 (IL-2), TNF (*eng.tumor necrosis factor*) te interferon γ (IFN- γ), koji potiču aktivaciju stanične imunosti dok Th2 limfociti izlučivanjem citokina interleukin 4 (IL-4), interleukin 5 (IL-5), interleukin 10 (IL-10) te interleukin 13 (IL-13) potiču aktivaciju humoralne imunosti. Prolazak kroz krvno-moždanu barijeru limfocitima T omogućuju kemokinski receptori, prije svega CXC-3, adhezijske molekule ICAM-1 i VCAM-1 te metaloproteinaze 2 i 9 (Kieseier et al. 2002; Van Rhijn 2002; Leppert et al. 2012). Ulaskom u periferni

živčani sustav, T limfociti direktno oštećuju mijelinsku ovojnicu svojim citotoksičnim učinkom, a indirektno aktivacijom makrofaga koji demijelinizacijski učinak postižu sekrecijom toksičnih medijatora i citokina. Makrofazi su u konačnici ključni i za terminaciju upalne reakcije jer potiču apoptozu T limfocita i secerniraju antiupalne citokine, među kojima su najvažniji TGF- β 1 (eng. *tumor growth factor*) i IL-10 (Kiefer et al. 2001).

Autoreaktivni T limfociti u najvećoj mjeri se eliminiraju selekcijom u timusu, međutim, dio tih limfocita dopijeva na periferiju i potencijalno može dovesti do autoimunosne reakcije (Mathey et al. 2015). Procesom imunosupresije njihovu aktivnost suprimiraju regulacijske T stanice (Treg). Istraživanja koja pokazuju smanjenu razinu CD4+CD25+ regulacijskih T limfocita u cirkulaciji i njihovu smanjenu učinkovitost u oboljelih od CIDP-a u odnosu na zdrave kontrole ukazuju na doprinos ove disregulacije u patogenezi CIDP-a (Mathey et al. 2015; Chi, Wang, and Wang 2008).

2.2. Faktori humoralne imunosti

B limfociti potaknuti medijatorima aktiviranih T limfocita proizvode protutijela koja također prolaze krvno-moždanu barijeru i vežu se za specifične antigene u endoneuriju gdje pridonose oštećenju mijelinske ovojnice. Zasad poznati ciljni antigeni koji se nalaze u Ranvierovom čvoru su CNTN1 (eng. *contactin -1*), CASPR1 (eng. *contactin-associated protein-1*) i NF155 (eng. *neurofascin splice variant 155*) (Querol et al. 2017). Pokazalo se da pacijenti kod kojih su nađena pozitivna protutijela na CNTN1 i NF155 uglavnom imaju teži oblik CIDP-a koji je rezistentan na terapiju intravenskim imunoglobulinima (Lewis 2017). Prisutnost protutijela na CNTN1 proteine povezuje se sa teškim, predominantno motornim oblikom CIDP-a koji se može prezentirati kao akutni poremećaj nalik na GBS, dok se prisutnost protutijela na NF155 povezuje sa oblikom CIDP-a u kojeg se nalaze predominantno senzorni simptomi sa izraženim tremorom (Lewis 2017).

Važnu ulogu u održavanju imunološke stabilnosti imaju Fc γ RIIB (CD32B) receptori koji se nalaze na B limfocitima, mastocitima, makrofazima, neutrofilima i eozinofilima. Njihova funkcija je inhibicija stanične aktivnosti odnosno inhibicija transformacije B limfocita i proizvodnje protutijela. U CIDP-u je aktivnost i ekspresija

tih receptora smanjena, a moguća modulacija ekspresije ovih inhibitornih proteina u budućnosti je obećavajući pristup kojim bi se mogao spriječiti humoralni patološki odgovor u CIDP-u (Tackenberg et al. 2009; Quast et al. 2015).

3. Klinička slika

Kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija klinički se očituje motoričkom slabošću, gubitkom osjeta, bolima te poremećajem ravnoteže i hoda (Bilić, Žagar 2015)(Tablica 1). Kako bi se isključile druge akutne bolesti i poremećaji te postavila dijagnoza, simptomi moraju biti prisutni minimalno 8 tjedana. Tijek bolesti je varijabilan i može imati tri smjera: monofazni, u kojem se pacijenti potpuno oporavljaju nakon terapije i bolest obično ne relapsira, relapsno-remitirajući sa kompletnim remisijama između relapsa te kronično-progresivni u kojem dolazi do progresivnog pogoršanja bez uvedene terapije (Vallat, Sommer, and Magy 2010). 20-35% pacijenata sa CIDP-om ima relapsno-remitirajući tijek bolesti dok 7-50% njih ima monofazni tijek bolesti (Vallat, Sommer, and Magy 2010).

S obzirom na kliničke značajke bolesti, CIDP se može podijeliti na tipični i atipični oblik. Atipični CIDP čine čisti motorni oblik, čisti senzorni oblik, fokalni oblik, predominantno distalni oblik (eng. *distal acquired demyelinating symmetric neuropathy*, DADS), Lewis Sumner sindrom ili multifokalna stečena demijelinizacijska senzomotorna neuropatija (eng. *multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy*, MADSAM) i multifokalni motorni oblik (MMN) (Tablica 2). CIDP se također može javiti sekundarno uz druge sustavne bolesti kao što su diabetes melitus (DM) ili monoklonalna gamopatija (Jann, Beretta, and Bramero 2005).

3.1. Tipični CIDP

Tipični CIDP prezentira se progresivnom simetričnom proksimalnom i distalnom motoričkom slabošću na svim ekstremitetima, senzornom disfunkcijom i odsutnim tetivnim refleksima. Totalna arefleksija javlja se u 70% oboljelih, dok ostatak ima smanjene i odsutne pojedine reflekse među kojima su najviše odsutni tetivni refleksi na gležnju (Nobile-Orazio 2014). Iako nije učestala, u tipičnom CIDP-u može se javiti i neuropatija kranijalnih živaca. Autonomni deficiti se također javljaju vrlo rijetko ili se rijetko opisuju. Opisani su obično kao blagi, kolinergički i predominantno sudomotorni autonomni deficiti koji se javljaju ponajprije kao rezultat lezija distalnih postganglionarnih aksona (Figueroa et al. 2012).

3.2. Čisti motorni oblik

Kod pacijenata sa čistim motornim oblikom CIDP-a opisana je bilateralna proksimalna motorička slabost, uglavnom gornjih ekstremiteta, ali bez uključujuće senzorne disfunkcije kao u tipičnom CIDP-u (Kimura et al. 2010). Ukoliko je i prisutna, senzorna disfunkcija u čistom motornom obliku CIDP-a je minimalna, bez značajnog narušavanja kvalitete života bolesnika (Kimura et al. 2010). Ono po čemu se razlikuje ovaj oblik CIDP-a od tipičnog CIDP-a jest odgovor na terapiju. Pokazalo se kako pacijenti sa čistim motornim oblikom bolesti ne odgovaraju zadovoljavajuće na terapiju kortikosteroidima u akutnim fazama relapsa bolesti te je zabilježeno i pogoršanje postojećih simptoma (Donaghy et al. 1994). Kod tih pacijenata kao inicijalna terapija indicirani su plazmafereza i intravenski imunoglobulini.

3.3. Čisti senzorni oblik

Čisti senzorni oblik CIDP-a pojavljuje se vrlo rijetko. Tijekom praćenja, neki pacijenti koji u početku imaju samo senzorne simptome kasnije razviju i motoričku slabost (Berger, Herskovitz, and Kaplan 1995). Često se elektrofiziološkim ispitivanjem nađe i patološki nalaz kondukcije motornih vlakana, tako da na čisti senzorni oblik CIDP-a kod pacijenata upućuje isključivo klinička slika (Oh, Joy, and Kuruoglu 1992).

3.4. Fokalni oblik

Kod fokalnog oblika nalazi se zahvaćenost npr.brahijalnog ili lumbosakralnog pleksusa ili jednog ili više perifernih živaca unilateralno na gornjem ili donjem ekstremitetu. Simptomi mogu biti senzomotorni, čisti motorni ili čisti senzorni (Thomas et al. 1996). Kod određenog broja pacijenata može doći do deterioracijakon uvođenja kortikosteroidne terapije, zbog čega je u tim slučajevima indicirana terapija intravenskim imunoglobulinima (Eftimov et al. 2014).

3.5. DADS

Predominanto distalna neuropatija karakterizirana je distalnom motornom i senzornom disfunkcijom. DADS je često povezan sa anti-MAG(eng.*myelin-associated-glycoprotein*) IgM monoklonalnom gamapatijom (Larue et al. 2011). U kliničkoj slici dominira senzorna disfunkcija, a specifičnost ovog poremećaja je intencijski i posturalni tremor na rukama koji se javlja kod 90% bolesnika te ataksija kod oko 40% bolesnika (Bilić, Žagar 2015). Kortikosteroidna terapija nije učinkovita, a plazmafereza dovodi do poboljšanja u 25 do 50% slučajeva (Bilić, Žagar 2015).

3.6. Lewis-Sumner sindrom (MADSAM)

Ovaj oblik atipičnog CIDP-a prezentira se asimetričnom predominantno distalnom senzomotornom disfunkcijom koja zahvaća gornje i donje ekstremitete te perzistentnim multifokalnim kondukcijskim blokom (Viala et al. 2004). Često se klinička slika poklapa sa multifokalnom motornom neuropatijom. Lewis-Sumner sindrom razlikuje se od MMN-a po prisutnoj senzornoj disfunkciji, nedostatku anti-GM1 protutijela te u određenim slučajevima pozitivnom odgovoru na kortikosteroidnu terapiju (Verschueren et al. 2005).

3.7. Multifokalna motorna neuropatija (MMN)

Multifokalna motorna neuropatija prezentira se asimetričnom motornom slabošću ekstremiteta sa predominantnim zahvaćanjem gornjih ekstremiteta. Značajan serumski titar anti-GM1 IgM protutijela nalazi se kod 40-60% bolesnika (Beadon, Guimarães-Costa, and Léger 2018). U terapiji se prvenstveno koriste intravenski imunoglobulini. Novija istraživanja ukazuju na učinkovitost ekulizumaba u poboljšanju kliničke slike te mogućnost njegova uvođenja u terapiju (Beadon, Guimarães-Costa, and Léger 2018).

Tablica 1: Ostali simptomi CIDP-a, uz mišićnu slabost i gubitak osjeta (prema Allen 2017)

Simptomi	Učestalost
Bol, obično u donjim ekstremitetima	33%
Umor, povremeno teški	do 75%
Tremor	50%
Autonomna disfunkcija, obično blaga	25%
Disfunkcija kranijalnih živaca, najčešće n.facialis	5-20%
Respiratorna insuficijencija	vrlo rijetko

Tablica 2: Tipični CIDP i atipične varijante (prema Allen 2017)

Poremećaj	Akronim	Simptomi	Znakovi	Elektrodijagnostika
Tipičan CIDP	CIDP	Proksimalna i distalna slabost i gubitak osjeta	Odsutni ili reducirani tetivni refleksi na svim ekstremitetima	Generalizirane demijelinizacijske značajke
Atipičan CIDP	DADS	Predominanto distalni, senzorni više od motornih	Duboki tetivni refleksi reducirani ili odsutni distalno, mogu biti reducirani ili odsutni u proksimalnim dijelovima	Distalno naglašena demijelinizacija
	MADSAM (Lewis Sumner sindrom)	Asimetrični motorni i senzorni	Duboki tetivni refleksi mogu biti normalni na nezahvaćenom ekstremitetu	Multifokalna demijelinizacija; motorna i senzorna
	Motorni CIDP	Proksimalni i distalni motorni	Duboki tetivni refleksi generalizirano reducirani	Generalizirana motorna demijelinizacija; senzorna pošteđena
	Senzorni CIDP	Proksimalni i distalni senzorni	Odsutni ili reducirani duboki tetivni refleksi u svim ekstremitetima	Normalan ili smanjen senzorni odgovor; produljeni somatosenzorni evocirani potencijali; motorni pošteđeni

4. Dijagnostika CIDP-A

Dijagnostika CIDP je kompleksna i uključuje spektar dijagnostičkih pretraga. Osnovna pretraga koja se koristi za potvrdu dijagnoze pored kliničke evaluacije jest elektrodijagnostika. Od dodatnih pretraga radi se analiza cerebrospinalnog likvora, magnetska rezonanca (MR) spinalnih korijenova, brahijalnog i lumbosakralnog plexusa, laboratorijske pretrage za detektiranje komorbiditeta vezanih za CIDP, dijagnostika nasljednih neuropatija koje mogu oponašati CIDP te biopsija perifernog živca (Dimachkie and Barohn 2013; Dalakas 2011).

Za potrebe ispravne dijagnoze kroz godine je razvijeno barem 15 grupa dijagnostičkih kriterija (Breiner and Brannagan 2014). U kliničkoj praksi i znanstveno-istraživačkom radu najviše je raširena upotreba European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society (EFNS/ PNS) kriterija, American Academy of Neurology (AAN) kriterija te Koskijevih kriterija.

4.1. Elektrodijagnostika

U svih pacijenata sa sumnjom na CIDP potrebna je ekstenzivna EMNG (elektromioneurografska) obrada, kvantitativno senzorno testiranje (KST) i testiranje autonomnog živčanog sustava. Značajke EMNG nalaza u CIDP koje su uvrštene u dijagnostičke kriterije (Tablica 4) su smanjenje brzine provodljivosti, produljenje distalne latencije i latencije F vala, blok provodljivosti, tj.smanjenje amplitude CMAP-a (eng. *compund muscle action potential*) na proksimalnijim stimulacijskim točkama i vremenska disperzija, tj.produljeno trajanje CMAP-a nakon proksimalne stimulacije u usporedbi sa distalnom stimulacijom (Peltier and Donofrio 2012). Osjetljivost EMNG-a se povećava sa brojem ispitivanih perifernih živaca (Yusuf A. Rajabally, Jacob, and Hbabbih 2005).

Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP) mogu biti korisni u objektivizaciji abnormalne proksimalne senzoričke provodljivosti, što je posebno korisno u senzornom obliku CIDP-a (Devic, Petiot, and Mauguiere 2016).

4.2. Analiza cerebrospinalnog likvora

Punkcijom i analizom cerebrospinalnog likvora kod većine pacijenata sa CIDP-om nalazi se albuminocitološka disocijacija: povećana koncentracija proteina u likvoru (>45 mg/dl) i normalan broj leukocita ($\leq 5/\mu\text{l}$). Ovakav nalaz može se naći kod 80-90% pacijenata sa tipičnim CIDP-om, dok se kod pacijenata sa atipičnim CIDP-om nalazi u 33-42% slučajeva (Peltier and Donofrio 2012; Brannagan 2011). Pleocitoza sugerira infekciju ili koinfekciju, npr. sa HIV-om (Peltier and Donofrio 2012). Povećana razina proteina u likvoru rezultat je oštećenja krv-likvor barijere na razini proksimalnih spinalnih korijena, što omogućuje ulazak serumskih proteina u cerebrospinalnu tekućinu (Zhang et al. 2012). Promjene u razini ostalih proteina u cerebrospinalnom likvoru osim albumina nisu toliko istražene, međutim, nekoliko studija potvrdilo je povećane razine TTR (transtiretin) proteina u likvoru bolesnika sa CIDP-om, što ga svrstava u moguće kandidate za biomarkere CIDP-a (Tumani et al. 2009).

4.3. Magnetska rezonanca (MR)

U nalazu magnetske rezonance kod bolesnika sa CIDP-om nalazi se zasjenjenje gadolinijem ili hipertrofija caude equine, lumbosakralnih ili vratnih živčanih korijena ili brahijalnog ili lumbosakralnog živčanog pleksusa. Ovakav nalaz spada u potporne EFNS/PNS dijagnostičke kriterije za CIDP (Tablica 5). MR može biti osobito korisna ukoliko elektrodijagnostikom i analizom cerebrospinalnog likvora nije moguće potvrditi dijagnozu CIDP-a.

Budući da se ultrazvukom perifernih živaca također mogu zamijetiti morfološke promjene u fascikulima, postoji mogućnost da ova metoda, koja je ujedno i brža, jeftinija, praktičnija i jednostavnija od MR-a, zamijeni MR u svakodnevnom monitoringu morfologije perifernih živaca (Pitarokoli et al. 2015).



Slika 1: MR spinalnih korijena kod pacijenta sa tipičnim CIDP-om. Zamijećuje se hipertrofija i pojačan signal cervikalnih korijena (preuzeto od Kuwabara and Misawa 2011)

4.4. Biopsija perifernog živca

Biopsija perifernog živca ima nisku specifičnost, ali može imati potpunu dijagnostičku vrijednost za CIDP. Ponekad se elektrofiziološkim ispitivanjem radi generaliziranih opsežnih aksonalnih promjena ne može zamijetiti demijelinizacija ili je ona veoma suptilna, zbog čega se određenom broju pacijenata pogrešno dodjeljuje dijagnoza idiopatske aksonalne polineuropatije (Vallat et al. 2003). U tom slučaju, ako postoji osnovana sumnja na dijagnozu CIDP-a na temelju kliničke evaluacije i suptilnih demijelinizacijskih promjena nađenih elektrofiziološkim ispitivanjem, biopsija perifernog živca može poslužiti za potvrdu. Najčešće se radi biopsija n.suralisa, a ponekad i n.peroneusa superficialisa, n.radialisa superficialisa i n.gracilisa. Pozitivan nalaz biopsije pokazuje mononuklearnu infiltraciju i demijelinizaciju i/ili remijelinizaciju na elektronskom mikroskopu ili teased fibre analizi. (Tablica 5)

4.5. EFNS/PNS kriteriji

Zadnje modificirane smjernice za dijagnozu CIDP-a donešene su 2010. godine prema Joint Task Force of the EFNS and PNS. Smjernice uključuju kliničke, elektrodijagnostičke i potporne kriterije za CIDP te testove koje bi trebalo provesti kako bi se isključile nasljedne neuropatije povezane sa CIDP-om ili razni komorbiditeti. Prema tim kriterijima napravljene su dijagnostičke kategorije za siguran, vjerojatan i mogući CIDP (Tablica 8). Osjetljivost ovih smjernica iznosi 81%, a specifičnost 96% (Y. A. Rajabally et al. 2009).

Tablica 3: EFNS/PNS Klinički dijagnostički kriteriji (*modificirano prema Joint Task Force of the EFNS and PNS, 2010*)

1. <u>Uključujući kriteriji</u> a) Tipični CIDP Kronično progresivna, postupna, ili periodično simetrična proksimalna i distalna slabost i senzorna disfunkcija na svim ekstremitetima, koja se razvija kroz najmanje dva mjeseca; kranijalni živci mogu biti zahvaćeni; odsutni ili reducirani tetivni refleksi na svim ekstremitetima b) Atipični CIDP (smatra se CIDP-om, ali sa drugim značajkama) Jedno od sljedećeg, ali drugačije nego kod (a) (tetivni refleksi mogu biti očuvani na nezahvaćenim ekstremitetima): Predominantno distalni (eng.distal acquired demyelinating symmetric, DADS) ili Asimetrični [eng.multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM), Lewis Sumner sindrom] ili Fokalni (npr. zahvaćenost brahijalnog ili lumbosakralnog pleksusa ili jednog ili više perifernih živaca na jednom gornjem ili donjem ekstremitetu) Čisti motorni ili Čisti senzorni (uključujući kroničnu imunosnu senzornu poliradikulopatiju) 2. <u>Isključujući kriteriji</u> - Infekcija Borreliom burgdoferi, difterija, izloženost lijekovima ili toksinima koji bi mogli uzrokovati neuropatiju - Nasljedna demijelinizacijska polineuropatija - Izraženi poremećaj sfinktera - Dijagnoza multifokalne motorne neuropatije - IgM monoklonalna gamopatija s visokim titrom protutijela na glikoprotein udružen s mijelinom - Ostali uzroci demijelinizacijske polineuropatije, uključujući POEMS sindrom, osteosklerotični mijelom, dijabetičku i ne-dijabetičku radikuloneuropatiju lumbosakralnog pleksusa. PNS limfom i amiloidoza mogu ponekad imati obilježja demijelinizacije
--

Tablica 4: EFNS/PNS elektrodijagnostički kriteriji (*modificirano prema Joint Task Force of the EFNS and PNS, 2010*)

1. Sigurna dijagnoza: najmanje jedan od sljedećih uvjeta a) produljenje distalne motoričke latencije za $\geq 50\%$ GGNV (gornje granice normalne vrijednosti) u dva živca (uz isključenje neuropatije n.medianus u zglobu šake u sklopu sindroma karpalnog kanala) ili b) smanjenje brzine motoričke provodljivosti za $\geq 30\%$ ispod DGN (donje granice normalne vrijednosti) u dva živca ili c) produljenje latencije F-vala za 30% GGN (gornja granica normalne) u dva živca ($\geq 50\%$ ako je amplituda distalnog negativnog vrha SMAP-a $< 80\%$ od DGN) ili d) izostanak F-vala u dva živca, ako ti živci imaju negativan distalni vrh CMAP amplituda za $\geq 20\%$ DGN + ≥ 1 ostalih demijelinizacijskih parametara u ≥ 1 drugih živaca ili e) parcijalni blok motoričke provodljivosti: 50% smanjenje amplitude proksimalnog negativnog vrha CMAP-a razmjerno distalnom, ako je distalni negativni vrh CMAP-a 20% DGN u dva živca, ili u jednom živcu u ≥ 1 ostalih demijelinizacijskih parametara u ≥ 1 drugih živaca ili
--

f) abnormalna vremenska disperzija (>30% povećanje trajanja između proksimalnog i distalnog negativnog vrha CMAP-a) u ≥ 2 živca ili g) povećanje trajanja distalnog CMAP-a (interval između pojave prvog negativnog vrha i povratka na osnovnu liniju zadnjeg negativnog vrha) u ≥ 1 živca (n.medianus ≥ 6.6 ms, n.ulnaris ≥ 6.7 ms, n.peroneus ≥ 6.7 ms, n.tibialis ≥ 8.8 ms) + ≥ 1 ostalih demijelinizacijskih parametara u ≥ 1 drugih živaca 2. Vjerojatna dijagnoza smanjenje amplitude proksimalnog negativnog vrha CMAP-a za $\geq 30\%$ u odnosu na distalni, isključujući n.tibialis posterior, ako je distalni negativni vrh CMAP-a $\geq 20\%$ DGNV u 2 živca, ili u 1 živcu + ≥ 1 ostalih demijelinizacijskih parametara u ≥ 1 drugih živaca 3. Moguća dijagnoza Kao u (1), ali samo u jednom živcu¹

Tablica 5: EFNS/PNS Potporni dijagnostički kriteriji za CIDP (*modificirano prema Joint Task Force of the EFNS and PNS, 2010*)

1. Porast proteina u likvoru uz broj leukocita $< 10/\text{mm}^3$ (razina preporuke A) 2. Zasjenjenje gadolinijem i/ili hipertrofija caudae equinae lumbosakralnih ili vratnih živčanih korijena ili brahijalnog ili lumbosakralnoga živčanog pleksusa na MRI-ju (razina preporuke C) 3. Abnormalan elektrofiziološki nalaz osjetnih vlakana u najmanje jednom živcu (dobri praktični pokazatelji): a) normalan nalaz n. suralisa uz abnormalan nalaz n. medianusa (uz isključenje neuropatije n. medianusa u šaci zbog sindroma karpalnog kanala) ili abnormalne amplitude osjetnoga živčanog akcijskog potencijala (engl. sensory nerve action potential – SNAP) n. radialisa ili b) brzina provodljivosti $< 80\%$ od donje granice normale ($< 70\%$ ako je amplituda SNAP-a $< 80\%$ od donje granice normale) ili c) produljene latencije somatosenzornih evociranih potencijala bez prisutne bolesti središnjega živčanog sustava 4. Objektivno kliničko poboljšanje nakon primjene imunomodulatorne terapije (razina preporuke A) 5. Biopsija živca koja nedvosmisleno pokazuje demijelinizaciju i/ili remijelinizaciju na elektronskom mikroskopu ili analizi teased-fiber (dobri praktični pokazatelji)
--

¹ * U primjeni ovih kriterija n. medianus, n. ulnaris (stimuliran ispod lakta), n. peroneus (stimuliran ispod glavice fibule) i n. tibialis testiraju se s jedne strane. Ako kriteriji nisu ispunjeni, isti se živci testiraju s druge strane i/ili se n. ulnaris i n. medianus stimuliraju bilateralno u aksili i na Erbovoj točki. Za n. ulnaris ne uzima se u obzir blok motoričke provodljivosti u laktu te je potrebno najmanje 50%-tno smanjenje amplitude između Erbove točke i ručnog zgloba da bi postojao vjerojatan blok provodljivosti. Temperatura bi trebala biti održavana na najniže 33 °C na šaci i 30 °C na vanjskome maleolu. CMAP – engl. compound muscle action potential; GGN – gornja granica normale; DGN – donja granica normale.

Tablica 6: Komorbiditeti vezani za CIDP (modificirano prema Joint Task Force of the EFNS and PNS, 2010)

-	Diabetes mellitus
-	Bolesti štitne žlijezde
-	Upalna bolest crijeva
-	Membranski glomerulonefritis
-	Kronični aktivni hepatitis
-	Hepatitis C
-	Sistemiški eritemski lupus (SLE), Sjögrenov sindrom ili drugi poremećaji vezivnog tkiva
-	Sarkoidoza
-	Infekcija HIV-om
-	IgG, IgM i IgA monoklonska gamopatija nepoznata značenja
-	IgM monoklonska gamopatija bez prisutnosti antitijela na glikoprotein udružen s mijelinom
-	Melanom
-	Limfom
-	Transplantacija organa ili koštane srži
-	Druge polineuropatije, npr., Charcot-Marie-Tooth

Tablica 7: Testovi koje bi trebalo uzeti u obzir prilikom traženja komorbiditeta i nasljednih neuropatija povezanih s CIDP-om (modificirano prema Joint Task Force of the EFNS and PNS, 2010)

Za otkrivanje komorbiditeta	
a)	preporučeni testovi
-	*detekcija paraproteina u serumu i urinu metodom imunofiksacije
-	glukoza u krvi natašte
-	kompletna krvna slika
-	testovi jetrene funkcije
-	testovi bubrežne funkcije
-	testovi funkcije štitne žlijezde
-	antinuklearni faktor
b)	testovi samo ako postoji klinička indikacija
-	*rendgen kostiju
-	test oralne podnošljivosti glukoze (OGTT)
-	serologija na Borreliju burgdorferi – CRP
-	antinuklearna protutijela
-	rendgen srca i pluća
-	enzim koji konvertira angiotenzin
-	antitijela na HIV
Za otkrivanje nasljednih neuropatija	

- testiranje roditelja i braće/sestara
 - odgovarajuće gensko testiranje (osobito duplikacija PMP22 i mutacije koneksina 32) – biopsija živca
- *ponavljanje testa bi trebalo razmotriti kod pacijenata koji ne reagiraju ili postanu nereaktivni na terapiju

Tablica 8. EFNS/PNS Dijagnostičke kategorije (modificirano prema Joint Task Force of the EFNS and PNS, 2010)

Siguran CIDP - Klinički kriteriji 1 (a ili b) i 2 s elektrodijagnostičkim kriterijem 1 ili - Vjerojatni CIDP + najmanje jedan potporni kriterij ili Mogući CIDP + najmanje dva potporna kriterij Vjerojatan CIDP - Klinički kriteriji 1 (a ili b) i 2 s elektrodijagnostičkim kriterijem 2 ili - Mogući CIDP + najmanje jedan potporni kriterij Mogući CIDP - Klinički kriteriji 1 (a ili b) i 2 s elektrodijagnostičkim kriterijem 3 - CIDP (sigurni, vjerojatni, klinički) udružen s komorbiditetima

4.6. AAN kriteriji

Ovi kriteriji doneseni su od strane eksperata AAN-a prvenstveno u svrhu znanstvenoistraživačkog rada, pa prema tome samo 50-60% bolesnika koji klinički gledano imaju CIDP mogu zadovoljiti ove striktne kriterije (Bilić, Žagar 2015). Unatoč dosta niskoj osjetljivosti, specifičnost ovih kriterija je maksimalna (100%), što je karakteristika značajna za znanstvenoistraživački rad (Y. A. Rajabally et al. 2009).

Tablica 9: AAN elektrodijagnostički kriteriji (prema Köller et al., 2005)

Tri od četiri kriterija moraju biti ispunjena: Smanjenje brzine provođenja u 2 ili više motoričkih živaca: < 80% od donje granice normalne ako je amplituda > 80% od donje granice normale < 70% od donje granice normale ako je amplituda < 80% od donje granice normale Parcijalni blok provođenja u jednom ili više motoričkih živaca definiran kao < 15% promjene u trajanju između proksimalnih i distalnih mjesta stimulacije i pad >20% u području negativnog vrha (-p) ili između dva vrha (p-p) između proksimalnih i distalnih lokacija
--

3. Produljena distalna latencija u dva ili više živaca:

- a) >125% od gornje granice normale ako je amplituda >80% donje granice normale
- b) >150% od gornje granice normale ako je amplituda <80% od donje granice normale

4. Izostanak F-vala ili produljena minimalna latencija F-vala u dva ili više motorička živca:

- a) >120% gornje granice normale ako je amplituda >80% donje granice normale
- b) >150% gornje granice normale ako je amplituda <80% donje granice normale

Tablica 10: AAN dijagnostički kriteriji

Klinički nalaz: motorna disfunkcija, osjetna disfunkcija > 1 ekstremiteta ili oboje

Vremenski tijek: 2 mjeseca

Refleksi: smanjeni ili odsutni

Elektrodijagnostički nalaz – tri od četiri kriterija:

- parcijalni blok provođenja ≥ 1 motornih živaca
- smanjena brzina provodljivosti ≥ 2 motornih živaca
- produljena distalna latencija ≥ 2 motornih živaca
- produljene latencije F-vala u ≥ 2 motornih živaca ili izostanak F-valova

Cerebrospinalni likvor – broj leukocita $< 10 / \text{mm}^3$, negativni VDRL test; povišeni proteini (potporni kriterij)

Nalaz biopsije – dokaz demijelinizacije i remijelinizacije

4.7. Koskijevi kriteriji

Koski i sur. sastavili su dijagnostičke kriterije koji jedini u odnosu na kriterije ostalih grupa autora dopuštaju postavljanje dijagnoze CIDP-a i kad elektrodijagnostički kriteriji nisu u potpunosti zadovoljeni (Bilić, Žagar 2015). Osjetljivost Koskijevih kriterija je 63% a specifičnost 99% (Y. A. Rajabally et al. 2009).

Tablica 11: Koskijevi kriteriji (prema Koski et al. 2009)

Pacijenti sa kroničnom progresivnom polinervopatijom u trajanju od najmanje 8 tjedana dobit će dijagnozu CIDP-a ako:

- nema detektiranih paraproteina
- nema dokumentirane genetske abnormalnosti

UZ JEDNO OD SLJEDEĆEG

a) najmanje 75% testiranih motoričkih živaca ima zabilježen odgovor i ispunjen je jedan od sljedećih uvjeta:

- i) > 50% testiranih motoričkih živaca ima produljenu distalnu latenciju¹ ili
- ii) >50% testiranih motoričkih živaca ima smanjenu brzinu provođenja¹ ili
- iii) >50% testiranih motoričkih živaca ima produljenu latenciju F-vala¹

ILI

- b) i) simetričan početak bolesti ili simetričan klinički nalaz
- ii) slabost sva četiri ekstremiteta i
- iii) najmanje jedan ekstremitet s proksimalnom slabošću

¹AAN Task Force, 1991

5. Liječenje CIDP-a

U liječenju CIDP-a prvenstveno se koriste kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini te plazmafereza. Uz kortikosteroide, primjena intravenskih imunoglobulina je glavna potpora liječenju s efikasnošću od 60-80% (Yoon, Chan, and Gold 2011). Smjernice za inicijalnu terapiju i terapiju održavanja navedene su u Tablici 12 i Tablici 13.

5.1. Kortikosteroidi

Glukokortikoidi djeluju protuupalno aktivirajući citosolni glukokortikoidni receptor s kojim se kao kompleks transportiraju u jezgru i reguliraju ekspresiju gena vežući se za specifične regije DNA (Brannagan 2009). Protuupalni efekti kortikosteroida su inhibicija proinflamatornog transkripcijskog nuklearnog faktora – kappaB (NF-κB), supresija oslobađanja proinflamatornih citokina, vazoaktivnih i kemokinskih faktora, inhibicija makrofaga, inhibicija transmigracije leukocita te poticanje apoptoze autoreaktivnih T limfocita (Brannagan 2009).

Liječenje najčešće počinje intraoralnom dnevnom dozom prednizolona od 60 mg (1-1, 5 mg/kg kod djece) koja se postepeno smanjuje kroz nekoliko mjeseci i godina (Van Den Bergh et al. 2010). Primjena kortikosteroida kod čistog motornog oblika CIDP-a i multifokalne motorne neuropatije je kontraindicirana jer može dovesti do pogoršanja bolesti (Eftimov et al. 2014; Beadon, Guimarães-Costa, and Léger 2018).

Uz dugotrajnu terapiju kortikosteroidima neizbježne su nuspojave. One uključuju hiperglikemiju, hipertenziju, gastritis i gastrointestinalno krvarenje, osteoporozu, frakture kostiju, glaukom, kataraktu, aseptičnu nekrozu glave femura, podložnost infekcijama, miopatiju, dobitak na težini, supresiju rasta kod djece, depresiju, euforiju, insomniju te supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Neka istraživanja pokazuju kako davanje kortikosteroida alterirajućim načinom odnosno davanje lijeka svaki drugi dan, može smanjiti broj i opsežnost nuspojava (Brannagan 2009).

5.2. Intravenska primjena imunoglobulina (IVIG)

Intravenski imunoglobulini su biološki agensi koji se dobivaju od frakcionirane krvi prikupljene od brojnih donora. Odgovarajući broj pacijenata potreban kao izvor plazme za jednu infuziju može varirati od 2000 do 16000 pacijenata (Donofrio et al. 2009). Najveću koncentraciju u infuziji čini IgG, koji se sastoji od četiri subklase: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Čistoća produkta iznosi 97-100%, a poluvrijeme života varira između 21 i 33 dana (Donofrio et al. 2009).

Mehanizam protuupalnog učinka intravenskih imunoglobulina je kompleksan: inhibiraju produkciju antitijela, inhibiraju diferencijaciju B limfocita i induciraju njihovu apoptozu, moduliraju ekspresiju Fc receptora na makrofazima, inhibiraju produkciju citokina i kemokina, inhibiraju nastanak MAC-a (eng. *membrane attack complex*), reduciraju ekspresiju adhezijskih molekula te utječu na aktivaciju, diferencijaciju i funkciju T limfocita (Jacob and Rajabally 2009).

Preporučena standardna doza imunoglobulina u liječenju CIDP-a je 2,0 g/kg, a terapijski učinak traje između 2 do 6 tjedana (Van Den Bergh et al. 2010). Određene kliničke studije su također pokazale učinkovitost inicijalne doze imunoglobulina od 2,0 g/kg podijeljene u 2-5 dana uz nastavak davanja imunoglobulina u dozi 1,0 g/kg svaka 3 tjedna tijekom 24-48 tjedana (Van Den Bergh et al. 2010; R. A.C. Hughes et al. 2009). Učinak IVIG je kratak, ali razmak između terapija određuje se individualno prema kliničkoj slici pojedinog pacijenta (Yusuf A. Rajabally, Seow, and Wilson 2006).

Nuspojave koje se mogu pojaviti prilikom primjene IVIG su rijetke, a uključuju mialgiju, zimicu i bolove u prsima koji se pojavljuju obično tijekom prvog sata primjene infuzije, umor, mučninu i glavobolju koji se mogu pojaviti do 24 sata od primjene infuzije, tromboembolijske incidente te anafilaktičku reakciju (Jacob and Rajabally 2009; Richard A.C. Hughes et al. 2013).

5.3. Plazmafereza

Plazmaferezom se iz krvotoka uklanjaju cirkulirajuća protutijela, imunokompleksi, citokini i ostali upalni medijatori, čime se postiže antiupalni učinak (Lehmann and Hartung 2011). Pojedinom plazmaferezom se uklanja 3-5 litara plazme i reducira količina cirkulirajućeg IgG-a za 45%, tako da je potrebno 3-5 plazmafereza kako bi se uklonilo oko 90% cirkulirajućeg IgG-a (Gorson, 2012). Plazma se nadomješta s 5% albuminom i fiziološkom otopinom, a ponekad se dodaju i kalcij, acid-citrat dekstroza ili heparin.

Primjenom plazmafereze kao inicijalne terapije postiže se kratkotrajno poboljšanje, međutim kroz nekoliko tjedana ili mjeseci uglavnom dolazi do deterioracije (Mehndiratta, Hughes, and Pritchard 2015). Dodatak prednizolona ili nekog imunosupresiva (npr. azatioprina ili ciklosporina A) osigurava duži period remisije i smanjuje potreban broj plazmafereza (Gorson 2012). Plazmafereza je siguran izbor terapije na početku bolesti ukoliko postoje teži neurološki deficiti jer pomaže bržem oporavku, a može se primjenjivati i dugoročno kod pacijenata s relapsirajućim tijekom bolesti koji ne odgovaraju na ostale modalitete liječenja ili su razvili nuspojave na njih.

Komplikacije koje se mogu javiti prilikom plazmafereze su hipotenzija, aritmija, mučnina, povraćanje, elektrolitni disbalans, alergijske reakcije, krampi, parestezije te infekcija, krvarenje, venska tromboza i pneumotoraks koji se mogu javiti kao komplikacija korištenja centralnog venskog katetera za venski pristup (Gorson, 2012).

5.4. Imunosupresivni lijekovi

Imunosupresivna terapija u liječenju CIDP-a koristi se ukoliko pacijenti ne odgovaraju na klasične modalitete liječenja, imaju učestale relapse bolesti ili razviju teže nuspojave na prethodno liječenje. U određenim studijama ispitivani su učinci azatioprina, ciklosporina A, ciklofosfamida, interferona, mikofenolat-mofetila, etanercepta, metotreksata te rituksimaba, međutim, nisu zabilježena značajna poboljšanja u kliničkoj slici u odnosu na klasičnu terapiju.

Tablica 12: Inicijalna terapija (Smjernice dobre kliničke prakse ; prema Van Den Bergh et al. 2010)

- Pacijenti sa blagom kliničkom slikom bez značajnijeg narušavanja kvalitete života ne iziskuju liječenje
- Pacijenti sa umjerenom do težom kliničkom slikom zahtijevaju liječenje kortikosteroidima ili IVIG
- Uobičajena doza IVIG je 2,0 g/kg podijeljena u 2-5 dana
- U čistom motornom obliku CIDP-a IVIG su terapija izbora jer kortikosteroidi mogu dovesti do pogoršanja bolesti
- Učinak liječenja kortikosteroidima se ocjenjuje nakon 12 tjedana liječenja; ukoliko je došlo do poboljšanja, doza se postupno smanjuje tijekom 1-2 godine

Tablica 13: Terapija održavanja (prema Van Den Bergh et al. 2010)

Preporuke za terapiju održavanja CIDP-a

1. Ako je početna terapija učinkovita potrebno je nastaviti s istom dok se ne postigne maksimalna korist, nakon čega se doza reducira na minimalnu dozu koja je još uvijek učinkovita
2. Ako odgovor na terapiju nije zadovoljavajući ili je došlo do nuspojava, potrebno je prvo primijeniti alternativni lijek iz prve linije preporuka za liječenje CIDP-a. Ukoliko ni alternativni lijek ne pokaže učinkovitost, tada se primijenjuje kombinirana terapija ili se dodaju imunosupresivni i imunomodulacijski lijekovi.
3. Bolesnicima se trebaju pružiti savjeti o tjelovježbi, njezi stopala, dijeti i promjeni životnog stila. Neuropatska bol treba se liječiti prema postojećim EFNS smjernicama. Na uporabu ortoze, rehabilitaciju, psihoterapiju i fiziklanu terapiju treba uputiti one bolesnike kojima je to potrebno.
4. Svim bolesnicima potrebno je ponuditi informacije o grupama podrške.

6. Zaključak

Kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija je najčešća autoimuna neuropatija koja se uglavnom pojavljuje u odrasloj dobi. Glavni simptomi s kojima se bolesnici prezentiraju su progresivna mišićna slabost i gubitak osjeta. S obzirom na vodeće simptome i njihovu distribuciju te elektrodijagnostičke značajke, CIDP se dijeli u više varijanti bolesti koje je bitno ispravno dijagnosticirati jer odgovor na terapiju među pojedinim varijantama može biti različit. Osim ekstenzivne EMNG obrade, potrebno je provesti niz dodatnih pretraga kako bi se isključile ili potvrdile dodatne bolesti koje se mogu prezentirati istim simptomima, a osobito dijabetička polineuropatija. Također je potrebno napraviti i obradu za nasljedne polineuropatije. Liječenje CIDP-a je uglavnom vrlo uspješno, a glavnu terapiju čine kortikosteroidi, IVIG te plazmafereza. Treba imati na umu da doze kortikosteroida nakon inicijalne terapije treba postepeno snižavati kako ne bi došlo do pogoršanja bolesti. Unatoč dobrom odgovoru na terapiju u većini slučajeva, određen broj pacijenata ostaje rezistentan na sve modalitete liječenja ili razviju teške nuspojave na njih. Upravo iz tih razloga potrebno je i dalje istraživati patogenezu bolesti i prema tome razvijati optimalno liječenje.

7. Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc. Ervini Bilić na iskazanom povjerenju, strpljenju i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem mojoj obitelji, prijateljima i dečku na neizmjernoj potpori i podršci kroz vrijeme studija.

Literatura

1. Allen, J. A. *Chronic Demyelinating Polyneuropathies. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2017; 23(5): 1310–1331.*
2. Beadon, Katie, Raquel Guimarães-Costa, and Jean Marc Léger. "Multifocal Motor Neuropathy." *Current Opinion in Neurology. 2018;*
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000605>.
3. Berger, A. R., Herskovitz, S., & Kaplan, J. *Late motor involvement in cases presenting as "chronic sensory demyelinating polyneuropathy", Muscle & Nerve, 1995; 18(4): 440–444.*
4. Bergh, Peter Y.K. Van Den, Robert D.M. Hadden, Pierre Bouche, David R. Cornblath, Angelika Hahn, Isabel Illa, Carol L. Koski i sur. "European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher." *Journal of the Peripheral Nervous System. 2010;*
<https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x>.
5. Bilić E, Delimar V, Pušeljčić M, Smojver H, Chouehne A, Smoljan M. Kronična inflamatorna demijelinizacijska polineuropatija. U: Bilić E, Žagar M, ur. Autoimune neuromuskularne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.str.11-26.
6. Brannagan, T. H. *Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. Muscle & Nerve, 2009; 39(5): 563–578.*
7. Brannagan, T. H. *Current diagnosis of CIDP: the need for biomarkers. Journal of the Peripheral Nervous System, 2011; 16 (1): 3–13.*
8. Breiner, A., & Brannagan, T. H. *Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle & Nerve, 2013; 50(1): 40–46.*
9. Brinar V i sur., ur. Neurologija za medicinare. 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009
10. Chi, L.-J., Wang, H.-B., & Wang, W.-Z. *Impairment of circulating*

- CD4+CD25+regulatory T cells in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System, 2008; 13(1): 54–63.*
11. Dalakas, M. C. *Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. Nature Reviews Neurology, 2011; 7(9): 507–517.*
 12. Devic, P., Petiot, P., & Mauguiere, F. *Diagnostic utility of somatosensory evoked potentials in chronic polyradiculopathy without electrodiagnostic signs of peripheral demyelination. Muscle & Nerve, 2015; 53(1): 78–83.*
 13. Devic, Perrine, Philippe Petiot, and François Mauguiere. “Diagnostic Utility of Somatosensory Evoked Potentials in Chronic Polyradiculopathy without Electrodiagnostic Signs of Peripheral Demyelination.” *Muscle and Nerve*, 2016; <https://doi.org/10.1002/mus.24693>.
 14. Dimachkie, Mazen M., and Richard J. Barohn. “Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy.” *Current Treatment Options in Neurology* , 2013; 15 (3): 350–66. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0229-6>.
 15. Donaghy, M., Mills, K. R., Boniface, S. J., Simmons, J., Wright, I., Gregson, N., & Jacobs, J. *Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1994; 57(7): 778–783.*
 16. Donofrio, P. D., Berger, A., Brannagan, T. H., Bromberg, M. B., Howard, J. F., Latov, N. i sur. *Consensus statement: The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the aanem AD HOC committee. Muscle & Nerve, 2009; 40(5): 890–900.*
 17. Dyck, P J, A C Lais, M Ohta, J A Bastron, H Okazaki, and R V Groover. “Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropathy.” *Mayo Clinic Proceedings*, 1975; 50(11): 621-37.
 18. Eftimov, Filip, Marinus H. Liesdek, Camillus Verhamme, and Ivo N. van Schaik. “Deterioration after Corticosteroids in CIDP May Be Associated with Pure Focal Demyelination Pattern.” *BMC Neurology*, 2014; <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-72>.
 19. Figueroa, J. J., Dyck, P. J. B., Laughlin, R. S., Mercado, J. A., Massie, R.,

- Sandroni, P. i sur. *Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology, 2012; 78(10): 702–708.*
20. Gorson K. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2012; 5(6): 359-373.*
 21. Guptill, J. T., Bromberg, M. B., Zhu, L., Sharma, B. K., Thompson, A. R., Krueger, A., & Sanders, D. B. *Patient demographics and health plan paid costs in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle & Nerve, 2014; 50(1): 47–51.*
 22. Hughes, R. A. C., Dalakas, M. C., Cornblath, D. R., Latov, N., Weksler, M. E., & Relkin, N. *Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. Clinical & Experimental Immunology, 2009; 158(1): 34–42.*
 23. Hughes, Richard A.C., Michael P.T. Lunn, Chris Frost, and Ivo N. van Schaik. "Treatments for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP): An Overview of Systematic Reviews." *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013; https://doi.org/10.1002/14651858.CD010369.*
 24. Jacob, S., & Rajabally, Y. *Current Proposed Mechanisms of Action of Intravenous Immunoglobulins in Inflammatory Neuropathies. Current Neuropharmacology, 2009; 7(4): 337–342.*
 25. Jann, S., Beretta, S., & Bramerio, M. A. *Different types of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy have a different clinical course and response to treatment. Muscle & Nerve, 2005; 32(3): 351–356*
 26. Kiefer, R., Kieseier, B. C., Stoll, G., & Hartung, H.-P. *The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system. Progress in Neurobiology, 2001; 64(2): 109–127.*
 27. Kieseier, B. C., Tani, M., Mahad, D., Oka, N., Ho, T., Woodroffe, N. i sur. *Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: a central role for IP-10. Brain, 2002; 125(4): 823–834.*
 28. Kimura, A., Sakurai, T., Koumura, A., Yamada, M., Hayashi, Y., Tanaka, Y i sur. *Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.*

- Journal of Neurology*, 2010; 257(4): 621–629.
29. Köller, H., Schroeter, M., Kieseier, B. C., & Hartung, H.-P. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – update on pathogenesis, diagnostic criteria and therapy.* *Current Opinion in Neurology*, 2005;18(3): 273–278.
 30. Koski, C. L., Baumgarten, M., Magder, L. S., Barohn, R. J., Goldstein, J., Graves, M. i sur. *Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* *Journal of the Neurological Sciences*, 2009; 277(1-2): 1–8.
 31. Kuwabara, S., & Misawa, S. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Clinical subtypes and their correlation with electrophysiology.* *Clinical and Experimental Neuroimmunology* ,2011; 2(2): 41–48
 32. Larue, S., Bombelli, F., Viala, K., Neil, J., Maisonobe, T., Bouche.i sur. *Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases.* *European Journal of Neurology*, 2011; 18(6): 899–905.
 33. Laughlin, R. S., Dyck, P. J., Melton, L. J., Leibson, C., Ransom, J., & Dyck, P. J. B. *Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus.* *Neurology*, 2009; 73(1): 39–45.
 34. Lehmann, H. C., & Hartung, H.-P. *Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: Mechanism of action in immune-mediated neuropathies.* *Journal of Neuroimmunology*, 2011; 231(1): 61–69.
 35. Leppert, D., P. Hughes, S. Huber, B. Erne, C. Grygar, G. Said, K. M. Miller, A. J. Steck, A. Probst, and P. Fuhr. “Matrix Metalloproteinase Upregulation in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Nonsystemic Vasculitic Neuropathy.” *Neurology*, 2012; <https://doi.org/10.1212/wnl.53.1.62>.
 36. Lewis, R. A. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* *Current Opinion in Neurology*, 2017; 30(5): 508–512.
 37. Markowitz, J. A., Jeste, S. S., & Kang, P. B. *Child Neurology: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children.* *Neurology*, 2008; 71(23).
 38. Mathey, E. K., Park, S. B., Hughes, R. A. C., Pollard, J. D., Armati, P. J., Barnett,

- M. H. i sur. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2015; 86(9): 973–985.
39. Mehndiratta, Man Mohan, Richard A.C. Hughes, and Jane Pritchard. "Plasma Exchange for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy." *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003906.pub4>.
 40. Nobile-Orazio, E. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. Journal of the Peripheral Nervous System*, 2014;19(1): 2-13.
 41. Oh, S. J., Joy, J. L., & Kuruoglu, R. "Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1992; 55(8): 677–680.
 42. Donofrio, P., & Peltier, A. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: From Bench to Bedside. Seminars in Neurology*, 2012; 32(3): 187–195.
 43. Pitarokoili, K., Schlamann, M., Kerasnoudis, A., Gold, R., & Yoon, M.-S. *Comparison of clinical, electrophysiological, sonographic and MRI features in CIDP. Journal of the Neurological Sciences*, 2015; 357(1-2):198–203.
 44. Quast, Isaak, Flavio Cueni, Falk Nimmerjahn, Bjorn Tackenberg, and Jan D. Lunemann. "Deregulated Fcγ Receptor Expression in Patients with CIDP." *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*, 2015; <https://doi.org/10.1212/NXI.00000000000000148>.
 45. Querol, L., Devaux, J., Rojas-Garcia, R., & Illa, I. *Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. Nature Reviews Neurology*, 2017; 13(9): 533–547.
 46. Rajabally, Y. A., Nicolas, G., Pieret, F., Bouche, P., & Van den Bergh, P. Y. K. *Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2009; 80(12): 1364–1368.

47. Rajabally, Y. A., Jacob, S., & Hbahbih, M. *Optimizing the use of electrophysiology in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a study of 20 cases. Journal of the Peripheral Nervous System, 2005; 10(3): 282–292.*
48. Rajabally, Y. A., Seow, H., & Wilson, P. *Dose of intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System, 2006; 11(4): 325–329*
49. Rajabally, Y. A., Simpson, B. S., Beri, S., Bankart, J., & Gosalakal, J. A. *Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: Study of a UK population. Muscle & Nerve, 2009; 39(4): 432–438.*
50. Van Rhijn, I. *Expression of accessory molecules for T-cell activation in peripheral nerve of patients with CIDP and vasculitic neuropathy. Brain, 2000; 123(10): 2020–2029.*
51. Riekhoff, A. G. M., Jadoul, C., Mercelis, R., Cras, P., & Ceulemans, B. P. G. *M. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuroradiculopathy – Three cases and a review of the literature. European Journal of Paediatric Neurology, 2012; 16(4): 315–331.*
52. Tackenberg, B., Jelcic, I., Baerenwaldt, A., Oertel, W. H., Sommer, N., Nimmerjahn, F., & Lunemann, J. D. *Impaired inhibitory Fc receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009; 106(12): 4788–4792.*
53. Thomas, P. K., Claus, D., Jaspert, A., Workman, J. M., King, R. H. M., Larner, A. J. *i sur. Focal upper limb demyelinating neuropathy. Brain, 1996; 119(3): 765–774.*
54. Tumani, H., Pfeifle, M., Lehmensiek, V., Rau, D., Mogel, H., Ludolph, A. C., & Brettschneider, J. *Candidate biomarkers of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): Proteome analysis of cerebrospinal fluid. Journal of Neuroimmunology, 2009; 214(1-2): 109–112.*
55. Vallat, J.-M., Sommer, C., & Magy, L. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. The Lancet Neurology, 2010; 9(4): 402–412.*

56. Vallat, J.-M., Tabaraud, F., Magy, L., Torny, F., Bernet-Bernady, P., Macian, F., & Couratier, P. *Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Evaluation of eight cases. Muscle & Nerve*, 2003; 27(4): 478–485.
57. Verschueren, A., Azulay, J. P., Attarian, S., Boucraut, J., Pellissier, J. F., & Pouget, J. *Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. Muscle & Nerve*, 2004; 31(1): 88–94.
58. Viala, K. *Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. Brain*, 2004; 127(9): 2010–2017.
59. Yoon, M.-S., Chan, A., & Gold, R. *Standard and escalating treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2011; 4(3): 193–200.
60. Zhang, H.-L., Zhang, X.-M., Mao, X.-J., Deng, H., Li, H.-F., Press, R. i
sur. *Altered cerebrospinal fluid index of prealbumin, fibrinogen, and haptoglobin in patients with Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Acta Neurologica Scandinavica*, 2012; 125(2): 129–135.

Životopis

Rođena sam 23.10.1994.godine u Makarskoj, RH. Osnovnu školu sam završila u Osnovnoj školi Novi Travnik u Novom Travniku, BiH, te paralelno i Osnovnu glazbenu školu Jakov Gotovac u Novom Travniku. Opću gimnaziju sam završila 2013.godine u Katoličkom školskom centru Petar Barbarić u Travniku, a srednju glazbenu školu u Srednjoj glazbenoj školi Jakov Gotovac u Novom Travniku, gdje sam svirala klavir i flautu. Medicinski fakultet Zagreb upisujem 2013. Godine, a tijekom studija bila sam aktivni član CROMSIC-a. Ove godine u rujnu ću sudjelovati u jednomjesečnoj studentskoj razmjeni tijekom koje ću obavljati kliničku praksu u Indiji.