

Lek. Małgorzata Łukawska

**Tytuł: „Diagnostyka kliniczno-elektrofizjologiczna przewlekłej zapalnej
polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci.”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne.**

Promotor: dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik

Klinika Neurologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

STRESZCZENIE

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) jest rzadką, niejednorodną polineuropatią nabytą o podłożu autoimmunologicznym. Typowa postać choroby charakteryzuje się postępującym przez ponad 8 tygodni niedowładem i/lub zaburzeniami czucia oraz hipo- lub arefleksją. Do tej pory nie udało się znaleźć swoistego markera choroby, dlatego diagnoza stawiana jest przede wszystkim na podstawie obrazu klinicznego oraz badań elektrofizjologicznych (elektroencefalografii – ENG - i elektromiografii - EMG). Warto zaznaczyć, że do tej pory opublikowano 15 różnych kryteriów rozpoznawania CIDP, co może świadczyć o trudnościach diagnostycznych i niejednorodnym obrazie klinicznym tej polineuropatii autoimmunologicznej.

Choroba występuje głównie u dorosłych, rzadko wśród dzieci. W przypadku najmłodszej grupy pacjentów w diagnostyce CIDP największe trudności sprawia diagnostyka różnicowa, ponieważ wśród dzieci większość neuropatii ma podłoże genetyczne. Co więcej, bardziej dynamiczny przebieg choroby, zdarzający się częściej w tej grupie wiekowej niż u osób dorosłych wymaga różnicowania z zespołem Guillaina-Barrego (*Guillain-Barre syndrome*, GBS). Kolejnym wyzwaniem diagnostycznym u dzieci chorujących na CIDP jest diagnostyka atypowych wariantów choroby, których charakter w najmłodszej grupie pacjentów nie został jak dotąd wyczerpująco poznany i opisany.

Leczeniem pierwszego rzutu zgodnie z najnowszymi wytycznymi CIDP EFNS/PNS z 2021 roku są cykliczne wlewy dożylnie immunoglobulin (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) bądź glikokortykosteroidy (GKS) w formie doustnej lub dożylniej. Warto podkreślić, że w Polsce dostępna jest od niedawna postać immunoglobulin podawanych podskórnym (*subcutaneous immunoglobulin*, SCIG) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg, co znacząco poprawia jakość życia chorych, gdyż ogranicza cykliczne hospitalizacje. W razie braku skuteczności można podawać terapię łączoną IVIg i GKS, gdyż wówczas obserwuje się wzmocniony efekt przeciwzapalny. Do tej pory nie została przeprowadzona wystarczająca liczba prób klinicznych z lekami immunosupresyjnymi (często są nimi: azatiopryna, metotreksat), w przypadkach lekoopornych zalecana jest próba leczenia rytuksymabem. Zabiegi plazmaferez (*plasma exchange*, PE) są aktualnie rzadko stosowane z uwagi na działania niepożądane.

Rokowanie szczególnie wśród pacjentów pediatrycznych jest dobre, z remisją całkowitą bądź częściową u większości chorych po zastosowanym leczeniu. Warto natomiast podkreślić, że zwłaszcza w grupie chorych najmłodszych brak wczesnej i trafnej diagnozy może mieć dramatyczne konsekwencje pod postacią utrwalonych niedowładów kończyn górnych i dolnych, powodujących zaburzenia chodu i sprawności rąk, rzadziej także utrwalonych objawów ze strony nerwów czaszkowych.

Cykl zawiera jeden opis przypadku pacjentki, wyniki jednej pracy oryginalnej oraz jedną pracę poglądową.

Celem prac były:

1. Analiza fenotypu klinicznego z uwzględnieniem występowania typowych i atypowych wariantów obrazu klinicznego CIDP u dzieci oraz rozłożenia w tej grupie poszczególnych postaci choroby i dynamiki narastania procesu.
2. Analiza wyników badań ENG dzieci chorujących na CIDP ze szczególnym uwzględnieniem parametrów pomocnych w różnicowaniu z neuropatiami genetycznie uwarunkowanymi zgodnie z opracowanymi przez Nevo i wsp. w 2002 roku kryteriami rozpoznania dziecięcej postaci CIDP.
3. Podsumowanie i omówienie najczęstszych jednostek chorobowych istotnych w diagnostyce różnicowej CIDP u dzieci.
4. Ocena efektu zastosowanych opcji terapeutycznych CIDP u dzieci.

Material i metoda:

W przedstawionym opisie przypadku omówiono trudności diagnostyczne i terapeutyczne u 4-letniej pacjentki z CIDP o ciężkim, nawrotowym przebiegu wymagającym wieloletniej terapii skojarzonej. W pracy oryginalnej przedstawiono grupę 37 dzieci z CIDP. Badanie to prezentuje jedną z największych grup populacji dziecięcej z CIDP wśród niewielu wcześniej opublikowanych. Dokonano retrospektywnej analizy między innymi przebiegu klinicznego, wyników badań ENG, z uwzględnieniem porównania spełniania elektrofizjologicznych kryteriów rozpoznania dziecięcej postaci CIDP opracowanych przez Nevo i wsp. w 2002 roku i aktualnych wówczas kryteriów rozpoznania CIDP EFNS/PNS z 2010 roku, schematów leczenia oraz ich skuteczności.

Z kolei praca poglądowa dotyczyła przede wszystkim krytycznej oceny wykonywanej standardowo diagnostyki kliniczno-elektrofizjologicznej z uwzględnieniem diagnostyki różnicowej poszczególnych wariantów atypowych, których podział był zgodny z aktualnymi wówczas kryteriami rozpoznania CIDP EFNS/PNS z 2010 roku.

Wyniki:

Na przykładzie 4-letniej pacjentki z CIDP omówiono możliwości intensyfikacji leczenia - w tym przypadku, choć odpowiedź na IVIg była bardzo dobra, korzystny efekt utrzymywał się początkowo krócej niż 3 tygodnie, nawet mimo dołączenia doustnych leków immunosupresyjnych. Pokazano, że niekiedy konieczna jest wieloletnia terapia skojarzona, z wyższą niż standardowo i stopniowo redukowaną dawką podtrzymującą IVIg, która pozwala na uzyskanie bardzo dobrego stabilnego stanu neurologicznego.

W pracy oryginalnej przedstawiono retrospektywną analizę objawów klinicznych, nieprawidłowości elektrofizjologicznych, sposobów leczenia i rokowanie u 37 dzieci w wieku 3,5–17 lat z ostatecznym rozpoznaniem CIDP (18 dziewcząt, 19 chłopców). Pacjentów podzielono na 3 podgrupy wiekowe tj. 0–4 lat, 4–13 lat i 13–18 lat. Szczegółowo oceniano także dynamikę procesu, czynniki wyzwalające proces zapalny, czas od pierwszych objawów do postawienia właściwej diagnozy. Okres obserwacji wynosił od 10 do 222 miesięcy.

W postaci klasycznej objawy rozwijają się dłużej niż 8 tygodni – w przedstawionej grupie stwierdzano u 30/37 chorych (81,1%), natomiast 4/37 pacjentów (10,8%) miało przebieg ostry (<4 tygodni), a 2/37 pacjentów (5,4%) przebieg podostry (4-8 tygodni). Bardziej dynamiczny postęp choroby był częściej obserwowany u młodszych dzieci (<4 lat i w wieku 4-13 lat). Typowy przebieg choroby obserwowano u 18/37 pacjentów (48,6%), u pozostałych chorych stwierdzano warianty atypowe: dystalny - 12/37 dzieci (32,4%), czysto motoryczny u 5/37 pacjentów (13,5%), a jeden pacjent miał wariant czysto sensoryczny (1/37, 2,7%).

U wszystkich pacjentów wykonywano badanie ENG. Kryteria elektrofizjologiczne dziecięcej postaci CIDP opublikowane w 2002 r. przez Nevo i wsp. zostały spełnione u 26/37 (70,3%) pacjentów, a 7/37 (18,9%) pacjentów spełniało kryteria możliwego CIDP. Kryteria rozpoznania CIDP EFNS/PNS z 2010 roku zaproponowane głównie dla pacjentów dorosłych zostały spełnione u 35/37 pacjentów (94,6%).

Przebieg kliniczny był porównywalny między grupami wiekowymi. U większości dzieci (26/37, 70,3%) maksymalny wynik w zmodyfikowanej Skali Rankina (*the Modified Rankin Scale*, mRS) podczas całej obserwacji wyniósł 3, jednak sześciu pacjentów (16,2%) nie było w stanie samodzielnie chodzić.

W trakcie całej obserwacji leczonych IVIg było 23/37 chorych (62,2%), monoterapię GKS stosowano u 22/37 pacjentów (59,5%), natomiast terapię łączoną IVIg i GKS otrzymywało 6/37 (16,2%). U 12/37 pacjentów (32,4%) konieczne było zastosowanie leków immunosupresyjnych, w tym azatiopryny, ale także metotreksatu i rytuksymabu. Jeden pacjent był leczony zabiegami plazmaferezy. Całkowitą remisję uzyskano u 19/37 pacjentów (51,4%), remisję z objawami resztkowymi lub minimalnym deficytem zaobserwowano u 4/37 pacjentów (10,8%), natomiast 14/37 pacjentów (37,8%) w trakcie analizy kontynuowało leczenie ze stopniową poprawą.

W pracy poglądowej przedstawiono trudności diagnostyczne spotykane w przypadku CIDP, omówiono wieloczynnikową przyczynę tego zjawiska, w tym zróżnicowany obraz kliniczny, szczególnie wprowadzający w błąd w nietypowych wariantach, pułapki elektrodiagnostyczne oraz obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Wnioski:

1. Obraz kliniczny i przebieg CIDP u dzieci jest dość podobny do występującego w wieku dorosłym, jednak u młodszych pacjentów choroba ta ma charakter bardziej dynamiczny. U dzieci częściej niż u dorosłych, nawet u około 50%, zdarzają się warianty atypowe choroby.
2. Kryteria elektrofizjologiczne dla dziecięcej postaci CIDP opracowane przez Nevo i wsp. w 2002 roku są pomocne w różnicowaniu polineuropatii zapalnych od częściej występujących w młodszym wieku neuropatii genetycznie uwarunkowanych.
3. Oprócz neuropatii genetycznie uwarunkowanych, w przypadkach CIDP o ostrym bądź podostrym przebiegu, częstszych u dzieci niż u dorosłych, należy brać pod uwagę GBS.
4. U dzieci chorujących na CIDP leczenie IVIg jest aktualnie najczęściej wybieraną terapią pierwszego rzutu z szybką poprawą po każdorazowym wlewie, obserwowaną u zdecydowanej większości chorych. Niektórzy pacjenci wymagają intensyfikacji leczenia w postaci wyższych i częstszych podań podtrzymujących dawek IVIg oraz politerapii. Rokowanie w pediatrycznym CIDP jest dobre, z resztkowymi, przeważnie niewielkimi, objawami lub całkowitą remisją u większości pacjentów, co również przedstawiano w mniejszych grupach w piśmiennictwie.

Podsumowując, należy podkreślić, że wczesna diagnoza i właściwa terapia są kluczowym postępowaniem poprawiającym jakość życia pacjentów.