aim of this review is to provide an up-to-date perspective in the diagnosis and treatment of CIDP, where, in addition to established diagnostic and therapeutic approaches, other forms of autoimmune-mediated (e.g. nodo-/paranodopathies) or other (e.g. hereditary) neuropathies can be considered in the case of highly active or refractory CIDP, and consequently, non-conventional treatment options may also be considered.

Key words: CIDP, diagnosis, treatment, diagnostic criteria, new treatment options.

Úvod

Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je najčastejšou chronickou imunitne podmienenou zápalovou polyneuropatiou a zahŕňa niekoľko podtypov, ktoré patria k spektru kauzálne liečiteľných neuropatií. Podľa definície Európskej federácie neurologických spoločností a Spoločnosti pre periférne nervy (EFNS/PNS 2010) je CIDP definovaná ako progredujúca alebo relaps-remitujúca senzitívne-motorická primárne demyelinizačná polyneuropatia s progredujúcim alebo relaps-remitujúcim priebehom v trvaní viac ako osem týždňov, pričom má elektrofyziologický alebo patologický dôkaz o demyelinizácii periférneho nervu a reaguje na imunosupresívnu alebo imunomodulačnú liečbu (Lehman et al., 2019).

Epidemiológia

Ročná incidencia má zásluhou zlepšujúcej sa diagnostiky stúpajúci trend a predstavuje asi 0,5 – 1/100 000 obyvateľov. Prevalencia CIDP sa v rôznych geografických oblastiach líši a pohybuje sa od 0,8 do 8,9/100 000 osôb (Lehman et al., 2019; Brun et al., 2022). Dôvody tejto zjavnej heterogenity môžu byť viaceré a súvisia zrejme s genetickými a environmentálnymi vplyvmi, ako aj s uplatňovanými diagnostickými kritériami. K nástupu ochorenia môže dôjsť v akomkoľvek veku, ale častejšie sa to stane v strednom veku (40 – 60 rokov) a dvakrát častejšie u mužov ako u žien (Broers et al., 2019; Van den Bergh et al., 2013; Johnsen et al., 2000). Ochorenie nevynecháva ani detskú populáciu, kde sa prevalencia uvádza 0,2/100 000 detí (Iijima et al., 2008), pričom u detí až v 51 % prípadov prevládajú atypické formy CIDP (Lukawska et al., 2021).

Etiopatogenéza

CIDP je forma chronickej neuropatie, ktorá je pravdepodobne spôsobená heterogénnymi imunitne sprostredkovanými procesmi (Dziadkowiak et al., 2022). Presné mechanizmy neuropatie pri klasickej demyelinizácii vyvolanej makrofágmi zostávajú nejasné napriek tomu, že tento proces je v CIDP dlhodobo uznávaný (Burn, 2004; Dalakas, 2011; Dyck, 1982). Klasická demyelinizácia vyvolaná makrofágmi je základom patogenézy CIDP a vyskytuje sa u niektorých pacientov s klasickou formou CIDP a CIDP variantmi. Včasné ultraštrukturálne štúdie s použitím bioptických vzoriek od pacientov s CIDP preukázali odstránenie morfologicky normálnych myelínových lamiel cytoplazmatickými procesmi makrofágov (Hu et al., 2021; Koike et al., 2021). Poškodenie myelínu je vyvolané najmä aktiváciou protilátok závislých od komplementu. Novšie štúdie tiež poukazujú na fagocytózu makrofágmi bez účasti komplementu. Makrofágy rozpoznávajú špecifické miesta myelinizovaných vlákien ako počiatočný cieľ demyelinizácie. Miesto, ktoré si makrofágy vyberajú na začatie rozpadu myelínu, sa nachádza v okolí nodálnych alebo internódových oblastí. Zdá sa teda, že systém komponentov rozlišujúcich medzi nodálnymi a paranodálnymi oblasťami zohráva kľúčovú úlohu v správaní makrofágov, ktoré iniciujú fagocytózu myelínu (Ikeda et al., 2019). Nedávne štúdie viedli ku koncepcii nodopatie alebo paranodopatie. Preukázali sa mechanizmy iniciované autoprotilátkami proti proteínom paranodálneho spojenia (neurofascín 155 a kontaktín 1). Charakteristickými patologickými znakmi u pacientov s takýmito protilátkami sú paranodálna disekcia vyplývajúca z naviazania imunoglobulínu IgG4 na paranodálne spojenia a absencia demyelinizácie vyvolanej makrofágmi (Ikeda et al., 2019). Protilátky proti proteínom Ranvierovho uzla a paranodálnych oblastí sa preukázali približne u 10 % pacientov s diagnózou CIDP, ktorí vykazujú atypické klinické fenotypy a nedostatočnú odpoveď na štandardnú liečbu CIDP. Protilátky sú namierené proti rôznym bunkovým adhezívnym proteínom, ktoré sa nachádzajú v Ranvierovom uzle alebo v jeho blízkosti (Bunschoten et al., 2019; Koike 2018). Rozdiely v distribúcii lézií a opravných procesoch Schwannových buniek môžu určovať rozdiely medzi podtypmi. Predpokladá sa, že pri typickej CIDP dochádza k prednostnému postihnutiu proximálnych a distálnych nervových segmentov, zatiaľ čo pri MADSAM je výrazné postihnutie centrálnych nervových segmentov. Tieto zistenia naznačujú, že v prvom prípade prevažuje humorálna imunita nad bunkovou, keďže nervové korene a nervovosvalové spojenia sú zbavené krvno-nervovej bariéry (Burns, 2004; Bunschoten et al., 2019; Querol et al., 2017).

Klinické príznaky a symptómy

Klinické prejavy CIDP môžu byť veľmi variabilné a zahŕňajú typické aj atypické klinické varianty. Na základe nových odporúčaní EAN/PNS 2021 rozlišujeme CIDP klasickú a varianty CIDP.

Typická CIDP sa prejavuje ako symetrická senzitívne-motorická neuropatia s postihnutím proximálnych a distálnych svalov končatín, s chýbajúcimi alebo zníženými šľachovo-okosticovými reflexmi. Slabosť je zvyčajne symetrická na všetkých štyroch končatinách proximálne aj distálne. Senzitívne príznaky sa majú vyskytovať aspoň na dvoch končatinách.

Varianty CIDP, ktoré sa predtým označovali ako atypické varianty CIDP, sú špecifické klinické syndrómy, ktoré majú rovnaké príznaky podporujúce demyelinizáciu, reagujú na rovnakú terapiu, a preto sa považujú za rovnaké spektrum ochorení ako typická senzitívne-motorická CIDP. Varianty CIDP sa delia do niekoľkých skupín, a to na základe distribúcie svalovej slabosti a porúch citlivosti (Tab. 1).

Multifokálny variant CIDP, známy aj ako multifokálna získaná demyelinizačná senzitívna a motorická neuropatia (MADSAM) alebo Lewisov-Sumnerov syndróm, je charakterizovaný asymetrickou proximálnou a distálnou slabosťou najmenej dvoch končatín a senzitívnymi prejavmi v rovnakej multifokálnej distribúcii (Lewis et al., 1982; Berg-Vos et al., 2000).