

Uždegiminės demielinizuojančios polineuropatijos ir jų gydymo rekomendacijos COVID-19 pandemijos metu. Literatūros apžvalga

R. Bunevičiūtė*

A. Klimašauskienė**

**Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Neurologijos centras*

***Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Neurologijos centras*

Santrauka. Uždegiminės demielinizuojančios polineuropatijos – retos, tačiau potencialiai gydamos ligos. Dėl savo klinikinio heterogeniškumo šios polineuropatijos kelia daug diagnostinių ir gydymo iššūkių kasdienėje praktikoje. Pasikeitusi epidemiologinė situacija, aplinkos veiksniai taip pat gali didinti demielinizuojančių polineuropatijų sergamumo rodiklius.

Šiame straipsnyje aptariamos ūmios ir lėtinės uždegiminės demielinizuojančios polineuropatijos, jų formos, diagnostikos ir gydymo ypatumai COVID-19 pandemijos metu.

Raktažodžiai: Guillain-Barre sindromas, lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija, COVID-19.

ŪMI UŽDEGINĖ DEMIELINIZUOJANTI POLINEUROPATIJA

Guillain-Barre sindromas (GBS) – ūmi / poūmė autoimuninė poliradikuloneuropatija, kurios metu dėl periferinių nervų ir šaknelių demielinizacijos atsiranda įvairaus laipsnio, kylantis raumenų silpnumas, galvinių nervų pažeidimas, sensorinės, autonominės nervų sistemos disfunkcijos požymiai. Ligą dažnai sukelia prieš tai buvusios infekcijos. Sunkios GBS formos su kvėpavimo funkcijos nepakankamumu pasireiškia 20–30 % atvejų [1].

Sergamumas GBS siekia 1–4 atvejus 100 000 gyventojų per metus. GBS kiek dažniau nustatomas vyrams [2].

Tyrimų ir stebėjimų metu surinkti duomenys rodo, kad GBS etiopatogenetinis pagrindas – antigeninė mimikrija, kai infekcinio patogeno ekspresuojami baltymai yra panašūs į periferinės nervų sistemos struktūras. Mikroorganizmo baltymai veikia kaip imuninės sistemos trigeris [1]. Po sąveikos su patogenu imuninė sistema ima gaminti antikū-

nus prieš nervų sistemos komponentus. Per pastaruosius kelis dešimtmečius atrasti su GBS asocijuoti antigangliozidiniai antikūnai (anti-GM1, anti-GD1a, anti-GalNac-GD1a, anti-GM1), kurie gali lemti skirtingas klinikines, elektrofiziologines GBS charakteristikas ir atsaką į gydymą [3] (lentelė).

Sergamumo GBS rodikliai tam tikruose geografiniuose regionuose skiriasi. Manoma, kad tam gali turėti įtakos skirtingi juose cirkuliuojantys mikroorganizmai ir jų porūšiai [4]. Du trečdaliai pacientų mėnesį iki pirmųjų GBS simptomų vargina kvėpavimo takų ar virškinamojo trakto infekcijos požymiai [1]. *Campylobacter jejuni* – vienas dažniausių mikroorganizmų, asocijuotų su GBS, nustatomas 25–50 % GBS atvejų [5]. Pagrindiniai studijų metu patvirtinti mikroorganizmai, galintys sukelti GBS, – *C. jejuni*, citomegalo virusas, hepatito E virusas, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, gripo A, Epstein-Barr ir Zika virusai [1, 5–8].

Sergamumas GBS padidėja kai kurių infekcijų protrūkių metu. Sergamumo per paskutiniąsias Zika viruso epidemijas Prancūzijos Polinezijoje 2013 m. ir Lotynų Amerikoje 2015–2016 m. GBS rodikliai labai išaugo [9]. COVID-19 pandemijos metu taip pat publikuojama vis daugiau atvejų, kai per kelias dienas po persirgto koronaviruso infekcijos pasireiškia GBS [10, 11].

Adresas:

Ramunė Bunevičiūtė

El. paštas ramune.buneviciute@santa.lt

© Neurologijos seminarai, 2020. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Lentelė. GBS klinikiniai variantai ir jiems būdingi klinikiniai, elektrofiziologiniai ir serologiniai požymiai [5]

GBS variantas	Būdingi simptomai	ENG požymiai	Asocijuoti antikūnai
Ūmi uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija (klasikinė forma)	Sensomotorinė PNP, dažnai su autonominės nervų sistemos ir galvinių nervų pažeidimu	Demielinizuojanti PNP	Įvairūs
AMAN	Tikra motorinė PNP, galviniai nervai įtraukiami retai	Aksoninis motorinių nervų pažeidimas, sensorinių nervų atsakų amplitudės normalios	Anti-GM1a, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a
AMSAN	Panaši į AMAN, bet su sensorinių nervų pažeidimu	Aksoninis sensorinių ir motorinių nervų pažeidimas	Anti-GM1, GD1a
Faringocervikobrachialinis variantas	Veido, orofaringinių, pečių juostos raumenų silpnumas	Norma / kartais rankų nervų aksonopatija	Anti-GT1a, GQ1b, GD1a
Miller-Fisher sindromas	Ataksija, oftalmoplegija, arefleksija	Norma / kartais aksoninis sensorinių nervų pažeidimas	Anti-GQ1b, GT1a

GBS – Guillain-Barre sindromas, ENG – elektroneurografija, PNP – polineuropatija, AMAN – ūmi motorinė aksoninė neuropatija (angl. *acute motor axonal neuropathy*), AMSAN – ūmi sensomotorinė aksoninė neuropatija (angl. *acute motor-sensory axonal neuropathy*) [5]

GBS KLINIKINĖS FORMOS IR JOMS BŪDINGI ELEKTROFIZIOLOGINIAI POŽYMIAI

Ūmi uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija. Tai – klasikinis dažniausias ligos variantas, kuris sudaro 60–80 % GBS atvejų [5]. Ligai būdingas greitai progresuojantis, kylantis, simetrinis distalinių ir proksimalinių raumenų silpnumas. Pradžioje pažeidžiami kojų nervai, po to palaipsniui įtraukiami rankų ir galviniai nervai. Nustatoma arefleksija, jutimų, autonominės nervų sistemos sutrikimai. Gali atsirasti kraujospūdžio svyravimų, širdies ritmo sutrikimų, anizokorija, tuštinimosi ir šlapinimosi sutrikimų [5]. Ligos eiga dažniausiai yra poūmė, pikas pasiekiamas antrąją savaitę [12]. Demielinizacija prasideda nervinių šaknelių lygyje, po to palaipsniui pažeidžiamos kitos periferinės nervų sistemos struktūros. Daliai pacientų vystosi antrinis aksoninis pažeidimas.

Pirmieji elektroneurografiniai (ENG) ligos požymiai – išnykę F bangos ir H refleksai. Po kelių dienų atsiranda demielinizacijos požymių – nervinio impulso laidumo greičio sulėtėjimas, distalinių latencijų ilgėjimas, laidumo blokai, temporalinė dispersija [13]. Žymiausias nervinio impulso laidumo sulėtėjimas būna 3–4 ligos savaitę [13]. Dar vienas ankstyvas ENG požymis – skirtumai tarp kojų ir rankų sensorinių nervų pažeidimo – staibinio nervo (*n. suralis*) atsakas gali būti normalus, o vidurinio nervo (*n. medianus*) ir alkūninio nervo (*n. ulnaris*) sensoriniai atsakai jau būna pakitę [14]. Sergant lėtine uždegimine demielinizuojančia polineuropatija, pirmiausia pakinta kojų nervų atsakai.

Ūmios motorinės aksoninės neuropatijos (angl. *acute motor axonal neuropathy*, AMAN) patologinė išraiška – selektyvus aksoninis motorinių nervų pažeidimas. Ji dažniau nustatoma jauniems azijiečiams. Apie 23 % atvejų šį variantą sukelia *C. jejuni* infekcijos [3, 15]. Sergant AMAN, sausgyslių refleksai išlieka, sensoriniai nervai ENG tyrimų metu nepakinta. Liga progresuoja greičiau, tačiau bendra prognozė nėra blogesnė nei klasikinės GBS formos [16].

Ūmi sensomotorinė aksoninė neuropatija (angl. *acute motor-sensory axonal neuropathy*, AMSAN) – sunkesnė nei AMAN forma, su ryškesniu aksoniniu sensorinių ir motorinių nervų pažeidimu. AMSAN metu aksono pažeidimas būna gilesnis, dažnai – negrįžtamas [17]. Ligos eiga – sunkesnė [17]. ENG tyrimo metu nustatomos žymiai sumažėjusios sensorinių ir motorinių nervų atsakų amplitudės, miografijoje – išreikšti denervaciniai požymiai.

Dalies AMAN, AMSAN sergančių pacientų kraujo plazmoje aptinkama asocijuotų antikūnų prieš aksonų paviršiuje esančius gangliozidus anti-GM1, GD1a, GalNac-GD1a ir GD1b. Manoma, kad šie antikūnai gali sukelti jonų kanalų blokadą ir taip bloginti nervinio impulso plitimą [3].

Miller-Fisher sindromui (MFS) būdinga simptomų triada: oftalmoplegija, ataksija ir arefleksija. Jis sudaro 1–5 % visų GBS atvejų [18]. Tik apie 25 % atvejų, sergant Miller-Fisher sindromu, gali atsirasti ir nežymus galūnių silpnumas [18]. 85–90 % sergančiųjų MFS kraujo plazmoje randama antikūnų prieš gangliozidų komponentą GQ1b. Šie antikūnai turi stiprų afinitetą akis judinančių nervų gangliozidams [19]. Elektroneurografijoje gali būti sumažėjusios sensorinių nervų atsakų amplitudės ar sulėtėjęs nervinio impulso laidumo greitis sensoriniais nervais [19].

Bickerstaff encefalitas – smegenų kamieno uždegimas, pasireiškiantis encefalopatija, hiperrefleksija ir simptomais, būdingais MFS. Šis sindromas taip pat būna asocijuotas su anti-GQ1b [20].

Faringo-cerviko brachialinis variantas pasireiškia ūmiu bulbarinių, kaklo ir pečių raumenų silpnumu, rijimo funkcijos sutrikimu. Kartais, sergant šia GBS forma, pasireiškia ir MFS būdingi simptomai. Daliai pacientų nustatomi antikūnai prieš GT1a, GQ1b ir GD1a gangliozidus [21, 22].

Paraparetinė forma yra lengvesnis GBS variantas, kai vyrauja kojų raumenų silpnumas. Daliai pacientų gali būti pažemėję rankų sausgyslių refleksai, stebimas nedidelis rankų raumenų silpnumas ar randama patologinių demielinizuojančių PNP būdingų elektrofiziologinių rankų nervų pakitimų [23].

Ūmi pandisautonomija – labai retas GBS variantas, kuriam būdingas generalizuotas autonominės nervų sistemos pažeidimas, pasireiškiantis viduriavimu, vėmimo priepuoliais, svaigimu, pilvo skausmu, dinaminio žarnų nepraeinamumu, ortostatine hipotenzija, šlapinimosi, tuštinimosi sutrikimais, nestabiliu širdies ritmu, prakaitavimu ar ašarojimu [24]. Literatūroje aprašyta keletas atvejų, kai gydymas intraveniniais imunoglobulinais (IVIg) buvo veiksmingas [24, 25].

Sensorinis GBS variantas – pažeidžiamos stambios mielinizuotos sensorinės skaidulos, o kliniškai vyrauja sunki ataksija. Būdinga arefleksija, gali būti neryškus motorinių nervų pažeidimas. Daliai pacientų nustatomi antikūnai prieš gangliozidą GD1b [26].

PAPILDOMI DIAGNOSTINIAI GBS TYRIMAI

GBS diagnozuojamas remiantis klinikiniais simptomais. Papildomi tyrimai gali padėti ekskliuduoti kitas galimas patologijas, suteikti papildomos informacijos. Juosmens punkcija ir smegenų skysčio tyrimas dažnai atliekami įtariant GBS, tačiau šis tyrimas daugiau reikalingas kitoms ligoms atmesti nei GBS diagnostikai [5]. GBS būdinga baltymų ir ląstelių disociacija smegenų skystyje, kai nustatomas normalus leukocitų skaičius, tuo tarpu baltymo koncentracija būna padidėjusi. Normali baltymo koncentracija, ypač pirmąją ligos savaitę, neekskliuduoja GBS. 15 % GBS pacientų randamas nežymus, iki 50 leukocitų/ l padidėjimas smegenų skystyje [1, 27].

PACIENTŲ, SERGANČIŲ GBS, PRIEŽIŪRA IR GYDYMAS

GBS yra potencialiai gyvybei pavojinga liga. Tokių ligonių priežiūros procese labai svarbu stebėti gyvybinius rodiklius, kvėpavimą, hemodinamiką, laiku pradėti gydymą intensyviosios terapijos skyriuje. Taip pat yra svarbi giliųjų venų trombozės profilaktika, reikia stebėti dubens organų funkciją, užtikrinti adekvatų skausmo valdymą, nes du trečdaliai GBS sergančių pacientų kenčia nuo įvairios kilmės užsitęsusio ilgalaikio skausmo [28].

Per pastaruosius dešimtmečius atlikta keletas randomizuotų kontroliuojamųjų studijų, kurių metu įrodyta, kad gydymosi aferezės ir IVIg yra veiksmingi gydant GBS [29, 30]. Gydymas turi būti pradėtas kuo greičiau, kol neprasidėjo negrįžtamas nervų pažeidimas. Paprastai skiriamas penkių gydymųjų aferezinių kursas, 2 savaites, pakeičiant po 2–3 l plazmos. Gydant IVIg, galimi įvairūs gydymo režimai. Suminė vieno kurso dozė – 2 g/kg kūno svorio. Šis kiekis gali būti sulašinamas į veną per penkias dienas (po 0,4 g/kg per dieną) arba per dvi (po 1 g/kg per dieną). Pastebėta, kad, taikant 5 dienų režimą, rečiau pasireiškia šalutinių reiškinių ir su gydymu susijusių GBS simptomų fluktuacijų [31].

LĒTINĖ UŽDEGIMINĖ DEMIELINIZUOJANTI POLINEUROPATIJA

Lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija (LUDP) – dažniausia gydoma lėtinė autoimuninės kilmės polineuropatija, kurios paplitimas svyruoja nuo 1 iki 9 atvejų 100 000 gyventojų [32–37]. Remiantis Europos neurologų asociacijų federacijos ir Periferinių nervų asociacijos (angl. *European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society*, EFNS/PNS) gairėmis, LUDP apibrėžiama kaip daugiau nei 2 mėnesius progresuojanti arba remisijomis ir paūmėjimais pasireiškianti polineuropatija (PNP), kai elektrofiziologiniais ar pataloginiais metodais patvirtinama demielinizacija ir yra atsakas į imunoterapinį gydymą.

Tyrimų metu įrodyta, kad LUDP – autoimuninė liga, kurios metu, dalyvaujant tiek humoralinio, tiek ląstelinio imuninio atsako komponentams, pažeidžiamas periferinių nervų mielininis dangalas [38]. Skirtingai nei GBS atveju, iki šiol nėra nustatyta, kokie imuninės sistemos trigeriai sukelia LUDP. Infekciniai patogenai, asocijuoti su šia patologija, taip pat nėra identifikuoti [38]. Autoimuninė ligos kilmė grindžiama geru atsaku į imunoterapinį gydymą [38].

LUDP KLINIKINIAI VARIANTAI

Kliniškai LUDP skirstoma į tipinę (klasikinę) formą ir retesnius atipinius ligos variantus. Klasikinei LUDP būdingas simetrinis distalinių ir proksimalinių raumenų silpnumas. Motorinių nervų pažeidimas nustatomas 94 % atvejų, o sensorinių – 89 % [39]. Tipinė LUDP forma nustatoma tik apie 50 % visų CIDP atvejų [38].

ATIPINIAI LUDP VARIANTAI

Daugiažidininė įgyta demielinizuojanti sensomotorinė neuropatija (angl. *multifocal acquired demyelinating sensory-motor neuropathy*, MADSAM), arba Lewis-Sumner sindromas (LSS), sudaro 8–15 % visų LUDP atvejų [38]. Šiam LUDP variantui būdingas nesimetriškas, išplitęs sensorinių ir motorinių nervų pažeidimas su laidumo blokais. Ligos pradžioje dažniausiai pažeidžiami rankų, vėliau, ligai progresuojant, ir kojų nervai [40].

LUDP su vyraujančiu sensorinių nervų pažeidimu. Sergant šiuo LUDP variantu, pradžioje vyrauja kojų sensorinės PNP simptomai, sensorinė ataksija, tačiau elektrofiziologinių tyrimų metu neretai nustatomas dar ir motorinių nervų demielinizuojančio tipo pažeidimas, tačiau motoriniai nervai nukenčia daug mažiau [41, 42]. 5 % pacientų, sergančių LUDP, pasireiškia vadinamoji **lėtinė imunitinė sensorinė poliradikulopatija**, kuriai būdingas sunkus giliųjų jutimų sutrikimas, sensorinė ataksija [43–45]. Skirtingai nei sensorinės LUDP atvejais, ENG tyrimo metu sensorinių nervų pažeidimas nenustatomas, kadangi pa-

žeidžiamos tik užpakalinių (sensorinių) nervinių šaknelių skaidulos [45].

LUDP su vyraujančiu motorinių nervų pažeidimu. Šiai ligos formai būdingas progresuojantis motorinių nervų pažeidimas, kai sensorinių nervų pažeidimo nėra arba jis yra minimalus [46, 47]. Ji nustatoma 7–10 % visų LUDP atvejų, dažniau diagnozuojama jaunesnio amžiaus (< 20 metų) asmenims [38].

Distalinė įgyta demielinizuojanti simetrinė polineuropatija (angl. *distal acquired demyelinating symmetric neuropathy*, DADS). Ši forma skiriasi nuo klasikinio LUDP varianto tuo, kad DADS metu nukenčia distalinės nervų dalys. Labiau būdingas stambųjų sensorinių nervų pažeidimas, tačiau neretai įtraukiami ir motoriniai nervai [48]. 50–70 % pacientų, kuriems pasireiškia DADS fenotipas, nustatomas monokloninis IgM prieš su mieliniu asocijuotą glikoproteiną (anti-MAG). Tokiu atveju labiau tikėtina paraproteineminės PNP diagnozė [48, 49].

Židininės LUDP variantas apsiriboja vieno regiono (rankos ar kojos) nervų pažeidimu. Daliai pacientų ilgai ligai apima ir kitas galūnes [50].

LĒTINĖS UŽDEGININĖS DEMIELINZUOJANČIOS POLINEUROPATIJOS DIAGNOSTIKA

LUDP diagnostika remiasi klinikiniais požymiais ir elektrofiziologinių tyrimų rezultatais. Dažniausiai taikomi EFNS/PNS kriterijai. Papildomos informacijos vėlgį suteikia smegenų skysčio tyrimas. LUDP būdingas radinys – baltymų ir ląstelių disociacija. LUDP diagnostikos eigoje taip pat gali pagelbėti nodalinių ir paranodalinių antikūnų prieš neurofasciną (anti-NF155 ir anti-NF186) bei kontraktiną 1 (anti-CNTN1) nustatymas. Anti-CNTN1 nustatomi 2,2–8,7 % visų LUDP atvejų [51]. Anti-CNTN1 seropozityviems pacientams labiau pažeidžiami motoriniai nervai, ryškesnė aksoninė degeneracija. Būdingas blogas atsakas į gydymą IVIg. Anti-NF155 aptinkami 4–18 % LUDP atvejų [51]. Anti-NF155 seropozityvūs LUDP pacientai paprastai būna jaunesnio amžiaus, kliniškai būdinga ataksija, tremoras, o gydymas IVIg taip pat būna mažai efektyvus [51].

LUDP diagnostikoje taikomi ir vaizdiniai nervinių šaknelių, rezginių ar atskirų nervų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimai. MRT tyrimo su kontrastu metu galima matyti padidėjusias, kontrastą kaupiančias nervines struktūras [52]. Petinio rezginių MRT tyrimų metu būdingi LUDP pakitimai nustatomi 42–82 % pacientų [52].

LUDP GYDYMO PRINCIPAI

LUDP gydymo taktika dažniausiai parenkama individualiai, įvertinus ligos sunkumą, gretutines ligas ir būklę.

Dažniausiai LUDP gydyti taikomi gliukokortikoidai (GKK), gydymosi aferezės ar IVIg.

Gydymo IVIg efektyvumas įrodytas randomizuotų, kontrolinių studijų metu [53]. IVIg dozuotės ir gydymo režimas parenkami individualiai. Palaikomajam LUDP gydymui dažniausiai skiriama IVIg 1 g/kg kūno svorio kas 3 savaites [53].

Dvigubai akla placebo kontroliuojama PATH studija, įtraukusi 172 asmenis, tyrė poodinių imunoglobulinų (angl. *subcutaneous immunoglobulin*, SCIG) veiksmingumą, gydant LUDP. Tyrimo metu nustatyta, kad, leidžiant kas savaitę 0,2 g/kg ar 0,4 g/kg poodinių imunoglobulinų dozes 24 savaites, ligos atkryčiai diagnozuoti 39 % mažesnes SCIG dozes vartojusių tiriamųjų grupėje, didesnes dozes – 33 %, o placebo grupėje atkryčiai stebėti net 63 % [54]. Šios studijos rezultatai leido patvirtinti SCIG LUDP gydyti Europos Sąjungoje. Danų studija, lyginusi IVIg ir SCIG efektyvumą, gydant LUDP, reikšmingų skirtumų nenustatė [55].

Ligos progresavimui mažinti ir atkryčiams retinti skiriami GKK – 60 % gydomų pacientų būklė pagerėja [56]. Retrospektyvioje studijoje, lyginant skirtingus vartojimo režimus (kasdieninės geriamosios prednizolono dozės, geriamojo deksametazono pulsterapija ar intraveninio metilprednizolono pulsterapija), ryškių saugumo ir veiksmingumo skirtumų nenustatyta [56].

Esant nepakankamam efektui, gydant GKK, arba siekiant sumažinti GKK dozes, skiriami imunosupresantai: azatioprinas, mikofenolato mofetilis ar metatreksatas. Literatūroje aprašyta keletas refrakterinių seropozityvių anti-CNTN1 ir anti-NF155 LUDP formų, sėkmingai gydytų rituksimabu [53].

UŽDEGINIŲ DEMIELINZUOJANČIŲ POLINEUROPATIJŲ PRIEŽIŪROS REKOMENDACIJOS COVID-19 PANDEMIJOS METU

Koronaviruso liga 2019 (COVID-19) – SARS-CoV-2 (angl. *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2*) sukelta virusinė kvėpavimo takų infekcija. Virusas yra išplitęs beveik visose pasaulio šalyse, o specifinis gydymas šiuo metu dar nėra patvirtintas. Nėra pakankamai duomenų, kaip COVID-19 infekcija veikia lėtinių periferinės nervų sistemos ligų eigą ir kaip šių ligų gydymas gali lemti imlumą SARS-CoV-2 [57].

Dauguma pacientų, kuriuos vargina periferinės neuropatijos, nepriklauso COVID-19 padidintos rizikos grupei. Padidintos rizikos grupei priskiriami pacientai:

- gydomi imunosupresiniais vaistais,
- turintys kvėpavimo raumenų silpnumą, kai iškvėpimo gyvybinė plaučių talpa (FVC) < 60 %,
- nustatytas rijimo raumenų silpnumas,
- reikalinga dirbtinė plaučių ventilacija ar taikomos pagalbinės kvėpavimo priemonės,
- sergantys sunkiomis gretutinėmis kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis [57].

Gydymo taktika pacientams, kuriems taikomas imunoterapinis gydymas

Pacientai, gydomi didesnėmis nei 20 mg prednizolono ar ekvivalentinėmis kitų GKK dozėmis per parą, priskiriami didelės COVID-19 infekcijos rizikos grupei, tačiau, esant aktyviai ligai ir siekiant išvengti ligos progresavimo, vaisto nutraukti nerekomenduojama [58].

Pacientams, gydomiems azatioprinu, mikofenolato mofetiliu, metotreksatu su (be) prednizolonu, šiuos vaistus reikia tęsti. Nors ir trūksta duomenų, ar šių vaistų vartojimas didina užsikrėtimo naujuoju koronavirusu ir jo komplikacijų tikimybę, tačiau manoma, kad rizika nėra didesnė nei nauda [58, 59].

Gydymas gydomosiomis aferezėmis, intraveniniais imunoglobulinais

Šiuo metu nėra aiškių įrodymų kad gydymas gydomosiomis aferezėmis ar IVIg padidina užsikrėtimo SARS-CoV-2 riziką [58]. Indikacijos gydymui turi būti įvertintos individualiai.

Kadangi, taikant IVIg infuzijas ir gydomąsias aferezes, reikalingas reguliarus lankymasis gydymo įstaigose ar hospitalizacija, rekomenduojama individualiai įvertinti regioninių COVID-19 paplitimą, procedūrų tikslumą, naudos ir rizikos santykį. Jei yra galimybė, rekomenduojama skirti SCIg.

Gydymas gydomosiomis aferezėmis ar IVIg turi būti skiriamas tik itin pablogėjus ligai.

Tais atvejais, jei gydomosios aferezės ar IVIg skiriami periodiškai, kaip palaikomasis gydymas, jis turėtų būti tęsiamas, siekiant išvengti ligos pablogėjimo [57].

Kontrolinių kraujo tyrimų atlikimas pacientams, gydomiems imunoterapija

Būtinai kontroliniai kraujo tyrimai turi būti atliekami imunosupresinį gydymą gaunantiems pacientams ir pandemijos metu. Kraujas tyrimams turi būti paimtas kiek įmanoma sumažinant tiesioginių kontaktų su gydymo įstaigos personalu skaičių. Visus tyrimus reikėtų paimti vieno apsilankymo metu, o rezultatai pranešami nuotoliniu būdu. Jei yra galimybė, kraujo mėginiai tyrimui gali būti paimti namuose.

Ligonių priežiūra, užsikrėtus COVID-19

Daugumai COVID-19 infekuotų pacientų pasireiškia lengvi simptomai, todėl imunoterapinis gydymas turėtų būti tęsiamas.

Esant sunkiai infekcijai (pneumonijai, sepsiui), imunosupresinį gydymą rekomenduojama nutraukti.

Šiuo metu COVID-19 infekcijai gydyti naudojamas lopinaviro / ritonaviro derinys gali bloginti polineuropatijos simptomus, tačiau rizika yra minimali [59]. Prieš skiriant gydymą minėtais vaistais, būtina atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį, nuolat stebėti paciento neurologinius simptomus.

IŠVADOS

Uždegiminės demielinizuojančios polineuropatijos – retos, tačiau potencialiai gydomos ligos. Per pastaruosius dešimtmečius pasiekta didelė pažanga jas diagnozuojant ir kontroliuojant eigą.

Vis daugėja duomenų, kad Guillain-Barre sindromas gali išsivystyti po persirgtos COVID-19 infekcijos. Plintant infekcijai, sergamumas GBS gali išaugti.

Ilgalaikis imunoterapinis gydymas lėtinės uždegiminės demielinizuojančios polineuropatijos atveju reikalingas ligos progresavimui stabdyti. Tai kelia daug iššūkių klinikinėje praktikoje infekcinių ligų epidemijų ir pandemijų metu. Nėra duomenų, kad dėl COVID-19 pandemijos reikėtų nutraukti ar iš esmės keisti sergančiųjų lėtine uždegimine polineuropatija gydymą. Imunosupresinį gydymą rekomenduojama nutraukti tik esant sunkiai infekcijai. LUDP gydymas turi būti individualus, atsižvelgiant ne tik į paciento būklę, ligos blogėjimą, bet ir į aplinkos veiksnių keliamą riziką.

Literatūra

1. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388(10045): 717–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1)
2. Hadden RD, Hughes RA. Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(2): ii9–14. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.suppl_2.ii9
3. Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and Campylobacter jejuni infection in Japan. *Ann Neurol* 2000; 48(4): 624–31.
4. Huang WC, Lu CL, Chen SC. A 15-year nationwide epidemiological analysis of Guillain-Barré syndrome in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 249–54. <https://doi.org/10.1159/000430917>
5. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(8): 469–82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>
6. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014; 82(6): 491–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000111>
7. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998; 51(4): 1110–15. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.4.1110>
8. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016; 387(10027): 1531–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6)
9. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(11): 671–83. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9>
10. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci*

- 2020; 76: 233–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>
11. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol* 2020; 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09849-6>
 12. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018; 141(10): 2866–77. <https://doi.org/10.1093/brain/awy232>
 13. Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1985; 8(6): 528–39. <https://doi.org/10.1002/mus.880080609>
 14. Derksen A, Ritter C, Athar P, et al. Sural sparing pattern discriminates Guillain-Barré syndrome from its mimics. *Muscle Nerve* 2014; 50: 780–4. <https://doi.org/10.1002/mus.24226>
 15. Ye Y, Wang K, Deng F, Xing Y. Electrophysiological subtypes and prognosis of Guillain-Barré syndrome in northeastern China. *Muscle Nerve* 2013; 47: 68–71. <https://doi.org/10.1002/mus.23477>
 16. Gabriel CM. Prognosis in the acute motor axonal form of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(5): 622. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.055376>
 17. Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996; 39(1): 17–28. <https://doi.org/10.1002/ana.410390105>
 18. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007; 36(5): 615–27. <https://doi.org/10.1002/mus.20835>
 19. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993; 43(10): 1911–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.10.1911>
 20. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(5): 576–83. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302824>
 21. Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1986; 43(11): 1150–2. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520110044012>
 22. Nagashima T, Koga M, Odaka M, et al. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2007; 64(10): 1519–23. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.10.1519>
 23. van den Berg B, Fokke C, Drenthen J, et al. Paraparetic Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2014; 82(22): 1984–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000481>
 24. Koike H, Atsuta N, Adachi H, et al. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. *Brain* 2010; 133(10): 2881–96. <https://doi.org/10.1093/brain/awq214>
 25. Mericle RA, Triggs WJ. Treatment of acute pandys-autonomia with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(5): 529–31. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.5.529>
 26. Wicklein EM, Pfeiffer G, Yuki N, et al. Prominent sensory ataxia in Guillain-Barré syndrome associated with IgG anti-GD1b antibody. *J Neurol Sci* 1997; 151(2): 227–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(97\)00136-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(97)00136-6)
 27. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; 137: 33–43. <https://doi.org/10.1093/brain/awt285>
 28. Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, et al; Dutch GBS Study Group. Pain in Guillain-Barré syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology* 2010; 75: 1439–47. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88345>
 29. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, et al. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD001798. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001798.pub2>
 30. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD002063. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002063.pub6>
 31. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, et al. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 2005; 116: 8–14. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1324>
 32. McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999; 46: 910–13. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199912\)46:6<910::AID-ANA14>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199912)46:6<910::AID-ANA14>3.0.CO;2-2)
 33. Chio A, Cocito D, Bottacchi E, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1349–53. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.114868>
 34. Iijima M, Koike H, Hattori N, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1040–3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.128132>
 35. Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 677–80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.5.677>
 36. Mahdi-Rogers M, Hughes RA. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* 2014; 21: 28–33. <https://doi.org/10.1111/ene.12190>
 37. Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 2009; 39: 432–8. <https://doi.org/10.1002/mus.21206>
 38. Mathey EK, Park SB, Hughes RA, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(9): 973–85. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309697>
 39. Said G, Krarup C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 403–13. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00022-9>
 40. Viala K, Renie L, Maisonobe T, et al. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain* 2004; 127: 2010–7. <https://doi.org/10.1093/brain/awh222>
 41. Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. “Chronic sensory demyelinating neuropathy”: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 677–80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.8.677>
 42. Rajabally YA, Wong SL. Chronic inflammatory pure sensory polyradiculoneuropathy: a rare CIDP variant with unusual electrophysiology. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012; 13: 149–52. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e31822484fb>

43. Busby M, Donaghy M. Chronic dysimmune neuropathy. A subclassification based upon the clinical features of 102 patients. *J Neurol* 2003; 250: 714–24. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-1068-2>
44. Ohkoshi N, Harada K, Nagata H, et al. Ataxic form of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical features and pathological study of the sural nerves. *Eur Neurol* 2001; 45: 241–8. <https://doi.org/10.1159/000052136>
45. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, et al. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology* 2004; 63: 1662–9. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000142507.12763.58>
46. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, et al. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2001; 248: 772–7. <https://doi.org/10.1007/s004150170093>
47. Kimura A, Sakurai T, Koumura A, et al. Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2010; 257: 621–9. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5386-x>
48. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, et al. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 615–20. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.3.615>
49. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, et al. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001; 24: 311–24. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200103\)24:3<311::AID-MUS1001>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200103)24:3<311::AID-MUS1001>3.0.CO;2-A)
50. Verma A, Tandan R, Adesina AM, et al. Focal neuropathy preceding chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy by several years. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 516–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb01011.x>
51. Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 960–71. <https://doi.org/10.1002/acn3.248>
52. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, et al. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol* 2019; 18(8): 784–94. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30144-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30144-9)
53. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(9): 981–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320314>
54. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018; 17(1): 35–46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30378-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30378-2)
55. Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naïve patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled Trial Study. *Eur J Neurol* 2017; 24: 412–8. <https://doi.org/10.1111/ene.13218>
56. van Lieverloo GGA, Peric S, Doneddu PE, et al. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *J Neurol* 2018; 265: 2052–9. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8948-y>
57. World Muscle Society. COVID-19 and people with neuromuscular disorders: World Muscle Society position and advice. April 19th, 2020 [cited 2020-05-04]. Available from: <https://www.worldmusclesociety.org/files/COVID19/2020-04-20/2020-04-20-WMS-Covid-19-advice.pdf>
58. Association of British Neurologists. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Prepared by The ABN Executive in association with subspecialist Advisory groups. Version 5, 26 March 2020 [cited 2020-05-04]. Available from: www.ucl.ac.uk/centre-for-neuromuscular-diseases/sites/centre-for-neuromuscular-diseases/files/abn_neurology_covid-19_guidance_v5_26.3.20.pdf
59. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology* 2020; 94(22): 959–69. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009566>

R. Bunevičiūtė, A. Klimašauskienė

INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHIES AND PATIENT MANAGEMENT DURING THE COVID-19 PANDEMIC. LITERATURE REVIEW

Summary

Inflammatory demyelinating polyneuropathies are rare but potentially treatable disorders. They can cause a lot of difficulties in daily practice due to their clinical heterogeneity and long term immunosuppressive treatment. Environmental and epidemiological changes may increase the incidence of the demyelinating polyneuropathies.

This article considers the main clinical features, basics of diagnosis, and treatment of acute and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies with a special attention to the management of patients during the COVID-19 pandemic.

Keywords: Guillain-Barre syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, COVID-19.

Gauta:
2020 05 08

Priimta spaudai:
2020 06 12