

ŠPECIALIZAČNÁ PRÁCA 2016

N

KAPITOLY MODERNEJ
NEUROLOGIE

MUDr. Ľubica Andraščíková

AKÚTNE ZÁPALOVÉ DEMYELINIZAČNÉ NEUROPATIE

Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck

Lundbeck





NOVEMBER 2017

Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck



MUDr. Ľubica Andraščíková

AKÚTNE ZÁPALOVÉ DEMYELINIZAČNÉ NEUROPATIE



KAPITOLY MODERNEJ
NEUROLOGIE

PREDSLOV

Akútne postihnutie periférneho nervového systému je v praxi zriedkavá, no vzhľadom na potenciálne závažné následky veľmi dôležitá súčasť neurologickej praxe. Akútne zápalové demyelinizačné polyneuropatie, historicky eponymicky nazývané aj Guillainov-Barrého syndróm, tvoria diagnosticky aj terapeuticky veľmi zaujímavú časť problematiky. Aj dnes sú spojené s relatívne vysokou mortalitou a potenciálom ťažkých reziduálnych poškodení u preživších pacientov. Ich včasná diagnostika nie je jednoduchá, nakoľko výsledky pomocných vyšetrení môžu byť v úvodnej fáze z väčšej miery normálne. Správne určenie diagnózy je však kľúčové, nakoľko včas podaná liečba pri rýchlo progredujúcom zhoršovaní stavu je dokázateľne spojená s výrazne lepšou prognózou pacientov. MUDr. Ľubici Andraščíkovej sa v predkladanej práci podarilo veľmi prehľadne zhrnúť aktuálny stav vedomostí o uvedenej problematike. Som veľmi rád, že sa tieto poznatky dostanú cestou publikácie Kapitoly modernej neurológie do rúk širokej neurologickej obce a dúfam, že prispejú ku skvalitneniu diagnostického a terapeutického procesu na Slovensku.

V Bratislave 20. októbra 2017

MUDr. František Cibulčík, CSc.

OBSAH

PREDSLOV	5
ÚVOD	11
1 ZÁKLADNÁ CHARAKTERISTIKA A DELENIE NEUROPATÍ	13
2 GUILLAINOV-BARRÉHO SYNDRÓM – DEFINÍCIA A EPIDEMIOLOGIA	15
2.1 Epidemiológia	16
3 ETIOPATOGENÉZA GUILLAINOVHO-BARRÉHO SYNDRÓMU	18
4 KLINICKÝ OBRAZ GUILLAINOVHO-BARRÉHO SYNDRÓMU	21
4.1 Akútna zápalová demyelinizačná polyneuropatia	22
4.2 Varianty Guillainovho-Barrého syndrómu	24
4.2.1 Millerov-Fisherov syndróm	24
4.2.2 Cerviko-faryngo-brachiálny variant	24
4.2.3 Polyneuritis cranialis	24
4.2.4 GBS s paraparézou dolných končatín	25
4.2.5 Akútna senzitivná polyneuropatia	25
4.2.6 Akútna panautonómna neuropatia	25
4.2.7 Axonálne formy GBS	25
5 DIAGNOSTIKA GUILLAINOVHO-BARRÉHO SYNDRÓMU	27
5.1 Diagnostické kritériá AIDP	27
5.2 Vyšetrenie mozgovo-miechového moku	28
5.3 Úloha EMG v diagnostike AIDP	29
5.4 Pomocné vyšetrenia	31
6 DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA	32
7 LIEČBA	35
7.1 Intravenózne imunoglobulíny	35
7.2 Plazmaferéza	37
7.2.1 Nežiaduce účinky plazmaferézy	39
7.3 Podporná liečba	40
7.4 Perspektívy v liečbe	41
8 PROGNOZA	43
ZÁVER	45
ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	47

ZOZNAM SKRATIEK A ZNAČIEK

AIDP	akútna zápalová demyelinizačná polyneuropatia
AMAN	akútna motorická axonálna neuropatia
AMSAN	akútna motoricko-senzitívna axonálna neuropatia
ARDS	syndróm akútnej dychovej tiesne
AV	atrioventrikulárny
BAEP	kmeňové sluchové evokované potenciály
CIDP	chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia
CT	počítačová tomografia
CJ	Campylobacter jejuni
CMAP	sumačný svalový akčný potenciál
CMP	cievna mozgová príhoda
CMV	Cytomegalovírus
CRP	C reaktívny proteín
DK	dolná končatina
DKK	dolné končatiny
dl	deciliter
DM	diabetes mellitus
DML	distálna motorická latencia
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EBV	Epsteinov-Barrovej vírus
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
EMG	elektromyografia
FB	francúzska barla
FVC	forsírovaná vitálna kapacita
g	gram
GBS	Guillainov-Barrého syndróm
GIT	gastrointestinálny trakt
HBV	vírus hepatitídy typu B
HDC	horné dýchacie cesty

HIV	ľudský vírus imunodeficiencie (human imunodeficiency virus)
HKK	horné končatiny
Ig	imunoglobulín
IgA	imunoglobulín triedy A
IgG	imunoglobulín triedy G
IgM	imunoglobulín triedy M
IVIG	intravenózný imunoglobulín
JIS	jednotka intenzívnej starostlivosti
kg	kilogram
KP	kardiopulmonálny
l	liter
LS	lumbosakrálny
LVP	liečebná výmenná plazmaferéza
ĽDK	ľavá dolná končatina
MFS	Millerov-Fisherov syndróm
mg	miligram
ml	mililiter
mm ³	milimeter kubický
mmHg	milimeter ortuťového stĺpca
MR	magnetická rezonancia
μkat	mikrokatal
n	nervus
NO	Neurologické oddelenie
OAIM	Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny
ODCH	Oddelenie dlhodobo chorých
PAD	perorálne antidiabetiká
PDK	pravá dolná končatina
PNS	periférny nervový systém
PO ₂	parciálny tlak kyslíka
POV	pozitívne ostré vlny

PRT	periradikuloterapia
RTG	röntgen
SIADH	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu
SNAP	senzitívny nervový akčný potenciál
TBC	tuberkulóza
USG	ultrazvuk
VAS	vertebroalgický syndróm
VEP	zrakové evokované potenciály

ÚVOD

Akútna zápalová demyelinizačná neuropatia je akútne zápalové postihnutie periférnych nervov vrátane miechových koreňov. Prvý popis ochorenia pochádza od Landryho z roku 1859. V roku 1916 Guillain, Barré a Strohl ďalej rozšírili klinický popis ochorenia a ako prví odhalili typický laboratórny nález – proteinocytologickú disociáciu v mozgovo-miechovom moku.

Mnoho autorov vychádza z predpokladu, že ochorenie je spôsobené abnormálnou T-bunkovou odpoveďou v súvislosti s predchádzajúcou infekciou alebo vakcináciou. Kľúčová je zrejme indukcia Th-lymfocytov týmito patogénmi. Svoju úlohu hrajú aj špecifické endogénne antigény ako myelín P-2, gangliosid GQ1b, GM1, GD1 a GT1a. Molekulárne mimikry týchto antigénov môžu byť terčom imunitnej odpovede sprostredkovanej T-lymfocytmí a makrofágmi. Výsledkom je potom poškodenie vlákien periférnych nervov. Akútna zápalová demyelinizačná polyneuropatia je charakterizovaná progresívnou svalovou slabosťou, parestéziami a areflexiou. Typická forma má ascendentný progresívny priebeh. U závažných stavov dochádza v dôsledku obrny dýchacích svalov k respiračnému zlyhaniu s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie. Symptomatológia obvykle nastupuje po období febrilného, najčastejšie vírusového ochorenia. S eradikáciou akútnej poliomyelitídy sa polyradikuloneuritída stala najčastejšou akútnou svalovou obrnou u detí.

Diagnostika je postavená na typickom klinickom obraze, vyšetrení likvoru, EMG, v indikovaných prípadoch MR vyšetrení. Diagnózu môže podporiť dôkaz špecifických protilátok a histologické vyšetrenie, ktoré však nepatrí do štandardu vyšetrovacieho postupu.

Liečba AIDP je primárne zameraná na imunomoduláciu a zahŕňa dve základné možnosti – podávanie intravenózných imunoglobulínov (IVIG) a plazmaferézu. Aktuálne je predmetom záujmu mnohých štúdií rýchle podanie opakovanej dávky IVIG u pacientov so zlou prognózou a efekt monoklonálnej protilátky eculizumabu.

Pri vyhotovovaní mojej práce som analyzovala informácie získané z dostupnej slovenskej a zahraničnej literatúry. Cieľom mojej práce bolo podať ucelený pohľad na súčasné vedomosti o danej problematike. Snažila som sa stručne popísať mechanizmus vzniku ochorenia a zhrnúť poznatky o pokrokoch v diagnostike a liečbe.

1 ZÁKLADNÁ CHARAKTERISTIKA A DELENIE NEUROPATIÍ

Neuropatia je obvykle krátkym pomenovaním poruchy periférneho nervového systému, čo znamená nejaké ochorenie periférneho nervu alebo periférnych nervov. Existujú 4 hlavné formy poškodenia periférnych nervov: polyneuropatia, autonómna – viscerálna neuropatia, mononeuropatia a mononeuritis multiplex. Najčastejšou formou je polyneuropatia (*Drobný, 2007*). Polyneuropatia je difúzne alebo viacpočetné systémové postihnutie periférnych nervov, ktoré vzniká pôsobením rôznych endogénnych a exogénnych vplyvov. Postihnutie môže byť symetrické alebo asymetrické, môžu prevládať príznaky senzitívne alebo motorické (*Ambler a Bednařík, 2010*).

Základnými prejavmi neuropatií sú parestézie a poruchy citlivosti, väčšinou symetrické s prevahou distálne. Jedným z prvých príznakov býva porucha vibračnej citlivosti, v pokročilejších štádiách ataxia (*Süsová, 2002*). Bolesti, pálenie, brnenie, mravčenie označujeme ako pozitívne príznaky. Klinicky závažné sú dysestézie a neuropatické bolesti. Pocit chladu alebo znížená citlivosť patria k negatívnym príznakom (*Ambler a Bednařík, 2010*). Neskôr nastupujú motorické poruchy, spravidla symetrické s distálnym maximom (*Süsová, 2002*). Základnými motorickými prejavmi sú svalová slabosť, zvýšená únava končatín, niekedy svalové kŕče (krampy), myalgie, fascikulácie a neistá chôdza (*Ambler a Bednařík, 2010*). Motorické poruchy pomaly ascendujú do horných pohybových oblastí (*Drobný, 2007*). Tretiu skupinu tvoria vegetatívne poruchy, končatiny bývajú chladné, cyanotické, koža atrofická, chýba ochlpenie a dochádza k štiepeniu nechtov. Môže byť prítomné spomalenie črevnej pasáže, poruchy vyprázdňovania močového mechúra, obštipácia a impotencia (*Süsová, 2002*). Na základe klinického priebehu sa neuropatie delia na akútne s rozvojom klinických príznakov v priebehu niekoľkých hodín (do 4 týždňov), subakútne, u ktorých sa klinické príznaky rozvíjajú v priebehu niekoľkých týždňov (4 týždne až 2 mesiace), u chronických neuropatií ide o obdobie niekoľkých rokov (> 2 mesiace). Z hľadiska priebehu štvrtú skupinu tvoria relapsujúce neuropatie, napríklad u kolagenóz, benígnych paraproteinémií alebo pri opakovanej expozícii toxínom (*Süsová, 2002; Ambler a Bednařík, 2010*).

Z hľadiska prevahy poškodenia jednotlivých štruktúr nervových vlákien rozdeľujeme polyneuropatie na axonálne, demyelinizačné a zmiešané axonálno-demyelinizačné (Kučera, 2010). Ak je poškodenie periférneho nervového systému (PNS) umiestnené v jadrovej časti PNS, vznikajú tzv. axonopatické neuropatie. U demyelinizačných neuropatií poškodenie postihuje priamo myelinizované vlákna (obyčajne je narušená funkcia Schwannových buniek), základom je deštrukcia myelínového obalu periférnych nervových vlákien – demyelinizácia, zápalová infiltrácia, prípadne väzivová proliferácia interstícia (Drobný, 2007).

Tab. 1 Delenie polyneuropatií z hľadiska etiológie (Ambler a Bednařík, 2010)

Zápalové	• Guillainov-Barrého syndróm • CIDP • Lymfská borelióza • gamapatie, dysproteinémie • vaskulitidy • autoimunitné systémové choroby • sarkoidóza • HIV, lepra
Metabolické a endokrinné	• diabetes mellitus • urémie, hepatálne poruchy • porfýrie • hypotyreóza
Nutričné a vitamínové karencie	• malnutricie, deficit vitamínov B12, B1, alkohol
Hereditárne	• Charcotova-Mariho-Toothova choroba • senzitivné a autonómne neuropatie
Toxické	• alkohol • lieky: vinkristín, taxol etoposid, amiodaron, nitrofurantoin, thalidomid • kovy: olovo, ortuť • organické priemyselné látky: organofosfáty, akrylamidy
Paraneoplastické	• karcinómy: žalúdok, bronchogénny, črevo, prsník • lymfóm, myelóm, leukémie
Idiopatické	

Klinickým vyšetrením objektívne posudzujeme stav a trofiku kože a kožných adnex (teplota, sfarbenie, potivosť, nechty, ochlpenie). Hodnotíme trofiku, tonus a silu vybraných svalov a svalových skupín (Kučera, 2010). Zisťujeme znížené alebo vyhasnuté šlachovookosticové reflexy, predovšetkým distálne (reflex Achillovej šľachy). Prítomné sú hypestézie alebo hyperestézie. Pri poruche propriocepcie vzniká senzitivná ataxia, ktorá sa manifestuje neistou chôdzou a poruchou rovnováhy pri chôdzi (Ambler a Bednařík, 2010).

2 GUILLAINOV-BARRÉHO SYNDRÓM – DEFINÍCIA A EPIDEMIOLOGIA

Guillainov-Barrého syndróm (GBS) je eponymum používané pre skupinu akútnych zápalových neuropatií. (*Ambler a Bednařík, 2010*). GBS je najčastejšie akútne získané autoimunitné ochorenie periférneho nervového systému, nazývané aj akútna polyradikuloneuritída (*Špalek, 2009*). Ako prvý popísal klinické príznaky Guillainovho-Barrého syndrómu francúzsky lekár Jean Baptiste Octave Landry de Thézillat v roku 1859.

Obr. 1 Jean Landry ([https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Landry_\(physician\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Landry_(physician)))

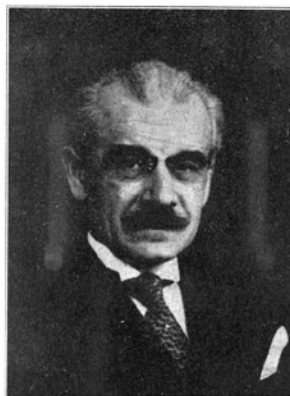


V roku 1916 Georges Guillain, Jean Alexandre Barré a André Strohl prvýkrát diagnostikovali toto ochorenie u dvoch francúzskych vojakov. Odhalili typický likvorový nález, a to proteinocytologickú disociáciu – zvýšené množstvo proteínov pri normálnom počte elementov v likvore (*Burns, 2008*).

Obr. 2 Georges Guillain a Jean Alexandre Barré

(https://en.wikipedia.org/wiki/Georges_Guillain,

https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Alexandre_Barr%C3%A9)



Le Professeur BARRÉ
Professeur de clinique neurologique
à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Ochorenie je heterogénne ako z hľadiska klinickej manifestácie, tak aj elektrofyziologických nálezov. Je charakterizované akútnym začiatkom s rýchlou progresiou (najčastejšie v priebehu 1 – 2 týždňov), monofázickým priebehom, proteinocytologickou disociáciou v likvore a spontánnou úpravou u väčšiny chorých (Ambler a Bednařík, 2010).

2.1 Epidemiológia

Udávaná ročná incidencia kolíše od 0,16 do 4,0/100 000 obyvateľov (Ambler a Bednařík, 2010). Hoci sa vyskytuje aj v detskom veku, výskyt s vekom stúpa (Ehler a kol., 2011). Maximum výskytu býva medzi 50. – 70. rokom života. Častejšie postihuje mužov, a to v pomere 1,5:1 (Ambler a Bednařík, 2010). Asi u 60 – 70 % chorých sa 3 týždne pred vypuknutím choroby objavuje horúčka (52 %), kašeľ, bolesti hrdla, nádcha, hnačka (v 27 %). Asi v 30 – 40 % prípadov je príčinou zápalu *Campylobacter jejuni*, ďalej Cytomegalovírus (13 %), EBV (10 %), *Mycoplasma pneumoniae* (5 %), *Hemophilus influenzae*, hepatitis B a ďalšie. Rovnako očkovanie môže byť imunitným podnetom, ktorý vedie k tvorbe protilátok proti molekulám pošvy periférnych nervov či axolémy. Býva to očkovanie proti chrípke, menej často iná vakcinácia (tetanus) (Ehler a kol., 2011). Výskyt jednotlivých foriem sa líši geograficky. V Európe a Severnej Amerike prevažuje akútna

zápalová demyelinizačná forma. Axonálne formy a Millerov-Fisherov syndróm tvorí v týchto oblastiach len niekoľko percent prípadov, ale sú ďaleko častejšie v severnej Číne (axonálne formy) a v Japonsku (Millerov-Fisherov syndróm) (Bednařík, 2001). Z hľadiska etnickej príslušnosti je výskyt u belochov v porovnaní s jedincami čiernej pleti nepatrne častejší (Nachamkin a kol., 1998). Z hľadiska sezónnosti výskytu GBS sú značné rozdiely medzi jednotlivými regiónmi. Častejší výskyt GBS v zimných mesiacoch je v západných krajinách, na Strednom a Ďalekom východe. V Indii a Latinskej Amerike sa GBS značne častejšie vyskytuje v letných mesiacoch. Tieto rozdiely sú výsledkom rozdielnych incidencií prodromálnych infekcií v jednotlivých krajinách vo vzťahu k ročnému obdobiu (Webb a kol., 2015). Prognóza je vo všeobecnosti priaznivá (Kuwabara, 2004). U viac než 75 % pacientov dôjde k úplnému uzdraveniu alebo zostáva len mierna únava alebo distálna slabosť. O veľmi závažné ochorenie s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie ide u 25 % pacientov. Mortalita sa uvádza od 2,58 % až po 3–10 % (Ehler a kol., 2011). Úmrtnosť u detí je signifikantne nižšia než u dospelých. Smrť väčšinou nenastáva v dôsledku respiračného zlyhania, ale najčastejšie v súvislosti so srdcovou arytmiou a dysautonómiou (Havránek a kol., 2008).

3 ETIOPATOGENÉZA GUILLAINOVHO-BARRÉHO SYNDRÓMU

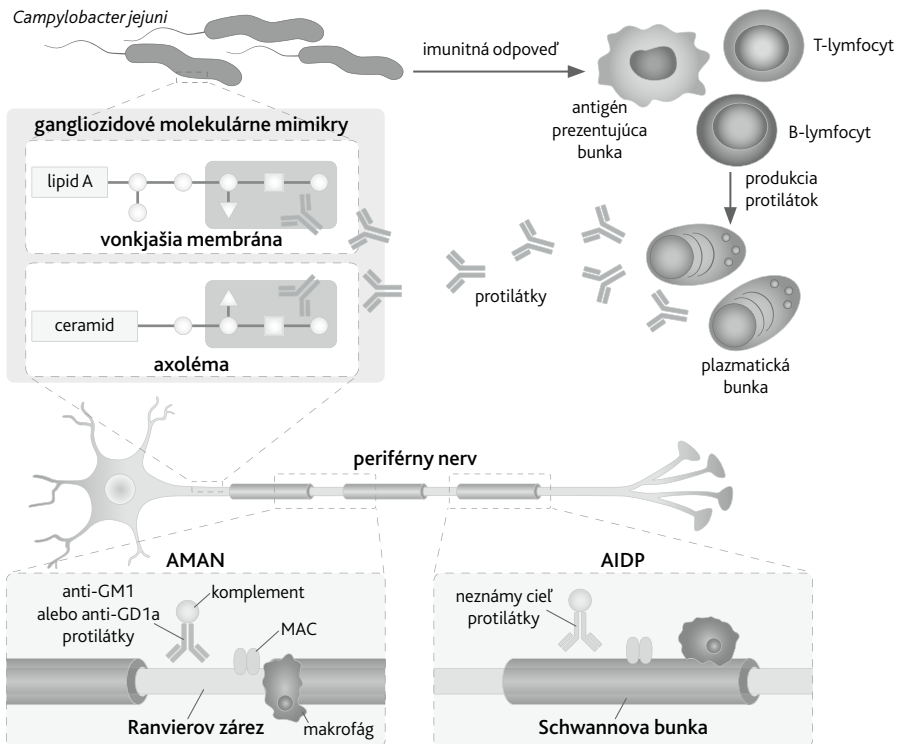
Podľa prevládajúceho charakteru postihnutia sa GBS delí na klasickú demyelinizačnú formu (akútna zápalová demyelinizačná polyneuropatia – AIDP) a na formy axonálne (akútna motorická a motoricko-senzitívna axonálna neuropatia – AMAN a AMSAN). Axonálne formy spolu s niektorými ďalšími klinickými formami sú označované ako varianty GBS. Okrem AMAN a AMSAN sem patrí predovšetkým Millerov-Fisherov syndróm (MFS) a akútne pandysautonómie s prevládajúcim autonómnym postihnutím (*Bednařík, 2001*).

U 2/3 pacientov predchádza rozvoju neurologických príznakov gastrointestinálna alebo respiračná infekcia, niekedy i iné infekčné ochorenie alebo operácia, priemerne ide o obdobie 14 dní pred vypuknutím ochorenia (*Ambler a Bednařík, 2010*). Z infekcií prichádza do úvahy Epsteinov-Barrovej vírus (EBV), cytomegalovírus (CMV), vírus hepatitídy typu B (HBV), varicella-zoster vírus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* (CJ) (*Havránek a kol., 2008*). Najčastejšia asociácia je u infekcie spôsobenej baktériou CJ, hlavne u foriem AMAN a MFS. Menej častá, ale významná je asociácia u infekcie CMV, EBV a *Mycoplasma pneumoniae* (*Bednařík, 2001*). Infekcia CMV je najčastejšou vírusovou infekciou, ktorá predchádza GBS, čo dokazuje prítomnosť špecifických IgM u 10 – 15 % testovaných pacientov. Takmer u tretiny pacientov s GBS, u ktorých bola dokázaná prítomnosť špecifických IgM proti CMV pred rozvojom neurologických príznakov, bola detekovaná DNA cytomegalovírusu v sére a cerebrospinálnom moku (*Ntziora a kol., 2011*). V rámci imunizácie sa ako o spúšťači uvažuje o očkovaní proti chrípke a besnote, množstvo autorov však rozvoj GBS v súvislosti s rutinným očkovaním považuje za vzácny až nemožný. GBS sa dáva do súvislosti s malignitami, ako sú Hodgkinov a Non-Hodgkinov lymfóm, graviditou alebo užívaním niektorých liekov (penicilamín, kaptopril, danazol) alebo drog (heroín) (*Havránek a kol., 2008*).

V patogeneze sa zrejme uplatňuje skrížená imunitná reakcia – molekulárne mimikry – podobnosť bakteriálnych a nervových antigénových epitopov (napr. spoločné antigény CJ a nervových vlákien). Rôzne proteíny a glykoproteíny (baktérií, vírusov a vlastných buniek) vytvárajú rôzne antigény a každý antigén obsahuje rad epitopov. Epitopom nazývame časť molekuly antigénu, ku ktorej

sa viaže molekula protilátky. Zistilo sa, že špecifický peptidový, uhľohydrátový alebo lipidový epitop infekčného vírusového alebo bakteriálneho pôvodcu má sekvencie podobné epitopom myelínu, liposacharidy týchto mikroorganizmov zdieľajú epitopy podobné gangliozydum periférnych nervov. Tieto nálezy viedli k hypotéze, že molekulárne mimikry predstavujú imunopatogenetický mechanizmus lézie periférnych nervov (Ambler a Bednařík, 2010). Infekcia spomenutými patogénmi vyvoláva imunologickú odpoveď proti antigénovým epitopom, ktoré majú podobnú štruktúru ako myelínová pošva či axóny. U AIDP sú tieto epitopy súčasťou plazmatickej membrány Schwannových buniek, u axonálnych foriem sú súčasťou axolémie exponovanej v mieste Ranvierových zárezov. U MFS sú epitopy reagujúce na anti-GQ1b protilátky prítomné v oblasti terminálneho presynaptického zakončenia motorických axónov hlavne okohybných nervov, ale aj v oblasti senzitívnych ganglií zadných rohov miechy a v mozočku (Ambler a Bednařík, 2010).

Obr. 3 Mechanizmus vzniku Guillainovho-Barrého syndrómu (Berg a kol, 2014)



V prípade AIDP autoreaktívne T-lymfocyty rozpoznávajú špecifický antigén, aktivované prestupujú hematoencefalickou bariérou a vnikajú do periférneho nervového systému. T-lymfocyty aktivujú makrofágy, ktoré atakujú Schwannove bunky, dochádza k produkcii cytokínov, uvoľňovaniu toxických mediátorov a rozvoju demyelinizácie a axonálnej poruchy. Obdobne aj imunoglobulíny prestupujú hematoencefalickou bariérou, viažu sa na povrch Schwannových buniek a aktivujú komplement (obr. 3).

U primárne axonálnej formy AMAN smeruje primárny atak do oblasti Ranvierovho zárezu, je vedený väzbou imunoglobulínov a komplementom, makrofágy penetrujú bazálnou laminou a vstupujú do periaxonálneho priestoru (*Ambler a Bednařík, 2010*). U formy AMAN je výsledkom deštrukcia motorických axónov. U tohto typu GBS sú vo vysokom percente pozitívne protilátky proti gangliozi-dom, častý je vzťah k infekcii CJ. Forma AMSAN je podobná forme AMAN, navyše sú však postihnuté senzorické nervy (*Havránek a kol., 2008*).

4 KLINICKÝ OBRAZ GUILLAINOVHO-BARRÉHO SYNDRÓMU

Najbežnejším typom GBS je jeho demyelinizačná forma označovaná ako akútna zápalová demyelinizačná polyneuropatia. Ide o multifokálne zápalové demyelinizačné postihnutie periférnych nervov a miechových koreňov, ktoré je okrem segmentálnej demyelinizácie charakterizované taktiež rôznym stupňom lymfocytárnej infiltrácie periférnych nervov, predovšetkým v proximálnych a terminálnych úsekoch. U ťažších foriem dochádza k sekundárnej axonálnej degenerácii. Poškodenie myelínovej pošvy je sprostredkované hlavne T-lymfocytmi, protilátkami sprostredkovaná imunitná porucha prispieva k poruche nervových vlákien. Je prítomná porucha hematollikvorovej bariéry, predovšetkým v oblasti terminálnych vetvení a koreňov, ktorá zodpovedá za prienik bielkovín do likvoru (*Ambler a Bednařík, 2010*). Ďalšími klinickými formami sú axonálne formy, kam patria AMAN a AMSAN. U axonálnych foriem ide o primárne postihnutie axónov s minimálnou zápalovou infiltráciou a maximom zmien perinodálne (*Bednařík, 2001*). Ako samostatné varianty GBS sa vyčleňujú polyneuritis cranialis, Millerov-Fisherov syndróm, cerviko-faryngo-brachiálna forma, akútna panautonómna neuropatia, GBS s paraparézou DKK a akútna senzitívna polyneuropatia (*Ehler a kol., 2011*).

Tab. 2 Varianty akútnej polyradikuloneuritídy (*Ehler a kol., 2011*)

S prevahou postihnutia motorických vlákien	Akútna zápalová demyelinizačná polyneuropatia (AIDP) variant cerviko-faryngo-brachiálny variant s postihnutím hlavových nervov paraparetická forma Akútna motorická axonálna neuropatia (AMAN) Akútna motorická a senzitívna axonálna neuropatia (AMSAN)
Bez postihnutia motorických vlákien	Millerov-Fisherov syndróm Akútna panautonómna neuropatia Akútna senzitívna polyneuropatia
Overlap syndrome	Millerov-Fisherov syndróm/AIDP

4.1 Akútna zápalová demyelinizačná polyneuropatia

V 60 – 70 % prípadov predchádza klinickej manifestácii infekcia (najčastejšie respiračného, menej často gastrointestinálneho traktu) či vzácnejšie vakcinácia, operačný zákrok alebo iné akútne ochorenie (*Bednařík, 2001*). Začiatok ochorenia prichádza v priebehu 2 – 4 týždňov po akútnej infekcii alebo imunizácii (*Havránek a kol., 2008*). Vedúcim príznakom je progredujúca slabosť dolných končatín, ktorá má necharakteristický začiatok pripomínajúci chrípkové ochorenie (*Tichý, 2002*). Hlavným príznakom je teda chabá paréza s hypo- až areflexiou, ktorá typicky začína na dolných končatinách a postupuje ascendentne na trup (postihnuté môže byť i dýchacie svalstvo) a horné končatiny. Nakoniec môže dôjsť k postihnutiu okohybných svalov. Tento typický priebeh nazývame Landryho ascendentnou paralýzou. Paréza je väčšinou symetrická, fyzikálnym korelátom je hypo- až areflexia, v iniciálnej fáze ochorenia môžu byť ešte výbavné proximálne reflexy (*Havránek a kol., 2008*). Nervus facialis je postihnutý v 50 – 70 % prípadov, obvykle často, menej často je prítomná paréza okohybných a orofaryngeálnych svalov. Postihnutie bránice a ďalších ventilačných svalov vedie k nutnosti arteficiálnej ventilácie u 15 – 20 % chorých. Relatívne bývajú ušetrené extraokulárne svaly a sfinktery (*Bednařík, 2001*). Menej často môže ochorenie začať bulbárnym syndrómom s descendentným šírením. Progresia trvá obvykle dva, podľa kritérií maximálne 4 týždne. K maximu postihnutia dochádza v priebehu 7 dní u 35 % chorých, v priebehu 14 dní u 70 % pacientov a u 84 % postihnutých v priebehu 21 dní. Formy ochorenia sú veľmi variabilné. Ľahká forma sa prejavuje len ľahkou svalovou slabosťou v dolných končatinách, kde prevažuje oslabená dorzálna flexia nôh alebo slabosť stehenného svalstva. U ťažkej formy môže pri ascendentnej progresii vzniknúť až kvadruplégia, môžu byť postihnuté i kaudálne hlavové nervy, čo sa prejaví bulbárnym syndrómom, obojstrannou léziou tvárového nervu (diplegia facialis) a ďalších hlavových nervov. Nebezpečná je hlavne respiračná insuficiencia pri postihnutí dýchacieho svalstva (*Ambler a Bednařík, 2010*).

Ďalším príznakom AIDP sú bolesti charakteru myalgii, a to u 15 – 25 % pacientov, parestézie a dysestézie (*Ambler a Bednařík, 2010*). Bolesť a parestézie sú častejšie u detí ako u dospelých, často prichádzajú pred rozvojom paréz. Bolesť býva u polovice detských pacientov iniciálnym príznakom, najčastejšie udávaná v oblasti ramien, chrbta, bedier a stehien, typicky u pacientov s prudkým nástupom ochorenia. Parestézie začínajú obvykle na prstoch nôh, následne

postupujú, podobne ako u parézy, ascendentne (Havránek a kol., 2008). Pares-tézie a bolesti sú častým symptómom, bývajú intenzívne a môžu mať typický radikulárny charakter (Bednařík, 2001). V súvislosti so slabosťou a parézami sa objavuje porucha rovnováhy (Havránek a kol., 2008).

V neposlednom rade do klinického obrazu AIDP patria prejavy autonómnej dysfunkcie, hlavne u pacientov s ťažkým motorickým deficitom (Ambler a Bednařík, 2010). Medzi príznaky autonómnej dysfunkcie patrí ortostatická hypotenzia alebo hypertenzia, pupilárna dysfunkcia, porucha funkcie potných žliaz, arytmie (najčastejšie sínusová tachykardia), paralytický ileus, hypotermia alebo hypertermia (Havránek a kol., 2008).

V objektívnom náleze zisťujeme rôzne vyjadrený motorický deficit s hypo- až areflexiou (Ambler a Bednařík, 2010). Je prítomná porucha hlbokéj citlivosti, akrálna taktilná hypestéza pančuchovitého a rukavicového typu. Môže byť prítomná retencia moču. Bývajú pozitívne meningeálne javy, hlavne dolné. Priebeh ochorenia je afebrilný. U ťažších foriem môžu byť i psychické poruchy, klinické prejavy lézie CNS (mozočkové alebo ľahké spastické príznaky) alebo známky demyelinizácie na MR mozgu (Ambler a Bednařík, 2010). Medzi významné komplikácie AIDP môžeme zaradiť pneumóniu, ARDS, sepsu, obštipáciu, gastritídu, pľúcnu embóliu. U cca 1 % pacientov sa môže vyvinúť intrakraniálna hypertenzia s edémom papíl. Títo pacienti vykazujú príznaky pseudotumoru cerebri (Havránek a kol., 2008). Postihnutie u GBS sa kvantifikuje do 7 základných stupňov:

0 – normálny

1 – malé prejavy

2 – schopný chôdza viac ako 5 metrov bez pomoci

3 – schopný chôdza menej ako 5 metrov s pomocou

4 – neschopný chôdza

5 – asistovaná ventilácia

6 – úmrtie (Ambler a Bednařík, 2010).

Ústup klinických príznakov spravidla pozorujeme 2 – 4 týždne od začiatku symptomatológie. Neurologické funkcie sa objavujú v opačnom poradí ako pri začiatku ochorenia, t. j. ako prvá ustupuje paréza okohybných svalov, posledná paréza dolných končatín. U detí je väčšinou úprava neurologických funkcií úplná. Následky sú častejšie u pacientov s postihnutím kraniálnych nervov, po intubácii a pri ťažkých parézach v čase stanovenia diagnózy. Svalová sila na

10. deň ochorenia je užitočný klinický faktor na predikciu prognózy a motorickej úpravy (Havránek a kol., 2008).

4.2 Varianty Guillainovho-Barrého syndrómu

4.2.1 Millerov-Fisherov syndróm

Millerov-Fisherov syndróm je variant GBS s akútnym postihnutím okohybných nervov i ďalších hlavových nervov s ataxiou a generalizovanou stratou reflexov (Tichý, 2002). Frekvencia výskytu sa uvádza 1 – 5 % zo všetkým foriem GBS, vyskytuje sa prevažne v ázijských krajinách (Hadden a Hughes, 2003). V úvode je charakterizovaný rozvojom paréz okohybných svalov (vrátane musculus levator palpebrae superior) až do kompletnej plégie v priebehu niekoľkých dní. Po 3 – 4 dňoch od začiatku ochorenia sa pridružuje porucha chôdze s ataxiou trupu, intenzívnym tremorom a areflexiou (trias: oftalmoplégia, areflexia, ataxia). Pokiaľ nejde o overlap syndrome, chýba porucha inervácie zreníc (Ehler a kol., 2011). Niekedy môžu byť postihnuté aj ďalšie hlavové nervy, predovšetkým kaudálne, čo sa prejaví bulbárnym syndrómom. Môže byť zmiešaný s klasickou formou GBS so slabosťou končatinového, ale aj dýchacieho svalstva (Ambler a Bednařík, 2010).

4.2.2 Cerviko-faryngo-brachiálny variant

Cerviko-faryngo-brachiálny syndróm predstavuje predominantné postihnutie tváre, krku a ramien bez straty citlivosti (Havránek a kol., 2008). Predstavuje lokalizovaný subtyp GBS. Pre pacientov s cerviko-faryngo-brachiálnym syndrómom je typická rýchlo progredujúca slabosť v orofaryngeálnej a cerviko-brachiálnej oblasti sprevádzaná areflexiou na horných končatinách. Svalová sila dolných končatín je zvyčajne zachovaná alebo len mierne znížená. Absentuje oftalmoplégia (Wakerley a Yuki, 2014). Svojou distribúciou paréz môže napodobňovať svalové ochorenia (polymyozitídu), myasteniu gravis, botulizmus, prepádávaním hlavy (drop-head syndrome) a dysfágiou amyotrofickú laterálnu sklerózu (Ehler a kol., 2011).

4.2.3 Polyneuritis cranialis

Polyneuritis cranialis označovaná aj ako idiopatická kraniálna neuropatia je variant GBS charakterizovaný predovšetkým obojstranným postihnutím n. facialis, ale postihuje aj postranný zmiešaný systém, n. hypoglossus a n. trigeminus. Nervy inervujúce okohybné svaly bývajú neporušené (Ehler a kol., 2011). Klinicky nachádzame obojstrannú léziu nervus facialis s Bellovým fenoménom, značne sťažené prehĺtanie, oslabenie žuvacích svalov, afónia, ochrnutie svalov

podnebia, redukcia laterálnych pohybov jazyka. Okulomotorika býva neporušená, fotoreakcia a akomodácia zachované (*Polo a kol., 1992*). Prítomný je len minimálny alebo len subklinický nález na končatinách, niekedy s parestéziami (*Ambler a Bednařík, 2010*). Je nutné ho odlíšiť od neuroinfekcie (najčastejšie neuroboreliózy s obojstrannou léziou n. facialis), iných zápalov (sarkoidóza, TBC), ischémií vo vertebrobazilárnom povodí a nádorov lebečnej bázy (*Ehler a kol., 2011*).

4.2.4 GBS s paraparézou dolných končatín

GBS s paraparézou dolných končatín sa vyčleňuje ako samostatná forma. Prebieha pod obrazom chabej paraparézy DKK s areflexiou. Klinický obraz sprevádza dorzalgia. Môže pripomínať léziu miechy alebo syndróm caudae equinae (*Ambler a Bednařík, 2010*). V klinickom obraze často nechýba ani senzitívny deficit (*van den Berg a kol., 2014*).

4.2.5 Akútna senzitívna polyneuropatia

Ide o výhradne senzitívnu formu GBS. Predstavuje len veľmi malý podiel chorých a prejavuje sa prevažne postihnutím silných vlákien s ataxiou končatín, areflexiou, tremorom, ataxiou postoja a chôdze. Často je kombinovaná s poruchou autonómnych funkcií (*Ehler a kol., 2011*). Má väčšinou asymetrický začiatok. Pozitívne a negatívne senzitívne príznaky sú v porovnaní so senzitívnou ataxiou v popredí klinického obrazu (*Ambler a Bednařík, 2010*).

4.2.6 Akútna panautonómna neuropatia

Akútna pandysautonómia sa samostatne vyskytuje zriedka. Postihnutie autonómnych vlákien je takmer obligátne u demyelinizačnej formy GBS, ale môže sprevádzať i ďalšie formy, ako napríklad akútnu senzitívnu polyneuropatiu. Prejavuje sa príznakmi kardiovaskulárnymi, urogenitálnymi, sudomotorickými a gastrointestinálnymi (*Ehler a kol., 2011*). Môže byť dôležitou príčinou chronickej sekundárnej hypotenzie. U týchto pacientov sa môžeme stretnúť s poruchami defekácie (zápcha, ojedinele hnačka), neschopnosťou potenia, poruchami močenia (retencia alebo inkontinencia), stratou libida a impotenciou, fixovanou srdcovou frekvenciou, poruchami dýchania až spánkovým apnoe (*Mitro, 2006*).

4.2.7 Axonálne formy GBS

U axonálnych foriem ide o primárne postihnutie axónov s minimálnou zápalovou infiltráciou a maximom zmien perinodálne (*Bednařík, 2001*). Existujú dva typy GBS s prevažne axonálnym poškodením, a to akútna motorická axo-

nálna neuropatia (AMAN) a akútna motorická a senzitivna axonálna neuropatia (AMSAN). U AMAN a AMSAN je imunitná reakcia nasmerovaná priamo proti axoléme s depozitmi IgG a komplementu v oblasti Ranvierových zárezov. Makrofágy penetrujú cez bazálnu laminu a atakujú priamo vlastný axón. Axonálna degenerácia začína predovšetkým v oblasti nervových koreňov a neskôr sa rozširuje i na periférne nervy (*Ambler a Bednařík, 2010*).

4.2.7.1 Akútna motorická axonálna neuropatia

Tento syndróm sa najčastejšie vyskytuje v Japonsku a severnej Číne, neurologickým príznakom predchádza zväčša infekcia spôsobená baktériou *Campylobacter jejuni* (60 – 70 %) alebo *Haemophilus influenzae* (10 – 20 %) (*Gabriel, 2005*). Klinicky je charakterizovaná symetrickou proximálnou a distálnou slabosťou všetkých končatín, s rýchlejšou progresiou ako u AIDP, porucha citlivosti je len nepatrná alebo nie je prítomná, väčšinou rezultuje do respiračnej insuficiencie v priebehu niekoľkých dní. V niektorých prípadoch môžu byť šlachovookosticové reflexy zachované, ba dokonca až briskné (*Dimachkie a Barohn, 2013*).

4.2.7.2 Akútna motorická a senzitivna axonálna neuropatia

AMSAN je nedávno popísaný podtyp GBS charakterizovaný prudkým začiatkom distálnej slabosti, stratou šlachovookosticových reflexov a senzitivnými príznakmi. Vzniku AMSAN predchádza enteritída, ktorej pôvodcom je *Campylobacter jejuni*, menej často, predovšetkým v kórejských oblastiach, spúšťačom môže byť aj hepatitída typu A. Typicky je prítomná slabosť proximálneho a distálneho svalstva horných a dolných končatín sprevádzaná areflexiou, porucha algickej a vibračnej citlivosti rukavicového a ponožkového typu (*Jo a kol., 2013*). Je podobná predchádzajúcemu typu, navyše je prítomná porucha citlivosti. Ide pravdepodobne o najvzácnější variant GBS (*Havránek a kol., 2008*).

5 DIAGNOSTIKA GUILLAINOVHO-BARRÉHO SYNDRÓMU

Diagnostika je postavená na typickom klinickom obraze, vyšetrení likvoru, EMG, v indikovaných prípadoch MR vyšetrení. Diagnózu môže podporiť dôkaz špecifických protilátok a histologické vyšetrenie, ktoré však nepatrí do štandardu vyšetrovacieho postupu (*Havránek a kol., 2008*).

5.1 Diagnostické kritériá AIDP

Hlavné diagnostické kritériá sú založené na základných klinických charakteristikách. Podporným kritériom sú ďalšie typické klinické príznaky, elektrofyziologické parametre a rozbor likvoru (*Ehler a kol., 2011*). Medzi hlavné diagnostické kritériá nutné na stanovenie diagnózy AIPD patrí progredujúca slabosť viac ako jednej končatiny a areflexia aspoň distálne (*Ambler a Bednařík, 2010*).

Tab. 3 Podporné kritériá diagnózy AIDP (*Unterman a kol., 2008; Ehler a kol., 2011*)

1. Klinické príznaky

- rozvoj parézy trvajúci maximálne 4 týždne
- takmer symetrický stupeň parézy končatín
- ľahké až stredne ťažké senzitivné príznaky
- časté postihnutie hlavových nervov (bilaterálna lézia n. VII až v 50 %)
- zlepšenie klinického nálezu sa dostaví 2 – 4 týždne po dosiahnutí maxima rozvoja
- prítomnosť autonómnych príznakov (tachykardia, arytmia, hypertenzia)
- gastrointestinálne príznaky či infekť HDC, ktoré predchádzajú rozvoju neurologických príznakov

2. Elektrofyziologické nálezy

- blok vedenia
- zníženie rýchlosti vedenia
- nevýbavnosť CMAP alebo SNAP
- u časti pacientov sa pri bežnom EMG v akútnom štádiu nepreukážu žiadne abnormality

3. Likvor

- hyperproteinorachia
- chýba pleiocytóza

Nálezy, ktoré spochybňujú diagnózu AIDP, sú asymetria paréz, porucha mikcie a defekácie, nález pleiocytózy v likvore (nad 50 mononukleárov/mm³), febrilita na začiatku ochorenia, ťažká porucha ventilácie pri pomerne ľahkej paréze končatín, pomalá progresia parézy bez postihnutia dýchacieho svalstva

a nález polymorfonukleárov v likvore (Misra a Kalita, 2006; Ehler a kol., 2011). Pozitívna diagnóza iného neuromuskulárneho ochorenia (toxická neuropatia, myasténia, polymyozitída) a abnormálny cytologický nález v likvore (svedčiaci napríklad o karcinomatóze mozgových obalov alebo neuroinfekcii) vylučujú diagnózu AIDP (Ehler a kol., 2011).

5.2 Vyšetrenie mozgo-miechového moku

Okrem typického klinického obrazu so spontánnou remisiou je pre diagnózu najdôležitejší nález likvoru a EMG. Likvorový nález vykazuje proteinocytologickú disociáciu (Bednařík, 2001). Pre proteinocytologickú disociáciu je charakteristické zvýšené množstvo bielkovín, pričom počet elementov je normálny (Varsík a kol., 2004). Vyšetrenie likvoru je užitočné najmä v prípade diagnostických pochybností, slúži na vylúčenie ochorení asociovaných s pleiocytózou, ako napríklad infekčná polyradikuloneuritída alebo akútna poliomyelitída (Fokke a kol., 2014). Množstvo bielkovín väčšinou presahuje hodnotu 1 g/l, ale hodnoty môžu dosahovať až 14 g/l (Ambler a Bednařík, 2010). Pre AIDP je charakteristická ťažká porucha hematokritovej bariéry, pri ktorej dochádza k rastu albumínového kvocientu, a to až na dvojnásobok normálnej hodnoty zodpovedajúcej veku pacienta, chýba intratekálna syntéza imunoglobulínov (Wang a kol., 2013). Počet elementov neprevyšuje hodnotu 10/mm³ (Kumar a kol., 2015). Nie je vzácná ani ľahká pleiocytóza do 50/mm³. Naopak počet elementov vyšší ako 50/mm³ spochybňuje diagnózu AIDP (Havránek a kol., 2008). Z buniek väčšinu tvoria mononukleárne leukocyty, nález polymorfonukleárnych leukocytov nesvedčí o diagnóze AIDP (Ehler a kol., 2011). V praxi je dôležité myslieť na diagnózu AIDP i pri iniciálnej negativite likvoru, pretože prvých 48 hodín od začiatku typickej symptomatológie môže byť likvor negatívny (Havránek a kol., 2008). Ehler a kol. (2008) uvádzajú, že v prvom týždni nemusí byť typická proteinocytologická disociácia prítomná. Vzostup bielkovín sa rozvinie do 10 dní, u tretiny pacientov môže byť likvorový nález prvých sedem dní normálny (Bednařík, 2001). V takých prípadoch je nutné lumbálnu punkciu opakovať (Havránek a kol., 2008). Avšak Fokke a kol. (2014) tvrdia, že opakovanie lumbálnej punkcie v prípade normálneho prvého likvorového nálezu k potvrdeniu diagnózy môže byť máťuce, nakoľko počet elementov a koncentrácia proteínov v likvore býva ovplyvnená predchádzajúcou lumbálnou punkciou, prípadne už začatou liečbou intravenóznymi imunoglobulínmi.

5.3 Úloha EMG v diagnostike AIDP

Klinická elektromyografia označuje skupinu elektrofyziológických metód, ktoré sa zaoberajú diagnostikou porúch periférneho nervového systému, nervo-svalových porúch a ochorení kostrových svalov. Pri ihlovej EMG ide o registráciu bioelektrických potenciálov z kostrových svalov pomocou ihlových elektród. Kondukčná EMG slúži na vyšetrenie vodivosti motorických a periférnych nervov. V našom prípade EMG dokáže rozlíšiť neuropatiu axonálnu a demyelinizačnú a pri axonálnej lézii čiastočnú alebo úplnú denerváciu (*Ambler a Bednařík, 2010*). Význam EMG v diagnostike GBS je značný. Vyšetrenie overuje diagnózu stanovenú na základe klinického obrazu, môže rozhodnúť o diagnóze v prípade pochybností. Millerov-Fisherov syndróm má charakteristický klinický obraz, ostatné formy GBS (AIDP, AMAN, AMSAN) je možné rozlíšiť len pomocou EMG.

Elektrofyziológickým korelátom AIDP je demyelinizačné postihnutie periférnej nervovej sústavy (od koreňa po periférny nerv). Až sekundárne a v závislosti od stupňa závažnosti ochorenia nastupujú známky akútnej denervácie svalu (akútne axonálne postihnutie). V ďalšom priebehu, v štádiu rekonvalescencie a v závislosti od času a prebehutej denervácie, nachádzame reinervačné zmeny (*Minks a Bareš, 2007*). V diagnostike má dominantnú úlohu predovšetkým kondukčná EMG, ktorá je veľmi senzitívna už v prvých dvoch týždňoch, kedy likvorový nález môže byť ešte normálny (*Ambler a Bednařík, 2010*). EMG zmeny sa objavujú v priebehu prvého týždňa od nástupu symptomatológie, odporúča sa počkať aspoň 7 – 10 dní, aby bol výsledok čo najviac validný. Veľmi včasné vykonanie EMG môže byť podobne ako u lumbálnej punkcie negatívne (*Havránek a kol., 2008*). Medzi najcitlivejší parameter u AIDP je predĺžená latencia alebo absencia F odpovede. EMG u AIDP vykazuje ďalší rad zmien, ako je predĺženie distálnej motorickej latencie, známky kondukčného bloku a zníženie rýchlostí vedenia motorických a senzitívnych nervov (*Geetanjali a kol., 2013*). V neposlednom rade zaznamenávame časovú disperziu CMAP (*Bednařík, 2001*). Pre senzitívne kondukčné štúdie je charakteristické väčšie postihnutie SNAP na nervus medianus a nervus ulnaris ako na nervus suralis na dolných končatinách (*Ambler a Bednařík, 2010*). U MFS sú motorické kondukčné štúdie obvykle normálne a nachádza sa len senzitívna axonopatia s poklesom amplitúdy senzitívnych nervových akčných potenciálov a abnormity F vln. U axonálnych variantov GBS známky multifokálnej demyelinizácie chýbajú. Prognosticky nepriaznivé sú u AIDP včasné známky axonopatie (pokles amplitúdy CMAP) a neskôr spontánna aktivita (*Bednařík, 2001*).

Tab. 4 EMG kritériá axonálnej a demyelinizačnej neuropatie (*Ambler a Bednařík, 2010*)

EMG parameter	Axonálna	Demyelinizačná
Kondukčná štádia motorických vlákien		
CMAP amplitúda	znížená	normálna (okrem bloku vedenia)
Distálna latencia	normálna, pri nízkej amplitúde CMAP ľahko predĺžená	predĺžená
Rýchlosť vedenia	normálna, pri nízkej amplitúde CMAP ľahko spomalená	spomalená (pod 80 %)
Blok vedenia	nie je	prítomný (u segmentálnej demyelinizácie)
Časová disperzia	nie je	prítomný
F vlna	normálna, pri nízkej amplitúde CMAP chýba	predĺžená alebo chýba
H reflex	normálna alebo chýba	predĺžená latencia alebo chýba
Kondukčná štúdia senzitívnych vlákien		
SNAP amplitúda	znížená	normálna
Distálna latencia	normálna	predĺžená
Rýchlosť vedenia	normálna	spomalená
Ihlová EMG		
Spontánna aktivita		
Fibrilácie, POV	prítomné	chýbajú
Fascikulácie	prítomné	chýbajú
Akčné potenciály motorickej jednotky		
Nábor	znížený, simplifikácia, zvýšená frekvencia výbojov	simplifikácia, zvýšená frekvencia výbojov
Morfológia	zväčšené, polyfázické	normálna

5.4 Pomocné vyšetrenia

V rámci biochémie môžeme niekedy dokázať hyponatriémiu pri rozvoji SIADH, u 1/3 pacientov môžu byť zvýšené transaminázy. Niekedy dokazujeme pozitivitu protilátok proti periférnym a centrálnym nervom. Protilátky proti gangliozidom, hlavne GM1 a GD1 sú typické pre formy s axonálnou degeneráciou, pozitivita anti-GM1 znamená často horšiu prognózu ochorenia. Dôkaz anti-GQ1b môže byť pozitívny u pacientov s MFS. K dôkazu *Campylobacter jejuni* ako vyvolávateľa GBS je vhodný serologický dôkaz protilátok, v dobe manifestácie *Campylobacter jejuni* v stolici už nie je prítomný. Dôležitý je včasný skríning respiračnej insuficiencie. Na zachytenie incipientnej respiračnej insuficiencie je zásadné spirometrické vyšetrenie. Ďalšie vyšetrenia zahŕňajú RTG hrudníka a vyšetrenie hodnoty krvných plynov. V rámci kardiálneho postihnutia môžeme dokázať rad patologických nálezov na EKG, a to II. až III. stupeň AV blokády, abnormality T vlny, depresie ST, rozšírenie QRS komplexu (*Havránek a kol., 2008*). Histologickým vyšetrením nachádzame u AIDP v oblasti periférnych nervov známky demyelinizácie spoločne s mononukleárnou infiltráciou lymfocytmi a makrofágmi (*Winer, 2001*). Pomocou magnetickej rezonancie chrbtice sa u niektorých pacientov zistilo zvýšené vychytávanie gadolína v predných a zadných nervových koreňoch v oblasti *conus medullaris* a *cauda equina* (*Alkan a kol., 2009*).

6 DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

V diferenciálnej diagnostike je nutné odlišiť iné akútne neuropatie alebo stavy, ktoré ich môžu imitovať. V prvom rade je potrebné myslieť na chronickú formu ochorenia (CIDP), pri ktorej klinické príznaky progredujú minimálne 2 mesiace alebo sú prítomné opakované recidívy (*Bednařík, 2001*).

Tab. 5 AIDP verzus CIDP (*Ehler a kol., 2011*)

Parameter	AIDP	CIDP
Rozvoj príznakov	akútny, do 4 týždňov	subakútny, do 1 – 12 mesiacov
Predchádzajúca infekcia	asi v 70 %	chýba
Postihnutie hlavových nervov	lézia n. facialis bežná	zriedka
Dýchacie svalstvo	časté postihnutie	vzácné
Rýchlosti vedenia nervov	výrazne znížené u 50 %, mierne u 42 %	výrazne nižšie
Relapsy	zriedka	časté

Tab. 6 Diferenciálna diagnostika chabej parézy (*Ehler a kol., 2011*)

1. CMP v oblasti mozgového kmeňa
2. Encefalitída s postihnutím mozgového kmeňa
3. Akútne lézie motoneurónov predných rohov miechy • poliomyelitída • polio-like syndrómy
4. Akútne myelopatie • expanzívny proces, hemorágie alebo ischémie miechy, transverzálna myelitída
5. Viackoreňové postihnutie • kompresívne • zápalové • leptomeningeálne infiltráty (karcinóm, lymfóm)
6. Periférne neuropatie • syndróm akútnej polyradikuloneuritídy (paraneoplastické, parainfekčné) • toxické neuropatie (ťažké kovy, lieky, chemické látky, biologické toxíny) • vaskulitídy s neuropatiou • neuropatie kriticky chorých
7. Poruchy nervovosvalového prenosu • myasténie • biologické a priemyselné toxíny
8. Svalové poruchy • hypokaliémia, hypofosfatémia • zápalové myopatie • akútna rhabdomyolýza • trichinóza

V diferenciálnej diagnostike je nutné myslieť na poškodenie mozgového kmeňa, a to buď cievnou mozgovou príhodou, alebo encefalitídou. Cievná mozgová príhoda v oblasti mozgového kmeňa prichádza do úvahy v diferenciálnej diagnostike AIDP u hyperakútne prebiehajúcich akútnych polyradikuloneuritíd, klinicky býva prítomná kvadruplégia alebo primárna kmeňová porucha vedomia. U AIDP s poruchou kmeňovej aferentácie, ale bez postihnutia parenchýmu, je možné získať normálny nález na BAEP a VEP, fotostimulačná odpoveď pri EEG býva normálna. Naopak u CMP v oblasti kmeňa tieto vyšetrenia majú rôzne významný patologický nález. Kmeňová encefalitída môže byť zamenená s ťažkou formou AIDP a naopak. Integrita kmeňových štruktúr sa môže testovať elektrofyziologicky (BAEP, VEP, fotostimulácia) a býva pozitívny nález v likvore (Ehler a kol., 2011).

Akútna myelopatia prichádza do úvahy v diferenciálnej diagnostike pomerne často. O akútnej myelopatii svedčí zreteľná hranica poruchy citlivosti (hlavne na trupe), sfinkterové poruchy už od začiatku ochorenia, bývajú zachované reflexy a svalový tonus nemusí byť znížený. EMG nález nesvedčí o akútnej poruche myelínovej pošvy či axónu. Rozlíšiť AIDP a akútnu myelopatiu je možné pomocou magnetickej rezonancie miechy, evokovaných potenciálov a vyšetrením likvoru (Ryan, 2005).

Viakcoreňové postihnutie môže napodobniť AIDP, avšak viackoreňová porucha je častejšie spojená s výraznými bolesťami, asymetrickým postihnutím vrátane reflexov. Z pomocných vyšetrení EMG nález svedčí o viackoreňových postihnutiach (zmeny latencie a perzistencia F vlny) a nie o neuropatii a polyradikulopatii (vedenie motorickými a senzitívnymi vláknami je v norme). Býva charakteristický likvorový nález (aj s pleiocytózou). Pokiaľ ide o spondylogénny viackoreňový syndróm (napríklad voľný sekvester alebo spinálna stenóza so syndrómom kaudy), potom včasné poruchy sfinkterov, charakter bolestí, poruchy citlivosti vrátane perianálnej oblasti majú klinický význam v diferenciálnej diagnostike (Levin, 2008).

Periférne neuropatie môžu prebiehať pod obrazom AIDP. U periférnych neuropatií nie je prítomná proteinocytologická disociácia v likvore, klinický obraz máva rôzne atypie, býva prítomný patologický nález v laboratórnych odberoch (ťažké kovy a ich metabolity, paraneoplastické protilátky, prítomnosť systémových ochorení) (Ehler a kol., 2011).

EMG vyšetrením je možné vylúčiť rôzne poruchy nervovosvalového prenosu, ako je myasténia gravis, u ktorej je prítomná rýchla redukcia amplitúdy akčných potenciálov po opakovanej stimulácii. V diferenciálnej diagnostike je potrebné zvažovať botulizmus, klinicky sú prítomné chabé a symetrické parézy, priebeh je však descendentný s postihnutím bulbárnych svalov. Poliomyelitída a ďalšie enterovírusové infekcie predných rohov miechy spôsobujú akútnu fokálnu parézu končatín, obvykle súčasne s bolesťou a horúčkou (*Havránek a kol., 2008*).

A nakoniec svalové poruchy sa môžu manifestovať rýchlo nastupujúcou symetrickou slabosťou. Klinickým vyšetrením zistujeme slabosť lokalizovanú predovšetkým na trupe, svalových pletencoch a proximálnych segmentoch končatín. Nie sú prítomné poruchy citlivosti, reflexy bývajú len znížené. Chýba typický EMG nález (*Ambler a Bednařík, 2010*). V krvi je zvýšená hladina kreatinínázy, voľného myoglobínu a ďalších enzýmov uvoľňujúcich sa z poškodených svalových vlákien. Definitívna diagnóza je stanovená na základe svalovej biopsie (*Ehler a kol., 2011*).

7 LIEČBA

Liečba AIDP je primárne zameraná na imunomoduláciu a zahŕňa dve základné možnosti – podávanie intravenózných imunoglobulínov (IVIG) a plazmaferézu (Ambler a Bednařík, 2010). V minulosti odporúčané kortikoidy sa dnes už nepodávajú, pretože sa nepreukázal ich pozitívny vplyv na priebeh ochorenia (Kovács a kol., 2012). Imunoterapiu indikujeme vtedy, keď je pacient neschopný prejsť najmenej 10 metrov bez asistencie (Cibulčík, 2016). Výber liečby závisí aj od rizikových faktorov, ktoré zhoršujú prognózu ochorenia. Medzi ne patrí vek nad 40 rokov, rýchly začiatok a ťažká progresia (stupeň 4 v priebehu prvého týždňa), asistovaná ventilácia, ťažká redukcia amplitúdy distálneho CMAP, známky axonálnej degenerácie, hnačka, resp. dôkaz infekcie CJ (Ambler a Bednařík, 2010).

Plazmaferéza vyžaduje špeciálne vybavenie, prístup a je problematická u cirkulačne nestabilných pacientov (Cibulčík, 2016). Medzi nevýhody plazmaferézy patrí nedostupnosť, vysoká cena, nutnosť hemodialyzačného katétra a komplikácie vyplývajúce zo samotného zákroku (hypotenzia, hyperkalcémia, krvácanie z deplécie koagulačných faktorov, sepsa z deplécie imunoglobulínov, trombocytopenia). Použitie plazmaferézy znižuje závažnosť ochorenia a skracuje jeho priebeh (Kovács a kol., 2012). Je však v porovnaní s IVIG väčšinou ekonomicky menej náročná (Cibulčík, 2016). Výhodou intravenózných imunoglobulínov je jednoduchá aplikácia a menšie riziká a vedľajšie účinky, preto je použitie intravenózných imunoglobulínov liečbou prvej voľby (Ambler a Bednařík, 2010).

7.1 Intravenózne imunoglobulíny

Imunoglobulíny v klinickej praxi použil po prvýkrát Bruton v roku 1952. Odvtedy sa stali štandardnou liečbou pacientov s primárnymi a sekundárnymi deficienciami humorálnej imunity. Nevýhodou pôvodných preparátov na výlučne intramuskulárne podanie bola bolestivosť pri aplikácii, pomalé vstrebávanie imunoglobulínov do cirkulácie a nemožnosť zvýšiť ich koncentráciu v sére o 2 g/l. Pokusy o intravenóznú aplikáciu boli spojené so vznikom šokovej reakcie s triaškou a hyperpyrexiou. Až po 29 rokoch, od roku 1981, sa stali vďaka technologickému pokroku dostupnými nové prípravky imunoglobulínov, vhodné na intravenózne podávanie aj vo väčšom množstve. Jednotlivé prípravky IVIG sa líšia v niekoľkých ohľadoch vrátane pomeru podtried imunoglobulínu G,

obsahu a charakteru protilátok, povolenej rýchlosti podávania a vedľajších nežiaducich účinkov. Odlišné vlastnosti výrobkov môžu viesť k rozdielom v ich účinnosti a bezpečnosti, a preto môžu mať významný vplyv na výber výrobku pre individuálneho pacienta. Zistením, že IVIG pôsobia ako pôvodcovia s početnými imunomodulačnými účinkami, došlo k rýchlemu rozšíreniu ich indikácií (Kovács a kol., 2012). Neurologické autoimunitné ochorenia sú najčastejšou indikáciou k liečbe IVIG, až po nich nasledujú imunologické a hematologické ochorenia (Špalek, 2009).

Princíp účinku IVIG zahŕňa neutralizáciu cirkulujúcich protilátok proti myelínu prostredníctvom antiidiotypových protilátok, ďalej blokádu, prípadne moduláciu expresivity a afinity Fc receptorov v monocytomakrofágovom systéme, blokádu komplementovej kaskády a down-reguláciu prozápalových cytokínov (Kovács a kol., 2012). IVIG zasahujú aj do mechanizmu apoptózy lymfocytov. Zabezpečujú podporu supresorových T-lymfocytov a zníženie činnosti lymfocytov B (Ambler a Bednařík, 2010).

Na väčšine pracovísk je IVIG liekom prvej voľby v terapii GBS, najmä pre ľahkú aplikáciu a nízky výskyt vedľajších účinkov (Špalek, 2009). IVIG je indikovaný u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou formou GBS. Obvyklým kritériom je strata samostatnej lokomócie (Špalek, 2008). IVIG je účinný, ak je podaný do dvoch týždňov od vzniku obmedzenia chôdze. Podáva sa v celkovej dávke 0,4 g/kg/deň päť dní po sebe alebo 1 g/kg/deň dva dni po sebe (Cibulčík, 2016). U detí sa postupuje rovnako ako u dospelých (Špalek, 2008). Doporučená dávka IVIG bola stanovená empiricky a skutočná optimálna terapeutická dávka nie je známa. Niektorí autori preferujú schému s rýchlejšim podaním celkovej dávky v priebehu dvoch dní, predovšetkým u mladých pacientov s neporušenými renálnymi a kardiovaskulárnymi funkciami. Rýchlosť infúzie nesmie prekročiť 200 ml/h. Predpokladá sa, že rýchlejšie dosiahnutie vysokej koncentrácie Ig v sére má lepší terapeutický efekt. Iní autori preferujú pomalšiu 5-dňovú schému pre menšie riziko vedľajších účinkov. Tento spôsob podávania IVIG je vhodný pre starších pacientov a pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (Ambler a Bednařík, 2010). Burns (2008) zároveň uvádza, že IVIG nie sú kontraindikované v tehotenstve. Väčšina autorov sa prikláňa k liečbe pomocou 5-dňovej schémy (Ambler a Bednařík, 2010). Pri monofázickom priebehu GBS nie je odôvodnená opakovaná aplikácia IVIG. Výnimku tvorí cca 5 – 10 % pacientov, u ktorých po zlepšení stavu dôjde k relapsu GBS. Títo pacienti priaznivo reagujú na ďalšie podanie IVIG (Špalek, 2008).

Vedľajšie účinky sú prevažne mierne, a to myalgie, bolesti hlavy, nauzea, zvýšená teplota, únava, nechutenstvo, erytém, povrchové tromboflebitídy alebo tranzitórne poruchy pečenných funkcií. Ojedinele sa objavujú závažné reakcie, ako je anafylaktická reakcia. Objavuje sa predovšetkým u pacientov s deficitom IgA, preto sa pred aplikáciou IVIG odporúča vyšetriť hodnoty IgA (*Ambler a Bednařík, 2010*). Existuje súvislosť medzi podávaním prípravku IVIG a trombembolickými príhodami, ako sú infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, pľúcna embólia a trombóza hlbokých žíl. Predpokladá sa, že to súvisí s rastom viskozity krvi počas rýchleho prietoku imunoglobulínu. Zvýšenú opatrnosť vyžadujú obézni pacienti a pacienti s rizikovými faktormi pre tromboembolické príhody. Ide o pacientov vo vyššom veku s hypertenziou, diabetom, dedičnými trombofilnými stavmi a s anamnézou už prekonanej trombembolickej príhody (*Duhem a kol., 1994*). Vzostup telesnej tekutiny môže mať za následok obehové zlyhanie (*Burns, 2008*). U časti pacientov boli zaznamenané nežiaduce účinky na obličkové funkcie, čo môže viesť až k akútnemu renálnemu zlyhaniu. Z rizikových faktorov vzniku renálneho zlyhania sú to najmä už existujúca renálna insuficiencia, diabetes mellitus, hypovolémia, obezita, užívanie nefrotoxických liekov, vek nad 65 rokov alebo septický stav (*Jolles a kol., 2005*). Z kožných príznakov sa môže objaviť urtika, pruritus, petechie alebo alopecia. Medzi neurologické komplikácie podávania IVIG patrí migréna, vyššie spomenuté cerebrovaskulárne príhody a reverzibilné encefalopatie (*Ambler a Bednařík, 2010*). V súvislosti s liečbou intravenóznymi imunoglobulínmi sa môže vyskytnúť syndróm aseptickkej meningitídy. Syndróm sa zvyčajne objavuje v priebehu niekoľkých hodín až dvoch dní po liečbe IVIG-mi. Rozbory likvoru vykazujú pleiocytózu do niekoľko tisíc buniek na mm^3 , prevažne z radu granulocytov a zvýšené hladiny proteínov do niekoľko stoviek mg/dl . Po prerušení liečby nastáva v priebehu niekoľkých dní remisia aseptickkej meningitídy bez následkov (*Burns, 2008*). Pri liečbe intravenóznymi imunoglobulínmi sa môžeme stretnúť s posunom v laboratórnom obraze. V niektorých prípadoch dochádza k rozvoju hyponatriémie, elevácii sedimentácie, poklesu hemoglobínu, prípadne k nárastu hepatálnych enzýmov (*Ambler a Bednařík, 2010*).

7.2 Plazmaferéza

Liečebnú výmennú plazmaferézu je možné zaradiť do skupiny extrakorporálnych eliminačných liečebných metód využívajúcich rozdielnu špecifickú hmotnosť jednotlivých krvných zložiek k ich oddeleniu centrifugovaním. Pojem

aferezá vznikol z gréckeho slova *aphairesis*, čo znamená odňatie. Termín plazmaferéza prvýkrát použil John J. Abel v roku 1914 vo farmakologickom laboratóriu Hopkinsovej univerzity pri pokusoch na psoch. Tento pojem znamená odstránenie plazmy. Za počiatok používania plazmaferézy ako liečebnej metódy je možné považovať päťdesiate roky minulého storočia, kedy bola plazmaferéza použitá pri liečbe hyperviskózneho syndrómu pri Waldenströmovej makroglobulinémii. Pri použití plazmaferézy sa odobratá plazma vždy nahrádza rôznymi roztokmi, preto je vhodnejšie používať termín liečebná výmenná plazmaferéza (Pták, 2003).

Všeobecne je cieľom liečebnej výmennej plazmaferézy (LVP) odstránenie patologických látok v plazme (autoprotilátok, aloprotilátok, kryoglobulínov, imunokomplexov, monoklonálnych proteínov, toxínov viazaných na plazmatické bielkoviny) alebo odstránenie nadmerne zmnožených fyziologických súčastí plazmy (cytokínov, solubilných adhézných molekúl, kinínov, zložiek komplemetu). Obvykle ide o látku s vyššou molekulovou hmotnosťou (viac ako 15 000), ktorá má dostatočne dlhý biologický polčas, aby jej odstránenie LVP bolo podstatne rýchlejšie než jej eliminácia endogénnou cestou, prípadne ide o látku, ktorá je akútne toxická. U autoimunitných ochorení sú hlavným cieľom LVP autoprotilátky a imunokomplexy patriace najčastejšie do triedy IgG, ktorá je z väčšej časti v organizme distribuovaná extracelulárne (asi z 55 %). Výmenou jedného plazmatického objemu môžeme odstrániť maximálne len 28 % celkového IgG v organizme. Náhradu odstránenej plazmy tvoria koloidné roztoky (prevažne 5 % albumínom, prípadne čerstvou zmrazenou plazmou) alebo kryštaloidy. Obvykle sa odporúča náhrada kombináciou kryštaloidov s koloidmi, ktoré by mali tvoriť 60 – 80 %, ich podiel by nemal klesnúť pod 50 % pre hroziacu hypoproteinémiu. Použitie čerstvej zmrazenej plazmy zvyšuje riziko niektorých nežiaducich účinkov, hlavne alergických reakcií. Pre zaistenie nezrážanlivosti krvi v mimotelovom obehú je pridávaný roztok citrátu sodného, ktorý viaže ionizované kalcium v krvi a zabraňuje jeho uplatneniu v koagulačnej kaskáde (Bednařík, 2011).

V akútnych prípadoch s rozvojom respiračných a bulbárnych porúch je LVP liečbou prvej voľby. V týchto prípadoch by liečba mala začať v priebehu 14 dní od vzniku neuropatických príznakov. Optimálne by sa malo začať s liečbou prvých 12 – 24 hodín od stanovenia diagnózy (Pták, 2003). Aplikuje sa počas 7 – 14 dní, väčšinou každý druhý deň 5 – 7-krát (Ambler a Bednařík, 2010). Pták (2003) uvá-

dza, že u pacientov so závažnejším priebehom ochorenia sa odporúča výmena aspoň 200 – 250 ml plazmy na kilogram hmotnosti v priebehu 8 – 13 dní alebo 4 – 6 výmenných plazmaferéz s objemom 40 – 60 ml/kg v prvých dvoch týždňoch. Na začiatku liečby niektorí autori odporúčajú realizáciu plazmaferézy denne, až neskôr prechod k intervalu každý druhý deň. Pri predčasnom ukončení liečby sú popisované relapsy, preto sa neodporúča ukončiť liečbu skôr ako po realizovaní vyššie uvedeného cyklu.

Štúdie dokázali prakticky rovnaký efekt LVP a IVIG. Naopak, nebol dokázaný lepší efekt pri kombinácii oboch metód (najprv LVP, potom IVIG). V prípadoch, keď nedôjde k efektu, predovšetkým zastaveniu progresie po IVIG, sa odporúča v odstupe 2 – 3 týždňov aplikovať i LVP. Nikdy neaplikujeme LVP bezprostredne po liečbe IVIG, pretože by sme aplikovaný imunoglobulín odstránili z obehu. Pozitívny liečebný efekt IVIG môže pretrvávať ešte niekoľko dní po ukončení aplikácie. Po infúzii IVIG sérové hladiny IgG rastú päťnásobne, v priebehu ďalších 72 hodín klesnú na 50 % a k normálnym hodnotám sa vracajú v priebehu 3 – 4 dní (*Ambler a Bednařík, 2010*).

7.2.1 Nežiaduce účinky plazmaferézy

Nežiaduce účinky LVP sa objavujú v priemere u 7 – 10 % pacientov. Závažné vedľajšie účinky postihujú menej ako 1 % chorých a mortalita je menej ako 0,05 %. Rizikom použitia citrátu je možnosť vzniku citrátovej hypokalcémie a metabolickej alkalózy, ktorá sa prejaví ako hypokalcemická tetania, a to parastéziami a kŕčmi končatín. Týmto prejavom je možné zabrániť znížením prívodu kalcia intravenózne v priebehu výkonu. Citrátovou toxicitou môže byť podmienená i prechodná nauzea a vomitus.

Relatívne časté sú lokálne komplikácie v mieste venózneho vstupu charakteru lokálnej infekcie, krvácania a vzniku hematómu. Centrálny venózny prístup prináša optimálne podmienky na výmenu dostatočného množstva plazmy, na druhej strane zvyšuje riziko komplikácií, hlavne riziko pneumotoraxu pri punkcii v oblasti vena subclavia (*Bednařík, 2011*).

Z hľadiska kardiopulmonálneho systému k nežiaducim účinkom patrí predovšetkým arteriálna hypotenzia v dôsledku zníženia koloidného tlaku, v rámci alergickej reakcie alebo v rámci sepsy. Menej často sa pacienti sťažujú na dyspnoe.

Objavujú sa infekčné komplikácie, a to infekcie lokálne v mieste venózneho prístupu, ale aj systémové infekcie v podobe sepsy (z katétra) alebo pneumónie. Existuje riziko prenosu vírusových infekcií v prípade použitia náhrady čerstvou

zmrazenou plazmou (HIV, hepatitída C). Niektorí pacienti trpia príznakmi chrípky a nachladnutia, zvýšenou telesnou teplotou. Objavuje sa úzkosť, bolesti brucha a dolných končatín. U časti pacientov bol pozorovaný tremor viečok (*Szczeklik a kol., 2013*).

Je potrebné spomenúť aj alergické reakcie rôznej závažnosti od svrbivého exantému až po anafylaktickú reakciu, ktorá hrozí najmä pri použití čerstvej zmrazenej plazmy. Kontraindikáciami LVP sú poruchy hemokoagulácie, kardi-ovaskulárna instabilita, aktívna infekcia a tehotenstvo. Alternatívou k použitiu LVP je imunoadsorpcia, pri ktorej dochádza k selektívnemu vychytávaniu Ig a jednotlivých protilátok z obehu, avšak nedochádza k neselektívnemu odstráneniu ostatných krvných bielkovín, ktoré následne nie je potrebné nahrádzať albumínom alebo čerstvou zmrazenou plazmou (*Burns, 2008*).

7.3 Podporná liečba

Súčasťou liečby je dokonalá ošetrovateľská starostlivosť. Všetci pacienti s podozrením na AIDP by mali byť hospitalizovaní. Pri výraznejšom neurologickom deficite a rýchlej progresii symptomatiky je indikovaná hospitalizácia na JIS alebo OAIM (*Ambler a Bednařík, 2010*). V rámci monitoringu chorých s AIDP musíme evidovať telesnú teplotu, krvný tlak, frekvenciu akcie srdca, dychovú frekvenciu, respiračné funkcie (spirometria) a diurézu (*Havránek a kol., 2008*). U ťažších foriem môže veľmi rýchlo dôjsť k rozvoju akútnej respiračnej insuficiencie. Riziková je zvýšená dychová frekvencia a zapájanie auxilárnych dýchacích svalov, neschopnosť zodvihnúť lakte alebo hlavu nad podložku a slabý kašeľ (*Ambler a Bednařík, 2010*). Prediktormi respiračnej insuficiencie okrem vyššie spomínaných je neschopnosť vstať, odkašľať, zvýšená hladina hepatálnych enzýmov v krvi, blok vedenia v nervus peroneus a nízka vitálna kapacita (*Cibulčík, 2016*). Dôležité je sledovať vitálnu kapacitu pľúc, prípadne forsírovanú vitálnu kapacitu (FVC). Intubácia a umelá pľúcna ventilácia je indikovaná v prípade poklesu vitálnej kapacity na 12 – 15 ml/kg, eventuálne pod 18 ml/kg u chorých s ťažkou orofaryngeálnou slabosťou, a poklese arteriálneho PO₂ pod 70 mmHg (*Ambler a Bednařík, 2010*).

Od začiatku je potrebné venovať pozornosť adekvátnej nutrícii. Zvýšené metabolické nároky spolu s malým kalorickým príjmom pri poruche prehltnutia vedú k negatívnej bilancii. Preferujeme perorálny prísun alebo nutrične definovanú výživu nazogastrickou sondou (*Špalek a kol., 2009*).

Pri imobilizácii je dôležitá prevencia hlbkej venózne trombózy a tromboembolickej choroby, vždy je indikovaná profylaxia nízkomolekulárnymi heparínmi a elastickou bandážou. Značné riziko predstavujú respiračné a močové infekcie. Prevencia a včasná liečba nozokomiálnych nákaz je dôležitou zložkou liečby (Bednařík, 2001).

Pomerne častá je mierna tranzitórna proteinúria, vzácne sa môže vyskytnúť glomerulonefritída. U menšieho počtu pacientov môžeme zaznamenať hyponatriémiu, najčastejšie v dôsledku syndrómu neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (Ambler a Bednařík, 2010).

Veľmi významná je symptomatická liečba, a to liečba bolesti, psychických porúch, porúch spánku a sústavná psychoterapia. Vo fáze rekonvalescencie je v popredí komplexná rehabilitačná liečba (Bednařík, 2001).

7.4 Perspektívy v liečbe

Aktuálne je predmetom záujmu mnohých štúdií rýchle podanie opakovanej dávky IVIG u pacientov so zlou prognózou a efektu ecilizumabu, monoklonálnej protilátky, ktorá sa viaže na faktor komplementu C5 a tým v experimente tlmi komplementom sprostredkované poškodenie v oblasti Ranvierovho zárezu (Cibulčík, 2016).

8 PROGNÓZA

Prognóza je pomerne priaznivá. K funkčnej úprave dochádza u asi 85 % pacientov v priebehu 6 – 12 mesiacov. Po ťažkých formách môže ostať i reziduálny deficit, reziduá po 1. roku môžu byť až u 15 % pacientov. Lepšia prognóza GBS je u detí.

Mortalita závisí od kvality komplexnej starostlivosti (*Ambler a Bednařík, 2010*). Uvádza sa medzi 3 % až 7 %. Rizikovní sú najmä pacienti vo vyššom veku, so závažným priebehom ochorenia, polymorbídni, s pulmonálnymi a kardiálnymi komplikáciami, pacienti na mechanickej ventilácii a trpiaci systémovou infekciou. Väčšina pacientov zomiera neskôr ako mesiac po vzniku ochorenia vo fáze zlepšovania (*Cibulčík, 2016*). Smrť väčšinou nenastáva v dôsledku respiračného zlyhania, avšak najčastejšie v súvislosti so srdcovou arytmiou a dysautóniou (*Havránek a kol., 2008*). Prediktívnymi faktormi zlého priebehu sú zlý stav motoriky pri vstupnom vyšetrení, hnačka v anamnéze pred vznikom GBS a vyšší vek. Z neurofyziologických parametrov sa najčastejšie za negatívny prognostický faktor považuje nízka amplitúda CMAP (*Cibulčík, 2016*).

Pacienti, ktorí prežijú GBS, majú často reziduálny deficit, čo vo väčšej či menšej miere ovplyvňuje kvalitu života a obmedzuje ich v denných aktivitách. Asi 20 % pacientov po prekonaní GBS nie je schopných samostatnej chôdze ešte 6 mesiacov od vzniku GBS. Reziduálne bolesti a senzitívne príznaky ovplyvňujú pracovné aj voľnočasové aktivity, dokonca aj po dosiahnutí dobrého funkčného stavu. Najvýraznejšie zlepšenie zaznamenávame počas prvého roka prekonaného GBS (*Wilson a kol., 2016*). Mnohí pacienti s prekonaným GBS sa cítia limitovaní vo svojej fyzickej kondícii a to aj roky po vzniku akútnych ťažkostí (*Cibulčík, 2016*).

ZÁVER

V mojej špecializačnej práci sú zhrnuté základné informácie o etiopatogenéze, epidemiológii, klinickom obraze, diagnostike a liečbe Guillanovho-Barrého syndrómu. Poznatky sa týkajú predovšetkým najčastejšie sa vyskytujúcej formy ochorenia, a to akútnej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, ktorá predstavuje multifokálne zápalové demyelinizačné postihnutie periférnych nervov a miechových koreňov, charakterizované segmentálnou demyelinizáciou a rôznym stupňom lymfocytárnej infiltrácie periférnych nervov, predovšetkým v proximálnych a terminálnych úsekoch. V etiopatogenéze sa uplatňuje poškodenie myelínovej pošvy sprostredkované hlavne T-lymfocytmi, protilátkami sprostredkovaná imunitná odpoveď prispieva k poškodeniu nervových vlákien. Je prítomná porucha hematolikorovej bariéry, predovšetkým v oblasti terminálnych vetvení a koreňov, ktorá zodpovedá za prienik bielkovín do likvoru.

Vedúcim príznakom je symetrická chabá paréza s hypo- až areflexiou, ktorá typicky začína na dolných končatinách a postupuje ascendentne na trup, má necharakteristický začiatok pripomínajúci chrípkové ochorenie. Nakoniec môže dôjsť k postihnutiu okohybných svalov. Ďalším príznakom sú bolesti charakteru myalgii, parestézie a dysestézie. Parestézie začínajú obvykle na prstoch nôh, následne postupujú, podobne ako u parézy ascendentne, môžu mať typický radikulárny charakter. V súvislosti so slabosťou a parézami sa objavuje porucha rovnováhy. V neposlednom rade do klinického obrazu AIDP patria prejavy autonómnej dysfunkcie, a to ortostatická hypotenzia alebo hypertenzia, pupilárna dysfunkcia, porucha funkcie potných žliaz, arytmie, paralytický ileus, hypotermia alebo hypertermia.

Diagnostika je postavená na typickom klinickom obraze, likvorovom náleze proteinocytologickej disociácie, EMG vyšetrení, v indikovaných prípadoch MR vyšetrení. Diagnózu môže podporiť dôkaz špecifických protilátok a histologické vyšetrenie.

Liečba AIDP je primárne zameraná na imunomoduláciu a zahŕňa dve základné možnosti – podávanie intravenózných imunoglobulínov a plazmaferézu. Imunoterapiu indikujeme vtedy, keď je pacient neschopný prejsť najmenej 10 metrov bez asistencie. Plazmaferéza vyžaduje špeciálne vybavenie, prístup

a je problematická u cirkulačne nestabilných pacientov. Medzi nevýhody plazmaferézy patrí nedostupnosť, vysoká cena, nutnosť hemodialyzačného katétra a komplikácie vyplývajúce zo samotného zákroku. Výhodou intravenózných imunoglobulínov je jednoduchá aplikácia a menšie riziká a vedľajšie účinky, preto je liečba použitím intravenózných imunoglobulínov prvou voľbou. Aktuálne je predmetom záujmu mnohých štúdií rýchle podanie opakovanej dávky IVIG u pacientov so zlou prognózou a efekt eculizumabu, monoklonálnej protilátky, ktorá sa viaže na faktor komplementu C5 a tým v experimente tlmí komplementom sprostredkované poškodenie v oblasti Ranvierovho zárezu.

Prognóza je pomerne priaznivá. K funkčnej úprave dochádza u asi 85 % pacientov v priebehu 6 – 12 mesiacov. Po ťažkých formách môže ostať i reziduálny deficit, rezíduá po 1. roku môžu byť až u 15 % pacientov. Veľmi významná je symptomatická liečba, liečba bolesti, psychických porúch, porúch spánku a sústavná psychoterapia. Vo fáze rekonvalescencie je v popredí komplexná rehabilitačná liečba, ktorá prispieva k zlepšeniu kvality života.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Alkan, O. a kol. 2009. Spinal MRI findings od Guillain-Barré syndrome. In Journal of Radiology Case reports [online]. 2009, roč. 3, č. 3 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303301/>>. ISSN 1930-0433.
2. Ambler, Z. – Bednařík, J. 2010. Onemocnění periférních nervů – polyneuropatie. In Bednařík, J. a kol. Klinická neurologie: část speciální II. Praha: Triton, 2010. 567s. ISBN 978-80-7387-389-9.
3. Bednařík, J. 2001. Zánětlivé polyneuropatie. In Neurologie pro praxi. ISSN 1803-5280, 2001, č. 3, s. 115 – 121.
4. Bednařík, J. 2011. Léčebná výměnná plazmaferéza v léčbě autoimunitních nervosvalových onemocnění. In Neurologia pre prax. ISSN 1335-9592, 2011, roč. 12, č. 6, s. 379 – 382.
5. Burns, T. 2008. Guillain-Barré syndrome. In Seminars in Neurology. ISSN 0271-8235, 2008, roč. 28, č. 2, s. 157 – 167.
6. Cibulčík, F. 2016. Polyradiculoneuritis Guillain Barré. In Neurologia pre prax. ISSN 1335-9592, 2016, roč. 17, č. 1, s. 7 – 11.
7. Dimachkie, M. M. – Barohn, R. J. 2016. Guillain-Barré syndrome and variants. In Neurologic Clinics. ISSN 0733-8619, 2013, roč. 31, č. 2, s. 491 – 510.
8. Drobný, M. 2007. Přehľad poškodení periférnej nervovej sústavy. In Via practica. ISSN 1339-424X, 2007, roč. 4, č. 10, s. 442 – 449.
9. Duhem, C. – Dicato, M. A. – Ries, F. 1994. Side-effects of intravenous immune globulins. In Clinical and Experimental Immunology [online]. 1994, roč. 97, č. 1 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550378/>>. ISSN 1365-2249.
10. Ehler, E. a kol. 2011. Akutní polyradikuloneuritida – diferenciální diagnostika. In Neurologia pre prax. ISSN 1335-9592, 2011, roč. 12, č. 3, s. 178 – 184.
11. Fokke, C. a kol. 2014. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of brighton criteria. In Brain. ISSN 0006-8950, 2014, roč. 137, č. 1, s. 33 – 43.
12. Gabriel, C. M. 2005. Prognosis in the acute motor axonal form of Guillain-Barré syndrome. In Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry [online]. 2005, roč. 76, č. 5 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <<http://jnnp.bmj.com/content/76/5/622.full>>. ISSN 1468-330X.
13. Geetanjali, S. – Sushma, S. – Sudhir, S. 2013. Early electrodiagnostic findings of Guillain-Barré syndrome. In Neurology and Neurophysiology [online]. 2013, roč. 4, č. 1 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <<http://www.omicsonline.org/early-electrodiagnostic-findings-of-guillain-barre-syndrome-2155-9562.1000142.pdf>>. ISSN 2155-9562.
14. Hadden, R. D. M. – Hughes, R. A. C. 2003. Management of inflammatory neuropathies. In Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry [online]. 2003, roč. 74, č. 2 Dostupné na internete: <http://jnnp.bmj.com/content/74/suppl_2/ii9.full>. ISSN 1468-330X.
15. Havránek, J. a kol., 2008. Guillain-Barré syndrom. In Pediatria pre prax. ISSN 1339-4231, 2008, č. 2, s. 81 – 85.
16. Jo, Y. S. a kol. 2013. A case of acute motor and sensory axonal neuropathy following hepatitis a infection. In Journal of Korean medical science [online]. 2013, roč. 28, č. 12 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <<http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2013.28.12.1839>>. ISSN 1598-6357.
17. Jolles, S. – Sewell, W. A. C. – Misbah, S. A. 2005. Clinical use of intravenous immunoglobulin. In Clinical and experimental immunology [online]. 2005, roč. 142, č. 1 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809480/>>. ISSN 1365-2249.
18. Levin, K. 2008. Disease of nerve roots. In Continuum. ISSN 1030-4312, 2008, roč. 14, č. 3, s. 134 – 155.
19. Kovács, L. a kol., 2012. Intravenózne imunoglobulíny a ich imunomodulačný účinok v pediatrii. In Pediatria pre prax. ISSN 1339-4231, 2012, roč. 13, č. 2, s. 65 – 70.
20. Kučera, P. 2010. Problematika neuropatie v klinickej praxi. In Neurologia. ISSN 1336-8621, 2010, č. 2, s. 55 – 59.

21. Kumar, M. a kol. 2015. Guillain-Barré syndrome: A clinical study of twenty children. In *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [online]. 2015, roč. 9, č. 1 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4347143/>>. ISSN 0973-709X.
22. Kuwabara, S. 2004. Guillain-Barré syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. In *Drugs*. ISSN 1179-1950, 2004, roč. 64, č. 6, s. 597 – 610.
23. Minks, E. – Bareš, M. 2007. Elektromyografická diagnostika u akutní zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuritidy. Retrospektivní hodnocení a srovnání s mezinárodními diagnostickými kritérii. In *Neurologia pre prax*. ISSN 1335-9592, 2007, č. 1, s. 40 – 46.
24. Misra, U. K. – Kalita, J. *Clinical neurophysiology*. 2. edition. New Delhi: Rajkamal Electric Press, 2006. 457 s. ISBN 978-81-312-0304-0.
25. Mitro, P. 2006. Diagnostika a terapia hypotenzyňných stavov v ambulancii praktického lekára. In *Via practica*. ISSN 1339-424X, 2006, roč. 3, č. 11, s. 518 – 522.
26. Nachamkin, I. – Allos, B. M. – Ho, T. 1998. *Campylobacter species and Guillain-Barré syndrome*. In *Clinical Microbiology Reviews*. ISSN 1098-6618, 1998, roč. 11, č. 3, s. 555 – 567.
27. Ntziora, F. a kol. 2011. Guillain-Barre syndrome presenting with sensory disturbance following a herpes virus infection: a case report. In *Journal of medical case reports* [online]. 2011, č. 5 [cit. 2016-06-08]. Dostupné na internete: <<http://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-5-563>>. ISSN 1752-1947.
28. Polo, A. a kol. 1992. Polyneuritis cranialis: clinical and neurophysiological findings. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [online]. 1992, roč. 55, č. 5 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC489084/>>. ISSN 1468-330X.
29. Pták, J. 2003. Léčebná výměnná plazmaferéza a její praktické využití v neurologii. In *Neurologie pro praxi*. ISSN 1803-5280, 2003, č. 3, s. 148 – 152.
30. Ryan, M. M. 2005. Guillain-Barré syndrome in childhood. In *Journal of Pediatrics and Child Health* [online]. 2005, roč. 41, č. 5-6 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2005.00602.x/full>>. ISSN 1440-1754.
31. Šisová, J. 2002. Onemocnění periférních nervů. In Nevšímalová, S. a kol. *Neurologie*. Praha: Galen, 2002. 367 s. ISBN 80-7262-160-2.
32. Špalek, P. 2008. Intravenózný imunoglobulín v liečbe neurologických ochorení: súčasné poznatky a odporúčania pre prax. In *Neurologia pre prax*. ISSN 1335-9592, 2008, č. 6, s. 338-343.
33. Špalek, P. 2009. Intravenózný imunoglobulín v liečbe neurologických ochorení: súčasné poznatky a odporúčania pre prax. In *Ambulantná terapia*. ISSN 1336-6750, 2009, roč. 7, č. 1, s. 28 – 33.
34. Špalek, P. a kol. 2009. Millerov-Fisherov syndróm – tri kazuistiky, diagnostika a liečba. In *Neurologia*. ISSN 1336-8621, 2009, roč. 4, č. 2, s. 101 – 105.
35. Tichý, J. 2002. Záněty CNS. In Nevšímalová, S. a kol. *Neurologie*. Praha: Galen, 2002. 367 s. ISBN 80-7262-160-2.
36. Unterman, A. – Shoenfeld, Y. – Chapman, J. 2008. Guillain-Barré syndrome and other immune-mediated neuropathies. In Shoenfeld, Y. – Cervera, R. – Gershwin, M. E. *Diagnostic criteria in autoimmune disease*. New Jersey: Humana Press, 2008. 592 s. ISBN 978-1-60327-427-2.
37. van den Berg, B. a kol. 2014. Paraparetic Guillain-Barré syndrome. In *Neurology*. ISSN 0028-3878, 2014, roč. 82, č. 22, s. 1984 – 1989.
38. Varsik, P a kol. 2004. *Neurologická propedeutika: Základy vyšetrovania a diagnostiky v neurologii*. Bratislava: S + S Typografik, 2004. 374 s. ISBN 80-968663-5-4.
39. Wakerley, B. R. – Yuki, N. 2014. Pharyngeal.cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [online]. 2014, roč. 85, č. 3. Dostupné na internete: <<http://jnnp.bmj.com/content/early/2013/06/25/jnnp-2013-305397.abstract>>. ISSN 1468-330X.
40. Wang, X. K. a kol., 2013. Elevated levels of S100B, tau and pNFH in cerebrospinal fluid are correlated with subtypes of Guillain-Barré syndrome. In *Neurological sciences*. ISSN 1590-1874, 2013, roč. 34, č. 5, s. 655 – 661.
41. Webb, A. J. S. a kol. 2015. Seasonal variation in Gullain-Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [online]. 2015, roč. 86, č. 11. Dostupné na internete: <<http://jnnp.bmj.com/content/86/11/1196.full>>. ISSN 1468-330X.

42. Willison, H. J. – Jacobs, B. C. – van Doorn, P. A. 2016. Guillain-Barré syndrome. In The Lancet [online]. 2016 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00339-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00339-1/fulltext)>.
43. Winer, J. B. 2001 Guillain-Barré syndrome. In Molecular Pathology [online]. 2001, roč. 54, č. 6 [cit. 2016-06-14]. Dostupné na internete: <<http://mp.bmj.com/content/54/6/381.long>>. ISSN 1472-4154.

Ilustrácie dostupné na internete:

44. <[https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Landry_\(physician\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Landry_(physician))>
45. <https://en.wikipedia.org/wiki/Georges_Guillain>
46. <https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Alexandre_Barr%C3%A9>



MUDr. Ľubica Andraščíková
AKÚTNE ZÁPALOVÉ DEMYELINIZAČNÉ NEUROPATIE

jazyková korektúra: Martina Korbová
design & layout & vydala © Zuzana Čícelová
na obálke © shutterstock.com/by vs148
tlač: Peter Prekop Print Production

2017, vydanie 1.

vyšlo s láskavou podporou spoločnosti Lundbeck Slovensko s.r.o.

ISBN 978-80-89434-36-7

MUDr. Ľubica Andraščíková
AKÚTNE ZÁPALOVÉ DEMYELINIZAČNÉ
NEUROPATIE

MUDr. Marek Krivošík
CEREBROVASKULÁRNE OCHORENIA
V GRAVIDITE

MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
DYSTÓNIE A DYSTONICKÉ SYNDRÓMY

MUDr. Natália Jankovičová
NEUROGÉNNE DYSFUNKCIE
DOLNÝCH MOČOVÝCH CIEST

MUDr. Pavol Šiška
PARANEOPLASTICKÉ NEUROLOGICKÉ
SYNDRÓMY

MUDr. Jana Martinková, PhD.
IMPULZÍVNE A REPETITÍVNE
PORUCHY SPRÁVANIA INDUKOVANÉ
DOPAMINERGNOU TERAPIOU

MUDr. Michal Kováčik
VÝZNAM KAROTICKEJ ENDARTEREKTÓMIE
V NEUROLOGII

MUDr. Marianna Vitková
ZÍSKANÉ DEMYELINIZAČNÉ OCHORENIA
CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

RNDr. Katarína Lexová Kolečáková, PhD.
MOLEKULÁRNO-GENETICKÁ DIAGNOSTIKA
ALZHEIMEROVEJ CHOROBY

MUDr. Martina Martiníková
STATUS EPILEPTICUS

MUDr. Norbert Leško
AKÚTNA LIEČBA ISCHEMICKEJ CIEVNEJ
MOZGOVEJ PRÍHODY

MUDr. Monika Turčanová Koprúšáková, PhD.
URČENIE DOMINANCIE HEMISFÉR
POMOCOU VYBRANÝCH VÝŠETROVACÍCH
METÓD

MUDr. Ivana Vachaľová, PhD.
STEREOTAKTICKÁ RÁDIOCHIRURGIA
V LIEČBE INTRAKRANIÁLNYCH
ARTERIOVENÓZNYCH MALFORMÁCIÍ

MUDr. Karin Gmitterová, PhD.
KOGNITÍVNE PORUCHY
PRI PARKINSONOVEJ CHOROBE

MUDr. Janka Surovcová, PhD.
PROTROMBOTICKÉ STAVY A TROMBÓZY
VENÓZNYCH SPLAVOV A MOZGOVÝCH ŽÍL

MUDr. Marek Sýkora, PhD.
PORUCHY KARDIOVASKULÁRNYCH
REGULÁCIÍ U PACIENTOV S NÁHLOU
CIEVNOU MOZGOVOU PRÍHODOU

MUDr. Peter Jombík, PhD.
OKULÁRNE VESTIBULÁRNE EVOKOVANÉ
MYOGÉNNE POTENCIÁLY

MUDr. Katarína Sitárová
MYASTÉNIA GRAVIS

ISBN 978-80-89434-36-7



9 788089 434367

