

**Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně**

**DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE**

Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3

Reg. č. o/027/287

**Progresivní chronická neurogení onemocnění**

Autor: MUDr. Josef Kraus, CSc.  
Spoluautor: Doc. MUDr. Miluše Havlová, CSc.

Gesce: odborná společnost neurologická

Oponenti: Prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.  
MUDr. Karel Linhart

Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3. Copyright © 2002, ČLS JEP.

Jiné užití než pro vlastní potřebu návštěvníků [www stránek ČLS JEP](http://www.cls.cz/dp) (<http://www.cls.cz/dp>) není dovoleno.

Progresivní chronická neurogenní onemocnění jsou projevem dysfunkce neuronů periferního motorického nebo aferentního systému, buněk předních rohů míšních a kořenů.

Dělí se na :

A) primární geneticky podmíněné, kam patří např. spinální svalová atrofie (SMA), hereditární neuropatie (HMSN).

B) sekundární získaná, mezi něž řadíme stavy zánětlivé, toxické, endokrinní, ischemické a pareneoplastické.

Primární nemoci periferního neuronu představují heterogenní skupinu chorob, u nichž postupně dochází k degeneraci neuronů nebo k demyelinisaci. Navzájem se liší typem dědičnosti (autosomální či heterosomální, dominantní nebo recesivní), frekvencí výskytu (1:10 000 až 1:100 000), rozmanitou etiologií, patogenesou, věkem začátku prvních obtíží, distribucí projevů a zejména odlišně rychlým průběhem.

Sekundární neuropatie jsou získané; zánětlivé mají imunologický podklad, jiné provázejí četné systémové a endokrinní choroby: diabetes mellitus, vaskulitidy, malignity, revmatická onemocnění, nemoci jater a ledvin. Zvláštní kapitolu tvoří toxické neuropatie, neuropatie při nutričním deficitu a neuropatie při infekčních chorobách.

Obě skupiny neuropatií spojují obecná kritéria, daná klinickými příznaky a nálezy typickými pro tzv. syndrom periferního neuronu.

První subjektivní příznaky spočívají ve zhoršení hybnosti a u periferních neuropatií i v poruše cití. Postižení hybnosti postupuje s různě rychlou progresí a některé pacienty upoutá trvale na vozík.

Anamnesa zachytí známky poruch hybnosti, cití a vegetativní projevy. Je třeba pátrat po pozitivních i negativních projevech (svalové křeče, fascikulace, myokymie, tremor, svalová slabost, zakopávání). Deformity nohou u příbuzných mohou svědčit o familiární neuropatii. Positivními projevy poruchy cití jsou dysestesie a parestesie, alodynies, neuropatická bolest. Vegetativní projevy zahrnují ortostatickou nejistotu, poruchy pocení, intoleranci tepla, poruchy sfinkterů. Ptáme se po začátku, trvání a postupu obtíží (monofázický, progresivní, s relapsy). Mnohé neuropatie jsou projevem systémových chorob. Proto se ptáme na úbytek hmotnosti, únavnost, anorexii, léčbu, životosprávu, dietní chyby, expozici rozpouštědlům, toxinům a těžkým kovům.

Pro objektivní příznaky jsou typické:

- převážně symetrický pokles svalové síly s různě progredující poruchou hybnosti, většinou s charakteristickou distribucí (viz dále);
- narůstající atrofie v oblastech postižených svalů;
- vyhaslé šlachosvalové a okosticové reflexy;
- fascikulace a hypotonie;
- dysestesie a poruchy citlivosti u periferních neuropatií.

Při objektivním vyšetření pátráme po anatomické distribuci a lokalisaci známek postižení. Mononeuropatie představují lokální proces. Nejčastější příčinou bývá trauma, komprese, útisk v úžině, vaskulární léze nebo infiltrace neoplasmem. Multifokální mononeuropatie (m.multiplex) označuje současné nebo postupné postižení rozmanitých nervů. Při větším rozsahu se při nich může oslabení a porucha cití podobat periferní polyneuropatii. Příčinou bývá diabetes mellitus, méně často infekce, infiltrace. Polyneuropatii charakterizuje symetrický, distální motorický a sensitivní deficit. Myotatické reflexy v distálních segmentech končetin jsou sniženy a porucha cití má punčochovou distribuci. Oslabení je větší

v extensorové skupině svalů. Dochází i vegetativnímu postižení. Asymetrické distální oslabení bez poruchy cití budí podezření na nemoc motoneuronu nebo na multifokální motorickou neuropatii. Při periferních neuropatiích bývá postižen i lícni nerv. Převážně sensitivní neuropatie je u diabetu. Porucha cití obvykle postihuje všechny modalities. Avšak příležitostně může zasáhnout pouze některé kvality. V těchto případech je třeba kvantitativně testovat vibrační i termické cití. Při lézi sensitivních vláken se objevuje i sensorická ataxie s pozitivním Rombergovým příznakem. Palpace periferních nervů může zjistit jejich hypertrofii.

Biochemická vyšetření ukazují:

- normální hodnoty jaterních enzymů v séru (AST, ALT);
- normální hodnoty svalových enzymů v séru (CK, CKMB, LD, včetně isoenzymů) a myoglobinu.

Elektromyografické vyšetření zachytí typický obraz neurogení axonální léze se sníženým počtem činných motorických jednotek nebo obraz demyelinisace se sníženou rychlostí vedení motorickými či sensitivními vlákny periferního nervu případně kombinované s kondukčním blokem či temporální dispersí.

Molekulárně genetická analýza DNA izolované z krve je velkým přínosem pro potvrzení předpokládané diagnózy. Je nezbytná pro prenatální diagnostiku při plánovaném těhotenství především v informativních rodinách.

Histopatologické vyšetření biopsie svalu či nervus suralis s jeho následnou suturou, může významně přispět k upřesnění konečné diagnózy. U chronických demyelinisací jsou charakterickým nálezem cibulovité útvary. Předpokladem je ovšem použití moderních metod imunohistochemie a případné molekulárně genetické analýzy mRNA.

## II.

1.) Spinální svalové atrofie (spinal muscular atrophy - SMA) charakterisuje zánik alfa motoneuronů v předních rožích míchy. Většina pacientů má delecii exonů 7 nebo 8 v genu SMN1. Prognosu přežití určuje klinické postižení končetinových, bulbárních a dechových svalů. U nechodících pacientů je riziko vzniku skoliosy.

Kennedyho syndrom (bulbospinální atrofie) má X-vázanou dominantní dědičnost. V klinickém obrazu je navíc gynekomastie, oligospermie, někdy projevy diabetu, mírná sensitivní neuropatie. Mutací je diagnostikovatelná amplifikace tripletů CAG.

### 2.) Hereditární neuropatie

Tvoří klinicky i geneticky heterogenní skupinu. Hereditární motorické a sensitivní neuropatii (HMSN, CMT, nemoc Charcot - Marie - Tooth) charakterisuje periferní neuropatie s atrofiemi a svalovou slabostí distálních svalů končetin, zejména svalů peroneálních. Častými typy jsou demyelinisační - CMT1, CMTX a axonální - CMT2. Jejich prevalence je 1:10000.

a) Nejčastějším typem je HMSN Ia (CMT1A), autosomálně dominantní demyelinisační forma s duplikací genu proteinu PMP22 na 17. chromosomu. Vzácná autosomálně dominantní forma HMSN Ib (CMT1B) má vazbu na oblast 1q s genem proteinu Po. Méně častý je X-vázaný dominantní demyelinisační typ CMTX s abnormálními nálezy evokovaných potenciálů a s mutací genu proteinu connexin 32.

Prvním příznakem bývá deformita nohy (pes cavus) nebo porucha chůze. Později se objevují atrofie a oslabení svalů bérce, ruky a atrofie distální části m. quadriceps. Postižení cití je časté. Část pacientů má v dospělosti skoliosu a hypertrofie nervů. Průběh onemocnění je pomalu progresivní nebo stacionární. Diagnose významně pomáhá elektromyografické vyšetření. Rychlost vedení motorickými vlákny nervus medianus je v rozsahu 9-38 m/s.

b) HMSN III (DSS - nemoc Déjérine-Sottas) patří mezi nejtěžší formy. Začíná raně v kojeneckém věku hypotonií, zpomalením motorického vývoje. Všechny modalities citlivosti jsou distálně porušeny.

c) Kongenitální hypomyelinizační neuropatie (CHN) je další těžkou formou se skoliosou a velmi významně sníženou rychlostí vedení.

### 3) Imunitně podmíněné neuropatie

Získané demyelinizační zánětlivé neuropatie mají akutní i chronickou formu. Chronická forma se nazývá chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP). Prvním příznakem je slabost a parestesie distálních částí končetin. Rozvoj obtíží je velmi pomalý. Typická je areflexie nebo hyporeflexie. Průběh je s trvalou progresí během 6 měsíců až několika let. Léčba spočívá v podávání kortikoidů, IVIG; při relapsu v plasmaférese.

4) Arthrogryposis multiplex congenita vzniká u chorobných stavů, které immobilisují embryo během vývoje. Charakterizují ji kloubní deformity s poruchou rozsahu pohybů. Často se spojuje s vývojovými defekty nervového systému a somatických struktur. Nejčastější příčinou je postižení buněk předních rohů míšních. Méně častou variantou je myopatická forma.

## IIB. Sekundární neuropatie

1.) Diabetická neuropatie má nejčastěji formu distální symetrické polyneuropatie, a může mít i formu asymetrické neuropatie či kombinace obou forem.

2.) Periferní neuropatie při malignitách vznikají různými mechanismy. Příčinou jsou komprese, metastasy, autoimunitní paraneoplastické procesy, úžinové neuropatie a nežádoucí projevy léčby.

3.) Neuropatie při alkoholismu a nutričních deficitech. První je nejčastější neuropatií a souvisí s druhou skupinou. Má postupný začátek s pomalou progresí. Časté jsou poruchy chůze, distální slabost, svalové křeče, porucha citlivosti a palčivé parestesie.

4.) Neuropatie bývají u pacientů s uremií; většinou se jedná o pomalu progresivní, převážně sensitivní neuropatii. Také u akutních a chronických jaterních chorob se objevují neuropatie. Neuropatie provázejí i hypothyreosu.

5.) Toxické neuropatie jsou častou reakcí nervového systému na průmyslové nebo biologické látky, na těžké kovy či na léky.

6.) Neuropatie také provázejí infekční nemoci. Časté jsou při lymfické borreliose, při herpetické infekci a infekci HIV-1.

Hlavní otázkou diferenciální diagnostiky je odlišení uvedených nosologických jednotek od celého spektra druhých chorob, které vyvolávají hypotonii, případně opoždění motorického vývoje. Patří sem především kongenitální, mitochondriální či metabolické myopatie, glykogenosy a poruchy metabolismu mastných kyselin. Přítomnost šlachosvalových reflexů a relativně malý pokles svalové síly pomáhá při rozlišení. Typickou distribucí je postižení především akrálních svalů, výjimkou je SMA s proximálním maximem. Svalová biopsie obvykle poskytne správnou diagnosu. Podobné projevy mají také některé svalové dystrofie, zejména kongenitální forma myotonické dystrofie, dále mnohé polyneuropatie, kongenitální myastenické nebo polymyositis. Spojení s mentální retardací rozšiřuje spektrum uvažovaných chorob o leukodystrofie, některé polioencefalopatie, Downův syndrom a jiné chromosomální aberace, hypothyreoidismus. Další systémové projevy jsou u achondroplasie, neoplasm, u těžké formy coeliakie, cystické fibrosy, chronických systémových chorob, nemocí vaziva nebo zánětlivé či cévní etiologie.

Kauzální léčba primárních progresivních chronických neurogenních onemocnění zatím není známa. V současnosti vzniká určitá představa o možné léčbě pouze u SMA. Důležitá je však léčba symptomatická, která může do jisté míry ovlivnit průběh nemoci i míru progresu. Především cílená rehabilitace domácí i lázeňská (indikační skupina VI) posiluje a podporuje co nejdélejší udržení funkčních schopností jednotlivých svalových skupin i rozsah kloubních pohybů. Může významně zpomalit rozvoj flečních kontraktur, bránit rozvoji skoliosy a deformit nohou. Prvky dechové gymnastiky zmírňují problémy s respiračními infekty.

Značný význam má také včasná indikace vhodných protetických pomůcek (polohovacích dlah, obuvi, korsetu, pomůcek k vertikalisaci, elektrického vozíku). V případě poklesu vitální kapacity se známkami chronické hypoventilace je nutno včas zvážit zahájení domácí podpůrné ventilace. Pomáhá zpomalit progresi nemoci, zlepšuje kvalitu i délku života. Význam mají také včasné ortopedické korekce kontraktur a skoliosy. V indikovaných případech mohou velmi příznivě ovlivnit další průběh nemoci. Tyto případné ortopedické výkony je nutno spojit s intenzivní předoperační a pooperační rehabilitací.

Jedním z hlavních příznaků periferních neuropatií je bolest. Její symptomatická léčba jen zřídka zcela odstraní obtíže. Zpočátku se podávají běžná analgetika. Někteří pacienti vyžadují další farmakoterapii (tricyklická antidepresiva, antikonvulsiva - karbamazepin, gabapentin nebo blokátory natriových kanálů). Při neúčinnosti se podávají centrálně působící analgetika (tramadol) nebo clonidin. Nefarmakologická léčba může dále snížit vnímání bolesti.

Neuropatie se projevují větší citlivostí k neurotoxickým účinkům různých léčiv, a proto třeba pacienty před použitím těchto léků varovat. Při diabetické neuropatii je základní léčbou optimální kontrola krevní glukosy, dále se osvědčuje podání antioxidantů. K podpůrným léčivům patří vitaminy skupiny B a E, zejména vitamin B<sub>2</sub>, směsi Milligamma, dále L-karnitin při deficitu či vasoaktivní látky Tanakan, Peviton. Dobré zkušenosti, zvláště v pozdějších fázích chorob, jsou také se syntostigminem a Mestinonem. Léčba CIDP spočívá v podávání imunoglobulinů (IVIG) nebo prednisonu. Dlouhodobá léčba kortikoidy vyžaduje pravidelné kardiologické a densitometrické kontroly.

### III.

Z posudkového hlediska se většinou jedná o pacienty s těžkým zdravotním postižením od raného věku. Chronický a navíc stále narůstající pohybový handicap přináší celou řadu nejen zdravotních, ale i psychosociálních problémů, které je třeba řešit. Pracovní neschopností a invalidisací se obírá vyhláška č. 40/2000 Sbírky zákonů. Přístup k jejich postižení z hlediska tzv. ucelené rehabilitace až po optimální integraci do života stanoví WHO na základě International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps. Dispensarizace pacientů s progresivním chronickým neurogenním onemocněním přísluší neurologovi a dalším specialistům ve spolupráci s praktickým lékařem, péče však musí být podle stavu a potřeby týmová. Prevence spočívá v genetickém poradenství a v ochraně před neurotoxickými látkami.

#### Literatura:

- 1) Havlová, M.: Svalová onemocnění. In: Neurologie, J.Tichý a kol., Karolinum, Praha 1997.
- 2) Kraus, J.: Nervosvalové choroby. In: Dětská neurologie, V.Komárek, A.Zumrová, et al., Karolinum/Galen, Praha 2000.
- 3) Soueidan, S.: Neuromuscular Diseases. In: Child and Adolescent Neurology, Ed. R.David, Mosby, St.Louis 1998.

## Příloha 1:

Doporučená vyšetření při podezření na progresivní chronické neurogenní onemocnění

Krev:

1. fáze - FW, KO, mineralogram, glykemie, jaterní testy, CK, CK-MB, LD a isoenzymy, myoglobin, ASLO, Latex, CRP, ANF, T3, T4, TSH, elfo séra, ev. toxikologické vyšetření (organofosfáty, botulotoxin ...)

2. fáze - screening metabolických vad včetně karnitinu, laktát (k upřesnění dg i v likvoru!), pyruvát, protilátky anti-AChR, MOZAN, LYSAN, enzymatická vyšetření pro susp. deficit myoadenylátdeaminázy (MAD), kyselá maltázy, svalové fosforylázy, fosfofruktokinázy, karnitin-palmytoiltransferázy.

Moč:

základní vyšetření, myoglobin, ev. dále screening metabolických vad, porfyriny.

Elektrofyzilogická vyšetření:

elektromyografie (EMG), rychlost vedení periferním nervem (RV),

evokované potenciály (SSEP, VEP, BAEP),

elektrokardiografie (EKG), echokardiografie, spirometrie.

Zobrazovací metody:

MRI lýtkového, stehenního a pánevního svalstva, 31P MRS (svalová spektroskopie), MRI mozku, mediastina, páteře a míchy, Rtg páteře, plic, sonografie sleziny a jater.

Molekulárně genetická analýza DNA

Svalová biopsie:

histologické a imunohistochemické vyšetření, enzymatické vyšetření, molekulárně genetická analýza mRNA.

## Základní algoritmus diagnostiky progresivních chronických neurogenních onemocnění



