

TABELA 8-4 Dziedziczne neuropatie czuciowe i autonomiczne

Typ	Sposób dziedziczenia	Chromosom	Gen	Początek objawów	Objawy kliniczne	Nieprawidłowości w badaniach elektrofizjologicznych	Patologia
HSAN1	AD; rzadko opisywano również przypadki o dziedziczeniu AR lub sprzężonym z chromosomem X	9q22	SPTLC1	2-4 dekada	Niedoczulica na ból i temperaturę; względnie zachowane czynniki autonomiczne (z wyjątkiem zmniejszonej potliwości); częste są artropatie i owrzodzenia stóp; może rozwinąć się niedowład dystalny	Prawidłowe lub tylko nieznacznie zmniejszone amplitudy CMAP i SNAP; zapisy z zakończeń nerwów: zmniejszone amplitudy włókien A $\delta$ i C; nieprawidłowe ilościowe badanie czucia (szczególnie odczuwanie temperatury); nieobecna SSR	Ubytek cienkich włókien zmielinizowanych i niezmielinizowanych włókien grubych z większą niż zmielinizowanych, większą dystalnie niż proksymalnie
HSAN2	AR	?	?	Niemowlętwo-wczesne dzieciństwo	Ciężka niedoczulica wszystkich rodzajów czucia (szczególnie dotyku, ucisku i wibracji); okaleczenia rąk i stóp; upośledzona potliwość, impotencja oraz zaburzenia czynniki potliwości moczowego	Nieobecne SNAP; prawidłowe lub jedynie nieznacznie zmniejszone amplitudy CMAP; nieprawidłowe ilościowe badanie czucia (szczególnie czucia wibracji)	Praktycznie brak grubych włókien zmielinizowanych; niewielki ubytek cienkich włókien zmielinizowanych i niezmielinizowanych
HSAN3	AR	9q21	/KAP	Niemowlętwo	Ciężkie zaburzenia czynniki autonomicznych (chwilejne ciśnienie tętnicze, potliwość i temperatura ciała); czucie bólu i temperatury zmniejszone bardziej niż czucie dotyku i wibracji; brak brodawek grzybiastych	Zmniejszone amplitudy SNAP; niewielkie zwolnienie szybkości CMAP; nieprawidłowe ilościowe badanie czucia; prawidłowa SSR	Wyraźny ubytek cienkich włókien zmielinizowanych i niezmielinizowanych i, w mniejszym stopniu, grubych włókien zmielinizowanych; ubytek neuronów

HSAN4	AR	3q	Receptor <i>trkA/NGF</i>	Niemowlęctwo	na języku, brak smaku, zwiększona śmiertelność. Brak czucia bólu i tem- peratury; okresowe gorączki, niedociśnienie ortostatyczne, brak poce- nia się, samookaleczenia, upośledzenie umysłowe	Nieznacznie zmniejszo- ne amplitudy i szyb- kości przewodzenia SNAP i w mniejszym stopniu CMAP; nie- prawidłowe ilości- we badanie czucia (szczególnie odczu- wanie temperatury); prawidłowa SSR	w zwojach współ- czulnych Praktycznie brak cienkich włókien zmielinizowanych i niezmielinizo- wanych i umiar- kowany ubytek grubych włókien zmielinizowanych
HSAN5	AD lub AR	?	?	Niemowlęctwo	Wrodzony brak odczuwa- nia bodźców bólowych mimo niezburzonych innych rodzajów czucia i prawidłowych odruchów ścięgnistych	Prawidłowe SNAP; CMAP; ilościowe badanie czucia oraz SSR	Prawidłowy wynik biopsji nerwu lub tylko nieznaczny ubytek cienkich włókien zmielini- zowanych i nie- zmielinizowanych

HSAN – dziedziczna neuropatia czuciowa i autonomiczna; AD – autosomalny dominujący; AR – autosomalny recesywny; TrkA/NGF – kinaza A tyrozynowy czynniki wzrostu nerwów; SPTLC1 – długolancuchowa zasada 1 palmitoiltransferazy serynowej; IKAP – białko związane z kompleksem kinazy I $\beta$ B; SNAP – potencjał czynnościowy nerwu czuciowego; CMAP – złożony potencjał czynnościowy mięśnia; SSR – współczulna odpowiedź skóra.  
Zmodyfikowano za zgodą z: Amato A.A., Russel J. *Neuromuscular disease*. New York; McGraw-Hill; 2008.



## CHOROBA FABRY'EGO

### Wstęp

Choroba Fabry'ego (*angiokeratoma corporis diffusum*) to schorzenie dziedziczone w sposób sprzężony z płcią, które zwykle manifestuje się u mężczyzn w wieku dziecięcym lub młodzieńczym. W niedawno przeprowadzonych badaniach wskazano na dużą częstość występowania istotnych objawów klinicznych u kobiet będących heterozygotami pod względem nieprawidłowego genu.

### Patofizjologia

Schorzenie jest spowodowane mutacjami genu alfa-galaktozydazy umiejscowionego na chromosomie Xq21-22.

### Rokowanie

Choroba ma przebieg powoli postępujący. Główne jej objawy to przedwczesna miażdżycza prowadząca do nadciśnienia tętniczego, niewydolności nerek, chorób serca, udaru mózgu i zgonu do piątej dekady życia.

### Rozpoznanie

#### Objawy kliniczne

1. Pacjenci zgłaszają się z powodu piekącego lub kłującego bólu rąk i stóp.
2. Można zaobserwować charakterystyczne zmiany skórne (*angiokeratomata*), które przybierają wygląd czerwonopurpurowej plamisto-grudkowej osutki wokół pępka, moszny, pachwin i kroczka. Oprócz tego występują punkcikowate poszerzenia naczyń krwionośnych w łożyskach paznokci, śluzówce jamy ustnej oraz na spojówkach.
3. Niekiedy u kobiet, które są nosicielkami mutacji, rozwija się bolesna neuropatia czuciowa o niewielkim nasileniu.
4. U niektórych pacjentów z odmianą sercową schorzenia rozwija się ciężka kardiomiopatia rozstrzeniowa.

#### Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Zmniejszoną aktywność alfa-galaktozydazy można wykazać w leukocytach i w hodowli fibroblastów.

#### Cechy elektrofizjologiczne

Choroba zaburza głównie czynność cienkich zmielinizowanych i niezmielinizowanych włókien, dlatego badania przewodnictwa nerwowego i EMG dają zwykle wyniki prawidłowe.

### Leczenie

1. Leczenie zaburzeń ogólnoustrojowych (np. nadciśnienia tętniczego, choroby serca, niewydolności nerek i udaru mózgu).
2. Leczenie bólu neuropatycznego (tab. 8-3).
3. Enzymatyczna terapia zastępcza z użyciem rekombinowanej alfa-galaktozydazy (Fabrazyme®) 1mg/kg *i.v.* raz na dwa tygodnie okazała się korzystna w odniesieniu do nefropatii. Leczenie to powoduje zmniejszenie bólu neuropatycznego i poprawę niektórych wskaźników neurofizjologicznych, ale nie prowadzi do całkowitego przywrócenia czynności obwodowego układu nerwowego.



## CHOROBA REFSUMA

### Wstęp

1. Choroba Refsuma jest peroksyosomalnym zaburzeniem metabolizmu lipidów, w którym kwas fitanowy nie ulega alfa-oksydacji.
2. Pierwsze objawy choroby mogą wystąpić w okresie od niemowlęctwa do wczesnej dorosłości.
3. Kluczowe cechy kliniczne schorzenia to tetradą:
  - a. Neuropatia obwodowa.
  - b. Zwrodnienie barwnikowe siatkówki (często najwcześniejszy objaw, przejawiający się ślepotą zmierzchową).
  - c. Objawy mózdkowe.
  - d. Zwiększone stężenie białka w PMR.

### Patofizjologia

1. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie i wydaje się być niejednorodna pod względem genetycznym.
2. Chorobę Refsuma o początku w dzieciństwie lub we wczesnej dorosłości powiązano z mutacjami genu dla alfa-hydroksylazy fitanoilo-koenzymu A. Kwas fitanowy gromadzi się w rozmaitych narządach, w tym w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, prowadząc do zmian zwyrodnieniowych neuronów.
3. Przypuszcza się, że alternatywnymi przyczynami choroby Refsuma, zwłaszcza z objawami od niemowlęctwa, mogą być mutacje rozmaitych genów kodujących peroksyny (białka zaangażowane w transport i pobieranie substancji przez peroksyosomy, biogenezę i proliferację peroksyosomów).

### Rokowanie

Wczesne rozpoznanie zespołu Refsuma jest ważne, ponieważ choroba jest potencjalnie uleczalna.

### Rozpoznanie

#### Objawy kliniczne

1. Niemowlęca postać choroby Refsuma lokalizuje się w obrębie klinicznego zakresu zespołu Zellwegera i niemowlęcej adrenoleukodystrofii, chociaż przebiega ze znacznie łagodniej wyrażonymi objawami.
2. Typowa choroba Refsuma wiąże się z niedosłuchem odbiorczym, zaburzeniami przewodzenia w sercu, neuropatią i zmianami skórными (rybia łuska), które zwykle pojawiają się u pacjentów do końca drugiej dekady życia.
3. Wczesne i wyraźne są zanik i niedowład dystalnych mięśni kończyn dolnych (np. obustronne opadanie stóp). Postępujący charakter choroby sprawia, że niedowład wstępuje, obejmując kończyny dolne i górne.
4. Niektórzy pacjenci mogą skarżyć się na parestezje i samoistne bóle w kończynach.
5. Neuropatia może mieć przebieg fluktuujący.

#### Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Stężenie kwasu fitanowego w surowicy jest zwiększone.

**Cechy elektrofizjologiczne**

Badanie przewodnictwa nerwowego we włóknach ruchowych i czuciowych może wykazywać cechy typowe dla pierwotnie demielinizacyjnej lub aksonalnej uogólnionej polineuropatii czuciowo-ruchowej.

**Leczenie**

Wyeliminowanie z diety prekursorów kwasu fitanowego (fitole: tłuszcz rybi, produkty mleczne i tłuszcze zwierzęce) może pomóc pacjentom w zmniejszeniu klinicznych powikłań choroby.

**NEUROPATIE ZWIĄZANE Z PORFIRIĄ****Wstęp**

1. Porfirie to grupa chorób dziedzicznych, spowodowanych zaburzeniami biosyntezy hemu. Trzy główne postaci porfirii związane z neuropatią to: ostra porfiria przerywana, dziedziczna koproporfiria oraz porfiria mieszana.
2. Niezależnie od rodzaju porfirii, ostre objawy neurologiczne są dość zbliżone i mogą zajmować ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy.
3. Pacjenci z dziedziczną koproporfirią i z porfirią mieszaną mogą wykazywać obecność wrażliwych na światło słoneczne zmian skórnych (nie spotykanych w ostrej porfirii przerywanej).
4. Napady porfirii mogą być wywoływane przez określone leki, zmiany hormonalne (np. ciążę, fazę lutealną cyklu miesięcznego) oraz ograniczenia dietetyczne.
5. Każdy lek metabolizowany przez układ P450 w wątrobie może wywoływać atak porfirii.

**Patofizjologia**

Porfirie są dziedziczone w sposób autosomalny dominujący. Ostra porfiria przerywana jest związana z niedoborem deaminazy porfobilinogenu, dziedziczna koproporfiria jest spowodowana defektem oksydazy koproporfiryn, a porfiria mieszana wynika z niedoboru oksydazy protoporfirynogenu.

**Rokowanie**

Neuropatia zmniejsza się dzięki leczeniu choroby podstawowej.

**Rozpoznanie****Objawy kliniczne**

1. Pacjenci z napadem porfirii często skarżą się na ostre bóle brzucha, które mogą naśladować „ostry brzuch”.
2. Wkrótce dołącza pobudzenie i niepokój, które mogą postępować do jawnych omamów i napadów padaczkowych.
3. W ciągu 48–72 godzin pojawia się ból kończyn dolnych i pleców, do którego dołącza się niedowład przypominający ZGB.
4. Pacjenci mogą zgłaszać drętwienie i parestezje, chociaż ze względu na zaburzenia świadomości ustalenie obecności zaburzeń czucia może być trudne.
5. Odruchy ścięgnięta są w zmienny sposób zmniejszone.
6. Często są zaburzenia czynności autonomicznych z objawami nadmiernej aktywności współczulnej (np. rozszerzenie źrenic, tachykardia i podwyższone ciśnienie tętnicze).

**Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych**

1. Stężenie białka w PMR może być prawidłowe lub nieznacznie zwiększone.
2. Mocz może mieć brunatne zabarwienie wskutek dużego stężenia metabolitów porfiryń.
3. Rozpoznanie stawia się na podstawie badań moczu lub stolca w kierunku nagromadzenia pośrednich prekursorów hemu (kwasu delta-aminolewulinowego, porfobilinogenu, uroporfobilinogenu, koproporfirynogenu oraz protoporfirynogenu). Można oznaczyć również aktywność określonych enzymów w erytrocytach i leukocytach.
4. Dostępne jest rutynowe genetyczne badanie przesiewowe w kierunku ostrej porfirii przerywanej.

**Cechy elektrofizjologiczne**

1. Badania przewodnictwa we włóknach ruchowych ujawniają zmniejszone amplitudy przy prawidłowej lub jedynie nieznacznie zmniejszonej szybkości przewodzenia, oraz prawidłowe lub niekiedy nieznacznie wydłużone latencje końcowe.
2. Badania przewodnictwa we włóknach czuciowych wykazują zwykle zachowanie szybkości przewodzenia SNAP i prawidłowe czuciowe latencje końcowe. U niektórych pacjentów można stwierdzić zmniejszenie amplitud SNAP, ale nie jest to tak częste jak zmniejszenie amplitud CMAP.
3. W zapisie EMG wykonywanym w ostrym okresie niedowładu stwierdza się przede wszystkim zmniejszoną rekrutację. W ciągu kolejnych 4–6 tygodni u pacjentów z istotnym klinicznie niedowładem zaobserwować można w zajętych mięśniach potencjały fibrylacyjne i dodatnie fale ostre.

**Leczenie**

1. Podstawowym leczeniem jest zapobieganie zaostrzeniom dzięki znajomości leków, które mogą wywołać napad porfirii u pacjenta z rozpoznaną wcześniej chorobą.
2. Jeżeli wystąpi napad porfirii, powinno się podawać hematynę i glukozę, aby zapobiec nagromadzeniu się prekursorów hemu.
3. Rozpoczyna się od wlewu glukozy *i.v.* w dawce 10–20 g/godz.
4. Jeżeli w ciągu 24 godzin nie następuje poprawa, powinno się podać hematynę *i.v.* w dawce 1–5 mg/kg/d przez 3–14 dni. Wlew hematyny powinien trwać 30–60 minut.
5. Zaburzenia autonomiczne leczy się w sposób omówiony w części dotyczącej idiopatycznej neuropatii autonomicznej.
6. Leczenie objawowe prowadzi się w sposób omówiony w części poświęconej ZGB.

**Piśmiennictwo****Choroby neuronu ruchowego**

- Amato AA, Cornman EW, Kissel JT. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 1994;44:1652–1654.
- Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008.
- Barker RA, Revesz T, Thom M, et al. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:633–640.
- Brooks BR. Natural history of ALS: symptoms, strength, pulmonary function, and disability. *Neurology*. 1996; 47(Suppl 2): S71–S82.
- Brown P, Marsden CD. The stiffman and stiffman-plus syndromes. *J Neurol*. 1999; 246:648–652.
- Caress JB, Abend WK, Preston DC, et al. A case of Hodgkin's lymphoma producing neuromyotonia. *Neurology*. 1997;49:258–259.

- Dalakas M, Illa I. Post-polio syndrome: concepts in clinical diagnosis, pathogenesis, and etiology. *Adv Neurol*. 1991;56:495–511.
- Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. The clinical spectrum of anti-GAD antibody positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology*. 2000;55:1531–1535.
- Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med*. 2001;345:1870–1876.
- Desport JC, Preux PM, Truong CT, et al. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:91–96.
- Dumitru D, Amato AA. Disorders of motor neurons. In: Dumitru D, Amato AA, Swartz MJ, eds. *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002:581–651.
- Harding AE, Thompson PD, Kocen RS, et al. Plasma exchange and immunosuppression in the stiff man syndrome. *Lancet*. 1989;1:915.
- Iannaccone ST, Russman BS, Brown RH, et al. Prospective analysis of strength in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2000;15:97–101.
- Isaacs H, Heffron JJA. The syndrome of continuous muscle fiber activity cured: further studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37:1231–1235.
- Jackson CE, Gronseth G, Rosenfeld J, et al. Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients. *Muscle Nerve*. 2009;39(2):137–143.
- Lacomblez L, Bensimon G, Leigh P, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 1996;347:1425–1431.
- MacGowan DJL, Scelsa SN, Waldron M. An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy. *Neurology*. 2001;57:1094–1097.
- Miller F, Korsvik H. Baclofen in the treatment of stiff-man syndrome. *Ann Neurol*. 1981;9:511–512.
- Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review)—report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1999;52:1311–1321.
- Munsat TL, Andres PL, Finison L, et al. The natural history of motor neuron loss in ALS. *Neurology*. 1988;38:452–458.
- Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344: 1688–1699.
- Sharoqi IA. Improvement of stiff man syndrome with vigabatrin [letter]. *Neurology*. 1998;50:833–834.
- Silbert PL, Matsumoto JY, McManis PG, et al. Intrathecal baclofen therapy in stiff-man syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45: 1893–1897.
- Souza-Lima CF, Ferraz HB, Braz CA, et al. Marked improvement in a stiff-limb patient treated with intravenous immunoglobulin. *Mov Disord*. 2000;15:358–359.
- Spehlmann R, Norcross K, Rasmus SC, et al. Improvement of stiff-man syndrome with sodium valproate. *Neurology*. 1981;31:1162–1163.
- Stayer C, Tronnier V, Dressnandt J, et al. Intrathecal baclofen therapy for stiff-man syndrome and progressive encephalomyelopathy with rigidity and myoclonus. *Neurology*. 1997;49:1591–1597.
- Tan E, Lynn J, Amato AA, et al. Immunosuppressive treatment of motor neuron syndromes. *Arch Neurol*. 1994;51:194–200.
- Thorsteinsson G. Management of postpolio syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1997;72: 627–638.
- World Federation of Neurology Research Group in Neuromuscular Disease. El Escorial Criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1994; 124(suppl):96–107.
- Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, et al. A collaborative study in the natural history of childhood and juvenile onset spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997;146:67–72.
- Zerres K, Wirth B, Rudnik-Schoneborn S. Spinal muscular atrophy: clinical and genetic correlations. *Neuromuscul Disord*. 1997;7(3):202–207.

**Neuropatie nabyte**

- Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, et al. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology*. 2008;70(18):1608–1613.
- Altman D, Amato AA. Lepromatous neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis*. 1999;1: 68–73.
- Amato AA, Anderson MP. A 51-year-old woman with lung cancer and neuropsychiatric abnormalities. *N Engl J Med*. 2001;345:1758–1765.
- Amato AA, Barohn RJ. Diabetic lumbosacral radiculoneuropathies. *Curr Treat Op Neurol*. 2001;3:139–146.
- Amato AA, Collins MP. Neuropathies associated with malignancy. *Semin Neurol*. 1998;18:125–144.
- Amato AA, Dumitru D. Acquired neuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, Swartz MJ, eds. *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002:937–1041.
- Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008.
- Azulay JP, Rihet P, Pouget J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62:391–394.
- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized control trial. *JAMA*. 1998;280:1831–1836.
- Balart LA, Perillo R, Roddenberry J, et al. Hepatitis C RNA in liver of chronic hepatitis C patients before and after interferon alpha treatment. *Gastroenterology*. 1993;104:1472–1477.
- Barohn RJ. Approach to peripheral neuropathy and neuronopathy. *Semin Neurol*. 1998;18:7–18.
- Bolton CF, Young GG. Critical illness polyneuropathy. *Curr Treat Op Neurol*. 2000; 2:489–498.
- Bonomo L, Casato M, Afeltra A, et al. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon. *Am J Med*. 1987;83:7266–7730.
- Callabrese LH. Therapy of systemic vasculitis. *Neurol Clin*. 1997;15:973–991.
- Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol*. 1996;40:792–795.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986.
- Diabetes Control and Complications Trial. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995;38:869–880.
- Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, et al. Response to methotrexate in a chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patient. *Muscle Nerve*. 2009;39(3):386–388.
- Dutch Guillain-Barré Study Group. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. *Ann Neurol*. 1994;35:749–752.
- Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy. *Brain*. 1987;110:843–854.
- Dyck PJ, Daube J, O'Brien PC, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med*. 1986;314:461–465.
- Dyck PJ, Litchey WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 1994;36:838–845.
- Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 1991;325:1482–1486.



- Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol.* 1982; 11:136–141.
- Enevoldson TP, Wiles CM. Severe vasculitic neuropathy in systemic lupus erythematosus and response to cyclophosphamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54: 468–469.
- Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, et al. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol.* 1991;30:397–401.
- Frossard V, Ketterer N, Rosselet A, et al. Early intensification and autologous stem cell transplantation in patients with systemic AL amyloidosis: a single-centre experience. *Ann Hematol.* 2009;88:681–685.
- Ghini M, Mascia MT, Gentilini M, et al. Treatment of cryoglobulinemic neuropathy with  $\alpha$ -interferon [letter]. *Neurology.* 1996;46:588–589.
- Graus F, Keimer-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain.* 2001;124:1138–1148.
- Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996;119:1055–1066.
- Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996;119:1067–1077.
- Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, et al. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology.* 1987;37:1700–1706.
- Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology.* 1998;50:1842–1846.
- Heafield MTE, Gammage MD, Nightingale S, et al. Idiopathic dysautonomia treated with intravenous immunoglobulin. *Lancet.* 1996;347:28–29.
- Hodgkinson SJ, Pollard JD, McLeod JG. Cyclosporine A in the treatment of chronic demyelinating polyradiculopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:327–330.
- Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol.* 2001;50:195–201.
- Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(2):136–144. [Erratum in: *Lancet Neurol.* 2008;7(9):771]
- Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med.* 1993;95:34–48.
- Kieburts K, Simpson D, Yiannoutsos C, et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology.* 1998;51:1682–1688.
- Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(10):1371–1384.
- Kumar N, Gross JB, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology.* 2004;63:33–39.
- Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology.* 2008;71(21): 1691–1695.
- Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve.* 1998;21:610–617.
- Léger J-M, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain.* 2001;124:124–153.
- Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs. placebo in neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, double-blind multicenter study. *JAMA.* 1997;277:1046–1051.
- Mahtanakul W, Crawford TO, Griffin JW, et al. Treatment of chronic demyelinating polyneuropathy with cyclosporine-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60: 185–187.

- Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 1992;326:1250–1256.
- Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIG in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology.* 2001;56:445–449.
- Nations SP, Boyer PJ, Love LA, et al. Denture cream: an unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology.* 2008;71(9):639–643.
- Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1997;349:225–230.
- Prodan CI, Bottomley SS, Holland NR, et al. Relapsing hypocupraemic myelopathy requiring high-dose oral copper replacement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(9):1092–1093.
- Quan D, Rich MM, Bird SJ. Acute idiopathic dysautonomia: electrophysiology and response to intravenous immunoglobulin. *Neurology.* 2000;54:770–771.
- RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):158–164.
- Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, et al. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve.* 2001;24:311–324.
- van der Meche FGA, Schmidt P, and the Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326:1123–1129.
- van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, et al. High dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind placebo controlled cross-over study. *Neurology.* 1990;40:209–212.
- van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol.* 1991;48:217–220.
- Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:36–39.
- Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2008;140(4):365–377.
- Wolfe GI, Baker NS, Amato AA, et al. Chronic cryptogenic sensory polyneuropathy: clinical and laboratory characteristics. *Arch Neurol.* 1999;56:540–547.

### Neuropatie dziedziczne

- Amato AA, Dumitru D. Hereditary neuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, Swartz MJ, eds. *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002:889–936.
- Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008.
- Bergethon PR, Sabin TD, Lewis D, et al. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Neurology.* 1996;47:944–951.
- Bosch EP, Pierach CA, Bossenmaier I, et al. Effect of hematin in porphyric neuropathy. *Neurology.* 1977;27:1053–1056.
- Coehlo T. Familial amyloid polyneuropathy: new developments in genetics and treatment. *Curr Opin Neurol.* 1996;9:355–359.
- Mendell JR. Charcot-Marie-Tooth neuropathies and related disorders. *Semin Neurol.* 1998;18:41–47.
- Pareyson P. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease: the fog is only slowly lifting. *Neurology.* 2007;68:1649–1650.
- Steinberg D, MiZe CE, Herndon JH, et al. Phytanic acid in patients with Refsum's syndrome and response to dietary treatment. *Arch Intern Med.* 1970;125:75–87.

## CHOROBY ZŁĄCZA NERWOWO-MIĘŚNIOWEGO I MIOPATIE

Anthony A. Amato



### MIASTENIA

#### Wstęp

1. Miastenia jest chorobą autoimmunologiczną, spowodowaną reakcją immunologiczną przeciwko postsynaptycznej części złącza nerwowo-mięśniowego (ZNM).
2. Zapadalność na miastenię waha się od 1 do 9 na milion, podczas gdy chorobowość wynosi 25–142 na milion. Zapadalność na miastenię jest nieco większa u kobiet. U obu płci obserwuje się dwa okresy życia o szczytowej zapadalności. U kobiet przypada ona na wiek 20–24 lat oraz 70–75 lat, a u mężczyzn – 30–34 lat oraz 70–74 lat.
3. Chorych na miastenię można klasyfikować zgodnie z kryteriami Ossermana:
  - a. Grupa 1: miastenia oczna (15–20%).
  - b. Grupa 2A: łagodna miastenia uogólniona (30%).
  - c. Grupa 2B: umiarkowanie ciężka miastenia uogólniona (20%).
  - d. Grupa 3: ostra miastenia piorunująca (11%).
  - e. Grupa 4: późna ciężka miastenia (9%).
4. Nawet u 70% chorych na miastenię stwierdza się przerost grasicy, a około 10% ma grasiczaka. Grasiczaki znacznie częściej występują u chorych w wieku 50–70 lat. Co istotne, grasiczaki mogą być złośliwe i inwazyjne. Rola grasicy w miastenii jest niejasna.

#### Patofizjologia

Miastenia jest nabytą chorobą autoimmunologiczną przekazywaną przez zakaźnictwo nerwowo-mięśniowego, spowodowaną przeciwciałami skierowanymi, u większości pacjentów, przeciwko receptorowi dla acetylocholine (AChR) lub przeciwko swoistemu dla mięśni receptorowi kinazy tyrozyny (MuSK).

#### Rokowanie

1. U co najmniej 50% pacjentów z objawami początkowo ograniczonymi do oczu, choroba ostatecznie ulega uogólnieniu.
2. Większość pacjentów ewoluuje do stanu największego osłabienia w ciągu pierwszych 3 lat choroby.
3. U pacjentów może wystąpić ciężki uogólniony niedowład z niewydolnością oddechową lub niemożnością połykania. Ciężki niedowład mięśni oddechowych lub opuszkowych może wystąpić przy braku niedowładu w obrębie oczu lub kończyn.
4. Pacjenci z niewielkim niedowładem mogą zareagować na wyłączone leczenie antycholinesterazowe, lecz pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim niedowładem wymagają leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego.

## Rozpoznanie

### Objawy kliniczne

1. Charakterystyczną cechą kliniczną miastenii jest fluktuujące osłabienie mięśni, cechujące się nieprawidłową nużliwością, która zmniejsza się po odpoczynku.
2. Pacjenci często skarżą się na opadanie powiek, nieostre widzenie lub wyraźne podwójne widzenie, szczególnie po dłuższym czytaniu w godzinach wieczornych. Opadanie powiek jest objawem stwierdzanym przy zgłoszeniu się do lekarza u 50–90% pacjentów, a około 15% zgłasza nieostre lub podwójne widzenie. W czasie przebiegu choroby podwójne widzenie występuje nawet u 90–95% pacjentów.
3. Dysfagia i dyzartria występują nawet u 1/3 chorych.
4. Proksymalny niedowład kończyn oraz szyi jest objawem stwierdzanym przy zgłoszeniu się do lekarza u około 20–30% pacjentów. Co istotne, około 3% pacjentów manifestuje głównie niedowład dystalny. Opadanie głowy wtórne do niedowładu prostowników szyi nie należy do rzadkości i może być objawem powodującym zgłoszenie się do lekarza. Może występować stopniowy, ale wyraźny początek zmęczenia po powtarzanej czynności.
5. Niekiedy pacjenci zgłaszają się z powodu niewydolności oddechowej, wynikającej z niedowładu przepony i dodatkowych mięśni oddechowych.
6. Pacjenci z przeciwciałami anty-MuSK często mają niedowład mięśni opuszkowych lub proksymalnych mięśni kończyn bez zajęcia oczu.

### Próby farmakologiczne

1. Test z edrofonium (Tensilon®) może być pomocny w rozpoznaniu miastenii. Edrofonium jest lekiem antycholinesterazowym i jego podanie powoduje przemijające zwiększenie ilości acetylocholiny w ZNM. Lek niekiedy jest trudno dostępny.
  - a. Działania cholinolityczne edrofonium obejmują facykulacje, bradykardię, nudności, wymioty, zwiększone łzawienie.
  - b. Należy monitorować tętno i ciśnienie tętnicze oraz być przygotowanym na podanie atropiny w celu przeciwdziałania cholinolitycznemu działaniu edrofonium.
  - c. Po założeniu dostępu do żyły odłokciowej należy podać 2-mg dawkę próbną edrofonium. Jeżeli po 30 sekundach nie obserwuje się odpowiedzi, kolejne 8 mg podaje się stopniowo (2 mg co 15 sekund).
  - d. Najważniejszym zagadnieniem jest ocena obiektywnych objawów niedowładu, nie zaś subiektywnego wrażenia pacjenta. Najbardziej przydatna w tym zakresie jest ocena polegająca na zmniejszeniu zmierzonego wcześniej opadnięcia powiek lub zmniejszonej ruchomości gałek ocznych.
  - e. Próba nie jest traktowana jako dodatnia tylko dlatego, że pacjent zgłasza wrazenie poprawy w zakresie siły mięśniowej.

### Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

1. Przeciwciała anty-AChR są wykrywane u 80–90% pacjentów z uogólnioną miastenią i nieznacznie rzadziej (70% pacjentów) w przypadkach miastenii ocznej.
2. Przeciwciała skierowane przeciwko MuSK są wykrywane u około 1/3 pacjentów, u których nie stwierdzono przeciwciał anty-AChR.
3. Przeciwciała przeciwko mięśniom prądkowanim (znane również jako przeciwciała przeciwko titinie) występują u około 30% dorosłych pacjentów z miastenią i u 80% chorych z grasiczakiem.
4. U pacjentów z towarzyszącymi innymi schorzeniami autoimmunologicznymi można stwierdzić nieprawidłowości w zakresie przeciwciał przeciwjadrowych (ANA) i zaburzenia czynności tarczycy.

**Cechy elektrofizjologiczne**

- Test powtarzanej stymulacji jest zwykle wykonywany na początku w obrębie krótkich mięśni ręki, takich jak odwodzień palca małego; u pacjentów z wyłącznym niedowładem proksymalnym można ocenić mięsień czworoboczny. U pacjentów z wyłącznym niedowładem oczu lub opuszkowym należy wykonać badanie mięśni twarzy (okrężnego oka, nosowego lub okrężnego ust).
  - W pierwszej kolejności wykonuje się powtarzaną stymulację bodźcem o częstotliwości 2–3 Hz u pacjenta w spoczynku. W warunkach prawidłowych zmniejszenie amplitudy potencjałów czynnościowych mięśnia (dekrement) powinno być mniejsze niż 10%.
  - Jeżeli stwierdza się nieprawidłowy dekrement, pacjent jest proszony o wykonanie wysiłku badanym mięśniem przez 10 sekund w celu oceny powysiłkowego torowania i wynikającej z tego poprawy w zakresie dekrementu po stymulacji bodźcem o częstotliwości 2–3 Hz bezpośrednio po wysiłku.
  - Jeżeli dekrement nie zmniejsza się po odpoczynku, wykonuje się czynność danym mięśniem przez minutę w celu zaobserwowania, czy powysiłkowe wyczerpanie powoduje nieprawidłowy dekrement. Bezpośrednio po wysiłku, a następnie w minutowych odstępach przez kolejne 5–6 minut wykonuje się powtarzaną stymulację bodźcem o częstotliwości 2–3 Hz.
- Jeżeli wynik testu powtarzanej stymulacji jest prawidłowy, można wykonać elektromiografię (EMG) pojedynczego włókna. Badanie to dokumentuje wydłużony *jitter* u 77–100% pacjentów w zależności od nasilenia objawów choroby i badanego mięśnia.

**Leczenie**

- Istnieją rozmaite strategie postępowania często wykorzystywane w leczeniu miastenii.
  - Inhibitory acetylocholinesterazy (leki antycholinesterazowe) (tab. 9-1).
  - Leki immunosupresyjne lub immunomodulujące (tab. 8-1).
  - Plazmafereza.
  - Tymektomia.
- Sposób leczenia chorych na miastenię jest zindywidualizowany i zależy od nasilenia objawów choroby, wieku chorego, obecności powiększonej gruczoły oraz chorób współistniejących.

TABELA 9-1

Leki antycholinesterazowe często stosowane w miastenii

Lek	Droga podania	Dawka u dorosłych	Dawka u dzieci	Dawka u niemowląt	Częstość podawania
Bromek neostygminy (Prostigmin)	<i>p.o.</i>	15 mg	10 mg	1–2 mg	Co 2–3 godz.
Metylosiarczan neostygminy (Prostigmin do wstrzyknięć)	<i>i.m.</i> , <i>i.v.</i>	0,5 mg	0,1 mg	0,05 mg	Co 2–3 godz.
Bromek pirydostygminy (Mestinon)	<i>p.o.</i> , <i>i.m.</i> <i>i.v.</i>	60 mg 2 mg	30 mg 0,5–1,5 mg/kg	4–10 mg 0,1–0,5 mg	Co 3–6 godz. Co 3–6 godz.
Mestinon Timespan*	<i>p.o.</i>	180 mg			Przed snem

\* W Polsce niedostępny.

[W Polsce dostępne: pirydostygmina (Mestinon) w tabl. 60 mg, neostygmina (Polstigminum) w roztworze do wstrzyknięć 0,5 mg/ml, ambenonium (Myltelase) w tabl. 10 mg – *przyj. tłum.*].

3. Pacjentów z miastenią oczną autor próbuje leczyć wyłącznie za pomocą Mestionu<sup>®</sup> [bromku pirydostygminy – *przyp. red.*]\*. Jeżeli mimo stosowania Mestionu<sup>®</sup> objawy utrzymują się, należy podjąć leczenie prednizonem w powoli zwiększanych dawkach (zob. uwaga na temat stopniowego zwiększania dawek w części poświęconej stosowaniu prednizonu poniżej).
4. Pacjenci w przełomie miastenicznym (niewydolność oddechowca lub ciężki niedowład mięśni opuszkowych) stanowią drugi koniec zakresu objawów.
  - a. Pacjenci tacy powinni być przyjęci na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM) i dokładnie obserwowani, szczególnie pod kątem wydolności oddychania.
  - b. Jeżeli natężona pojemność życiowa zmniejsza się poniżej 15 ml/kg lub jeżeli ujemne ciśnienie wdechowe jest mniejsze niż 30 cm H<sub>2</sub>O, należy rozważyć planową intubację pacjenta w celu ochrony dróg oddechowych, a następnie rozpocząć mechaniczną wentylację. Alternatywą jest zastosowanie dwupoziomowej wentylacji z utrzymaniem dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (BiPAP), która może oddalić potrzebę intubacji u chorych bez hiperkapnii (tzn. pCO<sub>2</sub> powyżej 50 mm Hg).
  - c. Należy podjąć zabieg plazmaferezy do czasu uzyskania istotnego powrotu siły mięśniowej i możliwości odłączenia pacjenta od respiratora; alternatywą może być dożylny wlew immunoglobulin (IVIG).
  - d. Mniej więcej w tym samym czasie co początek plazmaferez lub IVIG zwykle rozpoczyna się podawanie kortykosteroidów w dużej dawce.
5. Swoiste metody leczenia:
  - a. Inhibitory acetylocholinesterazy.
    - 1) Inhibitor acetylocholinesterazy – bromek pirydostygminy (Mestion<sup>®</sup>) zwykle zmniejsza niedowład u chorych na miastenię.
    - 2) Podawanie pirydostygminy u osób dorosłych należy rozpocząć od dawki 30–60 mg co 6 godzin. U dzieci leczenie pirydostygminą rozpoczyna się od dawki 1 mg/kg. Dawkowanie stopniowo się zwiększa, tak aby opanować objawy miasteni, a jednocześnie zmniejszyć działanie niepożądane. Większość dorosłych wymaga podawania 60–120 mg pirydostygminy co 4–6 godzin.
    - 3) Istnieje postać pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu (Mestion Timspan<sup>®</sup>, 180 mg)\*\*. Tabletki te mogą być stosowane na noc u pacjentów, u których po przebudzeniu występuje ciężki uogólniony niedowład. U osób z niewielkim lub umiarkowanym niedowładem równie skuteczną metodą jest po prostu ustawienie budzika na 30 minut przed wstaniem z łóżka i zażycie zwykłej dawki pirydostygminy po przebudzeniu.
    - 4) U pacjentów mogą wystąpić cholinergiczne działania niepożądane wtórne do nagromadzenia acetylocholiny w receptorach muskarynowych i nikotynowych. Muskarynowe działania niepożądane obejmują nudności, wymioty, kurcze jelit, biegunkę, zwiększone wydzielanie w jamie ustnej i oskrzelach, bradykardię i, rzadko, 'zmaczenie' lub psychozę. U pacjentów z wyraźnymi działaniami niepożądanymi należy podać wyprzedzająco lek cholinolityczny (np. Anaspaz 4 × 1 tabl.) 30 minut przed podaniem dawki pirydostygminy.
  - b. Kortykosteroidy.
    - 1) Większość leczonych przez autora pacjentów z umiarkowaną lub ciężką miastenią uogólnioną otrzymuje prednizon. Istnieją dwie ogólnie stosowane strategie leczenia prednizonem chorych na miastenię.
      - a) Duże dawki kortykosteroidu podawane codziennie od początku leczenia.

\* W Polsce leczenie miasteni rozpoczyna się także (alternatywnie) za pomocą chlorku ambenonium (Myltase<sup>®</sup>) [*przyp. red.*].

\*\* Niedostępny w Polsce [*przyp. red.*].