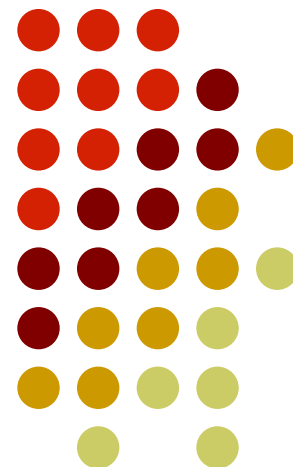


KLINICKÉ SYNDROMY PROVÁZENÉ PERIFERNÍ NEUROPATICKOU BOLESTÍ I: NEUROPATIE TENKÝCH VLÁKEN, DIABETICKÁ PERIFERNÍ NEUROPATICKÁ BOLEST, KRBS

Eva VLČKOVÁ



Předatestační doškolovací seminář: Neuropatická bolest, Brno, 7.4.2011



NEUROPATIE TENKÝCH VLÁKEN

- Periferní neuropatie různé etiologie, postihující **PREDILEKČNĚ ČI VÝHRADNĚ TENKÁ, MÁLO MYELINIZOVANÁ A NEMYELINIZOVANÁ VLÁKNA** typu A-delta a C:
 - Pomalu vedoucí
 - Percepce chladu (A-delta), tepla (C), bolesti a autonomní funkce
 - Zřejmě klíčová role v patofyziologii periferní neuropatické bolesti
 - izolované x součást širšího kombinovaného postižení silných i tenkých nervových vláken (spíše koncept plynulého kontinua než izolovaných jednotek)
- **BOLEST** (parestézie a dysestézie) **predilekčně akrálně na DKK** (HKK)
- Poruchy percepce chladu, tepla a bolesti (jejichž testování je často opomíjeno!!!), event. známky autonomní dysfunkce při **JINAK ZCELA NORMÁLNÍM NEUROLOGICKÉM NÁLEZU!**

NTV - ETIOLOGIE



- **DIABETES MELLITUS**
- **TOXICKÁ ETIOLOGIE**
 - **Chronický abusus alkoholu**
 - event. vincristin, cisplatina, bortezomib, thalidomid, paclitaxel,
 - capecitabin (Xeloda – hand-foot syndrom)
- **Hyperlipidémie?**
- zánětlivá autoimunitní onemocnění (Sjögrenův syndrom, SLE), event. AIDP
- HIV, resp. AIDS, lepra
- Metabolické (Fabry, thyreopatie)
- amyloidóza, monoklonální gamapatie
- Sarkoidóza
- Hereditární senzitivní a autonomní neuropatie (HSAN)

NTV –DIAGNOSTIKA + TERAPIE



- **EMG V NORMĚ** (nejsou-li současně postižena vlákna silná)
↓
- **NUTNÉ VYUŽITÍ SPECIÁLNÍCH METODIK**
 - Kvantitativní testování senzitivity (QST)
 - Vyšetření intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken z kožní biopsie (IENFD)
 - Autonomní testování (HRV, SAVSF, SSR...)
- **TERAPIE** – standardní **TERAPIE NEUROPATICKÉ BOLESTI**, event. léčba ovlivnitelných příčin



QUANTITATIVE SENSORY TESTING (QST)

- metody umožňující kvantifikaci nejnižší intenzity stimulu, nutného k vyvolání percepce určité senzitivní modality (PNS, 1992)
= **STANOVENÍ SENZITIVNÍHO PRAHU (SENSORY THRESHOLD)**
- stimulus je přesně definován a kvantifikován

TESTOVANÉ MODALITY

- chlad ⇒
- teplo ⇒
- termicky vyvolaná bolest ⇒
- vibrace
- dotyk + tlak
- bolest vyvolaná mechanickými stimuly

**TESTOVÁNÍ TERMICKÉHO
PRAHU = THERMAL
THRESHOLD TESTING (TTT)**

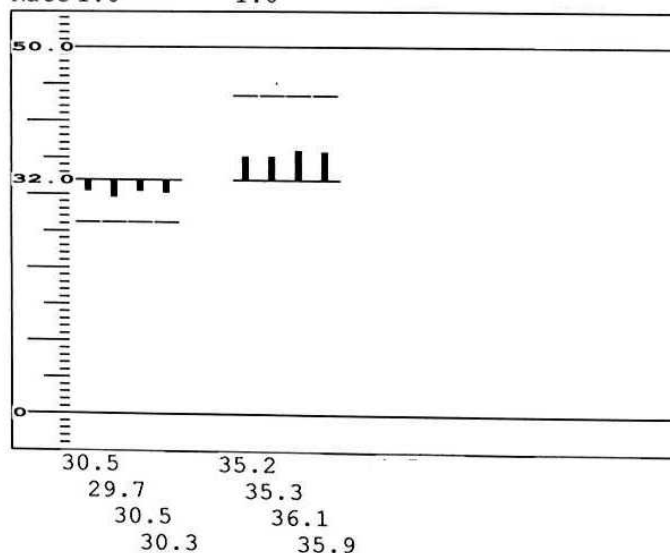


QST: NORMÁLNÍ X ABNORMÁLNÍ NÁLEZ



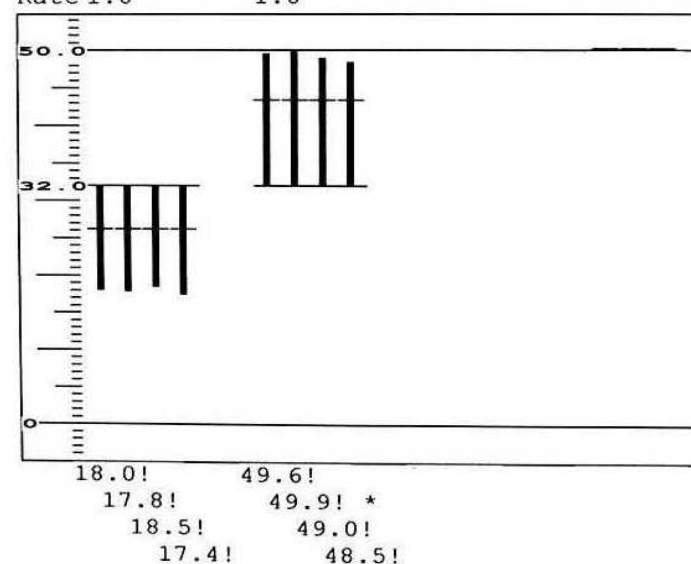
Method:		Site:
Limits		Right Foot Dorsal medial
Date:	Time:	Physician:
13/Dec/1999	13:24:11	

Mod COLD SEN. WARM SEN.
 Del 1.7 3.6
 Rslt 30.3 35.6
 Var 0.1 0.1
 Norm 26.4 43.5
 Rate 1.0 1.0



Method:		Site:
Limits		Left Foot Dorsal medial
Date:	Time:	Physician:
3/Jan/2000	13:33:55	

Mod COLD SEN. WARM SEN.
 Del 14.0 17.3
 Rslt 18.0 49.3
 Var 0.1 0.3
 Norm 26.3 43.6
 Rate 1.0 1.0





QST: LIMITACE METODIKY

- **PSYCHOFYZIKÁLNÍ CHARAKTER**

- nezbytná **SPOLUPRÁCE A SOUSTŘEDĚNÍ** pacienta (→ testovány)
- nelze u **PORUCH VĚDOMÍ** a výrazné alteraci kognitivních funkcí
- tiché, klidné **PROSTŘEDÍ** + maximální pohodlí pro pacienta

- **NEMÁ TOPIZAČNÍ HODNOTU**

= odráží **ČINNOST CELÉ AFERENTNÍ DRÁHY** (volná nervová zakončení – periferní nerv – kořen – tr.spinothalamicus – thalamus)

I když zvažována **určitá lokalizační hodnota některých vzorců postižení**

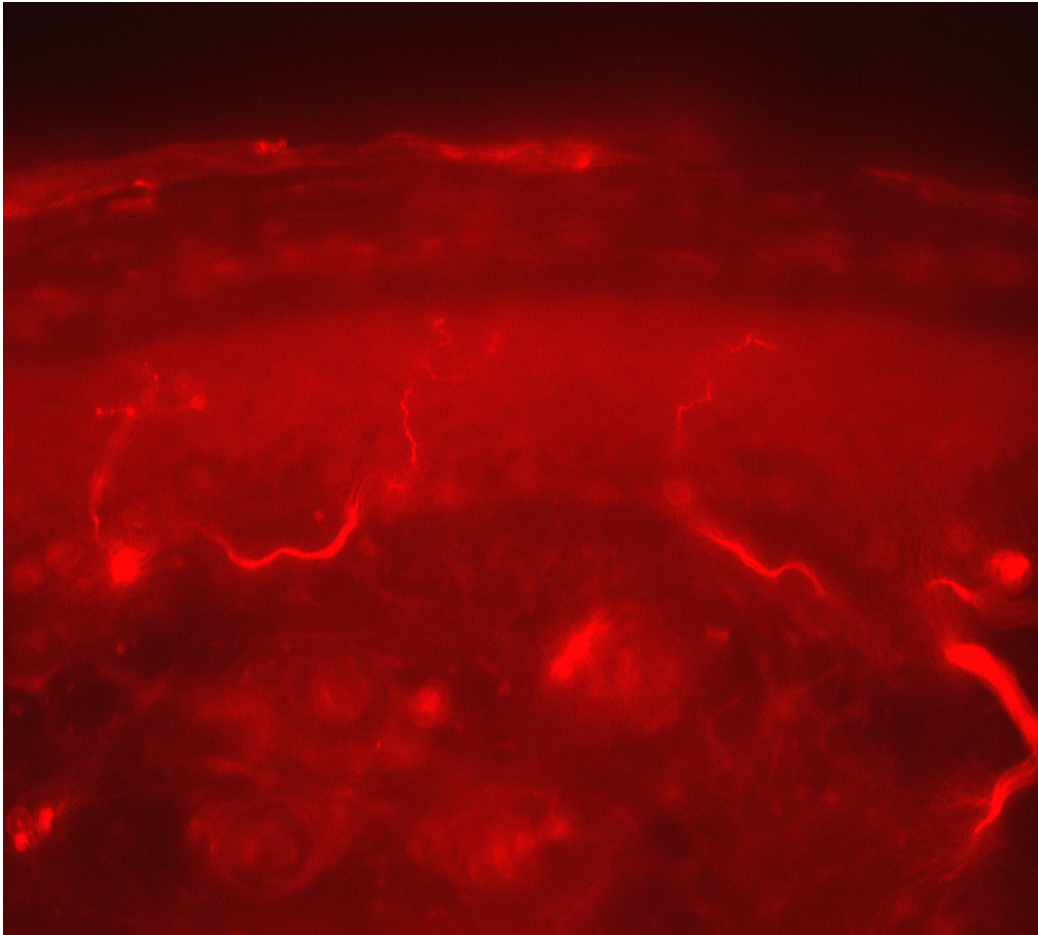
KOŽNÍ BIOPSIE



- detekce kožních **NERVOVÝCH VLÁKEN** = dominantně tenká vlákna
- **DISTÁLNÍ LÝTKO**, lokální anestezie mesocainem
- **PRŮBOJNÍK** 3-5 mm, atraumatické šití
- fixace, kryoprotekce, **ZMRAZ. ŘEZY 40-50 μ m**
- **NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE** (PGP 9.5)



HODNOCENÍ PREPARÁTŮ – IENFD



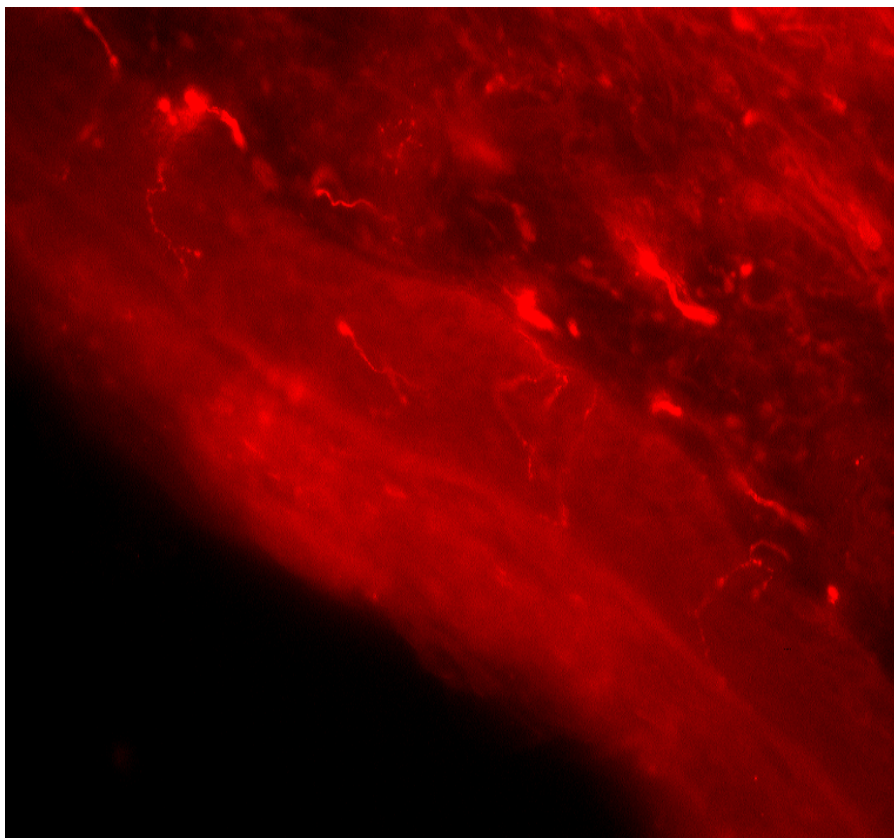
- **INTRAEPIDERMAL NERVE FIBER DENSITY**
- fluorescenční mikroskop
- **POČET IENF**
- **DÉLKA EPIDERMIS**

(event. délka vláken,
branching,
segmentace + varikozity)

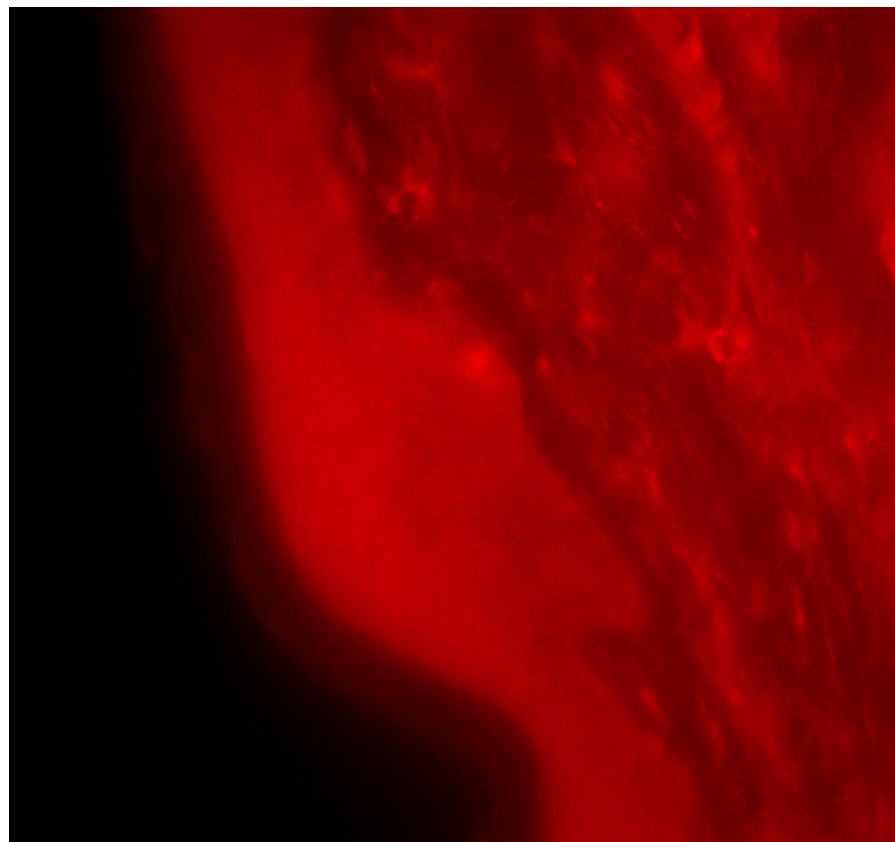
NÁLEZY KOŽNÍCH BIOPSIÍ



Normální nález



Patologický nález

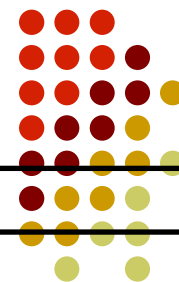


BOLESTIVÁ DIABETICKÁ NEUROPATIE



- postihuje až 24% diabetiků
- významně ovlivňuje kvalitu života (chron. bolest → spánek, deprese...)
- **MECHANISMUS** vzniku a udržování **BOLESTI** u periferní (vč. diabetické) neuropatie dosud **PLNĚ NEOBJASNĚN**
- klíčová role: **POŠKOZENÍ TENKÝCH VLÁKEN A-DELTA+ C**
 - ↓
- návaznost na problematiku NTV - viz předešlá část
- **KLINICKY**: neuropatická bolest
 - + často pozitivní a negativní senzitivní symptomy (hypo- anestézie)
 - + event. motorické symptomy (paréza, svalové atrofie, hyporeflexie)

DIABETICKÁ NEUROPATIE - KLASIFIKACE



I. SYMETRICKÁ (častější)		
	1. CHRONICKÁ	
		A. Distální symetrická převážně senzitivní (resp. S-M) PNP (dPNP)
		B. Autonomní neuropatie
	2. AKUTNÍ	
		C. Akutní bolestivá neuropatie (diabetická neuropatická kachexie)
		D. Rychle reverzibilní neuropatie
		Klinické projevy vyvolané hypoglykemií
		Neuropatie indukovaná léčbou
II. ASYMETRICKÁ (méně častá) = fokální, resp. multifokální (často v místech obv. kompresí či úžin. syndromů)		
		A. Diabetická MONONEUROPATIE
		Kraniální (n. III, ev. + IV a VI – diabetická oftalmoplegie, méně n. VII)
		Končetinová (n. ulnaris, medianus, radialis, femoralis, peroneus, cutaneus FL)
		Radikulopatie (nejčastěji hrudní, méně často cervikální či lumbální)
		B. Diabetická lumbosakrální PLEXOPATIE (= prox. diabetická amyotrofie)
		C. MONONEUROPATIE MULTIPLEX diabetické etiologie
III. KOMBINACE symetrické dPNP s některou z asymetrických forem		

TERAPIE



- **LÉČBA DM S DLOUHODOBOU OPTIMALIZACÍ HLADIN GLYKÉMIE**
= základní opatření v prevenci a léčbě DPNP
- Multicentrická prospektivní studie DCCT (Diabetes Control Complications Trial):
Optimalizace metabolické kompenzace výrazně ovlivní výskyt DN a dalších pozdních komplikací u diabetiků 1. typu
- Ve srovnání s konvenční terapií redukují **INTENZIFIKOVANÉ INZULINOVÉ REŽIMY** výskyt DN během 5 let o 60%.
- **TRANSPLANTACE PANKREATU** zastaví progresi DN, regrese již existující neuropatie u transplantovaných pacientů však nebyla jednoznačně prokázána
- Obdobně u diabetiků 2. typu prokázala studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) významnou závislost mezi výskytem pozdních komplikací diabetu a **METABOLICKOU KOMPENZACÍ DOSAŽENOU KOMBINOVANOU TERAPIÍ PAD A INZULINEM**

BOLESTIVÁ DN- FARMAKOTERAPIE



- **ANTIEPILEPTIKA**

- zejm. gabapentin, pregabalin (1. volba)
- Event. Karbamazepin, lamotrigin (3. volba)...

- **ANTIDEPRESIVA**

- TCA – amitriptylin, imipramin
- + specificky SNRI (duloxetin – Cymbalta), venlafaxin

- event. Opiody (2. volba)
- K. thioktová (Thioktacid) (3. volba)
- Blokátory NMDA receptorů
- lokálně kapsaicin, lidokain...

KOMPLEXNÍ REGIONÁLNÍ BOLESTIVÝ SY.



- poprvé popsán Paulem Sudeckem v r. 1901 jako bolestivý posttraumatický syndrom s lokálními trofickými změnami, kostní dystrofií a edémem. Vzhledem ke klinicky předpokládané hyperaktivitě sympatického nervového systému stav označil jako **REFLEXNÍ SYMPATICKOU DYSTROFII**
- pozdější studie zpochybnily roli sympatického NS v patofyziologii onemocnění – aktuálně je užíván termín **KOMPLEXNÍ REGIONÁLNÍ BOLESTIVÝ SYNDROM**
- klinicky kombinace **TYPICKÝCH ABNORMIT SENZITIVNÍCH, MOTORICKÝCH A AUTONOMNÍCH NA POSTIŽENÉ KONČETINĚ** (HK/DK), navazujících na předchozí lokální poškození (obvykle traumatické), ale tomuto traumatu nepřiměřených



KRBS - DIAGNOSTIKA

- **DIAGNÓZA ZALOŽENÁ NA KLINICKÉM VYŠETŘENÍ**
- pomocné metody(RTG, MRI, scinti) – viz dále
- **KRITÉRIA IASP** (International Association for the Study of Pain) (2004):
 - **PŘEDCHÁZEJÍCÍ LOKÁLNÍ POŠKOZENÍ TKÁNÍ** bez (KRBS I) nebo se (KRBS II) současným postižením periferního nervu
 - spontánní **BOLEST A/NEBO HYPERALGÉZIE/HYPERESTÉZIE** nelimitovaná pouze na inervační oblast jednoho nervu a nepřiměřená iniciálnímu poškození
 - současně přítomný **EDÉM**, abnormality kož. prokrvení (**TEPLOTY**) a **SUDOMOTORICKÝCH** funkcí, **MOTORICKÉ** symptomy nebo **TROFICKÉ ZMĚNY** na postižené končetině, zejm. distálně
 - **VYLOUČENY JINÉ PŘÍČINY** postižení

KRBS – ROZDĚLENÍ A PŘÍČINY



- **2 TYPY, KLINICKY OBDOBNÉ, LIŠÍ SE ETIOLOGICKY**
 - **TYP 1** (cca 90%, dříve označovaný jako reflexní sympatická dystrofie, Sudeckova atrofie): rozvoj v návaznosti na trauma či onemocnění končetiny, které přímo nepostihuje její nervové struktury
 - **TYP 2** (10%, dříve označovaný jako kauzalgie), rozvíjející se po poškození (obv. poranění) nervových struktur
- nejčastější **PŘÍČINA = TRAUMA** – těžké i lehčí (crash injury, fraktury, amputace, chirurgické zákroky nebo kloubní výrony- zejména kotníků), případně infekce. Malá část bez předchozího traumatu
- **STRES** zvyšuje pravděpodobnost rozvoje KRBS
- mechanismus rozvoje KRBS po těchto inzultech není zcela jasný, roli asi hraje dysfunkční interakce mezi centrálním a periferním nervovým systémem a nepřiměřená zánětlivá odpověď.

KRBS – SENZITIVNÍ SYMPTOMY



- dominuje **NEUROPATICKÁ BOLEST** (pálivá, svíravá, bodavá) (75% pac.)
 - trvalá nebo vystřelující, event. pulzující
 - pacientem lokalizovaná do hloubky postižené končetiny
- **HYPERALGÉZIE** (až 100% pac.), zejména mechanická (pinprick)
- asi 1/3 současně **ALLODYNIE** (brush-evoked)
 - ↓
 - oba předešlé symptomy vysvětlují **AKCENTACI BOLESTI POHYBEM**
 - podkladem obou zřejmě **CENTRÁLNÍ SENZITIZACE**
 - vysvětluje i rozšíření hyperalgie **ČASTO DALEKO PŘES OBLAST PŮVODNÍ LÉZE**
 - naopak hyperalgie termická, často vyjádřená u periferní nociceptivní senzitivizace je u KRBS méně častá (hyperalgie vůči chladu – považovaná za marker sympaticky udržované bolesti – je daleko častější u KRBS II)
- **NECITLIVOST, POCIT CHLADU A PARESTEZIE** méně časté

KRBS - MOTORICKÉ SYMPTOMY



- **SLABOST** v postižené oblasti (77%)
 - v iniciálních stádiích je omezení pohybů spíše závislé na bolesti (funguje jako prevence její akcentace)
- **OMEZENÍ ROZSAHU AKTIVNÍCH POHYBŮ** také následkem:
 - edému v akutním stádiu
 - **FIBRÓZY A KONTRAKTUR** ve stádiu chronickém (zejména v palmární a plantární oblasti) – ty jsou spolu se **SVALOVÝMI ATROFIEMI** pozorovány u těžších postižení
- až 50% **TREMOR**, event. myoklonus či fokální dystonie
- asi u 1/2 **VYŠŠÍ RŠO**, bez pyramidových jevů

KRBS – SYMPTOMY AUTONOMNÍ

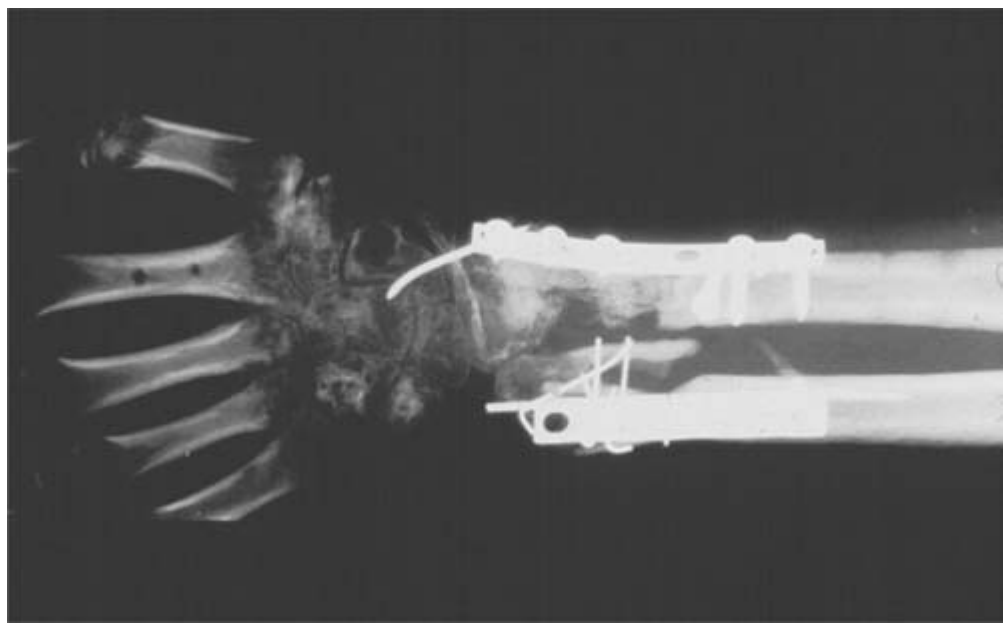
- v akutní fázi **EDÉM** zejména distálně na postižené končetině (81%)
- **ZVÝŠENÁ POTIVOST** v postiž.obl. (50%)
- **ZMĚNY KOŽ.TEPLoty A BAREVNOSTI:**
 - u posttraumatického KRBS:
 - iniciálně (první měsíce) **ZARUDNUTÍ + HYPERTERMIE**
 - v pozdějších stádiích naopak **BLEDÁ až NAMODRALÁ + CHLADNÁ**
 - asi u 20% **OD POČÁTKU CHLAD** (zejm. u KRBS, rozvíjejícího se spontánně či po velmi drobném inzultu)



KRBS - TROFICKÉ ZMĚNY



- u více než 50% pacientů
- změny **RŮSTU KOŽNÍCH ADNEX** (ochlupení, nehtů)
 - časně (během několika dní po začátku symptomů) urychlení
 - v pozdějším průběhu naopak zpomalení a omezení růstu adnex
- **KOŽNÍ TROF. ZMĚNY** (křehká, lesklá, tenší, ↑ náchylná k drobným poraněním)
- **ZTUHLOST KLOUBŮ** v postižené lokalizaci a/nebo jejich otok
- typická „**SKVRNITÁ**“ **OSTEOPORÓZA**:
 - cca u 40% pacientů
 - rozvoj během 4-8 týdnů
 - DG: RTG
- závažnější příp: **SVALOVÉ ATROFIE**, fibróza, kontraktury



KRBS – KLINIKA



- příznaky variabilní **INTRA- I INTERINDIVIDUÁLNĚ**
- **PROMĚNLIVÉ V ČASE**
- Obvykle jsou **INICIÁLNÍMI** známkami bolest, zvýšená potivost, zarudnutí, změny teploty postižené končetiny, hypersenzitivita
- V **DALŠÍM PRŮBĚHU** se postižená končetina stane chladnou a bledou a rozvíjí se atrofie kůže a kožních adnex, event. svalové spazmy
 - v tomto stádiu jsou již změny často ireverzibilní
- občas může dojít k **ROZŠÍŘENÍ SYMPTOMŮ Z PŮVODNÍ LOKALIZACE** i do anatomicky nespojujících míst (např. na kontralaterální končetinu)
- bolest může být **AKCENTOVÁNA STRESSEM**

POMOCNÉ DIAGNOSTICKÉ METODY



- **KLINIKA JE ZCELA KLÍČOVÁ PRO DIAGNÓZU**
- není jednotná **POMOCNÁ DG. METODA**– užívají se:
 - **RTG** – skvrnitá osteoporóza – viz výše
 - Třífázová kostní **SCINTIGRAFIE** s Techneciem-99m
 - zvýšené vychytávání izotopu je známkou kostního hypermetabolismu
 - **MRI**- vylučuje jiné příčiny
 - u KRBS – **EDÉM HLUBOKÝCH TKÁNÍ** (svaly, vazivo) + periartikulárně
 - **MÍRNÝ GADOLINIUM-ENHANCEMENT** (zn.zvýšené cévní permeability) je daleko méně výrazný než u infekční artritidy
- **NEGATIVNÍ NÁLEZ** těchto metod nevylučuje KRBS, **NEZPOCHYBŇUJE** klinicky typický KRBS a rozhodně **NENÍ DŮVODEM ODKLADU ZAHÁJENÍ TERAPIE!**

KRBS – TERAPIE



- CÍL: úleva od bolesti + dosáhnout zlepšení postižených funkcí
- ČÍM DŘÍVE TÍM LÉPE
- 1. TERAPIE ZAMĚŘENÁ PATOFYZIOLOGICKY:
- **STEROIDY** (anti-inflammatorní → prevence neurogenního zánětu a rozvoje neuropatické bolesti)
- blokáda sympatiku: pokud je klinicky prokazatelný efekt (tj. >50% redukce bolesti u příslušného pacienta), jsou indikovány opakované **BLOKÁDY GGL. STELLATUM NEBO LUMBÁRNÍHO SYMPATIKU** lokálními anestetiky
- vychytávání volných radikálů – kontrolovanými studiemi potvrzený efekt topicky aplikovaného 50% **DIMETHYLSULFOXIDU** 4x denně = redukce produkce volných radikálů, indukované hypoxií
- event. zvažovaná terapie: **KALCITONIN A BISFOSFONÁTY** – efekt na zlepšení, resp. restituci kostního metabolismu (+ v rámci studií prokazatelný efekt na bolest)

KRBS – TERAPIE 2 + PROGNÓZA



- **2. TERAPIE NEUROPATICKÉ BOLESTI**

- **ANTIDEPRESIVA** (TCA – amitriptylin, imipramin), SNRI
- **ANTIEPILEPTIKA** (zejm. gabapentin, pregabalin, event. karbamazepin)
- **OPIODY**

- **3. FYZIKÁLNÍ TERAPIE**

- klíčová role u KRBS
- cílem je zlepšit a udržet alterované funkce, zejm. mobilitu postižené končetiny

- **PROGNÓZA VARIABILNÍ**

- u některých onemocnění spontánně odezní
- u jiných mohou symptomy přetrvávat měsíce či roky



DĚKUJI ZA POZORNOST