

POLYNEUROPATIE PŘI METABOLICKÝCH, ENDOKRINNÍCH A DYSPROTEINEMICKÝCH ONEMOCNĚNÍCH

MUDr. Helena Vondrová, CSc.

Neurologická klinika IPVZ–FTN, Praha

Polyneuropatie – porucha funkce a struktury periferních nervů – mohou vzniknout z nejrůznějších příčin, v určitém procentu se příčina nezjistí. I přes různé příčiny je klinický obraz polyneuropatie zpravidla velmi podobný s nejčastějším obrazem symetrické distální formy. V článku jsou popsány klinické obrazy, případně léčba nejčastěji se vyskytujícími polyneuropatiemi při poruchách metabolismu, při endokrinopatiích a monoklonálních gamapatiích.

Klíčová slova: polyneuropatie, metabolické příčiny, endokrinní příčiny, gamapatie.

Úvod

Polyneuropatie nebo neuropatie tvoří velkou skupinu onemocnění nebo klinických syndromů, které vznikají z různých příčin anebo jsou jedním z projevů některých chorob. I přes různé příčiny polyneuropatií bývá klinický obraz většinou velmi podobný, zvláště u symetrické distální formy se začátkem akčně na dolních končetinách, hypotonii a hypotrofií svalovou, poruchami citlivosti ponožkovitého rázu, hypo- až areflexií šlachookosticovou.

Ke stanovení diagnózy neuropatie nás vede především anamnéza subjektivních obtíží a klinický obraz. Z pomocných vyšetřovacích metod je nejdůležitější elektromyografie (EMG). Používá se především měření rychlosti vedení senzitivními a motorickými vlákny periferních nervů, amplitudy senzitivních i motorických akčních potenciálů, stanovení latence vlny F a H reflexu. Vyšetření svalu jehlovou elektrodou nás informuje o akutnosti procesu a stavu denervovaných svalů. EMG změny, svědčící pro neuropatii, se mohou prokázat i u nemocných bez klinicky zřejmých příznaků neuropatie.

Metabolické příčiny polyneuropatií patří mezi nejčastější a jsou znázorněny v tabulce 1.

Diabetická neuropatie

Diabetes mellitus (DM) je jednou z nejčastějších příčin polyneuropatie. Diabetická neuropatie patří mezi orgánové komplikace diabetu s výskytem u obou typů DM, ale i u sekundárního diabetu např. po pankreatektomiích jako důsledek diabetického stavu. Výskyt neuropatie se uvádí mezi 10–80 % (6, 11) v závislosti na kritériích, která při diagnostice použijeme (vysoký výskyt při použití elektrofyzilogických metod). U DM 1. typu se neuropatie rozvíjí

zpravidla až po delší době trvání diabetu, u DM 2. typu se neuropatie může manifestovat velmi záhy po stanovení diagnózy diabetu a není výjimkou, že pacient přijde do ordinace s polyneuropatickými obtížemi a teprve poté se zjistí, že má i diabetes mellitus.

Při diabetu může být postižena kterákoliv část periferního nervového systému. Proto klasifikace diabetické neuropatie, kterých vznikla již celá řada (první klasifikace diabetické neuropatie se datuje z doby před více než 100 lety), vycházejí především z topografických hledisek – tabulka 2.

Při prospektivním sledování diabetiků bylo třeba vytvořit i kvantitativní klasifikaci podle tíže polyneuropatie. Nejznámější a nepoužívanější je 4 stupňová klasifikace podle Dycka (6), kde stupeň 0 označuje nepřítomnost polyneuropatie, stupeň 1 znamená asymptomatickou neuropatii bez subjektivních příznaků, ale se 2 nebo více abnormalitami v klinickém nebo elektromyografickém (EMG) nálezu. 2. stupeň znamená, že má diabetik navíc subjektivní obtíže a autor ještě recentně tento stupeň zpřesnil na 2a, kdy je pacient schopen chůze po patách a 2b, kdy chůze po patách není možná. Stupeň 3 představuje těžkou polyneuropatii („disabling“) s výraznými subjektivními příznaky a těžkým klinickým a EMG nálezem. Tato kvantitativní klasifikace vychází z obrazu *symetrické distální převážně senzitivní nebo senzitivně-motorické polyneuropatie*, která je nejčastější formou neuropatie u diabetu (v 90 % – 11, 14). Postižení začíná na dolních končetinách (DK) akčně (nejdelší vlákna) a postupuje vzhůru, horní končetiny (HK) trpí daleko méně často a až po delší době trvání neuropatie. Pokud má diabetik subjektivní obtíže, jsou to různé nepříjemné pocity brnění, pálení nebo naopak chladu akčně na chodidlech a nohách, ale i bolesti zvláště v noci po uleh-

Tabulka 1. Metabolické neuropatie

Při orgánovém postižení	diabetes mellitus renální selhání onemocnění jater
Porfyrie	
Při nutričních poruchách	nedostatek vitaminů – thiamin – pyridoxin – vitamin B12 – E-vitamin – kyselina listová, nikotinová, panthothénová – riboflavin – malabsorpční syndromy
Alkoholizmus	

Tabulka 2. Klasifikace diabetické neuropatie podle Thomase z r. 1997 (14)

„Hyperglykemická neuropatie“
Symetrická polyneuropatie
senzitivně-motorická polyneuropatie
autonomní neuropatie
akutní bolestivá neuropatie
Fokální a multifokální neuropatie
kraniální neuropatie
thorakoabdominální neuropatie
neuropatie končetinových nervů
diabetická amyotrofie
Směšené formy

nutí, které někdy obtížně definuje a popisuje je jako v hloubi, v kostech. Jindy naopak v subjektivních stescích převládá necitlivost nebo přecitlivělost na zevní podněty, kdy např. dotyk pokrývky nebo oděvu je vnímán jako bolest. Klinicky můžeme někdy nacházet jen porušenou citlivost pro tepelné a bolestivé podněty, aniž by musely být přítomny klasické poruchy reflexů a vibrační citlivosti (*pseudosyringomyelická forma*). Poruchy citlivosti mají typickou distribuci – ponožkovitou na DK a rukavicovitou na HK, opět s maximem akrálně. Jindy nemusí mít diabetik žádné výraznější subjektivní obtíže, ale při neurologickém vyšetření zjistíme snížené až vyhaslé reflexy na DK (jako první trpí reflex Achillovy šlachy) a poruchy vibrační citlivosti, které jsou nejvýraznější akrálně na palci nohou a vyšetřujeme je graduovanou ladičkou C 128 nebo biothesiometrem. Ataxie a poruchy polohocitu jsou výraznější až u déletrvající polyneuropatie. Obraz těžké polyneuropatie s areflexií na DK, paresthesií, ataxií, případně s deformitami drobných kloubů nohy a poruchami zornicových reakcí při současné autonomní neuropatii – tzv. „*pseudotabes diabetica*“ – se při adekvátně léčeném diabetu vyskytuje dnes již přece jen vzácněji.

Mezi symetrické polyneuropatie patří i *akutní bolestivá neuropatie*, projevující se krutými pálivými bolestmi na chodidlech s pocitem chůze po rozžhaveném pisku a bolestivým napětím v chodidlech. U těchto diabetiků dochází také k výraznému hubnutí, takže tato neuropatie byla poprvé nazvána Ellenbergem jako *diabetická neuropatická kachexie*. V poslední době popisovaná *hyperglykemická neuropatie* se vyznačuje subjektivními neuropatickými příznaky, které se objeví v souvislosti s dekompenzací diabetu a po úpravě glykémie rychle vymizí, aniž by ovlivnily klinický či elektromyografický nálezn. Podobnými příznaky se projevuje tzv. „*inzulinová neuritis*“, kdy se ale obtíže neuropatického rázu objeví naopak po zavedení léčby inzulinem a po určité době správné kompenzace diabetu vymizí.

Z fokálních neuropatií je z diferenciatně diagnostických důvodů důležité znát klinický obraz *proximální motorické neuropatie*, která se projevuje bolestmi, slabostí a atrofiemi proximálních svalů DK, zvl. stehenních a hýždových, což vede k nejisté chůzi pro poruchu stabilizační funkce kvadricepsů, obtížná je zvláště chůze po schodech. Poruchy citlivosti jsou nevýrazné. Postižení je zpravidla asymetrické, začátek subakutní a vyskytuje se prakticky jen u diabetiků 2. typu a ve věku nad 50 let. U 2/3 nemocných je současně výrazný váhový úbytek (i nad 10 kg). Stav se většinou do několika měsíců až 1 roku upraví (11).

Diabetická torakoabdominální neuropatie má některé podobné rysy jako proximální neuropatie (typ DM, věk diabetiků, váhový úbytek). Typické jsou bolesti, často velmi úporné a poruchy citlivosti v průběhu mezižeberních nervů či hrudních kořenů. Byly popsány i případy jednostranného oslabení až vyklenutí břišní stěny, napodobující kýlu.

Mezi fokální neuropatie patří i parézy některých mozgových nervů, nazývané též mononeuropatie, především okohybných (n. III. – *diabetická ophthalmoplegie*, méně n. VI.) a nervu lícního. Jsou častější u diabetiků než v nedi-

abetické populaci, především u starších osob s DM 2. typu, nezávisle na kompenzaci diabetu. Vzniku okohybné poruchy mohou předcházet bolesti v příslušné polovině hlavy, začátek může být náhlý i pozvolnější s vývojem parézy během několika dnů. V případě parézy n. III. jde o typický neurologický obraz s ptózou a stočením bulbu zevně, bývá zachována reakce zornic na osvit, na rozdíl od parézy n. III. způsobených kompresí nervu např. aneurysmatem.

Parézy jednotlivých periferních nervů bývají u diabetiků rovněž častější ve srovnání s nediabetiky. Jde především o postižení nervů, které procházejí fyziologickými úžinami, v nichž jsou fragilnější a na tlak citlivější nervy diabetiků snáze poškozeny. Jde především o postižení n. medianus v karpálním tunelu, ale také n. peroneus za hlavičkou fibuly, případně n. tibialis v tarsálním tunelu.

Samostatnou kapitolu tvoří postižení vegetativních nervů – *autonomní neuropatie* (11). Vyskytuje se asi u 40 % diabetiků, převážně 1. typu, často současně se symetrickou distální polyneuropatií. Při autonomní neuropatii může být postižen kterýkoliv vnitřní orgán. Typická a řadu let známá je *diabetická gastroparéza*, projevující se zpomaleným vyprazdňováním žaludku, které vede u diabetika k pocitům plnosti a tíhy v žaludku s nauzeou a říháním a může být příčinou labilního diabetu, neboť zpomalené vstřebávání potravy, způsobené opožděným přesunem ze žaludku do tenkého střeva, neodpovídá časově účinku podaného inzulinu. Nepříjemné jsou i úporné, vodnaté průjmy, které při dlouhém trvání mohou vést až k dilataci tlustého střeva.

Při postižení kardiovaskulárního ústrojí zjistíme poruchy srdeční tepové frekvence s trvalou tachykardií kolem 100/min a neschopností srdce reagovat fyziologickým způsobem např. při hlubokém dýchání či Valsalvově manévru. Nepříjemné mohou být i projevy *posturální hypotenze*, život ohrožující pak akutní koronární příhoda bez obvyklé retrosternální bolesti. Mezi závažné projevy autonomní neuropatie patří i asymetrická hypoglykémie s chyběním obvyklých varovných příznaků nastupující hypoglykémie. Častým projevem autonomní neuropatie jsou i *poruchy sexuální*. Mezi vegetativní příznaky patří i snížené pocení v dolní polovině těla se snadnou tvorbou fisur a ragád na suché kůži nohou s nebezpečím vzniku infekce a kožních ulcerací a rozvojem velmi závažné komplikace u diabetiků – diabetické neuropatické nohy.

Diabetická neuropatická noha je definována jako patologický stav, který může vést k narušení tkáně chodidla a nohy. V nejzávažnějších případech může stav vyústit v gangrenu s nutností amputace končetiny nebo její části. Neuropatie jak periferní, tak autonomní hrají při rozvoji diabetické nohy velmi významnou úlohu. Kromě neuropatie se na vzniku tkáňové nekrózy uplatňují infekce a ischemie. Nejčastější komplikací neuropatické nohy jsou *neuropatické ulcerace*, které bývají situovány na chodidlech v místech největších otlaků např. pod hlavičkami metatarsů, zvláště prvního, na bříškách prstů, ale i na patě a kotníkách (u ležících nemocných). Ulcerace bývají nebolestivé pro poškození vláken vedoucích bolest, a tím jsou záluďnější, protože si jich pacient nemusí být vědom. Denervace krátkých sva-

lů nohou přispívají ke vzniku deformit. Pokud se ulcerace infikují, hrozí nebezpečí vzniku osteomyelitid s destrukcí kostí a kloubů.

Patogeneze diabetické neuropatie je velmi složitá a založená na experimentálních poznatcích, z nichž mezi nejdůležitější patří *hypoxie nervu* v důsledku mikroangiopatie vasa nervorum a působení volných kyslíkových radikálů při oxidačním stresu, *zvýšený metabolismus polyolů* s nadměrnou tvorbou osmoticky aktivního sorbitolu, *zvýšená glykace proteinů* zvláště hemoglobinu se změnou reologických vlastností krve, *poruchy axonálního transportu bílkovin* a poruchy metabolismu některých mastných kyselin (2, 11).

Léčba diabetické neuropatie by měla být vždy komplexní. Prvním předpokladem léčby, event. i možné prevence vzniku neuropatie je *správná kompenzace diabetu*, jak přesvědčivě dokazuje řada dlouhodobých prospektivních studií, z nichž zvláště výsledky víceleté prospektivní studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ukázaly jednoznačně význam těsné kompenzace DM, dosažené aplikací intenzifikované léčby inzulínem, pro prevenci či stabilizaci orgánových komplikací včetně neuropatie (4). Při intenzifikované inzulínové léčbě je však zvýšené riziko hypoglykémii, na něž je třeba pacienty upozornit. Další léčba je jen symptomatická a podpůrná, ať už jde o podávání vitaminů B-skupiny (není vždy jednoznačně přijímáno), medikamentózní ovlivnění neuropatických bolestí (analgetika, antidepresiva, antikonvulsiva). Vždy je třeba začít s malými dávkami a zvyšovat dávku jen velmi pozvolna, neboť častou chybou při nasazení léčby bývá příliš rychlé zvyšování dávky a naopak předčasné vysazení léku, aniž bylo dosaženo účinné a maximálně tolerované dávky (15). Nevýhodou léků podávaných na neuropatické bolesti, především ze skupiny tricyklických antidepresiv, jsou jejich vedlejší účinky (ortostáza, srdeční komplikace, anticholinergní účinky), pro něž musí být léčba někdy přerušena. Z antikonvulsiv kromě karbamazepinu se v poslední době jeví zvláště na ovlivnění neuralgických bolestí velmi slibným podávání gabapentinu právě pro dobrou snášenlivost a minimum nežádoucích účinků. Důležitou součástí léčby neuropatických bolestí by měla být i psychoterapie s ujištěním pacienta, že jeho obtíže jsou léčitelné.

Pokud předpokládáme při vzniku diabetické neuropatie i významnou spoluúčast cévních změn, lze podávat i vasoaktivní léky. Pro příznivé ovlivnění negativních účinků oxidačního stresu se doporučuje podávání kyseliny alfa-lipoové. Součástí léčby diabetické neuropatie by měla být i léčba rehabilitační, případně lázeňská.

Léčba autonomní neuropatie je zpravidla jen symptomatická a nasazuje se jen v případě subjektivních obtíží nemocného.

Uremická neuropatie

Jde o problematiku studovanou až od 60. let XX. století v souvislosti s rozvojem dialyzační léčby (9).

Při uremické neuropatii dochází k poškození periferních nervů v důsledku chronické renální insuficience (CHRI). Onemocnění ledvin může být primární anebo sekundární

při jiném základním onemocnění (diabetes mellitus, myelom, amyloidóza, lupus erythematosus, polyarteritis nodosa). Jedním z příznaků těchto onemocnění může být i polyneuropatie a při vzniklé urémii se na jejím vzniku mohou podílet oba faktory (1).

Uremická neuropatie se rozvíjí asi u 65 % (10–83 %) nemocných v CHRI. Její příznaky se mohou objevit až po zahájení dialýzy. Pokud je glomerulární filtrace vyšší než 10 %, je vznik neuropatie nepravděpodobný. Vyskytuje se *častěji u mužů* (důvod nejasný) a při delším trvání CHRI. Z klinického hlediska jde o typickou symetrickou distální sensitivně-motorickou polyneuropatii s větším poškozením dolních končetin (DK). Klinicky ji nelze odlišit od polyneuropatií, které mají jinou příčinu. Ze subjektivních příznaků je dominující *syndrom neklidných nohou* (restless legs sy) u 2/3 nemocných (9, 13), dále pak obvyklé subjektivní obtíže jako pálivé bolesti na chodidlech, mravenčení, svírání nohou a kolem kotníků s pocitem otoků prstů a nepříjemné bolestivé vnímání lehkého dotyku na kůži zvláště akrálně a večer. Při neurologickém vyšetření nalezneme zpravidla hypo- až areflexii šlachookosticovou na DK s poruchami vibrační citlivosti a punčochovitou hypestézií.

Z autonomních příznaků bývá nejčastěji přítomna posturální hypotenze a impotence. Autonomní neuropatie v souvislosti s urémií nebývá však tak závažná jako např. při DM.

Histologické nálezy ukazují *axonální degeneraci* se svrštěním axonu a zánikem zvláště myelinizovaných vláken. Na vzniku uremické neuropatie se podílejí toxické látky o *střední molekulové váze* jako např. guanidinové složky, parathormon, myoinositol, urea, kreatinin. Tyto tzv. střední molekuly hůře prostupují dialyzační membránou.

Polyneuropatické příznaky se často zmírňují po zavedení pravidelné léčebné dialýzy, která však jen málo ovlivňuje zpomalenou rychlost vedení periferními nervy. Někdy se může polyneuropatie po zavedení dialýzy přechodně i zhoršit. Nejúčinnější léčbou uremické polyneuropatie je úspěšná transplantace ledviny, po níž se zvláště lehčí poškození mohou zcela upravit.

Neuropatie při jaterních chorobách

Vzniká buď jako komplikace primární jaterní choroby, nebo jde o systémová onemocnění, kdy jsou játra a periferní nervy poškozeny jako součást primárního onemocnění (např. porfyrie, polyarteritis nodosa a jiné vaskulitidy, intoxikace arzénem).

U virové hepatitidy obou typů, ale častěji u typu B, se může objevit *demyelinizující* polyneuropatie pod obrazem syndromu Guillain-Barré, který se rozvíjí většinou až po manifestaci ikteru, méně často v preklinickém stadiu. Polyneuropatie ustoupí po vymizení příznaků hepatitidy. U 20–90 % nemocných s dlouhotrvajícím onemocněním jater (cirhóza, chronický alkoholismus), které vede až k jaternímu selhání, se nalezne lehká, často klinicky nemá senzitivně-motorická polyneuropatie demyelinizačního typu. Těžší průběh má v případě vytvoření portokaválních zkratů, může být přítomna i porucha autonomních funkcí.

Komplikací primární *biliární cirhózy* je senzorická polyneuropatie. Vyskytuje se častěji u žen a projevuje se parestéziemi a přecitlivělostí DK, v klinickém nálezu pak ataxií a areflexií na dolních končetinách. V histologickém obrazu se nachází *axonální degenerace* se zánikem myelinových vláken (7).

Porfyrická neuropatie

Vyskytuje se jen u těch porfyrií, kde je narušen metabolismus hemu v játrech – akutní intermitentní porfyrie (AIP), hereditární koproporfyrie a porphyria variegata. Nejčastěji se neurologické příznaky vyskytují u AIP s rozvojem i během několika dnů, obvykle po manifestaci viscerálních a psychických projevů. Svým rychlým rozvojem mohou připomínat syndrom Guillain-Barré, nemají však jeho typický ascendentní ráz. Prvními příznaky bývají bolesti v zádech a končetinách. V dalším průběhu dominují příznaky svalové slabosti s postižením proximálních svalů na horních i dolních končetinách, postižení může být i asymetrické a senzitivní příznaky jsou zpravidla méně výrazné. Motorická neuropatie může zasáhnout i mozkové nervy, zvláště nerv lici, v těžkých případech však mohou být postiženy i nervy okohybné, případně bulbární až do obrazu bulbární paralýzy. Nejsou neobvyklé projevy autonomní neuropatie se zvýšenou aktivitou sympatiku s tachykardií, hypertenzí, rozšířením zornic a zácpou. Průběh atak je velmi variabilní od několika málo dní do řady měsíců.

Alkoholická polyneuropatie

Jde o typickou axonální polyneuropatii, u níž bylo prokázáno, že alkohol působí *poruchy rychlého axonálního transportu*. Studie biopsií n.suralis ukázaly nervová vlákna v různém stadiu Wallerovy degenerace, zatímco segmentální demyelinizace se nalezla u méně než 10 % vláken. Při vzniku polyneuropatie se uplatňují 3 faktory:

1. *přímý toxický účinek alkoholu* a jeho metabolitů na periferní nervy (acetaldehyd vznikající při oxidaci alkoholu, etylestery mastných kyselin – nonoxidativní metabolity),
2. *nutriční* (malnutriční) faktory včetně nedostatku vitaminů, zvláště B1,
3. *genetická predispozice* u potomků alkoholiků (3).

V klinickém obrazu jde o klasickou distální polyneuropatii s ataxií, mohou být přítomny i cerebellární příznaky při časté mozečkové atrofii u alkoholiků (7). Ze subjektivních obtíží dominují parestézie, palčivé a bodavé bolesti, křeče v lýtkách, ale i necitlivost a neobratnost rukou v těžkých případech. Jsou-li přítomny známky autonomní neuropatie, zhoršují prognózu onemocnění. Alkoholické mononeuropatie jsou většinou kompresivního rázu (paréza n. radialis).

Polyneuropatie z nedostatku vitaminů

Polyneuropatie se rozvíjí, pokud je nedostatečný příjem vitaminů v potravě nebo je omezeno z různých příčin jejich vstřebávání. Organismus není schopen tvořit zásoby těchto látek, proto je nutný jejich trvalý příjem v potr

vě. Vitaminy jsou často kofaktory v řadě enzymatických reakcí (thiamin – glykolýza a Krebsův cyklus, pyridoxin – transaminace a dekarboxylace). Při nedostatku *thiaminu* vznikají těžké polyneuropatie s převahou motorického postižení, které může být doprovázeno i poruchami CNS (Wernickeova encefalopatie), případně srdeční slabostí (7). Při nedostatku *pyridoxinu* převažují bolestivé a palčivé hyperestézie, ale i křeče a epileptické záchvaty, které vznikají v důsledku snížené tvorby inhibičního neurotransmiteru GABA (kyselina gamaaminomáselná) při nedostatečné dekarboxylaci kyseliny glutamové. Pyridoxin je rovněž důležitý při dekarboxylaci dihydroxyfenylalaninu na dopamin. Metabolismus pyridoxinu může být negativně ovlivněn některými léky (isoniazid, hydralazin), a proto při jejich podávání je třeba současně podávat i pyridoxin. Zajímavé je, že vysoké dávky pyridoxinu (gramy) mohou být také příčinou polyneuropatie.

Postižení periferních nervů může být způsobeno i *nedostatkem vitaminu B12*, které je však méně výrazné než známý syndrom zadních či postranních provazců. K nedostatku vitaminu B12 dochází nejen po resekci žaludku a terminálního ilea, v důsledku nedokonalého vstřebávání, ale také u přísných vegetariánů, kdy chybí naopak ve stravě. Je třeba zdůraznit, že nedostatek vitaminu B12 s následnou funikulární myelózou či polyneuropatií se může nenápadně rozvinout i u starších osob v důsledku vážnoucího vstřebávání při *atrofii žaludeční sliznice*, aniž by současně musela být přítomna perniciózní či megaloblastická anemie. Podobně je tomu i při nedostatku kyseliny listové.

S projevy periferní neuropatie je často spojen i deficit *vitaminu E* (alfatokoferol), jehož hlavní funkcí je protektivní účinek na biologické membrány a účinek antioxidační (zametač volných kyslíkových radikálů). Kromě neuropatie, která je způsobena retrogradní degenerací silných vláken periferních nervů, dochází také k degeneraci zadních provazců míšních s následnou spinální ataxií (7). Nedostatek E-vitaminu se vyskytuje u nemocných s *malabsorpcí lipidů* (cholestáza, vrozená abetalipoproteinémie, stavy po rozsáhlejších resekci střeva s výrazným omezením resorpční plochy).

Polyneuropatie vznikají také v důsledku některých *endokrinopatií*. Známá je polyneuropatie při *hypotyreóze*, která se sice vykytuje vzácněji, ale může předcházet měsíce (i roky) manifestaci hypotyreózy (12). Klinickému obrazu dominují senzitivní příznaky – brnění, necitlivost, dysestézie až lancinující bolesti více na nohách, ale i rukách, v objektivním nálezu je kromě obvyklých polyneuropatických příznaků nápadná prodloužená relaxační fáze šlachookosticových reflexů. V mozkomíšním moku je obvykle zvýšená hladina bílkovin, případně i gamaglobulinů. Na vzniku polyneuropatie při *akromegalii* se zřejmě podílí zvýšená hladina růstového hormonu vedoucí k poruše glukózové tolerance až diabetu. U hypotyreózy i akromegalie vzniká však typicky *oboustranný syndrom karpálního tunelu* v důsledku nahromadění osmoticky aktivních mukopolysacharidů v pojivové tkáni, ve šlachových pochvách, synoviální membráně, případně uvnitř perineurie a endoneurie v případě hypotyreó-

zy a zbytnění chrupavek u akromegalie (7). Byla popsána i hypoglykemická neuropatie u *nesidiomů*.

Neuropatie při monoklonální gamapatii

Přítomnost monoklonální bílkoviny (imunoglobulin IgG, IgA, IgM) v séru nemocného s periferní neuropatií vede k podezření na mnohočetný myelom, systémovou amyloidózu, osteosklerotický myelom, makroglobulinémii, lymfom či jiné lymfoproliferativní onemocnění (5, 7, 10). Pokud jsou tato onemocnění vyloučena, jedná se o tzv. „*benigní gamapatii*“ či *monoklonální gamapatii bez určitého diagnostického významu* (5, 7). Název „benigní gamapatie“ je poněkud zavádějící, protože po řadě let může dojít asi u 10 % nemocných k maligní změně původně stabilního monoklonálního proteinu (u benigní gamapatie je hladina M-proteinu v séru max. 1,5–3 g/dl). Klinicky se neuropatie spojená s benigní gamapatií projevuje jako symetrická senzitivně-motorická polyradikulopatie nebo neuropatie s pozvolným plíživým začátkem, obvykle pomalu progredující měsíce až roky. Pacient si stěžuje na parestézie a bolesti a při klinickém vyšetření dominují hypo- až areflexie šlachokosticová s ataxií, poruchami citlivosti i svalovou slabostí více na dolních končetinách, ale mohou být postiženy i končetiny horní. Mozkové nervy jsou intaktní. Polyneuropatie se vyskytuje *častěji u mužů*, zvláště v 5. a 7. dekadě. Závažnější a hůře léčebně ovlivnitelné jsou neuropatie

spojené s gamapatií IgM s M-proteinem, zatímco gamapatie IgG a IgA se podobají chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatii. Léčebně se u benigních gamapatií spojených s neuropatií podávají kortikoidy, imunosupresiva, intravenózní imunoglobuliny a plasmaférese. Jsou větší- nou účinnější u gamapatií IgA a IgG. Do určité míry benigní (hladina M-proteinu do 1,1 g/dl většinou IgG nebo IgA) je osteosklerotický myelom, který bývá spojen s neuropatií až v 50 %. Nutno však podotknout, že osteosklerotický myelom tvoří jen 2–3 % myelomů. Kromě polyneuropatie bývá přítomna ještě hepatosplenomegalie, gynekomastie, atrofie testes, poruchy funkce štítné žlázy, ev. i diabetes a kožní změny (hyperpigmentace, hypertrichóza) a tyto příznaky tvoří tzv. **POEMS syndrom** (Polyneuropatie, Organomegalie, Endokrinopatie, M-protein, Skin). Polyneuropatie se projevuje zpočátku senzitivními, později motorickými příznaky, které u více než poloviny nemocných těžce progredují až do neschopnosti chůze (7, 10). U maligních paraproteinémií jako je mnohočetný myelom nebo Waldenströmova makroglobulinémie se polyneuropatie vyskytuje přibližně jen u 5 % nemocných.

Závěrem je třeba připomenout, že dle různých literárních údajů se až v 50 % *nepodaří příčinu polyneuropatie i při pečlivém vyšetření odhalit* (8). Je pak nutné pacienta dále sledovat a vyšetření z hlediska možných příčin polyneuropatie s určitým časovým odstupem opakovat.

Literatura

1. Bolton, Ch. F., McKeown, M. J., Chen, R. (1997): Subacute uremic and diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 20: 59–64.
2. Cameron, N. E., Cotter, M. A. (1997): Metabolic and Vascular Factors in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Diabetes*, 46 (Suppl 2): 31–37.
3. Charness, M. E., Simon, R. P., Greenberg, D. A. (1989): Ethanol and the nervous system. *New Engl. J. Med.*, 321, 8: 442–454.
4. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group (1995): Effect of Intensive Diabetes Treatment on Nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann. Neurol.*, 38, 6: 869–880.
5. Donofrio, P. D., Kelly, J. J. (1989): Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Muscle Nerve*, 12, 1: 1–8.
6. Dyck, P. J. (1994): Evaluative procedures to detect, characterize, and assess the severity of diabetic neuropathy. *Diabetic Med.*, 8: 544–551.
7. Dyck, P. J., Thomas, P. K., Griffin, J. W., Low, P. A., Poduslo, J. F. (1993): *Peripheral Neuropathy*. W.B.Saunders Company. 1161–1168, 1251–1293, 1310–1321.
8. Fagius, J. (1983): Chronic cryptogenic polyneuropathy. *Acta Neurol. Scand.*, 67, 3: 173–180.
9. Fraser, C.L., Arieff, A.I. (1988): Nervous System Complications in Uremia. *Ann. Intern. Med.*, 109, 2: 143–153.
10. Gherardi, R., Zuber, M., Viard, J.P. (1988): Les Neuropathies Dysglobulinémiques. *Rev. Neurol. (Paris)*, 144, 6–7: 391–408.
11. Harati, Y. (1996): Diabetes and the nervous system. *Endocrinol. Metab. North Am.*, 25, 2: 325–359.
12. Misiunas, A., Niepomniszcze, H., Ravera, B. (1995): Peripheral Neuropathy in subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, 5, 4: 283–286.
13. O'Keefe, S. (1996): Restless Legs Syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 156, 2: 243–248.
14. Thomas, P. K. (1997): Classification, Differential Diagnosis, and Staging of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes*, 46, (Suppl. 2): 54–57.
15. Vaillancourt, P. D., Langevin, H. M. (1999): Painful Peripheral Neuropathies. *Med. Clin. North Am.* 83, 3: 627–642.