

KOMORBIDITA NEMOCÍ SVALŮ A PERIFERNÍCH NERVŮ

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologické oddělení Krajské nemocnice, Pardubice

U nemocí svalů a periferních nervů se velmi často vyskytuje jak postižení jiných orgánů tak i současná přítomnost dalších nemocí. Hereditární myopatie jsou charakteristické častým postižením srdce (převodního systému i myokardu), méně častá je porucha intelektu či smyslových orgánů. Získané myopatie mívají zvýšený výskyt autoimunitních chorob a nádorů. U poruch nervosvalového převodu se mohou současně vyskytovat poruchy endokrinních žláz, autoimunitní nemoci i nádory (zejména tymu). Pro zánětlivé neuropatie je charakteristický vztah k vyvolávajícím faktorům (různé infekce, systémové nemoci). Příslušnou komorbiditou se vyznačují i karenční neuropatie, neuropatie při poruše funkce jednotlivých orgánů či postižení periferních nervů u nemocných s nádory.

Klíčová slova: komorbidita, svalové dystrofie, zánětlivé myopatie, mononeuropatie, polyneuropatie.

Úvod

Pojem komorbidita je definován současným výskytem dvou a více různých nemocí u jednoho pacienta. V této definici však není již pevněji zakotven vztah těchto nemocí. Tento vztah může být kauzální, kdy jedna choroba je přímou příčinou nemoci jiné. Ale vztah může být i volnější, kdy prvá nemoc může být pouze jednou z možných příčinných faktorů nemoci druhé, či je možné, ale dosti nejisté, že se vůbec na vzniku druhé choroby či postižení jiného orgánu vůbec podílí. A konečně se mohou dvě nemoci vyskytovat současně, ale bez jakékoliv zjištělné vzájemné závislosti.

V anglické odborné literatuře se komorbidita definuje jako „přítomnost jiných současných či přidatných nemocí ve vztahu k základní chorobě či poruše“. Komorbidita může ovlivnit jednotlivé funkce i schopnost přežít nemocného. Může být použita jako prognostický indikátor délky hospitalizace, nákladů, výsledku léčby či přežití. Tato definice odráží i potřeby a požadavky epidemiologického a ekonomického posouzení nemocí a jednotlivých nemocných (např. DRG systém).

Vzhledem k velkému počtu různých nemocí kosterních svalů a periferních nervů jsem se ve svém přehledu soustředil na ty choroby, které se vyskytují často a přitom mívají typickou komorbiditu, a také na další nemoci, které jsou charakteristické současně se vyskytujícím jiným onemocněním.

Nemoci svalů

Hereditární myopatie

Dystrofinopatie. U Duchenneovy svalové dystrofie (DMD) se vedle postižení kosterního svalstva vyskytuje snížení intelektu, které však neprogreduje. Asi 30% nemocných má IQ nižší než 75. Subklinická kardiomyopatie je přítomna téměř u všech nemocných již po 15. roce života. Projevuje se jednak arytmiemi (zejména síňovou či komorovou tachyarytmií)

i poruchami vedení (blokady atrioventrikulárního převodu či Tawarových ramének). Dilatační kardiomyopatie se vyznačuje pozvolnou progresí a vede k prolapsu mitrální chlopně i rozvoji plicní hypertenze. Postižení myokardu je však orgánovou manifestací u hereditárních myopatií obecně, a proto je nelze považovat za komorbiditu. U nevelké části nemocných se vyskytují retinopatie s noční slepotou (3). **Beckerova svalová dystrofie (BMD)** se vyznačuje větším výskytem kardiomyopatie a pouze jen nižší úrovní postižení intelektu nemocných než u DMD. Ženy s defektní alelou Xp21 – **přenašečky DMD** – mívají srdeční arytmie (v 6%) a velmi často (až v 90%) subklinickou či klinicky zřejmou kardiomyopatii. Tato kardiomyopatie bývá častěji hypertrofického než dilatačního typu.

U nemocných s **facioskapulohumerální dystrofií (FSHD)** se často vyskytují poruchy sluchu, retinopatie i lehké poruchy intelektu. Nedochozí k rozvoji kardiomyopatie a výskyt arytmií je vzácný.

Některé **pletencové formy svalových dystrofií (LGMD)** se také mohou projevit lehkou formou kardiomyopatie s defekty vedení v Hissově svazku i v komorách a může se vyskytnout i percepční nedoslýchavost či postižení ledvin.

Pro **Emmeryho-Dreifussovou svalovou dystrofii (EMDM)** je charakteristické současné postižení myokardu – chybění emerinu v nukleární membráně srdečního svalu. Kardiální postižení může výjimečně i předcházet postižení kosterních svalů a klinicky se manifestuje již do 30 let věku. Nejzávažnější a nejčastější poruchou srdečního rytmu je atrioventrikulární blokáda. Vyskytují se však i další typy převážně síňových arytmií – flutter či fibrilace síní, sick sinus syndrom, junkční bradykardie a permanentní síňová paralýza, která je typickým projevem EMDM. Dilatační kardiomyopatie se projeví systolickou dysfunk-

cí levé komory s následnými fibrotickými změnami myokardu (3, 5).

Barthův syndrom – na X chromozom vázaná myopatie – se projevuje rovněž kardiomyopatií a neutropenií. Smrt může nastat již v kojeneckém věku, a to na kardiální selhání či na sepsi při agranulocytóze.

U **mitochondriálních myopatií** s defekty v mitochondriální DNA se kromě postižení kosterního svalstva a zevní oftalmoplegie setkáváme rovněž s postižením srdce (arytmie), neuropatií, ataxií, demencí, gastrointestinálními příznaky (průjemy), retinitis pigmentosa i myoglobinurií. U nemocných s defekty v RNA se kromě výše uvedených vyskytuje také migréna, mozkové infarkty z postižení malých cév, diabetes mellitus, atrofie optiku, hluchota, postižení renální tubulů, laktátová acidóza i syndrom preexcitace (Wolf-Parkinson-Wright) (3, 6). Všechny tyto poruchy je však nutno zahrnout pod rozličné orgánové projevy jedné geneticky podmíněné nemoci a nejedná se o vlastní komorbiditu.

Ve skupině myopatií vyznačujících se **poruchou svalové dráždivosti** (membránové myopatie) je to **myotonická dystrofie (DM)**, která může mít projevy postižení mnoha dalších orgánů. Tak u klasické formy DM1 se vyskytuje frontální lysohlavost, katarakta, postižení srdce (zejména převodního systému s nebezpečnými atrio-ventrikulárními blokádami až s indikací implantace kardiostimulátoru, ale i kardiomyopatie), kognitivní poruchy, apatie, deprese, hypersomie i syndrom spánkové apnoe. Výskyt žlučnickových konkrementů bývá spojován se zvýšeným napětím sfinkteru žlučníku. Z endokrinních se objevuje snížení hladiny androgenů s atrofií varlat, hyperinzulinismus. U žen se vyskytují komplikace v průběhu těhotenství (snížení fetálních pohybů, spontánní potraty) i při porodu (protrahovaný porod, poporodní krvácení). U nemocných s **DM2 (proximální myotonická myopatie)**

se objevují systémové projevy již méně často; katarakta se rozvinula asi u 50% a srdeční arytmie u 4% nemocných (1, 3, 5, 7).

I když jsou u myotonické dystrofie kromě kosterních svalů postiženy i jiné orgány a systémy, jedná se vždy o syndrom a nikoliv o komorbiditu.

Získané myopatie

Zatímco se u hereditárních myopatií mnohdy jednalo o projevy choroby mimo kosterní svaly, či se na postižení jiných orgánů základní porucha spolupodílela, tak u získaných myopatií se jedná o asociaci s další nemocí – o vlastní komorbiditu.

Mezi **zánětlivými myopatiemi se polyomyozitida (PM)** vyskytuje s jinými zánětlivými nemocmi vaziva asi v 10%. Jedná se o revmatoidní artritidu, Sjögrenův syndrom a lupus erythematosus. Nejde o asociaci s překryvnými syndromy („overlap syndromes“). U PM je častý výskyt dalších autoimunitních nemocí – vaskulitida, sarkoidóza, myasthenia gravis, monoklonální gamapatie a další. Z léků jsou to D-penicilamin a zidovudin, které mohou způsobovat myopatii s endomyziálními infiltráty podobnou PM. Mezi infekčními nemocmi je PM sdružená s infekcí HIV či HTLV-1. PM se může vyvinout také po transplantaci kostní dřeně. V současné době není jednotný názor na výskyt malignit u nemocných s PM. Zatímco jedni uvádějí, že se neprokázal zvýšený výskyt maligních tumorů (3), jiní udávají zvýšené riziko malignit u žen 1,7 a u mužů 1,8x (6). Nejčastěji se u mužů jedná o karcinom plic (riziko 5,6x).

U **dermatomyozitidy (DM)** u nemocných nad 40 let je zvýšené riziko výskytu maligních tumorů, a to jak již v době stanovení diagnózy DM, tak zejména v dalším průběhu. Celkově se udává výskyt malignit u DM od 6% do 45%. Malignita může předcházet projevy DM. U nemocných s DM se nejčastěji vyskytuje karcinom ovárií (10,5x větší riziko), plic, prsu i GIT (2,5x pro kolorektální karcinom). Tíže DM však není ve vztahu k výskytu maligních nádorů. U dětí s DM nebyl prokázán zvýšený výskyt nádorových onemocnění. Také u DM je větší výskyt onemocnění pojiva a autoimunitních onemocnění. DM vytváří „overlap“ syndromy se sklerodermií a smíšeným onemocněním pojiva. U těchto nemocných je možno prokázat antinukleární protilátky. U DM se však zřídka vyskytují typické autoimunitní poruchy jako revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom či lupus (2, 3, 5).

I když se **myozitida s inkluzními tělísky (IBM)** typicky vyskytuje až po 50. roce, častěji u mužů a až ve 40% má dysfagii, není asociována s autoimunitními chorobami ani s nádorovým onemocněním.

Různé **endokrinní choroby** bývají provázány myopatiemi, které mohou mít různou patogenetu a často i typický klinický obraz.

I když se až u 75% nemocných s **tyreotoxikózou** vyskytuje únavnost, pouze v 5% je v popředí nemoci svalová slabost. V klinickém nálezu jsou myalgie, fascikulace i příznaky hypertyreózy (tachykardie, teplá kůže, struma). Vzácná je tyreotoxická periodická paralýza (více u Asiátů a často s hypokaliemií). Relativně často se objevuje endokrinní orbitopatie s exoftalmem a omezením hybnosti bulbů. Až v 6% však může dojít k poškození zrakového nervu a v léčebném postupu připadá v úvahu chirurgická či radiační strumektomie. V patogenetice orbitopatie se zvažují autoimunitní mechanismy (zatím neznámé antigeny v oko-hybných svalectech) či aktivace receptorů v tukových buňkách orbity, které jsou citlivé na tyreoidální hormony. I při **hypotyreóze** může dojít k myopatii, která se vyznačuje svalovou slabostí, myalgiemi, edémem svalů, křečemi i tuhostí edematózních svalů.

Až u 80% pacientů s **Cushingovou nemocí** se vyskytuje svalová slabost. Slabost je lokalizována proximálně a nemocní mají cushingoidní habitus. U nedostatečnosti nadledvin se ve 25–50% vyskytuje generalizovaná svalová slabost, únavnost i krampy. Lehčí myopatie se mohou vyskytnout také při onemocněním příštítných tělísek (proximální slabost na DK, krampy), při diabetu (svaly stehna, bérce, slabost i palpační bolestivost svalů), při akromegalii i panhypopituitarismu.

Paraneoplastické myopatie jsou vzácné. Je prokázána asociace mezi nádory a dermatomyozitidou. Bylo popsáno asi 25 případů nekrotizujících myopatií u nádorových onemocnění – u karcinomu prsu, leukémií a lymfomů. Rovněž karcinoid může být sdružen s myopatií – „karcinoidní myopatie“ (2, 3, 5).

Poruchy nervosvalového převodu

Myastenia gravis (MG) bývá sdružená s hyperplazií thymu, a to zejména oblastí s germinálními centry, takže celkově může být thymus podstatně větší než by odpovídalo věku nemocného. Zatímco hyperplazie thymu je typická pro mladší a střední věk, nádory thymu se vyskytují častěji u starších nemocných (zejména mužů s vrcholem v šestém decéniu). Výskyt neoplazií thymu dosahuje 12% a jedná se o nádory epiteliálních buněk s výraznou lokální invazivitou (tymomy a méně často karcinomy). Postižení thymu je etiopatogenetickou součástí MG a nejde o komorbiditu.

U MG se až v 15% vyskytují poruchy štítné žlázy, a to častěji hypertyreóza než hypotyreóza. U každého nově diagnostikovaného myastenika (s postsynaptickým typem poruchy nervosvalového převodu) je nutno vyšetřit hormonální akti-

vitu štítné žlázy (FT4, TSH). MG má zvýšený výskyt jiných autoimunitních poruch – revmatoidní artritidy, lupus erythematosus, polymyozitidy i perniciózní anémie. Celá řada léků různých skupin může zhoršit únavnost u myasteniků a některé léky přímo MG vyvolávají (např. D-penicilamin užívaný v léčbě revmatoidní artritidy či Wilsonovy nemoci).

Lambertův a Eatonův myastenický syndrom (LEMS) – presynaptický typ poruchy s tvorbou protilátek proti napěťově řízeným kalciovým kanálům – bývá až v 60% sdružen s výskytem tumorů, a to nejčastěji s malobuněčným tumorem bronchu a jen zřídka s jinými nádory (lymfom, prostata, tymom). U paraneoplastického LEMS je nádor příčinou a nikoliv komorbiditou. Jako komorbiditou lze u nemocných s LEMS hodnotit další neurologické poruchy – ataxie, encefalopatie, anti-Hu syndrom, paraneoplastická degenerace mozečku a různé autoimunitní nemoci, které se u tohoto syndromu vyskytují častěji (5, 6, 9).

Neuropatie

Polyneuropatie

Mezi zánětlivými neuropatiemi má výsadní postavení akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie – **syndrom Guillaina a Barrého (GBS)**. Tato neuropatie má rychlý rozvoj se závažnou motorickou symptomatikou a vyžaduje rychlou diagnostiku, náročnou léčbu (včetně intenzivní péče), a tedy velké znalosti neurologa. Před vznikem klinických příznaků akutní polyradikuloneuropatie se vyskytuje celá řada asociovaných stavů – virové infekce (chřipka, herpes, cytomegalovirus, virus Epstein-Barr, hepatitida, HIV), chirurgický zákrok, bakteriální infekce (Campylobacter jejuni, Mycoplasma pneumoniae), infekce Borrelia burgdorferi, parazitární nemoci (malárie, toxoplasmóza) či očkování (rabies, vakcinace). U některých žen se vyskytl GBS opakovaně v průběhu následných gravidit. U mnoha systémových chorob byl popsán zvýšený výskyt GBS (infekce HIV, Hodgkinova choroba, hypertyreóza, sarkoidóza, onemocnění pojiva, transplantace kostní dřeně) (6, 8).

U **chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP)** je zvýšený výskyt některých antigenů (AW30, AW31, A1, B8, DRw3) i M3 alely v systému alfa-1 antitrypsinového systému na chromosomu 14. Také u CIDP se častěji vyskytuje celá řada chorob: nádory (lymfomy, melanom, karcinomy), nervové nemoci (víceložiskové demyelinizační léze CNS napodobující roztroušenou mozkomíšni sklerózu, hereditární neuropatie – CMT), systémové nemoci (diabetes – zde je důležitá diferenciální diagnostika proti proximální diabetické neuropatii, choroby vaziva, hepatitida, ulcerózní kolitida, glomerulonefritida) (4, 6, 8, 9, 10).

Neuropatie v důsledku deficitu vitamínů jsou typicky sdruženy s patologickými stavy, které snižují vstřebávání vitamínu, ovlivňují jeho využití či zvyšují spotřebu vitamínu. Jedná se však o příčinný vztah mezi postižením jiných orgánů a rozvojem neuropatie; nikoliv o komorbiditu.

Cobalamin (vitamin B12) se naváže v žaludku na intrinsic faktor, a teprve tento komplex je rezistentní proti proteolytické aktivitě pankreatických šťáv. Vstřebává se v distálním ileu. Při neuropatii z deficitu cobalaminu jsou postižena zejména silná vlákna s paresteziemi, ataxií končetin a trupu v popředí. Vyskytuje se u perniciózní anémie, po gastrektomii, po resekci střeva, u Whippleovy choroby či ulcerózní kolitidy.

Tokoferol (vitamin E) se vstřebává ve vstřebávání na tuky a při jeho nedostatku vzniká neuropatie s postižením silných vláken (vyhaslé myotatické reflexy, progredující ataxie chůze, intenzívní tremor, okohybné poruchy). Tato neuropatie je sdružena s hepatopatií, nemocí žlučových cest, Crohnovou chorobou, chronickou pankreatitidou i se sprue.

Tiamin (vitamin B1) může být v nedostatku v množství v potravě, často je zvýšena spotřeba tiaminu, ale vyskytuje si i porucha vstřebávání. Neuropatie při deficitu tiaminu se projevuje paresteziemi aker končetin, pálivými bolestmi, poruchou čití, křečemi svalů, ale také centrálními příznaky – únavností, dráždivostí i zmateností. Vyskytuje se při nedostatku v potravě (rozvojové země), u chronických alkoholiků, nemocí žaludku i střeva, v těhotenství (zvracení) i u chronicky dialyzovaných nemocných (8, 10).

Neuropatie sdružené se systémovými nemocmi

Různé formy neuropatií se vyskytují u **selhání jednotlivých orgánů**. Hlavním příčinným faktorem těchto neuropatií je porucha metabolismu vzniklá na podkladě poruchy funkce postižených orgánů a nejedná se vlastní komorbiditu. Přesto přítomnost neuropatie u selhávajícího orgánu může ovlivnit délku hospitalizace, náklady i výsledný klinický stav.

U nemocných se **selháním ledvin** se vyskytují jednak fokální neuropatie, a to mechanismem komprese n. peroneus za hlavičkou fibuly, n. medianus v karpálním tunelu či n. ulnaris v lokti, nebo jako léze kožních nervů na

předloktí při založení arteriovenózního shuntu. U chronicky dialyzovaných se rozvíjí uremická symetrická distální polyneuropatie, která je axonálního typu a postihuje nejprve ta nejdelší vlákna. Projevuje se distálně lokalizovanými poruchami čití, neklidem nohou a postupně narůstající akroparézou. O něco vzácnější je uremická autonomní neuropatie (kardiovaskulární postižení s kolapsy, ale zejména potíže s defekací, mikcí či sexuální dysfunkce). U nemocných s **hepatálními chorobami** (hepatální porfýrie, hepatobiliární choroby s cholestázou, hepatitidy) se vyskytují častěji jak zánětlivé neuropatie (GBS, CIDP), tak distální axonální polyneuropatie s postižením senzitivních a autonomních vláken. U primární biliární cirhózy se vyskytuje „xantomatózní neuropatie“, která se vyznačuje poruchou čití i paresteziemi a pálivými bolestmi. Při biopsii nervu se nacházejí intraneurální depozita lipidů. Nemocní s **chronickým selháním plic** mívají distální axonální senzitivně-motorickou polyneuropatii. Na rozvoji této neuropatie se podílí jak hypoxie, tak i hyperkapnie a rovněž silné a dlouhodobé kouření cigaret.

Neuropatie se vyskytují u nemocných po **transplantaci orgánů** (ledvin, srdce a plic, kostní dřeň, jater, pankreatu). Patogeneza těchto polyneuropatií je multifaktoriální (selhání orgánů, imunosuprese, autoimunitní faktory).

Neuropatie u nemocných s **nádorovým onemocněním** se mohou vyvinout na podkladě různých patogenetických pochodů. Jedná se o přímou infiltraci nervů a kořenů nádorovými buňkami, vzdálený efekt nádoru – paraneoplastické neuropatie (autoimunitní pochody), toxický účinek chemoterapie či ozáření s časovou i pozdní manifestací (až s latencí 25 let). Nejedná se o komorbiditu, ale ekonomické faktory mohou být u současně přítomné léze různých struktur periferního nervového systému a vlastního nádoru významné.

Literatura

1. Ambler Z. Myotonická dystrofie. Neurol pro praxi 2004; 5: 142–145.
2. Ambler Z. Zánětlivé myopatie. Neurol pro praxi 2004; 5: 150–154.
3. Bednařík J. a kol. Nemoci kosterního svalstva. Praha: Triton 2001: 470 s.
4. Ehler E, Ambler Z. Mononeuropatie. Praha: Galén 2002: 174 s.
5. Feldman EL, Grisold W, Russel JW, Zifko UA. Atlas of neuromuscular diseases. Wien: Springer Verlag 2005: 474.
6. Goetz CG. Textbook of clinical neurology. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Science: 2003: 1306 s.
7. Kraus J. Myotonická dystrofie (Kuschmann-Batten-Steinert). Neurol Pro Praxi 2002; 3: 183–186.
8. Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. Oxford: Oxford University Press 2001: 695 s.
9. Oh SJ. Principles of clinical electromyography. Case studies. Baltimore: Williams&Wilkins 1998: 604 s.
10. Vondrová H. Neurologické projevy endokrinních onemocnění. Praha: GEUM 2003: 142 s.

U **kraniálních neuropatií** jsou často postiženy okohybné nervy či trojklanný nerv. Primárními tumory jsou nádory prsu, plic, prostaty a lymfoproliferativní malignity. U **radikulopatií** se podílejí na leptomeningeálních metastázách a infiltraci kořenů také nádory žaludku, non-Hodgkinský lymfom a maligní melanom (4, 5, 10). **Plexus brachialis** může být infiltrován jak primárními tumory (Schwannomy, neurofibromy, lipomy, lymfangiomy), tak i sekundárními tumory z okolí (zejména nádory plic a prsu). Postradiační léze plexus brachialis se dá jen obtížně odlišit od jiného typu plexopatie (infiltrace, paraneoplastického syndromu). Nádory prsu, dělohy, krčku, lymfomy, sarkomy a kolorektální tumory jsou nejčastějšími původci metastáz do **plexus lumbosacralis**. Vzhledem k současné léčbě sympatických ganglií se kromě bolesti v bederní páteři a pánvi s rozvojem paréz objevují také difúzní bolesti nohou s pocitem tepla a anhidrózou nohou. I lokalizované léze periferních nervů – **mononeuropatie** či **mononeuropathia multiplex** – mohou být způsobeny tumorózní infiltrací. Nejčastěji se jedná o leukémie či lymfomy. **PARANEOPLASTICKÉ POLYNEUROPATIE** mívají v popředí poruchy citlivosti (ponožkovité či rukavicovité hypestézie, bolesti, ataxie), zatímco poruchy autonomních funkcí (anhidróza, ortostatická hypotenze, impotence) a projevy léze motorických vláken (zejména parézy a atrofie svalů) bývají v pozadí. Na patogenetice těchto polyneuropatií se uplatňuje tvorba autoprotiátů (anti-Hu u karcinomu plic, anti-amphiphysin u nádoru prsu, ovárií, Hodgkinova tumoru – s tvorbou neuropatie či LEMS), vaskulitida (zejména u leukémií) či léze myelinové pochvy (i vzácná polyradikuloneuritida asociovaná s non-Hodgkinovým lymfomem) (6, 8).