

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA SVALOVÉ SLABOSTI U KRITICKY NEMOCNÝCH

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni

Generalizovaná slabost je jednou z komplikací u nemocných na jednotkách intenzivní péče (JIP) a anesteziologicko-resuscitačních odděleních (ARO) s víceorgánovým selháním, sepsí a děletrvajícím mechanickou ventilací. Může být i důvodem protrahované závislosti na mechanické ventilaci. Prvním diagnostickým krokem je rozpoznat, že slabost je přítomna, stanovit podrobnou anamnézu vzniku, dynamiky rozvoje a sled podávaných léků. Objektivní vyšetření musí být zaměřeno hlavně na symetrii a distribuci motorického deficitu a poruchy čítí. Další významné informace přinese elektrodiagnostika (EMG) a hodnoty kreatinkinázy (CK) a myoglobinu v séru. V indikovaných případech je vhodné doplnit vyšetření likvoru, zobrazovací vyšetření (magnetická rezonance – MR nebo počítačová tomografie – CT) a případně i svalovou biopsii. Polyneuropatie kriticky nemocných má končetinovou slabost s distální prevalencí, porucha čítí může být jen malá, myotatické reflexy jsou sníženy nebo vyhaslé a kranální nervy nebývají postiženy. EMG prokáže axonální lézi, CK bývá normální nebo jen lehce zvýšena, v likvoru bývá normální nález nebo lehce zvýšená bílkovina. Myopatie kriticky nemocných má častěji proximální převahu motorického deficitu, CK je zvýšena a EMG má myopatický obraz. Obě jednotky se mohou vyskytovat i současně a vzájemně se překrývat.

K perzistující neuromuskulární blokáde dochází při podávání nedepolarizujících myorelaxancií, často spolu s vysokými dávkami kortikoidů. Bývají postiženy i okohybné a orofaryngeální svaly a při repetitivní stimulaci zjistíme dekrement. Příčinou svalové slabosti může být i manifestace preexistujícího onemocnění (myastenie, amyotrofická laterální skleróza) a kmenové nebo míšní léze.

Klíčová slova: intenzivní péče, kriticky nemocný, svalová slabost.

Rozvoj intenzivní péče v medicíně vede druhotně k manifestaci některých poruch, které dříve nemohly existovat. Určitý stupeň svalové slabosti je běžný u všech nemocných v kritickém stavu. Významnou se stává až tehdy, kdy generalizovaná slabost perzistuje, je těžšího stupně, takže dochází k poruchám hybnosti a současná slabost dýchacího svalstva může způsobovat problémy při odpojování z mechanické ventilace. Generalizovaná slabost u kriticky nemocných na ARO nebo JIP může být způsobena poruchami mozku i míchy, ale nejčastější a také nejvýznamnější příčiny jsou z periferie neuromuskulární oblasti – neuropatie, myopatie a poruchy nervosvalového přenosu (tabulka 1). Stanovení správné diagnózy a příčiny slabosti je vždy důležité jak pro adekvátní léčbu těchto nemocných, tak i pro odhad další prognózy. Důležité je i rozpoznat, zda jde o slabost, která je způsobena již preexistující neurologickou poruchou nebo zda je důsledkem vlastního kritického stavu nebo léků, které byly u nemocného v průběhu jeho léčby použity. Je třeba proto věnovat pozornost anamnéze vzniku a dynamiky rozvoje slabosti i sledu podávaných léků.

Klíčem k diagnóze je nejenom zjištění vlastní slabosti, ale další podrobné neurologické vyšetření. Je třeba věnovat pečlivou pozornost distribuci a rozložení svalové slabosti, postižení hlavových nervů, především inervaci mimického svalstva a okohybným poruchám, vyšetření myotatických reflexů a dle možnosti i vyšetření čítí. Neurologické vyšetření by mělo vést k alespoň základní lokalizaci patologického procesu. Při podezření na neuromuskulární poruchu přinese další významné informace vyšetření elektrodiagnostické (EMG) a laboratorní vyšetření, především hodnoty sérové kreatinkinázy (CK) a myoglobinu v séru (2). V indikovaných případech je vhodné doplnit vyšetření likvoru a případně i svalovou biopsii. Při podezření na lézi v oblasti mozkového kmene případně míchy, budou důležitými

Tabulka 1. Přehled nejčastějších příčin svalové slabosti u souboru 92 nemocných na JIP podle Lacomise a spol. (1)

Diagnóza	počet (%)	% mortalita
myopatie kriticky nemocných	39 (42)	31
neuropatie kriticky nemocných	12 (13)	31
prolongovaná neuromuskulární (NM) blokáda	2 (2)	0
myastenie	1 (1)	0
preexistující myopatie	4 (4)	25
preexistující axonální neuropatie	1 (1)	0
demyelinizační neuropatie	13 (14)	8
amyotrofická laterální skleróza (ALS)	7 (8)	14
brachiální plexopatie	7 (8)	0
ischemická mononeuropatie	3 (3)	0
ostatní	3 (3)	

Tabulka 2. Základní charakteristika nejčastějších příčin svalové slabosti

	Slabost	Kran. nervy	Myotat. reflexy	Čítí	EMG, MR, CK
kmenová léze	kvadruparéza, často asymetrie	často	zvýšené	často	normální EMG, abnormní MR
míšní léze	kvadru nebo paraparéza	normální	časně snižené, později zvýšené	pod lézi	abnormní MR ev. axonální léze
sy Guillain-Barré	distální i proximální	ano	vyhaslé	často	demyelinizační. ev. i axonální léze
myastenie	proximální	často	normální	normální	dekrement
polyneuropat. krit. nem.	distální	vzácně	vyhaslé, ale někdy výbavné	přítomna	axonální, CK norm.
perzistující NM blokáda	proximální převaha	často	mohou být snižené	normální	dekrement, CK norm.
myopatie krit. nemocných	proximální převaha	normální	normální i snižené	normální	myopatický obraz, fib. +, norm. SNAP, CK +

tá zobrazovací vyšetření, CT a zejména magnetická rezonance (MR) – tabulka 2 a schéma 1.

Poruchy centrálního nervového systému (CNS)

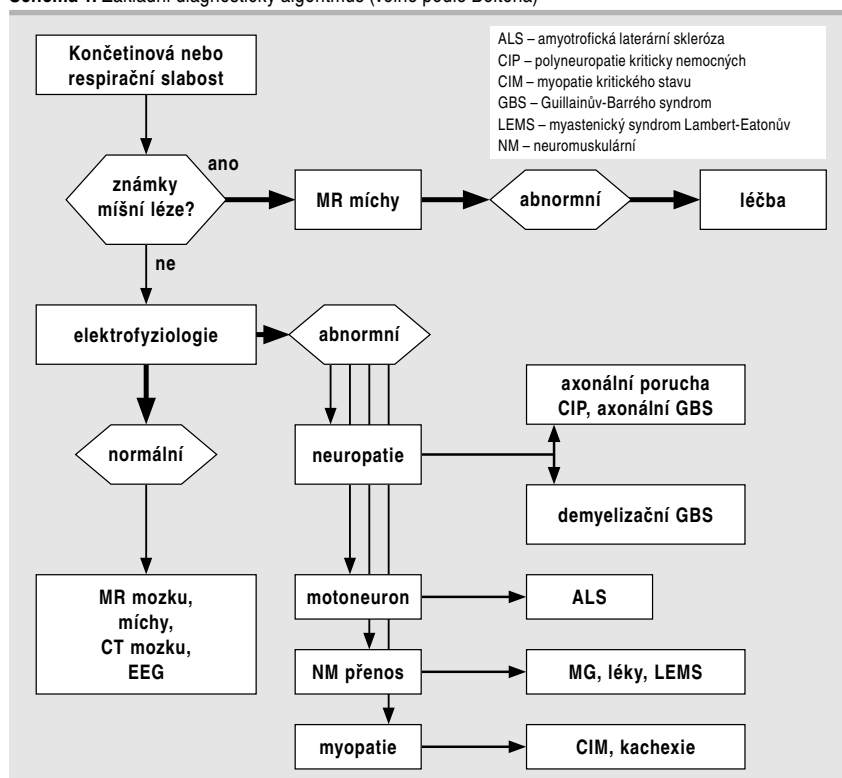
V oblasti mozku může vzniknout buď infarkt mozkového kmene nebo centrální pontinní myelinolýza. Míšň léze může být způsobena infarktem, zejména v souvislosti s aneurysmatem aorty v oblasti torakoabdominální. Z dalších příčin může jít o traumatickou míšň lézi nebo míšň kompresi tumorem nebo i zánětlivým infiltrátem. Všechny tyto léze mohou být identifikovány při zobrazovacím vyšetření, především MR. Poněkud horší možnost pro identifikaci na MR má transversální myelitida (3). Septická encefalopatie je častou neurologickou komplikací kritického stavu, ale obvykle nevede k těžkým parézám.

Polyneuropatie kriticky nemocných (2, 4, 5) vzniká hlavně u nemocných se sepsí, víceorgánovým selháním a déletrvající mechanickou ventilací. Typickým obrazem je generalizovaná končetinová slabost, relativně symetrická, motorické postižení převažuje nad senzitivními příznaky a kranální nervy jsou jen zřídka postiženy. Myotatické reflexy jsou vyhaslé nebo sníženy, ale u některých nemocných mohou být výbavné. Zachování myotatických reflexů však více svědčí pro myopatii kritického stavu. EMG prokáže typickou axonální lézi, smíšené postižení jak senzitivních tak i motorických vláken. Při kondukční studii se zjistí nízké amplitudy sumačních motorických (CMAP) i senzitivních (SNAP) potenciálů, ale rychlost vedení vlastními vlákny bývá normální. Při jehlové EMG se zjistí spontánní aktivita (fibrilace a pozitivní ostré vlny) a reinnervací projevy (polyfázické a později zvětšené potenciály). Při klinických známkách slabosti dýchacího svalstva je diagnosticky významná i kondukční studie n. phrenicus (nízká amplituda CMAP) a EMG vyšetření bránice (známky aktivní denervace).

Histologické nálezy (bioptické i autoptické) potvrdily axonální degeneraci, především distálních částí motorických a senzitivních vláken bez známek zánětu nebo primární demyelinizace.

Vlastní *mechanismus* polyneuropatie kriticky nemocných není dosud jednoznačně vyjasněn. Za významný se považuje *syndrom systémové zánětlivé odpovědi* (SIRS – systemic inflammatory response syndrome), který se rozvíjí jako reakce na těžký inzult (sepsi, trauma, popáleniny) a může být příčinou axonální léze (porucha axonálního transportu proteinů a redukce transmembránových potenciálů). Na poruše neurální mikrovaskularizace se může podílet oxidativní efekt parenterálně podávaných lipidů a při-

Schéma 1. Základní diagnostický algoritmus (volně podle Boltóna)



mý toxický efekt na periferní nerv. Axonální degeneraci mohou mít cytokiny v důsledku glukózou indukované deplece fosfátů a následné deplece energetických fosfátových sloučenin.

Diferenciální diagnóza akutních polyneuropatií není příliš široká.

Syndrom Guillain-Barré (GBS) se u relativně menší skupiny nemocných může manifestovat po chirurgickém zákroku nebo přímo v kritickém stavu. Většina GBS má demyelinizační charakter, který prokáže EMG. Diferenciální diagnóza mezi méně častou axonální formou GBS a polyneuropatií kriticky nemocných však může být velmi obtížná.

Akutní intermitentní porfyrie se někdy může podobat GBS. Vlastní ataka může být iniciována různou medikací nebo i infekcí a pro diagnostiku jsou důležité časné *gastrointestinální příznaky*, jako zvracení, zácpa nebo abdominální bolesti. U 10–20 % nemocných se udávají i epileptické záchvaty, stavy zmatenosti nebo i jiné psychiatrické příznaky. Svalová slabost je symetrická, začíná často v proximálních svalech horních končetin a hlavové nervy nejsou postiženy. Časté jsou rovněž projevy dysautonomie jako hypertenze nebo arytmie. EMG prokáže ve většině případů axonální lézi, demyelinizační postižení je poměrně vzácné. Pro vlastní diagnózu porfyrie svědčí zvýšené vylučování kyseliny delta-aminolevulové moči a přítomnost porfobilinogenu v průběhu akutní ataky.

Neuropatie ve spojení s dalším víceorgánovým postižením (zejména plíce a ledviny) může být také důsledkem **vaskulitidy**. U většiny nemocných se polyneuropatie rozvíjí subakutně, má asymetrický, multifokální charakter, ale

byly popsány i průběhy s rychlým rozvojem, které mohou simulovat akutní polyneuropatii.

Myopatie kritického stavu (4, 6) se někdy uvádí také pod názvem *akutní kvadruplegická myopatie, nekrotizující myopatie* nebo i *myopatie silných vláken*. V současné době se považuje myopatie kriticky nemocných za častější příčinu svalové slabosti nežli polyneuropatie.

Klinický obraz se manifestuje generalizovanou svalovou slabostí, distribuce může mít proximální převahu, ale jindy může postihovat jak proximální, tak i distální svaly nebo dokonce může dominovat i distální slabost. Často bývají postiženy také šjové flexory a i myopatie může být příčinou dechové insuficience. Pouze vzácně bývají postiženy svaly okohybné nebo mimické. Myotatické reflexy bývají normální, ale mohou být někdy i snižené nebo nevýbavné. Charakteristické je normální čítí pokud není současně postižení polyneuropatické. CK bývá u většiny nemocných zvýšena, obdobné je i zvýšení sérového myoglobinu. EMG prokáže známky myogenního postižení, při kondukční studii bývá snižená amplituda CMAP s normální rychlostí vedení i distální motorickou latencí a charakteristicky normální bývá senzitivní neurogram (SNAP). V jehlové EMG kromě myogenního nálezu s časným nábojem motorických jednotek a snížením amplitudy i trvání akčních potenciálů může být přítomna i spontánní aktivita (fibrilace, pozitivní ostré vlny). Nález se tak dosti blíží nálezům u axonální polyneuropatie a často není možno zcela jednoznačně obě jednotky od sebe odlišit. Důvodem je i skutečnost, že často mohou být obě jednotky vzájemně kombinovány, a proto se někdy doporučuje používat termín *polyneuropatie a myopatie kritického stavu* (7). Rozlišení může přinést *přímá svalová stimulace*, která je schopna diferencovat mezi myopatií a polyneuropatií kritického stavu. U myopatie kritického stavu je sval elektricky nedráždivý, kdežto u polyneuropatie je přítomna normální elektrická odpověď na přímou svalovou stimulaci při snížení amplitudy CMAP po stimulaci nervu (8).

Myopatie kritického stavu bývá dávana rovněž do souvislosti s účinkem nedepolarizujících (kompetitivních) periferních myorelaxancií (nedepolarizující kurarimimetika) ve spojení s vysokými dávkami kortikosteroidů. Pancuronium a vecuronium jsou aminosteroidní sloučeniny a mohou být myotoxické, zejména při kombinaci s kortikosteroidy.

Svalové biopsie u těchto typů myopatie prokázaly tři hlavní typy patologických změn:

- *atrofie vláken typu II* – označuje se také jako „*disuse atrophy*“
- *nekróza svalových vláken*, kolísající od mírné až po těžkou či difúzní nekrózu charakteru rabdomyolýzy se zvýšením CK a myoglobinurií – také *akutní nekrotická myopatie*
- selektivní ztráta silných (myosinových) filament se zjistila při elektronmikroskopickém vyšetření – také *thick filament myopathy* nebo *myosin loss myopathy*. Tento typ patologie je přítomen zejména u myopatie spojené s léčbou kortikosteroidy a nedepolarizujícími myorelaxanciemi. Deplece silných filament však není zcela specifická

pro myopatii kritického stavu, ale může se vyskytovat i u některých kongenitálních myopatií, dermatomyositidy nebo i jiných poruch.

Příčinou svalové slabosti u kriticky nemocných může být také **rabdomyolýza**. Nejčastější příčinou rabdomyolýzy bývá svalové trauma (obvykle rozsáhlé zhmoždění), ale také ischémie větších oblastí svalu v důsledku arteriální komprese u kompartment syndromů, ale může jít i o důsledek medikace nebo vlivy toxické. Např. akutní nekrotizující myopatie může být komplikací léčby cyklosporinem A u transplantovaných nemocných nebo zidovudinem u nemocných s AIDS.

Perzistující neuromuskulární blokáda (3, 4, 6) může být další příčinou svalové slabosti. Ke kompetitivnímu neuromuskulárnímu bloku došlo většinou při kombinaci nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů (pancuronium, vekuronium) s vysokými dávkami kortikoidů, aminoglykosidových antibiotik a rovněž některých blokátorů kalciových kanálů. Trvání neuromuskulární blokády může ovlivnit řada faktorů. Jde o používané léky, typ i dávku svalových relaxancií a kortikosteroidů, ale rovněž používání magnézia nebo cimetidinu. Významná je i tíže vlastní choroby, elektrolytové abnormality i renální insuficience, která může vést k vyšším lékovým hladinám. Pacienti s metabolickou acidózou, vysokou sérovou hladinou magnézia, renálním selháním jsou více náchylní k prodloužené paralýze.

V klinickém obraze při perzistující nervosvalové blokádě bývá většinou *proximální převaha* svalové slabosti, časté je *postižení okohybných a mimických svalů*, čítí je typicky normální, ale myotatické reflexy mohou být sniženy. Významná je zejména oftalmoplegie, která je poměrně vzácná u myopatie kriticky nemocných i polyneuropatie. Hodnota CK bývá normální a při EMG – repetitivní stimulaci – lze prokázat dekrement. Někdy u těžkých a kompletních nervosvalových blokad může být při stimulaci CMAP i nevýbavný, takže stav může imponovat jako neuropatie.

K určitému zlepšení může dojít při aplikaci neostigminu nebo edrophonia, ale tento efekt bývá pouze přechodný. Slabost obvykle odeznívá v průběhu několika dnů, může však perzistovat i 1–2 týdny, ale prakticky všichni nemocní se kompletně upraví. Pokud nedojde ke kompletní úpravě, bývá to spíše důsledkem myopatie nebo polyneuropatie kritického stavu.

Dlouhotrvající neuromuskulární blokáda může rovněž vést i k následným neurogenním atrofiím (9).

Z ostatních poruch nervosvalového přenosu je třeba zmínit **myastenii**. V dané souvislosti by většinou šlo o nemocné s dosud nediagnostikovou myastenii, kteří z jiných důvodů, např. pro trauma nebo pneumonii vyžadují péči na JIP. Klinický obraz by byl obdobný jako popsaná neuromuskulární protrahovaná blokáda, ale bez výše zmíněných farmak a obdobný nález by byl i při repetitivní stimulaci. Specifický by byl zvýšený titr protilátek proti acetylcholinovým receptorům v séru.

Vzácně by se mohl vyskytnout **botulismus**. Obvykle začíná nauzeou, zvracením, po kterých následuje zácpa a

neurologické projevy. Časným příznakem bývá rozmazané vidění, dilatované zornice, okohybná a orofaryngeální slabost. Častá je ventilační insuficience, která může být výraznější nežli slabost končetin. Myotatické reflexy bývají zachovány a při repetitivní stimulaci lze prokázat inkrement.

Příčinou slabosti a ventilační insuficience může být také dosud nediagnostikovaná **amyotrofická laterální skleróza**. Významné při diagnostice bývá již pozorné neurologické vyšetření, které zjistí smíšené postižení centrálního a periferního neuronu, kombinaci atrofií, fascikulací se zvýšenými reflexy a spastickými jevy a významnou pomocí bude rovněž EMG.

Tzv. **poliomyelitis-like syndrom** (10, 11) je velmi vzácný syndrom, pravděpodobně infekčního původu, který se vyskytuje převážně u dětí. Dny až týdny po léčbě astmatu (většina dostávala velké dávky kortikoidů) dochází k rychle progredující chabé a areflektrické paréze, která obvykle postihuje horní nebo dolní končetinu, ale někdy se rozvíjí také paraparéza, oboustranná brachiální slabost a dokonce generalizovaná multifokální slabost. Čítí ani hlavové nervy obvykle nejsou postiženy. Na postižené končetině

dochází k atrofiím a úprava bývá obvykle velmi špatná. V likvoru se často zjistila lymfocytární pleocytóza, ale nikdy nebylo identifikováno infekční agens. EMG nálezy nasvědčovaly postižení předních rohů míšních. Celý klinický syndrom se velmi podobá poliomyelitidě, ale všechny popsané případy byly očkovány proti poliomyelitidě a rovněž virologické vyšetření bylo negativní.

Příčinou svalové slabosti u nemocných v kritickém stavu na JIP nebo ARO může být i více výše zmíněných jednotek, které se mohou vyskytovat simultánně. Vzhledem k tomu, že neexistuje specifická léčba pro tyto poruchy, doporučuje se především pečlivě monitorovat celý klinický stav. Je trend minimalizovat používání nedepolarizujících svalových relaxancií. Někteří nemocní, kteří vyžadují řízenou ventilaci, mohou být adekvátně léčeni použitím krátce působících benzodiazepinů (midazolam) nebo analgetik. V případě, že nedepolarizující myorelaxancia jsou nezbytná, preferují se krátce působící nesteroidní látky, jako je atrakurium. Při používání nedepolarizujících myorelaxancií by se neměly podávat kortikoidy. Dle možnosti je vhodné přerušit denní podávání relaxancií, aby bylo možno kontrolovat neurologický nález.

Literatura

1. Lacomis, D., Petrella, J.T., Giuliani, M.J. (1998): Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve*, 21: 610–617.
2. Bolton, C.F., Zifko, U., Bird, S.J. (2000): Clinical neurophysiology in the intensive care unit. In: *Clinical Neurophysiology at the Beginning of the 21st Century* (Clinical Neurophysiology Suppl. 53), ed. Z. Ambler et al., Elsevier: 29–37.
3. Teener, J.W. (2000): Neuromuscular weakness in the ICU. In: 2000 American Academy of Neurology. Syllabi on CD-ROM.
4. Gorson, K.C. (2000): Causes of neuromuscular paralysis in the intensive care unit. In: 2000 American Academy of Neurology. Syllabi on CD-ROM.
5. Vondráček, P., Bednařík, J. (2000): Polyneuromyopatie kriticky nemocných – pilotní studie. *Čes. a Slov. Neurol. Neurochir.*, 69/96: 226–233.
6. Bednařík, J. (2001): Nemoci kosterního svalu. Triton, v tisku.
7. De Letter M.A.C.J. (2000): Acute polyneuropathies encountered in the intensive care unit. In: *Clinical Neurophysiology at the Beginning of the 21st Century* (Clinical Neurophysiology Suppl. 53), ed. Z. Ambler et al., Elsevier: 53–60.
8. Bednařík, J., Vondráček, P., Kadaňka, Z. (2000): Electrophysiological differentiation between critical illness neuropathy and myopathy: prospective case series study. *Neurology*, 54 (Suppl. 3): A: 377.
9. Pascuzzi, R.M.: Neuromuscular complications of medical illness. In: 2000 American Academy of Neurology. Syllabi on CD-ROM.
10. Hopkins, I.J. (1974): A new syndrome: poliomyelitis-like illness associated with acute asthma in childhood. *Aust. Paediat. J.*, 10: 273–276.
11. Shahar, E.M., Hwang, P.A., Niesen, C.E., Murphy, G. (1991): Poliomyelitis-like paralysis during recovery from acute bronchial asthma: possible etiology and risk factors. *Pediatrics*, 88: 276–279.