

MULTIFOKÁLNÍ MOTORICKÁ NEUROPATIE

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika MU a FN Brno

Multifokální motorická neuropatie je vzácná autoimunitní neuropatie se subakutním až chronickým průběhem. Klinicky se manifestuje asymetrickou distální slabostí s predilekčním postižením horních končetin. Pro diagnostiku má zásadní význam elektrofyziologický náález perzistujících, multifokálních, částečných bloků motorického vedení, relativně specifickým markerem je i přítomnost autoprotiátok proti GM1 gangliosidům. Léčba intravenózním lidským imunoglobulinem vede k funkčnímu zlepšení u 50–60% případů nebo alespoň ke stabilizaci stavu; určitý efekt má i cyklofosamid. Klinický význam této vzácné jednotky tkví v klinické podobnosti s onemocněním motorického neuronu, u kterého neexistuje v současnosti adekvátní účinná léčba.

Klíčová slova: multifokální motorická neuropatie, intravenózní imunoglobulin, onemocnění motorického neuronu.

Neurol. pro praxi, 2006; 1: 29–31

Úvod

Multifokální motorická neuropatie (MMN) patří k relativně vzácným dysimunitním neuropatiím. Význam MMN tkví v tom, že přes vzácný výskyt jde o potenciálně dobře léčitelné onemocnění, klinicky přitom připomíná amyotrofickou laterální sklerózu (ALS), jejíž léčba je dosud neuspokojivá a prognóza zůstává fatální. Záměna těchto klinicky podobných jednotek může vést k odložení účinné léčby MMN a tím i zhoršení její účinnosti.

Historie, terminologie

V roce 1982 referoval Lewis a spol. (10) o syndromu multifokální senzomotorické neuropatie s perzistujícím kondukčním blokem. Od roku 1986 se začala objevovat první sdělení o progresivní motorické demyelinizační neuropatii, která klinicky připomínala variantu ALS, s progresivní asymetrickou slabostí s atrofií, fascikulacemi a krampy, bez senzitivních symptomů (5, 13, 18). Úvodní sdělení (5) se nazývalo „reverzibilní syndrom motorického neuronu“. Bez elektrofyziologického vyšetření je toto onemocnění diagnostikováno obvykle jako progresivní svalová atrofie. Termín „**multifokální motorická neuropatie**“ byl poprvé použit Pestronkem a spolupracovníky v roce 1988 (15), kteří současně popsali přítomnost protiátok proti GM1 gangliosidům. Typicky jde totiž o neuropatii:

- **multifokální:** objevuje se multifokální slabost v distribuci periferních nervů, nejčastěji n. radialis, n. ulnaris, n. medianus a n. peroneus
- **motorickou:** jde výlučně či převážně o motorické příznaky; kromě chabých obrn jsou časté fascikulace a krampy; senzitivní příznaky chybí či jsou mírného stupně
- **demyelinizační:** klinicky dominuje slabost, zpočátku s relativně malým stupněm svalové atrofie; EMG odhalí multifokální demyelinizační lézi motorických nervů. Dominující je částečný motorický blok vedení.

Epidemiologie

Prevalence MMN je zhruba 1:100 tisíc (pro srovnání: sporadická ALS má prevalenci 3–8/100 tisíc);

muži jsou postiženi dvakrát častěji, věkový výskyt od 2. do 8. dekády, průměrně kolem 40 let.

Klinický obraz

Nejčastějším příznakem, který je přítomen vždy, je svalová **slabost**. Je obvykle **asymetrická** a **distální**, nejčastějšími úvodními symptomy jsou oslabení stisku ruky, přepadávání ruky v zápěstí („wrist drop“) a nohy v talokrurálním kloubu („foot drop“). Častěji postihuje **horní** než **dolní končetiny**. Z nervů jsou nejčastěji postiženy n. radialis, n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus a n. musculocutaneus. Ojedinelá sdělení popisují lézi hlavových nervů (7) a respirační selhání (11). **Svalové atrofie** jsou rovněž relativně časté, i když mohou být relativně mírné či dokonce chybět i při současné významné slabosti, zejména v počátku onemocnění, kdy je slabost podmíněna spíše blokem než axonální ztrátou. Často jsou přítomny **fascikulace** (ve 25–50%) a **krampy, senzitivní symptomy** chybí či jsou mírné. **Reflexy** jsou asymetricky sníženy, často i na asymptomatických končetinách. Jsou však obecně relativně zachovány vzhledem k poklesu svalové síly, mohou být i normální (u 40%), vždy chybí spastické pyramidové příznaky. Slabost a další příznaky se rozvíjejí pozvolna či méně často schodovitě během několika let, spontánní remise jsou vzácné. Většina nemocných není postižena těžce a i po 10–15 letech je schopna samostatné chůze a může pokračovat v práci.

Patogeneze

Autoimunitní podklad MMN podporuje kromě terapeutické odezvy řada biochemických náálezů, zejména obvyklý náález vysokých titrů autoprotiátok proti GM1 gangliosidům. Séra pacientů s MMN vyvolala blok vedení v kryších nervech in vitro (17) i in vivo (21), avšak nikoli purifikované GM 1 protilátky (4). Anti-glykolipidové protilátky nemají zřejmě patogenní význam, jsou pouze markery onemocnění. Zajímavou a nedořešenou otázkou zůstává, proč jsou postiženy selektivně motorické nervy. Podle jedné hypotézy demyelinizace postihuje pouze motorické fascikuly nervu; potenciální cílový antigen může být

odlišný pro myelin motorických a senzitivních nervových vláken. Podle druhého vysvětlení patologický proces postihuje motorická i senzitivní vlákna, ale projevuje se pouze v motorických vláknech, neboť senzitivní vlákna mají větší tzv. bezpečnostní faktor.

Elektrofyziologické nálezy

Patognomickým nálezem je dobře lokalizovaný, segmentální, perzistující částečný blok vedení motorických vláken nervu mimo místa obvyklé komprese („*partial motor conduction block*“ – PMCB). Blok může být přehlédnut, pokud není testováno více nervů a v celém dostupném průběhu. Někdy jsou přítomné bloky i na asymptomatických končetinách. Amplituda sumačního svalového akčního potenciálu (CMAP) při distální stimulaci je obvykle normální i z paretického svalu. Kromě bloků vedení jsou přítomny i další známky demyelinizační neuropatie, ale převážně v oblastech postižených blokem: zpomalení vedení segmentálně přes oblast bloku; chybění F vln či prodloužení jejich latence; prodloužení distálních motorických latencí. Znamky demyelinizační léze mimo oblast bloku (zpomalení rychlosti vedení motorickým a senzitivním nervem, časová disperze) se vyskytují výjimečně. Senzitivní neurogram je normální, a to i z nervů, postižených PMCB. Chybí známky disperzní axonopatie, fokálně se v oblasti nervu postiženém primárně blokem často rozvíjí nejprve akutní, posléze chronická axonopatie, vedoucí také k poklesu amplitudy CMAP.

Někteří autoři připouštějí kromě varianty s typickými bloky vedení i variantu MMN bez perzistujícího kondukčního bloku.

Stanovení PMCB je obtížné a přináší řadu technických úskalí, které souvisejí zejména se stupněm bloku a jeho lokalizací.

A. Stupeň. Nejčastěji používané kritérium motorického bloku vedení je pokles amplitudy negativního peaku či arey > 20% při současném změně trvání CMAP < 15%. Jde tedy o tzv. čistý blok bez přítomnosti časové disperze. Pro situaci, kdy je prodlouženo trvání CMAP o více než 15% (jako známka časové disperze), je někdy používán termín možný blok při poklesu

amplitudy či arey nad 20% a termín pravděpodobný blok při poklesu arey či amplitudy nad 30%. Oh (12) doporučuje na základě rozsáhlého normativního materiálu přísnější kritérium 30% poklesu, pro n. tibialis dokonce 41% poklesu. Při použití výše uvedených kritérií je však možno nalézt známky bloku i u neuropatií, kde nelze fokální demyelinizaci předpokládat, např. u HSMN I jako prototypu difúzní, nikoli fokální demyelinizace, či u MND, kde dominuje axonální ztráta. Přesněji řečeno můžeme najít pokles arey CMAP a nejde přitom o blok vedení. Možné vysvětlení přinesl koncept tzv. interphase cancellation (16): v důsledku nestejnoměrného zpomalení vedení různých motorických vláken může dojít k překrývání negativních a pozitivních fází různých MUPs a jejich vzájemné negaci. Tento mechanismus se bude uplatňovat zejména u chronických neuropatií se ztrátou části axonů a reinnervací, rovněž tak se pravděpodobně uplatní na delším posuzovaném úseku. Použitím počítačového modelu se nicméně ukázalo, že maximální efekt vzájemného rušení fází může vést až k 50% poklesu arey či amplitudy; pokud pokles přesahuje 50%, je již pravděpodobný podíl bloku. Další možné vysvětlení nálezu falešného bloku u chronických neuropatií je zvýšený práh dráždivosti postižených nervů, což může vést k nemožnosti dosáhnout supramaximální intenzity stimulace zejména v proximálních segmentech. Na základě uvedených skutečností většina autorů u MMN doporučuje použít 50% kritérium pro stanovení přítomnosti PMCB (6, 8).

B. Lokalizace. Blok lze obtížně detekovat ve velmi proximálních a velmi distálních částech nervu. Nepřímou známkou proximálního bloku je abnormita F vlny z oslabeného svalu při normální amplitudě při distální stimulaci nebo nižší amplituda volní odpovědi ve srovnání s amplitudou vyvolanou distální stimulací. Velmi distální blok je pravděpodobný v případě nízké amplitudy CMAP při distální stimulaci při současném chybění axonální ztráty v jehlové EMG a dále při úpravě amplitudy po léčbě. Doporučená vzdálenost mezi místy stimulace je do 10 cm, čímž se minimalizuje efekt „interphase cancellation“ a časové disperze; v obtížných místech je vhodný „inching“. Při hodnocení bloku je nutno vyloučit obvyklá místa komprese nervu, jako karpální tunel či kompresi n. peroneus při hlavičce fibuly. Při stimulaci v oblasti Erbova bodu může vzhledem ke ztížené dostupnosti brachiálního plexu k submaximální stimulaci, což může vést k falešnému bloku. Pokud není přítomen další blok, je nutno hodnotit nález izolovaného bloku při stimulaci z Erbova bodu opatrně (viz také obrázek 1).

Další pomocné nálezy

Vysoké titry *protilátek proti GM1 gangliosidům* typu IgM se nacházejí u přibližně 80% nemocných s MMN (15). Jejich detekce však není pro MMN

specifická, jsou přítomny rovněž u dalších motorických neuropatií – distálních syndromů motorického neuronu a akutních axonálních motorických neuropatií. Přítomnost vysokých titrů protilátek proti GM1 nepredikuje odpověď na léčbu. U ALS se protilátky proti GM1 nenacházejí. Protilátky lze v současnosti stanovit i v několika laboratořích v ČR.

Z dalších laboratorních nálezů je užitečné stanovení **bílkoviny v likvoru**, která je normální či lehce zvýšená (do 1 g/l u 1/3 případů).

Na magnetické rezonanci lze prokázat **T2 hyperintenzitu** v místech kondukčního bloku. Biopsie nervů ukazuje výraznou nezářetlivou demyelinizaci motorických a lehkou demyelinizaci senzitivních vláken (biopsii motorických lze však vzhledem k následnému motorickému deficitu provádět pouze post mortem). Na rozdíl od chronické zářetlivé demyelinizační neuropatie (CIDP) neprokazuje **biopsie n. suralis** známky zářetlivého mononukleárního infiltrátu či endoneurálního a subperineurálního edému.

Diferenciální diagnóza progredující fokální chabé asymetrické parézy končetin bez poruchy citlivosti jako dominantního klinického příznaku MMN obsahuje zejména uvedené klinické jednotky:

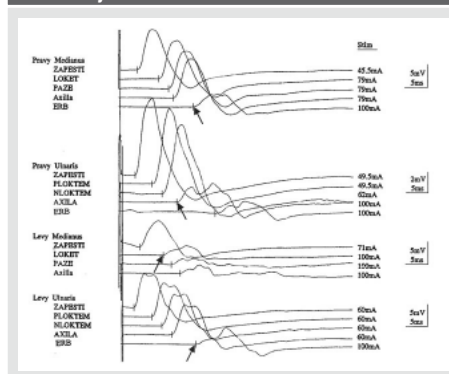
- onemocnění motorického neuronu (amyotrofická laterální skleróza, progresivní muskulární atrofie, fokální formy)
- spondylogenní cervikální myelopatie či radikulopatie
- izolované léze motorických nervů
- motorické či převážně motorické neuropatie demyelinizační (CIDP) či axonální (otrava olovem, porfyrie)
- některé myopatie (myozitida s inkluzními tělísky).

Je třeba zdůraznit, že na základě klinického obrazu nelze uvedené jednotky od MMN spolehlivě diferencovat. EMG vyšetření zúží diferenciální diagnostiku na skupinu multifokálních převážně motorických demyelinizačních neuropatií, zejména MMN a CIDP. Podmínkou však zůstává, aby vyšetření bylo dostatečně extenzivní (aby detekci neunikl PMCB, který může být lokalizován v nejrůznějších, často nezvyklých a vyšetření špatně přístupných lokalizacích) a byly zvládnuty technické a interpretační aspekty detekce PMCB a dalších známek demyelinizační neuropatie.

V tabulce 1 jsou shrnuty charakteristiky MMN, ALS a CIDP.

I když typické případy CIDP a MMN mají řadu odlišných znaků, je popsána řada případů fokálních a multifokálních forem, které reagovaly na imunomodulační léčbu (kortikoidy, azathioprin, plazmaferézu). Existuje řada přechodných forem, které se označují buďto jako multifokální motorická neuropatie bez perzistujícího bloku, či jednotky považované za varianty CIDP s některými znaky příbuznými s MMN, jako je fokální demyelinizační neuropatie horních

Obrázek 1. Multifokální motorická demyelinizační neuropatie: nález vícečetného částečného bloku vedení motorickými vlákny v oblasti n. medianus a n. ulnaris bilat. (vyznačeno šipkami). Mimo oblast bloků nejsou známky demyelinizační léze motorických vláken



Tabulka 1. Přehled základních charakteristik CIDP, ALS a MMN

	CIDP	ALS	MMN
charakter anatomické léze	myelinopatie motoricko-senzitivní	neuronopatie motorická	myelinopatie motorická
věk a pohlaví	bez omezení, muži > ženy	5.–6. dekáda, muži > ženy	15–60 let, muži > ženy
distribuce svalové slabosti	symetrická; v distribuci motorických a senzitivních nervů; proximální > distální; dolní končetiny > horní končetiny	asymetrická v úvodu; v distribuci myotomů; v úvodu distální > proximální; horní končetiny = dolní končetiny	asymetrická trvale; v distribuci motorických nervů; distální > proximální; horní končetiny > dolní končetiny
fascikulace, krampy	vzácně	velmi často	často
reflexy	hypo – areflexie	hyperreflexie	hyporeflexie asymetricky
amplituda senzitivního nervového akčního potenciálu	snížena	normální	normální
amplituda sumačního svalového akčního potenciálu	snížena	snížena	snížena či normální
rychlost vedení motorickým nervem	snížena, multifokálně	normální či lehce snížena	snížena, v segmentech s blokem
částečný blok vedení motorickým nervem	přítomen	chybí	přítomen, lokalizován v krátkých segmentech
fibrilace, pozitivní ostré vlny	symetricky + - ++	difúzně ++++	fokálně 0 - +
bílkovina v likvoru	zvýšena	normální	normální či lehce zvýšena (do 1 g/l) u 1/3
protilátky proti GM 1 gangliosidům	+	-	+++
jiné paraproteiny	mohou být přítomny	vzácně	mohou být přítomny
biopsie n. suralis	zánět, demyelinizace a remyelinizace	normální	lehké známky demyelinizace
terapeutická odpověď	prednison, cytostatika (azathioprin, cyklosporin), plazmaferéza, IVIG	zpomalení progresu po Riluzolu	IVIG, cyklofosfamid
nástup terapeutické odpovědi	týdny	-	dny

je tento tzv. „jo-jo“ efekt nepříjemný a je lepší podat další dávku už před předpokládanou recidivou obtíží. U případů s nutností častého podávání imunoglobulinů je vhodné se pokusit o postupnou redukci dávek až k minimální účinné hodnotě, obvykle 0,4 g/kg v intervalech 3–6 týdnů. Rychlost efektu IVIG stejně jako jeho mechanismus není prozatím uspokojivě vysvětlena; nemůže jít o strukturální remyelinizaci. Jedna z hypotéz tento rychlý efekt vysvětluje tím, že IVIG obsahuje antiidiotypické protilátky, které interferují s vazebnou kapacitou protilátek či s dostupností antigenu, nejspíše na úrovni Ranvierových zářezů. I po klinickém zlepšení svalové síly však bloky vedení mnohdy perzistují (1). Comi a spol. (2) zjistili, že pouze u 1/3 nervů postižených PMCB došlo po léčbě IVIG k signifikantnímu zlepšení bloku.

Ze všech standardních imunosupresiv prokázal určitý efekt pouze **cyklofosfamid**, obvykle i. v. v dávce 1 g/m² v opakovaných kúrách v odstupu 3 týdnů. V současné době se používá pouze jako přídatná léčba IVIG, která snad oddálí vznik rezistence na IVIG při dlouhodobém podání. Obdobný efekt byl nedávno referován i u mykofenolát mofetilu (20).

Dalším lékem, zkoušeným u MMN experimentálně, je **Rituximab** (monoklonální protilátka proti CD20 antigenu přítomnému v B-lymfocytech).

Literatura

1. Bednařík J, Kadaňka Z, Vohánka S. Multifokální motorická neuropatie. Čes a Slov Neurol Neurochir 1999; 62/95: 167–173.
2. Comi G, Amadio S, Galardi G, Fazio R, Nemni R. Clinical and neurophysiological assessment of immunoglobulin therapy in five patients with multifocal motor neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57 (suppl): 35–37.
3. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2000; 55: 1246–1247.
4. Harvey GK, Toyka KV, Zielasek J, Kiefer R, Simonis C, Hartung H-P. Failure of anti-GM IgG or IgM to induce conduction block following intraneural transfer. Muscle Nerve 1995; 18: 388–394.
5. Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculations: a reversible motor neuron syndrome. Neurology 1986; 36: 1260–1263.
6. Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, et al. Multifocal motor neuropathy: Response to human immune globulin. Ann Neurol 1993; 33: 237–242.
7. Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: Cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. Neurology 1992; 42: 506–509.
8. Lange DJ, Trojaborg W, Latov N, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: Is it a distinct clinical entity? Neurology 1992; 42: 497–505.
9. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Brain 2001; 124: 145–153.
10. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. Neurology 1982; 35: 958–964.
11. Magistris M, Roth G. Motor neuropathy with multifocal persistent conduction blocks. Muscle Nerve 1992; 15: 1056.
12. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu HR. What is the best diagnostic index of conduction block and temporal dispersion? Muscle Nerve 1994; 17: 489–493.
13. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. Muscle Nerve 1988; 11: 103–107.
14. Pestronk A, Chaudhry V, Feldman EL, et al. Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. Ann Neurol 1990; 27: 316–326.
15. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Ann Neurol 1988; 24: 73–78.
16. Rhee EK, England JD, Sumner AJ. A computer simulation of conduction block: effects produced by actual block versus interphase cancellation. Ann Neurol 1990; 28: 146–156.
17. Roberts M, Willison HJ, Vincent A, Newsom-Davis J. Multifocal motor neuropathy human sera block distal motor nerve conduction in mice. Ann Neurol 1995; 38: 111–118.
18. Roth G, Rohr J, Magistris MR, Oschner F. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. Eur Neurol 1986; 25: 416–423.
19. Thomas PK, Claus D, Jaspert A, et al. Focal upper limb demyelinating neuropathy. Brain 1996; 119: 765–774.
20. Umapathi T, Hughes R. Mycophenolate in treatment resistant inflammatory neuropathies. Eur J Neurol 2002; 9: 683–685.
21. Uncini A, Santoro M, Corbo M, Lugaresi A, Latov N. Conduction abnormalities induced by sera of patients with multifocal motor neuropathy and anti-GM1 antibodies. Muscle Nerve 1993; 16: 610–615.

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.
Neurologická klinika MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: jbednar@fnbrno.cz