

Neuropatie: tichá epidemie moderní doby

Brnění nohou, mravenčení, vrávoravá chůze, zakopávání a pády, ale i krutá bolest chodidel. To je hrubý výčet příznaků onemocnění zvaného periferní neuropatie, při kterém odumírají periferní nervová zakončení. Nemoc, která se dostala do širokého povědomí Čechů kvůli potížím prezidenta republiky, je průvodním jevem celé škály dalších chorob, od cukrovky až po vzácné genetické mutace. „Příčinou může být i užívání rekreační drogy distribuované v klubech a na diskotékách v podobě party balonků jako zábavný plyn, jehož inhalace vyvolává smích a euforii,” říká **MUDr. RADIM MAZANEC, Ph.D.**, z Neuromuskulárního centra Neurologické kliniky ve Fakultní nemocnici v Motole.



Foto: David Neff / MAIRA

■ Kolika lidí se periferní neuropatie vlastně týká?

Současná data podložená solidními výzkumy (evidence based medicine) říkají, že v běžné populaci od dětského věku až po seniory trpí neuropatiemi kolem 1,5 procenta obyvatel. Ovšem její výskyt souvisí i s populačními trendy, jako je stárnutí populace a také životní styl. Zásadně se situace změní v populaci starší šedesáti let, kde tímto onemocněním trpí více než šest procent populace, což sebou nese významný růst nákladů na zdravotní péči.

■ Takže případů neuropatií přibývá, protože se dožíváme vyššího věku?

Ano, dokonce se pro to v neurologické komunitě zavedl i pojem věkově vázaná neuropatie, která není samostatnou chorobou, ale je spojena s tím, jak člověk stárne. Velmi zajímavá data publikovali naši kolegové z kliniky Mayo v americkém Rochesteru. V okrsku Olmsted porovnávali dvě skupiny lidí. Do první zařadili skoro 3 000 pacientů s projevy periferní neuropatie a porovnávali je vzhledem k věku a pohlaví s druhou skupinou, kterou tvořilo bezmála 15 000 lidí bez známek neuropatie. A zjistili velmi zajímavé věci.

▼ **Co přesně se skrývá pod termínem neuropatie? Jde o poruchy periferních nervů, tedy těch, které netvoří mozek a míchu. Neuropatie dělíme na mononeuropatie, kdy je postižen jeden periferní nerv, a polyneuropatie, kdy je postižení vícečetné. Projevy? Od brnění a mravenčení přes nedostatek citu v prstech, vrávorání a podobně až po bolesti.**

■ Například?

Třeba to, že o něco častěji, asi v poměru 1 : 1,5, trpí periferní neuropatií muži než ženy, avšak v závislosti na věku narůstá výskyt v obou skupinách. Jejich epidemiologický projekt ale především zjistil, že je potřeba přestat na neuropatii pohlížet jako na chorobu, kterou vyvolává pouze jedna porucha. Dobře víme, že ne všichni diabetici, alkoholici nebo pacienti s onemocněním štítné žlázy mají neuropatii. Možná vás napadne zeptat se, proč jen část z nich.

„Neuropatiemi trpí kolem 1,5 procenta obyvatel.“

■ Proč tedy?

Protože do „hry“ vstupuje celá řada multifaktoriálních interakcí, které tu hlavní příčinu, ať už jde o cukrovku, nebo jiné onemocnění, umocňují. Neurologové ve zmíněném projektu přišli na to, že u polyneuropatií se v porovnání s kontrolní skupinou nápadně často vyskytují i jiné nemoci, zejména cévního systému, ať už kardiovaskulárního, cerebrovaskulárního, nebo onemocnění periferních tepen (sr-

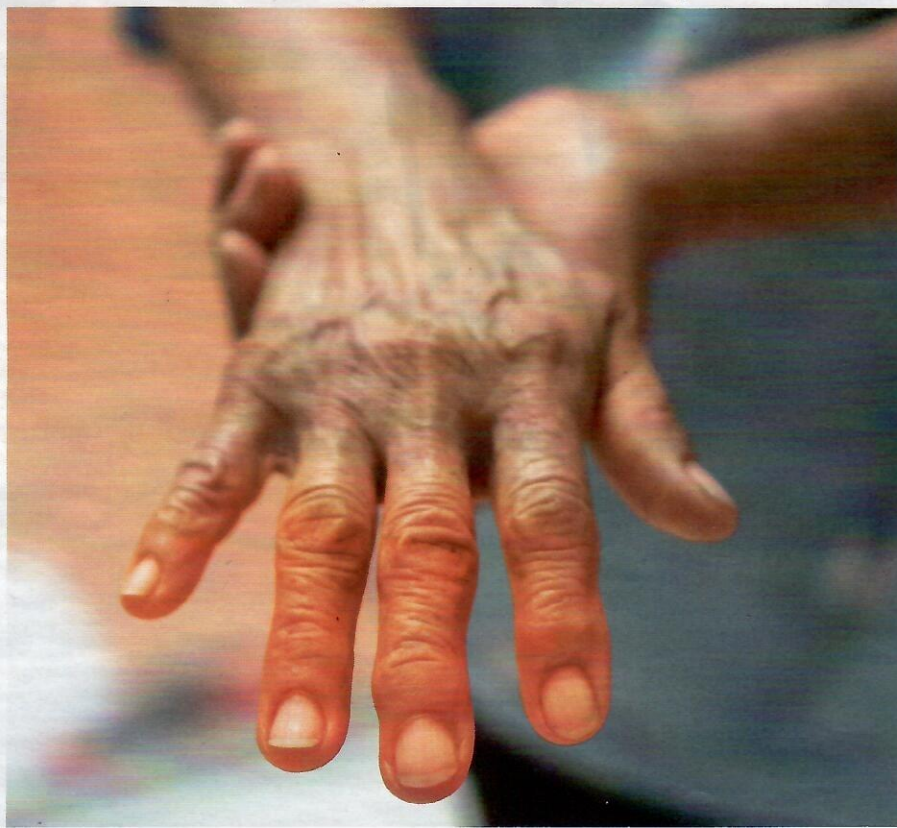
Výskyt neuropatií souvisí s populačními trendy - jednak s životním stylem a jednak se stárnutím, zvláště v populaci starší šedesáti let. „V té tímto onemocněním trpí více než šest procent populace, což sebou nese významný růst nákladů na zdravotní péči,“ upozorňuje MUDr. Mazanec.



deční cévy, mozkové cévy a oběhový systém, pozn. red.). Určitým překvapením bylo pro všechny to, že vyšší výskyt neuropatií byl zjištěn i u pacientů s plicním onemocněním. Nápadně častěji se vyskytuje periferní neuropatie také v souvislosti s obezitou a nedostatkem fyzické aktivity.

■ Takže si neuropatii můžeme „uhnout“ nezdavým životním stylem?

Pokud se na to ptáte z důvodu prevence, pak ano. Nejúčinnější prevencí je zdravý životní styl, tedy nekouřit, přiměřená konzumace alkoholu, zdravé stravování a dostatek pohybu. To je do určité míry i apel na praktické lékaře, kteří u pacientů provádějí průběžné preventivní prohlídky: pokud vidíte, že pacient kumuluje několik rizikových faktorů, například obezitu, vysoký krevní tlak, vysokou hladinu cholesterolu, cukrovku nebo poruchu funkce štítné žlázy, je dobré myslet i na to, že dříve nebo později se u něj dostaví neuropatické příznaky. S už zmíněným stárnutím populace ale souvisí i kumulace více onemocnění, na něž pacienti musejí užívat více léků. Za posledních dvacet let tak narostl počet toxických neuropatií, které nejčastěji vyvolávají léky používané při léčbě onkologických onemocnění. Patří sem ale i některá běžná léčiva. V současné době například probíhá velmi intenzivní diskuse o tom, jestli i léky, jako jsou statiny (na léčbu vysoké hladiny cholesterolu, pozn. red.), které užívají miliony lidí na světě, jsou schopny vyvolat periferní neuropatii. A bohužel se ukazu-





je, že toho schopné jsou, i když zatím nemáme definitivní výsledky. Domníváme se totiž, že i vysoké hladiny cholesterolu nebo triglyceridů v krvi (*jde o tuky, jejich zvýšená hladina je rizikem pro cévní onemocnění, ale i onemocnění jater a slinivky břišní, pozn. red.*) jsou rizikovými faktory pro neuropatie.

■ Co přesně vlastně způsobuje poškození nervu?

V případě diabetu poškozuje nervová vlákna hlavně zvýšená hladina glukózy (hyperglykémie), která spustí řetězec dějů vedoucí k oxidativnímu stresu z nedostatku kyslíku, poškození cév, jež mají periferní nervy vyživovat, nebo ke kumulaci některých toxických produktů v periferním nervu. U zánětlivých příčin jsou to zase různé protilátky nebo aktivované lymfocyty v krvi, které dokážou porušit bariéru mezi krví a nervem a v důsledku toho dojde k poškození myelinového obalu nervového vlákna nebo vlastního vlákna, axonu. Jeho funkcí je jednak přenos informací z centrálního nervového systému do periferních částí lidského těla, především do kosterních svalů, jednak přenos podnětů z kůže, kloubů nebo svalů, kde jsou uloženy receptory pro vnímání dotyku, tepla, bolesti, do míchy a mozku. Časným příznakem tak bývají poruchy citlivosti. Pacient ale může trpět také bolestí, kterou popisuje jako velmi nepříjemný pocit píchání a pálení na chodidlech či v prstech, může vnímat bolestivé mravenčení či brnění, jako by mu

chodidly projížděl elektrický proud. Potíže mají tendenci postupovat směrem vzhůru. Ve chvíli, kdy dosáhnou mezi kotníky a kolena, objeví se zpravidla i poruchy citlivosti na dlaních a prstech horních končetin.

„Nejúčinnější prevence? Zdravý životní styl.“

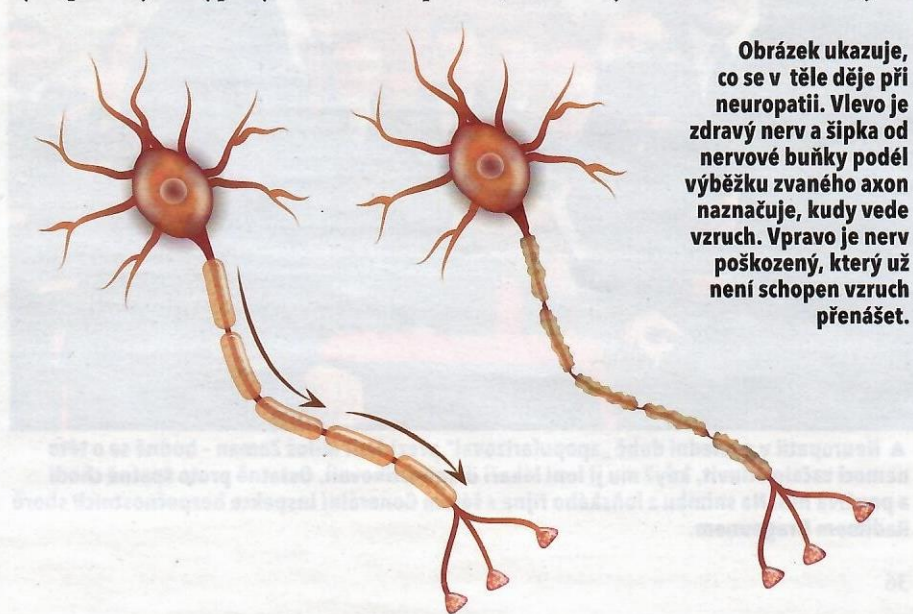
■ Kterí pacienti vaši pomoc vyhledají nejdříve?

Nejdříve přicházejí ti s bolestí, později pak dorazí lidé, kteří mají pouze pocit necitlivých, neklidných nebo studených nohou. Tyto potíže jsou typicky klidové a trápí

pacienty hlavně v noci, budí je ze spánku a nutí chodit, někdy i větší část noci. Na bolesti a potíže s citlivostí velmi těsně navazují nemocní s poruchou stability. Periferní nervová vlákna mají totiž za úkol přenášet impulzy ze svalů, šlach a kloubních pouzder do mozku, aby vypracoval správný pohybový program. Pokud vlákna nefungují, jak mají, mozek dostává málo informací a není schopen zajistit správnou rovnováhu ve stoji a při chůzi ani koordinaci končetin. Lidé snadno ztrácejí rovnováhu, zakopávají a padají. Kromě poruchy citlivosti nohou nebo rukou může pacient vnímat i svalovou slabost. Všimne si toho často tak, že mu hubnou nohy, konkrétně lýtka a bérce svaly a změní se i tvar nohy, u některých jsou typické vysoké nártý a kladívkové prsty.

■ V léčbě cévní mozkové příhody se říká „čas je mozek“. Platí to i pro neuropatii?

Jednoznačně. My zase říkáme „čas je axon“ (*axon je dlouhý výběžek nervové buňky, který slouží k přenosu vzruchu, tedy informace, pozn. red.*). Od počátku se proto snažíme vyvinout maximální úsilí, abychom objasnili příčinu neuropatie a podle toho navrhli léčbu. V opačném případě dochází k nevratným změnám nervového vlákna, což může znamenat trvalé následky a problémy, s nimiž se bude muset pacient i nadále potýkat. Důležitým pomocníkem v diagnostice nám je elektromyografie neboli EMG, díky níž jsme schopni zhodnotit míru postižení periferních nervů (*vyšetření zachycující elektrickou aktivitu svalů, pozn. red.*). Např. zjistíme, zda jsou poškozena pouze vlákna pro citlivost, nebo motoriku, nebo oboje. Hlavně se dozvíme, jest-



Obrázek ukazuje, co se v těle děje při neuropatii. Vlevo je zdravý nerv a šipka od nervové buňky podél výběžku zvaného axon naznačuje, kudy vede vzruch. Vpravo je nerv poškozený, který už není schopen vzruch přenášet.

li je narušen spíše obal periferních nervů, nebo vlastní vlákno čili axon. To je důležité k odhalení příčiny poruchy, např. postižení obalů nervu je časté u zánětů, zatímco porucha axonů je obvyklá u diabetiků nebo u onkologických pacientů po chemoterapii.

■ Pouze elektromyografie ale k objasnění příčiny pravděpodobně nestačí.

To určitě ne. K dispozici máme další testy, jejichž hlavním cílem je zjistit, zda pacient trpí poruchou, kterou jsme schopni léčebně ovlivnit, ať už jde o diabetes, poruchu funkce štítné žlázy, či onemocnění ledvin nebo jater. K tomu používáme různé diagnostické postupy, počínaje krevními testy, jež zahrnují například vyšetření glykemie a glykemické křivky (*hladina cukru v krvi, která vyjadřuje případné riziko vzniku diabetu, pozn. red.*), hladiny vitamínu B12 či hormonů štítné žlázy. V některých případech vyšetřujeme i mozkomíšni mok, případně testujeme protilátky proti perifernímu nervu, které bývají pozitivní u zánětlivých neuropatií. K dispozici máme také testy na odhalení například neuroboreliózy (*lymská borelióza přenášená klíštětem postihne nervový systém, pozn. red.*), herpetické infekce (*způsobují je herpetické viry, nejznámějším důsledkem takové infekce je pásový nebo genitofemorální opar, pozn. red.*), neurolues (*nervová forma syfilis vznikající v jejím třetím stadiu, pozn. red.*) nebo HIV infekce.

Foto: ČTK

■ A na základě výsledků těchto vyšetření navrhnete pacientovi léčbu?

Ano. Pokud najdeme příčinu, kterou můžeme označit za tu hlavní, pracujeme na jejím odstranění. Nedostatek vitamínu B12 nebo hypofunkce štítné žlázy (*tzn., když produkuje nedostatek hormonu, pozn. red.*) lze poměrně snadno vyřešit dodáním potřebného množství vitamínu nebo hormonu. Zajímavou skupinou jsou pro nás zánětlivé neuropatie způsobené nějakým infekčním onemocněním, jako je třeba zmíněná borelióza, kterou s poměrně dobrými výsled-

„Zajímavou skupinou jsou zánětlivé neuropatie.“

ky léčíme antibiotiky. Zvláštní skupinu pak představují autoimunitní zánětlivé neuropatie, které jsou spojené s tvorbou protilátek a aktivací lymfocytů v krvi. K jejich léčbě používáme speciální postupy, například u akutních případů plazmaferézu (*metoda, která odstraní z krve cirkulující protilátky, pozn. red.*) nebo podáváme nitrožilně imunoglobuliny (*krevní derivát, který tlumí tvorbu protilátek v krvi, pozn. red.*). Je

potřeba si ale nalít čistého vína a přiznat, že přibližně u 10 až 15 procent pacientů se příčinu nikdy nepodaří zjistit. Naštěstí máme možnost tyto nemocné léčit alespoň symptomaticky.

■ Tedy neléčíte příčinu, ale pouze její projevy.

Ano, a asi si umíte představit, že je to důležité zejména u léčby neuropatické bolesti, která by jinak u nemocného dříve či později vyústila do depresí, ovlivnila by kvalitu spánku, pracovní schopnost, ale i mezilidské vztahy. Naštěstí máme k dispozici poměrně účinné léky, například na bázi antikonvulziv (*používají se na léčbu epileptických záchvatů, pozn. red.*), které jsou schopny tlumit zvýšenou aktivitu poškozených nervových vláken. Efektivní jsou ale i léky fungující na principu antidepresiv, protože ovlivňují hladiny nervových hormonů v mozku, jako je serotonin a noradrenalin, které jsou angažované v systému vnímání bolesti. Jinými slovy tlumí přísun bolestivých impulzů do mozku. Samostatnou kapitolou jsou geneticky podmíněné neuropatie. Konkrétně mám na mysli nesmírně vzácnou transtretinovou amyloidovou neuropatii, která je velmi závažná až fatální, protože se velice rychle zhoršuje. Od prvních příznaků ke konci života stačí i pouhých deset let. Za tu dobu nemoc poškodí nejen periferní nervy, ale i ty autonomní natolik, že dojde k selhání organismu (*autonomní nebo také vegetativní nervový systém řídí funkce vnitřních orgánů, například činnost srdce nebo trávicího a urogenitálního ústrojí, pozn. red.*). I pro tyto případy už máme naštěstí zcela nově několik účinných preparátů, které dokážou významně oddálit závažná stadia nemoci.

■ Bývají vrozené neuropatie něčím typické?

První příznaky například můžeme rozpoznávat už v dětském věku, obvykle v prvních dvou dekadách života. Takové dítě působí v porovnání se svými vrstevníky nemotorně, nezřídka je kvůli tomu terčem šikany od spolužáků, ze strany učitelů sklízí nepochopení, je označováno za nešikovné a líné. Vyvíjejí se deformity nohou (*vyšší nártý a kladívkové prsty*) a svalové atrofie (*například hubená lýtka, pozn. red.*). Méně časté jsou poruchy citlivosti, které naopak bývají časté u získaných neuropatií. Tady je zásadní rodinná



▲ Neuropatii v poslední době „zpopularizoval“ prezident Miloš Zeman - hodně se o této nemoci začalo mluvit, když mu ji loni lékaři diagnostikovali. Ostatně proto špatně chodí a používá hůl. Na snímku z loňského října s šéfem Generální inspekce bezpečnostních sborů Radimem Dragounem.

„Nápadně častěji se vyskytuje periferní neuropatie v souvislosti s obezitou a nedostatkem fyzické aktivity,“ varuje MUDr. Mazanec.



anamnéza, proto se při podezření na dědičnou neuropatii snažíme vyšetřit i další rodinné příslušníky. Kromě dědičnosti ale musíme u mladších dospělých pomýšlet i na zánět nervů, případně na poruchu životosprávy.

■ Třeba když drží dietu?

Ano. Dnes je totiž populární řada diet, které mohou vést k vážnému nedostatku některých důležitých látek, například vitamínu B1, B12 a řady dalších, které jsou pro nervový systém nezbytné. Veganům proto doporučujeme, aby měli přísun vitamínů B a D zajištěný v potravinových doplncích. V nedávné době jsme v našem centru vyšetřili mladé lidi, u kterých bylo příčinou vzniku neuropatie užívání určitých rekreačních drog, konkrétně oxidu dusného, takzvaného rajského plynu. Ten se v medicíně používá ve směsi s kyslíkem jako anestetikum (v potravinářství se zase používá jako hnací plyn v bombičkách na přípravu šlehačky, pozn. red.). V klubech a na diskotékách je ale v po-

době party balonků distribuován jako takzvaný laughing gas, tedy jakýsi zábavný plyn, jehož inhalace vyvolává smích a euforii.

■ Následky ale k smíchu asi nejsou...

To opravdu ne. Ukázalo se, že opakované vdechování rajského plynu efektivně blokuje metabolismus vitamínu B12 v nervovém systému, který je důležitý pro nor-

„U 10 až 15 procent pacientů příčinu nezjistíme.“

mální funkci právě nervových buněk. Jeho nedostatek bývá proto velmi často spojený se vznikem periferních neuropatií. Na klinice jsme bohužel měli pacienta, u něhož inhalace tohoto plynu vedla k poměrně závažnému poškození nejen periferních nervů, ale i míšních struktur. Takové poškození se sice po doplnění vitamínu B12

a ukončení inhalací oxidu dusného zlepší, ale trvalé následky nelze vyloučit.

■ Jak časté je dědičné onemocnění periferních nervů?

Studiem geneticky podmíněných neuropatií se zabývají neurovědci a molekulární genetici po celém světě desítky let. Výsledkem je, že za uplynulých 30 let bylo odhaleno více než sto genů, jejichž mutace mohou vyvolat některou formu dědičné neuropatie. Naštěstí dědičné neuropatie spadají do kategorie vzácných onemocnění. Jejich průměrná prevalence (podíl počtu jedinců trpících danou nemocí v celé populaci, pozn. red.) se pohybuje přibližně v poměru 1 případ na 2 500 obyvatel. V České republice tak s dědičnou periferní neuropatií žije přibližně 5 000 lidí. Dnes už víme, že zdědit vlohu pro tuto nemoc můžeme velmi rozmanitými způsoby. Takzvaná autozomálně dominantní forma se předává z generace na generaci bez ohledu na pohlaví (například z babičky na otce, z otce na syna, pozn. red.), takže představuje 50procentní pravděpodobnost přenosu z postiženého rodiče na dítě. U recesivní formy je naopak riziko přenosu velmi nízké. Museli by se totiž setkat dva rodiče zdraví přenašeči, kteří o své genetické vložce nemají tušení. Těchto případů periferních neuropatií je v našich podmínkách relativně málo, ale v zemích severní Afriky nebo na Blízkém východě, kde nejsou příbuzenské sňatky zase tak výjimečné, frekvence těchto nemocí narůstá.

■ Do výzkumu dědičných neuropatií významným dílem přispěl i váš tým z Fakultní nemocnice Motol, a to objevem nového genu, jehož mutace vede k vrozené periferní motorické neuropatii. Jak jste na ni vlastně přišli?

Ten příběh vlastně ilustruje, jak je důležité naslouchat pacientům a komunikovat

Časným příznakem neuropatie bývají poruchy citlivosti. Pacient ale může trpět také bolestí, kterou popisuje jako velmi nepříjemný pocit píchání a pálení na chodidlech či v prstech, může vnímat bolestivé mravenčení či brnění, jako by mu chodidly projížděl elektrický proud. Potíže mají tendenci postupovat směrem vzhůru.



s nimi, aby se vytvořila vzájemná důvěra. Byli to totiž právě sami pacienti, kteří nám pomohli výzkum i zmíněný objev uskutečnit. Za to patří velký dík především paní Blance Klouzalové ze Závady na Hlučínsku, která v listopadu 2001 na setkání lidí s dědičnými neuropatiemi v Janských Lázních oslovila náš tým pod vedením neurogenetika prof. MUDr. Pavla Seemana. Vyprávěla nám, že v jejich vesnici Závada, jejíž název je už sám o sobě trošku podezřelý, se vyskytuje řada rodin, kde v několika generacích jsou lidé s neobvykle těžkým postižením hybnosti dolních i horních končetin, a řada je upoutána na mechanický vozík. Pozvali jsme ji společně s jejím podobně postiženým synem Jiřím, dcerou Katkou a neteří k nám na kliniku. Již z prvního neurologického vyšetření bylo zřejmé, že se u nich nejedná o běžnou formu neuropatie. Následovalo rozsáhlé vyšetření dalších pacientů v obci Závada, které naše podezření potvrdilo.

■ Jak se tato forma projevuje?

Postihuje pouze motorické nervy, nikoliv senzitivní. Přenáší se autozomálně dominantním způsobem, pro který je typický výskyt v několika generacích. U většiny pacientů obvykle nemoc začala ve druhé dekádě, tedy mezi 12. a 20. rokem života, a bohužel poměrně rychle progreduje (*postupuje, pozn. red.*). Dá se říct, že prakticky všichni nemocní starší čtyřiceti let byli schopni chůze pouze s oporou, měli výrazné problémy s mobilitou. Ve věku nad 50 let jsou už odkázáni na mechanický nebo elektrický vozík, a tedy i závislí na druhé osobě. S těmito údaji a rodokmenem jsme hledali ve světových časopisech a učebnicích, o které neuropatii by nejspíš mohlo jít. Rodinu s velmi podobnými příznaky a průběhem onemocnění popsali v roce 1992 kolegové z Belgie, konkrétně profesor Vincent Timmerman. O čtyři roky později s kolegy zjistil, že porouchaný gen leží na chromozomu 12. Oblast polohy genu ale už nebylo možné dále upřesnit. I po šesti letech usilovné práce tak zůstal hledaný gen neznámý. Další rodinu se stejnou nemocí, s jejíž pomocí by se mohlo podařit najít ten pravý gen, neměli.

■ Ovšem vy ano.

Ano, ale bylo potřeba u všech členů rodiny ze Závady a okolí, včetně zdravých, udělat odběry krve. Protože by bylo problematické dostat je všechny k nám do specializovaného centra, vzali jsme elektromyograf, zkumavky potřebné na odběry a rozjeli



Přední specialista na nervosvalová onemocnění MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., působí na Neurologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol.

jsme se s kolegy za nimi. Během dvoudenní návštěvy našeho týmu v Závadě v září 2002 jsme vyšetřili a odebrali vzorky DNA nejen postiženým, ale i zdravým členům rodin k porovnání DNA nálezů v genetické laboratoři. Paní Klouzalová navíc byla tak důsledná, že spolu se svým manželem připravila kompletní rodokmen o svých před-

„Dědičnou neuropatii má v ČR zhruba 5 000 lidí.“

cích až do poloviny 18. století. Mimo jiné se dozvěděla, že před více než sto padesáti lety dostal jeden její prapředek od svého kníže pána koně. Kvůli nemoci se totiž špatně pohyboval. Ten kůň se tak vlastně stal historicky první zdravotnickou pomůckou v rodině. Celkem jsme na Hlučínsku odebrali vzorky pro analýzu od 55 osob a napočítali jsme tam nejméně 33 postižených, z nichž někteří již nežijí.

■ A tyto vzorky pomohly neurogenetikům z Antverp najít gen, který nemoc způsobuje?

Přesně tak. Díky rodině ze Závady a její ochotě spolupracovat se totiž pátrání po neznámém genu výrazně zúžilo z 92 na 20 podezřelých genů. Kolegové z Belgie následně zjistili, že příčinou nemoci je porucha genu na 12. chromozomu, který je důležitý pro správnou funkci motorických nervových buněk. Jeho mutace způsobuje tvorbu sraženin uvnitř motorických neuronů, což vede k jejich předčasnému zániku. Nebyť toho, že se podařilo dát dohromady pacienty z různých zemí, a získat tak dostatečný počet vzorků DNA pro analýzy, gen by se zřejmě najít nepodařilo.

■ Může být tento objev zásadním poznatkem k nalezení účinné léčby vrozených neuropatií?

V tomto směru nejde o žádný průlomový objev. Podařilo se nám ale odhalit nový způsob neurodegenerace motorických nervů, pochopit roli těchto proteinů i důvod jejich zániku, a tedy vzniku onemocnění. Tím jsme nepochybně přispěli malým krokem do dlouhého pochodu směřujícího k nalezení efektivní genové terapie.



Silvie Králová