

Periferní neuropatie u dětí

MUDr. Josef Kraus, CSc., MUDr. Ivana Perníková, Marie Brožová

Klinika dětské neurologie, Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Motol, Praha

Většina periferních nervových poruch má postupný a pomalu progresivní průběh. Avšak akutní začátek může nastat při autoimunitním a infekčním zánětu, metabolických poruchách nebo při intoxikaci. Mnoho systémových onemocnění i látek a léčiv postihuje také periferní nervový systém. Periferní neuropatie se typicky vyvíjejí se symetrickým a převážně distálním postižením. Kombinace senzitivní a motorická léze je nejčastější, avšak v některých případech mohou převládat motorické nebo senzitivní abnormality a také se mohou objevit autonomní příznaky. Vyšetření poruchy periferního nervu zahrnuje pečlivou anamnézu, včetně anamnézy rodinné. Následuje neurologické, elektrofyziologické vyšetření a biochemické, serologické, imunologické, likvorologické či genetické testy; případně zobrazení. Nejčastější polyneuropatií v dětském věku je hereditární motorická a senzitivní neuropatie.

Klíčová slova: periferní neuropatie, diagnostika, elektromyografie, axonální a demyelinizační léze, získané neuropatie, hereditární neuropatie, neuropatie při dědičných chorobách.

Peripheral neuropathy in children

Most peripheral nerve disorders have a gradual and slow progressive course. But an acute onset may occur with autoimmune and infectious inflammation, metabolic disorders or intoxication. Many systemic diseases, as well as drugs, also affect the peripheral nervous system. Peripheral neuropathy typically develops with symmetrical and predominantly distal affections. The combination of sensory and motor lesions is the most common, but in some cases motor or sensory abnormalities can predominate, and autonomic symptoms may also occur. Examination of peripheral nerve disorder involves a careful history, including a family history. It is followed by neurological, electrophysiological and biochemical, serological, immunological, cerebrospinal fluid or genetic tests; or imaging. The most common polyneuropathy in childhood is hereditary motor and sensory neuropathy.

Key words: peripheral neuropathy, diagnostics, electromyography, axonal and demyelinating lesion, acquired neuropathies, hereditary neuropathy, neuropathies associated with hereditary disorders.

Úvod

Periferní neuropatie (PN) jsou lézí periferních nervů. Typicky se projevují slabostí a poruchami citit. Průběh mají akutní nebo chronický. Jsou primárně smíšené (motorické, senzitivní, autonomní); získané nebo hereditární. Mohou mít kořenovou distribuci. Patologickým nálezem je demyelinizační nebo axonální léze.

Periferní neuropatie (PN) se u dětí vyskytují izolovaně nebo se manifestují s dalšími neurologickými lézemi, obdobně jako u dospělých. Je však rozdíl v etiologii PN dospělých a dětí. Oproti dospělosti jsou v dětství vzácné: neuropatie toxické, neuropatie při diabetes mellitus,

při uremii, hepatopatii, hypotyreoidizmu, neoplazmatu, při amyloidóze nebo u dospělých po infekci či imunizaci se objevující neuralgická amyotrofie. Naproti tomu většina periferních neuropatií u dětí je dědičná. Tuto nejčetnější skupinu tvoří hereditární neuropatie a neuropatie při dědičných neurometabolických a degenerativních chorobách. Následují neuropatie s nejasnou příčinou a neuropatie získané, včetně zánětlivých a revmatických.

Zánětlivá etiologie se objevuje společně ve všech věkových skupinách. Některé neuropatie u dětí jsou spojené s progresivním onemocněním (centrálním i periferním, např. leukodystrofie).

Převážně centrální postižení mají míšní léze, metabolická i degenerativní onemocnění a malignity. Jiné neuropatie jsou překryty dramatičtější ataxií a dalšími příznaky (FRDA, ataxia – telangiectasia). U dalších je hlavním projevem epizodická bolest nohou a rukou (m. Fabry – angiokeratoma corporis diffusum). Známý je výskyt syndromu karpálního tunelu u mukopolysacharidózy II a IV nebo u těžké dystonie. Léze periferních nervů mohou také souviset se systémovými chorobami, léčivý či toxický.

Klinický obraz

Většina periferních neuropatií má jak motorickou, tak senzitivní složku a pozvolný, pomalu

progresivní průběh. Akutní průběh mohou mít autoimunní, toxické, metabolické a infekční neuropatie. Distribuce neuropatií je typicky bilaterální, symetrická a převážně distální. Nejdříve jsou postiženy dolní končetiny. U některých závažnost difúzní nervové léze přímo souvisí s délkou axonu; zprvu jsou postiženy delší axony. Což vede k výraznějšímu postižení u dolních končetin a k příznakům s typicky dřívější prezentací. Příčinou fokálních neuropatií bývá spíše trauma nebo zánět.

Nejběžnějším příznakem neurogenní poruchy hybnosti je svalová slabost. Může se projevit neobratností, obtížemi při běhu nebo zhoršením jemné motoriky (při psaní, při zapínání knoflíků, zipu, otevírání lahví nebo vázání tkaniček). Dalším typickým klinickým nálezem kromě svalové slabosti jsou snížené nebo nevýbavné šlachy-svalové reflexy. K dalším příznakům patří ataxie, instabilita či potíže s rovnováhou.

Hybné postižení se obvykle kombinuje s poruchami citu. Nicméně některé afekce mají pouze motorické nebo senzitivní abnormality. K senzitivním příznakům se řadí hypestézie, dysestezie až necitlivost, senzitivní ataxie nebo pozitivní příznaky (parestézie, algie nebo pálivé pocity).

Autonomní neuropatie se může vyskytnout izolovaně, ale i provázet rozsáhlejší polyneuropatii. K autonomním symptomům patří abnormální pocení, srdeční arytmie, systémová hypotenze nebo dysfunkce močového měchýře a střev. Při neuropatiích lze zjistit i postižení centrálního nervového systému a vzácně i svalů. Nejčastěji to je při dědičných neurodegenerativních chorobách.

Diagnostika

Základem diagnostiky periferních neuropatií je podrobná anamnéza (začátek, distribuce a rychlost progresu obtíží; familiární výskyt u dalších členů rodiny) a objektivní nález neurologického vyšetření. Mnohdy je přínosné vyšetření rodinných příslušníků.

Podle získaných údajů při podezření na neuropatii doplňujeme nervové kondukční studie se stimulací periferního nervu (NCS) a elektro-myografické vyšetření s koncentrickou jehlovou elektrodou (EMG). NCS se provádí na různých smíšených i senzitivních nervech horních a dolních končetin. U dětí senzitivní vedení periferním nervem vyšetřujeme na n. suralis, medianus, ulnaris, případně na n. radialis nebo n. plantaris

medialis. Vedení motorickými vlákny periferního nervu se běžně testuje na n. peroneus, tibialis, medianus, ulnaris, případně n. femoralis. Jehlovou elektromyografií lze snadno provést na přístupných svalech. Výběr svalu pro hodnocení neuropatie závisí na klinickém obraze. U některých je přínosné vyšetření distálních svalů, ale např. u plexopatií je užitečnější vyšetření svalů proximálních.

Elektrodiagnostické studie pomáhají určit, zda se jedná o neuronopatii, neuropatii, myopatii nebo o poruchu nervosvalového přenosu. EMG a NCS pomáhají také při rozlišení axonální nebo demyelinizační neuropatie.

Demyelinizace bývá difúzní i segmentální. Při metabolických a hereditárních neuropatiích je zpomalení rychlosti vedení většinou difúzní a uniformní. Elektrodiagnostické vlastnosti demyelinizačních poruch zahrnují zpomalení rychlosti vedení vlákna periferního nervu.

Multifokální segmentální demyelinizace vykazuje kondukční blok a temporální disperzi (kondukční blok s poklesem amplitudy odpovědi pod 50% [dříve s nižší amplitudou] při proximální stimulaci oproti distální stimulaci; časová disperze s rozptylem stimulační odpovědi při proximální stimulaci). Dále bývá značné prodloužení distálních latencí a latence F-odpovědi nebo její absence, bývá výbavný A-reflex; normální nebo téměř normální jehlová EMG (někdy s izolovanými vzory náboru).

Tab. 1. Hereditární neuropatie v širších kategoriích

Neuropatie izolovaným postižením nervu
■ Hereditární motorické a senzitivní neuropatie (HMSN, Charcot-Marie-Tooth)
■ Hereditární senzitivní a autonomní neuropatie (HSAN)
■ Hereditární senzitivní neuropatie (HSN)
■ Distální hereditární motorické neuropatie (dHMN)
■ Hereditární neuropatie brachiálního plexu (HBPN)
■ Hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám (HNPP, tomakulózní neuropatie)
Neuropatie s postižením mozku nebo míchy
■ Spinocerebelární atrofie (SCA)
■ Friedreichova ataxie (FA)
■ Hereditární spastická paraplegie (komplikované HSP, HMSN 5)
Neuropatie s postižením ne-nervových orgánů
■ Familiární amyloidóza (transthyretin, gelsolin, ApoA1)
■ Leukodystrofie
■ Peroxisomální choroby
■ Deficit lipoproteinu
■ Porfyrie
■ Defekty oprav DNA
■ Mitochondriální onemocnění
Různé
■ Giant axonal neuropathy
■ Neurofibromatóza typu 1
■ Neurofibromatóza typu 2
Jiné

Podle Klein CJ, et al. Muscle Nerve. 2013; 48: 604–622. doi:10.1002/mus.2377

Axonální neuropatii naproti tomu charakterizuje rarefakce EMG křivky a snížené amplitudy CMAP a sNAP (složeného svalového a senzitivního nervového potenciálu) s relativně normální NCS. Při chronické axonální neuropatii jehlová EMG navíc odhalí reinervace. Lze také stimulací detekovat zánik distálního pahýlu při Wallerově degeneraci.

Axonální neuropatie mají při svém začátku i průběhu spíše distální distribuci. Normální EMG nevylučuje periferní neuropatii tenkých vláken.

Pro diferenciální diagnostiku neuropatie je důležité určit, zda se jedná o senzitivní nebo motorickou či primárně demyelinizační nebo axonální lézi. K určení příčiny je zapotřebí další testování. Při podezření na zánět vyšetřuje virové a bakteriální panely. Dále odebíráme likvor k vyšetření. Případně indikujeme metabolická či enzymatická vyšetření nebo MR zobrazení či high-resolution ultrasound (HRU). Při suspekci na genetickou etiologii následuje molekulárně genetické vyšetření.

Dříve se často bioptoval n. suralis. Invazivní biopsii n. suralis lze nahradit např. neinvazivní in vivo laserovou korneální konfokální mikroskopií nebo měřením denzity Meisnerových tělísek.

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice je třeba také odlišit AR formu proximální spinální svalové atrofie (SMA). Dále je třeba především odlišit: distální SMA a hereditární neuropatie (s chronickou

denervací), monomelickou amyotrofii; záněty: polio (-like), enteroviry, mykoplasma, EBV, echo4, coxsackie, West-Nile (WNV); transversální myelitis; vaskulopatii: okluze m. spinalis anterior (trauma, zánět, embolie), cévní anomálie, trauma (tabulka 1).

V diferenciální diagnostice dále odlišujeme centrální hypotonický syndrom, abnormity měkkých tkání (při equinu, chůzi po špičkách), traumatickou etiologii (porodní paréza brachiálního plexu) a úžínové syndromy (syndrom karpálního tunelu při mukopolysacharidóze II).

Stanoveným rizikovým faktorem pro neonatální parézu brachiálního plexu (NBPP) je dystokie ramen, dále se uvádí i hmotnost a obvod hlavy. Klinicky se rozlišuje paréza horního typu (C5, C6 a příležitostně C7 [střední typ] – Duchenneův-Erbův), paréza dolního typu (C8, Th1 – Dejerine-Klumpkeové) a paréza kompletní. Horní paréza v důsledku poranění C5 a C6 se projevuje addukcí a vnitřní rotací v rameni a extenzí předloktí, zatímco ruka a zápěstí mají zachovanou hybnost. Při podílu C7 je flexe zápěstí a prstů. Kompletní parézu někdy doprovází Hornerův syndrom.

Hereditární neuropatie

Hereditární periferní neuropatie se klasifikují podle klinických charakteristik, způsobu dědičnosti, elektrofyziologických nálezů, metabolických defektů a v poslední době i podle specifických mutací či genetických lokusů. Primární hereditární neuropatie postihují převážně periferní nervy a způsobují příznaky jejich léze. Další hereditární neuropatie se projevují symptomy periferního i centrálního nervového systému a v některých případech i příznaky jiných orgánů; u takových pacientů mohou další projevy onemocnění periferní neuropatii i zastínit.

Recentní komplexní klasifikace je založená na příznacích a na základní molekulárně genetické příčině. Pevnější většina případů CMT je spojena s mutacemi jednoho ze čtyř genů: PMP22, MPZ, GJB1 a MFN2.

Primární hereditární neuropatie se dělí na motoricko-senzitivní (HMSN, CMT), motorické (HMN) a senzitivně autonomní neuropatie (HSAN). Další primární dědičné neuropatie zahrnují hlavně hereditární neuropatii s tendencí k tlakovým parézám (HNPP), kongenitální hypomyelinizaci (CHM), dědičnou brachiální plexopatii a axonální neuropatii s obrovskými vlákny

(GAN). Nejčastější typy CMT mají autosomálně dominantní typ dědičnosti. Spektra fenotypů spojených se specifickými genetickými mutacemi jsou značně široká. Je velká míra genetické heterogenity a klinického překrývání mezi hlavními kategoriemi dědičných neuropatií.

Choroba Charcot-Marie-Tooth (CMT, hereditární motorická a senzitivní neuropatie) je spektrum chorob způsobených specifickými mutacemi genů, které jsou exprimovány v myelinu anebo v axonech. Nejčastější podtypy jsou demyelinizační CMT1 a axonální CMT2.

Jejich společnými rysy jsou motorické a senzitivní příznaky s distální, převážně peroneální, slabostí a deformací nohou (pes cavus, kladívkové prsty) a poruchou čítí. Existují také X-vázané dominantní a recesivní formy CMT zahrnující různé lokusy.

Hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám (HNPP, tomakulózní neuropatie) je epizodická demyelinizující neuropatie. Obvykle se objevují recidivující izolované nervové parézy v místech s častou kompresí nebo traumatem. U většiny se symptomy objevují ve druhé dekádě, ale mohou se vyskytnout u mladších dětí.

Kongenitální hypomyelinizace (CHM) se projevuje brzy po porodu výraznou svalovou hypotonií. Rychlosti vedení periferním nervem jsou extrémně pomalé (1,8 m/s). Jsou potíže s příjmem stravy. Jedná se o geneticky heterogenní onemocnění. Většina případů má mutaci genů PMP22 nebo MPZ. Jiné mutace byly popsány v genu EGR2 a v genu souvisejícím s myotubulinem (MTMR2). Genetický přenos je ve většině případů autosomálně dominantní, ale vzácné i autosomálně recesivní.

Získané neuropatie u dětí

Autoinflamace – zánětlivé neuropatie zahrnují syndrom Guillain-Barré (GBS) a chronickou zánětlivou demyelinizující polyneuropatii (CIDP). GBS je heterogenní syndrom s akutní polyneuropatií, nejčastěji monofázickou. Patří do něj demyelinizační AIDP, Miller-Fisherův syndrom a polyneuritis cranialis. Akutní axonální formu GBS tvoří motorický axonální AMAN a motoricko-senzitivní AMSAN. U dětí s GBS jsou nejčastější: poměrně rychle progredující slabost i parestezie začínající akčně na DK a pak na rukou. Příznaky se dále šíří proximálně až na pletence a vzestupně na trup, šíjí i mozkové nervy. Poruchy čítí nebývají v popředí. Časté jsou boles-

ti různého charakteru (svalů, páteře, neuropatická bolest). Objevují se také autonomní příznaky (arytmie, kolísání TK, pocení, vazomotorické poruchy). Rozvoj příznaků trvá 2–4 týdny a potom následuje stabilní období v trvání asi 2–4 týdnů. Léčba spočívá v podávání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) a v plazmaferéze. Teprve potom dochází k regresi postižení, a to zejména paréz. Diagnózu potvrdí elektrofyziologická studie se známkami kondukčního bloku, vyšetření mozkomíšního moku; MRI s kontrastem prokáže syčení nervových kořenů. Dlouhodobá prognóza je u většiny pacientů vynikající. K vzácným variantám GBS u dětí řadíme faryngo-cervico-brachiální variantu, akutní oftalmoparézu, akutní senzitivní neuropatii, akutní pandysautonomii a paraparézu.

Chronická zánětlivá demyelinizující polyneuropatie (CIDP) je vzácné onemocnění. Počáteční

Tab. 2. Polyneuropatie vyvolané léčivý a toxiny

Léčiva
■ Amiodaron +++
■ Aurothioglukóza ++
■ Bortezomib +++
■ Colchicin +++
■ Dapson +++
■ Dideoxynukleosidy (didanosine, stavudine) +++
■ Disulfiram +++
■ Ethambutol +
■ Fluoroquinolony (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) ++
■ Isoniazid +++
■ Leflunomid ++
■ Metronidazol +++
■ Nitrofurantoin +++
■ Nitrous oxide +
■ Fenytoin +++
■ Platinové deriváty (cisplatin, oxaliplatin) +++
■ Pyridoxin +++
■ Statiny +
■ Suramin +
■ Taxany (docetaxel, paclitaxel) +++
■ Thalidomid +++
■ Tumour necrosis faktor – inhibitory (infliximab) ++
■ Vincristin +++
■ Úroveň důkazů: +++ silný, ++ střední, + slabý
Toxiny spojené s PN
■ Acrylamide
■ Ayl chloride
■ Arsen
■ Sirouhlík
■ Etylén oxid
■ Karwinskia humboldtiana (buckthorn; řešetlák)
■ Olovo
■ Metalická rtuť
■ Metyl bromid
■ n-hexan
■ Organofosfáty
■ Polychlorované bifenylly
■ Styren
■ Thalium
■ Trichloroetylén

Tab. 3. Metabolická a degenerativní onemocnění spojená s periferní polyneuropatií

Leukodystrofie:
■ m. Krabbe – globoidní leukodystrofie
■ metachromatická leukodystrofie
■ m. Alexander
■ m. Pelizaeus-Merzbacher
■ syndrom Cockayne
Poruchy metabolismu lipidů:
■ m. Fabry – ceramid trihexosid
■ m. Nieman-Pick – sfingomyelin
■ m. Gaucher – glukosyl ceramid
■ m. Farber – lipogranulomatos
■ GM1 gangliosidosis
■ GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs)
■ ceroid-lipofuscinosis
■ cerebrotendinos xanthomatos
Peroxisomální choroby:
■ Zellwegerův syndrom
■ neonatální adrenoleukodystofie
■ infantilní m. Refsum
■ adrenoleukodystofie (adrenomyeloneuropatie)
■ m. Refsum (kys. fytanová)
Mitopatie (viz tabulka 5)
Jiné metabolické a degenerativní nemoci:
■ porfyrie
■ hereditární tyrosinémie
■ deficit dehydratázy kys. delta-aminolevulinové
■ abetalipoproteinémie (Basen-Kornzweig)
■ analfalipoproteinémie (m. Tangier)
■ sialidóza typu I
■ mukolipidóza I (sialidóza II)
■ m. Canavan
■ sy CDG (carbohydrat-deficient glycoprotein)
■ m. Leigh
■ ataxia-teleangiectaxia
■ Rettův syndrom
■ sy Sjogren-Marinesco
■ infantilní neuroaxonální dystrofie (PLA2G6 gen, štěpení fosfolipidů)
■ syndrom Behr (OPA1 gen, tvar a struktura mitochondrií)
■ m. Chediak-Higashi (LYST gen – leukocyty)
■ syndrom Lowe (OCRL gen, modifikace fosfolipidů membrán)

diagnóza CIDP je klinická. Nicméně důležitá je dokumentace demyelinizace periferního nervu. Hlavními pilíři léčby jsou IVIG, plazmaferéza a glukokortikoidy. Dlouhodobá prognóza CIDP je příznivá, avšak u menšího počtu pacientů i přes léčbu postižení přetrvává.

Záněty – periferní neuropatie se pojí s řadou infekcí. S výjimkou Lymeské borreliózy (LB) jsou vzácné; dalšími patogeny jsou herpes virus, EB virus (Epstein-Barr), mycoplasma pneumoniae, chlamydie, erlichie, parotitis, varicella, babesie, toxokaróza, difterie, West Nile virus; Ramsay Huntův syndrom typu 2 s reaktivací viru herpes zoster v ganglion geniculare (herpes zoster oticus) s periferní parézou lícního nervu nebo méně běžný Ramsay Huntův syndrom typu 3 s indukovanou neuropatií hluboké palmarní větve n. ulnaris.

Vaskulitida může postihnout jakýkoli orgán nebo tkáň, včetně periferních nervů. Když vaskulitida postihuje vasa nervorum, častým následkem je kritická ischemie periferních nervů a potenciálně těžké klinické následky.

Vaskulitická neuropatie je obvykle součástí primární nebo sekundární systémové vaskulitidy, která může postihovat kůži, plíce, ledviny a další orgány. Vzácně vaskulitická periferní neuropatie probíhá samostatně (nesystémová vaskulitická neuropatie nebo izolovaná vaskulitida periferního nervového systému) (Alexander, 1992; Anaya, Ogawa et al., 1995; Bademosi et al., 1996). Při systémové vaskulitidě bývá diagnóza snazší, zatímco izolovaná neuropatie vyžaduje pečlivé klinické, neurofyzilogické, laboratorní a histopatologické vyšetření. Typický je klinický syndrom mononeuropatie multiplex nebo asymetrické neuropatie, ale také distální symetrická neuropatie bývá častá. Avšak i samostatně probíhající periferní neuropatie může vést k těžkým funkčním poruchám, z nichž se někteří pacienti nedokážou plně uzdravit. Regenerace periferních nervů může vyžadovat měsíce nebo roky. Proto cílem terapie je co nejrychleji léčit zánět vasa nervorum, aby se zabránilo nebo minimalizovalo poškození nervů. Standardní léčbu představují steroidy, azathioprin, metotrexát a cyklofosfamid. V poslední době prokázaly účinnost rituximab a intravenózní imunoglobuliny.

LB je multisystémové zánětlivé onemocnění. Šíří se kousnutím infikovaných klíšťat Ixodes. Dospělí s LB mohou mít bolestivou radikulitidu nebo postižení kmene. U dětí je velmi častá periferní paréza lícního nervu s maximem výskytu od května do října, zejména při teplém létě a podzimu. Na rozdíl od dospělých se meningo-radikulitida a periferní neuropatie objevují u dětí zřídka. Chronická periferní neuropatie, která se vyskytuje u dospělých, nebyla u dětí zaznamenána. Při vhodné léčbě je u dětí prognóza dobrá.

Při záškrtu, obvykle s těžkou faryngální infekcí, exotoxin produkovaný Corynebacterium diphtheriae způsobuje motoricko-senzorickou demyelinizující polyneuropatii. Neurologické komplikace se objevují u 15 % pacientů hospitalizovaných s difterií (Logina et al., 1999).

Neurologické příznaky se obvykle vyvíjejí ve dvou fázích. Nejprve přichází bulbární příznaky s mediánem 10 dnů po nástupu faryngitidy (v rozmezí 2–50); po přibližně 30 dnech se zlepši

a následně se u části pacientů zhorší. Je areflexie i neschopnost chůze. Včasná léčba antitoxinem znamená dobrou prognózu, avšak u některých jsou obtíže chronické.

Revmatické choroby – Periferní neuropatii můžeme zjistit u mnoha revmatických onemocnění. Henocho-Schönleinova purpura (IgA vaskulitida) – je systémová vaskulitida s prominentní kožní komponentou. U dětí s touto vaskulitidou je periferní neuropatie vzácná. Patogeneze není známa, uvádí se imunitní onemocnění, mechanická komprese nebo metabolická porucha.

Zánětlivá intestinální onemocnění – ulcerózní kolitidy a Crohnova choroba. Mají odlišnou patologii i kliniku. Periferní neuropatie se může objevit u dospívajících s dlouhodobým průběhem Crohnovy choroby. Ale je i vzácnou primární manifestací této choroby.

Sjögrenův syndrom je chronická autoimunitní charakterizovaná snížením sekrece slz a slin (tzv. "sicca komplex"). Neurologické abnormality jsou při něm časté (25–60 %). Incidence PN u dětí není známa (Alexander, 1992; Anaya et al., 1995). Může se vyskytovat v různých formách PN (kranální, symetrická distální senzorická, distální senzoricko-motorická nebo čistě senzorická).

Insuficience orgánů – PN se může objevit v souvislosti s orgánovou insuficiencí. Příkladem je renální a hepatální insuficience nebo kritické stavy vyžadující intenzivní péči.

Renální selhání – periferní polyneuropatie se obecně rozvíjí pouze v pokročilém stadiu selhání ledvin a s indikací k zahájení dialýzy. Avšak i dialyzovaní pacienti mají určité riziko, přestože je neurální dysfunkce často jen subklinická a lze ji detekovat pouze pomocí elektrofyziologické studie.

Uremická PN je distální, symetrická, smíšená senzo-motorická neuropatie. Stejně jako u jiných neuropatií jsou symptomy výraznější v dolních končetinách. Senzitivní příznaky spíše předcházejí motorickým projevům. Nejcitlivější metodou detekce této neuropatie jsou elektrofyziologické studie. Uremická neuropatie je u mladších jedinců vzácná.

Transplantace jater – neurologické komplikace, včetně PN, se běžně vyskytují po transplantaci jater a převážně ovlivňují centrální nervový systém. Některé se připisují imunosupresivní terapii.

Také po transplantaci kostní dřeně se může objevit zánětlivá neuropatie. Bývá spojena

s reakcí štěpu proti hostiteli a po ústupu reakce se zlepšuje.

Polyneuropatie kritického stavu (CIP) je jednou z komplikací u nemocných na jednotkách intenzivní péče (JIP) a anesteziologicko-resuscitačních odděleních (ARO) při víceorgánovém selhání, sepsi a děletrvajícím mechanické ventilaci. Vyskytuje se převážně u dospělých, mohou však být postiženy i děti. CIP má končetinovou slabost s distální prevalencí; porucha čítí bývá jen malá, myotatické reflexy jsou sniženy nebo vyhaslé a kraniální nervy nebývají postiženy. EMG prokáže difúzní axonální lézi, mnohdy i denervační projevy spolu s normálními akčními potenciály, příležitostně i myogenní lézi. Oproti myopatii kriticky nemocných se zdůrazňuje nepřítomný SNAP. Tuto neuropatii je třeba uvážit u hypotonických dětí, které nelze odpojit od ventilátoru. Hybné funkce se obnovují pomalu, několik měsíců.

PN s myopatií se může objevit po prodloužené neuromuskulární blokádě nedepolarizujícími neuromuskulárními blokátory (vekuronium, atracurium a pancuronium). Výrazná svalová slabost je bez poruchy čítí. Také tento stav odkládá odpojení od ventilátoru. Návrat síly trvá několik měsíců.

Ostatní poruchy – endokrinní choroby (např. diabetes mellitus, hypotyreóza), choroby gastrointestinálního traktu (např. celiakie) a deficiency enzymů (např. porfyrie) mohou vyvolat periferní neuropatie. Periferní neuropatii spojenou s malignitou způsobuje základní onemocnění nebo jeho léčba.

Diabetes mellitus – diabetická polyneuropatie (DPN) je častou komplikací diabetu. Je to zpočátku symetrická senzitivní neuropatie postihující dolní končetiny distálně. Hybné postižení s mírnou svalovou slabostí má stejný rozvoj, ale až v pozdější fázi a v závažnějších případech. U adolescentů s diabetem je také častá autonomní polyneuropatie (DAN) (Verrotti et al., 1995). DPN může být již v době stanovení diagnózy; abnormality se snížením rychlosti vedení periferním nervem se zjišťují u 25 až 30 % dětí (Lehovský et al., 1979; Solders et al., 1997). Abnormality prahových hodnot pro teplo a chlad na zápěstí a nohou a prahu pro vibrace na palci a mediálním kotníku jsou u 28 % (Donaghue et al., 1996). Většina pacientů s diagnózou diabetu má abnormality, i když většina z nich je subklinická. Elektrofyziologické studie u dětí a adolescentů s diabetem trvajícím déle

než tři roky prokazují abnormality u 50 až 57 %; v námi vyšetřeném souboru s trváním diabetu 5–11,5 roku se jednalo pouze o abnormality těžké stupně (Hyllienmark et al., 1995; Lehovský et al., 1979). Podrobnosti DPN uvádí článek Hajaše v tomto čísle časopisu.

Hypotyreóza – může mít za následek abnormality periferního i centrálního nervového systému. Studie adolescentů a dospělých prokázala abnormality periferního nervového systému u 52 %. Jednalo se o fokální kompresivní neuropatie, axonální neuropatie a myopatie. Abnormality CNS se vyskytly častěji, u 78 %.

Celiakie – se projevuje malabsorpcí a abnormalitou sliznice tenkého střeva. Bezlepková dieta vede k morfologickému zlepšení. V souvislosti s celiakií se popisují rozmanité neurologické projevy, včetně cerebelární a senzitivní ataxie, progresivní myoklonické ataxie, periferní neuropatie, myopatie a záchvatů. Uvádí se zejména u dospělých. Naproti tomu u dětí s celiakií jsou klinicky zřejmé neurologické poruchy méně časté. Prevalence PN je pravděpodobně nízká. Popisují se případy reverzibilní neuropatie související s celiakií (Kaplan et al., 1988; Zelnik et al., 2004; Ruggieri et al., 2008).

Porfyrie – je skupinou metabolických onemocnění, u nichž se projevuje, převážně genetická ale i získaná, porucha funkce enzymů řídících syntézu hemu v červených krvinkách. PN je společným rysem jaterních porfyrií: akutní intermitentní porfyrie, a vyskytuje se také při hereditární koproporfyrii a porphyria variegata. Svalová slabost často začíná na dolních končetinách proximálně, ale může postihnout paže nebo akra končetin. Je areflexie. Neuropatie může postihnout také mozkové nervy, pak bývá bulbární paralýza a fatální porucha dechu. U některých je senzorická neuropatie. Autonomní dysfunkce může vést ke kolikovitým bolestem břicha, diarhoe či obstrukci a k dysfunkci močového měchýře.

Malignita a periferní neuropatie – neobvyklou paraneoplastickou komplikací lymfomu u dospělých je periferní neuropatie. Byla pozorována také u dětí (Rowland et al., 1963; Kurczynski et al., 1980). Neuropatie bývá akutní či chronická a senzorická nebo senzomotorická. Senzitivní příznaky zahrnují parestézie, dysestézie, bolest nebo ataxii (McCloud et al., 1984). Akutní motorická neuropatie se může podobat Guillain-Barré syndromu s distální vzestupnou

slabostí. Chronická neuropatie se typicky projevuje jako distální slabost s areflexií a relapsy. Předpokládá se, že neuropatie je imunitně zprostředkovaná, což vede k axonální degeneraci. Nicméně může také nastat maligní infiltrace periferních nervů. Segmentová demyelinizace je pozorovaná při formě s relapsy. PN může také vzniknout působením chemoterapie (tabulka 2). A tak neuropatie při maligním onemocnění je způsobena jak léčbou, tak i základním onemocněním.

Periferní neuropatie při onkologických chorobách – postižení periferního nervového systému dosahuje 1,7–16 %, přičemž až 20 % neuropatií má nejasnou etiologii. K mechanismům jejich vzniku patří: a) infiltrace nebo komprese; b) paraneoplastický proces; c) neurotoxicita; d) jiné změny v souvislosti – metabolické, nutriční (kachexie) – zánětlivé (virové infekce – HSV, EBV). Tíže neurotoxicke neuropatie narůstá postupně v průběhu terapie. Progrese trvá několik měsíců po ukončení chemoterapie. Stupeň neuropatie ovlivňuje intenzita a trvání CHT.

CIPN (chemoterapií indukované neuropatie) – lze rozdělit podle typu neuropatie: a) senzitivní – např. při léčbě thalidomidem, platinou, taxany, bortezomibem; b) senzomotorické – např. suramin, vincristin, examethylmelamin; c) autonomní: docetaxel, vincristin; d) mozkové nervy: vincristin; e) akutní neuropatie: oxaliplatin.

Neuropatie objevující se při/po radioterapii – (RINP – radioterapií indukovaná periferní neuropatie) souvisí s celkovou dávkou a na frakci. Riziko jejího vzniku navyšuje zejména konkomitantní chemoterapie a věk pacienta. RINP rozdělujeme na a) časné léze se zpožděním cca 30–90 dní; b) pozdní léze s latencí 1–10 let.

Terapie CIPN a RINP spočívá v: a) prevenci; b) regeneraci funkcí; c) symptomatické terapii: léčiva, ne-léková léčba.

Vitaminy – nedostatek i nadbytek vitamínů může vést k periferní neuropatii. Řešením je substituce nebo zamezení přebytku vitamínu.

Nedostatek vitamínu B₁ (thiaminu) – následkem nedostatku thiaminu je beriberi. Suchá beriberi způsobuje atrofii a obrnu poškozením periferních nervů.

Nedostatek vitamínu B₂ (riboflavin) – společný nedostatek thiaminu a riboflavinu může způsobit senzitivní a senzo-motorickou neuropatii.

Nedostatek vitamínu B₆ (pyridoxin) – potraviny nedostatek pyridoxinu je vzácný.

Tab. 4. Syndrom KT v dětství – diferenciální diagnóza

Střádavé choroby: mukopolysacharidóza a mukolipidóza
Strukturální: lokální: kostní, šlachy, svaly, hypertrofie ligament
Generalizované: dysplazie, melorheostosis
Tlakové: hemangiom, hamartom, trauma, absces
Systémové choroby: diseminovaná angiomatóza, lipidní proteinóza, scleroderma
Lokální léze: zátěž (dystonie, DMO) trauma, popáleniny
Familiární AD

Tab. 5. Další mitopatie s periferní neuropatií

NARP: Neuropatie; Ataxie; Retinitis Pigmentosa
MNGIE: Myopatie & ext. oftalmoplegie; Neuropatie; Gastro-Intestinal; Encefalopatie
MERRF: Myoklonická Epilepsie; Ragged Red Fibres
SANDO: Senzorická Ataktická Neuropatie, Dysautonomie; Oftalmoplegie (HSN)
DIDMOAD: Diabetes Insipidus; Diabetes Mellitus, Optická Atrofie; Deafness

U adolescentů může způsobit PN. Pyridoxal-fosfát dependentní epilepsie (neonatální epileptická encefalopatie) podmíněná mutacemi v PNPO genu reaguje na léčbu pyridoxalfosfátem (Bademosi et Osuntokun 1981; Wilson, 1998). Léčivo Isoniazid vyžaduje suplementaci pyridoxinem, aby se zabránilo vzniku neuropatie.

Toxicita vitamínu B₆ (pyridoxin) – dlouhodobé nadměrné dávky pyridoxinu mohou způsobit PN.

Nedostatek vitamínu B₁₂ (kobalamin) – symptomy neuropatie spojené s nedostatkem vitamínu B₁₂ zahrnují areflexii a ztrátu vibračního a polohového citu.

Léčiva – PN patří mezi nežádoucí účinky mnohých léků. Antibiotika spojená s PN jsou penicilin, sulfonamid, chloramfenikol, metronidazol a izoniazid. Symptomy zahrnují parestézie, svalovou slabost anebo senzitivní poruchy.

Chemoterapeutika – PN je významnou komplikací chemoterapie: vinkristinem, cisplatinou, cytarabinem, bortezomibem, thalidomidem a paklitaxelem (viz výše Periferní neuropatie při onkologických chorobách) (Gilchrist, 2012; Purser et al., 2014). V některých případech může tato toxicita omezit jejich aplikaci. Nicméně retrospektivní data naznačují, že u většiny dětí má PN vyvolaná chemoterapií (CINP) příznivou prognózu. Klinické zlepšení nastává během udržovací fáze nebo po ukončení terapie (Gilchrist, 2012).

Fenytoin – PN spojená s užíváním fenytoinu je známa. Zjišťuje se u 2/3 dětí s epilepsií a s dlouhodobou léčbou fenytoinem (Mochizuki et al., 1981). Nejčastějšími abnormalitami je zpomalení rychlosti vedení n. ulnaris, n. tibialis

a n. suralis. Celková dávka a doba trvání léčby fenytoinem koreluje se snížením rychlosti vedení n. tibialis.

Thalidomid – může také způsobit irreverzibilní toxickou periferní neuropatii (Eriksson et al., 2001). U dětí se její riziko zvyšuje s kumulací dávky a trváním terapie (Fleming et al., 2005). Proto jsou u těchto dětí indikována pravidelná klinická a elektrofyziologická vyšetření.

Toxické neuropatie – PN způsobují těžké kovy a průmyslové látky (tabulka 2). Primárně působí na axon a druhotně na myelin. Obvykle se jedná o chronickou expozici. Diagnózu potvrdí průkaz toxinu.

Arzén – PN se typicky rozvíjí po jednom až třech týdnech. Charakterizuje ji distální senzomotorická neuropatie. Parestézie a poruchy citu jsou na prstech a šíří se proximálně. Časné se objevují i autonomní příznaky (pocení, tachykardie a hypotenze).

Olovo – otrava může nastat po akutní nebo chronické expozici. Charakteristické je vývojové opoždění až ztráta vývoje při encefalopatii. Neuropatie se vyskytuje jen zřídka a senzitivní příznaky jsou minimální. U dětí nastává oslabení v hleznu s padavou nohou, na rozdíl od dospělých s parézou n. radialis. Periferní neuropatii způsobuje axonální degenerace velkých myelinovaných vláken.

Rtuť – toxicky působí organická i anorganická rtuť; postižené jsou CNS a ledviny. Akutní intoxikace vyvolá motorickou periferní neuropatii se svalovou slabostí a ischemií, mohou být distální parestézie. Reziduální deficity mohou přetrvávat mnoho let po expozici.

N-hexan – je neurotoxin, který způsobuje změny obřích axonů. Obsahují jej rozpouštědla, lepidla, nástríkové barvy, nátěrové hmoty a silikony. U adolescentů může jít o průmyslovou expozici nebo návykové inhalace. Periferní neuropatie se projevuje distální slabostí a svalovou atrofií, zejména na rukou a nohou. Senzitivní příznaky jsou minimální a spočívají v poruše citlivosti. Zotavení po ukončení expozice je pomalé a i neúplné.

Organofosfáty jsou součástí insekticidů. Expozice insekticidy však způsobuje příznaky v méně než 10 % případů a zřídka vede k periferní neuropatii. Akutní intoxikace je důsledkem inhibice acetylcholinesterázy. Zvláštní syndrom známý jako opožděná polyneuropatie vyvolaná organofosfátem (OPIDP) se může objevit po

průmyslové expozici nebo kontaminaci potravin, nápojů nebo kuchyňského oleje. Přibližně tři týdny po expozici se objeví crampi a pocit pálení v nohou a rukou. Obvyklá je distální svalová slabost, padavá noha, spasticita, hyperreflexie a ataxie. Neexistuje žádná léčba.

Thalium – se používá v rodenticidech a insekticidech. Bolestivá, rychle progredující a obvykle vzestupná periferní neuropatie obvykle začíná dva až pět dní po akutní expozici a v druhém nebo třetím týdnu dominuje klinickému obrazu. Je distální svalová slabost postihující především dolní končetiny. Jsou parestézie, bolesti dolních končetin a necitlivost prstů a prstců. Nastává axonální degenerace a demyelinizace. Mezi jiné neurologické abnormality patří třes, ataxie, záchvaty a kóma. Atrofie optického nervu může mít za následek vizuální změny. Léčba spočívá na podání berlínské modři. Váže thallium a zabraňuje reabsorpci. Mortalita otravy je až 40 %.

Neuropatie při dědičných chorobách

Dalšími vzácnými dědičnými chorobami, které způsobují převážně demyelinizační polyneuropatie, jsou metabolická onemocnění s manifestací v dětství a adolescenci. Jsou to například některé leukodystrofie i adrenoleukodystrofie a mitochondriální poruchy (tabulka 3). Lysosomální střádavé choroby – Lysosomy jsou buněčné orgány. Mají funkci terminální degradace produktů. Střádavá onemocnění jsou skupinou přibližně 36 heterogenních poruch. Charakterizuje je akumulace nestrávených makromolekul v lysosomech. Příčinou je nedostatek specifického lysosomálního enzymu nebo proteinu. Mnoho z nich se pojí s neurodegenerativním fenotypem a periferní neuropatií. Patří sem Fabryho, Krabbeho choroba, metachromatické leukodystrofie a nemoc Niemann-Pick.

Fabryho choroba – je X-vázaná recesivní glykolipidová choroba a bolestivou neuropatií. Krabbeho globoidní leukodystrofie s nedostatkem galaktocerebrosidázy (GALC) i metachromatické leukodystrofie (MLD) s deficitem arylsulfatázy mají významnou demyelinizační neuropatii. Niemann-Pickova choroba – (NPD, sfingomyelinóza) je skupinou s autosomálně recesivní dědičností, se splenomegalií a variabilními neurologickými deficity.

Syndrom Marinesco-Sjögren (MSS)/myoglobinurie a CCFDN syndrom – mají v klinickém obzoru také demyelinizační neuropatii. Při MSS to je v kombinaci s cerebelárním syndromem a myopatií. Při CCFDN je faciální dysmorfismus a hypomyelinizační neuropatie. Při MSS s demyelinizační neuropatií se během akutních infekcí mohou projevit rekurentní epizody akutní parainfekční slabosti s myoglobinurií a hyperCKemií.

Kongenitální svalová dystrofie s deficitem merosinu – má spolu s dysmyelinizací bílé hmoty mozkových hemisfér i demyelinizační senzomotorickou periferní neuropatii. Ve většině případů se jedná pouze o elektrofyziologickou abnormitu, periferní neuropatie nebývá klinicky vyjádřena.

Snížené hodnoty rychlosti vedení se nalézají také při neuronální ceroid-lipofuscinóze (Battenově nemoci), při reflexní neurovaskulární dystrofii, kausalgii (KRBS II); algodystrofií; syndromu rameno-ruka; či Sudeckově atrofii.

Při Friedreichově ataxii (FRDA) – kondukční studie odhalí časnou těžkou periferní senzitivní axonální neuronopatii se sníženou amplitudou až absencí sNAP. Bývá i zpomalená senzitivní rychlost vedení. Obdobně i u některých spinocerebelárních ataxií (SCA), s cerebelární a kmenovou dysfunkcí nebo degenerací, se popisují periferní neuropatie. Při SCA4 bývá prominentní axonální neuropatie. Naproti tomu při SCA1, SCA2, SCA3 a SCA6 se uvádí mírná periferní neuropatie se sníženými myotatickými reflexy a snížením vibračního citu.

Syndrom KT – v dětství lze nalézt u různých chorob (tabulka 4). Je velmi častou komplikací při mukopolysacharidóze nebo mukolipidóze, poměrně často vyžadující chirurgické řešení.

Mitochondriální choroby – vady struktury nebo funkce mitochondrií, především oxidační fosforylace, mitochondriální biogeneze a dalších metabolických přeměn, jsou spojeny se širokým spektrem klinických fenotypů. Některé z nich mají prominentní neuropatii (další neuropatie s PN uvádí tabulka 5).

Leighův syndrom – subakutní nekrotizující encefalomyelopatie je dědičná neurodegenerace kojeneckého nebo dětského věku s laktátovou acidózou a nekrózami v bazálních gangliích, thalamu, kmeni a míše. Častým nálezem je periferní neuropatie s demyelinizací, ale i axonopatií.

Leberova hereditární optická neuropatie – (LHON) je maternálně dědičná s hlavními bodovými mis-sense mutacemi v nukleotidech 3460, 11778 a 14484 mitochondriální mtDNA pro podjednotky komplexů I, III a IV. LHON obvykle způsobuje ztrátu zraku převážně u mužů. K dalším nálezům, které mohou u dětí nastat, patří periferní neuropatie v souvislosti s mutací 11778.

Infantilní neuroaxonální dystrofie (INAD, Seitelbergerova choroba) – je autosomálně recesivní neurodegenerace; jedná se o jeden z podtypů akumulace železa v mozku (NBIA). Většina má mutaci genu PLA2G6 (PLAN). Jsou postižené periferní nervy, centrální nervový a autonomní systém. Periferní neuropatie se vyznačuje distální poruchou citu a svalovou atrofií. Je hypotonie a retardace vývoje, jsou nízké myotatické reflexy. Elektromyografie vykazuje známky chronické denervace.

Refsumova choroba (HMSN IV) – je porucha peroxizomální funkce. Peroxizomy jsou orgány, které katalyzují četné funkce buněčného metabolismu. Klasická forma (heredopathia atactica polyneuritiformis) má retinitis pigmentosa, periferní polyneuropatii, cerebelární ataxii a hyperproteinurachii. Dalšími příznaky mohou být senzorineurální hluchota, ichtyóza, anosmie a poruchy srdečního přenosu. Kondukční studie vykazují zpomalení rychlosti vedení.

Poruchy reparačních mechanismů DNA – poruchy oprav DNA charakterizuje neschopnost opravit určitý druh poškození DNA. Tím vykazují zvýšenou tendenci k rozvoji malignit. Mají autosomálně recesivní dědičnost. U dvou z těchto poruch, u xeroderma pigmentosum a Cockayneova syndromu, se objevuje periferní neuropatie.

Xeroderma pigmentosum – (XP) je multigenní autosomálně recesivní onemocnění

s mutacemi v osmi genech. Přibližně 25 % pacientů s XP má neurologické abnormality s různou závažností. Periferní neuropatii se sníženými nebo nevýbavnými myotatickými reflexy je způsobena degenerací senzitivních neuronů ve spinálních gangliích a v menší míře degenerací motoneuronů v buňkách předních rohů provázenou mírnou demyelinizací.

Cockayneův syndrom – je vzácné multisystémové onemocnění charakterizované progresivní neurodegenerací, trpaslivitím, retinitis pigmentosa, „ptačím“ obličejem a fotosenzitivitou.

Popisují se u něj různé polyneuropatie. Avšak nejčastější forma je senzomotorická demyelinizující.

Hereditární tyrozinémie – důsledkem nedostatku specifických enzymů v katabolické cestě tyrozinu jsou čtyři autosomálně recesivní choroby (dědičná tyrozinémie (HT) typy 1, 2 a 3 a alkaptonurie). U dětí s tyrozinémií se od prvního roku věku objevují krize připomínající krize neuropatických porfyrií. Celkem 20 dětí (42 %) mělo akutní epizody periferní neuropatie se silnou bolestí s extenční hypertonií (u 75 %), vomitem nebo paralytickým ileem (69 %), se svalovou slabostí (29 %) a s auto-mutilacemi (8 %) (Mitchell et al., 1990). Stav osmi dětí vyžadoval umělou plicní ventilaci. Mezi krizemi se u většiny přeživších navrátila normální funkce. Mortalita byla 14/20. Elektrofyziologické studie prokázaly axonální degeneraci a sekundární demyelinizaci.

Terapie

Možnosti terapie periferních neuropatií závisí na situaci. Pokud je etiologie známa: terapie základního onemocnění může prospět neuropatii. Při známé i neznámé etiologii: funkci nervů lze zlepšit léčbou zaměřenou na zlepšení metabolismu nervu. Pokud není možné léčit neuropatii: lze ještě pomoci symptomatickou terapií. Dětem lze dále pomoci: správným použitím ortéz a případnými korekčními operacemi; prevencí těžkých kontraktur, deformit i skoliózy pozorovaných u neléčených.

LITERATURA

- Alexander E. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. New insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 637.
- Anaya JM, Ogawa N, Talal N. Sjögren's syndrome in childhood. *J Rheumatol* 1995; 22: 1152.
- Bademosi O, Osuntokun BO. Diseases of peripheral nerves as seen in the Nigerian African. *Afr J Med Med Sci* 1981; 10: 33.
- Donaghy KC, Fung AT, Fairchild JM, Howard NJ, Silink

- M. Prospective assessment of autonomic and peripheral nerve function in adolescents with diabetes. *Diabet Med* 1996; 13: 65.
- Eriksson T, Björkman S, Höglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 365.
- Fleming FJ, Vytöpil M, Chaitow J, Jones HR Jr, Darras BT, Ryan MM. Thalidomide neuropathy in childhood. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 172.

- Gilchrist L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: 9.
- Hyllienmark L, Brismar T, Ludvigsson J. Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 685.
- Kaplan JG, Pack D, Horoupian D, DeSouza T, Brin M, Schaumburg H. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. *Neurology* 1988; 38: 642.

10. Kurczynski TW, Choudhury AA, Horwitz SJ, Roessmann U, Gross S. Remote effect of malignancy on the nervous system in children. *Dev Med Child Neurol* 1980; 22: 205.
11. Lehovský M, Kopecký A, Kraus J, Vavřinec J, Imramovská M. Postižení periferního motorického neuronu u dětských diabetiků. Elektromyografická studie. *Cas Lek Cesk*. 1979; 118(31): 968–71.
12. Logina I, Donaghy M. Diphtheritic polyneuropathy: a clinical study and comparison with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 433.
13. McCloud JG, Walsh JC. Peripheral neuropathy associated with lymphomas and other reticuloses. In: *Peripheral Neuropathy*, 2nd, Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1984; 2: 2192.
14. Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, Michaud J, Grenier A, Ogier H, Gauthier M, Lacroix J, Vanasse M, Larbrisseau A. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med*. 1990; 322(7): 432–437.
15. Mochizuki Y, Suyehiro Y, Tanizawa A, Ohkubo H, Motomura T. Peripheral neuropathy in children on long-term phenytoin therapy. *Brain Dev* 1981; 3: 375.
16. Omdal R, Loseth S, Torbergsen T, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus – a longitudinal study. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 386.
17. Parikh S, Swaiman KF, Kim Y. Neurologic characteristics of childhood lupus erythematosus. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 198.
18. Purser MJ, Johnston DL, McMillan HJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among paediatric oncology patients. *Can J Neurol Sci* 2014; 41: 442.
19. Rowland LP, Schneck SA. Neuromuscular disorders associated wjt malignant neoplastic disease. *J Chronic Dis* 1963; 16: 777.
20. Ruggieri M, Incorpora G, Polizzi A, Parano E, Spina M, Pavone P. Low prevalence of neurologic and psychiatric manifestations in children with gluten sensitivity. *J Pediatr* 2008; 152: 244.
21. Snodgrass SR. Vitamin neurotoxicity. *Mol Neurobiol* 1992; 6: 41.
22. Solders G, Thalme B, Aguirre-Aquino M, Brandt L, Berg U, Persson A. Nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic children. A 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1997; 86: 361.
23. Verrotti A, Chiarelli F, Blasetti A, Morgese G. Autonomic neuropathy in diabetic children. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 545.
24. Wilson JA. Vitamin deficiency and excess. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th, Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher K (Eds), McGraw-Hill, New York 1998: 481.
25. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113: 1672.