

Neuropatická bolest u pacienta s autoimunitní polyneuropatií

MUDr. Nela Kopecká, doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a Pardubické krajské nemocnice, Pardubice

Neuropatická bolest představuje u pacientů se systémovým onemocněním závažný problém a vede k výraznému omezení v životě pacientů. V kazuistice prezentujeme případ pacienta s idiopatickou plicní fibrózou s rozvojem autoimunitní neuropatie a neuropatické bolesti včetně alodynie v návaznosti na herpetickou infekci plic. Ke zmírnění výrazných neuropatických bolestí pacient užívá vysoké dávky gabapentinu s velmi dobrou tolerancí, bez nežádoucích účinků.

Klíčová slova: neuropatická bolest, farmakologická léčba, autoimunitní neuropatie, alodynie, hyperalgezie.

Neuropathic pain in a patient with autoimmune polyneuropathy (case report)

Neuropathic pain is a serious problem in patients with systemic disease and leads to significant limitation of the functional status. The case presented here describes patient with idiopathic pulmonary fibrosis with the development of autoimmune neuropathy and neuropathic pain with allodynia following herpes infection of the lungs. Patient uses high doses of gabapentin in order to achieve relief of neuropathic pain with very good tolerance and without side effects.

Key words: neuropathic pain, pharmacological treatment, autoimmune neuropathy, allodynia, hyperalgesia.

Úvod

Neuropatická bolest je klinický syndrom a může být definována jako bolest způsobená lézí nebo nemocí postihující somatosenzorický systém. Existuje mnoho příčin neuropatické bolesti (trauma, infekce, toxické vlivy, metabolické příčiny a jiné) (Treede et al., 2008). Neuropatická bolest provází také řadu systémových onemocnění. Neuropatická bolest bývá chronická s postupnou progresí a vede k závažné invaliditě a působí psychické problémy.

V kazuistickém sdělení prezentujeme případ pacienta s idiopatickou fibrózou plic na biologické léčbě pirfenidonem, u kterého se po herpetické infekci plic objevila neuropatie s výraznými neuropatickými bolestmi včetně alodynie. Uvádíme možné příčiny rozvoje neuropatie a neuropatické bolesti, možnosti jejího léčebného ovlivnění a postup při vyšetření pacienta s neuropatickou bolestí.

Kazuistika

Pacient (67 let) s idiopatickou fibrózou plic diagnostikovanou v r. 2013 (biologická léčba pirfenidonem od dubna 2016) byl hospitalizován na JIP interního oddělení spádové nemocnice s herpetickou infekcí plic v květnu 2016. Dále pacient léčen s dyslipidemií, ischemickou chorobou srdeční, fibrilací síní na antikoagulační terapii apixabanem a benigní hyperplazií prostaty. Během osmi týdnů u pacienta došlo postupně k téměř symetrickému rozvoji parestezií, pálivých až mrazivých bolestí akrálně na dolních končetinách (DKK) a vzniku slabosti akrálně (nebyl schopen se postavit na paty i špičky) s převahou postižení vlevo. Postupně se přidaly i parestzie a pálivé bolesti na akru horních končetin (HKK) více vlevo vystřelující až k loktům, nejvíce na malíkové straně.

V neurologickém nálezů v červenci 2016 byla přítomna téměř symetrická taktilní hyperes-

tezie 4.–5. prstu a hypothenaru, dále od kotníků distálně. Stisk svalů předloktí i lýtek byl výrazně bolestivý. Na HKK byly oslabeny dukce a flexe prstů a neobratná špetka pro všechny prsty více vlevo, naznačena atrofie interosseálních svalů. Slabost akrálně byla doprovázena výraznými pálivými bolestmi v lýtkách a přecitlivělostí chodidel, což vedlo k významnému omezení chůze (ušel do 20 m se dvěma francouzskými holemi). Bolesti pacient hodnotil na škále NRS (číselná hodnotící škála bolesti od 0 do 10 bodů) na 8 bodů. Ke slabosti DKK se postupně přidala i porucha jemné motoriky na HKK (pacient nebyl schopen používat přístroj, manipulovat s malými předměty, byl však schopen se učesat a zapnout zipy a větší knoflíky; 6 bodů dle INCAT škály (škála hodnotící omezení schopnosti provádět některé běžné denní aktivity včetně chůze)). Ke zmírnění neuropatické bolesti byl nasazen pregabalín v dávce 75 mg 2x denně.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Nela Kopecká, nelakopecka@seznam.cz
Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a Pardubické krajské nemocnice,
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(4): 298–301
Článek přijat redakcí: 16. 12. 2017
Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2018

Tab 1. První elektromyografické vyšetření pacienta v červenci 2016

| 07/2016 | CMAP (mV) | DML (ms) | MCV (m/s) | F-vlny (ms) | SNAP (µV) | SCV (m/s) |
|-------------|-----------|----------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| n. ulnaris | NR | NR | NR | NR | 0,74 | 31,5 |
| n. medianus | 6,1 | 5,05 | 54,8 | 30,4 | 8,8 | 48,5 |
| n. peroneus | 1,0 | 4,65 | 37,6 | 55,5 | - | - |
| n. suralis | - | - | - | - | 0,96 | 29,2 |

CMAP – sumační svalový akční potenciál; DML – distální motorická latence; MCV – rychlost motorického vedení; SNAP – senzitivní nervový akční potenciál; SCV – rychlost senzitivního vedení; NR – bez odpovědi
 Pozn.: rychlosti motorického vedení hodnoceny mimo úžinová místa (n. ulnaris na předloktí, n. peroneus na bérce)

První provedené elektromyografické vyšetření v červenci 2016 prokazuje multifokální polyneuropatii (primárně axonálního typu) (tabulka). V EMG nálezů nacházíme známky asymetrické axonální léze s převahou postižení na LDK. Diagnózu axonální polyneuropatie podporují velmi nízké hodnoty amplitud CMAP (pod 1 mV), nebyla přítomna časová disperze CMAP, kondukční bloky nebyly zachyceny a EMG vykazovalo známky axonální léze s přítomností fibrilací a pozitivních ostrých vln, bez reinervačních změn MUP (potenciály motorických jednotek). V senzitivním neurogramu je u pacienta nejvýraznější nález na n. ulnaris, který koreluje s klinickým nálezem (nejvýraznější porucha citlivosti na ulnární straně HKK). Laboratorní odběry prokazují hraniční hodnotu kreatinkinázy, antigangliosidové protilátky byly negativní. Byla provedena lumbální punkce bez průkazu proteinocytologické disociace. V terapii v červenci 2016 byly podány infuze s metylprednisolem i.v. v celkové dávce 5 g a následně převeden na perorální léčbu prednisolem a imunosupresiva (Imuran 2x 50 mg).

Po léčbě kortikoidy došlo ke zlepšení chůze (ušel i 50 m se dvěma francouzskými holemi), flexe prstů na HKK je nyní jen mírně oslabena. Senzitivní příznaky se částečně zmírnily (NRS 6) a lokalizovaly více aktrálně, na HKK do inervační oblasti n. ulnaris. Nadále ale přetrvávaly obtěžující neuropatické bolesti a hyperalgie včetně alodynie (dynamické i statické) na 4. až 5. prstu HKK a od kotníků distálně. Pacient chodil velmi krátce a obtížně pro pocity oteklých a horkých nohou. K ovlivnění neuropatických bolestí přijat i k hospitalizaci v srpnu 2016. Za této hospitalizace byl pregabalin vysazen pro intoleranci (závratě), nasazen gabapentin ve stoupajících dávkách až 2 000 mg denně. Dále nasazen postupně karbamazepin do dávky 2x 400 mg současně s běžnými analgetiky i slabými opiáty (tramadol 100 mg 2x denně) po dobu navyšování dávky léků proti neuropatické bolesti.

Na kontrolním vyšetření za deset týdnů po hospitalizaci pacient udával další zmírnění

bolestí a hyperalgie i včetně alodynie, došlo i ke zmenšení slabosti (částečně odvine chodidla při chůzi po patách, na špičky se nadále nepostaví) v korelaci se zlepšením senzitivních i motorických parametrů na EMG. Karbamazepin i opiáty byly poté postupně vysazeny vzhledem k dosažení cílového dávkování léků proti neuropatické bolesti. Kontrolní EMG vyšetření v prosinci 2016 vykazuje známky axonální léze s přítomností fibrilací a pozitivních ostrých vln, amplitudy CMAP byly stabilní, již přítomny reinervační změny MUP.

Během roku 2017 nadále docházelo k postupnému zlepšování chůze, ujde i 2 km se dvěma francouzskými holemi. Trvá porucha jemné motoriky na HKK (nedotáhne špetku pro 3. až 5. prst vpravo a 4.–5. prst vlevo, oslabena flexe 4.–5. prstu bil.) s hypotrofií mm. interossei a hypotenenaru. Zlepšena diskriminační citlivost, která byla v roce 2016 vyšetřitelná až na proximálním článku 2. prstu (1,5 cm). Nyní je diskriminační citlivost 2 mm na 2. prstu a 4–5 mm na 5. prstu. Klinický i elektrofyziologický nález byl na podzim 2017 stabilní, v EMG vyšetření již bez nálezů fibrilací a pozitivních ostrých vln, byly přítomny reinervační změny MUP.

Současné neuropatické bolesti pacienta obtěžují a omezují v životě. Pacient bolesti lokalizuje na HKK do 4.–5. prstu a hypotenenaru bil., na DKK na přední plochu stehna vlevo a od kotníků distálně.

Pacient musí spát v ponožkách a nyní již trvale i v rukavicích, které nosí přes den i v létě. Gabapentin pacient užívá ve vysokých dávkách, při kontrole na podzim 2017 navýšen až na 2 400 mg denně a přidána antidepresiva SNRI (venlafaxin) s výrazným efektem na pálivé bolesti, hyperalgie i alodynie (NRS 4).

Diskuze

V dostupných databázích jsme nenašli asociaci idiopatické plicní fibrózy a polyneuropatie.

Zánětlivé procesy, stejně jako další změny v prostředí periferního nervového zakončení

přispívají k periferní senzibilizaci (tj. snížení aktivních prahových hodnoty a zvýšení excitability membrány) (Haanpaa et al., 2009). Může dojít k periferní senzibilizaci intaktních nociceptorů bez jakéhokoliv poškození nervu; avšak v kombinaci s patologickým onemocněním souvisejícím s poruchou receptorové exprese, tím může být usnadněna a udržována ektopická aktivace (Baron et al., 2010).

U našeho pacienta virový zánět plic nejspíše působil jako vyvolávající podnět a vedl k aktivaci imunitního systému a k následnému rozvoji polyneuropatie s výraznými neuropatickými bolestmi (tuto etiologii postižení pouze předpokládáme).

Vzhledem k návaznosti potíží na virový zánět, klinickému obrazu multifokálního postižení (na HKK výraznější postižení oblasti n. ulnaris, levostranná převaha postižení na HKK i DKK), by se mohlo jednat o autoimunitní typ polyneuropatie typický pro systémová onemocnění. Diagnózu podporuje i příznivá reakce na podávání kortikoidů (zlepšení senzitivity i motoriky HKK a DKK).

Vyšetření pacienta s neuropatickou bolestí zahrnuje důkladnou anamnézu, zejména farmakologickou anamnézu, trvání a charakter bolesti (intenzita, průběh v čase, typy senzací), doprovázející příznaky, vztah k jiným faktorům a odpověď na léčbu. V detekci neuropatické bolesti se používají screeningové dotazníky DN4 a PainDetect. Jediným dotazníkem pro diagnostiku neuropatické bolesti, který má validovanou českou verzi, je NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) (Šrotová et al., 2015). Bolest je také možno hodnotit na škále NRS od 0 do 10 bodů. Redukce bolesti o 30 % se již pokládá za pozitivní efekt léčby neuropatické bolesti (Rowbotham, 2001).

Druhou částí je fyzikální vyšetření zaměřené zvláště na posouzení somatosenzorického systému (citlivost na bolestivý podnět, chladový a tepelný podnět a vibrační cití) a stranové srovnání. Cílem je identifikovat mimo negativní příznaky (ztráta funkce) i pozitivní příznaky (hyperalgie a alodynie).

Nemocného obtěžující příznaky u různých typů neuropatické bolesti jsou alodynie (bolest vyvolaná stimul, který bolest nevyvolává) a hyperalgie (zvýšené vnímání bolesti způsobené stimul, který bolesti vyvolává). Klinické posouzení těchto dvou příznaků zahrnuje vyšetření trigger points (oblastí ve kterých je bo-

lest vyvolána), určení těchto oblastí a intenzity vyvolané bolesti.

K léčbě neuropatické bolesti nejčastěji používáme léky ze skupiny antikonvulziv, antidepresiv, opioidní analgetika, lokální medikaci (lidokain, kapsaicin), antagonisty NMDA receptorů (Jongen et al., 2004; Bednařík et al., 2012).

U pacienta jsme v léčbě neuropatické bolesti preferovali gabapentin, opiáty, karbamazepin a SNRI antidepresiva. V případě intolerance či nedostatečné účinnosti je možno zaměnit pregabalin s gabapentinem (modulátory $\alpha 2\delta$ podjednotky napěťově závislých kalciových kanálů). Vhodné jsou také kombinace léků, zejména pregabalinu nebo gabapentinu s opioidními analgetiky a venlafaxinu v kombinaci s gabapentinem (Bednařík et al., 2012). Tyto kombinace vedou k větší úlevě od bolesti při použití nižších dávek léků proti neuropatické bolesti ve srovnání s použitím jednoho léku samostatně.

V literatuře se udává, že ke zmírnění dynamické mechanické alodynie, chladové alodynie a bodové hyperalgie u různých forem periferní i centrální neuropatické bolesti jsou účinná tricyklická antidepresiva, SNRI, gabapentin, opioidy, kannabinoidy, lamotrigin, mexiletin (lokální anestetikum, antiarytmikum, strukturálně

podobné lidokainu, ale aktivní i při užití perorálně), lidokain gel a botulotoxin typu A (Jensen et Finnerup, 2014; Attal et al., 2016).

Další možností v léčbě neuropatické bolesti je i zařazení fyzikální terapie a rehabilitačních metod, dále psychoterapie, protože emoční komponenta neuropatické bolesti je výraznější než se předpokládá a nemůže být řízena pouze farmakoterapií samotnou (Akyuz et Kenis, 2014).

V souboru 53 pacientů (Bennett et al., 2008), u kterých byla patologicky potvrzena diagnóza vaskulitidy, byla zjištěna bolestivá neuropatie u 87 % pacientů. Nejčastějším projevem byla asymetrická axonální senzitivně-motorická polyneuropatie a mononeuritis multiplex (45 % a 20 % pacientů). Nejčastěji postižený nerv na DKK byl peroneální (86 % pacientů), na HKK nejčastěji postižený nerv byl ulnární (63 % pacientů).

V prospektivní studii (Wolf et al., 2013) u pacientů se systémovou vaskulidou byla u 22 z 89 pacientů zjištěna periferní neuropatie v důsledku systémového onemocnění. Častěji byla zjištěna u těchto pacientů asymetrická (59 %), vždy axonální polyneuropatie se známkami axonální léze v EMG vyšetření. Neuropatická bolest byla zjištěna u 59 % pacientů. Pacienti bolest lokali-

zovali do inervační oblasti postižených nervů. Po podání imunosupresivní léčby se u většiny pacientů (85 %) rychle snížila neuropatická bolest, zatímco předchozí symptomatická léčba bolesti byla méně účinná.

Neuropatie u pacientů se systémovou vaskulitidou je spojena s nižší kvalitou života (Walsh et al., 2011).

Nejčastěji postižené nervy ve výše uvedených souborech jsou totožné s nálezy u našeho pacienta včetně asymetrie postižení a výrazné neuropatické bolesti, která se zlepšila po podání imunosupresivní léčby.

Závěr

Asymetrická polyneuropatie, která se rozvinula v návaznosti na herpetickou infekci plic s možnou autoimunitní komponentou, vedla u pacienta k rozvoji výrazných neuropatických bolestí. V léčbě neuropatické bolesti bychom se neměli obávat vysokých dávek gabapentinu. Pacient užívá gabapentin na horní hranici maximální dávky (2 400 mg), léčbu velmi dobře toleruje bez nežádoucích účinků a díky kombinované terapii s venlafaxinem a protizánětlivou léčbou kortikoidy je neuropatická bolest výrazně omezena.

LITERATURA

1. Akyuz G, Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93: 253–259
2. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, Raicher I, Üçeyler N, Sommer C, Bouhassira D. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(6): 555–565
3. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–819
4. Bednařík J, Amber Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol* 2012; 75/108(1): 93–101

5. Bennett DL, Groves M, Blake J, Holton JL, King RH, Orrell RW, Ginsberg L, Reilly MM. The use of nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitis: a 5 year retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(12): 1376–1381
6. Haanpää ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, Jensen TS, Kauppila T, Rice AS, Smith BH, Treede RD, Baron R. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009; 122: 13–21
7. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014; 13: 924–35
8. Jongen JL, Hans G, Benzon HT, Huygen F, Hartrick CT. Neuropathic pain and pharmacological treatment. *Pain Pract* 2014; 14(3): 283–95
9. Rowbotham MC. What is a "clinically meaningful" reduction in pain? *Pain* 2001; 94(2): 131–2.

10. Šrotová I, Vlčková E, Straková J, Kincová S, Ryba L, Dušek L, Adamová B, Bednařík J. Validace české verze Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz). *Cesk Slov Neurol* 2015; 78/111(1): 45–56
11. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–5
12. Walsh M, Mukhtyar C, Mahr A, Herlyn K, Luqmani R, Merkem PA, Jayne DR. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 1055–1061
13. Wolf J, Schmitt V, Palm F, Grau AJ, Bergner R. Peripheral neuropathy as initial manifestation of primary systemic vasculitides. *J Neurol* 2013; 260: 1061–1070