

**„Polineuropatia motoryczna oraz sensoryczna w szpiczaku mnogim - powikłania po leczeniu talidomidem i bortezomibem. Rola badań neurofizjologicznych - doświadczenia własne”**

***Marta Banach  
Pracownia EMG  
Zakład Neurofizjologii Klinicznej  
IPiN -Warszawa***

# NEUROPATIA POLEKOWA USZKODZENIA JATROGENNE

Objawy niepożądane po zażyciu leków są najczęstszą przyczyną neurotoksyczności obwodowego układu nerwowego.

Częstość ich występowania szacuje się na około

10%

# NEUROPATIE POLEKOWE

- Rodzaj neuropatii polekowej i nasilenie jej objawów zależy zazwyczaj:
  - od dawki leku,
  - czasu trwania terapii,
  - chorób towarzyszących (np. neuropatie wrodzone, porfiria)
  - indywidualnych różnic w metabolizmie.

# NEUROPATIE POLEKOWE

Znajomość mechanizmu działania określonych leków okazała się przydatna do analizy patogenezy polineuropatii.

- Większość neurotoksyn uszkadza:
- dystalną część aksonu
- inne działają na perikarion
- a jeszcze inne na komórki Schwanna lub mielinę.

# NEUROPATIE POLEKOWE

W zależności od miejsca uszkodzenia neuropatie  
polekowe

dzielimy na:

1. aksonopatie
2. mielinopatie
3. neuronopatie

Większość substancji neurotoksycznych powoduje  
uszkodzenie o

charakterze aksonopatii,

a rzadziej – o charakterze pierwotnego procesu  
demielinizacyjnego.

Jeżeli neurotoksyna zostanie w porę usunięta, może  
objawy mogą

całkowicie się cofnąć.

# NEUROPATIE POLEKOWE

1. Większość substancji neurotoksycznych, wpływając na transport aksoplazmy, powoduje dystalne zwyrodnienie aksonalne z zaoszczędzeniem ciała komórki.

Wyniki badań histopatologicznych osób narażonych na zatrucia przemysłowe i leki oraz wyniki badań eksperymentalnych na zwierzętach potwierdziły zwyrodnienie aksonu o charakterze tzw. obumierania wstecznego (dying back).

2. W przypadku procesu demielinizacyjnego należy rozważyć, czy uszkodzenie ma charakter pierwotnego uszkodzenia komórek Schwanna, czy też wtórnej demielinizacji.

# Charakterystyka kliniczna

- *obraz kliniczny aksonopatii:*
- symetryczna, dystalna polineuropatia czuciowo-ruchowa o charakterze stopniowo postępującym, z typowymi „skarpetkowo-rękawiczkowymi” zaburzeniami czucia
- w późniejszym okresie może dojść do niewielkiego niedowładu i zaniku mięśni dalszych kończyn z osłabieniem lub brakiem odruchów głębokich.
- Proces zdrowienia przebiega wolno.

# Charakterystyka kliniczna

## *Obraz kliniczny mielinopatii:*

- objawy są zazwyczaj symetryczne z przewagą zajęcia mięśni dalszych.
- u części chorych wyraźnie dominuje osłabienie proksymalne i/lub asymetria objawów.
- Osłabienie siły mięśni jest zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane i stosunkowo rzadko ulega uogólnieniu.
- W obrazie klinicznym przeważają niedowłady nad zaburzeniami czucia, często występuje uogólnione osłabienie lub brak odruchów głębokich oraz ataksja.
- W każdym przypadku należy wykluczyć nabyte polineuropatie demielinizacyjne.



# Charakterystyka kliniczna

- *W przypadku neuronopatii stwierdzamy:*  
uogólniony wzór osłabienia siły mięśni z brakiem odruchów głębokich i ataksją.
- Czuciowa neuronopatia z uszkodzeniem grubych włókien mielinowych oraz neuronów czuciowych, pojawiająca się po narażenia na cisplatynę, metronidazol, podofilotoksynę, pirydoksynę, Taxantex oraz talidomid charakteryzuje się osłabieniem odruchów głębokich, osłabieniem czucia głębokiego, objawami pseudoatetozy i ataksją chodu.

# Charakterystyka elektrofizjologiczna

- Badanie elektrofizjologiczne pozwala:
  - potwierdzić polineuropatię z określeniem kolejności i selektywności zajęcia poszczególnych nerwów oraz określić symetrię występujących zmian.
  - pomaga również ocenić rozległość uszkodzenia, określić jego typ oraz dynamikę procesu chorobowego.

# Charakterystyka elektrofizjologiczna

- Uszkodzenie aksonalne charakteryzuje się:
  - obniżeniem amplitudy odpowiedzi czuciowej i ruchowej przy prawidłowej lub miernie zwolnionej szybkości przewodzenia,
  - zazwyczaj z objawami ostrego odnerwienia i/lub cechami reinerwacji w mięśniach odsiebnych.

# Charakterystyka elektrofizjologiczna

- Zwolnienie szybkości przewodzenia znacznego stopnia we włóknach ruchowych i czuciowych nerwów obwodowych wraz z wydłużeniem latencji końcowej oraz latencji fali F wskazuje na proces demielinizacyjny.
- Obraz elektrofizjologiczny polineuropatii toksycznych może być bardzo zróżnicowany.
- Poniżej przedstawiono różne typy neuropatii toksycznej w zależności od rodzaju neurotoksyny oraz charakteru zmian w nerwach obwodowych.

<b>Neurotoksyna</b>	<b>Charakter zmian w nerwie</b>
<b>amiodaron, perheksylina, suramina, tacrolimus, L-tryptofan</b>	<b>demielinizacja lub zmiany aksonalno-demielinizacyjne</b>
<b>amiodaron, dapsona</b>	<b>neuropatia, głównie ruchowa</b>
<b>cisplatyna, metronidazol, pirydoksyna, taksony, talidomid</b>	<b>neuronopatia czuciowa</b>
<b>uszkodzenie nerwu podczas znieczulenia miejscowego oraz po podaniu antybiotyku, fenolu w okolicę nerwu</b>	<b>mononeuropatia</b>
<b>klofibrat, sole złota, oksaliplatyna, penicylamina</b>	<b>miokimia/neuromiotonia</b>

amiodaron, Gangliosides, sole złota, nitrofurantoina, suramina, winkrystyna	neuropatia o szybkim przebiegu, naśladująca zespół Guillaina i Barrégo.
heroina, interleukina	pleksopatia splotu barkowego:
amiodaron, chlorochina, etanol, penicylamina, L-tryptofan, winkrystyna	neuropatia + miopatia
akrylamid, amitryptylina, arsenik, tlenek węgla, kolchicyna, etambutol, alkohol etylowy, Ethylene oxide, rtęć, złoto, hydralazyna, izoniazyd, lit, metronidazol, nitrofurantoina, N2O, paklitaksel, perheksylina, fenytoina, tal, winkrystyna	neuropatia czuciowo-ruchowa, bez zwolnienia szybkości przewodzenia

**cisplatyna, alkohol etylowy,  
metronidazol, pirydoksyna,  
talidomid, tal, Vacor**

**neuropatia czuciowa**

**cymetydyna, Dapson,  
disulfiram, doksorubicyna,  
nitrofurantoina, stry  
organofosforanów (OP, OPIDN),  
winkrystyna**

**neuropatia ruchowa lub  
przewaga zajęcia włókien  
ruchowych nad czuciowymi,  
bez zwolnienia  
szybkości przewodzenia**

**arszenik (po ostrym zatruciu),  
amiodaron, Carbon disulfide,  
arabinozyd cytozyny (ara-C),  
metylo-n-butyloketon, n-  
Hexane, Saksytoksyna (bloker  
kanałów sodowych), suramina,  
Swine flu vaccine**

**neuropatia ruchowa lub  
przewaga zajęcia włókien  
ruchowych nad czuciowymi z  
współistniejącym zwolnieniem  
szybkości przewodzenia o  
znacznym stopniu  
zaawansowania**

# NEUROPATIE POLEKOWE

- Do leków, w przypadku których dobrze udokumentowano toksyczny wpływ na obwodowy układ nerwowy, należą:
- amiodaron, kapsaicyna (afferentne miejscowe podrażnienie), chloramfenikol, chlorochina, cisplatyna, kolchicyna, Dapsone, Disulfuram, etambutol, sole złota, Hadralazine, izoniazyd, metronidazol, mizonidazol, nitrofurantoin, Nitrous oxide, Nucleoside analogues, Perhexilene maleate, podofilotoksyna, pirydoksyna, suramina, tacrolimus, Taksony, talidomid, L-tryptofan, widarabina, Vinca alkaloids.



# NEUROPATIE POLEKOWE

- Do leków, które z dużym prawdopodobieństwem mogą spowodować wystąpienie neuropatii obwodowej, zaliczamy: almitrynę, bortezomib, Cycloleucine, cytarabinę, Dichloroacetic acid, Ethionamide, Gangliosides, glutetymid, Griseofulvin, Hexamethylmelamine, hydralazyna, leflunomid, lidokaina, Methyl methacrylate, Muzolimine, naproksen, penicylamina, fenytoina, sulfasalazyna, Sulfonamides, Trithiozine, zimeldyna.

# NEUROPATIA WYWOŁANA TALIDOMIDEM

Talidomid został wycofany w 1961 roku z powodu znacznej teratogenności.

- Stosunkowo niedawno zaczęto go stosować ponownie ze względu na właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne.
- FDA dopuściła go do stosowania w leczeniu guzkowego zapalenia tętnic wywołanego trądem.
- Obecnie prowadzi się badania kliniczne oceniającego skuteczność oraz bezpieczeństwo tego leku w zespołach dysplastycznych, chorobach układowych, nowotworowych i hematologicznych.

# NEUROPATIA WYWOŁANA TALIDOMIDEM

- W 1960 roku po raz pierwszy opisano czuciową i ruchową polineuropatię.
- Częstość występowania:
  - różnie określana, zwykle >50% osób stosujących lek przez >6 miesięcy
  - wg. niektórych autorów obejmuje 100% pacjentów leczonych talidomidem.
- Narastanie objawów od 1 do 8 m-cy od rozpoczęcia leczenia
- Częściej występuje u kobiet i osób starszych

# NEUROPATIA WYWOŁANA TALIDOMIDEM

*Czuciowa polineuropatia typu aksonalnego o niewyjaśnionej dokładnie patogenezie.*

**1. (dying –back) Zaburzenie metabolizmu dotyczą całego włókna nerwowego, ale uszkodzeniu ulega najbardziej wrażliwy końcowy odcinek aksonu, proces zwyrodnienia odbywa się w kierunku komórki – stąd nazwa obumierania wstecznego**

**Jeżeli uszkodzenie obejmuje większość włókien w nerwie, daje kliniczny obraz symetrycznej polineuropatii**

**-najczęściej włókna czuciowe**

**-włókna ruchowe nerwów strzałkowych**

**Zwykle bardziej podatne są cienkie włókna różnych modalności niż najgrubsze i najdłuższe włókna**

# NEUROPATIA WYWOŁANA TALIDOMIDEM

*Ganglionopatia tzw. „Potalidomidowa ganglionopatia”*

*Zwyrodnienie komórek czuciowych zwojów nerwowych (rogi tylne rdzenia)*

- *możliwe jest zajęcie pewnej populacji włókien (różna wrażliwość komórek zwojowych na czynnik toksyczny)*
- *Uszkodzenie gałęzi obwodowej (n.rdzeniowy)*
- *Uszkodzenie gałęzi ośrodkowej (sznury tylne rdzenia kręgowego)*

# NEUROPATIA WYWOŁANA TALIDOMIDEM

- biopsja nerwu łydkowego wykazuje głównie utratę dużych włókien mielinowych
- badania neuropatologiczne wykazały utratę czuciowych włókien nerwowych oraz komórek zwojów korzeni grzbietowych.

# NEUROPATIA WYWOŁANA TALIDOMIDEM

- **1. Neuropatia aksonalna czuciowa**
- neuropatii często towarzyszy rumień rąk i łamliwe paznokcie rzadziej
- **2. Neuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa**
- Parestezje w postaci drętwień, mrowień, rzadziej objawy bólowe
- (dystalnie, symetrycznie umiejscowiona niedoczulica lub hyperpatia najczęściej
- obejmująca stopy a następnie dłonie)
- Czasem bolesne kurcze łydek
- **Ganglionopatia (z następowym rozprzestrzenianiem się na sznury tylne rdzenia kregowego)**
- Zaburzenia czucia głębokiego, ataksja pod postacią zaburzeń chodu
- arefleksja
- Dodatnia próba Romberga

# NEUROPATIA WYWOŁANA TALIDOMIDEM

- Okazało się, że wystąpienie PNP nie zależy od dziennej dawki leku ani czasu trwania terapii.
- Cousting – fenomen pogarszania się objawów polineuropatii przez okres miesiąca po odstawieniu leku.
- 25% pacjentów zdrowieje zupełnie
- 30% pacjentów zdrowieje częściowo
- 45% pacjentów nie poprawia się



# NEUROPATIA WYWOŁANA TALIDOMIDEM

- Przeprowadzenie okresowych badań elektrofizjologicznych zminimalizowało ryzyko wystąpienia ciężkiej neuropatii prowadzącej do niepełnosprawności.
- Najwcześniej występującym nieprawidłowym parametrem elektrofizjologicznym jest obniżenie amplitudy lub brak odpowiedzi czuciowej podczas stymulacji nerwów łydkowych.

# NEUROPATIE WYWOŁANE BORTEZOMIBEM

- Bortezomid inhibitor proteasomu, wiążąc się z tubuliną, uszkadzają mikrotubule i wpływają na transport aksoplazmy, powodując symetryczną czuciową polineuropatię typu aksonalnego zazwyczaj z zaoszczędzeniem włókien ruchowych.
- Polineuropatię obwodową stwierdza się u około 31% pacjentów

# NEUROPATIE WYWOŁANE BORTEZOMIBEM

- W obrazie klinicznym dominują bóle i parestezje. Uszkodzenie dotyczy wszystkich typów włókien czuciowych
- W diagnostyce różnicowej należy rozważyć polineuropatię paranowotworową o podobnym obrazie klinicznym.
- Stan pacjentów może się poprawiać bardzo wolno przez miesiące, a nawet lata po odstawieniu leku. W badaniach morfologicznych obserwuje się zwyrodnienie aksonalne z wtórną demielinizacją.
- Badania elektrofizjologiczne wykazują obniżoną amplitudę lub brak potencjałów czuciowych z prawidłowym przewodzeniem we włóknach ruchowych. Zapis EMG świadczy o uszkodzeniu neurogenym .

# Protokół badania odsiebnej, symetrycznej polineuropatii

- badanie nerwu łydkowego i włókien ruchowych nerwu strzałkowego głębokiego w 1 kończynie dolnej



***nieprawidłowe***



- badanie włókien czuciowych n. łydkowego i n. pośrodkowego oraz wł. ruchowych n. łydkowego
- w przypadku braku jednej z odpowiedzi - badanie analogicznych nerwów po



***prawidłowe***



- brak dystalnej symetrycznej polineuropatii

# Polineuropatia aksonalna

## - elektrofizjologiczne kryteria rozpoznania

- - spadek amplitudy CSAP i CMAP  $\geq 2,5$  SD średniej wartości normy
  - spadek CV we włóknach czuciowych i ruchowych  $\leq 2,5$  SD średniej wartości normy
  - wydłużenie ruchowej latencji końcowej  $\leq 2,5$  SD wartości normy.



- spełnione kryteria uszkodzenia aksonalnego co najmniej w 2 nerwach dwóch różnych kończyn
- Obecność objawów odnerwienia i/lub reinnerwacji w badaniu EMG

# Klasyfikacja polineuropatii typu

## *Typu aksonalnego* **aksonalnego**

- Neuropatia w chorobach tkanki łącznej
- Neuropatie w chorobach ogólnoustrojowych (cukrzyca, niewydolność nerek, choroby tarczycy)
- O podłożu toksycznym (np. alkoholizm) i polekowym

## *Typu aksonalnego lub demielinizacyjnego*

- Neuropatia paranowotworowa
- AIDS
- Cukrzyca
- zespół Millera - Fishera
- Choroby wątroby

# POLINEUROPATIE POLEKOWE

- 1. Tacrolimus
- Tacrolimus jest lekiem immunosupresyjnym stosowanym profilaktycznie po transplantacji narządów.
- Działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy jest częste, obejmuje encefalopatię, napady padaczkowe, mutyzm akinetyczny, drżenie oraz bóle głowy.
- Niektóre doniesienia sugerują związek stosowanego leku z rozwojem objawów podobnych do przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP), nie jest jednak do końca jasne, czy za rozwój polineuropatii odpowiedzialny jest stosowany lek czy też inny mechanizm.
- Do tej pory nie przeprowadzono badań eksperymentalnych na zwierzętach dokumentujących neurotoksyczność obwodową tego leku. Wykazano natomiast, że cyklosporyna (związek o podobnej budowie) wywołuje przewlekłą nawracającą formę alergicznego zapalenia nerwów u szczurów..

# Skala ciężkości bólów neuropatycznych wg kryteriów tzw. Czuciowej neuropatii toksycznej

0.Brak dolegliwości

1.Parestezje nieupośledzające funkcji, bez zmian w odruchach głębokich

2.Parestezje, zaburzenia czucia upośledzające funkcje bez wpływu na aktywność dnia codziennego

3.Trwałe upośledzenie funkcjonowania



# NEUROPATIE POLEKOWE

- Postawienie rozpoznania polineuropatii polekowej wymaga zapoznania się z objawami niepożądanymi określonego leku, ustalenia wiarygodnego związku czasowego pomiędzy przeprowadzoną terapią lub narażeniem a wystąpieniem pierwszych objawów polineuropatii oraz wykazanie zauważalnej poprawy klinicznej po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki leku.



# POLINEUROPATIE POLEKOWE

- Talidomid i Bortozomib są częstą przyczyną polineuropatii, którą trudno odróżnić od polineuropatii w przebiegu szpiczaka mnogiego i innych dyskracji plazmocytowych.
- Od 2 do 13%-dane kliniczne
- Do 39% -dane elektrofizjologiczne

# Najczęściej występujące uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w szpiczaku mnogim

- Mononeuropatia wieloogniskowa
- Polineuropatia czuciowo-ruchowa dystalna, symetryczna
- Polineuropatia czuciowo-ataktyczna
- Polineuropatia przypominająca CIDP
- Neuropatia bólowo-wegetatywna

# Mononeuropatia wieloogniskowa

- Jest wynikiem nacieków plazmatycznych na korzenie lub nerwy

# Polineuropatia ruchowo-czuciowa dystalna symetryczna

- Najczęściej występuje u chorych na szpiczaka, w trakcie trwania choroby, ma charakter zespołu paraneoplazycznego.

# Neuropatie paranowotworowe (1)

- ***Definicja:***

Jedno z neurologicznych powikłań nowotworu złośliwego, nie spowodowane rozrostem guza, obecnością ognisk przerzutowych w OUN, radiochemioterapią, niedożywieniem, ani współistniejącym zakażeniem

- ***Patomechanizm:***

Białko monoklonalne może wykazywać właściwości przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom osłonki mielinowej lub aksonu. Wykazano, że neuropatia motoryczna jest wynikiem

Obecności przeciwciał przeciw ganglizydowi GM1, obecnemu głównie na neuronach ruchowych, a neuropatia czuciowa wiąże się z przeciwciałami przeciw ganglizydowi GD1b, który występuje

# Typy uszkodzenia nerwów obwodowych w przebiegu zespołu paraneoplastycznego (2)

Neuropatia	Obraz patologiczny	Obraz elektrofizjologiczny	Typ nowotworu
Neuropatia odsiebna aksonalna	Uszkodzenie aksonalne	Typ aksonalny czuciowo-ruchowy	Rak płuca
CIDP	Ogniskowa demielinizacja	Typ demielinizacyjny	Chłoniak, białaczka, Dysproteinemia
MND	Uszkodzenie rogów przednich rdzenia	Typ komórkowo-aksonalny ruchowy	Chłoniak, rak płuca
Czuciowa neuronopatia	Uszkodzenie zwojów rdzeniowych	Typ czysto czuciowych zaburzeń	Rak płuca, rak sutka
Neuromiotonia	Zaburzenia pobudliwości aksolemmy	Wyładowania neuromiotniczne	Rak płuca, grasiczak

**Prezentacja przypadku  
pacjentki z  
neuromiotonia w  
przebiegu zespołu  
paraneoplastycznego  
(MM)**



❖ **Pacjentka lat 48**

**-subiektywnego uczucia sztywności kończyn dolnych, z trudności w relaksacji mięśni oraz bolesnych kurczów mięśni kończyn dolnych.**

❖ **Rozpoznanie: 2008, MM, IgG kappa IIIA**

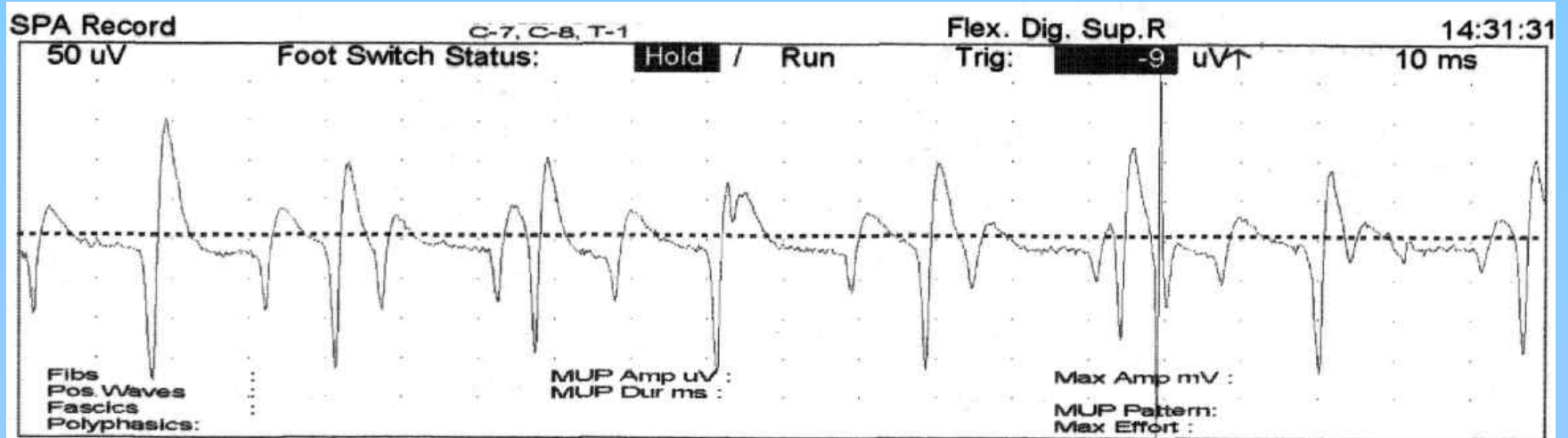
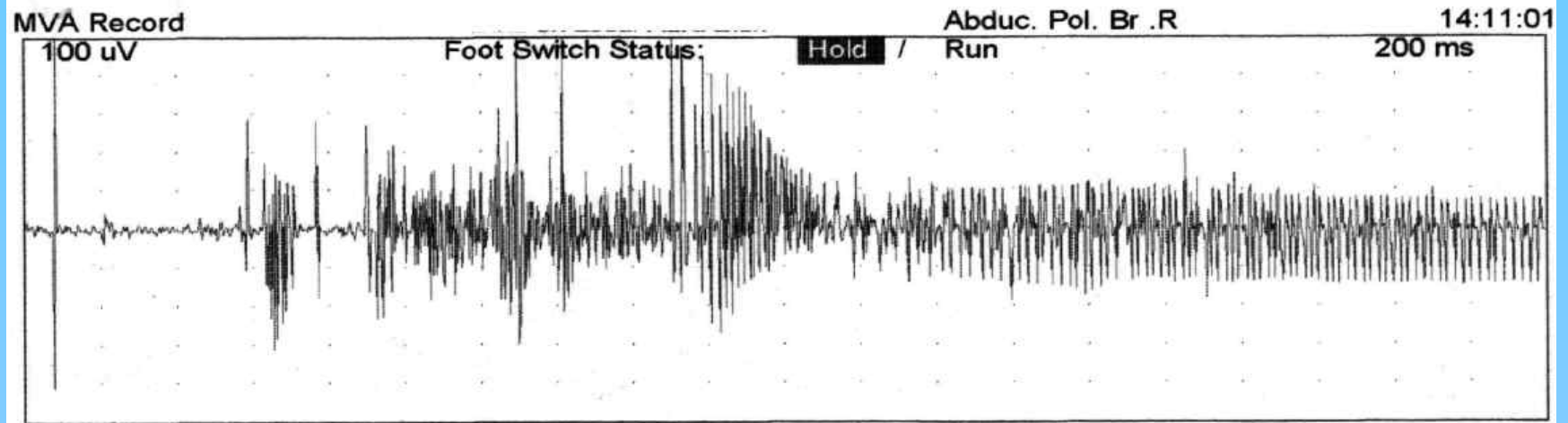
❖ **IgG 27,9 g/l**

❖ **Szpik:plazmocyty 8%**

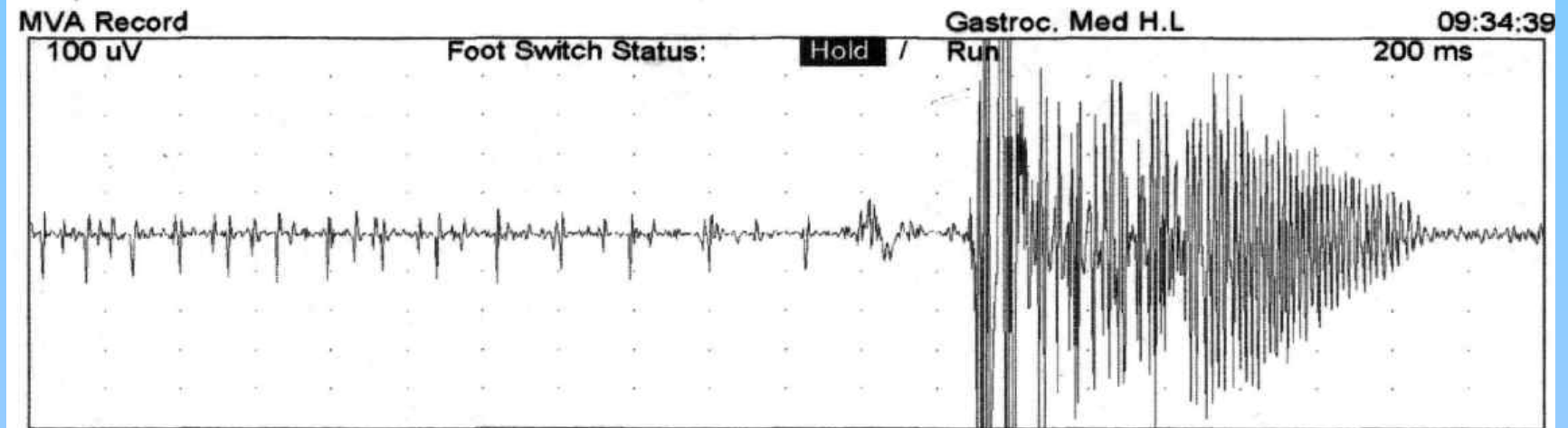
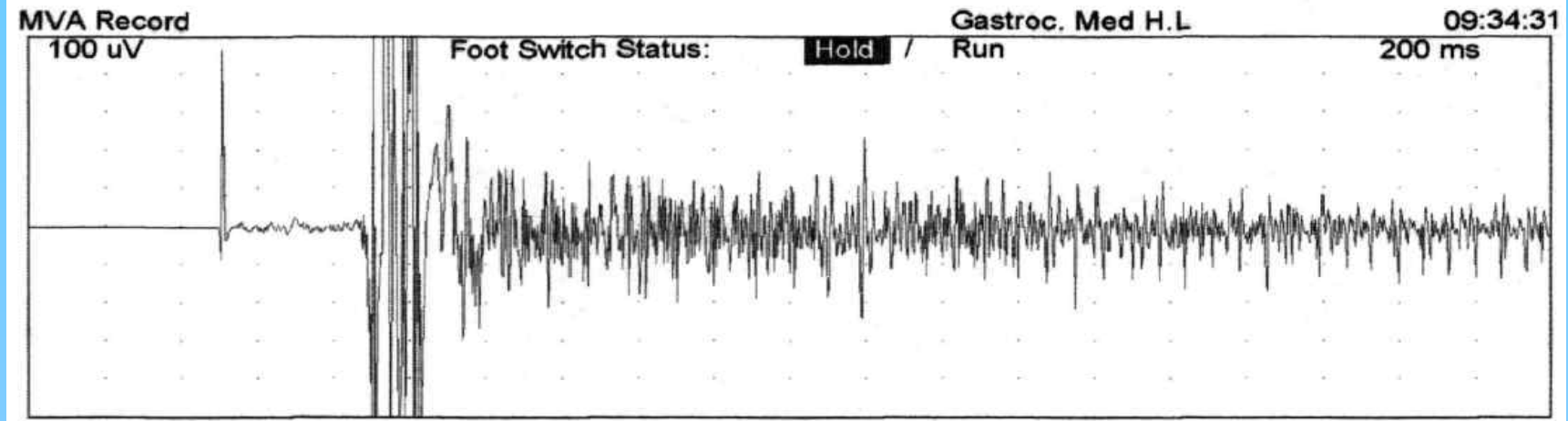
❖ **Trepanobiopat: plazmocyty do 40 w.p.w.**

❖

# Wyładowania neuromiotoniczne - m. odwodziciel krótki kciuka



# Wyładowania neuromiotoniczne - m. brzuchaty łydki



# Polineuropatia czuciowo- ataktyczna

- Zaburzenia czucia głębokiego, zaburzenia ułożenia ruchu i wibracji
- Również w MGUS (monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu-  
Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)

# Polineuropatia przypominająca CIDP

- Przewaga zaburzeń czucia
- Obejmuje kończyny górne i dolne

# Neuropatie „CIDP-like”

W przebiegu schorzeń:

- cukrzycy (CIDP-DM) - -steroidy (60%), plazmafereza (20%), IVIG (44%)
- monoklonalnych gammopatii (CIDP-MGUS )- 10-20% CIDP- steroidy, plazmafereza, IVIG
- szpiczaka mnogiego,
- szpiczaka osteosklerotycznego,
- makroglobulinemii Waldenstroma,
- zespołu POEMS (*polineuropathy, organopathy, endocrinopathy, M-protein, skin changes*),
- zespołu Sjögrena
- HIV
- błonicy, trądu, neuropatii polekowych (amiodaron, perheksylina)

# CIDP- kryteria INCAT (1)

(*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* )

**Częstość występowania: 2-7,7/100 tys.**

## **Obraz kliniczny:**

- czas trwania objawów - co najmniej 2 m-ce
- objawy czuciowo-ruchowe w co najmniej 1 kończynie
- arefleksja lub hyporefleksja

## **2. Obraz elektrofizjologiczny:**

- częściowy blok przewodzenia lub zwiększona dyspersja czasowa odpowiedzi - w co najmniej 2 nerwach oraz znacząco obniżona CV lub wydłużona latencja końcowa lub wydłużona (lub brak) latencja fali F - w co najmniej 3 nerwach
- lub: w przypadku braku bloku przewodzenia i zwiększenia dyspersji czasowej odpowiedzi - spadek CV lub wydłużenie latencji końcowej lub latencji fali F w co najmniej 3 nerwach
- lub: jeśli zmiany elektrofizjologiczne dotyczą tylko 2 nerwów - obecność zmian demielinizacyjnych w biopsji nerwu łydkowego.

*Neurology 2003; 60 (Suppl. 3): 8-15*

# CIDP- kryteria INCAT(2)

## Kryteria dodatkowe:

- ***Obraz patologiczny:***
- **biopsja n. łydkowego: obecność objawów demielinizacji i remielinizacji, dodatkowo obecność nacieków komórek jednojądrzastych, struktur cebulowatych;**
- ***Obraz laboratoryjny:***
- **badanie płynu mózgowo-rdzeniowego: cytoza <10/mm, zwiększony poziom białka;**
- **VDRL (-)**



- **Pacjentka lat 50 hospitalizowana z powodu narastających od około 2 m-cy objawów zaburzeń czucia powierzchownego i osłabienia siły mięśniowej odsiebnych cz. kończyn dolnych i górnych.**
- **Rozpoznanie (sierpień 2007): MM, IgA kappa IIIA**
- **Szpik: plazmocyty 7,5%**
- **IgA 39,9 g/l**

# Prezentacja przypadku

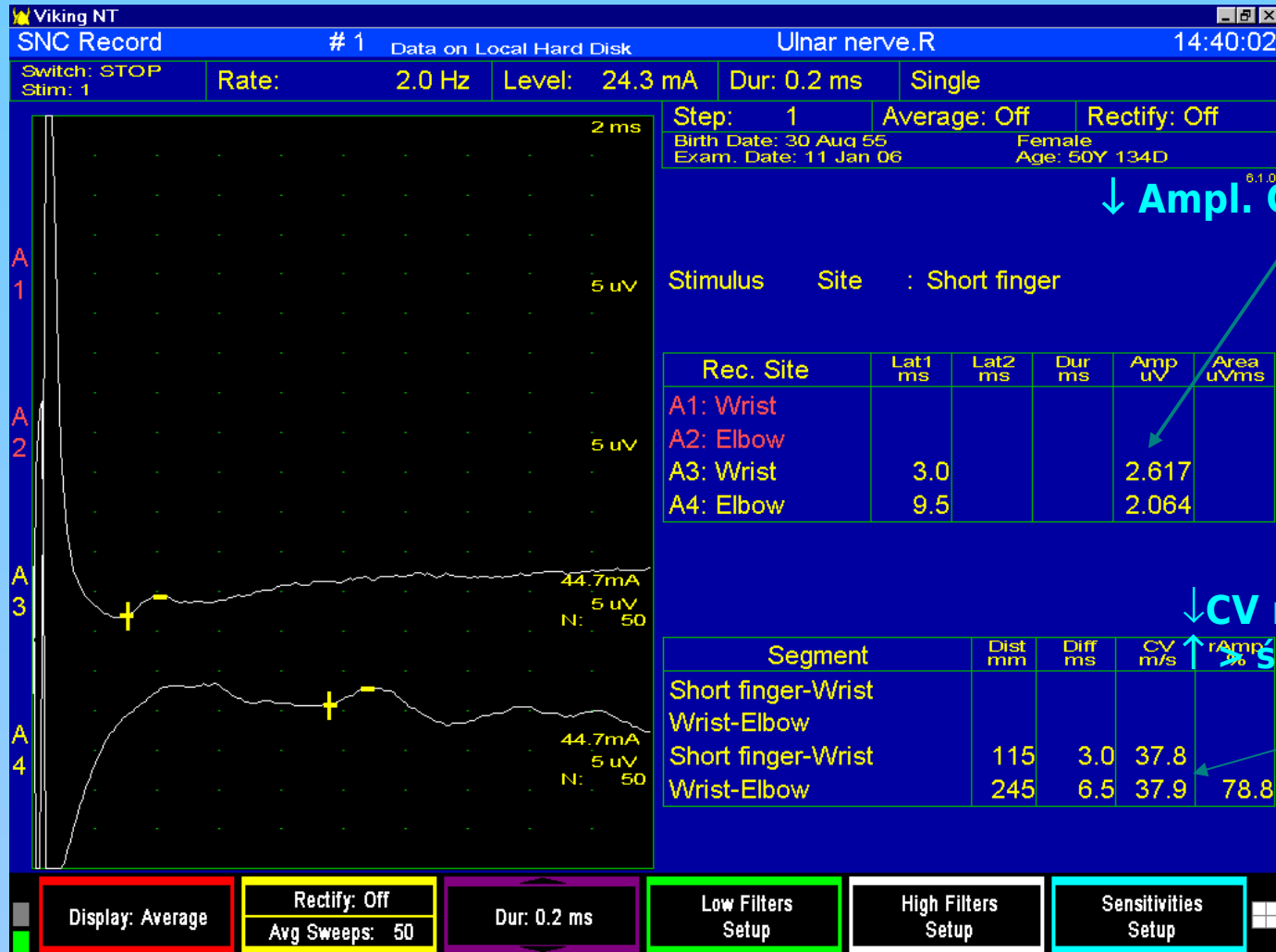
# Wywołany potencjał czuciowy z nerwu łokciowego

Norma ampl (nadgarstek)=  $13 \pm 4 \mu\text{V}$

Norma ampl (łokieć)=  $7 \pm 2 \mu\text{V}$

Norma CV (nadgarstek-łokieć)=  $67 \pm 4,5 \text{ m/s}$

Norma CV (palec-nadgarstek)=  $55 \pm 5,5 \text{ m/s}$

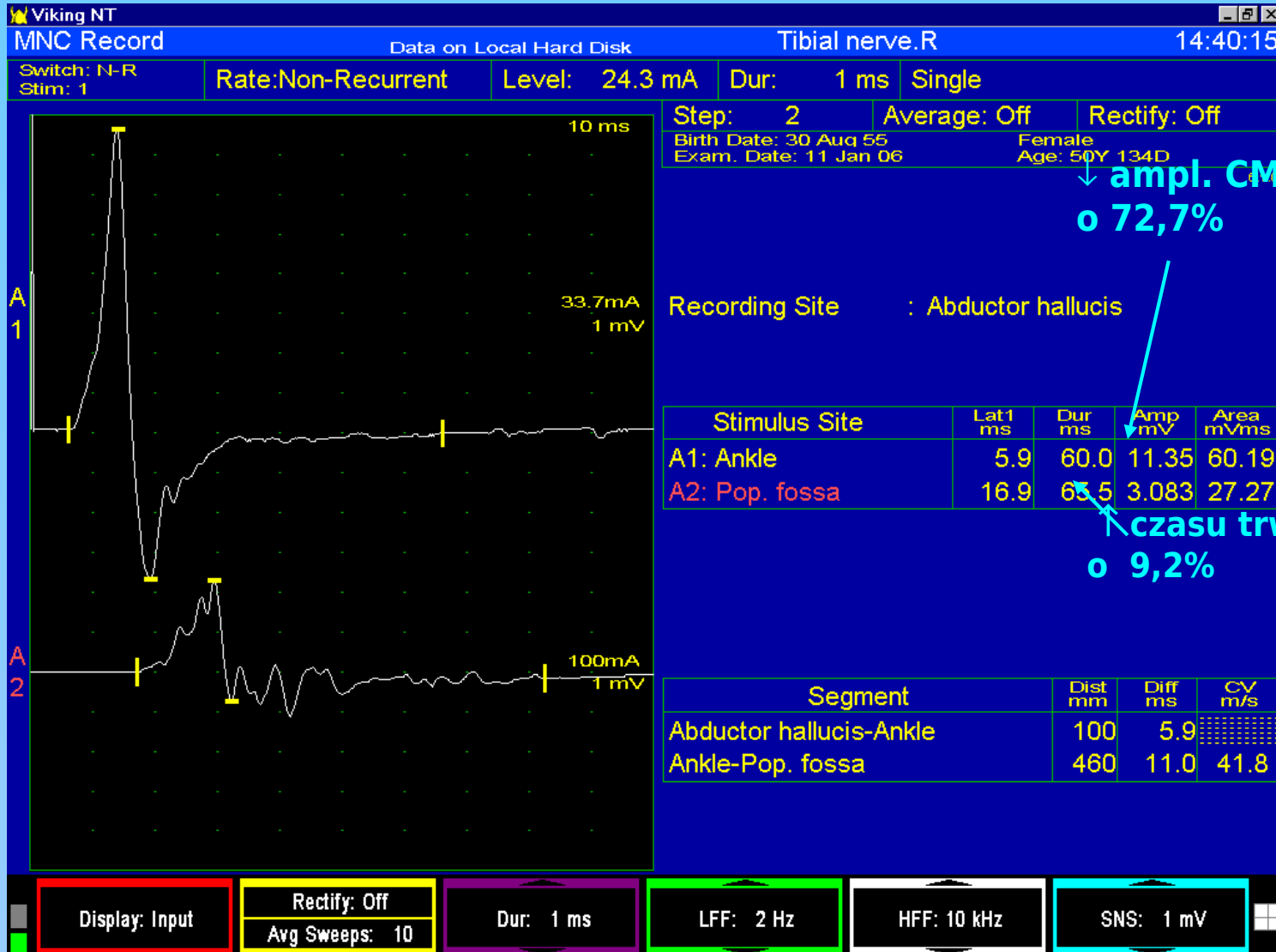


↓ Ampl. CSAP > śr.-2,5SD (3  $\mu\text{V}$ )

↓ CV na całej długości nerwu > śr. - 5,5 SD (42,25)

# Blok przewodzenia we włóknach ruchowych n. piszczelowego tylnego (odbiór elektrodą igłową)

Norma Lat. końcowa=2,3-3,7 ms  
 Norma CV= 50-69 m/s  
 Norma Ampl.=7-28 mV

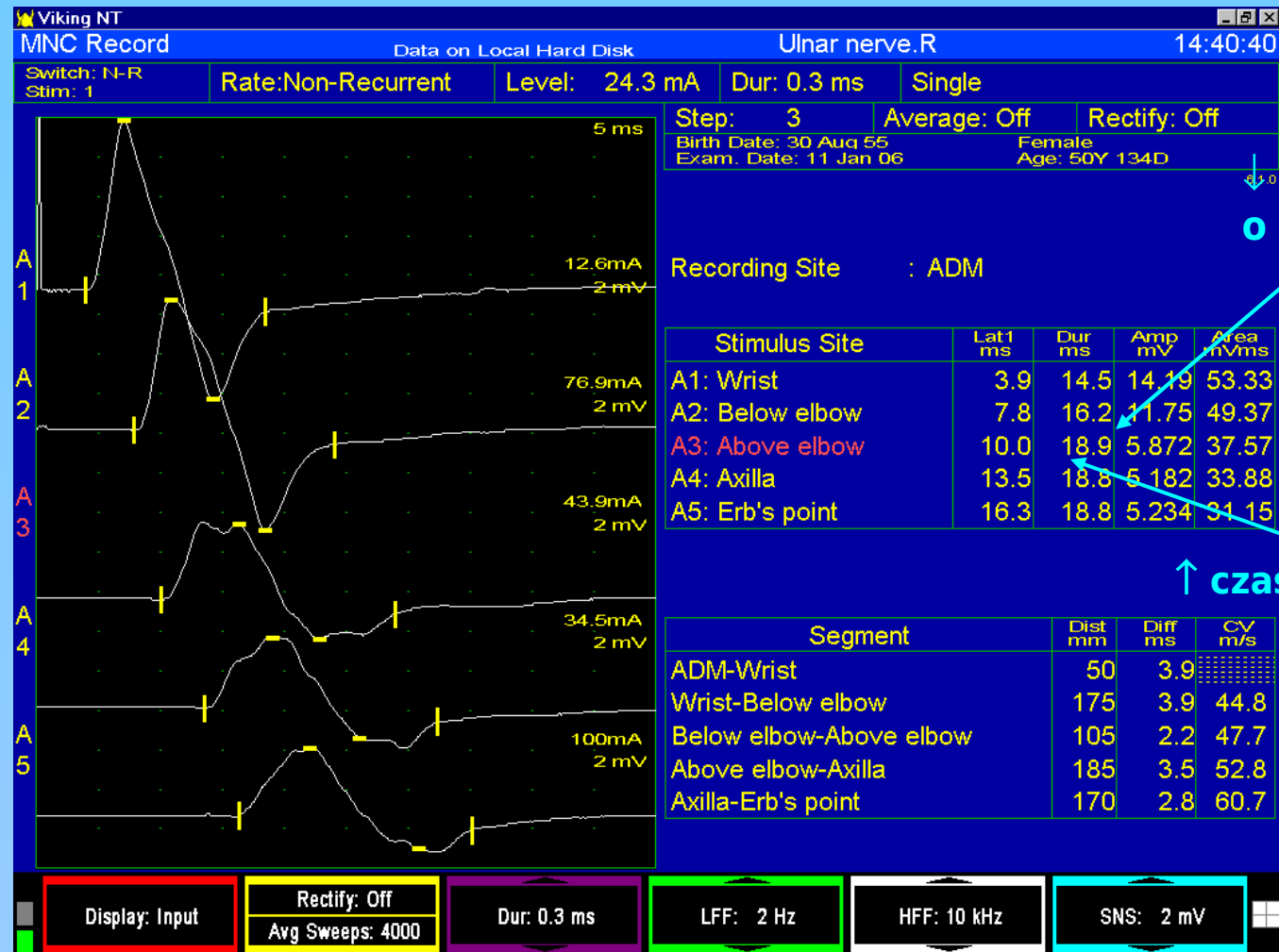


ampl. CMAP  
 o 72,7%

czasu trwania potencjału  
 o 9,2%

# Blok przewodzenia włókien ruchowych nerwu łokciowego - odbiór el. powierzchniową

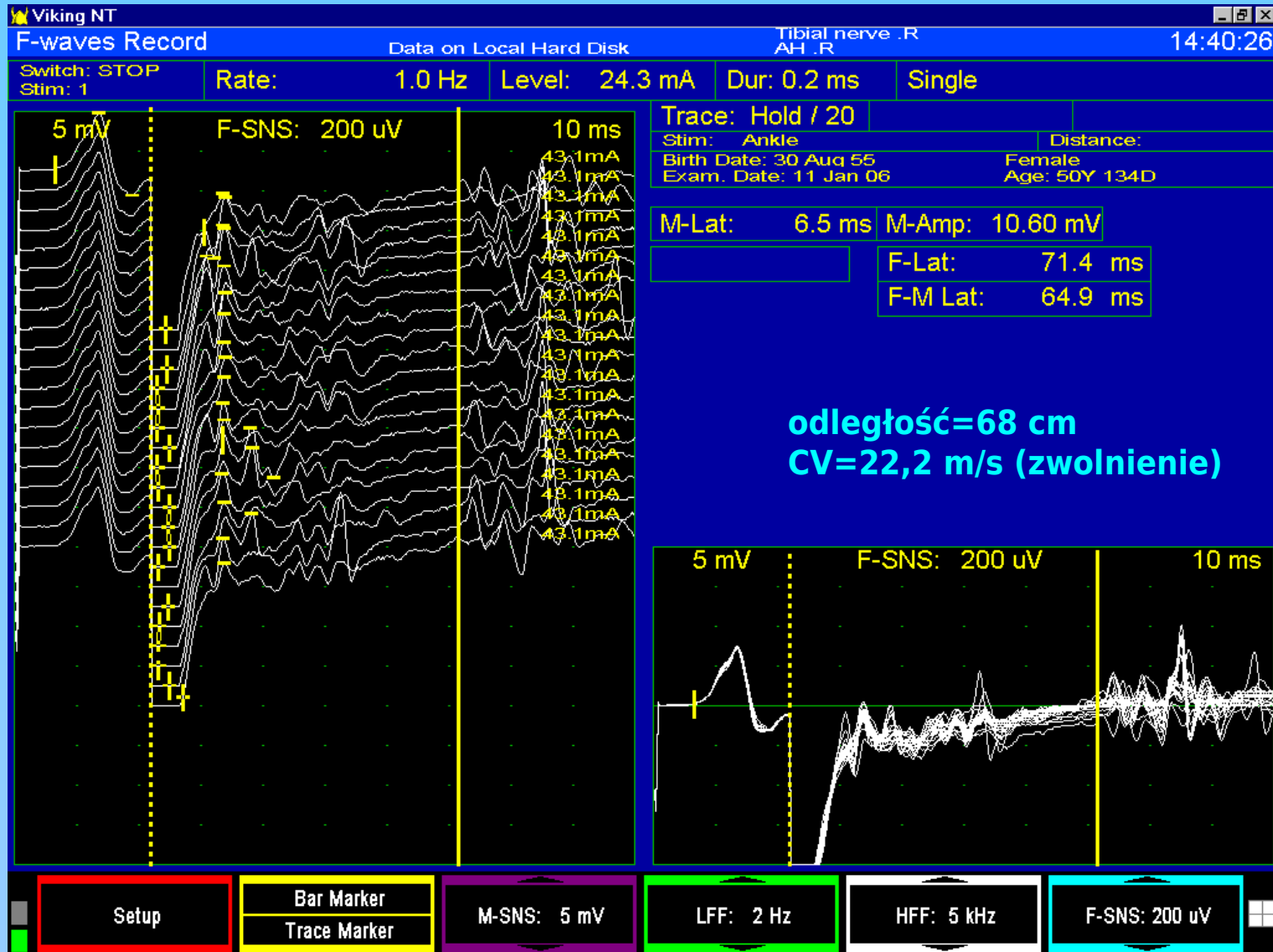
- Dol. gr normy-CV= 50,61 m/s (nadgarstek - poniżej łokcia)
- Dol. gr normy-CV= 42,81 m/s (poniżej łokcia-powyżej łokcia)
- Dol. gr normy-CV= 52,96 m/s (powyżej łokcia - pachą)
- Dol. gr normy-CV= 58,22 m/s (pachą - Erb)



↓ ampl. CMAP  
○ 50,5%

↑ czasu trwania CMAP o 15,9%

# Fala F ze stymulacji wł. ruchowych nerwu piszczelowego tylnego prawego



# Orzeczenie

**Przewlekłe, uogólnione uszkodzenie czuciowego i ruchowego neuronu obwodowego obejmujące pnie nerwów z obecnym blokiem przewodzenia w nerwach łokciowym i piszczelowym kończyn prawych.**

# Neuropatia bólowo- wegetatywna

- Zmiany o charakterze aksonalnym stwierdza się w neurografii



# POEMS

- **P** - POLINEUROPATIA
- **O** - ORGANOMEGALIA
- **E** - ENDOKRYNOPATIA (cukrzyca, hiperprolaktynemia, zaburzenia gonadalne)
- **M** - MONOKLONALNE BIAŁKO
- **S** - ZMIANY SKÓRNE

# POEMS

- Przewlekła, postępująca polineuropatia z przewagą zaburzeń neuronu ruchowego, współistniejąca demielinizacją, bez depozytu immunoglobulin w mielinie
- IgG>IgA>IgM
- Lambda >95%

# Leczenie POEMS

- Radioterapia na pojedyncze lub mnogie zmiany osteosklerotyczne
- Alkeran+prednison
- Megachemioterapia i autoprzeszczepianie

# Polineuropatia w MGUS – monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu

- Przeciwciała: monoklonalne IgM, MAG, nie-MAG
- Typ Neuropatii: heterogenne demielinizacja, aksonalna
- Dominujące objawy neurologiczne: przewlekła bezbólowa ataksja czuciowa

# Polineuropatia w MGUS

Przeciwciała: IgA lub IgG

Typ Neuropatii:

aksonalna > demielinizacyjna

Dominujące objawy neurologiczne:

przewlekła, łagodna

# Polineuropatia w MGUS

- Polineuropatia czuciowo-ruchowa z przewagą zaburzeń czuciowych, powolnie postępująca, podstępna
- Nie obejmuje nerwów czaszkowych
- W badaniu bioptycznym stwierdza się depozyty IgM w osłonce mielinowej nerwów

# Polineuropatia w MGUS- leczenie

- Wymiana osocza, lepsze wyniki w gammopatii IgG i IgA niż IgM
- Immunoglobuliny I.V.
- Fludarabina
- Rituximab

# Pierwotna amyloidoza

- Polineuropatia czuciowo-ruchowa
- Uposledzenie czucia, zmiana wrażliwości, ból
- Uszkodzenie neuronów wegetatywnych
- Elektromiografia i przewodnictwo nerwowe mogą być prawidłowe
- Badanie bioptyczne nerwu ijawnia degeneracje aksonów, u części chorych depozyty amyloidu w nerwie.



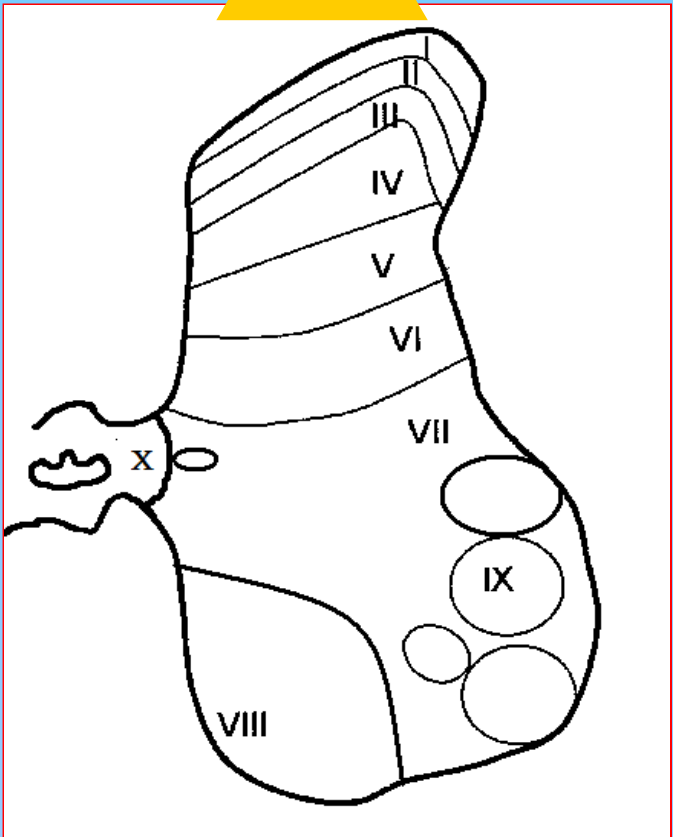
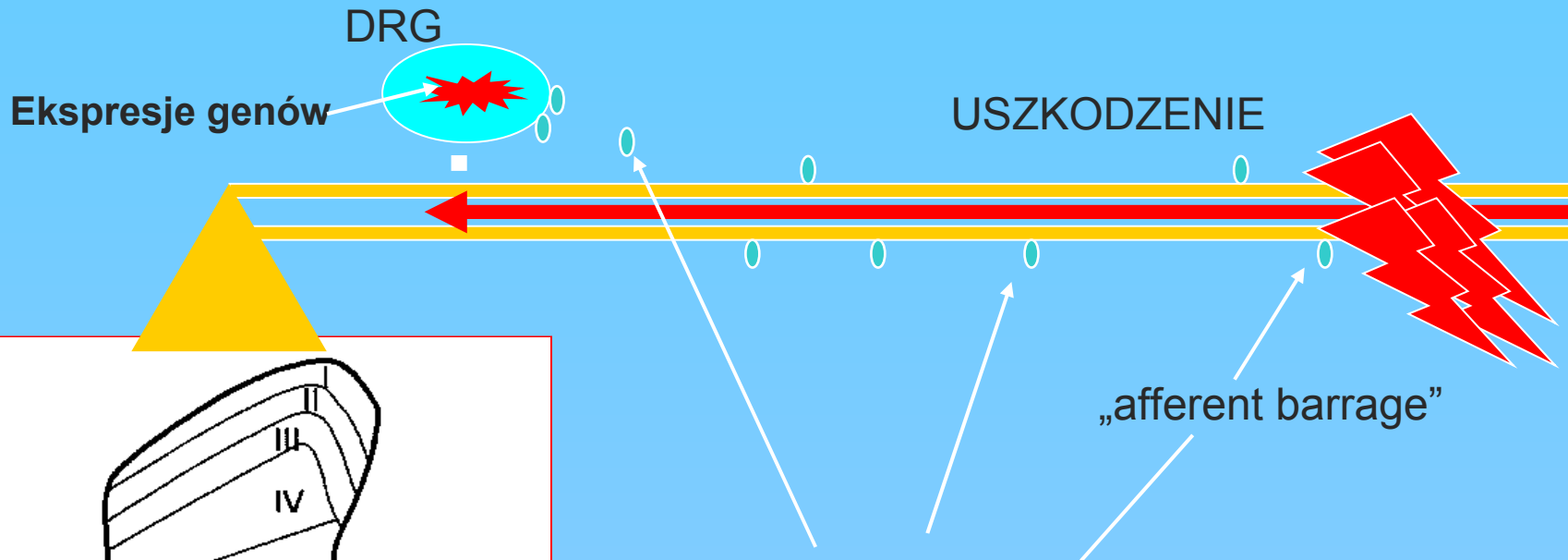
# Epidemiologia bólu neuropatycznego < 1% wszystkich dolegliwości bólowych

- Półpasiec: 10 %
- Neuropatia cukrzycowa: 3,5% - 60%
- Ból fantomowy: 2% - 4%
- ZWBM: 14%

# Przerwanie przewodnictwa w nerwie obwodowym spowodowane uszkodzeniem nerwu

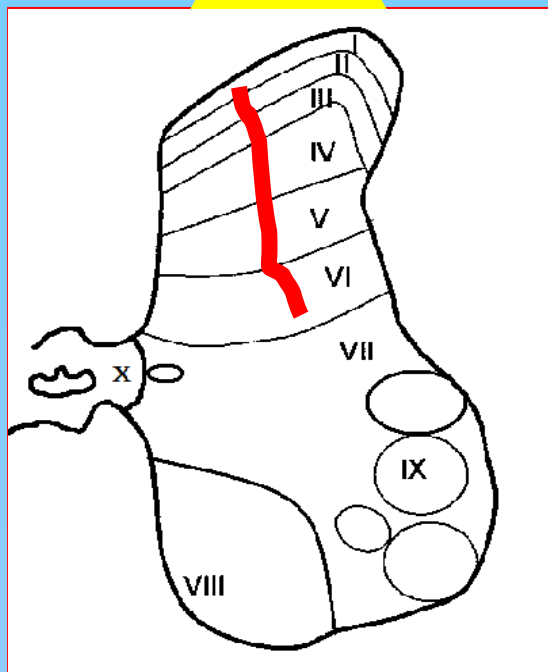
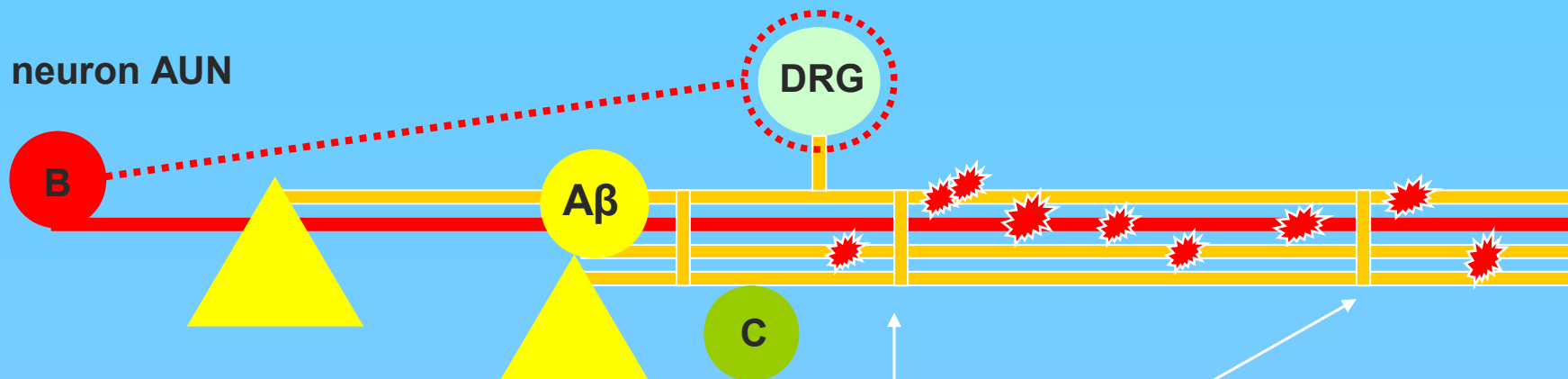


- Deficyt ruchowy
- Ból samoistny
- Hiperalgezja
- Hiperpatia
- Alodynia
- Zaburzenia wegetatywne



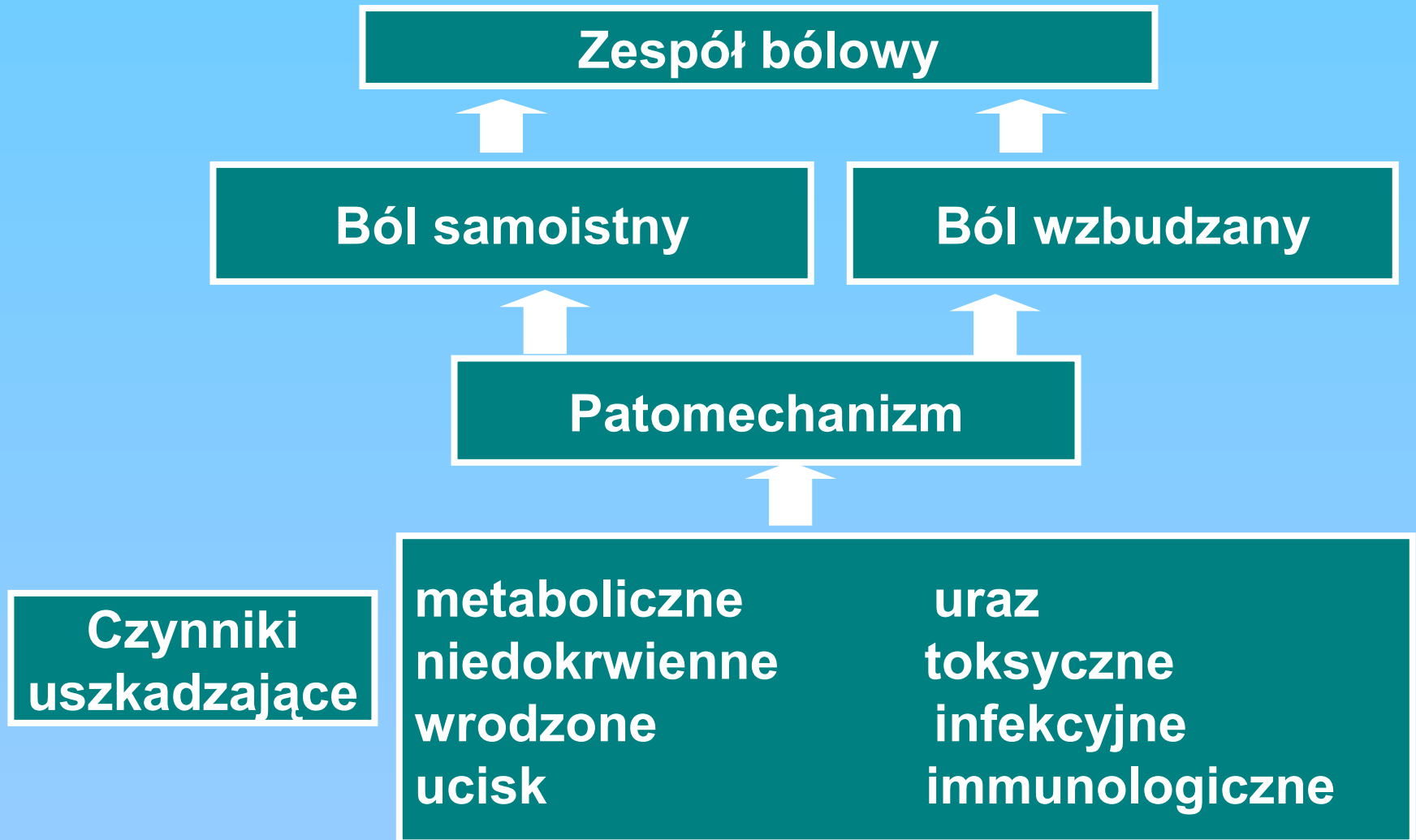
**Ektopowe rozruszniki nerwów**

neuron AUN



**EFAPSY**  
*alodyna*  
*ból zależny od układu współczulnego*

# Etiologia, patomechanizm i objawy bólu neuropatycznego



# **Dlaczego przewlekły ból neuropatyczny jest zazwyczaj oporny na wszelkie formy leczenia ?**

1. Złożona patogeneza
2. Trwałe uszkodzenie neuronów
3. Nieznane jeszcze mechanizmy powstania

# Złożona patogeneza

1. Każdy rodzaj bólu neuropatycznego ma inny mechanizm powstania
2. Różnice dotyczą indywidualnych pacjentów z podobnym zespołem bólowym
3. W różnym okresie trwania bólu mechanizm może być inny
4. W wielu zespołach bólowych występuje ból mieszany: zapalny, niezapalny, zależny od układu współczulnego

# Trwałe uszkodzenie neuronów

Uszkodzenie nerwu prowadzi do ekspresji i transkrypcji genów, produkcji patologicznych drobin białek i trwałe obniżanie progu pobudliwości neuronów, z możliwością (tak jak padaczkę) samoistnych wyładowań.

*Perspektywy skutecznego leczenia?*

*Techniki inżynierii genetycznej?*

# Nieznany mechanizm powstania

*Spinal cord gila : new players in pain*

*Wattkins L. R et al., Pain 93,2001*

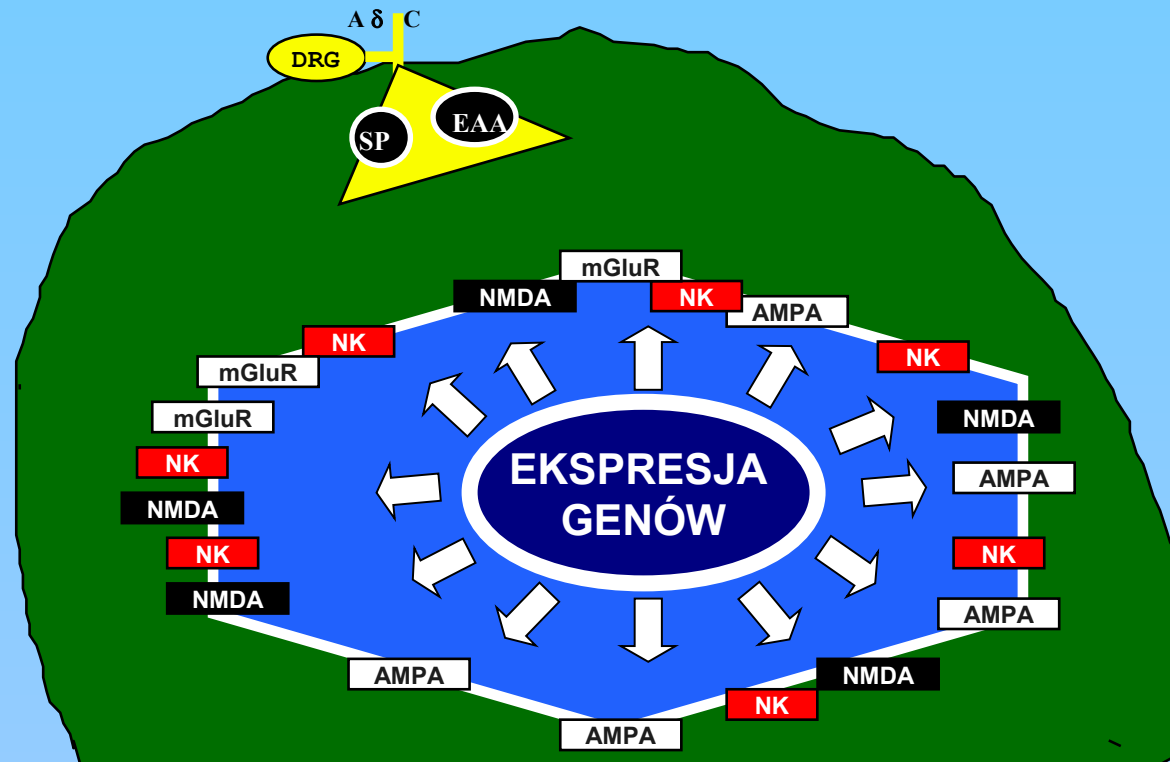
Pobudzenie komórek gleju, uwalnianie cytokin prozapalnych mogą być odpowiedzialne za powstanie i podtrzymywanie zespołu bólu przewlekłego.

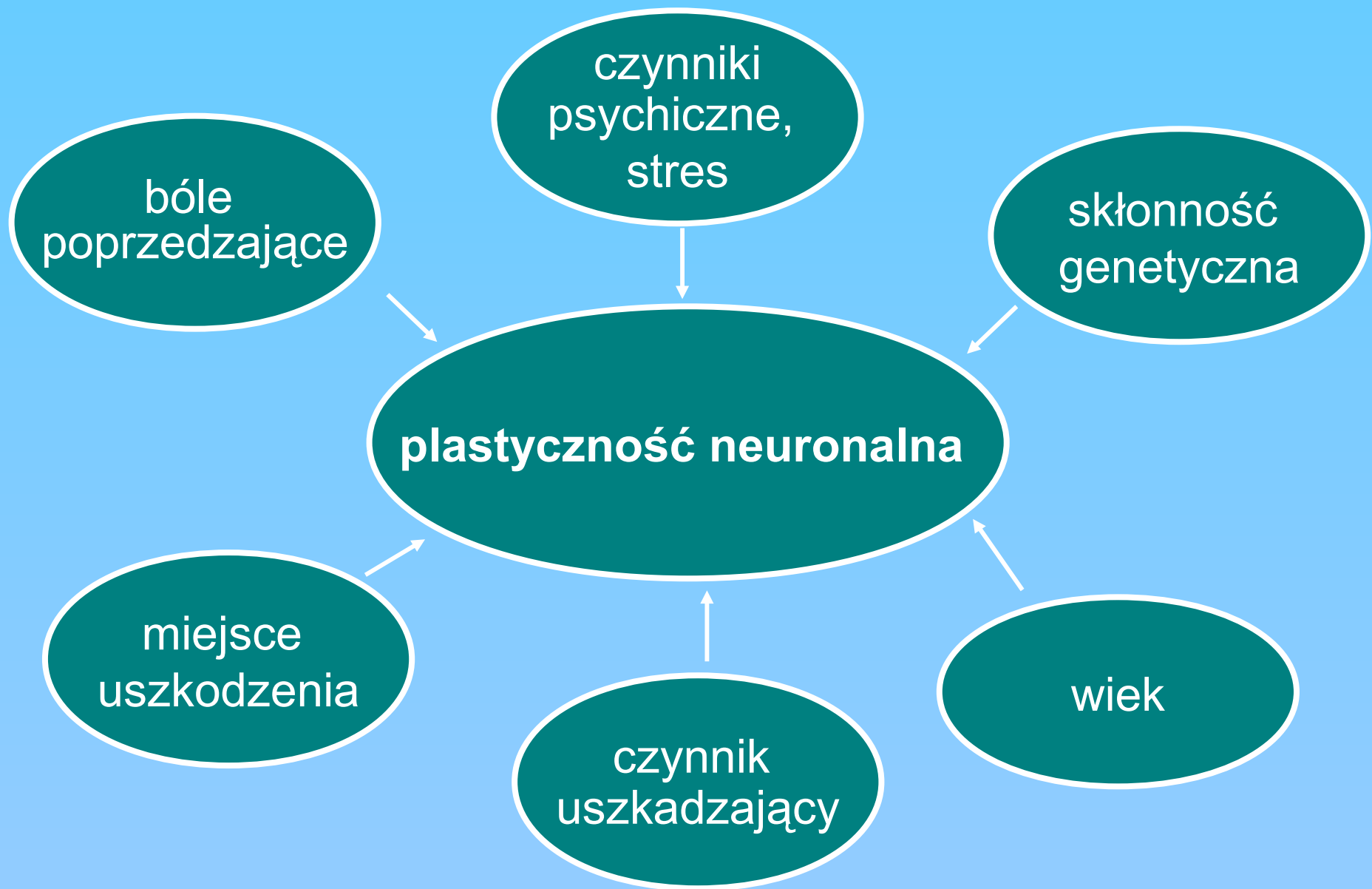
*Okolordzeniowe stosowanie leków antycytokinowych?*



# Przewlekły ból neuropatyczny jest chorobą

nadpobudliwych błon komórkowych neuronów, których samoistne nie powodują tak jak w padaczce uogólnionych drgawek lecz doznania bólowe





# Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego

## Testy farmakologiczne:

Ustalenie skuteczne działających leków lub ich kombinacji poprzez podanie dożylnie i porównanie z placebo.

*Pośrednie ustalenie mechanizmu powstania bólu*

## Metoda prób i błędów:

Podawanie kolejno leków o uznanej skuteczności działania aż do uzyskania ulgi w dolegliwościach.

# Kierunki leczenia bólu neuropatycznego

- Leczenie schorzenia podstawowego

*cukrzyca*

*półpasiec*

*odstawienie czynników neurotoksycznych*

- *Zmniejszenie stopnia natężenia doznań bólowych*
- *Leczenie niekorzystnych objawów towarzyszących*
- *Leczenie psychologiczne : strategie radzenia sobie*

# Testy analizy farmakologicznej

## STOSOWANE SUBSTANCJE

### I line

Acetaminophen

Niesterydowe leki przeciwzapalne

Lidocaina plastry, krem, płyn

Trójcykliczne przeciwdepresyjne

(desipramina, nortriptyline,  
amitriptyline, clomipramina,  
Imipramina)

Gabapentyna

Pregabalin

### II line

Duloxetyna

Carbamazepina

Oxcarbamazepina

Tramadol

## STOSOWANE SUBSTANCJE

### III line

Topiramate

Zonisamide

Levetiracetam

Venlafaxine

Paroxetine

Fluoxetine

Oxycodon

Morfine sulfate

Fentanyl

Methadone

# Leki przeciwdrgawkowe

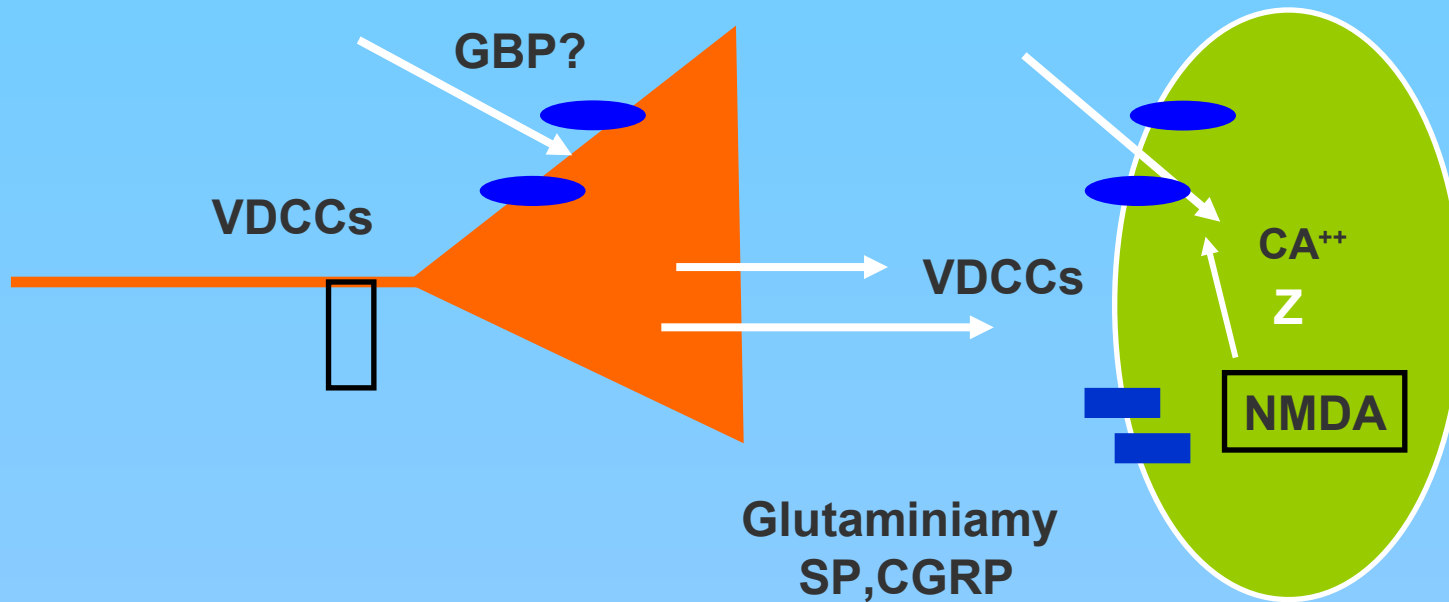
## Zahamowanie przewodnictwa neuronalnego

**Leki nasilające transmisję  
kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego  
hamującego neuroprzekaźnika  
w układzie nerwowym (GABA)**

Gabapentin, Pregabalina

# Zmiany uwalniania neuroprzeekaźników

## Rola regulowanych napięciem kanałów wapniowych w rdzeniu kręgowym i w mózgowiu



Gabapentyna – działanie  
na podjednostkę  $\alpha_2$   
 $\delta$  VCDDs

Pośredni wzrost stężenia GABA  
– zablokowanie dekarboksylazy  
glutaminowej

# Gabapentyna (GBP)

## Mechanizm działania:

wykazuje strukturalne podobieństwo do kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA)- hamującego neuroprzekaźnika w układzie nerwowym,

## Efekt przeciwbólowy:

jest wynikiem zmniejszania napływu jonów wapnia do zakończeń nerwowych i redukcji uwalniania pobudzających neurotransmiterów.

Dawkowanie: (Gabapentin TEVA; Neurontin Pfizer 100mg, 300mg, 400mg, 600mg, 800mg)

start: 100-300mg./noc, następnie co 1-7 dni zwiększać dawkę o 100 lub 300 mg.; dawka terapeutyczna 1800-3600 mg

Czas osiągnięcia efektu przeciwbólowego: 2-4 tygodnie, czas do dawki docelowej 3-8 tygodni



# Gabapentyna

- Nie łączy się z białkami osocza
- Okres półtrwania wynosi 6-7 godzin
- U chorych z niewydolnością nerek konieczna jest redukcja dawki

-

# GABAPENTYNA (GBP)

Najczęściej występujące objawy niepożądane:

1. Zawroty głowy
  2. Senność
  3. Przyrost masy ciała
  4. Wymagana redukcja dawki względem klirensu kreatyniny
- nie łączy się z białkami osocza
  - okres półtrwania wynosi 6-7 godzin

# Gabapentyna w bólach neuropatycznych różnego pochodzenia trwających dłużej niż 2 lata

307 pacjentów – średni wiek 57 lat

alodynia – 69%

ból parzący –  
80%

hiperalgezja – 71%

Gabapentyna w dawkach maksymalnych : 1800 mg lub 2400 mg

Całkowita ocena leczenia - bardzo dobra lub dobra – 35% pacjentów w porównaniu do 16% po zastosowaniu placebo

# PREGABALINA (PG)

## Mechanizm działania:

redukcja pobudzających neurotransmiterów.

Dawkowanie: (Pregabalina- Lyrica 75mg, 150mg, 300mg)

150-600 mg/dobę w dawkach podzielonych 2-3 razy dziennie

## Czas osiągnięcia efektu przeciwbólowego:

1-2 tygodnie, dawke zwiększa się stopniowo w ciągu pierwszych 7 dni.

# PREGABALINA

Najczęściej występujące objawy  
niepożądane:

- senność
- zawroty głowy
- obrzęki
- przyrost masy ciała
- wymaga redukcji dawki leku względem klirensu kreatyniny

# TRÓJPIERŚCIENIOWE LEKI ANTYDEPRESYJNE

Desipramina, nortriptyline, **amitriptyline**, clomipramine, imipramine

Mechanizm działania:

1. Zwiększenie stężenia adrenaliny i serotoniny (- NA,- 5HT) poprzez zahamowanie ich fizjologicznej inaktywacji na poziomie synapsy i opóźnienia wchłaniania zwrotnego

2. Monoaminy działają również w rogach tylnych rdzenia i układzie zstępującej antynocycepcji,

co wpływa modulująco na segmentarne i nadsegmentarne układy nocyceptywne

Dawkowanie:

doustnie 10-25 mg/dobę przed snem, stopniowo zwiększanie dawki o 10-25 mg co 3-7 dni do dawki 75-150mg/dobę, w zależności od tolerancji

Czas osiągnięcia efektu przeciwbólowego: 6-8 tygodni

# TRÓJPIERŚCIENIOWE LEKI ANTYDEPRESYJNE

Najczęściej występujące objawy niepożądane:

1. Działanie antycholinergiczne
2. Działanie przeciwhistaminowe
3. Działanie kardiotoksyczne
4. Obniżają próg pobudliwości drgawkowej
5. Mają niski wskaźnik terapeutyczny
6. Nie należy stosować u ludzi starszych

# LEKI ANTYDEPRESYJNE

- DULOKSETYNA
- Dawkowanie: 60-120 mg
- Czas osiągnięcia efektu przeciwbólowego:  
1 tydzień



# Duloksetyna w bólach neuropatycznych w przebiegu cukrzycy

12 tygodniowy okres obserwacji

Wiąże się z białkami osocza – 96%

Jest metabolizowana w wątrobie

Okres półtrwania 12 godzin

Duloksetyna w dawkach maksymalnych : 60 mg lub 120 mg

Całkowita ocena leczenia, - znamienna redukcja bólu w porównaniu z efektem placebo już po 1 tygodniu leczenia - zbliżony efekt analgetyczny obu dawek, wyższy odsetek AE przy dawce 120 mg.

*Goldstein et al.. PAIN 2005*

# TRAMADOL

- Lek o działaniu opiatowym
- Dawkowanie: 50mg 1-2 x dziennie, zwiększać dawkę o 50-100mg co 3-7 dni do ustąpienia bólu lub dawki końcowej-400mg
- Najczęściej występujące działania niepożądane: nudności, senność, zawroty i bóle głowy, zaparcia

# Leki blokujące patologiczne kanały sodowe:

## Leki blokujące patologiczne kanały sodowe:

1. Lidokaina
2. Meksyletyna
3. Karbamazepina
4. Lamotrigina

# Możliwości oddziaływania na proces transmisji po uszkodzeniu nerwu

## Ektopowe rozruszniki nerwu:

Lidokaina NNT 2,5

Meksyletyna NNT 10

Fenytoina NNT 2,6

Karbamazepina NNT 3,3

$\alpha 2$  –Guanetydyna

Fentolamina – nieaktywne?

Cytokiny – Leki antycytokinowe : brak badań kontrolowanych  
(kortykosteroidy, talidomid, pentoksyfilina,  
cyklosporyna)

$\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  - opioidy obwodowo – brak badań kontrolowanych

# Lidokaina

## Mechanizm działania:

po podaniu dożylnym : selektywna blokada kanałów sodowych TTX-r, zlokalizowanych w ogniskach patologicznych pobudzeń.

## Miejsce działania:

nerwiak, ektopowe rozruszniki nerwu, zwój rdzeniowy.

## Dawkowanie:

Wolny wlew (9mg/min) dożylny 3-5 mg/kg lidokainy, 2-3 razy tygodniowo lub nawet codziennie

doustnie Meksyletyna (Mexitil) 400-600mg/24 godz.

# Wielokierunkowe leczenie bólu przewlekłego

## **FARMAKOLOGIA:**

ustalenie skutecznej kombinacji leków  
-testy farmakologiczne

## **TERAPIA PSYCHOLOGICZNA**

modelowanie „pamięci bólowej”

## **REHABILITACJA:**

dążenie do uzyskania samowystarczalności  
poprawa jakości życia