

## **PERIFERNE NEUROPATIJE**

- Periferne neuropatije predstavljaju u etiološkom smislu heterogeni kompleks oboljenja koja nastaju usled oštećenja perifernog nervnog sistema. Postoje dve osnovne grupe neuropatija i to su genetski determinisane i stečene neuropatije.
- Najjednostavnija patološka klasifikacija neuropatija je na mijelinopatije, aksonopatije i neruonopatije.
- Pod mijelinopatijama podrazumevamo postojanje demijelinizacije kao primarne patološke promene.
- Aksonopatije se odnose na atrofiju aksona i Wallerovu degeneraciju, a neuronopatije na primarno oštećenje tela neurona

## **OPŠTA PATOLOŠKA KLASIFIKACIJA STEČENIH NEUROPATIJA**

- -----
- **AKSONOPATIJE**
- **WALLER-OVA DEGENERACIJA**
- **AKSONSKA DEGENERACIJA**
  
- **MIJELINOPATIJE**
- **DEMIJELINIZACIJA**
- **NEURONOPATIJE**
- **NEURONALNA DEGENERACIJA**
- -----

### **Polineuropatije, mononeuropatije i multiple neuropatije**

- Polineuropatije nastaju usled difuznog oštećenja perifernog nervnog sistema i karakteriše ih postojanje bilateralnog simetričnog poremećaja funkcije perifernih živaca. Polineuropatije su najčešće distalne, ređe proksimalne.
- U odnosu na funkcionalni gubitak mogu biti mešovite, senzomotorne, predominantno motorne, senzitivne ili autonomne,
- U odnosu na klinički tok mogu biti monfazna bolest sa potpunim oporavkom, mogu imati remitentno recidivantan tok ili kontinuiran progresivan tok. Ukoliko postoji oštećenje samo jednog perifernog živca ili multipla oštećenja i to su: mononeuropatija i multifokalna neuropatija (mononeuritis multiplex).
- U odnosu na klinički tok polineuropatija mogu biti monofazna bolest, sa potpunim oporavkom, mogu imati remitentno recidivantan tok ili kontinuiran progresivan tok.

### **DIJAGNOSTIKA**

- Važno je da se u okviru kompletnog kliničkog ispitivanja utvrdi uzrok polineuropatija i u skladu sa time primeni odgovarajuća terapija. Postoje brojne neuropatije kod kojih se ne može utvrditi uzrok, tzv. idiopatske neuropatije, koje se priključuju na osnovu svojih kliničkih,

elektrofizioloških karakteristika kao onim oblicima sa kojima imaju najviše zajedničkih karakteristika i u tom pravcu se primenjuje terapija.

- Mogućnosti za lečenje genetski determinisanih neuropatija još uvek su ograničene na primenu simptomatske terapije, davanje genetskog saveta u skladu sa tipom nasleđivanja kao i sprovođenje različitih postupaka u cilju prevencije naročito kada se radi o naslednim metaboličkim poremećajima.

### **Elektromiografija**

- Elektrodijagnostika-elektromiografija /EMG/ - je ključna dijagnostička procedura kod bolesnika kod kojih se sumnja na neuropatiju.
- Uopšteno rečeno nije moguće samo kliničkim pregledom razlikovati aksonalne i demijelinizacione poremećaje i zato se koristi elektromiografija.
- Utvrđivanje razlike između primarno demijelinizacionih i aksonalnih neuropatija je veoma bitno zbog različitog dijagnostičkog i terapijskog pristupa.

## **ELEKTROFIZIOLOŠKA KLASIFIKACIJA STEČENIH NEUROPATIJA**

- I Difuzna demijelinizaciona mešovita sensorimotorna polineuropatija
- II Segmentna demijelinizaciona predominantno motorna polineuropatija
- III Aksonalna predominantno motorna polineuropatija
- IV Senzorna neuropatija
- VI Mešovita aksonalno-demijelinizaciona sensorimotorna polineuropatija
- V Aksonalna mešovita sensorimotorna polineuropatija

## **KLASIFIKACIJA U ODNOSU NA PATOGENETSKI MEHANIZAM NASTANKA**

- NEUROPATIJE DUGIH VLAKANA : DISTALNE
- NEUROPATIJE KRATKIH VLAKANA : PROKSIMALNE
- NEUROPATIJE SA MEHANIZMOM NASTANKA KOJI NE ZAVISI OD DUŽINE ŽIVACA

## **OPŠTA KLINIČKA KLASIFIKACIJA NEUROPATIJA**

- POLINEUROPATIJE
- MONONEUROPATIJE
- MULTIPLE MONONEUROPATIJE

## SPECIFIČNA ETIOLOŠKA KLASIFIKACIJA STEČENIH NEUROPATIJA

- **TRAUMATSKE NEUROPATIJE**
- **TOKSIČNE NEUROPATIJE**
- **NEUROPATIJE KOD INFEKTIVNIH BOLESTI**
- **INFLAMATORNE NEUROPATIJE NEUROPATIJE UDRUŽENE SA MONOKLONSKOM GAMOPATIJOM**
- **NEUROPATIJE KOD MALIGNIH BOLESTI**
- **NEUROPATIJE UDRUŽENE SA SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVA**
- **METABOLIČKE NEUROPATIJE**

### **TRAUMATSKE NEUROPATIJE**

- **Traumatske neuropatije su najčešće mononeuropatije kod kojih dolazi do oštećenje jednog nerva što podrazumeva da je uzrok direktna povreda, kompresija i uklještenje kao najčešći uzroci.**
- **Najčešće mononeuropatije iz ove grupe sa kojima se srećemo u kliničkoj praksi su ulnarna neuropatija i neuropatija n. medianusa u predelu karpalnog tunela.**
- **Faktori koji idu prilog izbora radikalnije terapijskog pristupa, uključujući i hiruški tretman, su hronični tok i pogoršanje neurološkog deficita prilikom pregleda posebno ako motorni deficit i ED ukazuju na znake Wallerove degeneracije.**

### **Sindrom kanala ručja /Carpal tunnel sindrom/**

- **N. medianus je u karpalnom tunelu u bliskom kontaktu sa devet tetiva. Uklještenost nerva može biti posledica prekomernog korišćenja ručnog zgloba, tendosinovitisa sa artritism ili lokalne infiltracije npr. hipertrofije vezivnog tkiva kao u slučaju akromegalije, prisustva amilodnih depozita, ili u sklopu mukopolisaharidoza.**
- **Rede sindrom kanala ručja srećemo u sklopu ostalih sistemskih oboljenja kao što su hipotireoza, reumatoidni artritis i diabetes.**
- **Glavni simptomi su parestezije palca, kažiprsta i srednjeg prsta koje se javljaju najčešće noću. Sa progresijom javlja se utrnulost prstiju već opisane lokalizacije i može se verifikovati prilikom ispitivanja površnog senzibiliteta. Vremenom slabost i atrofija m. abductor pollicis brevis (mišića tenara ) postaju očigledni.**

### **SINDROM KANALA RUČJA**

#### **Terapija**

- **I početne tegobe**
- **imobilizacija, izbegavanje rizičnih pokreta, nesteroidni antireumatici, manje doze diuretika, lokalna aplikacija heparinske kreme**
- **II jaki simptomi bez znakova oštećenja medianusa**
- **injekcija depo preparata kortikosteroida u kanal ručja (0,75 ml = 20 mg uljanog rastvora hidrokortizona)**
- **III definitivni znaci oštećenja medianusa**

- hirurška dekompresija (presecanje lig. carpi transv.) dilatacija kanala ručja balon kateterom

### Sindrom tarzalnog tunela /Tarsal tunnel sindrom/

- Distalni deo tibijalnog nerva zajedno sa nekoliko tetiva i art. tibialis posterior nalazi se u tarzalnog tunelu neposredno iza medijalnog maleolusa. Površne lokalizacija distalnog dela tibijalnog nerva je često mesto kompresije ovog živca uključujući i direktnu traumu. Uzroci su: iščašenje ili prelom skočnog zgloba, neprilagođena tesna obuća, postraumatska fibroza, ciste u neposrednoj blizini nerva, neuromi, artritis i tendosinovitis. Karakteristični simptomi su: bol u predelu skočnog zgloba, tabana sa parestezijama koji se potenciraju pri hodu.
- ED i blokada nerva lokalnim anestetikom mogu biti od koristi u dijagnostici i terapiji ovog sindroma. Definitvan tretman sastoji su u ekstenzivnoj dekompresiji n. tibialis u tarzalnog tunelu.

### Idiopatska paraliza facialisa (Bellova paraliza)

- Osnovni klinički kriterijumi su nagli početak jednostrane pareze ili paralize mišića lica, nepostojanje znakova oštećenja centralnog nervnog sistema, izostanak oboljenja srednjeg uva ili zadnje lobanjske jame.
- Godišnja incidenca je 20 na 100000 stanovnika. Bellova paraliza je oblik kompresivne neuropatije n. facialisa u njegovom unutrašnjem kanalu. Prognoza je odlična za najveći broj bolesnika. Ipak kod oko 15% bolesnika perzistira rezidualna slabost mišića.
- Kod osoba koje imaju kompletnu paralizu mišića lica, hiperakuziju, smanjeno lučenje pljuvačke, suza, gubitak čula ukusa, može se očekivati nepovoljan tok bolesti. Rizične grupe su i osobe životnog doba preko 60 godina, dijabetičari, hipertoničari.

### IDIOPATSKA PARALIZA FACIALISA - BELOVA PARALIZA

#### Terapija

- Medikamentno lečenje ukoliko se bolesnika javi u toku prve nedelje bolesti:
- I Prednisolon 80 mg dnevno 5 dana, a zatim postepeno smanjivanje doze u narednih 5 dana
- II Metilprednisolon 500 mg 3-5 dana u infuziji + infuzije niskomolekularnih rastvora (dextran) pentoksifilin
- Hirurško lečenje je napušteno.
- Indikatori loše prognoze :
- kompletna paraliza mišića licastarost veća od 45 godinaretroaurikularni bolovigubitak čula ukusasmanjena funkcija submandibularnih pljuvačnih žlezda

### TOKSIČNE NEUROPATIJE

- Industrijski otrovi
- industrijski otrovi, alil hlorid, ugljen-disulfid, dimetilaminopropionitril, etilenoksid, heksakarbon, n-heksan, metil etil keton, metil bromid, organofosforna jedinjenja, polihlorisani bifenili, trihloretilen

- Metali-olovo, arsen, živa, talijum, zlato, platina
- **Medikamenti**-almitrin, amiodaron, karbamazepin, hlorokin, kliokinol, vinkristin, dapson, fenitoin, disulfirism, emetin, etionamid, glutetimid, hidralazin, indometacin, isoniazid, litijum karbonat, metakvalon, metronidazol, misonidazol, nitrofurantoin, perheksilin, piridoksin, natrium cianat, stilbamidin, streptomycin, taksol, sulfanilamid, talidomid, trihloretalen, vinka alkaloidi.
- **Biološki toksini**-difterijski toksin, botulinus toksin, saksitoksin

### Trovanje metalima Lečenje

- Lečenje ima za cilj da se smanje depoi teških metala u tkivima. To se može postići: 1. sprečavanjem daljem izlaganja, unošenja i resorpcije teških metala 2. uspostavljanjem normalne diureze 3. podsticanjem izlučivanja teških metala primenom helatnih agenasa.
- Od ovih agenasa najčešće se koriste: CaEDTA, dimerkaprol, dimerkaptopropansulfonat (DTPA), D penicilamin, kalijum fericijanid (Prusko plavo).
- Dužina terapije i način primene zavise od stepena intoksikacije i stepena izlučivanja teških metala. Primena helatnih agenasa dovodi do pojave neželjenih toksičnih i alergijskih reakcija. Potrebna je česta kontrola krvne slike i renalne funkcije.

### Medikamentne (jatrogene neuropatije)

- Oštećenja perifernih živaca sreću se tokom primene: amiodarona, almitrina, vinkristina, dapsona, disulfirama, etambutola, izoniazida, metronidazola, misonidazola, nitrofurantoina, perheksilina, piridoksina, streptomicina, sufanomida, taksola, talidomida trihloretilena, fenitoina, hidralazina, hlorhina, cisplatina.
- Usled direktnog toksičnog dejstva lekova dolazi do razvoja najčešće distalnih aksonalnih senzornih ili senzomotornih ali se sreću i primarno demijelinizacione neuropatije i neuronopatije.
- Najveći broj ovih neuropatija se spontano brže ili sporije opravljaju nakon prestanka uzimanja ovih lekova
- Neuropatije se najčešće sreću prilikom primene citostatika, lekova sa vrlo malom terapijskom širinom kod kojih je razlika između efikasnih i toksičnih doza jako mala. Nastaju često i nakon primene antibiotika, antimikotika, antimalarika, antiaritmika, antihipertenziva, antiepileptika i mnogih drugih lekova.

### INFLAMATORNE I INFEKTIVNE NEUROPATIJE

- Akutna inflamatorna neuropatija-Polyradiculoneuritis acuta (Guillain Barre-ov sindrom-GBS) je akutna inflamatorna poliradikuloneuropatija.
- Godišnja incidenca GBS je 1-2 na 100000 stanovnika.
- Bolest se karakteriše brzim razvojem simetrične proksimalne ili distalne paralize ekstremiteta sa gubitkom mišićnih refleksa, oštećenjem senzibiliteta, bolovima uz često oštećenje i kranijalnih živaca najčešće facijalnog živca.
- Znaci disautonomije kao što su tahikardija, labilna hipertenzija, zapažaju se u dve trećine bolesnika. Slabost respiratorne muskulature sreće se u oko 25% bolesnika sa GBS.
- Respiratorne i gastrointestinalne infekcije prethode nastanku GBS u 70% bolesnika.
- GBS se može javiti i posle imunizacija vakcinama, serumima, hiruških intervencija, trauma. GBS može biti udružen sa malignim bolestima, limfomom ali isto tako može nastati i bez ikakvog provocirajućeg faktora.

## **Akutna inflamatorna neuropatija- Polyradiculoneuritis acuta (GBS)**

- U likvoru postoji albuminocitološka disocijacija. Elektrofiziološki parametri ukazuju na demijelinizaciju.
- Bolest dostiže maksimum unutar 4 nedelje. Nakon dostizanja maksimuma ispoljavanja, bolesnici počinju postepeno da se oporavljaju u periodu od više nedelja do više meseci.
- U 25% bolesnika bolest ima vrlo povoljan tok i ovi bolesnici se mogu ambulantno pratiti. Kompletan oporavak registruje se u 60-65% bolesnika. Recidivantni GBS sreće se u proseku u 2-5% bolesnika
- GBS je heterogena bolest. Pored opisanog "klasičnog" GBS sreću se aksonalne forme GBS, akutna motorna neuropatija, akutna teška senzomotorna neuropatija, koje su najčešće udružene sa infekcijom C. jejuni, Miller Fisher sindrom, senzitivni GBS.

### **Polyradiculoneuritis acuta (GBS sindrom)**

#### **Terapija**

- NE lečiti kortikosteroidima
- Opšti terapijski postupci: intenzivna nega, obezbediti disajnu funkciju, EKG-monitoring, 5000 jed. heparina s.c. 2x dnevno, pasivni pokreti ekstremiteta, prevencija i lečenje infekcija, otklanjanje bolova i psihološka podrška. Specifični terapijski postupci: ukoliko se primene u trećoj nedelji bolesti nemaju efekat
- Izmena plazme: 200-250 ml/kg u toku 7-14 dana (3-5 seansi, 2500-3500 ml poseansi); naš postupak: 2000 ml na II/III dan u 6 seansi.
- Intravenski imunoglobulini (IVIg): 0,4 gr/kg dnevno, 3-5 dana. Kombinovana terapija ne povećava pojedinačno dobijen efekat.

## **Hronična demijelinizaciona polineuropatija (CIDP)**

- Imunski posredovana polineuropatija koju karakteriše progresivni razvoj mišićne slabosti u periodu od najmanje dva meseca. Godišnja incidenca je između 0.25-0.5 na 100 000 stanovnika. Javlja se u bilo kom životnom dobu, nešto češće u muškaraca nego u žena.
- Nespecifične infekcije prethode nastanku CIDP u manje od jedne trećine bolesnika. Početak bolesti je postepen, slabost je simetrična, globalna,. Poremećaj senzibiliteta je manje izražen. Oštećenje kranijalnih nerava javlja se kod 10-20% bolesnika.
- CIDP je se može smatrati verovatnom autoimunskom polineuropatijom.
- Albuminocitološka disocijacija prisutna je u likvoru u 95% bolesnika. Elektrofiziološki postoje svi parametri demijelinizacije.
- Tok bolesti je sa remisijama i recidivima ili sporo progresivan.

### **HRONIČNA INFLAMATORNA DEMIJELINIZACIONA POLINEUROPATIJA (CIDP)**

#### **Terapija**

- Kortikosteroidi-, prednison 80-120 mg, za tri meseca poboljšanje
- Izmena plazme + kortikosteroidi
- Intravenski imunoglobulini: u 50% definitivno poboljšanje, u 40% se poboljšanje održava intermitentnim davanjem IVIg, a u 10% poboljšanje je kratkotrajno i prolazno. IVIg 0,4 g/kg 5

dana uz primenu malih doza prednisona je dovelo do potpunog oporavka kod progresivne forme CIDP.

- Kod egzacerbirajuće forme je oporavak trajao 6 nedelja i održavao se ponavljanjem jednokratne IVIg doze 1 gr/kg pred očekivano pogoršanje

**Multifokalna motorna neuropatija sa multiplim blokovima provođenja**

- Za ovu bolest karakterično je postojanje sporo progresivne asimetrične motorne neuropatije, koja započinje slabošću distalne muskulature ekstremiteta.
- Monoklonska IgM anti GM1 antitela kao i poliklonska anti GM1 antitela prisutna su u visokom procentu bolesnika.
- Elektromiografskim pregledom registruje se denervacija sa multifokalnim blokovima provođenja, što omogućava razlikovanje od bolesti motornog neurona.
- Terapija
- Za ovaj oblik neuropatije karakteristično je da kortikosteroidi i terapijska izmena plazme nemaju efekta.
- Intravenski imunoglobulini- IVIg (0.4g/kg) se daju pet dana. Poboljšanje traje u proseku oko 2 meseca. Potrebno je često ponavljanje tretmana.
- Ciklofosfamid

**Neuropatije udružene sa IgG, IgM i IgA monoklonskiom gamopatijom**

- Autoimunska polineuropatija udružena sa IgM monoklonskom gamopatijom. U bolesnika sa neuropatijom M protein se vezuje za mijelin udružen glikoprotein (MAG), koji je sastavni deo mijelina perifernog živca. Kod najvećeg broja bolesnika simptomi nastaju u šestoj i sedmoj deceniji, najčešće kod muškaraca. Klinička slika odgovara senzornoj ili senzomotornoj polineuropatiji. Tok je hroničan, progresivan, mada je moguć i spontan oporovak.
- Neuropatije udružene sa IgG i IgA monoklonskiom gamopatijom- Ove neuropatije najčešće srećemo kod bolesnika sa multiplim mijelomom, pri čemu je najspecifičnija forma solitarni osteosklerotični mijelom tzv. POEMS sindrom. Osnovne karakteristike ovog sindroma su postojanje polineuropatije, organomegalije, endokrinopatije, M proteina i kožnih promena. Polineuropatija je distalnog rasporeda, simetrična sensorimotorna. M protein je IgG ili IgA klase sa lambda lakim lancima.

**Neuropatije udružene sa IgG, IgM i IgA monoklonskiom gamopatijom**  
**Terapija**

**Autoimunska polineuropatija udružena sa IgM monoklonskom gamopatijom.**

Kod bolesnika sa umereno teškom formom predlaže se kombinacija prednizona i hlorambucila ili prednizona i ciklofosfamida, u trajanju od najmanje tri meseca. Mogu se davati i IVIg. Rezultati novijih kliničkih studije ukazuju da je kombinacija prednizona (40mg/m<sup>2</sup>, 5 dana) i ciklofosfamida (300mg/m<sup>2</sup>, 4dana) svake 4 nedelje tokom 6 meseci dovela do značajnog poboljšanja.

**Neuropatije udružene sa IgG i IgA monoklonskiom gamopatijom**

Zračenje solitarnog mijeloma dovodi do sporog poboljšanja koje se održava čak i godinama nakon ove terapije. Pored toga koristi se melfalan 0.15mg/kg dnevno u kombinaciji sa prednizonom 20mg 3 x dnevno, u trajanju od sedam dana svakih šest nedelja. Terapiju je potrebno produžiti u proseku dve godine. IVIg se takodje mogu koristiti ukoliko prethodni terapijski postupci ostanu bez efekta.

## PARANEOPLASTIČNE NEUROPATIJE

- Paraneoplastični sindromi se javljaju u 1% svih bolesnika sa kancerogenim oboljenjima pri čemu predstavljaju nemetastatsku komplikaciju u oko 10% maligniteta.
- U 28.5% svih bolesnika sa neoplazmama registruju se različiti oblici neuropatija
- Paraneoplastične neuropatije se javljaju ore u toku ili nakon dijagnostikovanja neoplazmi
- Na osnovu jedne od poslednjih velikih epidemioloških studija paraneoplastične neuropatije su dijagnostikovane 27.4 meseca ranije od dijagnostikovanja malignog oboljenja
- Najčešće su : SUBAKUTNA SENZORNA NEURONOPATIJA
- /poliklonska anti Hu ant/
- SENZOMOTORNA POLINEUROPATIJA
- SENZORNA POLINEUROPATIJA

### Polineuropatija kod sarkoidoze

- Kod dve trećine bolesnika sa neurološkim manifestacijama sreću se oštećenja kranijalnih živaca i to najčešće n. facialis, potom n. opticus, n. vestibulocohlearis, n. trigeminus. Periferni živci oštećeni su u 25-50% bolesnika sa neurosarkoidozom
- Najčešće se sreću distalna aksonalna senzomotorna polineuropatija kao i mononeuritis multiplex.
- Dijagnostika se sprovodi primenom stanadarnih ispitivanja koja se koriste za sistemsku sarkoidozu. Kod većine bolesnika povišene su vrednosti angiotenzin konvertaze u serumu i likvoru.
- U lečenju sarkoidoze se uspešno koristi prednizon u dozi od 1mg/kg u trajanju od više meseci.

### Vaskulitična neuropatija

Neuropatije se sreću u oko 50% bolesnika sa poliarteritis nodosa, Churg-Strausovim sindromom, krioglobulinemijom. U oko 10% prisutne su kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom, Sjögrenovim sindromom, sistemskim lupusom eritematosusom (SLE), Wegenerovom granulomatozom, arteritisom sa džinovskim ćelijama.

- oko 30% bolesnika registruju se i tzv. nesistemske vaskulitične neuropatije.
- Vaskulitične neuropatije su po tipu mononeuritis multiplexa ili distalne simetrične senzomotorne polineuropatije. Mogu se ispoljiti u različitim fazama sistemskih bolesti. Elektrofiziološki registruju se po pravilu aksonalna neuropatija.

Vaskulitična neuropatija –neuropatija kod sistemskih bolesti vezivnog tkiva  
Terapija

- Kod najvećeg broja bolesnika pouzdan efekt postiže se primenom kortikosteroida 1mg/kg dnevno.
- Kombinovana terapija sa ciklofosamidom 2mg/kg dnevno omogućava sniženje doze kortikosteroida.
- Kod težih oblika primenjuju se pulsna terapija metilprednizolonom, terapijske izmene plazme.
- U bolesnika sa reumatoidnim vaskulitisom primena penicilamina i terapijskih izmeni plazme pokazala se kao efikasna.

## Lepromatozna polineuropatija

- Nastaje kao posledica infekcije *Mycobacterium leprae*. Broj bolesnika sa lepromatoznom polineuropatijom procenjuje se na 10 miliona, tako da je ovo jedna od najučestalijih stečenih polineuropatija u svetu. Distribucija je determinisana temperaturom tkiva a ne dužinom vlakana, stoga se znaci bolesti javljaju na delovima tela sa najnižom telesnom temperaturom. Dijagnoza se postavlja na osnovu postojanja kožnih promena, gubitka senzibiliteta za bol i temperaturu, postojanja palpabilnih zadebljanja perifernih živaca i izolacijom *mycobacterium lepre* sa kožnih promena ili biopsijom kože.
- Terapija- Sprovodi se primenom dapsona u kombinaciji sa rifampicinom u trajanju od 6 meseci, posle čega se nastavlja sa dapsonom kao monoterapijom najmanje dve godine. Od neželjenih efekata pri primeni dapsona mogu se registrovati hemolitična anemija, ređe agranulocitoza, kožne promene. Rifampicin je hepatotoksičan.

## HIV neuropatija

- Ove neuropatije se sreću u bilo kojoj fazi HIV infekcije, ali su ipak najčešće u odmaklim fazama bolesti. Otkrivaju se u 50-90% bolesnika sa AIDS. Opisano je nekoliko tipova neuropatija. Najčešća je distalna simetrična senzorna, ređe senzomotorna aksonalna polineuropatija.
- Mononeuritis multiplex se ređe sreće i udružen je sa vaskulitom i krioglobulinemijom u sklopu AIDS "related" kompleksa.
- Lečenje
- Zidovudin može imati povoljan terapijski efekat. Simptomatska terapija u cilju uklanjanja intenzivnih bolova uključuje primenu karbamazepina i amitriptilina.
- U bolesnika sa kliničkom slikom GBS preporučljiva je terapijska izmena plazme. Alternativa su i IVIg. U bolesnika sa kliničkom slikom CIDP preporučuju se kortikosteroidi i terapijska izmena plazme.

## Neuropatije kod Lajmske bolesti

- Fokalne ili multifokalne radikuloneuropatije se mogu javiti više nedelja ili meseci pa čak i godina nakon ujeda krpelja (*Spirocheta Borrelia Burgdoferi*).
- Obično je u pitanju senzorna, bolna neuropatija sa dizestezijama različite lokalizacije.
- Mogu biti zahvaćeni kranijalni nervi, spinalni korenovi ili neuropatija ima karakteristike mononeuritis multiplexa.
- Neuropatija je hronična perzistentna; po pravilu u likvoru psotoji pleocitoza.
- Kod mnogih bolesnika poboljšanje se javlja spontano ali tok bolesti se skraćuje primenom antibiotika i to iv. davanjem Ceftriaxona

## ENDOKRINE NEUROPATIJE

### Dijabetične neuropatije

- Spadaju u grupu najčešćih hroničnih komplikacija dijabetesa melitusa (DM) i sreću se u preko 50% bolesnika kod kojih bolest traje više od 20 godina.
- Patogeneza DN je vrlo kompleksna i još uvek nije u potpunosti razjašnjena. Izvesno je da su uključeni i međusobno isprepletani brojni metabolički poremećaji koji nastaju kao posledica hiperglikemije, deficita insulina i C peptida.
- U kliničkom smislu DN predstavljaju kompleks sindroma od kojih su najčešća distalna simetrična senzomotorna polineuropatija i autonomna neuropatija u 80% bolesnika.

<b>Klasifikacija dijabetičnih neuropatija</b>
<p><b>Simetrične</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Distalna primarno senzorna polineuropatija</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Afekcija uglavnom debelih vlakana</li> <li>b. Mešovita</li> <li>c. Afekcija uglavnom tankih vlakana a</li> </ol> </li> <li>2. <b>Autonomna neuropatija</b></li> <li>3. <b>Hronične proksimalne motorne neuropatije a,b</b></li> </ol> <p><b>Asimetrične</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Akutna ili subakutna proksimalna motorna neuropatija a,b</b></li> <li>2. <b>Kranijalna mononeuropatijab</b></li> <li>3. <b>Trunkalna neuropatija a,b</b></li> <li>4. <b>Kompresivne neuropatije ekstremiteta</b></li> </ol>
a Često bolne
b Moguć delimičan ili kompletan oporavak

### Lečenje dijabetičnih neuropatija

- **Osnovni principi terapije DN su: 1) optimalna glikoregulacija; 2) eliminacija faktora rizika kao što su gojaznost, upotreba alkohola, pušenje 3) simptomatska terapija. Optimalna glikoregulacija dovodi do značajnog poboljšanja kod bolesnika sa fokalnim DN. Dosada je pozitivan terapijski efekat zapažen pri primeni inhibitora aldolaze-reduktaze,  $\alpha$ -lipoične kiseline i  $\gamma$ -linoleinske kiseline.**
- **Simptomatska terapija- Za otklanjanje neuropatskog bola i neprijatnih senzacija najčešće se koriste triciklični antidepresivi, antiepileptici. U lečenju posturalne hipotenzije kod autonomne dijabetične neuropatije, koristi se fludrokortizon acetat u dozi većoj od 0.3mg. dnevno**
- **Lečenje dijabetične amiotrofije- Povoljan terapijski efekat dijabetične amiotrofije zapažen je primenom IVIg u dozi od 0.4g/kg pet dana, potom se nastavlja sa kortikosteroidima**

### Neuropatije kod ostalih endokrinoloških oboljenja

- **Neuropatije se najčešće sreću kod bolesnika sa akromegalijom i hipotireoidizmom. Po pravilu su to distalne predominantno senzorne polineuropatije sa bolom i parestezijama kao osnovnim simptomima. Neuropatije su primarno aksonalne ali mogu biti aksonalne sa sekundarnom demijelinizacijom. Carpal tunnel sindrom se takođe često dijagnostikuje kod ovih bolesnika.**
- **Lečenje- korekcija hormonskog poremećaja odgovarajućom endokrinološkom terapijom dovodi do spontanog oporavka.**

### METABOLIČKE NEUROPATIJE

#### Neuropatije usled deficita (B1,B2,B6, B12,vitamin E)-

- **Deficiti vitamina obično nastaju kao posledica malnutricije ili malapsorpcije u sklopu različitih gastrointestinalnih oboljenja. Neuropatije usled deficita vitamina su samo jedna karika u lancu različitih poremećaja funkcije i strukture drugih organa. Lekovi kao što su izonijazid, hidralazin ometaju normalan metabolizam vitamina i pri dužoj upotrebi mogu izazvati oštećenje perifernih živaca. Deficit vitamina B1, B2, B6, B12 dovodi do ispoljavanja simetričnih predominantno**

senzornih polineuropatija. Deficit vitamina E dovodi do ispoljavanja aksonalne senzorne neuropatije sa izraženom ataksijom.

- Lečenje- Zasniva se na adekvatnoj korekciji deficita vitamina. Dnevne doze koje se preporučuju se deficit vitamina: B1-50mg, za B2 100mg, za B6 100mg, za vitamin E 100 IJ. Supstitucija za vitamin B12 je 1000ug dnevno i.m. dve nedelje, potom dva puta nedeljno godinu dana. Doza održavanja vitamina B12 je 1000ug mesečno u vidu im.injeksija.

## **METABOLIČKE NEUROPATIJE**

- Uremijska polineuropatija- U više od dve trećine bolesnika sa znacima hronične bubrežne insuficijencije postoje jasni elektrofiziološki znaci distalne senzomotorne polineuropatije. Polineuropatija je aksonalno-demijelinizaciona. Primena dijalize često ne dovodi do poboljšanja. Oporavak se ostvaruje nakon transplantacije bubrega.
- Polineuropatije kod bolesti jetre- Kod bolesnika sa hroničnom hepatičnom insuficijencijom, hepatitisom, bilijarnom cirozom sreću se predominantno senzorne aksonalne polineuropatije.
- Alkoholna neuropatija- nastaju usled deficitarne ishrane i toksičnog dejstva alkohola. Najčešća su neurološka manifestacija hroničnog alkoholizma. Radi se o distalnoj simetričnoj polineuropatiji sa oštećenjem senzitivnih, motornih i autonomnih vlakana. Patohistološki u pitanju je primarna aksonalna degeneracija. Lečenje-Prestanak konzumiranja alkohola, poboljšanje ishrane, adekvatan unos vitamina, naročito B1.

### **Porfirična neuropatija**

- Porfirija predstavlja grupu bolesti kod kojih postoji urođeni defekt metabolizma porfirina. Nasledivanje je autosomno dominantno. Oštećenje perifernih živaca javljaju se jedino u slučaju poremećaja metabolizma hema u jetri i to kod akutne intermitentne porfirije, hereditarne koproporfirije i kod profirije variegata. Nastaju zbog deficita jednog od enzima koji su neophodni u sintezi hema.
- Akutna intermitentna porfirija je najčešća, nastaje usled parcijalnog deficita porfobilinogen deaminaze što dovodi do porasta produkcije porfobilinogena i delta aminolevulinske kiseline.
- Bolest se manifestuje ponovljenim atacima koje mogu provocirati brojni lekovi (barbiturati, sulfonamidi, estrogeni, oralna kontraceptivna sredstva, fenitoin), alkohol, infekcije, traume, kod žena promene u hormonskom statusu

## **Terapija**

- Osnovne kliničke karakteristike intermitentnih ataka su abdominalne kolike, psihički poremećaji, epileptični napadi, neuropatije uz postojanje vegetativne disfunkcije. Psihički poremećaji se manifestuju kao konfuzno delirantna stanja i psihoze. Klinička slika neuropatije odgovara slici GBS.
- Lečenje se započinje uključivanjem infuzija hipertoničnih rastvora glikoze do 500grama u toku 24h, pošto glikoza suprimira biosintentski put hema. Hematin – se daje u dozi 4mg/kg iv. svakih 12h sati u periodu od 3-6 dana. Ostala terapija obuhvata primenu analgetika, antibiotika, korigovanje elektoriltnog disbalansa, naročito hiponatremije, primenu beta blokatora, propranolola, zbog tahikardije, a hlorpromazina za smirenje bolesnika, primena antibiotika, polivitaminske terapije, ishrana bogata ugljenim hidratima. Epileptični napadi se leče diazepamom intravenski. Profilaksa napada akutne intermitentne porfirije obuhvata zabranu upotrebe kontraindikovanih lekova, uz kontrolisanje ishrane.

### **Osnovne dve podgrupe naslednih neuropatija**

- Primarne nasledne neuropatije (neuropatija je osnovni, glavni klinički znak)

- Sekundarne nasledne neuropatije (neuropatija je u sklopu mnogo kompleksnijeg naslednog poremećaja npr. spinocerebelarnog sindroma, ili posledica naslednog metaboličkog poremećaja npr. kod porfirije)

## **PRIMARNE NASLEDNE NEUROPATIJE**

- Prvi put nezavisno opisane od strane J.M. Charcot, P. Marie i H.H. Tooth 1886. godine i po njima nose naziv **Charcot-Marie-Tooth-ova bolest (CMT)**
- Genetski defekt jednog od do sada poznatih 17 različitih gena uzrokuje kliničke slike primarnih naslednih neuropatija.

### **Klasifikacija po Dyck-u i Lambert-u (1968)**

- Hereditarne motorne i senzitivne neuropatije (HMSN)
- Hereditarne senzitivne i autonomne neuropatije (HSAN)
- Hereditarne motorne neuropatije (HMN)
- Hereditarne rekurentne fokalne neuropatije (Hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama-HNPP)
- Hereditarna neuralgična amiotrofija (HNA)

### **Subklasifikacija HMSN po Harding-ovoj i Thomas-u (1980)**

- HMSN I sa brzinom provodjenja kroz motorne živce ruku ispod 38 m/s – znak primarnog oštećenja mijelina-demijelinizacioni oblik
- HMSN II sa brzinom provodjenja kroz motorne živce ruku preko 38 m/s – znak očuvane strukture mijelina ali sa aksonskom lezijom-aksonalni oblik.

### **Modifikovana klasifikacija Dyck-a i Lambert-a**

- HMSN I (CMT 1) (hipertrofički tip, demijelinizaciona lezija)
- HMSN II (CMT 2) (neuronalni tip, aksonalna degeneracija)
- HMSN III (Dejerine-Sottas-ova hipertrofička neuropatija)
- HMSN IV ( Refsum-ova bolest, bolest deponovanja fitanske kiseline, u suštini sekundarna nasledna neuropatija)
- HMSN V (udružena sa spastičkom paraplegijom)
- HMSN VI (udružena sa atrofijom optikusa)
- HMSN VII (udružena sa retinitis pigmentosa)

### **Kliničke karakteristike HMSN (CMT)**

- Sporo progresivne slabosti i atrofije distalnih mišića ekstremiteta, primarno mišića stopala i peronealnih mišića, a kasnije i mišića šaka i podlaktica. U isto vreme nastaje simetrično distalno oštećenje svih modaliteta senzibiliteta. Kod većine bolesnika nastaju deformacije stopala, pes cavus i kandžasta deformacija prstiju. Mišićni refleksi su ugašeni, najpre Ahilov. U odmakloj fazi bolesti cirkularne hipotrofije potkolenica i donje trećine natkolenica daju sliku izvrnute šampanjske boce (“rodine noge”) i karakteristično izmenjen, peronealni, petlov hod.

### **Bolesnici sa HMSN (CMT) dospeju do neurologa zbog jednog od sledećih razloga:**

- Slabost i atrofija mišića (“rodine noge”, izvrnuta boca šampanjca)
- Deformacija stopala i smetnje pri hodu (pes cavus, kandžasti prsti, viseće stopalo)

- Znaci neuropatije i atrofije mišića otkriveni slučajno tokom lekarskog opšteg pregleda
- Hereditarna neuropatija dijagnostikovana u drugog člana porodice.
- Postoji teška diskrepanca između objektivnih znakova bolesti i anamnestičkih tegoba.

### Elektrofiziološke karakteristike HMSN (CMT):

- Jako usporene motorne brzine provodjenja i produžene terminalne latence (distalna demijelinizaciona neuropatija- HMSN I ili CMT1).
- Normalne ili blago usporene motorne brzine provodjenja uz jako smanjenu amplitudu zbirnog akcionog potencijala motornih jedinica i smanjenje amplitude ili potpuna nemogućnost registrovanja akcionog potencijala senzitivnih živaca (aksonalna neuropatija, HMSN II ili CMT2). Granična vrednost između CMT1 i CMT2 je 38 m/s za ulnarni živac

### Genotipska heterogenost CMT1

- CMT1A
- CMT1B
- CMT1C
- CMT1D

### HMSN IA (CMT1A)

**CMT1A**, česta bolest dečijeg uzrasta, tipičan početak u II deceniji lokus:17p11.2, gen: PMP22 (protein perifernog mijelina 22 kD)

To je prototip HMSN, najčešći oblik bolesti, prevalencije 1-4/10 000. U 70% bolesnika postoji 1.5 Mb tandem duplikacija na 17p11.2 PMP22 gena. Kod ostalih bolesnika postoji tačkasta mutacija PMP22 gena. PMP22 čiji 2-5% proteinskog sastava kompaktnog mijelina perifernog živca. Ove mutacije uzrokuju poremećaj kompaktnosti mijelina.

### CMT1B,

**CMT1B**, teže kliničko ispoljavanje, početak kongenitalan ili u II deceniji, lokus 1q22-q23, gen MPZ (P0). Opisano je preko 80 različitih tačkastih mutacija gena za MPZ kao uzrok ovog fenotipa (protein mijelina P0 je glavni protein kompaktnog mijelina, membranski protein, ima ulogu adhezije molekule i važan je za kompaktnost mijelina). Ranije opisan Roussy-Levy sindrom pripada grupi CMT1B.

### CMT1 C, CMT1D

**CMT1C**, tipična bolest, početak u II deceniji, lokus 16p13.1-p12.3, gen: nepoznat

**CMT1D**, težak oblik, od kongenitalnog do početka u I deceniji, lokus 10q21.1-q22.1, gen: EGR2 (early-growth-response-element-2-gene utiče na transkripciju drugih mijelin-proteinskih gena (PMP22, MPZ) i ima značajnu funkciju u regulaciji mijelinizacije.

### HMSN II – CMT2

- CMT2 se ne može klinički razlikovati od CMT1, jedino se merenjem brzina provodjenja kroz motorne nerve otkrivaju vrednosti veće od 38 m/s.
- Prevalenca CMT2 je jedna trećina prevalencije CMT1 (0,3 do 1,1 na 10 000).

- Periferni živci nisu zadebljani a histološke promene odgovaraju aksonskoj degeneraciji sa gubitkom debelih mijeliniziranih aksona sa znacima regeneracije i velikim brojem malih i tanko mijeliniziranih aksona.

### **Dejerine-Sottas sindrom (DSS)**

- Izuzetno teška neuropatija sa ranim početkom i ekstremno usporenim motornim brzinama provodjenja, odsutnim akcionim potencijalima senzitivnih nerava i izrazitom demijelinizacijom biopsiranih suralnih živaca.
- Nasledjuje se autozomno dominantno i autozomno recesivno.
- Do sada su nadjene mutacije u genima za : PMP22, MPZ, EGR2 i PRX i stoga se svi bolesnici sa DSS mogu genetski klasifikovati kao CMT1 i CMT4.

### **Hereditarne senzorne i/ili autonomne neuropatije (HSAN/HSN)**

- HSAN1, lancinirajući bolovi, akralne ulceracije, početak oko 20 godine, AD, lokus 9q22, gen: SPTLC1 (serine-palmitoyltransferase-1 gene)
- HSAN3, Riley-Day-ov sindrom, familijarna disautonomija, neonatalni početak autonomnih simptoma (Aškenazi), AR, lokus 9q31-q33, gen: IKBKAP (inhibitor-of-kappa-light-polypeptide gene)
- HSAN4/5 (alelska bolest)-kongenitalna neosetljivost na bol i anhidroza, groznica, mentalna retardacija, rani početak, AR, lokus 1q21-q22, gen: NTRK1 (TrkA) (neurotrophin-receptor-tyrosin-kinase-1-gene)

### **Hereditarne rekurentne fokalne neuropatije**

- HNPP, autozomno dominantne sklonosti ka kompresivnim paralizama, histološka karakteristika je tomakulozna neuropatija. Lokus 17p11.2, gen: PMP22 (delecija)
- HNA, hereditarna neuralgična amiotrofija, rekurentne bolne paralize pl.brachialis-a, početak u I i III deceniji, AD, lokus: 16q24.1, gen:nepoznat.

### **Amiotrofična lateralna skleroza (ALS)**

**ALS je fatalno progresivno neurodegenerativno oboljenje nepoznate etiologije, koje nastaje usled selektivnog oštećenja motornih neurona moždane kore, moždanog stabla i kičmene moždine**

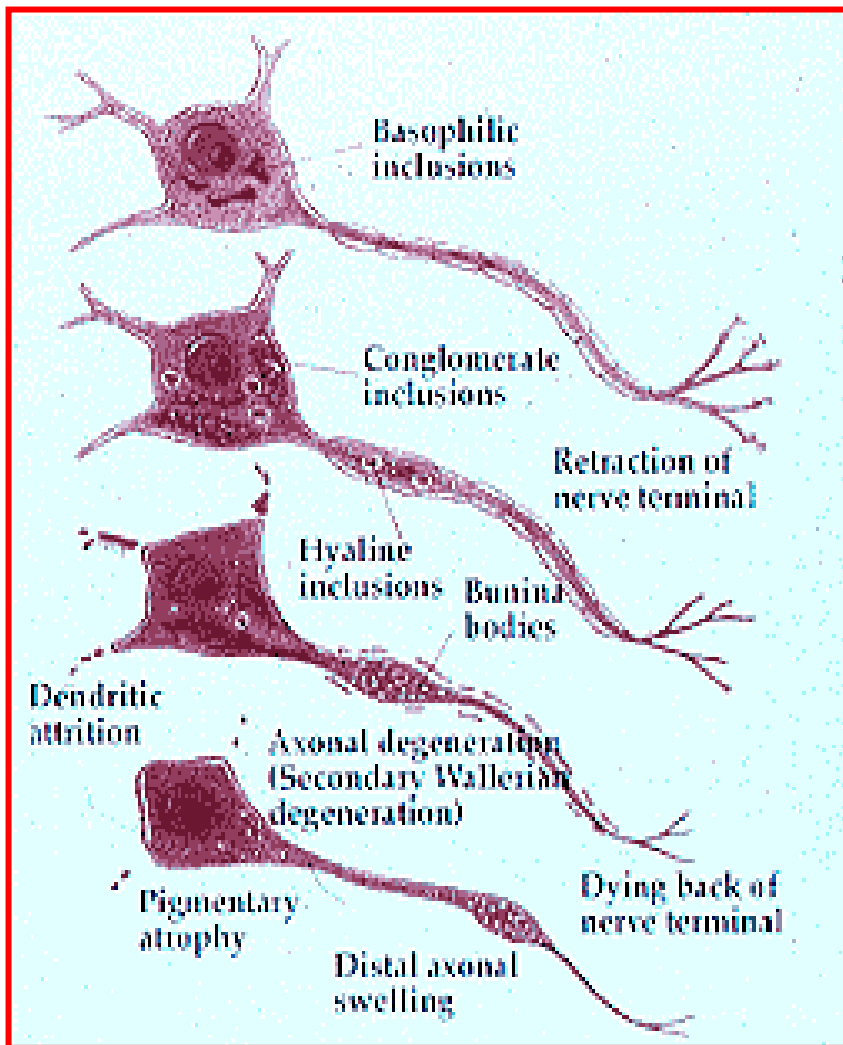
**Kliničku sliku ALS Incidenca ALS**

**0,5-3:100 000 (Amon, 1994)**

**2-6 : 100 000 (Hand, 2000)**

**Prevalenca ALS**

**4-10 : 100 000 (Hand, 2000)**



### Koncept terapije ALS

- Napredak u razjašnjenju etiopatogeneze ALS u poslednjih deset godina još uvek nije krunisan terapijom kojom se može zaustaviti progresivan tok bolesti.
- Aktuelni koncept u lečenju ALS bazira se na primeni neuroprotektivne terapije u kombinaciji sa simptomatskom terapijom.
- Neuroprotektivna terapija ima za cilj pokušaj zaštite neoštećenih motornih neurona radi usporenja progresije bolesti.

### Terapijski pokušaji u ALS Neuroprotektivna terapija

Imunosupresivna terapija, imunomodulatori

Ciklosporin, zračenje limfoidnog sistema

Imunomodulatori – Talidomid (Celgen), Revimid, Pentoksfilin

Inhibitori COX2 – Ceftriaxone

Antiglutamatni lekovi:

Riluzol

Lamotrigin, Gabapentin, Dextromorhan

Amino kiseline račvastog niza

Antioksidansi:

Vitamin E, C, β-karoten, Se, N-acetylcystein Selegilen, Coenzym Q 10, Edaravon

Blokatori Ca kanala

Nimodipin

## Neurotrofični faktori:

Insulinu sličan faktor rasta – IGF

Cilijarni neurotrofički faktor – CNTF, Moždani neurotrofički faktor – BDNF

Glijalni neurotrofički faktor – GDNF

SR57746A neurotrofični faktor (Xaliproden)

Antiapoptotični lekovi – Minociklin

Restorativna terapija – Terapija stem ćelijama

- Riluzol (Rilutek) je jedini lek koji je prihvaćen od strane FDA 1996. godine u terapiji ALS. Originalno je opisan 1985. godine, kao antikonvulzivni lek iz grupe benzotiazola. Riluzol lako prolazi hematoencefalnu barijeru.
- Riluzol selektivno inhibira endogeno oslobađanje glutaminske kiseline, vrši inaktivaciju jonskih kanala za natrijum, moduliše intracelularne procese koji imaju ulogu u aktivaciji glutamatnih receptora.
- Ukupni antiiekscitatorni efekat obezbeđuje neuroprotektivnu ulogu riluzola. Lek se brzo resorbuje posle peroralnog davanja i metaboliše se direktnom glukuronizacijom ili oksidacijom pod dejstvom enzima citohrom P450 1A, CYP1A2. Uzimanje masnih obroka može smanjiti apsorpciju pojedinačne doze riluzola za 45%.
- Doziranje – Primenjuje se u dozi 100 mg dnevno (2 x 50 mg), u trajanju dužem od 6 meseci (Bensimon i sar., 1994, Lacomblez, 1996). Smatra se da treba što ranije početi sa primenom, ukoliko nema znakova respiratorne insuficijencije (vitalni kapacitet ne sme biti manji od 50%). Kontraindikacije – Lek se ne sme davati bolesnicima sa neutropenijom, u periodu trudnoće i laktacije, kao i osobama sa znacima hepatične insuficijencije. Interakcija sa drugim lekovima – Potencijalni inhibitori citohrom P450 1A, CYP1A2, kao što su kafein, teofilin, kinoloni i fenacetin, mogu smanjiti brzinu eliminacije riluzola. Sa druge strane, pušenje, uzimanje lekova kao što su barbiturati i rifampicin, mogu ubrzati eliminaciju riluzola.

## Spinalna mišićna atrofija

- Spinalna mišićna atrofija (SMA) je grupa naslednih bolesti donjeg motornog neurona sa ranim početkom.
- Uprkos fenotipskoj varijabilnosti (uglavnom u zavisnosti od doba kada nastaje bolest), u većini porodica sa SMA mapiran je lokus na dugom kraku 5 hromozoma.
- Zahvaćeni gen na ovom lokusu je gen koji kodira protein za prezivljavanje motoneurona (SMN) koji je važan za formiranje i prenošenje RNA kompleksa kroz membranu jedra.
- Opisano je više kliničkih formi.

SMA	Početak bolesti, prognoza	Nasleđivanje	Lokacija gena	Defekt gena
TIP I	<b>po rođenju – 6 mes. umiru do 2. god</b>	<b>AR</b>	<b>5q11.2-13.3</b>	<b>SMN, NAIP</b>
TIP II	<b>pre 18 mes. progresija, invaliditet</b>	<b>AR</b>	<b>5q11.2-13.3</b>	<b>SMN, NAIP</b>
TIP III	<b>5–15 god., varijabilan kl. tok</b>	<b>AR</b>	<b>5q11.2-13.3</b>	<b>SMN, NAIP</b>
Bulbospinalna neuronopatija (Kennedy)	<b>20–30 god.</b>	<b>XR</b>	<b>Xq21/22</b>	<b>Androgeni receptor</b>
DHMN2	<b>15–25 god</b>	<b>AD</b>	<b>12q24</b>	
DHMN5	<b>5–20</b>	<b>AD</b>	<b>7p15</b>	
GM2 gangliozidoza Tay-Sachs	<b>Juvenilni i adultni početak</b>	<b>AR</b>	<b>15q23-24</b>	<b>Hexosaminidaza A</b>
DDPA	<b>AD</b>	<b>17q21-23</b>	<b>Nepoznat</b>	