

NEUROPATIJE

UVOD

Neuropatije označavaju bolesti perifernog nervnog sistema od korjenova kičmene moždine do slobodnih nervnih završetaka perifernih nerava.

Neuritis označava zapaljenski proces u nervima, nastao infekcijom ili imunski posredovanim mehanizmima.

Bolest može nastupiti **akutno** (poliradikuloneuritis, infektivni polineuritis, porfirijska polineuropatija, polineuropatija kod primjene vaccine ili seruma, neke toksične polineuropatije), **subakutno** (CIDP, alkoholna polineuropatija, uremična, neke toksične), ili **hronično** (dijabetične, hereditarne).

Na osnovu kliničke slike neuropatije možemo podijeliti na:

Motorna polineuropatija-slabosti distalnih mišića GE i DE-bolesnik se žali na teškoće kod prelaska niskih prepreka npr.pločnik,zapinje za tepih, hipotonija, hipotrofija (kod aksonalnih). Kod razvijene kliničke slike viseća šaka i stopalo. U početku refleksi mogu biti blago pojačani,kasnije smanjeni i ugašeni.

Senzitivna polineuropatija-parestezije i bolovi koji prvo zahvataju prste i stopala, kasnije potkoljenice, šake i podlaktice. Neprijatan osjećaj mravinjanja, bockanja i paljenja. Pregledom se otkriva sniženje senzibiliteta za sve kvalitete po tipu „čarape i rukavice“ sa granicom koja je postepena.

Pseudotabična polineuropatija-varijetet senzitivne, gdje dominira oštećenje dubokog svjesnog senzibiliteta. Ataksija tipa „zadnjih funikula kičmene moždine“ manifestna pri zatvaranju očiju, arefleksija, promjene na zjenicama, sto doprinosi sličnosti sa tabes dorzalisom po čemu je i dobila ime.

Senzomotorna polineuropatija-kombinacija motorne i senzitivne polineuropatije.

Pseudomiopatska polineuropatija-zahvaćenost proksimalne muskulature GE i DE. Riječ je o polineuropatiji kratkih aksona,bolenici se žale na teškoće pri penjanju uz stepenice i pri češljanju kose.

Mononeuropatija-postoje simptomi i znaci oštećenja funkcije jednog perifernog živca, a uglavnom nastaje kao posljedica traume traume ili u sklopu sistemskih bolesti usljed kompresivnog oštećenja perifernih živaca u njihovim fiziološkim kanalima.

Multiple mononeuropatije-oštećenje više perifernih nerava sa vremenskim razmakom između oštećenja svakog sljedećeg nerva i sumacijom svih oštećenja što rezultira polineuropatijom. Tipičan primjer je mononeuritis multiplex koji se manifestuje asimetričnim slabostima i oštećenjem senzibiliteta u distribuciji više perifernih nerava.

Polineuropatije-lakše ili teže zahvaćeni svi periferni nervi simetrične distribucije.

Vegetativne polineuropatije-promjene u reakciji zjenica, trofičke promjene na koži, dlakama, noktima, ulceracije, poremećaji znojenja, poremećaji regulacije krvnog pritiska (ortostatska hipotenzija), impotencija, neuropatske artropatije.

DIJAGNOSTIKA :

Anamnestički podaci- druge bolesti (diabetes mellitus), kontakt sa toksinima, lijekovi, infektivna epizoda, alkoholizam itd.

Klinička slika

Elektromioneurografija (EMNG)-ključna dijagnostička procedura kod bolesnika kod kojih se sumnja na neuropatiju, jer prije svega može da potvrdi neuropatiju, da razluči aksonsku i demijelinizacionu, da bliže lokalizuje leziju neurona (proksimalno, distalno, motorna, senzitivna vlakna), da registruje denervacione potencijale (fibrilacije, fascikulacije i poz.denervacione potencijale), da dijagnostikuje stepen mišićnog oštećenja.

Pregled likvora-albumocitološka disocijacija, karakteristična za GBS, ali se nađe uvijek kada su patološkim procesom zahvaćeni korjenovi. Značajan je pregled sedimenta likvora koji može da pokaže prisustvo malignih ćelija kod limfoproliferativnih i mijeloproliferativnih bolesti, a nekada i kod karcinomatозne infiltracije meninga i korjenova.

Pregled imunoglobulina seruma imunoelektroforezom-može otkriti razne disproteinemije i paraproteinemije koje mogu biti praćene neuropatijom, to su makroglobulinemije, multipli mijelom, krioglobulinemija, benigne monoklonske gamopatije.

Rtg pluća, UZ abdomena i male karlice-mogu ukazati na prisustvo malignog tumora i paraneoplastičnu prirodu neuropatije.

Biopsija mišića, nerva i kože i njihov histološki i histohemijski pregled-mogu ukazati na propadanje mijelina i/ili aksona, prisustvo inflamatornih promjena, angiopatiju, malignu infiltraciju, amiloidne depozite itd.

Ispitivanje prisustva i nivoa metala, lijekova, hormona i elektrolita

TERAPIJA:

Važno je utvrditi uzrok neuropatije i u skladu sa tim primjeniti odgovarajuću terapiju. Postoje brojne neuropatije kod kojih se ne može utvrditi uzrok, tzv. idiopatske neuropatije, koje se na osnovu svojih kliničkih, elektrofizioloških karakteristika priključuju onim oblicima sa kojim imaju najviše sličnosti i u tom pravcu se primjenjuje terapija.

Mogućnosti za liječenje genetskih determinisanih neuropatija još uvijek su ograničene na primjenu simptomatske terapije, davanje genetskog savjeta i sprovođenje različitih postupaka u cilju prevencije.

I OPŠTA KLINIČKA KLASIFIKACIJA NEUROPATIJA

U odnosu na distribuciju zahvaćenih vlakana perifernih nerava razlikujemo:

Fokalne: radikulopatije, pleksopatije i mononeuropatije-gdje postoje simptomi i znaci oštećenja funkcije jednog perifernog živca, nastaju pod dejstvom traume ili u sklopu sistemskih oboljenja (DM, hipotireoza, amiloidoza) sa sklonosti ka kompresivnim oštećenjem perif. nerava u njihovim fiziološkim kanalima npr. kompresivna neuropatija medianusa kod sindroma karpalnog tunela

Multifokalne-asimetrične slabosti, uključuju mononeuritis multiplex i multifokalne motorne neuropatije sa ili bez blokova provođenja. Karakteriše ih oštećenje više od jednog nerva sa vremenskim razmakom između oštećenja svakog sledećeg nerva. Vaskulitis je najčešći uzrok multiplog mononeuritisa i vrlo često predstavlja komplikaciju infekcije HCV.

Difuzne-simetrične, uključuju polineuropatije, poliradikulopatije, poliradikuloneuropatije i ganglioneuritise.

Kranijalne –lezije jednog ili više kranijalnih nerava npr. Belova paraliza usljed periferne lezije n.facialis kod neuroborelioze, Garcinov sindrom (jednostrana lezija više kranijalnih nerava u nizu-infiltrativne meningealne lezije na bazi lobanje).

Periferne- bolesti perifernih nerava ekstremiteta i trupa.

U odnosu na dužinu zahvaćenih vlakana:

Neuropatije dugih vlakana- primarno aksonska lezija, to su distalne simetrične senzomotorne polineuropatije npr.dijabetična polineuropatija.

Neuropatije kratkih vlakana- preuzimanje toksičnih, infektivnih ili imunoloških faktora na nivou terminalnih završetaka i njihovo retrogradno aksonsko prenošenje do neuronskog tijela kada nastaje njegovo oštećenje. Mišićne slabosti zahvataju proksimalne mišićne grupe “psudomiopatskog tipa”, a oštećenje senzibiliteta ograničeno na trup-slika oštećenja senzibiliteta po tipu “starinskih kupaćih kostima”, npr.porfirijska neuropatija.

Neuropatije koje ne zavise od dužine vlakana-u početku bolesti zahvaćena i kratka i duga vlakna, istovremeno postoje i proksimalne i distalne slabosti, to su inflamatorne, imunski posredovane neuropatije.

U odnosu na funkciju zahvaćenih vlakana:

Motorne,senzitivne, senzomotorne, autonomne.

U odnosu na vremenski raspored i razvoj simptoma i znakova bolesti:

Akutne (nekoliko dana do 6 nedelja), **subakutne** (6 nedelja do 6 mjeseci) i **hronične** (6 mjeseci do više godina).

U odnosu na tok bolesti:

Monofazne(bolest se ispoljava u toku jednog ataka), progresivne(bolest postepeno napreduje tokom dugog vremenskog perioda sa stalnim pogoršanjima), relapsno-remitentne(bolest se ispoljava sa fazama pogoršanja između kojih dolaze periodi gotovo potpunog oporavka).

II PATOLOŠKA I ELEKTROFIZIOLOŠKA KLASIFIKACIJA NEURO-PATIJA

U odnosu na patološke promjene razlikujemo:

1. Aksonopatije-primarno oštećenje aksona

- Waller-ova degeneracija nastaje kod fizičkog oštećenja prekidom integriteta inače zdravih aksona, pri čemu degeneracija aksona i mijelina nastaje distalno od mjesta prekida(gubitak senzibiliteta i paralizemišića inervisanih prekinutim nervom,regeneracija je spora,a oporavak najčešće nepotpun).Ovu degeneraciju može izazvati I ishemija perifernog živca kod sistemskih vaskulitisa.

- Aksonska degeneracija- posljedica metaboličkog oštećenja neurona u sklopu sistemskih bolesti metabolizma.

Zahvaćenost motornih nerava daje brz razvoj atrofije distalnih mišića, senzitivnih distalne dizestezijske i bolove, autonomnih-trofički poremećaji kože.

Na EMNG-u denervacioni mišićni potencijali uz očuvane brzine provođenja.

2. Mijelinopatije-primarno oštećenje mijelina, demijelinizacija,praćena remijelinizacijom uz očuvanost strukture aksona.

Karakteriše ih razvoj distalnih i proksimalnih paraliza, bez značajnih atrofija, uz teško oštećenje taktilne diskriminacije i dubokog položajnog i vibracionog senzibiliteta,relativno odsustvo trofičkih promjena.

Na EMNG-u usporenje brzine provođenja.

3. Neuronopatije-primarno oštećenje ćelijskog tijela neurona tj. bolest donjeg motornog neurona u prednjim rogovima kičmene moždine i bolest primarnog senzornog neurona u dorzalnim ganglionima kičmene moždine.

III ETIOLOŠKA KASIFIKACIJA NEUROPATIJA

Etiološka klasifikacija sve neuropatije dijeli na nasljedne i stečene neuropatije.

A. NASLJEDNE, GENETSKI DETERMINISANE NEUROPATIJE

Nasljedne neuropatije mogu biti **primarne** kao direktna posljedica mutacije gena koji kodira jedan ili više konstituentata mijelina ili aksona ili **sekundarne** kod primarnih nasljednih metaboličkih bolesti.

A-1. PRIMARNE

Prevalenca se kreće oko 1-4/10 000 stanovnika.

Najveći broj ovih bolesti ima relativno benignan i sporo progresivni tok, mnogi bolesnici žive normalan život.

Prvi put su opisane od strane J. M. Charcot, P. Marie i H. H. Tooth 1886 godine i po njima nose naziv **Charcot-Marie-Tooth (CMT)**.

Prvu klasifikaciju nasljednih neuropatija dali su **Dyck i Lambert 1968**.

- 1. Hereditarne motorne i senzitivne neuropatije (HMSN)**
- 2. Hereditarne senzitivne i autonomne neuropatije (HSAN)**
- 3. Hereditarne motorne neuropatije (HMN)**
- 4. Hereditarne rekurentne fokalne neuropatije (Hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama-HNPP)**
- 5. Hereditarna neuralgična amiotrofija**

Kliničke karakteristike HMSN (CMT): sporo progresivne slabosti i atrofije distalnih mišića ekstremiteta, primarno peronealnih i mišića stopala, a kasnije i mišića šaka i podlaktica. U isto vrijeme nastaje simetrično distalno oštećenje svih modaliteta senzibiliteta po tipu "čarapa i rukavica". Kod većine nastaju deformacije stopala, pes cavus i tzv. čekićasti prsti, i kandžasta deformacija prstiju šaka. Mišićni refleksi su ugašeni, najprije Ahilov. U odmakloj fazi bolesti cirkularne hipotrofije potkoljenica i donje trećine natkoljenica daju sliku "izvrnute šampanjske boce" ili "rodinih nogu" i karakteristično izmijenjen peronealni "pijetlov hod".

HSAN: dominantno oštećeni senzitivna i/ili autonomna vlakna perifernih nerava, te kliničku sliku karakteriše distalno oštećenje senzibiliteta sa disautonomijom, a bez motornih poremećaja. Gubitak senzibiliteta objašnjava česte i nezapažene povrede ekstremiteta koje vremenom dovode do neuropatskih, Šarkoovih zglobova, ulceracija, infekcije i osteomijelitisa koji dovodi do akralnih mutilacija ekstremiteta (akrodistrofična neuropatija).

HMN: "spinalne" forme CMT bolesti, odnosno distalne forme SMA.

HNPP: sklonosti ka kompresivnim paralizama

HNA: rekurentne bolne paralize plexus brachialis

A-2. SEKUNDARNE

1. Familijarna amiloidna polineuropatija (FAP)

Karakteriše ekstraćelijsko nakupljanje amiloida u perifernim nervima i drugim organima. Mnogi proteini se mogu taložiti u tkivima u vidu amiloida. Karakterišu ih bolne senzorne

neuropatije tankih vlakana sa progresivnim autonomnim poremećajima, simetričnim gubitkom osjećaja za bol i temperaturu, a uz očuvan vibracioni i pozicioni senzibilitet.

2. Porfirijska polineuropatija

Hepatične porfirije nastaju zbog nasljednog enzimskog defekta u biosintezi hema. Neurološki je najvažnija **akutna intermitetna porfirija (AIP)**, nastala usljed mutacije gena za enzim porfobilinogen deaminazu, sa posljedičnim deficitom ovog enzima i porastom produkcije porfobilinogena i delta aminolevulinske kiseline. Penetrantnost mutacije je veoma mala pa 90% osoba ostaje u latentnom stadijumu bolesti. Manifestovanje bolesti (u trećoj ili četvrtoj deceniji) precipitirano je uzimanjem nekih lijekova, alkohola, hormona, tokom dijete ili bolesti u kojima postoji negativan kalorijski balans. Klinički simptomi su posljedica zahvaćenosti autonomnog, perifernog i CNS-a: stomačne kolike, muka, povraćanje, opstipacija, tahikardija, labilna hipertenzija, ortostatska hipotenzija, smetnje mokrenja-mokraća tamno crvena. Subakutno se razvija polineuropatija, po tipu zahvaćenosti kratkih vlakana-psudomiopatski tip sa brзом atrofijom i paralizama proksimalnih mišića uz hipotoniju i arefleksiju, često su zahvaćeni i kranijalni nervi. Od strane CNS-a: anksioznost, konfuzno-delirantna stanja, epileptički napadi i koma. Terapija: Infuzije hipertone glukoze. Hematin 4 mg/kg i.v. na 12 sati, 3-6 dana. Simptomatska.

3. Polineuropatije kod nasljednih bolesti metabolizma masti-leukodistrofije

Methromatska leukodistrofija: juvenilni početak sensorimotorne demijelinizacije polineuropatije sa mentalnom retardacijom, atrofijom optikusa i spastičnom hipertonijom. **Leukodistrofija sa globoidnim ćelijama-Krabbe-ova bolest:** isto kao prethodna samo je polineuropatija predominantno motorna. **Adrenomijelinoneuropatija:** znaci insuficijencije nadbubrežne žlijezde, mijelopatija i neuropatija (senzomotorna)

4. Polineuropatije kod nasljednih bolesti metabolizma lipoproteina

Kod nasljednog nedostatka lipoproteina visoke gustine (Tainger-ova bolest): niska koncentracija serumskog HDL i nagomilavanje holesterolskih estara u mnogim tkivima. Neurološki se manifestuje ili kao progresivna simetrična neuropatija sa siringomijaličnom disocijacijom senzibiliteta na licu, rukama i gornjem dijelu trupa uz razvoj atrofija i slabosti faciobrahijalnih mišića, u adolescenata, ili kao recidivirajuće multifokalne mononeuropatije glave, trupa i ekstremiteta. **Kod abetalipoproteinemije (Bassen-Kornzweig):** poremećena sekrecija lipoproteina veoma niske gustine, malapsorpcija masti-deficijencija vitamina A,D,E i K. Hipoholesterolemija, steatoreja i akantocitoza. Neurološki pored neuropatije-ataksična, retinitis pigmentosa i spinocerebelarna degeneracija.

5. Polineuropatije kod nasljednih bolesti metabolizma ugljenih hidrata

Deficit alfa-galaktozidaze (Fabry-eva bolest): nagomilavanje glikolipida ceramid-triheksosida u endotelnim ćelijama i glatkim mišićima krvnih sudova. Znaci su tamno crvene teleangiektazije (angiokeratomi) kože trupa, butina i skrotuma i bolna neuropatija

tankih vlakana (distalne parestezije i lancinirajući bolovi), autonomni poremećaji (smanjeno znojenje, suvoća očiju i usta, smanjen motilitet crijeva).

B. STEČENE POLINEUROPATIJE

1. **Imunski posredovane, autoimunske neuropatije**
2. **Neuropatije udružene sa vaskulitisom, bolestima vezivnog tkiva i granulomatoznim bolestima**
3. **Metaboličke i endokrine neuropatije**
4. **Nutritivne i alkoholna neuropatija**
5. **Toksične neuropatije**
6. **Infektivne neuropatije**
7. **Traumatske neuropatije**

B-1. IMUNSKI POSREDOVANE, AUTOIMUNSKNE NEUROPATIJE

Patološke promjene nastaju dejstvom ćelijskih i/ili humoralnih imunoloških mehanizama protiv jednog ili više konstituenata perifernog nerva. Mogu biti **akutne i hronične**.

1. Akutne autoimunske neuropatije: nagli početak i progresija bolesti unutar 4 nedelje. Početku bolesti obično prethodi bakterijska ili virusna infekcija. Bolesti imaju monofazni tok i rijetko recidiviraju. Najtipičniji predstavnik ove grupe bolesti je Polyradiculoneuritis acuta (Guillain-Barre-ov sindrom GBS)

Akutna inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija (AIDP; Polyradiculoneuritis acuta):

Klasična demijelinizaciona forma GBS kojoj pripada 90% bolesnika sa GBS. Najčešće joj prethodi respiratorna, ali i gastrointestinalna infekcija (CMV, Mycoplasma, EBV, Campylobacter jejuni), može početi i poslije vakcinacija, operacija, hirurških intervencija, povreda, može biti udružena sa malignim bolestima.

Naglo nastaju simptomi simetričnih mišićnih slabosti i paraliza distalno i proksimalno (prvo slabost nogu, a zatim i ruku), bolovi i grčevi u mišićima, oštećenje senzibiliteta po tipu "čarapa i rukavica", MTR mogu biti prisutni prvih nekoliko dana, potom se gube. Kod najtežih formi nastaju smetnje gutanja, a zatim disanja sa razvojem respiratorne insuficijencije (**Landry-eva ascedentna paraliza**). Autonomni poremećaji: ortostatska hipotenzija, oscilirajuća hipertenzija, tahii-/bradiaritmija. Česta je zahvaćenost kranijalnih nerava, najčešće n. facialis. Osjetljivost nerava na istezanje pozitivna Bickelesov i Lazarevičev znak. Maksimalna bolest dostiže dvije do tri nedjelje od početka, nastupa period stabilnog stanja, na koji se nadovezuje period postepenog oporavka od više nedjelja do više mjeseci. Recidivi kod 2-5%.

U likvoru albumino citološka disocijacija-punktirati između 10-og i 14-og dana bolesti. EMNG: demijelinizacija. U serumu antitijela na više različitih glikolipidnih, proteinskih i glikoproteinskih antigena perifernih nerava.

Liječenje: i.v. imunoglobulini 0,4 g/kg dnevno u toku 5 dana, plazmafereza (ima smisla samo u prve 2 nedjelje).

1b. Akutna inflamatorna aksonalna polineuropatija (AMAN): aksonalni oblik GBS. Počinje nakon gastrointestinalne infekcije sa *Campylobacter jejuni*, naglo sa teškim paralizama distalnih mišića ekstremiteta, bez senzitivnih simptoma, maksimum dostiže za 2-3 dana i ubrzo se razvijaju atrofije.

U likvoru: albuminocitološka disocijacija. U serumu poliklonska antitijela protiv gangliozida GM1.

Liječenje je isto kao i bolesnika sa klasičnim oblikom GBS.

1c. Akutna motorna i senzorna aksonalna neuropatija (AMSAN): identična kao prethodna uz senzitivna oštećenja. Razvija se teška kvadriplegija i respiratorna insuficijencija za nekoliko dana.

1d. Miller Fisherov sindrom (MFS): karakteriše ga trijas: oftalmoplegija, arefleksija i ataksija, bez slabosti ekstremiteta. Prethodi infekcija sa posebnim serotipom *Campylobacter jejuni*.

2. Hronične autoimunske demijelinizacione polineuropatije: evolucija bolesti duža od 6 nedjelja i sporo progresivan ili relapsno-remitentan tok.

Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija (CIDP):

Simetrične proksimalne i distalne slabosti i paralize(mogu uzrokovati tešku funkcionalnu onesposobljenost do nemogućnosti kretanja), znaci oštećenja debelih mijeliniziranih senzitivnih vlakana (ugašen položajni i vibracioni senzibilitet nogu i šaka), arefleksija. Mogu biti zahvaćeni i kranijalni nervi. Pozitivni su testovi istežanja, kao i Tinelov znak nad većinom perifernih nerava.

U likvoru:albuminocitološka disocijacija.EMNG:demijelinacija.

Th. Dugotrajna primjena kortikosterida,dnevno 1-2 mg/kg, na drugi dan. Kod rezistentnih oblika kombinacija i.v. IG ili plazmafereza.

B-2. NEUROPATIJE UDRUŽENE SA VASKULITISOM, BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA I GRANULOMATOZNIM BOLESTIMA

Neuropatija se može javiti u mnogim oboljenjima vezivnog tkiva.Osnovni poremećaj je nekrozni arteritis koji pogađa male arterije vasa nervorum koje ishranjuju nerve. Klinički se manifestuju kao multipli mononeuritis(počinje naglo sa bolom i perestezijama duž nerva koji je zahvaćen,poslije nekoliko sati ili dana se razvija paraliza:viseća šaka ili viseće stopalo, slični simptomi se javljaju i na drugom nervu najčešće nesimetrično, te nastaje slika višestrukih pojedinačnih neuropatija) ili distalna simetrična polineuropatija(zahvaćeno je više perifernih nerava simetričnog rasporeda-simetrične paralize i oštećenja senzibiliteta za sve kvalitete) . Biopsija nerva ukazuje na zapaljenske ćelijske infiltrate ili nekrozu zidova krvnih sudova. EMNG ukazuje na aksonalnu neuropatiju.

Primarno je liječenje osnovne bolesti, najčešće kortikosteroidima (1mg/kg dnevno) i/ili ciklofosamid (2mg/kg dnevno), ponekad i kombinacija sa plazmaferezom.

Razlikujemo sljedeće neuropatije :

1. Polineuropatija udružena sa polyarteritis nodosa (PN):
2. Polineuropatija udružena sa mikroskopsim poliangiitisom
3. Churg-Strauss-ov sindrom (CSS)
4. Polineuropatija kod Wegenerove granulomatoze
5. Polineuropatija kod temporalnog arteritisa
6. Reumatoidni artritis
7. Sistemski lupus eritematodes
8. Sjegrenov sindrom
9. Sistemska skleroza
10. Krioglobulinemija
11. Lijekovima indukovani vaskulitis
12. Nesistemska vaskulitis
13. Sarkoidoza

B-3. ENDOKRINE I METABOLIČKE NEUROPATIJE

1. Dijabetične neuropatije

Najčešća su komplikacija DM i najučestalija bolest perifernih nerava u razvijenim zemljama.

Osnovna klasifikacija DN je u dvije grupe: **subkliničke neuropatije**, koje se otkrivaju tek elektrofiziološkim ispitivanjem i kvantitativnim ispitivanjem senzibiliteta i **definitivne klinički verifikovane neuropatije**.

U odnosu na distribuciju zahvaćenih nerava klasifikuju se u **simetrične**-obično hronične, **asimetrične**-najčešće akutne i **kombinovane**.

1a. Simetrične hronične DN

Distalna simetrična predominantno senzorna i aksonalna polineuropatija

Najčešći je oblik. Radi se o neuropatiji dugih vlakana sa primarnim oštećenjem aksonskog transporta. Počinje u prstima stopala smetnjama senzibiliteta, polako se širi naviše, kad dostigne nivo koljena, neprijatne senzacije trnjenja i bola se javljaju i u prstima šaka. U odmakloj fazi bolesti javljaju se hipotrofije i slabosti dorzifleksora stopala. Ahilovi refleksi gase se vrlo rano, takođe rano nastaju i prateći autonomni simptomi i znakovi. Gubitak senzibiliteta doprinosi čestim oštećenjima sa komplikacijama tipa **ulcera stopala ili destrukcije distalnih zglobova (akrodistrofička neuropatija)**.

Predominantno senzorna neuropatija tankih vlakana

Javljaju se senzacije "gorućih stopala" ili bolne neuropatije sa izraženim autonomnim poremećajima. Dominiraju simptomi neuropatskog bola.

Predominantno senzorna neuropatija debelih vlakana, ataksična neuropatija

Naziva se još i dijabetični pseudotabes. Ovo je bezbolna ataksična neuropatija kod koje dominira hipotonija, arefleksija i ataksija senzornog tipa. Javlja se dijabetična artropatija malih zglobova prstiju stopala u vidu Charcot-ovih zglobova.

Predominantno autonomna dijabetična neuropatija

Uglavnom je rijetka. Dominiraju oštećenja kardiovaskularnih refleksa, vazomotornih, GIT, genitourinarnih funkcija. Mogu je karakterisati bezbolne ulceracije stopala.

Akutna dijabetična neuropatija

Manifestuje se kao difuzni neuropatski bol odmah poslije poboljšanja ili pogoršanja terapijske regulacije glikemije ("insulinski neuritis").

1b. Asimetrične, akutne DN

Kranijalne mononeuropatije

Najčešće obuhvataju bolnu okularnu mononeuropatiju zahvatajući III, IV, VI i VII kranijalni nerv. Tipična je paraliza n.oculomotoriusa sa poštedom parasimpatičkih vlakana i očuvanom reakcijom zjenice na svjetlost. Oporavak je spontan, mada spor (nekoliko mjeseci) i ponekad nepotpun.

Mononeuropatije ekstremiteta

Daju sliku kompresivnih mononeuropatija, najčešće zahvaćeni n.medianus, n.ulnaris i n.fibularis na tipičnim mjestima kompresije.

Trunkalna neuropatija (Torakalne radikulopatije)

Manifestuje se dizestezijama i bolovima u radikularnoj distribuciji od Th 4 do Th 12, ponekad praćena i abdominalnim hernijama zbog slabosti trbušnih mišića.

Lumbosakralna radikulopleksopatija (Asimetrična proksimalna dijabetička neuropatija; dijabetička amiotrofija)

Manifestuje se kao akutna asimetrična neuropatija sa izrazitim bolovima u distribuciji femoralnog živca sa kasnijim fascikulacijama, atrofijama i paralizama mišića femoralne regije.

1c. Kombinovani oblici DN

Ispoljava se kao istovremeno ispoljeni znaci hronične simetrične predominantno senzorne polineuropatije sa znacima autonomnih poremećaja i udružene mononeuropatije ili akutne proksimalne dijabetične neuropatije.

Liječenje DN:

-optimalna glikoregulacija: primjena inhibitora aldolaze-reduktaze, alfa-lipoične kiseline i gama-linoleinske kiseline

-eliminacija faktora rizika kao što su gojaznost, upotreba alkohola, pušenje

-simptomatska terapija: njega stopala, sprečavanje povređivanja stopala, deformativni ortozi i ortopedske cipele, neuropatski bol-fizikalna terapija, NSAID, triciklični antidepresivi, antiepileptici

Dijabetična amiotrofija liječi se i.v. Ig (0,4 g/kg) 5 dana, zatim KS.

2. Hipotiroidna neuropatija

U 42% bolesnika manifestuje se kao sensorimotorna aksonalna neuropatija (sniženje i gubitak senzibiliteta u distalnim dijelovima, gašenje mišićnih refleksa i smanjena brzina

provodjenja nerava u distalnim dijelovima), a u 29% slučajeva kao kompresivna neuropatija npr. neuropatija medianusa u kanalu ručja uglavnom usljed nagomilavanja kiselih mukopolisaharida (supstancije koja vezuje vodu, a glavni je sastojak vezivnog tkiva u perineurijumu i endoneurijumu).

3. Hipertiroidna neuropatija

Tzv. Basedow-a paraplegija je motorna aksonalna neuropatija donjih ekstremiteta sa slabošću proksimalnih i distalnih mišića, teškom hipotonijom i arefleksijom. Neuropatija je vrlo rijetka u hipertireoza.

4. Akromegalija

5. Uremijska neuropatija

Najčešća je komplikacija hronične uremije i viđa se kod 80% bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije. Ispoljava se kao progresivna, distalna, simetrična, senzorna i aksonalna neuropatija. U početku „nemir“ nogu i potreba da se pokreću, grčevi i trzaji mišića, kasnije bolne dizestezijske, gubitak senzibiliteta po tipu „čarapa i rukavica“ i distalna slabost mišića.

6. Hepatička neuropatija

Javlja se kod 70% bolesnika u terminalnom stadijumu insuficijencije jetre. Dominantno su oštećena duga tanka vlakna sa gubitkom senzibiliteta za bol i temperaturu u stopalima, uz ugašene Ahilove reflekse.

Kod 64% bolesnika se ispoljava kao carpal tunnel sindrom, rijede kao simetrična distalna predominantno senzorna polineuropatija sa zahvatanjem i tankih i debelih vlakana.

B-4. NUTRITIVNE I ALKOHOLNA NEUROPATIJA

1. Beri-beri neuropatija

Javlja se usljed gladovanja i deficita tiamina (vitamina B1) ili u slopu opšteg nutritivnog deficita kod alkoholizma. Nastaje sporo tokom više nedelja ili mjeseci, bolnim parestezijama (žarenjem), „gorućim stopalima“, grčevima u distalnoj distribuciji sa kasnijim razvojem potpune sensorimotorne polineuropatije (slabost i hipotrofije posebno distalnih mišića, kao i distalni gubitak senzibiliteta) i trofičkim promjenama („sjajna“ koža, gubitak maljavosti). Ponekad mogu biti zahvaćeni i KN.

2. Alkoholna neuropatija

Javlja se kod 10% hroničnih alkoholičara, podjednako pogadja oba pola. Alkoholičari se loše hrane, hrana je siromašna vitaminima i bogata ugljikohidratima. Dodavanje alkohola takvoj hrani stvara povoljne uslove za deficit tiamina (B1) neophodnog za metabolizam ugljikohidrata (sam alkohol se metabolizira kao ugljikohidrat). Pored toga alkoholičari imaju smanjenu sposobnost da apsorbuju folnu kiselinu i tiamin. Patološke promjene: razoreni su i akson (strada od alkohola) i mijelin (zbog manjka B1).

Klinička slika je identična slici beri-beri neuropatije.

5. Polineuropatija kod deficijencije vitamina B6 i kod intoksikacije vitaminom B6

Deficijencija vitamina B6 najčešće nastaje kod bolesnika koji se liječe isoniazidom ili hidralazinom, a neuropatija ima karakteristike hronične distalne aksonalne senzomotorne polineuropatije (bolna osjetljivost mišića stopala i gnjata, gubitak površnog senzibiliteta tipa „čarapa i rukavica“ ,ugašena osjetljivost za vibracije, te mogu postojati pareze i paralize distalnih mišića i atrofije). Klinička slika se odlikuje trijadom: dermatitis, demencija i dijareja.

Intoksikacija nastaje kod uzimanja 200 mg piridoksina dnevno u dužem vremenskom periodu. Klinička slika neuropatije odgovara hroničnoj senzornoj neuronopatiji sa dominantnom slikom senzorne ataksije.

6. Strachan-ov sindrom

Kod multiple vitaminske deficijencije, uključujući tiamin, niacin, riboflavin, piridoksin i kobalamin. Ispoljava se kao bolna predominantno senzitivna polineuropatija (pogađa više distalne dijelove ekstremiteta, najprije noge, sa utrulošću, a kasnije bolovima neuralgijskog tipa ili pečenja i žarenja u stopalima koji su nesnosni te izazivaju nemir i nesanicu), udružena sa gubitkom vida usljed centralnog skotoma (zbog oštećenja optičkog nerva) i orogenitalnim dermatitisom.

7. Neuropatija kritično oboljelih

Teška aksonalna senzomotorna polineuropatija kod bolesnika koji dugo leže u jedinicama intenzivne njege zbog sepse i poremećaja funkcije više organa.

B-5. TOKSIČNE NEUROPATIJE

1. Uzrokovane dejstvom hemijskih agenasa iz spoljne sredine:

-industrijski otrovi: alil hlorid, ugljen-disulfid, dimetilaminopropionitril, etilenoksid, heksakarbon, n-heksan, metil etil keton, metil bromid, organofosfati, trihloretilen.

- metali: olovo, arsen, talijum, živa, zlato, platina.

Najveći broj toksičnih neuropatija ima karakteristike difuznih distalnih simetričnih aksonskih, a rjeđe demijelinizacionih neuropatija, senzomotornog tipa ili sa predominantno senzornim ili motornim ispadima. Npr. hronično trovanje olovom daje predominantno motornu neuropatiju sa karakteristikama distalne simetrične aksonopatije ruku (paraliza mišića inervisanih radijalnom) kod odraslih, a kod djece encefalopatiju. Trovanje arsenom uzrokuje predominantno senzornu aksonalnu neuropatiju sa najjače oštećenim proprioceptivnim senzibilitetom (trnjenje, žarenje stopala, ataksija hoda i sasvim blage atrofije mišića stopala).

2. Uzrokovane dejstvom lijekova:

Pretežno su distalne aksonalne senzorne ili senzomotorne neuropatije, ali se sreću i primarno demijelinizacione neuropatije i neuronopatije. Najveći broj ovih neuropatija se spontano oporavlja po prestanku dejstva toksičnih lijekova.

Najčešće se javljaju prilikom primjene citostatika: Vinkristin, Cis-platinum, Paclitaxel (Taxol), često i nakon primjene antituberkulotika: streptomycin, izonijazid, etionamid; drugih antibiotika: dapson, nitrofurantoin; amebicida: metronidazol, misonidazol, emetin; antimalarika: hlorokin, antiaritmika: amiodaron; anti epileptika: karbamazepin, fenitoin; antihipertenziva: hidralazin; NSAIL: indometacin, Vit.B6 (piridoksin) itd.

B-6. INFEKTIVNE NEUROPATIJE

1. Udružene sa HIV infekcijom

Različite kliničke slike u skladu sa stadijumom AIDS-a. U ranoj fazi bolesti, dok je imuni sistem još kompetentan-AIDP (GBS), CIDP ili mononeuritis multiplex. U kasnijim fazama –simetrična distalna sensorimotorna predominantno senzorna polineuropatija ili hronična senzorna neuronopatija.

Terapija: simptomatska- Karbamazepin i amitriptilin. Zidovudin.

2. Lepromatozna neuropatija

Posljedica je infekcije sa Mycobacterium leprae. Jedna od najučestalijih stečenih neuropatija u svijetu. Distribucija je determinisana temperaturom tkiva a ne dužinom vlakana, stoga se znaci bolesti javljaju na dijelovima tijela sa najnižom tjelesnom temperaturom.

Kliničkom slikom dominira siringomijelički ispad senzibiliteta, depigmentacije i druge trofičke promjene kože, palpabilna zadebljanja perifernih nerava. Anestezija u predjelu kožnih promjena je karakterističan nalaz.

U terapiji je korisna kombinacija Dapsona sa Rifampicinom 6 mjeseci, nakon čega se nastavlja samo Dapsonom najmanje 2 godine.

3. Neuropatija kod Lajmske bolesti (neuroborelioza)

Bolest izaziva Borrelia burgdorferi koju prenose krpelji iz roda Ixodes. postoje tri klinička stadijuma bolesti, a neuropatije se javljaju u 2. i 3. stadijumu. U drugom stadijumu su česte kranijalne neuropatije (10% ispoljava perifernu paralizu facialisa) Patološki supstrat odgovara aksonskoj degeneraciji i demijelinaciji. U trećem stadijumu se neuropatije manifestuju u vidu mononeuropatija (carpal tunnel), distalnih simetričnih i distalnih simetričnih aksonalnih polineuropatijasa sekundarnom demijelinacijom.

4. Herpes zoster neuropatija

Ispoljava se kao neuropatija kratkih senzitivnih vlakana, senzorna mononeuropatija izazivajući neuronsku degeneraciju inficiranih senzornih ganglijado kojih dospjeva retrogradnim aksonskim transportom.

5. Difterijska neuropatija

Toksična motorna neuropatija kratkih vlakana. Znaci neuropatije se javljaju već u prvoj nedelji bolesti u vidu teške bulbarne paralize, a kasnije poslije osme nedelje se razvijaju znaci distalne sensorimotorne demijalinacione polineuropatije. Liječenje ima smisla ukoliko se u prvih 48 sati primjeni antitoksin, antidifterijski serum.

6. Bruceloza

Posljedica je intoksikacijetoksinom bakterije *Clostridium botulini*, koji oštećuje funkciju oslobađanja acetilholina iz presimpatičkog dijela nikotinskih i muskarinskih holinergičkih sinapsi uzrokujući presinaptičke blokove transmisije. Ispoljava se uglavnom kao kranijalna neuropatija.

B-7. TRAUMATSKE NEUROPATIJE

Velika grupa oštećenja perifernih nerava pod **dejstvom fizičkih sila**. Kod dejstva direktne spoljne mehaničke sile nastaju laceracije, kontuzije, kompresije ili prekid nerava ili plexusa kada je najčešće potrebna mikrohrurška intervencija. Oštećenje može nastati i pod dejstvom drugih fizičkih faktora npr. električni udar, izloženost hladnoći, opekotine, vibracije, zračenje i ishemija kod poremećaja cirkulacije. Velika je učestalost **kompresivnih neuropatija perifernih nerava** u njihovim fiziološkim kanalima pod dejstvom lokalnih i sistemskih (metaboličkih) faktora- diabetes mellitus, hipotiroidizam, akromegalija, amiloidoza i sistemske bolesti vezivnog tkiva. Pritisak obično uzrokuje lokalizovanu demijelinizaciju, a ako duže traje može izazvati i degeneraciju aksona.

a) Kompresivne neuropatije GE:

Kompresija n. axillarisa: najčešće tokom dislokacije u zglobu ramena. Slabost abdukcije ruke u ramenu između 15*-90* i gubitak senzibiliteta u spolnjem regionu ramena.

Kompresija n. radialisa: najčešće kada se nerv pritisne na humerus npr. kada je ruka dugo prebačena unazad preko preko oslonca stolice npr.kod osoba u kafanama, posebno u pijanom stanju **tzv. paraliza subotnje noći**, ali i kod fraktura humerusa ili pritiska tkivnih promjena tipa lipoma, fibroma, neurinoma.

Klinički nalazimo pad ručja tzv. viseća šaka uz semifleksiju prstiju, gubitak senzibiliteta u predjelu tzv. „anatomske burmutice“ na dorzalnoj strani šake. Oporavak je spontan, i do 3 mjeseca.

Kompresija n. medianusa: proksimalne lezije nastaju pritiskom glave partnera pri spavanju **tzv. paralize ljubavnika** ili pritiskom Esmarchove poveske. Nemogućnost da stegne pesnicu, Pri fleksiji izostaje fleksija palca i kažiprsta te ruka dobija izgled „ruke propovjednika“, slabost abdukcije palca i atrofija lateralnih masa tenara. Najčešća forma kompresije ovog nerva je **sindrom karpalnog kanala**, u kanalu ručja. Može biti idiopatski, ali često je uzrok zadebljanje vezivnog tkiva u sklopu različitih stanja i bolesti (trudnoća, gojaznost, hipotireoza, DM, RA, akromegalija). Počinje noćnim parestezijama, a zatim i bolovima u palcu, kažiprstu i srednjem prstu, može se prostirati i do ramena. Pregledom Tinelov znak pri perkusiji kanala ručja. Kasnije dolazi do atrofije mišića tenara i gubitka osjetljivosti palmarno tri i po prsta sa radijalne strane. Liječenje: infiltracija kanala ručja depo-prepartima kortikosteroida ili njihovom peroralnom primjenom, kod težih slučajeva hirurški.

Kompresija n. ulnaris: tipično u kubitalnom kanalu u predjelu lakta, kod preloma ulne ili dugotrajnog pritiska. Kliničkom slikom dominiraju paralize i atrofije malih mišića i kandžasta deformacija šake (hiperekstenzija u metakarpofalangealnim i fleksija interfalangealnih zglobova; „ulnarna kandžasta šaka“), uz gubitak osjetljivosti petog prsta, ulnarne polovine četvrtog i ulnarne polovine dlana.

b) Kompresivne neuropatije DE:

Kompresija n. peroneus communis: nastaje pritiskom na vrat fibule usljed npr. protražanog položaja ukrštenih nogu ili čučanja, nošenja gipsane udlage potkoljenice ili visokih čizama. Kliničkom slikom dominira pad stopala, uz slabost dorzifleksije i gubitak senzibiliteta u prednje-bočnim dijelovima potkoljenice i svoda stopala. Oporavak je spontan tokom više mjeseci.

Meralgia paresthetica: parestezije, dizestezije i hiperpatija kože u predjelu spoljne, lateralne polovine butine. Uzrok je kompresivnoj neuropatiji n.cutaneus femoris lateralis ispod ingvinalnog kanala.

Kompresija n. tibialis: distalni dio tibijalnog nerva zajedno sa nekoliko tetiva i arterijom tibialis posterior nalazi se u tarzalom tunelu neposredno iza medijalnog maleolusa **tzv. sindrom tarzalnog tunela.**

Najčešći uzroci: iščašenja ili prelom skočnog zgloba, tijesna neprilagođena obuća, posttraumatska fibroza, ciste, neuromi, artritis, tendosinovitis.

Klinički: bol u predjelu skočnog zgloba, tabana, sa parestezijama, koji se potenciraju pri hodu.

www.neurolozi-rs.org