

Polyneuropatia pri Parkinsonovej chorobe

Milan Grofik, Egon Kurča, Monika Turčanová Koprúšáková

Neurologická klinika JLF UK a UNM Martin

Súhrn: Parkinsonova choroba je neurodegeneratívne ochorenie nervového systému, ktoré je klinicky charakterizované výskytom motorických a non-motorických symptómov. V recentných prácach viacerí autori upozorňujú na zvýšený výskyt polyneuropatie pri Parkinsonovej chorobe. Zvýšený záujem o túto problematiku súvisí s výskytom ťažkých akútnych demyelinizačných polyneuropatií u pacientov liečených intestinálnym géлом levodopy. Vznikla tak hypotéza, že práve levodopa je príčinou poškodenia periférneho nervového systému. Viacerí autori považujú za možný patogenetický mechanizmus polyneuropatie deficit vitamínu B12 a eleváciu homocysteínu a metylmalónovej kyseliny, ktoré úzko súvisia s metabolizmom levodopy.

KLúčové slová: Parkinsonova choroba, polyneuropatia, levodopa, vitamín B12, homocysteín

Neuropathy in Parkinsons disease

Introduction: Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder of the nervous system clinically characterised by presence of motoric and non-motoric symptoms. In recent studies, several authors call attention to increased occurrence of neuropathy in Parkinson's disease. An awareness of this issue was raised in connection with occurrence of heavy acute demyelinating polyneuropathy in patients treated with levodopa in a form of intestinal gel. This gave rise to the hypotheses that it was levodopa, which caused the damage to peripheral nervous system. Several authors mention deficit of the vitamin B12 and elevation of homocysteine and methylmalonic acid, which are closely connected to metabolism of levodopa as possible pathogenetic mechanism for development of neuropathy.

Keywords: Parkinson's disease, neuropathy, levodopa, vitamin B12, homocysteine

Neurológia 2018; 13 (1): 17-19

Úvod

Parkinsonova choroba (PCh) je chronické progresívne ochorenie nervového systému. V poslednom období pribúdajú dôkazy o tom, že základný patologický substrát ochorenia α -synukleín je detekovateľný nielen v mozgu, ale aj iných tkanivách, napr. aj v periférnom nervovom systéme (PNS). Rovnako pribúdajú aj klinické a elektrofyziologické dôkazy o poškodení PNS pri PCh.

Polyneuropatia pri idiopatickej PCh je známa od roku 2004. Vzniká pravdepodobne v dôsledku dlhodobého užívania levodopy, ide teda o „acquired neuropathy“, ktorá má charakteristi-

ky neuropatie hrubých vlákien. Vyskytuje sa v pokročilých štádiách ochorenia a môže sa podieľať na niektorých symptómoch ochorenia, ako je napr. posturálna instabilita. Samostatnú kapitolu predstavuje neuropatia pri liečbe levodopou vo forme intestinálneho gélu, pretože sa vyskytuje omnoho častejšie a je klinicky závažnejšia. Od roku 2008 sa v literatúre opisuje aj neuropatia tenkých vlákien, ktorá je považovaná „intrinsic“ neuropatiu. Jej podstatou je neurodegeneratívny proces postihujúci PNS v rámci samotnej PCh. Vyskytuje sa už vo včasných štádi-

Tabuľka 1. Základné typy neuropatie pri PCh

	Neuropatia tenkých vlákien	Neuropatia hrubých vlákien	Neuropatia pri liečbe levodopou v intestinálnom géli
Neuropatológia	tenké myelinizované C a málo myelinizované A-delta vlákna	hrubé myelinizované A – vlákna	hrubé myelinizované A – vlákna
Etiopatogenéza	„intrinsic neuropathy“ – neurodegenerácia v rámci PCh	„acquired neuropathy“ – levodopa	levodopa zápalová etiológia?
Diagnostika	kožná biopsia konfokálna korneálna mikroskopia	klinický nález a EMG	klinický nález a EMG
Laboratórny nález	redukcia hustoty nervových vlákien v koži alebo v rohovke	ľahká senzitivná axonálna polyneuropatia	akútna, ťažká senzitivná a motorická polyneuropatia, zmiešaný axonálne – demyelinizačný typ
Klinický obraz	autonómne poruchy bolest?	posturálna instabilita parestézie? kŕče?	paraparéza DK
Liečba	Ovplyvnenie neurodegeneratívneho procesu?	vit. skupiny B kys. listová inhibítory COMT	vit. skupiny B kyselina listová inhibítory COMT kortikoidy? plazmaferéza? IVIg?

ách ochorenia a môže byť príčinou autonómnej dysfunkcie. Základné rozdiely medzi jednotlivými typmi polyneuropatie sú zhrnuté v **tabuľke 1**.

Neuropatia hrubých vlákien

Tento typ polyneuropatie sa vyskytuje v neskorších štádiách PCh a za jej príčinu sa považuje dlhodobé užívanie levodopy. Keďže časť pacientov s PCh má v pokročilom štádiu problémy so stabilitou a pádmi, ponúka sa otázka, či sa práve polyneuropatia nepodieľa na etiopatogenéze tohto medikamentózne ťažko ovplyvniteľného fenoménu. Menej pravdepodobnými prejavmi polyneuropatie by mohli byť kŕče v nohách, distálna svalová slabosť, parestézie a bolesti. Tie môžu byť podmienené samotnou PCh a zväčša sú dobre ovplyvniteľné dopamínergnou liečbou. Pri klinickom vyšetrení je typickým nálezom znížený vibračný prah a/alebo porucha citlivosti pri vyšetrení ostrým predmetom. EMG nález vykazuje známky axonálnej senzitivnej, alebo senzitivne-motorickej polyneuropatie.

Priekopníckou prácou v tejto oblasti bola práca Müllera a jeho spolupracovníkov z roku 2004. Autori práce konštatovali, že pacienti dlhodobo liečení levodopou majú vyššie hladiny HCY, poruchu vibračnej citlivosti a v EMG náleze pokles amplitúdy senzitivného neurogramu n. suralis⁽¹⁾. Známe sú práce olomouckých autorov, ktorí elektromyograficky verifikovali polyneuropatiu u takmer polovice pacientov s PCh^(2,3). Ešte vyšší výskyt polyneuropatie referoval Toth so svojimi spolupracovníkmi, a to až 55 %⁽⁴⁾.

V roku 2013 Ceravolo a jeho tím vyšetřili 330 pacientov s PCh. V skupine pacientov dlhodobo liečených levodopou bol výskyt polyneuropatie 19,4 %, kým v skupine pacientov liečených levodopou menej ako 3 roky bol jej výskyt 6,8 % a v skupine pacientov bez levodopy len 4,82 %⁽⁵⁾. V roku 2014 bola publikovaná práca Manciniho s kolektívom, ktorí vyšetřili 150 pacientov s PCh. Polyneuropatia bola zistená u 28 % pacientov liečených intestinálnou levodopou a u 20 % pacientov liečených perorálnou levodopou. V skupine pacientov bez levodopy bol jej výskyt len 6 %⁽⁶⁾. V roku 2016 bola publikovaná štúdia talianskych lekárov, v ktorej bolo zahrnutých 197 pacientov. 144 pacientov bolo liečených levodopou samotnou a 53 pacientov bolo liečených levodopou v kombinácii s entakaponom. Prevalencia polyneuropatie u pacientov liečených levodopou bola 19,4 % a u pacientov, ktorí súčasne s levodopou užívali aj entakapon, to bolo 5,7 %. Uvedená práca poskytuje dôkaz o protektívnom vplyve inhibítorov katechol-O-metyltransferázy (COMT) na vznik polyneuropatie u pacientov liečených levodopou⁽⁷⁾.

Za príčinu polyneuropatie sa na základe už spomínaných prác považuje dlhodobé užívanie levodopy, ktoré spôsobuje eleváciu homocysteínu (HCY), jeho metabolitu kyseliny metymalónovej (MMA) a deficienciu vitamínu B₁₂. Je pravdepodobné, že všetky uvedené látky majú svoju úlohu v patogenéze polyneuropatie⁽⁸⁾. Vo väčšine vyššie uvedených štúdií boli hladiny vitamínu B₁₂ u pacientov s polyneuropatiou nižšie, ale nešlo o absolútnu deficienciu. Takže neurogénne zmeny sú skôr zapríčinené eleváciou toxických metabolitov – HCY a MMA. Kým mechanizmus toxického pôsobenia HCY je relatívne známy, mechanizmus pôsobenia MMA už nie. Do metabolizmu HCY zasahuje vitamín B₆, B₁₂ a kyselina listová. Tieto substancie by teda mali znižovať hladinu HCY a MMA. Podobný účinok by mali mať aj inhibítory COMT^(8,9,10). Uvedené biochemické aspekty majú zásadné terapeutické konzekvencie, ktoré sú zhrnuté v **tabuľke 2**.

Tabuľka 2. Odporúčania na prevenciu a liečbu polyneuropatie pri liečbe levodopou (upravené podľa 8)

1	Pravidelné klinické, prípadne EMG vyšetrenia zamerané na detekciu polyneuropatie
2	Pravidelné monitorovanie sérových hladín homocysteínu, príp. metymalónovej kyseliny
3	Liečba vitamínmi sk. B (hlavne B ₆ a B ₁₂) a kyselinou listovou
4	Pridanie inhibítorov COMT k liečbe levodopou

Neuropatia pri liečbe levodopou vo forme intestinálneho gélu

V roku 2007 bol publikovaný prvý prípad výskytu akútnej polyneuropatie u pacienta liečeného intestinálne podávanou levodopou. V ďalších rokoch pribudli ďalšie kazistiky o ťažkých akútnych a subakútnych polyneuropatiách, ktoré vznikli po niekoľkých týždňoch až mesiacoch od začatia tejto liečby. Elektrofyziológicky išlo prevažne o axonálne, senzitivne-motorické formy polyneuropatie. U viacerých pacientov došlo k zlepšeniu po ukončení liečby intestinálnou levodopou a po suplementácii vitamínmi skupiny B. Niektorí pacienti však vykazovali známky dysimúnnej demyelinizačnej polyneuropatie (Guillain-Barrého syndróm a CIDP – like formy) vrátane proteínocytologickej disociácie v likvore a zápalových zmien pri biopsii nervu. U časti týchto pacientov došlo k zlepšeniu po imunomodulačnej liečbe, ako bola kortikoterapia, plazmaferéza a liečba intravenóznymi imunoglobulínmi. V patogenéze tohto typu polyneuropatie sa uplatňuje zápalové poškodenie. To môže byť spustené samotným deficitom vitamínu B₁₂ alebo modifikáciou intestinálnej mikrofóry v dôsledku jej interakcie s intestinálnym gélom s prevahou niektorých bakteriálnych kmeňov, ako napr. *Campylobacter jejuni*, ktorý je známym spúšťačom dysimúnnej reakcie⁽¹¹⁾. Do úvahy prichádza aj spolupodiel nutričného deficitu, najmä zo strany vitamínov skupiny B, prípadne možná interferencia intestinálneho gélu s absorpciou niektorých mikronutrientov⁽⁹⁾.

Neuropatia tenkých vlákien

Pod pojmom neuropatia tenkých vlákien rozumieme poškodenie nemyelinizovaných a málo myelinizovaných senzitivných a autonómnych nervových vlákien typu A-delta a C. Klinickým prejavom poškodenia týchto vlákien je neuropatická bolesť a autonómna dysfunkcia. Oba klinické fenomény sa vyskytujú aj pri PCh. Neuropatia tenkých vlákien pri PCh je však zväčša subklinickou neuropatiou, ktorá sa vyskytuje už vo včasných štádiách ochorenia, často pred vznikom samotných motorických príznakov⁽⁸⁾. Najvalidnejšou metódou na verifikáciu tohto typu neuropatie je vyšetrenie hustoty intraepidermálnych nervových vlákien (IENFD) z kožnej biopsie alebo vyšetrenie hustoty nervových vlákien v rohovke pomocou korneálnej konfokálnej mikroskopie.

Objav tenkovláknovej neuropatie súvisí s problematikou využitia kožnej biopsie v skorej diagnostike PCh. Pri PCh sa dajú pomocou kožnej biopsie detekovať depozít α -synukleínu v tenkých nervových vláknach, a to konkrétne v autonómnych nervových vláknach kože. Najväčší výskyt depozít α -synukleínu je v pilomotorických, menej v sudomotorických a vazomotorických vláknach, čo koreluje s častým výskytom porúch termoregulácie, potenia a vazomotorických porúch u pacientov s PCh. Množstvo depozít pozitívne koreluje s trvaním ochorenia, aj so závažnosťou autonómnej dysfunkcie⁽¹²⁾. Vzťah medzi dvoma parametrami kožnej biopsie – depozitami α -synukleínu a reduk-

ciou IENFD nie je stále úplne jasný. Spojovacím článkom medzi tvorbou depozít α -synukleínu a zánikom tenkých nervových vlákien môže byť porucha axonálneho transportu, podobne ako je to v CNS. Zaujímavosťou však je, že množstvo depozít fosforylovaného α -synukleínu je vyššie v kožných biopsiách z proximálnych častí (chrbát, stehno) ako z distálnych častí (chodidlo). Pri hodnotení IENFD je to naopak⁽¹³⁾.

Prvou prácou, ktorá potvrdila prítomnosť neuropatie tenkých vlákien u pacientov s PCh, bola práca Nolana so spolupracovníkmi z roku 2008. Autori vyšetrili 18 pacientov s PCh a zistili u nich abnormity pri kvantitatívnom testovaní citlivosti a významnú redukciu IENFD v kožnej biopsii⁽¹⁴⁾. Brnenský autori publikovali prácu, v ktorej vyšetrili 41 pacientov s PCh. Kožná biopsia vykazovala redukciu IENFD u všetkých pacientov, ktorí boli liečení dopamínernou liečbou a u 38,4 % pacientov, ktorí doteraz dopamínernú liečbu nemali⁽¹⁵⁾. V roku 2015 Kass-Iliyya so spolupracovníkmi využili na detekciu tenkovláknovej neuropatie korneálnu konfokálnu mikroskopiu. Zistili, že pacienti s PCh majú významnú redukciu denzity nervových vlákien v rohovke, ktorá nekorelovala s trvaním ochorenia, ani s kumulatívnou dávkou levodopy⁽¹⁶⁾. Táto diagnostická metóda sa zdá byť senzitivnejšou metódou na diagnostiku neuropatie ako samotná kožná biopsia⁽¹⁷⁾.

Záver

Pri PCh sa vyskytujú dva typy polyneuropatie. Polyneuropatia tenkých nervových vlákien je podmienená neurodegeneratívnym procesom, ktorý pri PCh postihuje nielen centrálny, ale aj

periférny nervový systém. Je prítomná už vo včasných štádiách ochorenia a môže byť zodpovedná za autonómnu dysfunkciu. Polyneuropatia hrubých nervových vlákien sa vyskytuje v neskorších štádiách ochorenia a vzniká v dôsledku dlhodobého užívania levodopy. Môže sa spolupodieľať na výslednom motorickom deficite pacienta, hlavne na posturálnej instabilite, keďže ide o symptóm, ktorý zväčša nereaguje na dopamínernú liečbu. U pacientov, ktorí dlhodobo užívajú levodopu, je potrebné pravidelne klinicky, prípadne aj elektromyograficky pátrať po príznakoch polyneuropatie a sledovať hladiny HCY, prípadne aj MMA a vitamínu B₁₂ v sére. U týchto pacientov je vhodné podávanie vysokých dávok vitamínov skupiny B (hlavne B₆ a B₁₂) a kyseliny listovej. Najčastejšie odporúčanou schémou je perorálne podávanie kyseliny listovej v dávke 5 mg denne a intramuskulárne podávanie vitamínu B₁₂ v dávke 1000 – 5000 μ g mesačne. Je pravdepodobné, že aj pridanie inhibítov COMT k levodope môže mať preventívny vplyv na výskyt polyneuropatie. Obzvlášť rizikovou skupinou pacientov z hľadiska vývoja polyneuropatie sú pacienti liečení intestinálnym géloom levodopy. Malo by sa to zohľadniť už pred samotným rozhodovaním o tomto type liečby a následne čo najskôr pristúpiť k farmakologickej prevencii polyneuropatie.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Milan Grofik

A. Pietra 17

036 01 Martin

e-mail: milangrofik@gmail.com

Literatúra

- Müller T, Renger K, Kuhn W, et al. Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. *Arch Neurol* 2004; 61: 657-660.
- Chovancová Z, Kaňovský P, Dufek J, et al. Peripheral nerve involvement and severity of motor disorder in Parkinson's disease: a correlational study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc* 2009; 153(1): 59-62.
- Grambalová Z, Kaiserová M, Vašítek M, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2015; 36(4): 363-7.
- Toth C, Breithaupt K, Ge S, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2010; 68: 28-36.
- Ceravolo R, Cossu G, Bandettinidi Poqqio M, et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter study. *Mov Disord* 2013; 28: 1391-1397.
- Mancini F, Comi C, Oqqioni GD, et al. Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 27-31.
- Cossu G, Ceravolo R, Zibetti M, et al. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson's disease: effect of COMT inhibition. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 27: 81-84.
- Cossu G, Melis M. The peripheral nerve involvement in Parkinson's disease: a multifaceted phenomenon. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 25: 17-20.
- Valkovič P, Blažíček P, Benetin J, et al. Homocysteín, levodopa a Parkinsonova choroba. *Cesk Slov Neurol N* 2006; 67(5): 347-353.
- Nevrlý M, Kaňovský P, Vranová H, et al. Ovlivnení plazmatické hladiny homocysteinu u pacientu s Parkinsonovou chorobou terapií L-DOPA a entacapone. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70(103): 55-60.
- Comi C, Maqistrelli L, Oqqioni GD et al., Peripheral nervous system involvement in Parkinson's disease: evidence and controversies. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 1329-1334.
- Gibbons CH, Garcia J, Wang N, et al. The diagnostic discrimination of cutaneous alfa-synuclein deposition in Parkinson's disease. *Neurology* 2016; 87(5): 505-512.
- Doppler K, Ebert S, Uceyler N, et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol* 2014; 128(1): 99-109.
- Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008; 131: 1903-1911.
- Streitová H, Bursová Š, Minks E, et al. High incidence of small fiber neuropathy in patients with Parkinson's disease. *Electrophysiological and histopathological study. Mov Disord* 2012; 27(Suppl 1): 659.
- Kass-Iliyya L, Javed S, Gosal D, et al. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: a clinical, pathological and corneal confocal microscopy study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1454-1460.
- Podgorny PJ, Suchowersky O, Romanchuk KG, et al. Evidence for small fiber neuropathy in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 28: 94-99.