

Różnicowanie zespołu Guillaina-Barrégo o fluktuującym przebiegu z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią o nagłym początku

Ruts L, et al. *Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study*. Neurology 2010; 74: 1680-1686.

Do różnicowania zespołu Guillaina-Barrégo (ZGB) z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną klinicyści najczęściej wykorzystują kryterium czasu trwania choroby. Zespół ten ma najczęściej przebieg jednofazowy z największym nasileniem objawów w ciągu pierwszych 4 tyg. W przypadku przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej dochodzi początkowo do narastania objawów trwającego dłużej niż 2 miesiące, a następnie choroba ma przebieg rzutowy lub postępujący. U 16% chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną początek zachorowania jest jednak nagły, z nadirem objawów w ciągu pierwszych 8 tyg. Z drugiej strony u 8–16% chorych na ZGB dochodzi do pogorszenia stanu klinicznego krótko po uzyskaniu stabilizacji objawów za pomocą plazmaferezy lub wlewu immunoglobulin. Autorzy pracy oceniali prospektywnie, które parametry kliniczne i elektrofizjologiczne są pomocne w różnicowaniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii o nagłym początku z ZGB o fluktuującym przebiegu. Porównano dane kliniczne 16 chorych na ZGB o fluktuującym przebiegu, wybranych spośród 170 kolejnych pacjentów z tym zespołem, z danymi 8 pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną o nagłym początku. U chorych na ZGB do pierwszego pogorszenia stanu klinicznego dochodziło w ciągu pierwszych 8 tyg. od momentu pojawienia się niedowładu (mediana: 18 dni). W grupie tej u 31% chorych obserwowano drugi epizod pogorszenia stanu klinicznego, ale u żadnego więcej niż dwa pogorszenia. Pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną mieli mniejsze nasilenie niedowładu, nie wymagali mechanicznej wentylacji i znacznie rzadziej mieli zajęte nerwy czaszkowe niż osoby z fluktuującym ZGB. Autorzy pracy stwierdzają, że u osoby z objawami przypominającymi ZGB wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego po 8 tyg. trwania objawów albo wystąpienie 3 lub więcej pogorszeń powinno budzić podejrzenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, zwłaszcza jeżeli chory jest w stanie samodzielnie się poruszać, nie ma objawów ze strony nerwów czaszkowych, a w badaniu elektrofizjologicznym dominują objawy demielinizacji.

Meksyletyna w leczeniu miotonii

Logigian EL, et al. *Mexiletine is an effective anti-myotonia treatment in myotonic dystrophy type 1*. Neurology 2010; 74: 1441-1448.

Miotonia jest wiodącym objawem dystrofii miotonicznej typu 1, prowadzącym do zmniejszenia sprawności ruchowej, niestabilności chodu oraz zaburzeń mowy i połykania. Leki antyarytmiczne z grupy Ib mogą być pomocne w łagodzeniu objawów miotonii. Autorzy pracy przeprowadzili dwa badania z randomizacją i użyciem podwójnie ślepej próby oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawania meksyletyny u chorych na dystrofię miotoniczną typu 1. W pierwszym badaniu 20 pacjentów otrzymywało przez 7 tyg. meksyletynę w dawce 150 mg trzy razy na dobę, a 20 chorych placebo; w drugim badaniu 20 pacjentów otrzymywało meksyletynę w dawce 200 mg trzy razy na dobę, a 20 pacjentów placebo. Meksyletyna w dawkach 150 i 200 mg znacząco skracala czas relaksacji mięśni, średnio o 48–58% w porównaniu z placebo. Meksyletyna w dawce 150 mg, ale nie w dawce 200 mg powodowała znaczącą poprawę siły uścisku dłoni. Żadna dawka leku nie wywoływała istotnych działań niepożądanych. W szczególności nie obserwowano wydłużenia odstępów PR i QT w zapisie EKG. Wyniki badań potwierdzają wcześniejsze obserwacje kliniczne wskazujące na przydatność meksyletyny w leczeniu miotonii.

Związek leków blokujących kanały wapniowe z ryzykiem wystąpienia choroby Parkinsona

Ritz B, et al. *L-type calcium channel blockers and Parkinson disease in Denmark*. Ann Neurol 2010; 67: 600-606.

Prawidłowe działanie neuronów dopaminergicznych zależy od sprawnie działających kanałów wapniowych typu L. Autorzy pracy oceniali związek pomiędzy lekami blokującymi kanały wapniowe a ryzykiem wystąpienia choroby Parkinsona. Badacze z Danii, używając narodowego rejestru chorób, zidentyfikowali 1931 osób, u których w latach 2001–2006 po raz pierwszy rozpoznano chorobę Parkinsona. Dane tych osób porównano z danymi 9651 osób bez choroby Parkinsona dobranych pod kątem wieku i płci. Na podstawie prowadzonych od 1995 r. rejestrów aptecznych ustalono leki zażywane przez osoby biorące udział w badaniu. Po uwzględnieniu wieku, płci oraz innych towarzyszących chorób okazało się, że stosowanie

działających ośrodkowo leków blokujących kanały wapniowe typu L (felodypina, isradypina, nikardypina, nifedypina, nimodypina, nitrendypina, lacydypina, lerkandypina) wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby Parkinsona o 26–30%. Nie stwierdzono, aby zażywanie amlodypiny, która nie przenika przez barierę krew–mózg, wpływało na ryzyko zachorowania na chorobę Parkinsona. W odróżnieniu od pochodnych dihydropirydyny, inne leki blokujące kanały wapniowe, jak werapamil czy diltiazem, nie wpływały na ryzyko choroby Parkinsona. Spośród innych leków stosowanych w terapii nadciśnienia tylko beta-adrenolityki nieznacznie zwiększały ryzyko choroby Parkinsona (OR: 1,29; 95% CI: 1,13–1,48). Wyniki badania sugerują, że działające ośrodkowo leki blokujące kanały wapniowe typu L mogą wykazywać działanie neuroprotekcyjne.

Pramipeksol w leczeniu objawów depresji u chorych na chorobę Parkinsona

Barone P, et al. *Pramipexol for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573-580.

Okolo 35% chorych na chorobę Parkinsona ma objawy depresji, które znacząco pogarszają jakość życia. Upośledzona transmisja dopaminergiczna w mózgu może być biologiczną przyczyną wystąpienia objawów depresyjnych. Autorzy pracy przeprowadzili 12-tygodniowe badanie z grupą kontrolną oceniające wpływ podawania agonisty dopaminy – pramipeksolu – na objawy depresyjne u chorych na chorobę Parkinsona. Do badania włączono 396 pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 5 punktów w 15-punktowej Geriatrycznej Skali Depresji i co najmniej 2 punkty w podskali depresji ocenianej w Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu byli we wczesnym lub średnio zaawansowanym stadium choroby Parkinsona (1–3 stopień w skali Hoehn-Yahra). Po randomizacji 144 pacjentów otrzymywało pramipeksol w dawce 0,125–1,0 mg trzy razy na dobę, a 152 pacjentów otrzymywało placebo. W trakcie badania chorzy mogli otrzymywać preparaty lewodopy, amantadynę, leki antycholinergiczne, selegilinę i inhibitory COMT, o ile leki te były stosowane w stałych dawkach przed włączeniem do badania. Po 12 tyg. stwierdzono zmniejszenie natężenia objawów depresyjnych ocenianych w skali Becka (Beck Depres-

sion Inventory) średnio o 5,9 pkt u osób otrzymujących pramipeksol i o 4 pkt u osób otrzymujących placebo ($P = 0,01$). W grupie leczonej pramipeksolem obserwowano poprawę w skali ruchowej UPDRS średnio o 4 pkt, a w grupie leczonej placebo o 2,2 pkt ($P = 0,003$). Wyniki badania wskazują, że pramipeksol może zmniejszać nasilenie objawów depresyjnych u chorych na chorobę Parkinsona.

Częstość występowania bezobjawowej choroby wieńcowej u chorych na udar mózgu

Calvet D, et al. *Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study*. *Circulation* 2010; 121: 1623-1629.

Choroba wieńcowa to jedna z ważniejszych przyczyn zgonu i niepełnosprawności u chorych po przebytym udarze mózgu. Zidentyfikowanie osób z bezobjawowym zwężeniem tętnic wieńcowych jest istotne dla lepszego zapobiegania chorobie wieńcowej u chorych na udar mózgu. Autorzy pracy przeprowadzili prospektywne badanie oceniające częstość występowania bezobjawowej choroby wieńcowej u chorych, którzy przebyli udar mózgu. Kryteriami włączenia do badania były: (1) wiek 45–75 lat; (2) przebyty zawał mózgu lub przejściowe niedokrwienie mózgu; (3) brak wcześniejszego rozpoznania choroby wieńcowej. Z badania wyłączonego pacjentów z udarem o etiologii sercowo-zatorowej oraz pacjentów z ciężkim udarem mózgu. Stopień zwężenia tętnic wieńcowych oceniano za pomocą angio-TK. W badaniu wzięło udział 274 chorych na udar mózgu. Bezobjawowe zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej $\geq 50\%$ stwierdzono u 18% chorych. W tej grupie zwężenie jednej tętnicy wieńcowej miało 52%, zwężenie dwóch naczyń wieńcowych – 26%, a zwężenie trzech naczyń wieńcowych 16% pacjentów. U 30% badanych stwierdzono bezobjawowe zwężenie co najmniej 1 tętnicy wieńcowej $\leq 50\%$. Osoby z bezobjawową chorobą wieńcową były częściej płci męskiej (OR: 8,5; 95% CI: 2,6–28,3), > 60 . roku życia (OR: 2,0; 95% CI: 1,0–3,9), częściej paliły (OR: 3,5; 95% CI: 1,6–7,7) i nadużywały alkoholu (OR: 3,3; 95% CI: 1,5–7,3). Osoby te częściej też chorowały na miażdżycę zastośową kończyn dolnych (OR: 6,4; 95% CI: 1,4–29,6), miały ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mm Hg (OR: 2,2; 95% CI: 1,2–4,1) oraz stężenie cholesterolu LDL ≥ 130 mg/dl (OR: 4,2; 95% CI: 1,5–11,3). Obecność zwężenia tętnicy wieńcowej $\geq 50\%$ korelowała z nasileniem zmian miażdżycowych w zakresie pnia

szyjno-głównego. Wyniki badania sugerują, że ok. 20% pacjentów, którzy przebyli niepowodujący niepełnosprawności zawał mózgu lub przejściowe niedokrwienie mózgu o etiologii innej niż sercowo-zatorowa, ma bezobjawowe zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej $\geq 50\%$.

Mielopatia na tle niedoboru miedzi

Jaiser SR, Winston GP. *Copper deficiency myelopathy*. J Neurol 2010; 257: 869-881.

W 2001 r. pojawiły się pierwsze publikacje wskazujące na związek niedoboru miedzi z mielopatią. Mielopatia na tle niedoboru miedzi klinicznie i radiologicznie przypomina uszkodzenia rdzenia kręgowego spowodowane niedoborem witaminy B₁₂. W obrazie klinicznym na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia chodu spowodowane ataksją czuciową i wzmożonym napięciem mięśniowym typu spastycznego. Często współistnieją objawy polineuropatii. Autorzy pracy przeprowadzili analizę 55 dotychczas opublikowanych przypadków mielopatii na tle niedoboru miedzi. Mediana zachorowania wynosiła 53 lata. Częściej chorowały kobiety (3,6 : 1). W 47% przypadków niedobór miedzi był spowodowany operacjami górnego odcinka przewodu pokarmowego (gastrektomia). U 16% pacjentów za przyczynę choroby uznano nadmiar cynku znajdującego się w preparatach dentystycznych, suplementach diety lub płynie dializacyjnym. U 15% chorych przyczyną choroby były zaburzenia wchłaniania, najczęściej w przebiegu celiakii. Średni czas od zabiegu chirurgicznego do początku objawów klinicznych wynosił 11,4 roku (zakres: 5–26 lat). Nieprawidłowości hematologiczne stwierdzono u 78% chorych. Najczęściej była to niedokrwistość (68% pacjentów). Leukopenię obserwowano u 50% chorych. U wszystkich chorych stężenie miedzi we krwi było poniżej 0,1 µg/ml, a stężenie ceruloplazminy zmniejszone. U większości pacjentów wydalanie miedzi z moczem było zmniejszone. W badaniu RM stwierdzono hiperintensywny sygnał w obrazach T2-zależnych w zakresie sznurów tylnych w odcinkach szyjnym i piersiowym rdzenia kręgowego. Suplementacja miedzi w dawce 2 mg/dobę powodowała szybką poprawę parametrów hematologicznych, ale poprawa objawów neurologicznych była zwykle niewielka. Niedobór miedzi powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej mielopatii, zwłaszcza u pacjentów po zabiegach chirurgicznych w zakresie przewodu pokarmowego.

Blaszki miażdżycowe w aorcie zstępującej jako przyczyna udaru mózgu

Harloff A, et al. *Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke*. Stroke 2010; 41: 1145-1150.

Znajdujące się w aorcie wstępującej lub łuku aorty blaszki miażdżycowe o grubości ≥ 4 mm, owrzodzone lub zawierające ruchomy materiał zakrzepowy mogą być punktem wyjścia zatorów naczyń mózgowych. Proksymalny odcinek aorty zstępującej jest częstą lokalizacją blaszek miażdżycowych. Dotychczas uważano, że ze względu na umiejscowienie blaszki te nie mogą być przyczyną udaru mózgu, o ile nie towarzyszy im niedomykalność zastawki aortalnej. Autorzy pracy wykazali, że blaszki miażdżycowe zlokalizowane w aorcie zstępującej mogą być źródłem zatoru do mózgu. Do badania włączono 94 kolejnych chorych na zawał mózgu, u których w echokardiografii przezprętykowej wykryto blaszki miażdżycowe o grubości ≥ 3 mm zlokalizowane w aorcie. Za pomocą badania RM mierzonego kierunku i prędkości przepływu w zakresie aorty i jej gałęzi. W okresie rozkurczu serca przepływ zwrotny od blaszek miażdżycowych zlokalizowanych w aorcie zstępującej do lewej tętnicy podobojczykowej lewej obserwowano u 58,5% chorych, do tętnicy szyjnej wspólnej lewej – u 24,5% pacjentów, a do pnia ramienno-głównego – u 13,8% pacjentów. Wyniki badania wskazują, że blaszki miażdżycowe zlokalizowane w części zstępującej aorty mogą być źródłem zatoru naczyń mózgowych w mechanizmie przepływu zwrotnego.

Rola wirusa Epsteina-Barr w patogenezie miastonii

Cavalcante P, et al. *Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus*. Ann Neurol 2010; 67: 726-738.

Zakażenie wirusem Epsteina-Barr jest związane z występowaniem chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy czy stwardnienie rozsiane. Autorzy pracy poszukiwali wirusa Epsteina-Barr w grasicy chorych na miastenię. Materiał do badania stanowiło 17 grasic pobranych podczas tymektomii u chorych na miastenię oraz 6 grasic uzyskanych podczas operacji kardiologicznych od osób bez miastonii. U chorych na miastenię w 12 przypadkach zaobserwowano przerost, a w pozostałych 5 przypadkach inwolucję grasicy. Małe, niekodujące fragmenty wirusowego RNA stwierdzono

w 12 grasicach pochodzących od chorych na miastęnię; nie stwierdzono ich w żadnej grasicy pochodzącej od osób z grupy kontrolnej. Białka produkowane przez wirusa Epsteina-Barr (EBNA2, LMP1, LMP2A, BRF1, BMRF1, p160, gp350/220) wykryto za pomocą metod immunohistochemicznych w 16 grasicach pochodzących od osób cierpiących na miastęnię i w żadnej grasicy pobranej od osób z grupy kontrolnej. Transkrypty genów wirusa (EBNA1, LMP2A, BZLF1) znaleziono we wszystkich grasicach pochodzących od chorych na miastęnię i w żadnej grasicy uzyskanej od osób bez miastęni. W grasicach chorych na miastęnię stwierdzono obecność komórek układu immunologicznego (limfocyty CD8+, komórki CD56+-CD3-NK) potencjalnie zaangażowanych w odpowiedź antywirusową. Wyniki badania sugerują, że aktywne zakażenie wirusem Epsteina-Barr ma miejsce w grasicach chorych na miastęnię. Niejasne pozostaje, czy wirus prowadzi do powstania choroby, czy też zaburzenia układu immunologicznego występujące w przebiegu miastęni sprzyjają zakażeniu wirusem Epsteina-Barr.

Stymulacja gałki bladej w porównaniu ze stymulacją jądra niskowzgórzowego w leczeniu choroby Parkinsona

Follett KA, et al. *Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med 2010; 362: 2077-2091.

Stymulację głębokich struktur mózgu wykorzystuje się w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona. Choć w praktyce klinicznej stymulacja jądra niskowzgórzowego stosowana jest częściej niż stymulacja gałki bladej, to nie wiadomo, czy jedna z tych metod ma zdecydowaną przewagę nad drugą. Autorzy pracy przeprowadzili 24-miesięczne badanie porównujące skuteczność stymulacji jądra niskowzgórzowego ze stymulacją gałki bladej w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona. Po randomizacji 152 chorych leczono za pomocą stymulacji gałki bladej, a 147 chorych za pomocą stymulacji jądra niskowzgórzowego. Głównym punktem końcowym badania była zmiana w zakresie funkcji motorycznych oceniana za pomocą III części skali Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie poprawy funkcji ruchowych pomiędzy badanymi grupami ($P = 0,50$). Pacjenci, u których stymulowano jądro niskowzgórzowe, wymagali mniejszych dawek leków dopaminergicznych niż pacjenci poddani stymulacji gałki bladej ($P = 0,02$). Z kolei objawy depresyjne uległy nasileniu w grupie

poddanej stymulacji jądra niskowzgórzowego, natomiast zmniejszyły się w grupie leczonej za pomocą stymulacji gałki bladej ($P = 0,02$). Objawy niepożądane występowały podobnie często w obu grupach (51% w porównaniu z 56%). Autorzy pracy wyciągnęli wniosek, że obydwie metody są równie skuteczne w łagodzeniu objawów ruchowych u chorych na chorobę Parkinsona.

Czas do podania alteplazy a wyniki leczenia zawału mózgu

Lees KR, et al. *Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials*. Lancet 2010; 375: 1695-1703.

Autorzy pracy dokonali zbiorczej analizy wyników leczenia zawału mózgu za pomocą tkankowego aktywatora plazminogenu (alteplazy) pochodzących z 8 badań klinicznych z randomizacją. Podanie leku (1850 osób) lub placebo (1820 osób) nastąpiło w ciągu 360 min od początku wystąpienia objawów udaru mózgu. Korzystne rokowanie po 3 miesiącach definiowano jako 0 lub 1 punkt w skali Rankina. Korzystne rokowanie stwierdzono u pacjentów, którym alteplazę podano w ciągu 0–90 min (OR: 2,55; 95% CI: 1,44–4,52), 91–180 min (OR: 1,64; 95% CI: 1,12–2,40) i 181–270 min (OR: 1,34; 95% CI: 1,06–1,68) od początku objawów, ale nie u pacjentów, którym lek podano w ciągu 271–360 min (OR: 1,22; 95% CI: 0,92–1,61). Obecność dużego śródmózgowego krwiaka mózgu stwierdzono u 5,2% pacjentów otrzymujących alteplazę i u 1,0% osób otrzymujących placebo. Ryzyko względne zgonu w ciągu 3 miesięcy wynosiło 0,78 (0,41–1,48) u osób otrzymujących lek w ciągu 0–90 min, 1,13 (0,70–1,82) u osób otrzymujących lek w ciągu 91–180 min, 1,22 (0,87–1,71) u osób otrzymujących lek w ciągu 181–270 min i 1,49 (1,00–2,21) u osób otrzymujących lek w ciągu 271–360 min. Wyniki analizy jeszcze raz potwierdzają, że korzyści płynące z leczenia alteplazą są widoczne tylko u pacjentów, którym lek podano w ciągu 4,5 godz. od momentu wystąpienia objawów udaru mózgu.

Opracował: dr med. Tomasz Dziedzic