

# Proximálna diabetická amyotrofia: kazuistiky

## Proximal diabetic amyotrophy: case reports

Miriam Cingelová, Tatiana Kováčiková

II. neurologická klinika LFUK a UNB, Nemocnica akad. L. Déřera, Bratislava

✉ MUDr. Miriam Cingelová | miriamcingelova@post.sk | www.unb.sk

### Kľúčové slová

diabetes mellitus  
diabetická neuropatia  
intravenózne imunoglobulíny  
proximálna diabetická amyotrofia

### Key words

diabetes mellitus  
diabetic neuropathy  
intravenous immunoglobulins  
proximal diabetic amyotrophy

*Doručené do redakcie/*

*Received 28. 09. 2018*

*Prijaté po recenzii/*

*Accepted 31. 10. 2018*

### Abstrakt

Kazuistiky popisujú výskyt menej častého typu diabetickej neuropatie – proximálnej diabetickej amyotrofie, ktorá sa u pacientov manifestovala subakútnym vznikom bolestí a následne pomerne rýchlym rozvojom atrofie a svalovej slabosti predovšetkým proximálneho svalstva lumbálneho pletenca. Klinická diagnóza sa opierała predovšetkým o klinický obraz pacientov. Ďalšími pomocnými elektrofyziologickými a zobrazovacími metodikami sme vylúčili iné príčiny postihnutia periférnych nervov. Základným terapeutickým opatrením je dobrá kompenzácia diabetes mellitus a stabilizácia orgánových komplikácií, sprevádzaná symptomatickou liečbou bolesti a patogenetickou terapiou, v oblasti ktorej v budúcnosti očakávame výraznejší pokrok. Dôležitú úlohu v liečebnom manažmente zohráva i dlhodobá intenzívna rehabilitácia.

### Abstract

The case reports describe the incidence of a less frequent type of diabetic neuropathy – proximal diabetic amyotrophy, manifested by subacute arising of pain and the following rather rapid development of atrophy and muscle weakness of primarily the proximal muscles of the lumbar plexus. The clinical diagnosis was mainly based on patients' clinical pictures. We used further auxiliary electrophysiological and imaging methodologies to eliminate other causes of peripheral nerve disorders. A basic therapeutic arrangement includes good compensation of diabetes mellitus and stabilization of organ complications, accompanied by symptomatic treatment of pain and pathogenetic therapy, in the area where we are expecting some significant progress in future. Long-term intensive rehabilitation also plays an important role in the treatment management.

## Úvod

Diabetická neuropatia ako chronická komplikácia diabetes mellitus sa vyskytuje približne u 50 % všetkých diabetikov. Predstavuje metabolické poškodenie periférneho nervu charakterizované spektrom fenotypov, rozdeľované najčastejšie na symetrické a asymetrické (fokálne, multifokálne formy). Obvykle sa prejavuje ako distálna symetrická polyneuropatia, z ostatných podtypov ako proximálna diabetická amyotrofia (PDA), trunkálna neuropatia, končatinové mononeuropatie a kraniálne neuropatie (tab. 1). Najčastejšia asymetrická a poddiagnostikovaná je diabetická lumbosakrálna radikuloplexopatia (DLSRP syndróm, proximálna diabetická amyotrofia, Brunsov-Garlandov syndróm, proximálna diabetická neuropatia).

Bioptické nálezy preukázali, že etiopatogeneticky sa jedná o multifokálne ischemické postihnutie so známami

imunitne podmienenej vaskulitídy s postihnutím motorických, senzitivných a autonómnych vlákien [11,19].

**Tab. 1 | Klasifikácia asymetrických foriem diabetickej neuropatie (fokálnych a multifokálnych). Upravené podľa [14]**

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| proximálna diabetická amyotrofia             | diabetická lumbosakrálna amyotrofia |
|  | radikuloplexopatia                  |
|  | DLSRP syndróm                       |
|  | Brunsov-Garlandov syndróm           |
| trunkálne neuropatie/torakálne radikulopatie | proximálna diabetická neuropatia    |
| kraniálne neuropatie                         |                                     |
| končatinové mononeuropatie                   |                                     |

V diferenciálnej diagnostike je nutné odlišenie od radikulopatií podmienených diskogénne či inou štrukturálnou léziou, ktoré však obyčajne postihujú jeden až dva nervové korene, a pri ktorých dochádza menej často k atrofiám a denervačným prejavom. Tento typ neuropatie je reverzibilný, avšak s veľmi pomalou úpravou, ktorá býva čiastočná a proťahovaná [8], čo demonštrujeme aj našimi kazuistikami.

## Kazuistiky

### Kazuistika 1

75-ročná pacientka s internou polymorbiditou (ischemická choroba srdca, arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus 2. typu kompenzovaný inzulínom) bola prijatá na našu kliniku pre 2 týždne trvajúce bolesti v krížovej oblasti, ľavého bedrového kĺbu a ľavého stehna s následným rozvojom slabosti proximálneho svalstva ľavej dolnej končatiny. Objektívne sme zistili slabosť svalstva lumbálneho pletenca hlavne v jeho proximálnej časti, atrofiu m. quadriceps femoris vľavo, areflexiu patelárneho reflexu a reflexu Achillovej šľachy vľavo, chronickú poruchu statodynamiky celej chrbtice. Postoj a chôdza boli možné len s oporou francúzskej barle. Laboratórne boli prítomné zvýšené hladiny glukózy v sére (13,5 mmol/l, norma  $\leq 5,6$  mmol/l) nalačno pri prijatí, nevyrovnané boli hladiny glykémie v rámci sledovaného glykemického profilu ako i zvýšená hladina glykovaného hemoglobínu. V rámci diferenciálnej diagnostiky sme u pacientky doplnili MRI mozgu, na ktorom dominovala kortikálna atrofia mozgu, inak bez nálezu čerstvých ložiskových zmien v intrakrániu. Počas hospitalizácie sme doplnili MR lumbosakrálnej (LS) chrbtice s nálezom osteochondrózy, spondylartrózy L3/L4, bez viditeľnej kompresie koreňov L4-L5, čo však nekorelovalo s ťažkosťami pacientky. Doplnené MRI C a Th vylúčilo inú štrukturálnu etiológiu. Vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru odhalilo proteínocytologickú disociáciu (celkové bielkoviny 819 mg/l, norma  $\leq 450$  mg/l), porušenú hematolikvorovú bariéru, oligoklonálna syntéza IgG podľa Reibera bola neprítomná, cytologický obraz bol taktiež v norme. Pre paraneoplastickú etiológiu nesvedčili negatívne výsledky vyšetrených antineuronálnych autoprotilátok. EMG potvrdilo axonálnu léziu so znakmi denervácie v stehennom svalstve (m. quadriceps, adduktory stehna), súčasne boli zachytené známky senzitívnej polyneuropatie. Na základe klinického obrazu a výsledkov uvedených pomocných vyšetrení sme stav hodnotili ako proximálnu diabetickú amyotrofiu. Pacientke bola nasadená liečba intravenóznymi imunoglobulínmi v celkovej dávke 225 g, kúra kyselinou alfa-lipoovou, pacientka aktívne rehabilitovala. V ďalšom priebehu nastalo zlepšenie sily svalstva ľavej dolnej končatiny. Aktuálne je pacientka schopná samostatnej chôdze.

### Kazuistika 2

52-ročný pacient s anamnézou DM2T na perorálnej anti-diabetickej liečbe a recentnou anamnézou intermitent-

ných bolestí v LS oblasti vzniknutých v návaznosti na fyzickú námahu bol prijatý na našu kliniku pre 4 mesiace progredujúcu bolesť LS oblasti aj s vyžarovaním do pravej dolnej končatiny po laterálnej strane stehna. Ambulantne absolvoval MRI LS chrbtice s nálezom nevyraznej etážovitej deformujúcej spondylózy lumbálnej chrbtice a asymetrického bulgingu diskov L3/L4 a L5/S1 vľavo. Stav pacienta sa počas ambulantnej liečby prechodne zlepšil. S odstupom niekoľkých týždňov došlo k návratu bolesti i s rozvojom poruchy citlivosti v L5 dermatóme a oslabnutia pravej dolnej končatiny. Pre neúspech ambulantnej terapie bol prijatý na našu kliniku za účelom doriešenia. Objektívne sme zistili hypotrofiu a hypotóniu kvadricepsového svalstva asymetrického typu s prevahou pravostranného postihnutia s oslabením vnútornej rotácie a flexie v bedrovom kĺbe na 2/5 stupňov, oslabenie dorzálnej flexie vpravo a senzitívny deficit v dermatóme L5 vpravo, polyneuropatický syndróm dolných končatin a chronickú poruchu statodynamiky LS chrbtice. Vzhľadom na to, že nález na ambulantne realizovanom MRI LS chrbtice nevysvetľoval ťažkosti pacienta, sme doplnili CT LS chrbtice s dominantným nálezom asymetrickej hypotrofie m. psoas major vpravo, bez nálezu relevantnej patológie poukazujúcej na radikulárnu kompresiu L5 koreňa vpravo. V rámci diferenciálnej diagnostiky sme realizovali MRI mozgu bez zistenia patológie intrakránia. Laboratórnym skríningom boli detekované abnormálne hodnoty glykemického profilu a glykovaného hemoglobínu. Hladina vitamínu B<sub>12</sub>, folátov, skríning systémových autoprotilátok, antineuronálnych a antigangliozidových protilátok boli v norme. Likvorologickým vyšetrením bola zistená proteínocytologická disociácia (celkové bielkoviny 961 mg/l), neprítomná oligoklonálna skladba podľa Reibera, cytologický obraz v norme. Nález na EMG vyšetrení svedčil pre lumbosakrálnu plexopatiu. MRI plexus lumbosacralis zobrazilo prítomné známky intersticiálneho edému svalov paravertebrálne vpravo v LS prechode a v priebehu m. iliopsoas a v priebehu nervov L4, L5 a n. femoralis vpravo. Uvedený nález podporoval patologické zmeny v rámci neuropatických ako i reaktívnych myodystrofických zmien. S prihliadnutím na anamnézu DM2T a elevácie glykovanej frakcie hemoglobínu a nevyrovnaných hodnôt glykemického profilu pozorovaných počas hospitalizácie sme supponovali diagnózu proximálnej diabetickej amyotrofie, čo podporoval i nález na EMG a MRI vyšetrení. Terapeuticky bola podaná podporná kúra intravenóznou kyselinou alfa-lipoovou a bola upravená liečba perorálnymi antidiabetikami v spolupráci s diabetológom. Pacient aktívne rehabilitoval. V ďalšom priebehu absolvoval opakovane kúpeľné rehabilitačné pobyty s pozvoľným zlepšením sily končatinového svalstva.

## Diskusia

Samostatnou jednotkou v skupine diabetickej neuropatie je PDA, ktorá postihuje najčastejšie mužov diabetickej 2. typu vo veku > 50 rokov (hoci výskyt sa popisuje aj u DM1T a tiež u mladších jedincov). Vývoj ochorenia

je taktiež ako ostatné diabetické neuropatie úzko spojený s nekontrolovanými krvnými hladinami glukózy, ale nezávisí od dĺžky trvania glukózovej intolerancie, preto môže byť i prvým klinickým príznakom DM [3]. V klinickom obraze dominuje niekoľko týždňov, či mesiacov progredujúca jednostranná bolesť v oblasti chrbta, bedra a stehna, čím imituje lumbosakrálnu radikulopatiu. Priamo úmerne s dĺžkou trvania ochorenia sa objavuje najmä proximálna slabosť končatiny s úbytkom svalovej hmoty. Pri vyšetrení zistujeme najčastejšie asymetrickú svalovú slabosť flexorov, adduktorov a extenzorov bedrového kĺbu, flexorov a extenzorov kolena a oslabenie plantárnej a dorzálnnej flexie nohy, súčasne s atrofiou najmä stehenného svalstva. Svalová slabosť býva v oblasti niekoľkých nervových koreňov, málokedy postihuje izolovaný nervový koreň či periférny nerv. V jednej tretine prípadov sa svalová slabosť môže rozšíriť proximálne do oblasti ramena ako cervikobrachálna radikuloplexopatia a približne u 12 % pacientov do obrazu torakálnej radikuloplexie s bolestivou iradiáciou na prednú stenu hrudníka a brucha, slabosťou interkostálneho svalstva a rozvojom respiračnej slabosti [4,10,13]. Menej často, najmä u diabetikov 1. typu, sa objavuje i nebolestivá symetrická forma proximálnej amyotrofie dolných končatín (tab. 2). U väčšiny pacientov s PDA je súčasne prítomná aj diabetická polyneuropatia, čo môže modifikovať klinický obraz. Uvedené spočiatku jednostranné príznaky prechádzajú do obojstranného postihnutia, s čím sme sa stretli aj u pacienta z našej druhej kazuistiky. Priebeh je monofázický, progresívny či skokovite zhoršujúci sa v priebehu mesiacov, nasledovaný stabilizáciou ochorenia s možným pretrváváním určitého stupňa svalovej slabosti [2].

Diferenciálna diagnostika PDA zahŕňa syndróm cauda equina, Guillena-Barrého syndróm, stenózu spinálneho kanála, paraneoplastickú lumbosakrálnu plexopatiu a chronickú demyelinizačnú zápalovú polyneuropatiu [18].

Diagnostika sa opiera o subjektívnu anamnézu, objektívne neurologické vyšetrenie a použitie vybraných neurofyziologických a zobrazovacích metód. EMG dokáže axo-

nálnu léziu s denervačnými prejavmi v postihnutých svaloch, ale i paraspínálne, väčšinou i známky koexistujúcej distálnej symetrickej prevažne senzitivnej polyneuropatie [5]. Likvorologickým vyšetrením býva detekovaná vysoká proteinorachia (60–100 mg/dl, môže dosiahnuť až 400 mg/dl) [14,15]. Zo zobrazovacích metód najčastejšie používané MRI s gadolíniovou kontrastnou látkou môže zobraziť enhancement nervových koreňov [12]. Nervová biopsia nie je považovaná za štandard pri diagnostike diabetickej amyotrofie, môže pomôcť pri diferenciálnej diagnostike. Zobrazuje sa signifikantný úbytok nervových vlákien asymetrickej lokalizácie, pripomínajúci ložiskovú ischemizáciu [3,13,16,17]. Použitie pomocných elektrofyziologických, bioptických a laboratórne vyšetrenia však nie sú pre túto diagnózu špecifické, a PDA tak zostáva v prvom rade klinickou diagnózou.

### Liečba

Základom manažmentu liečby je v spolupráci s diabetológom striktná kontrola glykémii, patogenetická liečba kyselinou alfa-lipoovou nasledovaná symptomatickou liečbou bolesti a liečebnou rehabilitáciou. V praxi najčastejšie používanou látkou s patogeneticky podloženým mechanizmom účinku je kyselina alfa-lipoová, ktorá sa fyziologicky nachádza intracelulárne a funguje ako koenzým. Mechanizmus účinku ako antioxidantu je komplexný, jej klinický efekt bol potvrdený viacerými štúdiami [7].

Symptomatická liečba zahŕňa liečbu bolesti. Je možné použiť analgetiká, nesteroidné antireumatiká, v prípade dlhšieho trvania bolesti antikonvulzíva (gabapentín, pregabalín, lamotrigín, topiramát). Účinné sú aj tricyklické antidepresíva, ktorých použitie je limitované ich nežiaducimi účinkami. Z novších antidepresív majú priaznivý efekt venlafaxín a mirtazapín [9].

Viacerí autori dnes radia PDA medzi autoimunitné neuropatie vznikajúce na podklade vaskulitídy a odporúčajú použitie imunosupresívnej liečby [1]. Stále diskutovanou otázkou je ovplyvnenie imunitne podmienenej patogenézy imunomodulačnou liečbou intravenóznymi imunoglobulínmi. Ohľadom tejto otázky prebiehajú

Tab. 2 | Proximálna diabetická amyotrofia – dve formy prezentácie. Upravené podľa [14]

| priebeh a prejavy            | PDA 1                 | PDA 2                             |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
|                              | DM1T > DM2T           | DM2T > DM1T                       |
| začiatok na nohách a priebeh | bilaterálny/ pozvoľný | unilaterálny/ akútny              |
| distribúcia                  | symetrická proximálna | asymetrická proximálna a distálna |
| bolesť                       | nie                   | áno                               |
| senzitivne príznaky          | nie                   | áno                               |
| zlá kontrola glykémii        | áno                   | áno                               |
| strata hmotnosti             | áno                   | áno                               |
| spontánne zlepšenie          | áno                   | áno                               |
| frekvencia                   | raritná               | menej častá ~1 %                  |
| šírenie na HK                | áno – časté           | áno – 10 %                        |

mnohé randomizované štúdie, ktoré v súčasnosti nepotvrdili presvedčivé dôkazy pre odporúčania použitia akejkolvek imunoterapie u PDA [8]. Rozhodnutie podať imunomodulačnú liečbu by malo byť individuálne zväžené podľa relatívnej akútности stavu a času od začiatku vzniku symptómov (menej ako 3 mesiace), rozsahu a závažnosti postihnutia, ako aj zväzenia rizika a benefitu pre pacienta [6]. Z týchto poznatkov sme vychádzali aj pri manažmente liečby našich pacientov.

## Záver

Diabetická neuropatia je skupina ochorení charakterizovaná veľkou škálou manifestácií zahŕňajúc tiež proximálne a asymetrické subtypy, z ktorých najpočetnejšie sa vyskytuje proximálna diabetická amyotrofia. Diagnostika tejto entity sa opiera najmä o klinický obraz, pomocné vyšetrovacie metódy slúžia na vylúčenie iných klinických jednotiek. V rámci diferenciálnej diagnostiky a z terapeutického hľadiska je podstatné najmä jej odlišenie od podobne prebiehajúcej chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie a vertebrogénne podmienenej radikulopatie. Terapia je založená najmä na striktnnej kontrole glykémii, individuálnom zväžení terapie intravenóznymi imunoglobulínmi, patogenetickej a symptomatickej liečbe a jej nevyhnutnou súčasťou je i dlhodobá rehabilitácia. V súčasnosti prebiehajú tiež štúdie s viacerými perspektívnymi molekulami patogenetickej terapie diabetické neuropatie, ktoré môžu v budúcnosti zohrávať kľúčovú úlohu.

## Literatúra

1. Ambler Z, Pitha J. Autoimunitní polyneuropatie. In: Neurologie 2003. Triton: Praha 2003: 95–113. ISBN 80–7254–431–4.
2. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. Postgrad Med J 2006; 82(964): 95–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2005.036137>>.
3. Barohn RJ, Sahenk Z, Warmolts JR et al. The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. Arch Neurol 1991 Nov; 48(11):1130–1135.
4. Bastron JA, Thomas JE. Diabetic polyradiculopathy. Mayo Clin Proc 1981; 56(12): 725–732.
5. Bednařík J, Ambler Z, Růžicka E et al. Klinická neurologie část speciální II. Triton: Praha 2010: 929–930. ISBN 9788073873899.
6. Bhanushali MJ, Muley SA. Diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Neurol India 2008; 56(4): 420–425.
7. Cibulčík F. Symptomatická liečba diabetické neuropatie. Súč Klin Pr 2009; 1: 21–24.
8. Chan YC, Lo YL, Chan ES. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. Cochrane Database Syst Rev 2012; (6): CD006521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006521.pub3>>.
9. Jensen PG, Larson JR. Management of painful diabetic neuropathy. Drugs Aging 2001; 18(10): 737–749. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200118100-00003>>.
10. Katz JS, Saperstein DS, Wolfe G et al. Cervicobrachial involvement in diabetic radiculoplexopathy. Muscle Nerve 2001; 24(6):794–798.
11. Massie R, Mauermann ML, Staff NP et al. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies. Brain 2012; 135(Pt 10): 3074–3088. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/brain/aws244>>.
12. O'Neil BJ, Flanders AE, Escandon S et al. Treatable lumbosacral polyradiculitis masquerading as diabetic amyotrophy. J Neurol Sci 1997; 151(2): 223–225.
13. Pascoe MK, Low PA, Windebank AJ et al. Subacute diabetic proximal neuropathy. Mayo Clin Proc 1997; 72(12): 1123–1132. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63674-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63674-4)>.
14. Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Diabetic neuropathy part 2: proximal and asymmetric phenotypes. Neurol Clinics 2013; 31(2): 447–462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.02.003>>.
15. Pasnoor M, Dimachkie MM, Kluding P et al. Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes. Neurol Clin 2013; 31(2): 425–445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.02.004>>.
16. Said G, Elgrably F, Lacroix C et al. Painful proximal diabetic neuropathy: inflammatory nerve lesions and spontaneous favorable outcome. Ann Neurol 1997; 41(16): 762–770. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ana.410410612>>.
17. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Moulounguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. Ann Neurol 1994; 35(5): 559–569. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ana.410350509>>.
18. Subramaniam N, Chandrashekaraiiah S, Christopher MJ. Diagnosis and management of diabetic amyotrophy. Endocrinology 2010; 327–329. Dostupné z WWW: <<https://www.gmjournals.co.uk/media/21680/june2010p327.pdf>>.
19. Younger DS. Diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: a postmortem studied patient and review of the literature. J Neurol 2011; 258(7): 1364–1367. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-011-5938-8>>.