Neuropatija tankih vlakana u kroničnom obliku reakcije presatka protiv primatelja

Delimar, Valentina

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:822151

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Valentina Delimar

Neuropatija tankih vlakana u kroničnom obliku reakcije presatka protiv primatelja

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“, u Kliničkom zavodu za neuromuskularne bolesti u Kabinetu za perifernu neuropatsku bol, kvantitativno senzorno testiranje i EMNG, pod vodstvom prof.dr.sc.Ervine Bilić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

KRATICE:

NTV – neuropatija tankih vlakana (*eng.small fibre neuropathy)*

EMNG – elektromioneurografija

KST – kvantitativno senzorno testiranje

IENF – *eng.intraepidermal nerve fiber*

ENG – elektroneurografija

IGF-1 - *eng. insulin growth factor -1*

NGF - *engl. nerve growth factor*

CNTF - cilijarni neurotrofički faktor

NO – dušikov oksid

GAD - dekarboksilaza glutaminske kiseline

LADA - latentni autoimuni dijabetes starijih

NCV - *eng. nerve conduction velocity*

AGE - *eng. Advanced Glycation Endproducts*

RAGE - *eng. Receptor for Advanced Glycation Endproducts*

NADPH – nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

DAG – diacilglicerol

IP3 – inozitoltrifosfat

TNF – *eng.tumor necrosis factor*

OGTT – oralni test opterećenja glukozom

SLE – sitemski eritematozni lupus

TNS – *eng. total neuropathy score*

RAT – refleks Ahilove tetive

EMNG – elektromioneurografija

EMG – elektromiografija

IASP - *eng. International association for the study of pain*

WAD - *eng. whiplash associated disorder*

QSART - eng. quantitative sudomotor axon reflex test

CHEPs - *eng. contact heat-evoked potential stimulators*

PGP - *eng. protein gene product*

NRS – *eng.numerical rating scale*

VAS – *eng. visual analog scale*

MRI - *eng. magnetic resonance imaging*

TRPV1 – *eng. transient receptor potential V1*

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

PHN - postherpetična neuralgija

SCI - *eng.central pain after spinal cord injury*

CPSP - *eng.central post stroke pain*

SSNRI - selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina

ALS – amiotrofična lateralna skleroza

FDA – *eng. American Food and Drug Administration*

GVHD – eng. graft-versus-host disease, kronična reakcija presatka protiv primatelja

HSCT- *eng. hematopoetic stem-cell transplantation*

HLA - eng. human leukocyte antigen

SCID - *eng. severe combined immunodeficiency disease*

NHL - non-Hodgkinov limfom

APC - antigen predočne stanice

LPS - lipopolisaharid

NIH - *eng. National Institute of Health*

HCT - *eng. hematopoietic cell transplantation*,

ATG- antitimocitni globulin

MUD - *eng. matched unrelated donor*

cGVHD - eng*. Chronic graft versus host disease*

ITP - idiopatska trombocitopenična purpura

CMV- citomegalovirus

TBI - *total body irradiation*

DLI - *eng.donor lymphocyte infusions*

MMF - mikofenolat mofetil

TMP- trimetoprim

SMX - sulfametoksazol

HSV – herpes simplex virus

VZV – *eng. Varicella zoster virus*

PŽS - periferni živčani sustav

SŽS - središnji živčani sustav

GBS - *eng. Guillain–Barré syndrome*

MR - magnetska rezonancija

IDPs - *eng. inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies*

JCV - John Cunningham virus

ADH - antidiuretski hormon

EEG - elektroencefalografija

PCR - *eng. polymerase chain reaction*

CSF - *eng.cerebrospinal fluid*

UKF – eng. Unity through knowledge fund

AML – akutna mijeloična leukemija

ALL – akutna limfoblastična leukemija

KLL – kronična mijeloična leukemija

AA – aplastična anemija

MDS – mijelodisplastični sindrom

OMF - osteomijelofibroza

NDV – neuropatija debelih vlakana

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1

1.1. NEUROPATIJA TANKIH VLAKANA 1

1.1.1. ETIOLOGIJA NEUROPATIJE TANKIH VLAKANA 3

1.1.2. KLINIČKE KARAKTERISTIKE 10

1.2. NEUROLOŠKI PREGLED 10

1.2.1. PAINDETECT UPITNIK 11

1.2.2. TOTALNI NEUROPATSKI SKOR 13

1.3. DIJAGNOSTIKA NEUROPATIJE TANKIH VLAKANA 15

1.3.1. ELEKTROMIONEUROGRAFIJA 15

1.3.2. KVANTITATIVNO SENZORNO TESTIRANJE 18

1.3.3. OSTALI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI 24

1.4. NEUROPATSKA BOL 27

1.4.1. DIJAGNOSTIKA 28

1.4.2. PATOFIZIOLOŠKA PODLOGA 29

1.4.3. TERAPIJA 32

1.5. PATOFIZIOLOŠKA PODLOGA GRČEVA 33

1.5.1. ETIOLOGIJA 34

1.5.2. DIJAGNOSTIKA 35

1.5.3. TERAPIJA 36

1.5.4. MIŠIĆNI GRČEVI KOD KRONIČNE REAKCIJE PRESATKA PROTIV PRIMATELJA 37

1.6. TRANSPLANTACIJA ALOGENIČNIH KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA 38

1.6.1. KOMPLIKACIJE HSCT: REAKCIJA PRESATKA PROTIV PRIMATELJA (GVHD) 39

1.7. KRONIČNA REAKCIJA PRESATKA PROTIV PRIMATELJA (cGVHD) 43

1.7.1. PATOFIZIOLOGIJA 43

1.7.2. DIJAGNOSTIKA I STUPNJEVANJE 44

1.7.3. TERAPIJA 45

1.8. NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE KRONIČNE REAKCIJE PRESATKA PROTIV PRIMATELJA 47

1.8.1. PERIFERNI ŽIVČANI SUSTAV 48

1.8.2. SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV 53

2. HIPOTEZA 56
3. CILJEVI RADA 57
4. MATERIJALI I METODE 58
5. REZULTATI 61
6. RASPRAVA 66
7. ZAKLJUČCI 69
8. ZAHVALE 70
9. LITERATURA 71
10. ŽIVOTOPIS 77

SAŽETAK

Neuropatija tankih vlakana u kroničnom obliku reakcije presatka protiv primatelja

Valentina Delimar

Ključne riječi: GVHD, neuropatija tankih vlakana, KST

Kronični oblik reakcije presatka protiv primatelja (eng. graft versus host disease, GVHD) je kasna komplikacija koja se javlja nakon transplantacije alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (*eng.hematopoetic stem-cell transplantation*, HSCT) uz zahvaćanje više tkiva i organa s varirajućom težinom i tijekom kliničke slike. Neurološke promjene kroničnog GVHD-a su rijetke i mogu zahvatiti centralni i periferni živčani sustav te se obično javljaju nekoliko mjeseci do godina nakon HSCT. Kod ovih bolesnika je često prisutna kronična bol, nociceptivnog,visceralnog ili neuropatskog karaktera i svojom pojavnošću može značajno utjecati na kvalitetu života i funkcioniranje bolesnika.

Kliničko prospektivno istraživanje provedeno je na 15 bolesnika (raspon godina 20-73) s dijagnozom kroničnog GVHD-a u sklopu dijagnostičke obrade i sumnje na neuropatiju tankih vlakana (NTV). Svakom bolesniku je učinjen kompletan neurološki pregled, elektroneurografija (ENG), kvantitativno senzorno testiranje (KST), ispunjen PainDETECT upitnik i ocijenjen totalni neuropatski skor (TNS).

Prema nalazu KST-a je 11 bolesnika imalo oštećenu funkciju Aδ vlakana, a 3 bolesnika oštećenu funkciju i Aδ i C vlakana. Za 7 bolesnika se pokazalo da imaju izoliranu neuropatiju tankih vlakana, 7 je imalo neuropatiju i tankih i debelih vlakana, a samo 1 bolesnik izoliranu neuropatiju debelih vlakana. Prema PainDETECT upitniku moguća prisutnost neuropatske boli klasificirana je kao pozitivna kod 4 bolesnika, za 3 bolesnika je klasificirana kao nejasna, a 8 bolesnika je imalo negativan rezultat. Najčešća hematološka dijagnoza je bila akutna mijeloična leukemija (AML), kod ukupno 6 bolesnika. Prema nalazu neurološkog pregleda, mišićna atrofija je bila prisutna kod 4 bolesnika, mišićni grčevi su bili prisutni u anamnezi kod 5 bolesnika, parestezije kod 9 bolesnika a oštećen osjet vibracije (≤4/8) je imalo 3 bolesnika. Srednja ocjena TNS-a kod bolesnika je bila 6,60 bodova.

Neurološke manifestacije kroničnog GVHD-a su rijetke ali mogu imati velik utjecaj na tijek bolesti, kvalitetu života i postotak preživljenja kod ovih bolesnika. Upravo je rano prepoznavanje neuroloških komplikacija korištenjem ENG-a, KST-a, PainDETECT upitnika ključno za početak adekvatnog liječenja.

SUMMARY

Small fibre neuropathy in chronic graft versus host disease

Valentina Delimar

Key words: GVHD, small fibre neuropathy, QST

Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is a multisystemic disorder with variable severity and clinical course, occuring as a late complication after allogeneic hematopoetic stem cell transplantation. Neurological manifestations are rare and can affect central or peripheral nervous system. Patients with cGVHD often experience chronic pain, which can have nociceptive, visceral or neuropathic character and have significant negative impact on quality of life.

This clinical prospective study was conducted on 15 patients (year range 20-73) with cGVHD who complained of symptoms suggestive of peripheral nervous system complications and small fibre affection. Each patient underwent neurological examination, nerve conduction studies (NCS), quantitative sensory testing (QST), filled painDETECT questionnaire and had total neuropathy score (TNS) graded.

According to QST results, 11 patients had Aδ fibers affected and 3 patients had both Aδ and C fibers affected. For 7 patients neruophisiology revealed isolated small fibre polineuropathy, another 7 patients had mixed fibre neuropathy and only 1 patient had predominantly large fibre polyneuropathy. Based on painDETECT questionnaire, neuropathic pain was determined as possible in 4 patients, indistinct in 3 patients and negative in 8 patients. The most common underlying hematological malignancie was acute myeloid leukaemia (AML) in 6 patients. Muscle atrophy was found in 4 patients, muscle cramps in 5 patients, paresthesia in 9 patients and vibration sense was impaired (≤4/8) in 3 patients. Averege total neuropathy score was 6,60 points.

Neurological manifestations of cGVHD are rare, but often disabling and can have a great impact on disesase course and quality of life. Early diagnosis of potential neurologic complications using NCS, QST and different screening tools is essential for establishing appropriate and effective therapy.

1. UVOD

1.1. NEUROPATIJA TANKIH VLAKANA

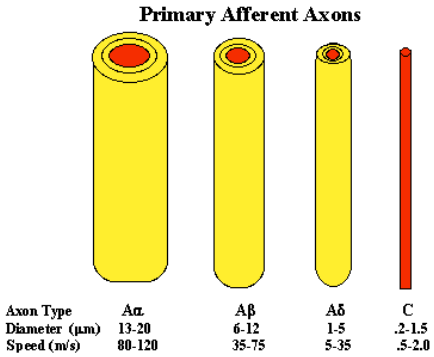
Oštećenje perifernih živaca u kliničkoj slici nerijetko uzrokuje osjetni ili motorički deficit. Postoje i oštećenja osjetnih vlakana perifernih živaca koja mogu uzrokovati ne samo manjak, nego i „višak“ osjeta u obliku hiperestezije, alodinije, parestezija ili neuropatske boli. Taj „višak“ osjeta najčešće je posljedica oštećenja tankih, C i Aδ vlakana perifernih živaca i relativno je česta bolest, koja se nedovoljno često dijagnosticira i liječi.

Neuropatija tankih vlakana (NTV, *eng.small fibre neuropathy)* je vrsta senzorne neuropatije koja se manifestira bolnim parestezijama i nalazom promijenjene funkcije tankih vlakana na barem jednoj od slijedećih dijagnostičkih pretraga: neurološkom pregledu, posebnom elektrodijagnostičkom testiranju (modifikacijama kvantitativnog senzornog testiranja) ili pregledu patološkog preparata. NTV je čest poremećaj, a glavni problem predstavlja postavljanje dijagnoze i odabir odgovarajuće terapije. Kod ove vrste neuropatije zahvaćena su tanka somatska ili autonomna vlakna. Problem je u tome što neke senzorne ili senzomotorne neuropatije počinju zahvaćanjem tankih vlakana, a s vremenom se šire i na deblja vlakna. Stoga se u praktičnoj definiciji neuropatije tankih vlakana dopušta i slaba zahvaćenost funkcije debelih vlakana (1).

Opća klasifikacija vlakana perifernih živaca temelji se na njihovom promjeru i brzini provođenja akcijskih potencijala te se sukladno tome razvrstavaju u tri skupine: A, B i C. A-vlakna su mijelinizirana, somatska aferentna i eferentna vlakna različitih promjera i brzine vođenja akcijskih potencijala. Aα su najdeblja i najbrža, Aβ su tanja i sporija, Aδ su najtanja i najsporija vlakna. B-vlakna su mijelinizirana eferentna preganglijska vlakna autonomnog živčanog sustava, a C-vlakna su nemijelinizirana vlakna dorzalnih korjenova ili preganglijska eferentna simpatička vlakna (tablica 1, slika 1) (2).

Tablica 1: Vrste primarnih aferentnih vlakana u perifernim živcima i dorzalnim korjenovima (prema: Judaš M, Kostović I.(1997), str.146)

VLAKNA	MIŠIĆNI ŽIVAC	KOŽNI ŽIVAC	PROMJER VLAKNA(μm)	BRZINA VOĐENJA (m/sec)
Mijelinizirana				
Debela	Ia i Ib	Aα	13-20	80-120
Tanka	II	Aβ	6-12	35-75
Najtanja	III	Aδ	1-5	5-30
Nemijelinizirana	IV	C	0,2-0,5	0,5-2



Slika 1: Vrste vlakana perifernih živaca (preuzeto sa web stranice https://faculty.washington.edu/chudler/cv.html)

Kod NTV-a oštećena je funkcija tankih vlakana, odnosno tankih mijeliniziranih Aδ i nemijeliniziranih C vlakana. Simptomi njihova oštećenja su smanjenje osjeta za dodir, bol i temperaturu. Točnije, C vlakna imaju ulogu u prenošenju osjeta boli i topline, te manjim dijelom hladnoće i pritiska. Aδ vlakna imaju glavnu ulogu u prenošenju osjeta hladnoće, a također imaju ulogu u kutanoj nocicepciji (1). Ukoliko oštećenje zahvaća deblja živčana vlakna, dolazi do oštećenja osjeta vibracije, položaja i kretanja. Može doći do pojačane osjetljivosti na dodir i bol (hiperestezija i hiperalgezija). Oštećenje vegetativnih vlakana na ekstremitetima daje simptome pojačano vlažne ili suhe kože, promjenu boje i topline kože, a u području inervacije abdominalnih i torakalnih organa može uzrokovati retenciju urina, gastroparezu, ileus, oscilacije krvnog tlaka, tahikardiju i bradikardiju itd. Elektrofiziološki i patološki mogu se razlikovati aksonalna i demijelinizacijska oštećenja, ovisno da li je prisutno oštećenje samih aksona ili mijelinskog omotača. Najviše polineuropatija spada u skupinu aksonalnih neuropatija, gdje su primarno oštećeni aksoni, a sekundarno propada i mijelinski omotač. Kod primarno demijelinizacijskih neuropatija propada ovojnica, a aksoni su pošteđeni. Elektrofiziološka metoda kojom se procjenjuje stupanj i vrsta oštećenja je elektromioneurografija (EMNG) (3).

Periferne neuropatije dijele se obzirom na funkciju zahvaćenih vlakana ili obzirom na promjer i brzinu provodljivosti vlakana (4). NTV većinom nastupa po prinicpu „čarapa“, što označava zahvaćanje distalnih dijelova donjih ekstremiteta, dok se tek kod uznapredovalog stanja javlja i gubitak funkcije po principu „rukavica“ na gornjim ekstremitetima. U rijetkim slučajevima dolazi do zahvaćanja trupa ili proksimalnih dijelova ekstremiteta (5,6). Kriterijiza postavljanje dijagnoze NTV-ajoš uvijek nisu točno defnirani, ali postojeće smjernice se većinom podudaraju. Stewart i sur. kao najbitnije kriterije za postavljanje dijagnoze NTV-a navode isključujuće kriterije poput jače disfunkcije debelih vlakana. Na njihovu disfunkciju ukazuje smanjena propriocepcija na nožnim prstima, gubitak osjeta vibracije u razini ili iznad gležnja, distalna slabost mišića, generalizirana arefleksija te abnormalan nalaz na rutinskoj

elektromioneurografiji (7). Dijagnostički kriterij prema Lauria i sur. je patološki nalaz na barem dvije od navedenih pretraga: neurološkom pregledu, kvantitativnom senzornom testiranju (KST) provedenom na nogama, smanjenoj gustoći intraepidermalnih živčanih vlakana (eng. intraepidermal nerve fibers, IENF) distalno na nogama. Isključujući kriterij predstavlja bilo kakav znak zahvaćenosti funkcije debelih ili motornih vlakana te bilo kakva abnormalnost nađena na elektroneurografiji (ENG). Intraepidermalna živčana vlakna su somatska nemijelinizirana C vlakna koja izražavaju kapsaicinski receptor, što ukazuje na to da su nociceptivna (8). Danas se postavlja pitanje da li je gubitak intraepidermalnih vlakana zapravo uzrok neuropatske boli ili samo indikator postojanja neuropatije. Podaci iz literature upućuju da je opsežniji gubitak ovih vlakana povezan s povećanim rizikom za razvoj neuropatske boli, dok njihova regeneracija može biti povezana sa smanjenjem intenziteta boli (9).Prilikom postavljanja dijagnoze, uvijek je potrebno razmišljati i diferencijalno dijagnostički o različitim stanjima koja mogu oponašati kliničku sliku NTV-a, kao što su venska insuficijencija, stenoza spinalog kanala, mijelopatija i različiti psihosomatski poremećaji (10).

1.1.1. ETIOLOGIJA NEUROPATIJE TANKIH VLAKANA

Iako postoji nekoliko teorija, etiologija NTV-a je još većinom nepoznata. Ne postoji jedinstven uzrok, a patofiziološka osnova neuropatije razlikuje se ovisno o bolesti (1). Do sada je najbolje razjašnjena etiopatogeneza dijabetičke neuropatije koja je i jedna od najčešćih neuropatija tankih vlakana kao i najčešća komplikacija šećerne bolesti.

Patofiziološka osnova dijabetičke neuropatije nije u potpunosti jasna no danas znamo za neke vrlo važne uporišne točke na kojima se zasnivaju i međusobno dodiruju i preklapaju različiti procesi uključeni u oštećenje perifernih živaca oboljelog od šećerne bolesti. Mehanizmi u podlozi razvoja neuropatije kao komplikacije šećerne bolesti su različiti.Poliolski put, nakupljanje fruktoze i sorbitola u aksonima perifernih živaca i pad aktivnosti NaK-ATP-aze i pad koncentracije mioinozitola. Zatim,promjene metabolizma esencijalnih masnih kiselina i posljedične strukturne i funkcionalne promjene stanične membrane. Endoneuralni mikrovaskularni poremećaji (ishemija i hipoksija živca), neuralni faktori rasta (programirana stanična smrt i samoobnavaljajući potencijal živčane stanice), inzulin je vrlo potentan neuralni faktor rasta, nakupljanje glikiranih produkata (neenzimatska glikacija) i posljedično aksonalno i demijelinizacijsko oštećenje, upala i autoimuni procesi.Unatrag par godina otkriveni su različiti mehanizmi u podlozi razvoja dijabetičke neuropatije koji ukazuju na mnoge zajedničke osnove ove bolesti perifernog živčanog sustava i drugih stečenih bolesti perifernog i središnjeg živčanog sustava. Za razumijevanje patofiziologije različitih oblika NTV poželjno je razumijevanje patofiziologije NTV u šećernoj bolesti, jer se u pravilu može

naći poveznica, bilo da se radi o toksičnom učinku lijekova, poremećaju imunosti, metaboličkom ili poremećaju programirane stanične smrti ili funkcije neuralnih faktora rasta. Sve te mehanizme nalazimo u podlozi dijabetičke NTV. Inzulin je vrlo važan neuralni faktor rasta. Poznato je da se sintetizira u astrocitima središnjeg živčanog sustava a ontogenetski gledano, uz hormon rasta i IGF-1, stariji je kao neuralni faktor rasta nego kao hormon. U kulturama živčanih stanica se pokazao kao vrlo važan čimbenik opstanka stanice i poticaj za stvaranje funkcionalne sinapse. Kada govorimo o perifernom živčanom sustavu možemo govoriti kao o posebnom razgranatom sustavu za prijenos informacija, sustavu koji doseže sve dijelove našeg organizma, „pamti“ sve što se tijekom godina s njim događalo i ima osiguranu cjeloživotnu obnovu i pregradnju sukladno potrebama. Kada u EMNG laboratoriju analiziramo parametre perifernih živaca, doživljavamo periferni živac u sadašnjem vremenu, ali bilježimo posljedice mnogih prethodnih događanja. Aksoni perifernih živaca nisu beživotna vlakna koja vode impulse, to su citoplazmatski izdanci stanica čija su tijela smještena u udaljenim dijelovima živčanog sustava. Za opstanak takvih složenih velikih stanica koje nemaju mogućnost obnavljanja iznimno je važna homeostaza antioksidacijskih puferskih sustava, sinteza i obnova staničnih i membrana organela, obnavljanje i održavanje citoskeleta i mijelinskog omotača. Patofiziološka osnova bolesti perifernog živčanog sustava koja uključuje sve navedene mehanizme vrlo je složena, a navedeni mehanizmi su međusobno povezani. Liječenje dijabetičke neuropatije nije samo liječenje bolnog simptoma bolne neuropatije, njeno liječenje treba biti utemeljeno na poboljšanju antioksidacijskih puferskih sposobnosti živčanih stanica, podizanju potencijala obnove stanične membrane i mijelinskog omotača, utilizacije produkata neenzimske glikacije i pojačanja neurotropne aktivnosti. U etiopatogenetskom pristupu liječenju dijabetičke neuropatije vrijedno mjesto ima tioktatna kiselina koja izravno ili neizravno sprječava ili usporava razvoj dijabetičke neuropatije djelujući na način da atenuira negativne učinke hiperglikemije na periferni živac. U razvoju dijabetičke neuropatije važan korak je poremećaj funkcije neuralnih faktora rasta, a inzulin je jedan od potentnijih neuralnih faktora rasta. Deficiti u neurotrofizmu koji dovode do smanjene ekspresije i gubitka neurotrofnih faktora, kao što je faktor živčanog rasta, neurotrofin-3 i faktora rasta sličnog inzulinu (IGF-1), mogu uzrokovati niz promjena u živčanoj stanici perifernog živčanog sustava, poremećaje u sintezi proteina, regulaciji obnove stanice i regulaciji programirane stanične smrti. IGF-1 je jedna od rijetkih molekula sposobna zaustaviti jednom aktiviran enzimatski lanac smrti (apoptoze) u živčanoj stanici, odnosno aktivaciju kaspaza. Smatra se da se u slučaju manjka inzulina, stvaranje i aktivnost drugih faktora rasta smanjuje i normalno održavanje i obnavljanje živčanih stanica je poremećeno. Neurotrofički čimbenici poput peptidnog hormona NGF (*engl. nerve growth factor*, faktor rasta živaca) su potrebni ne samo za razvoj, nego i za održavanje funkcije motornih, senzornih i autonomnih neurona (uključivo i njihovih aksonalnih izdanaka) osjetljivih na NGF.

Za normalno funkcioniranje i obnavljanje perifernog živčanog sustava potreban je retrogradni aksonalni transport periferno sintetiziranog NGF-a iz ciljnih organa u neuronalna stanična tijela. Dokazano je da Schwannove stanice također sintetiziraju čimbenike rasta uključujući ne samo NGF, nego i CNTF (cilijarni neurotrofički faktor) i IGF. Te promjene neurotrofičke aktivnosti i sinteze nalaze se i u nekim neurodegenerativnim bolestima ali i u dijabetičkoj neuropatiji i trabaju biti jedan od ciljeva u kauzalnom liječenju ove bolesti. Osim neurotropnih čimbenika važni su i imunološki mehanizmi, oksidacijski stres, metabolički poremećaji, poremećaji aksonalnog transporta i obnavljanja citoskeleta. Svi navedeni procesi su međusobno povezani a poremećaj regulacije oksidativnog stresa i smanjena sposobnost živčane stanice da puferira slobodne radikale zajednički su nazivnici procesa uključenih u nastanak i razvitak dijabetičke neuropatije. Brojna novija ispitivanja predlažu i nova objašnjenja za odnos između progresivnog oštećenja živčanih vlakana, stupnja i trajanja hiperglikemije. Nije u postpunosti jasno zašto hiperglikemija loše utječe na periferni živac. Najstarija je teorija nastala na spoznaji o utjecaju dijabetesa na razvoj ateroskleroze pa se pretpostavlja da je oštećenje perifernih živaca posljedica vaskularne bolesti vasa nervorum. S vremenom je postalo jasno da je to ponekad slučaj, no svakako nije najčešći ili jednoobrazni način nastanka dijabetičke neuropatije. Trenutno se smatra da nekoliko mehanizama doprinosi patogenezi dijabetičke neuropatije. Međutim, za razliku od prijašnjih godina, više se ne smatra da su one odvojene, već da proizlaze iz složenog međusobnog djelovanja koji dovodi do višestrukih interakcija, npr. između metaboličkih i vaskularnih faktora: povećan protok kroz poliolni put koji dovodi do akumulacije sorbitola i fruktoze, gubitka mioinozitola i smanjenja aktivnosti Na+-K+-ATPaze. Poremećaji metabolizma n-6 esencijalne masne kiseline i prostaglandina koji imaju za posljedicu promjene u strukturi živčane membrane i mikrovaskularne i hemoreološke abnormalnosti utječu na zdravlje aksona, cjelovitost mijelinskog omotača i podražljivost perifernog živca. Posljedice navedenih promjena detektibilne su EMNG pretragom. Endoneuralni mikrovaskularni deficit s posljedičnom ishemijom i hipoksijom izazvanom stvaranjem slobodnih radikala (oksidativni stres), aktivacijom redoks-osjetljivog faktora transkripcije nuklearnog faktora-κB i povećanom aktivnošću puta prijenosa signala diacilglicerol (DAG)-protein kinaze C β (PKCβ) može izravno i neizravno oštetiti živčanu stanicu. Akumulacija krajnjih proizvoda neenzimatske progresivne glikacije na bjelančevinama živaca i/ili krvnih žila dodatno doprinosi oksidacijskom stresu, stvaranju slobodnih radikala i u konačnici remeti aksonalni transport i ugrožava zdravlje živčane stanice i Schwanove stanice, uzrokuje aksonalno i demijelinizacijsko oštećenje. Masne kiseline u membranama neurona perifernog živčanog sustava su bitne za normalnu provodljivost membrane. Oštećenje membrana neurona uslijed peroksidacije lipida također doprinosi oštećenju brzine provodljivosti živaca. U živcima postoji dvostruka opskrba krvlju – sa segmentnim žilama koje opskrbljuju epineurij i perineurij te

sustav longitudinalne mikrocirkulacije širokog promjera, ali male gustoće. Kod dijabetesa ti vaskularni elementi pokazuju abnormalnosti poput hiperplazije endotela, začepljenje lumena kapilara, zadebljane membrane kapilara, stvaranja brojnih arterio-venskih šantova. Ove morfološke promjene udružene s protrombotičkim stanjem dijabetičke vaskulature, sa sniženim antiagregacijskim učinkom (smanjena produkcija NO) i vazokonstrikcijskom neravnotežom (tromboksan), uzrokuju poremećaje u perfuziji živčanog tkiva. U početku kompenzacijski mehanizmi odgovaraju hiperperfuzijom, ali s napretkom bolesti, hipoksija i nekontrolirana proizvodnja slobodnih radikala uzrokuje stalni oksidacijski stres. Imunološki procesi i njihov poremećaj u osnovi nekih oblika dijabetičke neuropatije nisu u potpunosti jasni. Činjenica je da oksidativni stres remeti lokalni mikrookoliš i sintezu upalnih parametara no teško je reći u kojoj mjeri je poremećaj regulatora upale primarni uzrok nekih oblika dijabetičke neuropatije. Sve je više dokaza o sudjelovanju imunološkog sustava u patogenezi velike grupe perifernih neuroloških poremećaja uključujući dijabetičku neuropatiju. Jasno je utvrđen utjecaj autoimunih procesa na perifernu neuropatiju kod dijabetičara tipa 1, dok kod oboljelih od dijabetesa tipa 2 do danas nisu jasno utvrđene autoimune neuropatije. Antigeni kandidati za protutijela povezani s dijabetičkom neuropatijom uključuju inzulin, fosfolipide, faktor rasta živaca, gangliozide i GAD (dekarboksilazu glutaminske kiseline). U podgrupi dijabetičara tipa 2, tzv. LADA dijabetičara (latentni autoimuni dijabetes starijih), ustanovljeno je da su značajno porasli i titar antitijela na GAD kao i anti GAD. U slučaju fokalne neuropatije ili sindromu asimetrične proksimalne dijabetičke neuropatije, krvno-žilna ozljeda ili autoimunitet bi mogli igrati mnogo važnije uloge. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnila uloga sustava protutijela i antigena u dijabetičkoj neuropatiji. Široki raspon metaboličkih nepravilnosti u eksperimentalnom dijabetesu povezan je s poremećajima u brzini provodljivosti živaca (*eng. nerve conduction velocity*, NCV), podražljivosti živca, aksonalnom transportu i strukturi živaca. Mogu se razlikovati tri glavna metabolička učinka na živčanu funkciju koja ovise o hiperglikemiji: povišen poliolski put, oštećen metabolizam esencijalnih masnih kiselina i neenzimatska glikacija.

Neenzimatska glikacijaje nastajanje krajnjih produkata uznapredovalih procesa glikacije koji nisu kontrolirani razinom aktivnosti enzima (*eng. Advanced Glycation Endproducts*, AGE) a uzrokuje hipoksična stanja mikrovaskularnog sustava i oštećuje unutarstaničnu potpornu strukturu živčanih vlakana i Schwanove stanice. Metabolička reakcija na kronično stanje hiperglikemije je formiranje takozvanih krajnjih produkata naprednog procesa glikacije poznatih kao Schiffove baze i Amadorijevi produkti. U autooksidacijskom procesu glikacije, kojeg najvjerojatnije pokreće preaktivan poliolski put i nakupljena fruktoza nastala iz sorbitola, molekule glukoze se vežu za proteine koji se tada pretvaraju u stanično aktivne AGE-ove. AGE-ovi se vežu na određene

membranske receptore (*eng. Receptor for Advanced Glycation Endproducts*, RAGE) koji se većinom nalaze u endotelijalnim stanicama, stanicama glatkih mišića te u neuronima. Vezivanje AGE-ova na endotelijalne membrane mikrovaskularnog neuronalnog sustava smanjuje perfuziju (prokrvljenost) u kapilarama. Ti mikrovaskularni poremećaji uzrokuju nastupanje hipoksije (nedostatak kisika) u neuralnim tkivima. U neuralnim tkivima glikacija tubulina i drugih neurofilamenata nepovratno prekida unutarstaničnu potpornu strukturu živčanih vlakana te stoga i transport signala aksonima. U Schwannovim stanicama glikacija mijelina uzrokuje oštećenja mijelinske ovojnice oko aksona i time narušava brzi transport električnih signala duž aksona. Osim toga, utvrđeno je da makrofazi fagocitiraju glikirani mijelin, što je proces koji uzrokuje demijelinizaciju neuralnih vlakana. Štoviše, AGE-ovi koji se spajaju sa svojim receptorima stvaraju slobodne radikale, što također doprinosi oksidacijskom stresu, stvarajući aksonalna atrofiju i vaskularna disfunkciju.

Kronična hiperglikemija vodi do nakupljanja sorbitola u različitim tkivima. Nakupljanje sorbitola uzrokuje oštećenja tkiva prekidom stanične osmotičke regulacije, smanjenom aktivnošću Na+-K+-ATPaze i oksidacijskim stresom. Na+-K+-ATPaza je enzim koji značajno doprinosti gradijentu iona u membrani i ostvaruje osnovu za bioelektričnu provodljivost i podražljivost perifernih živaca. Taj enzim ostavaruje i važne energetske potrebe stanice i omogućava prijenos aminokiselina i gradivnih elemenata neophodnih za cjeloživotno obnavljanje zahtijevog citoskeleta velikih i dugoživućih stanica perifernog živčanog sustava. U fiziološkim okolnostima glukoza se metabolizira u piruvate nakon ulaska u stanicu u procesu koji je posredovan inzulinom. U slučaju dijabetesa glukoza se metabolizira u osmotski aktivnu tvar sorbitol, pritom koristeći NADPH kao kofaktor. Ovaj nepovratni metabolički proces katalizira enzim aldoza reduktaza. U Schwannovim stanicama nalaze se visoke razine aldoza reduktaze. Unutarstanično nakupljanje sorbitola uzrokuje osmotsko navlačenje vode što vodi do edema stanica i, kako napreduje trajanje i jačina hiperglikemije, do odvanja mijelinske ovojnice od aksona, oštećenja Ranvierovih suženja, što uzrokuje izravnu i posrednu redukciju brzine provođenja živčanih vlakana.Usporedno s nakupljanjem sorbitola, u perifernom živčanom tkivu uočeno je smanjenje mioinozitola kao i druge osmotski aktivne aminokiseline, taurina. Sukladno hipotezi kompatibilnih osmolita, pretjerano nakupljanje jednog osmolita vodi recipročnom smanjenju drugog osmolita. Mioinozitol je početna tvar u fosfoinozitidnom putu, koji proizvodi diacilglicerol (DAG) i IP3 (inozitoltrifosfat). DAG aktivira protein-kinazu C, koja pak aktivira Na+-K+-pumpu (Na+-K+-ATPaza). Nesmetana aktivnost Na+-K+-pumpe je važna za održavanje visoke unutarstanične razine K+ i niske unutarstanične razine Na+ u odnosu na izvanstanični

medij. Ovaj Na+-K+gradijent kontrolira volumen stanice, čini živčane i mišićne stanice električno podražljivima i osigurava aktivni transport šećera i aminokiselina. Poremećaj u aktivnosti Na+-K+-ATPaze smanjenjem mioinozitola i prekidom fosfoinozitidne kaskade smatra se odgovornim za smanjenje brzine provodljivosti živaca i za daljnje oticanje stanica. Druga posljedica prekomjerne sinteze sorbitola je prekomjerno trošenje kofaktora NADPH. Smanjuju se i drugi metabolički procesi ovisni o NADPH-u, poput sinteze NO iz L-arginina i aktivacije redoks ciklusa glutationa.

Glutation je produžena ruka inzulina i u nedostatku inzulina glutationski receptori bivaju endocitozom zarobljeni u stanicama. Važan je posebno za stanice koje trebaju inzulin za utilizaciju glukoze, poput stanica poprečnoprugastih mišića. Glutation «čisti» slobodne radikale i pruža jaku zaštitu od oksidacijskih oštećenja samih neurona i stanica vaskulature koja opskrbljuje živce (vasa nervorum). Smanjena razina NO u vaskularnom endotelu stvara vazokonstrikciju i nakupine trombocita što vodi hipoksiji te, s druge strane, dodatno pojačava oksidacijski stres. Kod dijabetesa s vaskularnim komplikacijama, poremećaj metabolizma masnih kiselina uzrokuje povišenje razine vazokonstriktora tromboksana što dovodi do smanjenja opskrbe krvlju. Nadalje, šteta na membranama neuronalnih stanica nastala uslijed peroksidacije lipida uzrokuje smanjenje brzine provodljivosti živaca. Metabolički put odgovoran za sintezu vazoaktivnih prostanoida započinje unošenjem esencijalne masne kiseline - linolne kiseline- prehranom. Linolna kiselina se pretvara u arahidonsku kiselinu preko gama-linolne kiseline. Arahidonska kiselina u endotelnim stanicama je supstrat za sintezu nekoliko suprotno djelujućih vazoaktivnih prostanoida, uključujući prostaciklin i tromboksan. Kod dijabetesa s vaskularnim komplikacijama razine tromboksana se podižu, a sinteza prostaciklina se smanjuje. Posljedice toga su vazokonstrikcija i nakupine trombocita koji smanjuju opskrbu živaca krvlju (11).

U literaturi se navodi još nekoliko etiopatogenetskih teorija vezanih uz neuropatiju tankih vlakana. Na životinjskom modelu je pokazano da su tanka vlakna mnogo osjetljivija na postojanje ishemije nego debela vlakna, a da ishemija može biti izazvana vaskulitisom (12,13). Nekoliko istraživanja govori u prilog imunosno posredovanih mehanizama u nastanku NTV-a. Suarez i sur. smatraju imunosni mehanizam odgovornim za nastanak idiopatske autonomne neuropatije, a značajno je da se NTV često javlja zajedno s različitim imunološkim bolestima poput sarkoidoze, Sjögrenovog sindroma i sistemskog eritematoznog lupusa (SLE) (14-18). Gorson i Roper su prema pozitivnom odgovoru svojih pacijenata na terapiju intravenskim gama globulinima pretpostavili autoimuni mehanizam nastanka idiopatske NTV (19). Različita

farmakološka istraživanja podupiru ove imunološke teorije te pretpostavljaju da su proupalni citokini poput TNF alfa bitna komponenta u nastanku neuropatske boli (20-22). Prema podacima o ulozi oksidativnog stresa u patogenezi dijabetičke neuropatije, te istovremeno sniženoj razini NADPH (važnog obrambenog faktora kod oksidativnog stresa) u eritrocitima kod autoimunih bolesti poput sarkoidoze, većina autora upravo mehanizam oksidativnog stresa smatra bazičnim patogenetskim mehanizmom neuropatije tankih vlakana (4, 23-30).

Različite bolesti i stanja udružena su s NTV-om. Kao neki od najčešćihnavode se predijabetes i dijabetes. U pacijenata starijih od 60 godina uzrok se rijetko nađe, a kada se nađe, najčešće je opet riječ o dijabetesu. Polovica pacijenata s idiopatskim oblikom NTV-a ima abnormalan nalaz oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT) ili povišen nalaz glukoze natašte (6,7). Također, postoji značajno preklapanje između postojanja dijabetesa i metaboličkog sindroma te se za pacijente koji imaju i dijabetes i metabolički sindrom rizik za nastanak NTV-a povećava dva puta. Sve komponente metaboličkog sindroma (hiperlipidemija, hipertenzija, pretilost, poremećaj metabolizma glukoze i inzulinska rezistencija) djeluju kao neovisni čimbenici rizika u razvoju NTV-a. Prema najnovijim istraživanjima, hiperlipidemija se navodi kao najznačajniji neovisni čimbenik, a posebice su to povišeni trigliceridi (>800 mg/dL) (31,1). U literaturi je opisan i slučaj akutne, terapijski inducirane NTV prilikom brze uspostave kontrole glikemije, poznat pod nazivom inzulinski neuritis (31).Prema Periquetu i sur. idiopatski oblik NTV-a se izdvaja kao najčešći, što potvrđuju i druga istraživanja prema kojima je do 50% NTV-a idiopatsko (31,33). Zatim, nekolicina istraživanja govori u prilog autoimune ili upalne podloge NTV-a (1). Sjögrenov sindrom može biti uzrok NTV-a, s tim da znakovi neuropatije mogu nastupiti i prije razvoja simptoma samog sindroma. Od stanja povezanih sa stečenom NTV, navode se HIV,monoklonalna gamapatija, upalne neuropatije, celijakija, hepatitis C, alkoholna polineuropatija (koja posebno u ranoj fazi zahvaća više tanka nego debela vlakna), sindrom nemirnih nogu, kompleksni regionalni bolni sindrom tipa 1, paraproteinemija, neurotoksični lijekovi poput zalcitabina, inhibitora proteaza i metronidazola,antiretrovirusna terapija i terapija statinima, SLE, poremećaj funkcije štitnjače,sarkoidoza, deficit vitamina B12, amiloidoza koja se može primarno prezentirati NTV-om i paraneoplastički sindromi. Od nasljednih stanja spominju se Fabryjeva bolest, Tangierova bolest, hereditarna senzorna i autonomna neuropatija (1,31).

Iznimno je bitno rano postaviti dijagnozu NTV-a, jer to omogućuje uvid u etiologiju, rani početak ciljane terapije, a svjesnost o bolesti podiže razinu bolesnikove suradnje što je veoma bitno u kontroli i terapiji neuropatske boli. Zbog velike učestalosti dijabetesa i

predijabetesa kao etiološkog čimbenika, bitno je napraviti test intolerancije glukoze bolesnicima koji se prezentiraju bolnom neuropatijom (34). Progresija NTV-a je uglavnom spora, a rijetko dolazi do spontane remisije (4). Tobin i sur. su u svom istraživanju prikazali da je otprilike trećina pacijenata s idiopatskim oblikom NTV-a imala kontinuirane simptome, druga trećina intermitentne simptome, a zadnja trećina monofazičan tijek bolesti, s nestankom simptoma nakon par mjeseci odnosno godina (35).

1.1.2. KLINIČKE KARAKTERISTIKE

Simptomi NTV-a su vrlo varijabilni, a u mnogih bolesnika nastupaju postupno te se tipično javljaju na distalnim dijelovima ekstremiteta (31). Najčešće su prisutni pozitivni osjetni simptomi kao što su osjećaj pečenja, štipanja, bockanja i probadajuće boli, dok se grčevi i alodinija rjeđe javljaju. Bol se često pogoršava noću i može remetiti san. Negativni simptomi se također mogu pojaviti te uključuju osjećaj utrnulosti i hladnoće. Od autonomnih simptoma bolesnici često navode pojačano ili smanjeno znojenje, diskoloraciju kože, crvenilo lica, suhoću očiju i usta, posturalnu hipotenziju, presinkopu i sinkopu, mučninu, povraćanje, proljev, konstipaciju, poteškoće s mokrenjem, nokturiju, erektilnu disfunkciju (u do 40% slučajeva), a promjene u temperaturi kože se pojavljuju u manje od polovice (1,31). Moguća je pojava grčeva u mišićima potkoljenice, što može navesti liječnika na pogrešnu dijagnozu poput sumnje na metabolički poremećaj ili grčeve kao nuspojavu nekih lijekova. Neki bolesnici se prezentiraju simptomima sindroma nemirnih nogu. Ukoliko ovi simptomi nastanu tek u odrasloj dobi te posebno ako ne postoji pozitivna obiteljska anamneza ovog sindroma, odmah se treba pobuditi sumnja na NTV (36).

Što se kliničkog nalaza tiče, često je smanjena osjetljivost na temperaturu i bol, uz prisutnu normalnu motoričku snagu, koordinaciju i tetivne reflekse.Osjet vibracije i propriocepcije je najčešće očuvan. Eventualno prisutne kožne promjene zahvaćenog inervacijskog područja uključuju suhu, ispucanu ili sjajnu kožu (31). Problem predstavlja to što je kod velikog broja bolesnika s NTV-om patološki nalaz u kliničkom pregledu minimalan ili ga čak niti nema (1).

1.2. NEUROLOŠKI PREGLED

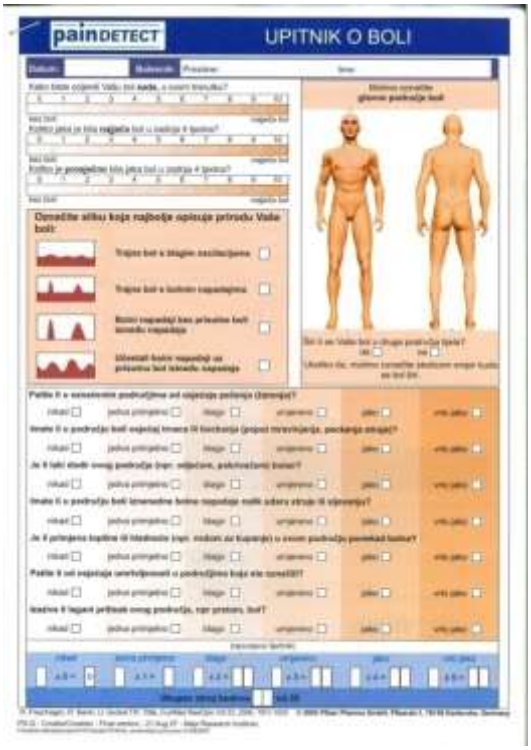
Neurološki pregled bolesnika obuhvaća ispitivanje osjeta dodira, topline i hladnoće, vibracije, propriocepcije, alodinije, hipo i hiperalgezije, tetivnih refleksa, mišićne snage, abnormalnosti hoda i Rombergovog testa (10). Bitno je detaljno ispitati osobnu anamnezu, karakteristike i trajanje simptoma, progresiju bolesti te obratiti pozornost na moguće pridružene bolesti koje se etiološki često nalaze uz NTV. Kod pregleda neurološkog bolesnika veoma je važno obratiti pozornost na prisutnu komponentu neuropatske boli. Kako

je bol subjektivan fenomen, bolesnici ga često nisu u stanju adekvatno opisati. Upravo zbog toga je bitno ispitati vrijednost verbalnih deskriptora i kvalitete boli kao osnove za razlikovanje neuropatske boli od ostalih tipova kronične boli. Dosadašnja istraživanja potvrđuju kako bi se prema ključnim riječima za opisivanje kvalitete boli mogla vršiti diferencijacija prema dijagnozi neuropatske boli. Kod kronične boli je većinom bez obzira na prisutne simptome teško detektirati prisutnost živčane disfunkcije. Većina liječnika posebno obiteljske medicine, a i specijalista koji se bave kroničnom boli, nema ni vremena ni vještina potrebnih za provođenje detaljnog neurološkog pregleda bolesnika, a isto tako nemaju pristupa elektrofiziološkim testiranjima poput KST-a. Zbog toga se odluka o terapiji većinom donosi samo na temelju kliničkog pregleda. Upravo u ovakvim slučajevima je važna i korisna uporaba različitih testova probira, koji pomažu u identifikaciji bolesnika s mogućom komponentom neuropatske boli. Ovi testovi su jednostavni za korištenje, većina je bazirana na principu upitnika kojeg ispunjavaju sami pacijenti, medicinska sestra ili pak liječnik te pružaju trenutačnu informaciju o kvaliteti boli. Jedan od testova probira koji se nalazi u širokoj uporabi je painDETECT upitnik.

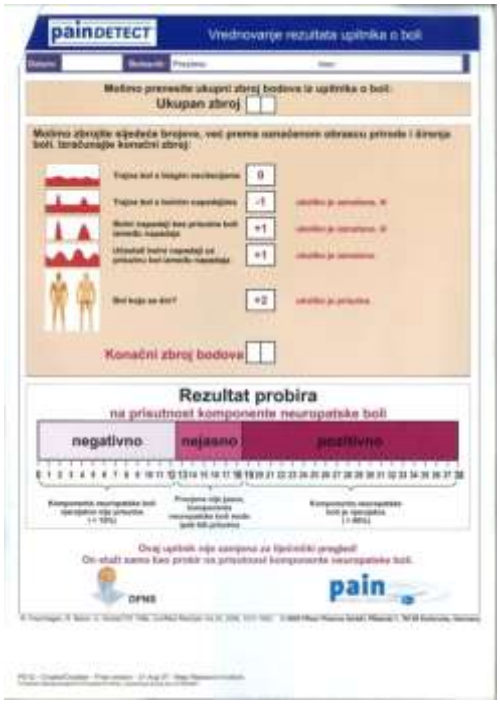
1.2.1. PAINDETECT UPITNIK

PainDETECT upitnik je razvijen i validiran u Njemačkoj i sastoji se od devet komponenti; 7 stavki vezanih uz težinu osjetnih simptoma i dvije stavke vezane uz lokalizaciju i vremenski karakter boli. Upitnik je validiran temeljem mulitcentričnog istraživanja na 392 bolesnika s neuropatskom ili nociceptivnom boli i bolesnika s kroničnom boli u leđima, a prema njemu je točno dijagnosticirano 83% bolesnika. Osjetljivost painDETECT upitnika je određena na 85%, a specifičnost na 80%. Ovaj upitnik je jednostavan za uporabu te ga bolesnici mogu sami ispuniti. Prvo se ocjenjuje intezitet boli i to trenutančne boli, najjače boli u zadnja 4 tjedna i prosječno najjače boli u zadnja 4 tjedna na skali od 0 do 10 (0 je stanje bez boli, a 10 je najjača zamisliva bol). Na predloženim slikama bolesnik označava glavno područje boli i smjer njenog širenja te prirodu boli, odnosno da li bol oscilira, javlja li se u obliku bolnih napadaja i kakva je kvaliteta boli između tih bolnih napadaja (trajna, nema prisutne boli, stalna bol uz česte bolne napadaje). Zatim slijedi 7 pitanja o težini osjetnih simptoma: žarenju, trncima i bockanju, bolnosti laganog dodira (npr. odjećom ili pokrivačem), epizodama iznenadne boli poput udara struje, bolnosti na toplinu ili hladnoću, osjećaja umrtvljenosti, bolnosti na lagani pritisak (npr. prstom), a odgovori se klasificiraju u 5 skupina (nikad do vrlo jako). Ispunjeni upitnik vrednuje liječnik i prema zbroju dobivenih bodova određuje se moguća prisutnost neuropatske boli te se klasificira kao negativna (0-12 bodova), nejasna (13-18 bodova) ili pozitivna (19-38 bodova) (37). PainDETECT upitnik nikako ne može zamijenti klinički neurološki pregled, ali predstavlja važan i koristan dodatak

neurološkom pregledu u vidu probira na prisutnost komponente neuropatske boli. Prikaz painDETECT upitnika nalazi se na slikama 2 i 3.


painDETECT
UPITNIK O BOLI

Slika 2. painDETECT upitnik(slika vlasništvo mentorice)


painDETECT
Vrednovanje rezultata upitnika o boli
Ukupan zbroj
Konačni zbroj bodova
Rezultat probira
na prisutnost komponente neuropatske boli
negativno
nejasno
pozitivno
pain

Slika 3. painDETECT upitnik(slika vlasništvo mentorice)

1.2.2. TOTALNI NEUROPATSKI SKOR

Totalni neuropatski skor (*eng. total neuropathy score, TNS)*je kombinirani skor za ocjenu osjetnih, motornih i autonomnih simptoma i znakova, kvantitativnu ocjenu osjeta vibracije i ocjenu funkcije jednog motornog i jednog osjetnog živca u nogama na temelju neurofiziološkog pregleda. Pomoću njega se procjenjuju i subjektivni i objektivni aspekti funkcije perifernih živaca te prisutnost, karakteristka i trajanje simptoma, što ga čini najopsežnijim alatom za kliničku ocjenu neuropatija (38) TNS je isprva bio razvijen za vrednovanje dijabetičke neuropatije, no danas nalazi široku primjenu u različitim neurološkim bolestima i stanjima, posebno kod ocjene kemoterapijski inducirane periferne neurotoksičnosti (39,40). Postoji nekoliko verzija TNS-a: originalna verzija, reducirana verzija (TNSr), modificirana verzija (mTNS) i klinička verzija (TNSc). Skor u TNS-u varira ovisno o primijenjenoj verziji, za origninalnu iznosi 0-44, za reduciranu 0-28, za modificiranu 0-24,i za kliničku 0-28 bodova. Ocjenjivanje vrši medicinska sestra ili liječnik, s tim da se svaka komponenta skora ocjenjuje bodovima od 0 do 4, gdje 0 znači da bolesnik nema simptoma, 4 da su simptomi prisutni iznad razine koljena odnosno lakta, a zatim se bodovi zbrajaju kako bi se dobio ukupan skor. Veći skor korelira s većom težinom neuropatije. Neurološki simptomi su podijeljeni u tri kategorije: osjetni, motorički i autonomni simptomi. Kod osjetnih simptoma ispituje se postojanje parestezija, utrnulosti i neuropatske boli, simptomi se ispituju bilateralno, a ukoliko je nalaz asimetričan, vrednuje se veći broj bodova. Neurološki znakovi obuhvaćaju 7 komponenti: osjet dodira i vibracije, mišićnu snagu i tetivne reflekse, KST, ENG (n.suralisa i n.peroneusa). Kod ENG-a se rezultati uspoređuju s normalama zadanim za dob(40). Prikaz TNS-a nalazi se u tablici 2.

Tablica 2. Totalni neuropatski skor (TNS)(modificirano prema Smith i sur. (2008), str.100)

	0	1	2	3	4
Osjetni simptomi	Nema	Ograničeni na prste na rukama ili nogama	Do razine gležnja ili ručnog zgloba	Do razine koljena ili lakta	Iznad koljena ili lakta ili funkcionalna onesposobljenost
Motorni simptomi	Nema	Blage poteškoće	Umjerene poteškoće	Potrebna pomoć	Paraliza
Autonomni simptomi	Nema	1	2	3	4 ili 5

Osjet dodira	Normalan	Odsutan u prstima	Odsutan do razine gležnja ili ručnog zgloba	Odsutan do razine koljena ili lakta	Odsutan iznad razine koljena ili lakta
Osjet vibracije	Normalan	Odsutan u prstima	Odsutan do razine gležnja ili ručnog zgloba	Odsutan do razine koljena ili lakta	Odsutan iznad razine koljena ili lakta
Mišićna snaga	Normalna	Blaga slabost	Umjerena slabost	Jaka slabost	Paraliza
Tetivni refleksi	Normalni	Oslabljen RAT	Odsutan RAT	Odsutan RAT ili oslabljeni ostali refleksi	Odsutni svi refleksi
KST prag vibracije	Normalno do <95 percentile	95-96 percentila	97 percentila	98 percentila	>/= 99 percentila
KST prag osjeta topline	Normalno do <95 percentile	95-96 percentila	97 percentila	98 percentila	>/= 99 percentila
n.suralis	Normalan ili smanjen <5%	76-95% od donje granice normale	51-75% od donje granice normale	26-50% od donje granice normale	0-25% od donje granice normale
n.peroneus	Normalan ili smanjen <10%	76-95% od donje granice normale	51-75% od donje granice normale	26-50% od donje granice normale	0-25% od donje granice normale

*RAT-refleks Ahilove tetive

1.3. DIJAGNOSTIKA NEUROPATIJE TANKIH VLAKANA

Većina autora se slaže da su povijest bolesti i detaljan klinički pregled dovoljni za postavljanje dijagnoze NTV-a, no kod nejasnih stanja za potvrdu dijagnoze potrebni su dodatni funkcionalni neurofiziološki testovi. Kao najbitniji se danas izdvajaju elektromioneurografija i kvantitativno senzorno testiranje.

1.3.1. ELEKTROMIONEUROGRAFIJA

Kod pacijenata s neuropatijom tankih vlakana elektromioneurografski (EMNG) nalaz je najčešće uredan (4). Klinička elektromioneurografija je dijagnostička metoda kojom se objektiviziraju neka oštećenja perifernog živčanog sustava i neizostavan je dio dijagnostičke obrade oboljelih od neuromuskularnih bolesti. EMNG se sastoji od elektromiografije (EMG) i elektroneurografije (ENG).



Slika 4. : EMNG uređaj (slika vlasništvo mentorice)

EMG se provodi koncentričnom iglenom elektrodom koja se uvodi u analizirani mišić bolesnika pri maksimalnoj voljnoj kontrakciji. Rabe se iglene elektrode jer površinske elektrode ne omogućuju točan uvid o pojedinačnim potencijalima, zato što registriraju sumiranu električnu aktivnost neselektivno, iz više mišićnih ili živčanih vlakana u radijusu od 20mm. Iglene elektrode pak pokrivaju selektivni radijus od 500 mikrometara i razlikuju potencijal individualne motorne jedinice. Vrste iglenih elektroda koje se koriste u EMG-u su: standardne koncentrične, bipolarne koncentrične imonopolarne iglene elektrode (41). Tijekom EMG-a se u stvarnom vremenu prati bioelektrična aktivnost svih motornih jedinica koje sudjeluju u voljnoj kontrakciji mišića. Motorna jedinica sastoji se od jednog motornog neurona, njegovog aksona, aksonalnih ogranaka i svih neuromuskularnih spojnica i mišićnih vlakana koja su njime inervirana (41, 42). Osim voljne aktivnosti pri kojoj su aktivirane

motorne jedinice, u EMG nalazu se analizira i insercijska i spontana bioelektrična aktivnost. Pri EMG analizi mjerimo razliku potencijala izazvanu aktivnošću jedne ili više motornih jedinica. Oscilacije potencijala se pojačavaju i bilježe preko osciloskopa uz istovremeni akustički nadzor preko zvučnika. U mirovanju zdrav mišić ne pokazuje nikakvu električnu aktivnost osim na neuromuskularnoj spojnici, dok u bolesnom mišiću dolazi do spontanih električkih izbijanja (43). Insercijska aktivnost je povećana u nekim upalnim bolestima mišića. Spontana aktivnost može biti u obliku fibrilacijskih potencijala, fascikulacijskih potencijala, u tetaniji, miotoniji i dr. Voljnom kontrakcijom zdravog mišića javljaju se gusti visokovoltažni potencijali, kod miopatija su potencijali gusti i niskovoltažni, a u neuropatiji prorijeđeni, pojedinačni i visokovoltažni. Normalni potencijali koje generiraju mišićna vlakna imaju jasno definirano trajanje, amplitudu, konfiguraciju i brzinu izbijanja. Varijacije u konfiguraciji i obliku potencijala individualnih motornih jedinica su karakteristične za poremećaje neuromuskularne transmisije. Lezije mogu uključivati neuralnu ili mišićnu komponentu potencijala motoričke jedinice, ili pak neuromuskularnu spojnicu. Dijagnostička važnost EMG-a je u tome što može detektirati poremećaje motoričkih jedinica i ukazati na mjesto podležeće lezije, što omogućuje prepoznavanje poremećaja u ranoj fazi kada još nema izrazitih kliničkih simptoma, no uvijek je bitno nalaz EMG-a uvijek promatrati u korelaciji s kliničkim simptomima i ostalim nalazima (43). ENG se provodi površinskim elektrodama koje na odvodima imaju postavljene spužvice, a one se natapaju vodom radi bolje provodljivosti električne struje. Stimulacija se vrši istosmjernom strujom, a registrirani potencijal se putem predpojačala i pojačala analizira i potom nakon obrade u računalu prikazuje grafički. Uz pomoć izračuna vremenskih intervala među pojedinačnim stimulacijama, računa se brzina provođenja u određenom segmentu perifernog živca. Pri ENG analizi brzina provođenja perifernog živca ukazuje na stupanj mijelinizacije, a amplituda potencijala na broj aksona u analiziranom živcu. ENG se izvodi na način da se živac stimulira na više točaka supramaksimalnim podražajem, a motorički se odgovor registrira distalno pomoću površinske elektrode smještene na mišić koji taj živac inervira. Dijagnostički značaj ENG-a je u tome što pomoću njega možemo objektivizirati i lokalizirati smetnje živčane provodljivosti. Brzina provodljivosti je smanjena kod patoloških promjena mijelinske ovojnice, dok je kod oštećenja aksona normalna, ali je amplituda potencijala niska. Indikacije za izvođenje ENG-a obuhvaćaju određivanje oštećenja i opsega oštećenja perifernih živaca (42). ENG u korelaciji s kliničkim pregledom pruža i odgovor da li se oštećenje perifernog živčanog sustava nalazi proksimalno ili distalno od dorzalnog ganglija. Zatim, pruža uvid u subklinička oštećenja živaca kod mononeuropatija, omogućuje određivanje mjesta fokalne lezije, pruža uvid u dinamiku oporavka oboljelih od neuropatije te omogućuje razlikovanje polineuropatije i mononeurpatije mulitpleks. Pomaže u praćenju odgovora na liječenje kod upalnih polineuropatija te u postavljanju dijagnoze nasljednih neuropatija u subkliničkoj fazi i

određivanju proširenosti nasljednih bolesti u obiteljima u genetičkim i epidemiološkim studijama (43). Ovi elektrofiziološki dijagnostički postupci služe kao dopuna kliničkom pregledu pružajući dodatne, precizne i objektivne informacije, pomoću kojih se mogu prepoznati različite patološke promjene živaca i mišića koje bi tijekom kliničkog pregleda mogle ostati nezamijećene. Mišićni ili živčani akcijski potencijali mogu se snimati ili preko površinskih elektroda položenih na kožu ili preko iglene elektrode umetnute bliže izvoru potencijala. Korištenje ovih elektroda prilikom EMNG-a izaziva određen stupanj nelagode i boli kod pacijenta. Put širenja bolnog osjeta do mozgovnog centra se dijeli u četiri faze: transdukcija (podražaj), transmisija (prijenos), modulacija (obrada) i percepcija (svjesno doživljavanje) (44). Prijenos osjeta boli odvija se preko dva puta, puta za prijenos kratke, oštre boli i puta za prijenos dugotrajne i tupe boli. Iznenadni bolni podražaj izaziva oštru bol koja se prenosi brzim Aδ vlaknima u mozak, a jednu sekundu poslije podražaj uzrokuje sporu bol koja se prenosi C vlaknima. Analiza funkcije Aδ i C vlakana moguća je primjenom kvantitativnog senzornog testiranja (KST). Brza Aδ vlakna pobuđuju neurone u stražnjim rogovima, od kojih odlaze vlakna prednjom komisurom na suprotnu stranu kralježnične moždine, te se dalje prenose neospinotalamičkim putem koji završava u moždanom deblu i u talamusu. Paleospinotalamički put služi za prijenos spore, trajne boli. Periferna C vlakna za prijenos ovog puta boli odlaze u stražnje rogove gelatinozne tvari, potom prelaze prednjom komisurom na suprotnu stranu kralježnične moždine i anterolateralnim putem završavaju u produljenoj moždini, ponsu i mezencefalonu. Rutinski ENG ispituje funkciju debelih vlakana, stoga je kod većine bolesnika s NTV-om nalaz uredan. Izuzetak su stariji pacijenti kod kojih nedostaje senzorni odgovor suralnog živca pa se može postaviti dijagnoza neuropatije tankih vlakana. Pacijenti s kliničkim simptomima NTV-a i urednim nalazom ENG-a se vode pod dijagnozom neuropatije tankih vlakana dok se ne dokaže suprotno (1).Jednako kao i ENG, EMG je ustaljena metoda u dijagnostici funkcije debelih mijeliniziranih vlakana, a isto tako daje uredan nalaz ukoliko su zahvaćena samo tanka vlakna (31). Prikaz EMNG-a na slikama 5 i 6.



Slika 5. Elektromioneurografija: elektromiografija, elektroneurografijan. medianusa (slika vlasništvo mentorice)



Slika 6. Elektromioneurografija: elektromiografija, elektroneurografija n. radialisa (slika vlasništvo mentorice)

1.3.2. KVANTITATIVNO SENZORNO TESTIRANJE

Kvantitativno senzorno testiranje je metoda kojom se standardiziranim osjetnim podražajem (bol, toplo, hladno, vibracija, četkanje, pritisak) određuje prag pojedinog osjeta (slika 7). Vrlo je vrijedna nadopuna neurološkom pregledu i elektromioneurografskoj analizi.



Slika 7.Uređaj za kvantitativno senzorno testiranje CHEPS Pathway (slika vlasništvo mentorice)

Primjena standardiziranih podražaja omogućava uvid u prag osjeta za različite modalitete osjeta, a to nas vodi prema odgovoru koja vlakna perifernog i koji dijelovi središnjeg živčanog sustava mogu biti oštećeni u bolesnika u kojeg je neurološki status ukazao na poremećaj osjeta. Prema definiciji IASP (eng. *International association for the study of pain*), neuropatska bol je bol uzrokovana primarnom lezijom ili disfunkcijom perifernog ili središnjeg živčanog sustava (tablica 3). Neuropatska bol uzrokovana neuropatijom je jedna od češćih dijagnoza u neurologiji, no sukladno navedenoj definiciji,

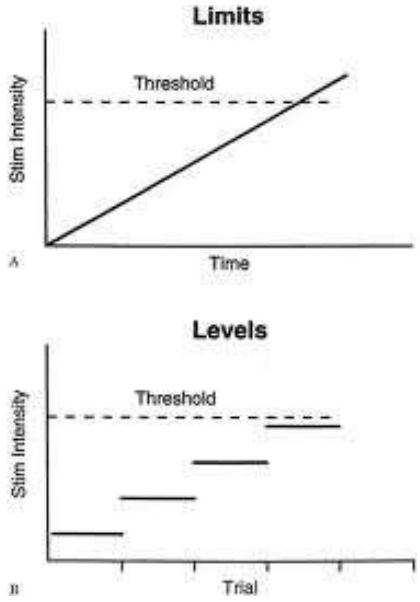
postoje i drugi česti sindromi neuropatske boli poput fibromialgije, kronične križobolje s neuropatskom komponentom i WAD *(engl. whiplash associated disorder).*

Tablica 3.: Modaliteti osjeta i mjerenje praga osjeta(uz dopuštenje mentora, preuzeto iz Bilić E., Žagar M. (2012) Neuromuskularne komplikacije šećerne bolesti str.25)

Vrsta stimulacije/ Osjeta	**Vrsta vlakana**	**Putevi prijenosa**	**Klinički pregled**	**QST**
Termalni Hladno Toplo ***Porast temp<2ºC/s** ***Porast temp>2ºC/s** Toplo-bol Hladno-bol	 Aδ C **C** **Aδ** C, Aδ C, Aδ	Spinotalamički	Hladna drška neurološkog čekića, Testne tubice	Kompjuteri-zirano standardi-ziran podražaj
Mehanički Statički Vibracija Četkanje Bockanje	 Aβ Aβ Aβ Aδ,C	 Lemniskalni “ “ Spinotalamički	Baždarena glazbena ugađalica Četkica, smotuljak vate Tupa igla	 vFreyeva vlakna vibrametar četka kalibrirane igle

Poremećaj nalaza u KST-u može biti uzrokovan poremećajem funkcije bilo koje strukture involvirane u prijenos osjeta, od receptora, živčanog vlakna, preko struktura kralježnične moždine do kore velikog mozga. Najčešće upotrebljavani testovi u KST-u su kreirani na principu “levels”, pri čemu se podražaj standardizirane jačine aplicira, a bolesnik

odgovara da li ga osjeti ili ne. Mana ovako dizajniranog testa je vrijeme potrebno za provedbu testa, a prednost mu je što brzina odgovora bolesnika, njegova motorička vještina i brzina surađivanja ne utječu na rezultat pretrage. Pri testovima dizajniranim na principu “limits”, bolesniku se aplicira podražaj kojem se jačina postupno povećava unaprijed zadanom brzinom. U trenutku kada ispitanik osjeti podražaj on reagira pritiskom na odgovarajuću jedinicu uređaja. Ovako dizajniran test traje kraće, no ovisi o brzini odgovora i suradljivosti ispitanika pa je njegova interpretacija u nekih bolesnika ograničena. Principi testova u KST-u prikazani su na slici 8.



Slika 8. Principi testova u KST (uz dopuštenje mentora, preuzeto iz Bilić E., Žagar M. (2012) Neuromuskularne komplikacije šećerne bolesti str.27)

Osim suradljivosti bolesnika i njegove motivacije za testiranje niz drugih čimbenika utječe na ishod testiranja, poput okolišne temperature, vlage, buke, debljine kože na mjestu ispitivanja pa i spola bolesnika. Prema dostupnim istraživanjima žene su osjetljivije na bol, no ta osjetljivost dodatno, osim o spolu, ovisi i o hormonalnom statusu ispitanice, odnosno o fazi menstrualnog ciklusa. Uz nove modele uređaja za KST postoji mogućnost nabave i dodatne programske potpore s normalnim vrijednostima za određeni dio tijela. S obzirom da se periferna i centralna diskriminacija osjeta razlikuje ovisno o dijelu tijela koji se analizira, normalne vrijednosti je potrebno korigirati barem s obzirom na spol, dob i mjesto analize. Navedeni parametri su samo dio podataka koje treba prije početka mjerenja unijeti u današnje uređaje koji imaju programsku potporu za ispis normalnih granica, i time značajno olakšavaju interpretaciju nalaza. Normalne

vrijednosti koje su u uređaju za KST su vrlo vrijedna pomoć u interpretaciji nalaza, no svakako je preporučljivo da svaki laboratorij odredi vlastite normalne vrijednosti.

Termalnom stimulacijom može se aplicirati standardizirani topli i hladni podražaj te odrediti prag boli za topli i hladni podražaj. Iz tablice 3 je vidljivo da toplinom i hladnoćom uzrokovani bolni podražaj "putuju" istim vlaknima, a za razliku od toga, osjet toplog i hladnog ispod praga boli prenose se različitim vlaknima. Iskustveno je poznato da bol uzrokovana hladnoćom i toplinom uzrokuje sličan osjet pečenja i da je ta dva bolna podražaja ponekad teško razlikovati. U testovima praga za bol uzrokovanog termalnim podražajem određuje se prag za bol, a u rezultatu se može prikazati i jačina boli. Svi novi uređaji imaju mogućnost nadogradnje i digitalnom vizualnom analognom skalom za mjerenje boli (VAS). Početna temperatura (baseline) je obično između 30 i 34ºC, najčešće 32ºC (11).Temperatura kože bolesnika se prilikom pretrage povisuje ili snižava za 4ºC/sekundi do željenog intenziteta stimulusa. Minimalna temperatura prilikom hlađenja je 9ºC, a kod zagrijavanja je maksimalna temperatura 45ºC (1). Ovisno o zadanom testu (noviji uređaji imaju zadanih petnaestak testova uz mogućnost dodatnog samostalnog kreiranja protokola termalnog podražaja) temperatura se diže ili spušta po principu polaganog podizanja do praga osjeta (limits) ili opetovanim podražajima zadane temperature s odgovorom pacijenta da li ih osjeti (levels). U testovima zadanim na principu limits obično se 3-5 puta ponovi isti podražaj a prag se računa statističkom obradom rezultata opetovanih mjerenja. Važno je proučiti način računanja praga osjeta na temelju opetovanih mjerenja, neki uređaji ekstremne vrijednosti ne uzimaju u izračun dok drugi jednostavno izračunaju prosječnu vrijednost što može biti neprikladno ako neka mjerenja značajno odstupaju. U nekih ispitanika treba nakon prvih par mjerenja sve ponoviti jer tek tada u potpunosti razumiju proceduru. Novi uređaji imaju mogućnost snimanja zvučnih uputa za svaki pojedini test što olakšava proceduru kod ponavljanih mjerenja ali i doprinosi standardizaciji metode, posebno pri izradi vlastitih normalnih vrijednosti.U slučaju da je temeljem kliničkog pregleda postavljena sumnja na unilateralne promjene osjeta, najbolja kontrolna vrijednost za svakog bolesnika je korespodentna točka druge strane tijela. Brzina podizanja odnosno spuštanja temperature pri testovima kreiranim na principu limits može utjecati na osjetljivost metode i vrstu vlakana koja su podražena. Što je brža promjena temperature podražaja veći je utjecaj motorike i brzine odgovora ispitanika na krajnji rezultat mjerenja. Brzina promjene temperature podražaja je važna i zbog činjenice da se pri porastu temperature brzinom manjom od 2ºC aktiviraju spora C vlakna a pri većoj brzini porasta temperature aktiviraju se nešto brža Aδ vlakna. Pri metodi levels je značajn

problem za osoblje dužina trajanja ispitivanja a za bolesnika je problem što je ovakav način ispitivanja dosadan i ispitaniku pada koncentracija i suradljivost.

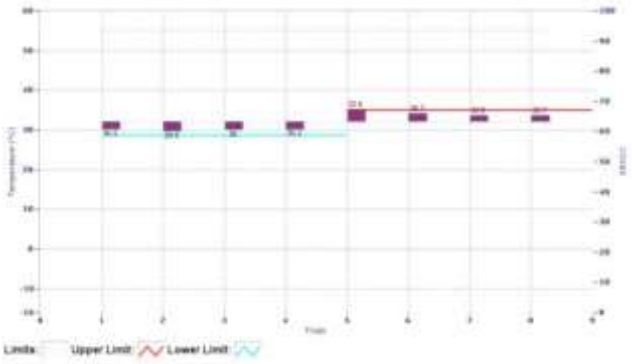
Hladni podražajse dominantno prenosi Aδ vlaknima, iako neka istraživanja ukazuju na prijenos osjeta hladnog i C vlaknima. Hladni podražaj pri nižim temperaturama uzrokuje i osjet bockanja, škakljanja i pečenja pa je pri ispitivanju osjeta hladnog važna dobra suradnja s ispitanikom i dobro mu objasniti što u kojem testu očekujemo. Ispitivanje praga osjeta za hladno se pokazalo važnim u dijagnostici kompleksnog regionalnog bolnog sindroma jer je pokazano da ti bolesnici imaju niži prag za bol pri hladnom termalnom podražaju. Dinamička hiperalgezija je čest nalaz u sindromima periferne neuropatske boli, a ispituje se četkastim mehaničkim podražajem. Taj oblik osjeta se prenosi Aβ vlaknima. Bez uređaja za KST ovaj modalitet osjeta se vrlo dobro može ispitati smotuljkom vate koji zbog svoje elastičnosti dobro amortizira eventualne razlike u pritisku i omogućava relativno ujednačen podražaj za ispitivanje praga osjeta. Naravno, u slučaju ispitivanja smotuljkom vate nemamo brojčani podatak o jačini pristiska ali za klinički pregled u polineuropatiji je dovoljna procjena iskusnog ispitivača i korelacija nalaza u pojedinim dijelovima tijela, najčešće distalnih dijelova ekstremiteta u odnosu na proksimalni dio.Osjet bockanja se prenosi Aδ i C vlaknima (kao temperaturni podražaj) i prvi je modalitet osjeta koji je standardiziranim podražajem ispitivan u zdravih ljudi. Ta istraživanja je proveo fiziolog Maximillian von Frey (1852-1932) krajem devetnaestog stoljeća uporabom konjske dlake različite debljine. Danas se von Freyevi filamenti koriste u ispitivanju osjeta bockanja i prepoznavanja dodira pri čemu je stupanj savitka filamenta mjera jačine pritiska, a različiti podražaji se proizvode uporabom filamenata različitog promjera i elastičnosti.Električna stimulacija je vrlo praktična u KST-u, jer se primjenom električnog podražaja različite frekvencije podražuju različita živčana vlakna. To je pogodno jer skraćuje vrijeme ispitivanja i bolesniku nije potrebno posebno objašnjavati načine provedbe testova s različitim podražajima. U tablici 4 nalazi se prikaz različitih frekvencija koje izazivaju odgovor C, Aδ i Aβ vlakana.

Tablica 4. Frekvencija električnih podražaja i podražena živčana vlakna

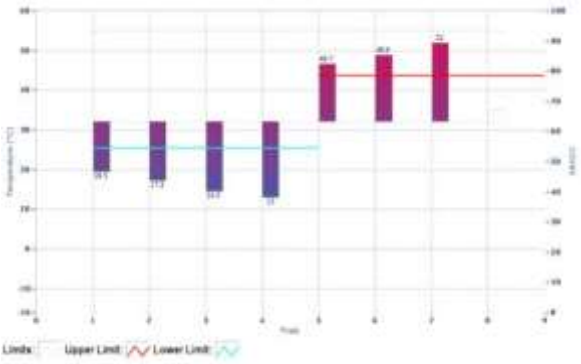
Frekvencija podražaja (Hz)	Podražena vlakna
5	C
250	Aδ
2000	Aβ

Osjet vibracijese prenosi Aβ vlaknima i može se dobro ispitati kalibriranom glazbenom ugađalicom. Uređaji za KST pružaju značajno više mogućnosti primjenom različitih podražaja, pri čemu se može mijenjati frekvencija i amplituda podražaja sukladno principima limits ili levels. S obzirom da se osjet vibracije prenosi debljim vlaknima, on dobro korelira s nalazom elektroneurografije u EMNG nalazu. Za razliku od vibracije, mogući su teški poremećaji praga osjeta za toplo uz uredan elektroneurografski nalaz i u tom slučaju temeljem EMNG i KST pretrage postavljamo dijagnozu neuropatije tankih vlakana.

Pri KST-u primjenom standardiziranih osjetnih podražaja možemo aktivirati različita vlakna perifernog živčanog sustava i različite dijelove središnjeg živčanog sustava i tako, uz pomoć neurološkog i EMNG nalaza, postaviti preciznu dijagnozu neuropatije s osvrtom na vrstu zahvaćenih vlakana. KST je nezaobilazan alat u kabinetu za perifernu neuropatsku bol, uz standardizirane uvjete testiranja osjetljiva je i reproducibilna metoda (11). Na slikama 9 i 10 nalazi se prikaz urednog KST nalaza, i KST nalaza u dijabetičkoj neuropatiji.



Slika 9. Uredan KST (slika vlasništvo mentorice)



Slika 10.KST u bolnoj dijabetičkoj neuropatiji (slika vlasništvo mentorice)

Mnogo istraživanja potvrđuje efikasnost KST-a u dijagnostici neuropatije tankih vlakana, a osjetljivost mu je 60-85% (1). Ograničenja ove metode su sljedeća: testiranje je subjektivno, bolesnik mora biti koncentriran i kooperativan, što može dovesti do poteškoća prilikom pregleda ukoliko kod bolesnika postoji kognitivno oštećenje, zatim oštećenja središnjeg i perifernog živčanog sustava mogu davati isti nalaz na testu, postoje razlike u korištenoj opremi između različitih laboratorija, a budući da je spektar normalnosti funkcije tankih vlakana relativno širok neki pacijenti s neuropatijom mogu proći nezamijećeno (1, 31). Američka neurološka akademija je potvrdila kako je KST koristan dijagnostički test za ocjenu senzornog oštećenja, a nađene abnormalnosti prilikom testiranja je nužno interpretirati u kontekstu detaljnog kliničkog neurološkog pregleda i dodatnih dijagnostičkih testiranja (4).

1.3.3. OSTALI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Slijedeći dijagnostički testovi se prema nekim istraživanjima nalaze korisnima, no zasada se još uvijek nisu našli u širokoj kliničkoj primjeni.

TEST TRENUTNE GRANIČNE PERCEPCIJE

Ovo je senzorni kvantitativni test u kojem se pomoću električnog neurostimulatora površinskim elektrodama isporučuje sinusoidalni električni impuls frekvencije 5Hz (aktiviraju se C-vlakna), 250Hz (aktiviraju se A-delta vlakna) i 2000Hz (aktiviraju se velika A-beta vlakna). Detekcija odgovora se vrši neurometrom. Nedostaci metode su u tome što je nužna suradnja pacijenta pri registraciji impulsa, testiranje nije široko dostupno, te svi metodološki problemi nisu do kraja razjašnjeni (4).

TESTOVI SUDOMOTORNE FUNKCIJE

Postoji nekoliko testova kojima se ispituje sudomotorna funkcija živčanih vlakana. Simpatički odgovor kože je starija, raširena i jeftina dijagnostička metoda kojom se provjerava sudomotorna funkcija. Radi se o aktivaciji refleksnog luka, odnosno o refleksnoj promjeni u električnom potencijalu kože povezanoj sa znojenjem, koja se izaziva neočekivanim „adrenergičkim“ stimulusom somatskog živca. Odgovor kože se mjeri pomoću opreme za EMG. Nedostatak ove metode je niska osjetljivost i specifičnost (1). Test morfometrije znoja na silastičnom materijalu također ispituje sudomotornu funkciju i to kvantitativnim načinom mjerenja morfometrije kapljica znoja na silastičnom materijalu, apliciranom na pacijentovu kožu. Nedostatak testa je što mu osjetljivost još nije određena (4). Na termoregulatornom testu znojenja ispituju se karakteristike bolesnikova znojenja. Normalan rezultat pokazuje uniformno znojenje po cijelom tijelu s karakterističnim područjima jačeg odnosno slabijeg znojenja. Osjetljivost je veoma visoka u detekciji NTV-a, zbog toga što detektira gubitak znojenja na stopalima. Nedostaci su što je izvođenje testa za pacijenta neugodno, zahtijeva

dosta vremena te poseban kabinet za izvođenje testa znojenja (4).Kvantitativni sudomotorni test za refleks aksona (*engl. quantitative sudomotor axon reflex test, QSART)* ocjenjuje postganglijsku simpatičku sudomotornu funkciju. Aksoni u koži aktiviraju se lokalno iontoforezom acetilkolina,a na području grananja aksona dolazi do stvaranja akcijskog potencijala, koji zatim putuje ortodromno i uzrokuje otpuštanje acetilkolina iz živčanih završetaka i uzrokuje znojenje. Pomoću sudorometra količina znoja se mjeri na površini kože. Pretraga je veoma osjetljiv indikator disfunkcije tankih vlakana, čak i kada pacijenti nemaju subjektivnih simptoma sudomotorne disfunkcije. Osjetljivost pretrage je 60-80%. Problem kod QSART-a je što zahtijeva specijaliziranu opremu koja nije dostupna u svim bolničkim centrima, a bolesnici ne smiju prije pretrage uzimati lijekove koji utječu na znojenje, uključujući tricikličke antidepresive (1).

AUTONOMNI TESTOVI

Postoje različiti testovi za ispitivanje funkcije autonomnog sustava, poput Valsavinog manevra, zatim odgovora krvnog tlaka na stojeći i sjedeći položaj za ispitivanje simpatikusa, te mjerenje varijacije srčane frekvencije za ispitivanje parasimpatikusa tijekom dubokog disanja i tijekom Valsavinog manevra za. McLeod je proučavao autonomnu disfunkciju kod bolesti perifernih živaca te došao do zaključka da ukoliko dođe do oštećenja tankih mijeliniziranih i nemijeliniziranih baroreceptornih vlakana u splanhičnom vaskularnom sustavu, dolazi do pojave orotstatske hipotenzije (1).

LASERSKI EVOCIRANI POTENCIJALI

Termalnom stimulacijom infracrvenim CO2 laserom izaziva se bolni osjet koji se provodi A-delta i C-vlaknima do moždanog korteksa. Elektrodama na skalpu se mjere evocirani potencijali, anedostatak ove metode je što nije široko dostupna (4).

EVOCIRANI POTENCIJALI ZA BOL IZAZVANI TOPLINSKIM PODRAŽAJEM (engl. contact heat-evoked potential stimulators, CHEPs)

Zagrijavajućom folijom sa izrazito brzim vremenom zagrijavanja (70ºC /sek) izaziva se osjet boli i CHEPs. Elektrodama na skalpu mjere se evocirani potencijali. Ova metoda zahtijeva daljnja istraživanja (4).

MIKRONEUROGRAFSKO SNIMANJE C VLAKANA

Pomoću posebne iglene elektrode umetnute u živac koji inervira zahvaćeno kožno područje, mjeri se simpatička aktivnost, aktivnost A-beta, A-delta i C vlakana. Pretraga je dugotrajna i zahtjeva visok stupanj suradnje i angažmana i liječnika i pacijenta (4).

VAZOMOTORNI KOŽNI ODGOVOR

U ovom testu se temperatura površine kože mjeri bilateralno na različitim mjestima duž tijela pomoću infracrvenog termometra. Patološkim nalazom smatra se razlika temperature veća od 1ºC mjerena simetrično s obje strane tijela, na minimalno tri različita mjesta (4).

SCINTIGRAFIJA METAJODOBENZILGVANIDINOM (123 I-MIBG)

123 I-MIBG je analog norepinefrina i pomoću njega se može ispitati funkcija simpatičkih živaca. Scintigrafijom se dobivaju podaci o simpatičkoj inervaciji srca, pa ova pretraga ima prediktivnu vrijednost u otkrivanju fatalnih aritmija (4).

ANALIZA INTRAEPIDERMALNIH ŽIVČANIH VLAKANA

Ovo je histopatološka metoda kojom se analizira gustoća tankih živčanih vlakana u epidermisu kože. Gubitak tankih vlakana u epidermisu korelira s gubitkom tankih vlakana kod biopsije suralisa, a također postoji korelacija s gubitkom debelih vlakana (1). Otkrićem antitijela za neuropeptidni proteinski produkt gena (*eng. protein gene product* - PGP) 9.5 ostvarila se mogućnost učinkovitog bojanja većine živčanih vlakana. Epidermalna živčana vlakna su bogata ovim proteinom, te mnogo autora navodi važnost istraživanja intrapidermalne gustoće živčanih vlakana pomoću imunofluorescentnog označavanja PGP 9.5 u evaluaciji i dijagnostici NTV-a. Najčešće se radi punch-biopsija 10 cm iznad lateralnog maleola. Prema dosadašnjim istraživanjima kod pacijenata s NTV-om i normalnim ENG nalazom, osjetljivost i specifičnost ove metode se procjenjuju na 69% odnosno 97% (4). Problem je što je ova analiza dostupna u samo nekoliko akademskih centara, te bi bilo najbolje da kliničari mogu poslati bioptate kože pacijenata na analizu u takve centre, budući da pozitivna prediktivna vrijednost ovog testa iznosi 75%, negativna 90%, a dijagnostička učinkovitost 88% kod pacijenta sa senzornom neuropatijom (1).

BIOPSIJA SURALISA

Patološki nalaz biopsije suralisa može biti teško prepoznatljiv i zahtijeva precizne morfometrijske studije, a sama biopsija može za posljedicu imati hipoesteziju i nastanak neurinoma (4). Biopsija senzornih živaca ne provodi se rutinski u dijagnostici NTV-a, izuzev kod pacijenata s amiloidozom ili suspektnim upalnim procesom.

Danas se radi se na razvitku imunohistokemijskih markera za neurotransmitore u tankim vlaknima koji bi olakšali postavljanje dijagnoze. Prema različitim istraživanjima najtočnijom dijagnostičkom metodom smatra se kožna biopsija i detekcija gustoće tankih živčanih vlakana u epidermisu, slijede je QSART (za kojeg neki autori pretpostavljaju da bi

mogao biti ekvivalent kožnoj biopsiji) pa KST, dok su simpatički odgovor kože i autonomno testiranje po osjetljivosti na posljednjem mjestu (1).

1.4. NEUROPATSKA BOL

Neuropatska bol je čest nalaz kod bolesnika s neuropatijom tankih vlakana. Ona se razvija kao rezultat bolesti ili ozljede središnjeg ili perifernog živčanog sustava. Karakterizira je spontana bol, ili jaka bol nakon primjene škodljive (noksične) ili neškodljive (ne-noksične) stimulacije. Glavna odrednica neuropatske boli pomoću koje se ona razlikuje od ostalih vrsta boli je postojanje osjetnih abnormalnosti. Različite bolesti i ozljede mogu dovesti do nastanka neuropatske boli, a njezine kliničke manifestacije su većinom slične (tablica 5). Različiti testovi probira su korisni za identificiranje bolesnika s mogućom neuropatskom boli, no problem je što pomoću njih možemo propustiti identifikaciju 10-20% bolesnika, kod kojih se klinički može dijagnosticirati neuropatska bol (45).

Tablica 5. Klasifikacija neuropatske boli prema uzrocima i anatomskoj lokalizaciji(modificirano prema:Baron, Binder i Wasner (2010), str.807-19)

PERIFERNA BOLNA NEUROPATIJA
- fokalna
- multifokalna
GENERALIZIRANA POLINEUROPATIJA
- metabolička ili nutritivna
- dijabetička
- uzrokovana lijekovima
- toksična
- nasljedna
- maligna
- infektivna ili postinfektivna, autoimuna
- druge polineuropatije
CENTRALNI BOLNI SINDROM
-multipla skleroza, tumori, epilepsija, Parkinsonova bolest
KOMPLEKSNI BOLNI NEUROPATSKI POREMEĆAJI
- refleksna simpatička distrofija, kauzalgija
MIJEŠANI BOLNI SINDROMI
-kronična bol u leđima s radikulopatijom, kompleksni regionalni bolni sindrom

1.4.1. DIJAGNOSTIKA

Ozljeda osjetnog ili miješanog perifernog živca s kutanim ogrankom, ili ozljeda središnjih somatosenzornih puteva uzrokuje osjetni deficit u zahvaćenom inervacijskom području živca.To uzrokuje negativne osjetne simptome koji se očituju smanjenjem percepcije, smanjenim osjetom mehaničke stimulacije, smanjenim osjeta vibracije (oštećena funkcija debelih vlakana ili dorzalnih kolumni), te smanjenim osjetom boli i temperature (oštećena funkcija tankih vlakana ili procesuiranja boli u središnjem živčanom sustavu). Bitno je razlučiti da li je bol uzrokovana samo neuralnom ozljedom ili je drugi bolni poremećaj vezan uz neuropatiju, zbog toga što je za terapiju neuropatske boli potreban različit pristup u odnosu na terapiju nociceptivne boli. Bolesnici s neuropatskom boli gotovo uvijek u zahvaćenom inervacijskom području imaju različite osjetne senzacije, bilo negativne ili pozitivne. Pozitivni simptomi uključuju parestezije, spontano nastalu bol i epizode kratkotrajne boli poput žarenja. Mnogi bolesnici imaju i evociranu bol, najčešće kao odgovor na mehaničku stimulaciju ili toplinsku preosjetljivost. Preosjetljivost se generalno može podijeliti na dva tipa boli: alodiniju i hiperalgeziju. Alodinija je bol nastala kao odgovor na nenociceptivnu (bezbolnu)stimulaciju, najčešća je mehanička. Hiperalgezija je povećana bolna osjetljivost na nociceptivnu (bolnu) stimulaciju, a najčeće se javlja hiperalgezija na hladno i toplo. Još jedna karakteristika evocirane boli je sumacija, stanje kod kojeg dolazi do progresivnog pogoršanja boli izazvanog sporom ponavljanom štetnom stimulacijom. Prikaz kliničkih simptoma neuropatske boli nalazi se u tablici (46).

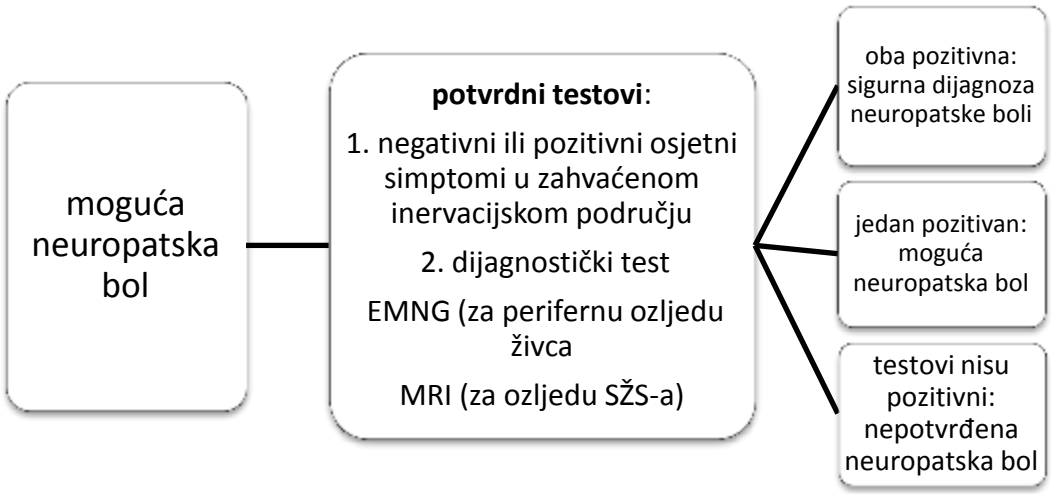
Tablica 6. Pozitivni i negativni simptomi i znakovi neuropatske boli

(modificirano prema: Baron, Binder i Wasner (2010), str.807-19)

NEGATIVNI SIMPTOMI	**EVOCIRANA BOL**
Hipoestezija	Mehanička dinamička alodinija
Pal-hipoestezija	Mehanička statička hiperalgezija
Hipoalgezija	Bockanje
Toplinska hipoestezija	Vremenska sumacija
SPONTANE SENZACIJE	Hiperalgezija na hladno
Parestezije	Hiperalgezija na toplo
Paroksizmalna bol	Mehanička dubinska somatska hiperalgezija
Površinska bol	

Klinički pregled bolesnika uključuje ispitivanje osjeta dodira, bockanja, pritiska, vibracije, osjeta za toplo i hladno te vremenske sumacije, a kvaliteta odgovora klasificira se kao

normalna, smanjena ili povećana (46). Potrebno je učiniti i klinički pregled ostalih organskih sustava kako bi se isključili potencijalni uzroci nociceptivne boli. Za određivanje intenziteta boli preporuka je da se koriste numerička (NRS) ili vizualno analogna (VAS) skala boli. Važnost kliničkog pregleda u dijagnosticiranju neuropatske boli je prikazana u nekoliko velikih istraživanja, te su hipoalgezija na bockanje hipoestezija na dodir, alodinija na hladno i temporalna sumacija izdvojene kao posebno bitne u uspostavljanju diferencijalne dijagnoze neuropatske i ne-neuropatske boli. Jedno istraživanje je čak izdvojilo klinički pregled superiornijim u odnosu na KST, dok je s druge strane u jednom istraživanju EMNG pokazan točnijim u dijagnostici u odnosu na samo klinički pregled. Trenutne preporuke su da se uz klinički pregled svakako koristi i dodatna dijagnostika poput EMNG-a, KST-a (najčešći nalaz je gubitak osjeta za hladno) i kožne biopsije kod potencijalnog oštećenja perifernog živčanog sustava, a kod suspektne ozljede središnjeg živčanog sustava MRI (*eng. magnetic resonance imaging*), određivanje laserski evociranih potencijala (ispitivanje funkcije A-delta vlakana) i KST (47). Dijagnostički algoritam prikazan je na slici 11.



Slika 11. Dijagnostički algoritam kod neuropatske boli(modificirano prema: Haanpaa i sur. (2011), str.14-27)

1.4.2. PATOFIZIOLOŠKA PODLOGA

Istraživanja su pokazala da je lezija aferentnih puteva nužna za razvitak neuropatske boli. Više različitih mehanizama je odgovorno za nastanak boli, s tim da mnogi ne ovise direktno o uzroku bolesti, a isti mehanizam se može naći kod različitih bolesti i stanja. Također, kod istog bolesnika različiti mehanizmi mogu uzrokovati iste simptome. Upravo se na temelju terapijskog pristupa prilagođenog različitim mehanizmima razvijaju nove smjernice za postizanje uspješne analgezije (46).

Ektopično stvaranje impulsa u nociceptivnim putevima uzrokuje nastanak spontane boli i paroksizmalne žareće boli. U fiziološkim uvjetima aktivacija C i Aδ aferentnih nociceptivnih vlakana ukazuje na potencijalno oštećenje tkiva. Kod ozljede perifernog živca dolazi do spontane aktivnosti u ozlijeđenim i susjednim neozlijeđenim nociceptivnim aferentnim vlaknima. Na vlaknima dolazi do povećane ekspresije natrijevih kanala reguliranih naponom, što može sniziti prag akcijskog potencijala mirovanja te nastaje ektopična aktivnost živca. Slične promjene se događaju i u središnjem živčanom sustavu kod postojanja centralnih lezija. Smatra se kako kalijevi kanali regulirani naponom također doprinose ovim promjenama membranske ekscitabilnosti nociceptivnih živčanih vlakana. Ozljeda živca izaziva povećanu ekspresiju različitih proteinskih receptora, poput *transient receptor potential V1* (TRPV1). TRPV1 se u fiziološkim uvjetima aktivira pri stimulaciji temperaturom od 41°C. Nakon ozljede živca, dolazi do smanjene TRPV1 na ozlijeđenim vlaknima, i do povećane ekspresije ovih receptora na neozlijeđenim C vlaknima. Ova pojačana ekspresija TRPV1 i dodatna osjetljivost na toplinu zbog unutarstanične transdukcije signala, može uzrokovati spontanu živčanu aktivnost potaknutu normalnom tjelesnom temperaturom ukoliko je prag TRPV1 receptora snižen na manje od 38°C. Bolesnici kod kojih je neuropatska bol uzrokovana ovim mehanizmom se prezentiraju hiperalgezijom na toplinu i spontanom žarećom boli. Slična ektopična živčana aktivnost je nađena kod bolesnika s bolnom neuropatijom i alodinijom na hladno, gdje dolazi do abnormalne ekspresije TRPM8, receptora za osjetljivost na hladnoću. Navedeni mehanizmi doprinose ektopičnoj živčanoj aktivnosti, primarnoj alodiniji i hiperalgeziji (mehanički ili toplinski evocirana bol unutar inervacijskog područja ektopičnog izbijanja živca)(46).

Centralna senzitizacija se razvija kao posljedica ektopične aktivnosti u primarnim aferentnim nociceptivnim živčanim vlaknima, s tim da strukturalna ozljeda u središnjem živčanom sustavu ne mora nužno biti dio ovog mehanizma. Otpuštanje ekscitatornih aminokiselina i neuropeptida iz perifernih aferetnih vlakana uzrokuje postsinaptičke promjene u nociceptivnim neuronima drugog reda, poput fosforilacije NMDA i AMPA receptora, ili ekspresije naponskih natrijevih kanala. Ove promjene potiču živčanu hiperekscitabilnost koja omogućuje Aβ i Aδ aferentnim vlaknima aktivaciju nociceptivnih neurona drugog reda. Za bolesnike kod kojih neuropatska bol nastaje ovim mehnizmom to znači da inače bezbolan dodir doživljavaju kao bolan. Ponovno, sličan mehnizam djeluje i na supraspinalnoj razini.

Različiti mehanizmi pridonose ektopičnoj živčanoj aktivnost i centralnoj senzitizaciji. Upala nastala nakon ozljede živca potiče aktivaciju i migraciju makrofaga u dorzalne korjenove i ganglije, što doprinosi bolnoj preosjetljivosti preko otpuštanja različitih proupalnih citokina, poput TNFα. Nakon bilo periferne ili centralne živčane ozljede, aktivirana mikroglija otpušta razne imunomodulacijske molekule koje pridonose komponenti neuropatske boli.

Slično kao i centralna senzitizacija, i periferna senzitizacija može nastati u neoštećenim nociceptorima, bez podležeće živčane ozljede. Nakon lezije perifernog živca dolazi do gubitka inhibitornih GABA interneurona u spinalnim rogovima. Disinhibicija doprinosi razvoju neuropatske boli, obzirom da prevencija stanične smrti interneurona smanjuje mehaničku i toplinsku hiperalgeziju. Ozljede koje utječu na funkciju opidoergičkih i monoaminergičkih puteva također putem dishinibicije uzrokuju nastanak boli. U nekim slučajevima poput postherpetičke neuralgije, kompleksnog regionalnog bolnog sindroma i posttraumatičke neuralgije, nađeno je patološko adrenergičko spajanje simpatičkih postganglijskih vlakana i nociceptivnih aferentnih vlakana. Pretpostavlja se da je zbog toga u ovim stanjima nakon topikalne primjene norepinefrina ili stimuliranja fiziološke simpatičke aktivnosti, došlo do pojačanja intenziteta spontane boli i dinamičke mehaničke alodinije. Kao terapijska mogućnost u ovim stanjima otvara se primjena lijekova koji blokiraju funkciju simpatikusa (46).

Prema dosada provedenim istraživanjima došlo se do zaključka kako postoji individualni uzorak osjetnih simptoma za svakog bolesnika, koji se može povezati s podležećim mehanizmom nastanka neuropatske boli (tablica 7).

Tablica 7. Kliničke osobitosti bitne za specifičnu dijagnozu neuropatske boli(modificirano prema: Baron, Binder i Wasner (2010), str.807-19)

	MOGUĆA DIJAGNOZA
HIPERALGEZIJA NA HLADNO	Traumatska ozljeda živca, kompleksni regionalni bolni sindrom, neuropatija uzrokovana oksaliplatinom, centralna neuropatska bol nakon infarkta mozga
DUBOKA SOMATSKA HIPERALGEZIJA	Kompleksni regionalni bolni sindrom
SIMPATIČKI POSREDOVANA BOL	Kompleksni regionalni bolni sindrom, akutni herpes zoster
IZOLIRANA NTV	Dijabetička polineuropatija, amiloidna polineuropatija, Fabryeva bolest, hereditarna polineuropatija, idiopatska NTV
BOLNA NEUROPATIJA U OBITELJI	Amiloidna polineuropatija, Fabryeva bolest, hereditarna senzorna autonomna polineuropatija tip1, tip 1B, Charcot-Marie-Tooth tip 5,tip 2B

1.4.3. TERAPIJA

U liječenju neuropatske boli potreban je interdisciplinaran pristup koji uključuje farmakološki i nefarmakološki tretman poput kognitivne, psihološke i okupacijske terapije. Poteškoće kod odabira adekvatne terapije su brojne. Mehanizmi koji uzrokuju neuropatsku bol su heterogeni i često koegzistiraju zajedno s psihološkim i emocionalnim aspektima kronične boli. Kod započinjanja terapije, iznimno je bitno educirati bolesnika o neuropatskoj boli, terapijskom planu i mogućim nuspojavama lijekova, kako bi se postigla što veća suradljivost. Generalno se smanjenje boli za 30% smatra klinički značajnim rezultatom .Koegzistirajuća depresija ili anskioznost također trebaju biti zabilježeni i ciljano liječeni. Prevencija neuropatske boli nije moguća, izuzev cijepljenja protiv varicella zoster virusa u smislu prevencije kasnije postherpetične neuralgije. U sklopu farmakološke terapije neuropatske boli danas se koriste antidepresivi koji inhibiraju povrat norepinefrina i serotonina, α-2δ ligandi kalcijevih kanala, opioidni analgetici i topički lidokain. Preporuka je da se koriste dugodjelujući preparati (46). Prikaz lijekova za prvu liniju terapije neuropatske boli nalazi se u tablici 8.

Tablica 8. Preporuke za prvu liniju terapije bolesnika s neuropatskom boli(modificirano prema: Baron, Binder i Wasner (2010), str.807-19)

VRSTA LIJEKA	MEHANIZAM DJELOVANJA	GLAVNE NUSPOJAVE	UČINAK
TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI -nortriptilin - desipramin	Inhibicija povrata serotonina i/ili norepinefrina, blok natrijevih kanala, antikolinergici	Sedacija, antikolinergičke nuspojave	Dijabetička neuropatija, PHN, SCI/CPSP, kron.radikulopatija
SSNRI -duloksetin -venlafaksin	Inhibicija povrata serotonina i norepinefrina	Mučnina	Dijabetička neuropatija
α-2δ LIGANDI KALCIJEVIH KANALA - gabapentin - pregabalin	Snižavanje razine glutamata, norepinefrina i supstancije P	Sedacija, vrtoglavica, periferni edemi	Dijabetička neuropatija

LIDOKAIN -5% lidokainski flaster	Blokada natrijevih kanala	Lokalni eritem, osip	PHN
OPIOIDNI AGONISTI - morfin, oksikodon, metadon, levorfanol - tramadol	Agonisti μ-receptora Agonist μ-receptora, inhibitor ponovnog unosa norepinefrina i serotonina	Mučnina, povraćanje, konstipacija, vrtoglavica	Dijabetička neuropatija, PHN,fantomska bol, kronična radikulopatija Dijabetička neuropatija, fantomska bol, maligna neuropatija, SCI

*PHN=postherpetična neuralgija, SCI=*eng.central pain after spinal cord injury*, CPSP=*eng.central post stroke pain,* SSNRI= selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina

U praksi je često potrebno primijeniti kombiniranu terapiju za postizanje adekvatne analgezije. Učinkovitima su se pokazale kombinacije gabapentina i dugodjelujućeg morfina, nortriptilina i gabapentina, te pregabalina i lidokainskog flastera za bolesnike s postherpetičkom neuralgijom i bolnom dijabetičkom neuropatijom, zatim pregabalin i dugodjelujući morfin za bolesnike s različitim neuropatskim bolnim sindromima. Za bolesnike refrakterne na terapiju postoji izbor između nekoliko postupaka: transkutane električne stimulacije, stimulacije kralježnične moždine, stimulacije motornog korteksa, epiduralne blokade, blokade simpatičkih živaca te intratekalne primjene opioida, zikonotida i lokalnih anestetika (46).

1.5. PATOFIZIOLOŠKA PODLOGA GRČEVA

Grč je iznenadna, neugodna i nevoljna kontrakcija ili stezanje mišića, koja traje nekoliko sekundi do minuta,a često ga je moguće i palpirati u zahvaćenom mišiću poput tvrdog čvora. Tipično popušta na istezanje zahvaćenog mišića ili aktivaciju antagonističkih mišića. U elektromiografiji (EMG) mišićni grč je obilježen opetovanim izbijanjem motornih akcijskih potencijala visokih frekvencija (do 150/sekundi). Broj aktiviranih motornih jedinica i frekvencija izbijanja njihovih akcijskih potencijalapostupno rastetijekom nastanka grča, a zatim se postupno smiruje uz nepravilan uzorak izbijanja. Ovakva bolna mišićna kontrakcija udružena s tipičnom električnom aktivnosti se smatra pravim mišićnim grčem.

Prema podatcima iz literature smatra se da grčevi nastaju zbog spontanog izbijanja akcijskog potencijala u motornim živcima, a ne kako je ranije smatrano zbog patološke aktivnosti u samom mišiću. Dokazi koji govore u prilog tome su nalaz EMG-a koji pokazuje nevoljno opetovano izbijanje akcijskih potencijala motornih jedinica, zatim nalaz fascikulacija u EMG-u na početku i na kraju grča (a fascikulacije nastaju u perifernim živcima), te podatak da je oštećenje ili gubitak donjih motoneurona,za razliku od mišićnih bolesti, udruženo s nastankom grčeva. Ono o čemu se još raspravlja jest utječe li središnji živčani sustavna izbijanje akcijskog potencijala, ili akcijski potencijali nastaju spontano, na razini perifernog živčanog sustava. Većina autora podupire teoriju da oni nastaju u perfernom živčanom sustavu, budući da se centralnim mehanizmima ne mogu potaknuti motorni neuroni na stvaranje akcijskih potencijala frekvencijom većom od 50 Hz, a frekvencije izbijanja akcijskih potencijala kod mišićnih grčeva su tipično oko 150 Hz. Zatim, pokazano je da se grčevi mogu provocirati opetovanom stimulacijom perifernog živca, te da je istezanje mišića, koje dovodi do prestanka grčenja mišića, prvenstveno mehanizam koji djeluje preko perifernog živčanog sustava (48). Pretpostavlja se da grčevi nastaju ili zbog abnormalnog nastanka akcijskog potencijala u stanicama prednjih rogova kralježničke moždine, ili zbog transaksonalnog prijenosa u ozlijeđenom perifernom živcu, ili pak zbog aberantne ekscitacije motornih završetaka živca (49).

1.5.1. ETIOLOGIJA

Mišićni grčevi se dijele na benigne, koji postoje kod zdravih pojedinaca, te na grčeve koji su pridruženi različitim patološkim stanjima poput bolesti donjih motoneurona, neuropatije, metaboličkih bolesti te hiperekscitabilnosti perifernog živčanog sustava (49). Među grčeve idiopatske etiologije spadaju oni koji se pojavljuju kao noćni mišićni grčevi u starijih osoba, te grčevi izazvani tjelesnom aktivnošću. Noćni mišićni grčevi su najčešći u starijoj životnoj dobi, premda se mogu pojaviti i u mlađih osoba. Tipično zahvaćaju mišiće potkoljenice ili stopala, te bude osobu iz sna. Većinom su benigni, a kao mogući uzrok navodi se blagi gubitak (oko 25%) motornih neurona koji inerviraju te mišiće, zatim veći stupanj atrofije tih mišića u odnosu na mišiće na gornjim udovima. Grčevi izazvani tjelesnom aktivnošću se tipično pojavljuju nakon završetka aktivnosti u stanju odmora. Pretpostavlja se da su sekundarno izazvani dehidratacijom, elektrolitnom neravnotežom ili akumulacijom metabolita u mišićima. Što se tiče mišićnih grčeva u sklopu bolesti donjih motoneurona, najčešće su prijavljeni kod amiotrofične lateralne skleroze (ALS). U oboljelih od ALS-a grčevi se najčešće javljaju zajedno sa fascikulacijama, što ovu bolest diferencira od ostalih stanja udruženih s pojavom grčeva, pošto se kod većine bolesnika nalaze ili grčevi ili fascikulacije. Oba simptoma prisutna su još i u sklopu sindroma grčevi-fascikulacija, opisanom 1991. od strane Tahmousha i sur., te je potrebno i ovaj sindrom imati u vidu kod diferencijalne

dijagnoze ALS-a. Kod metaboličkih poremećaja udruženih s pojavom mišićnih grčeva u podlozi se najčešće nalazi promjena intravaskularnog volumena tekućine i promjena u ravnoteži elektrolita. Zatim, bilo kakav nagli uzrok manjka vaskularnog volumena tekućine poput povraćanja, proljeva, pojačanog znojenja ili terapije diureticima može uzrokovati nastanak mišićnih grčeva. Od lijekova koji su potencijalni uzročnici grčeva navode se statini, beta adrenergički agonisti i klofibrati (48). U tablici 9 su navedeni najčešći etiološki uzročnici mišićnih grčeva.

Tablica 9. Etiologija mišićnih grčeva(modificirano prema: Miller i Layzer (2005), str. 431-442)

IDIOPATSKI	**METABOLIČKI POREMEĆAJI**
Noćni grčevi u starijih	Trudnoća
Grčevi izazvani tjelesnom aktivnošću	Uremija
BOLESTI DONJEG MOTONEURONA	Ciroza
Amiotrofična lateralna skleroza	Hipotiroidizam
Grčevi nakon poliomijelitisa	Hipoadrenalizam
Radikulopatija	**AKUTNI EKSTRACELULARNI MANJAK VOLUMENA**
Neuropatija	Znojenje, grčevi izazvani vrućinom
NASLJEDNI POREMEĆAJI	Hemodijaliza
ANTITIJELA NA KALCIJEVE KANALE	Proljev i povraćanje
LIJEKOVI	Diuretici

1.5.2. DIJAGNOSTIKA

Najprije je potrebno anamnestički utvrditi radi li se zaista o mišićnim grčevima, ili nekom drugom simptomu kojeg bolesnik pogrešno opisuje, jer mišićnu bol mogu uzrokovati različiti čimbenici i stanja. Primjerice, mišićni spazam predstavlja abnormalnu kontrakciju mišića, ali ne mora nužno biti i bolan, a javlja se kao zaštitni spazam paravetebralne muskulature prilikom ozljede kralježnice. Mialgija je bol u mišićima bez kontrakcije mišića, a može biti generalizirana ili lokalizirana. Kontrakture mišića slične su pravim mišićnim grčevima u vidu nevoljne,bolne kontrakcije mišića, a mogu biti i izazvane tjelesnom aktivnosti u sklopu McArdleove i Brodyjeve bolesti. Glavnu razliku između kontrakura i pravog mišićnog grča pokazuje nalaz EMG-a, koji kod kontraktura ne pokazuje izbijanje akcijskih potencijala i nalazimo električnu tišinu. Diferencijalno dijagnostički je potrebno razmišljati i o mogućnosti

tetanije ili tetanusa, jer daju kliničku sliku mišićnih grčeva te se konačna dijagnoza postavlja temeljem detaljnog kliničkog pregleda, anamnestičkih, laboratorijskih i elektrodijagnostičkih podataka. Prilikom pregleda bolesnika potrebno je pažljivo ispitati trofiku i snagu mišića, reflekse, evenutalno postojanje fasikulacija, kvalitetu osjeta, zatim provesti elektrodijagnostičko testiranje i laboratorijske pretrage koje obuhvaćaju određivanje razine serumskog kreatinina, natrija, bikarbonata, kalcija, magnezija, kreatin kinaze te ispitati funkciju štitnjače (48).

1.5.3. TERAPIJA

Terapija mišićnih grčeva može biti nefarmakološka i farmakološka. Kao prva linija nefarmakološke terapije preporučuje se istezanje zahvaćenog mišića i vježbe koje aktiviraju antagonističke mišiće tri puta na dan. U većine pacijenata dolazi do značajnog poboljšanja. Isto tako se preporučuje istezanje mišića kao preventivna metoda, posebice prije tjelesne aktivnosti. Dodavanje natrija (50 mmol/L)u sportska pića je pokazalo povoljan učinak, no problem je što većina sportskih napitaka na tržištu sadrži puno nižu koncentraciju natrija (10-25 mmol/L) od one koja je zapravo potreba. Kao farmakološka terapija koristi se niz lijekova, jedan od najstarijih i najkontroverznijih je kinin sulfat. Kinin sulfat produžuje refratkerni period i smanjuje ekscitabilnost motoričke ploče. Prema različitim istraživanjima pokazala se njegova učinkovitost kod terapije noćnih mišićnih grčeva i pokazao se boljim u odnosu na placebo. No, zbog brojnih nuspojava Američka organizacija za kontrolu hrane i lijekova (American Food and Drug Administration - FDA) je 1994.g. zabranila bezreceptnu prodaju kinin sulfata, a godinu dana kasnije izbacila ga je iz smjernica preporučene terapije za mišićne grčeve. Toksičost kinin sulfata se javlja pri razinama od 5 do 10 mg/L u krvi i uključuje privremene vidne i slušne smetnje, vrtoglavicu, vrućicu, mučninu, povraćanje i proljev, a pri razinama većim od 10mg/L moguća je trajna sljepoća. Nuspojava nevezana uz razinu kinin sulfata u organizmu je trombocitopenija. Za bolesnike refraktorne na terapiju kinin sulfatom prema jednom istraživanju je blokator kalcijevih kanala verapamil pokazao dobru učinkovitost, a također ga kao terapijski izbor preporučuje nekoliko drugih istraživanja.Blokatori natrijevih kanala poput karbamazepina i fenitoina bi teoretski trebali biti učinkoviti. Provedena su manjaistraživanja koja govore u prilog tome, no postoji potreba za provođenjem većih randomiziranih kliničkih istraživanjakoja bi potvrdila kliničku učinkovitost ovih lijekova. Nadomjesna terapija magnezijem pokazala se učinkovitom prilikom terapije mišićnih grčeva u trudnoći, ali učinak je bio slabiji kod terapije noćnih mišićnih grčeva. Za nasljedne poremećaje koji uzrokuju mišićne grčeve injekcije botulinum toksina su se pokazala učinkovitima. Što se tičegrčeva kod bolesnika na hemodijalizi i grčeva kod sportaša, kreatin monohidrat i L-karnitin su pokazali dobar terapijski odgovor. Kod bolesti motoneurona nekoliko istraživanja preporučuje baklofen. Vitamin E se preporučuje kao

terapija za mišićne grčeve kod bolesnika s cirozom ili bubrežnom bolesti, s obzirom da oni najčešće imaju i deficit ovog vitamina. S druge strane, vitamin E nije se pokazao učinkovitim u terapiji grčeva druge etiologije. Kao najbolji izbor terapije, prvenstveno se preporučuje nefarmakološko liječenje, s istezanjem zahvaćenih mišića tri puta dnevno, prije spavanja i prije tjelesne aktivnosti, te pravilan izbor prehrane i nadoknada tekućine. Druga linija terapije su blokatori natrijevih kanala (karbamazepin i fenitoin), nadomjestak magnezija kod trudnica, a kinin sulfat se preporučuje samo u težim slučajevima mišićnih grčeva (48).

1.5.4. MIŠIĆNI GRČEVI KOD KRONIČNE REAKCIJE PRESATKA PROTIV PRIMATELJA

Mišićni grčevi predstavljaju čestu komplikaciju kroničnog oblika reakcije presatka protiv primatelja (*eng. graft-versus-host disease*, GVHD). Za sada još nije poznato predstavljaju li oni neovisan, imunosno posredovan simptom GVHD-a, ili su uzrokovani polineuropatijom, miopatijom, toksičnim učinkom zbog dugotrajne uporabe imunosupresiva ili nekim drugim sekundarnim uzrokom. U istraživanju Krausa i suradnika, 67% bolesnika je razvilo mišićne grčeve u sklobu GVHD-a nakon alogene transplantacije matičnih stanica. Intenzitet boli je bio visok, s medijanom boli 7-8 zabilježenim na vizualnoj analognoj skali. Grčevi su se tipično javljali tijekom odmora, po noći ili nakon tjelesne aktivnosti. Mišići lista su bili zahvaćeni kod većine pacijenata, a zabilježeno je i zahvaćanje mišića stražnje lože natkoljenice (hamstringsa), mišića ruku, nadlaktice i toraksa. Utjecaj na kvalitetu života je bio velik, bolesnici su imali smetnje spavanja, teškoće prilikom hodanja te čak i disanja prilikom napada bolnih grčeva. Pokazalo se da postoji korelacija između mišićnih grčeva kod bolesnika s GVHD-om i demijelinizirajuće polineuropatije i miopatije. Pretpostavlja se da su mišićni grčevi i početna demijelinizacija zapravo rani znakovi neuropatije, te da prethode teškom aksonalnom oštećenju kod GVHD-a, a razvojem aksonalne neuropatije pojavnost grčeva se smanjuje. Točni patofiziološki mehanizam nije poznat, no istraživanja govore u prilog staničnom ili humoralnom imunom odgovoru na periferni mijelin u kontekstu kroničnog GVHD-a. Mišićni grčevi su bili manje česti kod bolesnika s aksonalnom neuropatijom i kod bolesnika koji su primali takrolimus. Kao inicijalna terapija korišten je magnezij (s dobrim terapijskim odgovorom u 10/16 bolesnika), zatim kinin (dobar terapijski odgovor u 3/7 bolesnika) te gabapentin, pregabalin i karbamazepin sa slabim terapijskom odgovorom. Svi bolesnici su također primali i imunosupresivne lijekove kao terapiju GHVD-a, pa se ne može isključiti i njihov utjecaj na nastanak grčeva. Fizička aktivnost i istezanje mišića je većinom bilo dovoljno da zaustavi grčeve kod većine bolesnika. Nije postojala razlika u težini GVHD-a ili imunosupresivnoj terapiji između pacijenata koji su dobro odgovorili na terapiju, i onih koji nisu (49).

1.6. TRANSPLANTACIJA ALOGENIČNIH KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Transplantacija alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (*eng.hematopoetic stem-cell transplantation*, HSCT) označava intravensku infuziju autologni ili alogenih matičnih stanica, koja obnavlja hematopoetsku funkciju u bolesnika čija je koštana srž ili imunosni sustav oštećen ili nedostatan (50). Autologna transplantacija je metoda vraćanja bolesnikovih vlastitih matičnih stanica kao mijeloablativnog kondicioniranja. Matične stanice se uzimaju od bolesnika koji je i primatelj.

Kod transplantacije alogeničnih krvotvornih matičnih stanica bolesnik prima matične stanice od davatelja koji može (srodan davatelj) ili ne mora biti u krvnom srodstvu s bolesnikom (nesrodan davatelj). Podudarnost odnosno prikladnost potencijalnog davatelja za određenog bolesnika ispituje se HLA tipizacijom. Temeljem stupnja podudarnosti može se predvidjeti tijek i rizik daljnjeg liječenja, vjerojatnost rizika nastanka kroničnog oblika reakcije presatka protiv primatelja (kronični oblik GVHD-a, eng. *graft versus host disease*) ali i reakcije presatka protiv eventualne ostatne maligne hematološke bolesti (*eng. graft versus leucemia effect*). Način sakupljanja matičnih stanica može biti leukaferezom, vađenjem koštane srži ili iz pupkovine i placente (51). Posljednjih je godina oko 15-20% liječenja alogenom transplantacijom provedeno matičnim hematopoetskim stanicama od nesrodnog podudarnog davatelja. Nesrodni HLA-podudarni davatelji nalaze se pretraživanjem međusobno umreženih banaka podataka iz cijelog svijeta, čiji je i Hrvatska aktivni član. Priprema za liječenje (kondicioniranje) sastoji se od intenzivne kemoterapije s ili bez zračenja cijelog tijela ovisno o protokolu, dobi i komorbiditetima bolesnika. Cilj pripreme je suprimirati imunosni sustav primatelja prije transplantacije, da ne dođe do odbacivanja presađenih stanica, te istovremeno kod bolesnika eradicirati zloćudni tumorski klon.

Transplantacija alogeničnih krvotvornih matičnih stanica ima prednost pred autolognom kod bolesnika s nekim specifičnim hematološkim bolestima poput: aplastične anemije, teškog kombiniranog deficita imunosnog sustava (*eng. severe combined immunodeficiency disease*, SCID), talasemijom, akutnim leukemijama, kroničnom mijeloičnom leukemijom i mijelodisplazijama. HSCT se kao druga linija terapije primjenjuje u liječenju limfoma (NHL, Hodgkinove bolesti), multiplog mijeloma te autoimunih bolesti (52). Indikacije za autolognu i alogenu transplantaciju su prikazane u tablici 10.

Tablica 10. Indikacije za autolognu/alogenu transplantaciju (modificirano prema-Copelan EA (2006) Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 354:1813-26. (53)

Autologna transplantacija	**Alogena transplantacija**
Multipli mijelom	Akutna mijeloidna leukemija
Non-Hodgkinov limfom	Akutna limfoblastična leukemija
Hodgkinova bolest	Kronična mijeloična leukemija
Akutna mijeloidna leukemija	Kronična limfatična leukemija
Neuroblastom	Mijeloproliferativni poremećaji
Autoimuni poremećaji	Mijelodisplastični sindrom
	Multipli mijelom
	Non-Hodgkinov limfom
	Hodgkinova bolest
	Aplastična anemija
	Fankonijeva anemija
	Talasemija major

Komplikacije HSCT su brojne, posebice se ističu GVHD i infekcije (52). Općenito se komplikacije mogu podijeliti na rane i kasne. Rane komplikacije su mukozitis, hemoragični cistitis, prolongirana pancitopenija, infekcije, GVHD, neuspjela trasplantacija, plućne komplikacije, jetrena venookluzivna bolest, trombotička mikroangiopatija (54-56). Kasne komplikacije uključuju kronični GVHD, očne, endokrinološke, plućne, muskuloskeletne, neurološke, imunološke bolesti, infekcije, kongestivno zatajenje srca i malignitet.

1.6.1. Komplikacije HSCT: reakcija presatka protiv primatelja (GVHD)

GVHD se javlja kada imunokompetentne T stanice i NK stanice u transplantatu prepoznaju antigene domaćina kao strane i posreduju u pokretanju imunosne reakcije. GVHD se često javlja u alogenim presatcima, a rijetko u autolognim i singeničnim presatcima.Singeničan označuje da su dva tkiva ili organizma genetski istovjetni npr. jednojajčani blizanci ili čisti sojevi životinja (57,58).

Mehanizam nastanka GVHD-a se dijeli u nekoliko faza. U prvoj fazi nastaje oštećenje tkiva bolesnika, zbog intenzivne kemoterapije i zračenja cijelog tijela u sklopu pripreme za transplantaciju. To dovodi do izlučivanja upalnih citokina (npr. TNF-α, IL-1) koji djeluju na antigen predočne stanice (APC), nakon čega one počinju jače izražavati adhezijske molekule (ICAM-1, VCAM-1) i antigene II.razreda HLA. Tako 'promijenjene' APC omogućuju

prepoznavanje bolesnikovih antigena HLA sustava i slabih H-antigena od zrelih T limfocita davatelja.U drugoj fazi dolazi do proliferacije limfocita T koji posreduju GVHD. Aktivacija dovodi do stimulacije T-pomoćnih limfocita (T_{H1}) koji izlučuju citokine IL-2 i IFN-γ. Oba citokina imaju središnju ulogu u klonalnoj ekspanziji limfocita T, i poticanju odgovora citotoksičnih limfocita T i NK stanica, uz istodobnu supresiju aktivacije mononuklearnih fagocita. U trećoj fazi endotoksin (lipopolisaharid-LPS) stimulira suprimirane mononuklearne fagocite na izlučivanje IL-1 i TNF-α. LPS se oslobađa i prilikom pripreme za transplantaciju ozljedom tankog crijeva, pri čemu potiče limfocitno crijevno tkivo i Kupfferove stanice u jetri. Ulaskom LPS-a u kožu stimuliraju se keratinociti, kožni fibroblasti i makrofagi na izlučivanje citokina, čime se znatno povećava lokalna ozljeda tkiva. Posljedica tih promjena je stvaranje upalnih posrednika poput dušikova oksida koji zajedno s citotoksičnim limfocitima T i NK stanicama uzrokuje tipične promjene tkiva poznate kao GVHD (52).

Postoje dva klinička oblika GVHD-a: akutni i kronični GVHD. Trenutni konsenzus objavljen od strane NIH-a (*eng. National Institutes of Health*) predlaže da se akutni i kronični GVHD razlikuju prema kliničkim manifestacijama, a ne prema vremenu koje je proteklo nakon transplantacije. NIH konsenzus razlikuje dvije glavne skupine oboljelih od GVHD-a i svaku od njih dijeli na još dvije podskupine. Skupina akutnog GVHD-a uključuje klasični akutni GVHD (prezentira se makulopapularnim eritematoznim osipom, gastrointestinalnim simptomima ili kolestatičnim hepatitisom) koji se javlja unutar 100 dana od transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (*eng. hematopoietic cell transplantation*, HCT) ili infuzije donorovih limfocita. Akutni GVHD također se može podijeliti na perzistentni, rekurentni ili kasni akutni GVHD, koji se javlja više od 100 dana od transplantacije ili infuzije donorovih limfocita; zbog sažetosti, ova podskupina je označena kao 'kasni akutni' GVHD. Kronični GVHD uključuje *klasični* oblik (kliničke manifestacije karakteristične samo za kronični GVHD) i *preklapajući* (*eng.overlap*) oblik (istovremeno prisutne osobine akutnog i kroničnog GVHD-a) (Tablica 11.) (59). Prema načinu kliničke prezentacije kronični GVHD se dijeli na *progresivni* oblik (nastavlja se na akutni GVHD) i ima lošiju prognozu, *„miran“ (*eng. *quiescent)* koji se razvija nakon perioda oporavka od akutnog GVHD-a i *de novo* oblik koji nastaje bez prijašnje pojave akutnog GVHD-a i ima najbolju prognozu (60).

Tablica 11. Definicija akutnog (aGVHD) i kroničnog (cGVHD) GVHD-a(modificirano prema:Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. (2005) National Institutes of Health consensusdevelopment project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host Disease: I.Diagosis and Staging Working group report. Biol Blood Marrow Transplant, str. 945-956.)

Kategorija	Vrijeme manifestacija	Značajke a GVHD-a	Značajke k GVHD-a
aGVHD			
Klasični	≤ 100 dana	Da	Ne
Perzistentni, Rekurentni	> 100 dana	Da	Ne
cGVHD			
Klasični	Nema vremenskog ograničenja	Ne	Da
Preklapajući sindrom	Nema vremenskog ograničenja	Da	Da

Težina GVHD-a je obrnuto proporcionalna riziku relapsa, jer su GVHD i učinak transplantata protiv leukemije u međusobnom proporcionalnom odnosu. Zato strategije kojima se smanjuje učestalost GVHD-a mogu povećati broj relapsa. Upravo zbog toga se razvijaju nove strategije kojima bi se smanjila incidencija i ozbiljnost GVHD-a bez povećavanja rizika relapsa. Za smanjenje rizika GVHD-a je potrebno naći optimalanog davatelja i tip presatka zajedno s posttransplantacijskom imunosupresijom. Najveći rizik za nastanak GVHD-a imaju bolesnici nakon HSCT iz periferne krvi davatelja zatim koštane srži, pa iz pupkovine. Također, HLA nepodudarnost povećava rizik nastanka GVHD-a.Kako bi se spriječio nastanak GVHD-a kod bolesnika se nakon alogene HSCT primjenjuje imunosupresiva terapija. Imunosupresija koja se danas koristi obuhvaća nefarmakogenetske metode (zračenje cijelog tijela) i farmakogenetske metode (steroidi; ciklofosfamid; inhibitori de novo pirimidin sintetaze; inhibitori de novo purin sintetaze; inhibitori kinaze i fosfataze; limfocidni agens ATG- antitimocitni globulin) (57,58).

Akutni GVHD je jedna od komplikacija alogene HSCT. Javlja se unutar prvih 100 dana nakon postupka. Akutni GVHD zahvaća kožu, crijeva i jetru. Započinje kao eritematozni, makularni kožni osip koji napredovanjem dovodi do stvaranja mjehura na koži nalik opeklinama, abdominalne boli, dijareje i hiperbilirubinemije. Podijeljen je u stadije prema Glucksbergovim kriterijima (Tablica 12.) (57,58).

Tablica 12.Cjelokupni sustav klasificiranja (Glucksberg)(modificirano prema:Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al.(1974) Clinical manifestations of graft versus host diseasein human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. Transplantation, str. 295-304)

Stupanj aGVHD-a	Stupanj zahvaćenosti organa
I	Koža: + do ++
II	Koža: + do +++ Crijevo i /ili jetra: + Blago smanjenje kliničkog izvođenja pokreta
III	Koža: ++ do +++ Crijevo i /ili jetra: ++ do +++ Značajno smanjenje kliničkog izvođenja pokreta
IV	Koža: ++ do ++++ Crijevo i /ili jetra: ++ do ++++ Ekstremno smanjenje kliničkog izvođenja pokreta

Rizični faktori za akutni GVHD uključuju HLA nepodudarnost presatka, presadak od nesrodnog podudarnog davatelja (*eng. matched unrelated donor*, MUD), presadak od mladog ženskog donora i stariju dob bolesnika. Glavni mehanizam koji dovodi do nastanka akutnog GVHD-a je citokinska oluja. Profilaksa akutnog GVHD-a je znatno uspješnija od terapije, a može se postići deplecijom (ubijanjem) T stanica presatka ili imunosupresivima protiv davateljevih citotoksičnih limfocita. Deplecija T stanica rezultira značajnim padom incidencije GVHD-a ali je praćena i povećanim rizikom neuspjeha transplantacije i povećanim brojem relapsa. Prevencija akutnog GVHD-a uključuje terapiju ciklosporinom ili takrolimusom uz korištenje metotreksata nekoliko dana. Ciklosporin i takrolimus su povezani s oštećenjem bubrega, a metotreksat s mukozitisom. Sirolimus i mikofenolat mofetil imaju nižu toksičnost pa se oni mogu razmatrati kao alternativa u terapiji. Dekontaminacija crijeva metronidazolom i intravenska primjena imunoglobulina pridonose smanjenju incidencije GVHD-a. Kao prva linija terapije akutnog GVHD-a upotrebljavaju se steroidi pa antitimocitni globulini. U terapiji se koriste i monoklonalna protutijela, TNF ili IL-2 te ekstrakorporalna fotofereza. Smrtnost je veća kod onih osoba koje ne reagiraju na terapiju, povećan je rizik infekcija i nastanka kroničnog GVHD-a što uzrokuje i veću smrtnost ovih bolesnika (61,62).

1.7. KRONIČNA REAKCIJA PRESATKA PROTIV PRIMATELJA (cGVHD)

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica je metoda izlječenja zamnoge bolesnike s malignim i nemalignim bolestima. Kronična reakcija presatka protivprimatelja (eng. *Chronic graft versus host disease - cGVHD*) vodeći je uzrok smrtnosti kojanije povezana s relapsom u preživjelih nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnihstanica, ali je ujedno povezana s nižom stopom relapsa maligne bolesti (63-65).Incidencija bolesti se vjerojatno povećava zbog starije dobi transplantiranih bolesnika, svemanjeg peritransplantacijskog mortaliteta, upotrebe perifernih krvotvornih matičnih stanica isve većeg broja transplantacija od nesrodnog darivatelja. Incidencija varira od 6%-80%.Početak bolesti je varijabilan i javlja se između 3 i 24 mjeseca nakon alogeničnetransplantacije krvotvornih matičnih stanica (60,66). Većina slučajeva dijagnosticira se uprvoj godini nakon transplantacije, ali 5-10% slučajeva se dijagnosticira i nakon godine dana.Bolest zahvaća brojne organe, često zahtjeva multidisciplinarni pristup i prolongiranuimunosupresivnu terapiju (67). Važno je što ranije prepoznati simptome bolesti i postavitidijagnozu zato što je cilj zbrinjavanja kontrola simptoma i sprečavanje ireverzibilnih oštećenjai invalidnosti.

1.7.1. PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija cGVHD-a i dalje ostaje nejasna. Nedostatak životinjskih modela je usporio istraživanja u području bazične patofiziologije bolesti. Bolest je karakteriziranakombinacijom alogenične i autoimune disregulacije sa značajnom imunodeficijencijom.Poremećena funkcija T (Treg, Th1 i Th2) i B limfocita vodi do produkcije citokina i autoprotutijela (68-70). Aloreaktivnost darivateljevih T stanica se smatra glavnom komponentom za početak bolesti. Poremećen imunološki odgovor za vrijeme imunološkog oporavkanastaje zbog prekida centralnih (timus) i perifernih mehanizama tolerancije. Oštećenjetimusa za vrijeme trajanja akutnog GVHD-a može uzrokovati „bijeg" autoreaktivnih limfocita.Bolesnici koji boluju od cGVHD-a imaju povećanu ekspresiju upalnih citokina kao sto suTNF-α, IL-6, TGF-β, IL-10 i IFN-γ, te smanjenu proizvodnju protuupalnih citokina kao sto jeIL-10.Tipične kliničke manifestacije odražavaju aktivnu upalu u zahvaćenom tkivu (eritematozniosip, crvenilo usne šupljine i lihenoidne promjene), ali uključuju i sklerotične kožnepromjene, kontrakture zglobova te fascitis dubokih potkožnih tkiva. Bolest se čestoprezentira kliničkim manifestacijama koje nalikuju na promjene u autoimunih bolesti kao stosu sistemska skleroza ili Sjogrenov sindom. Iako nedijagnostičke, hematološkeabnormalnosti često su prisutne u bolesnika koji boluju od cGVHD-a i uključujutrombocitopeniju, limfopeniju, eozinofiliju, hipogamaglobulinemiju, autoimunu hemolitičkuanemiju i ITP.

Utvrđeni čimbenici rizika: prijašnji akutni GVHD, HLA nepodudarnost između primatelja i darivatelja, dob primatelja i darivatelja i transplantacija perifernih krvotvornih matičnih stanica. Drugi prijavljeni čimbenici rizika uključuju muške primatelje koji transplantat primaju od ženskih darivatelja (posebno višerotkinja), kronična mijeloična leukemija i broj trombocita manji od 50 x 10^9 do stotog dana nakon transplantacije. Kontroverzni čimbenici rizika uključuju kraće trajanje profilakse ciklosporinom, CMV seropozitivnost i kondicioniranje koje sadrži TBI (*total body irradiation*). Transplantacija umbilikalne krvi povezana je s manjom stopom javljanja cGVHD-a usprkos većoj HLA nepodudarnosti (71).

1.7.2. DIJAGNOSTIKA I STUPNJEVANJE

Dijagnoza cGVHD-a postavlja se na temelju sljedećih kriterija:

- Prisutnost barem jednog dijagnostičkog znaka (dovoljno za dijagnozu): poikiloderma, skleroza, lihen planus i morfea slični elementi na koži ili u usnoj šupljini ili fasciitis: ili prisutnost barem jedne karakteristične manifestacije (depigmentacija, keratokonjunktivitis sicca) koje se često viđaju u bolesnika koji boluju od cGVHD-a, ali same po sebi nisu dovoljne za dijagnozu. U tom slučaju dijagnoza mora biti potvrđena biopsijom, laboratorijskim ili radiološkim testom istog ili drugog organa
- Razlikovanje od akutnog GVHD-a (makulopapulozni eritematozni osip, povišeni jetreni enzimi i proljev)
- Isključenje drugih mogućih dijagnoza (infekcija, sekundarni tumor)

Iako se dijagnoza cGVHD-a temelji na kliničkoj procjeni, histološka potvrda ima vrlo važnu ulogu stoga se biopsija preporuča u svim situacijama kada prisutne kliničke manifestacije nisu dovoljne za dijagnozu.

Povijesno se reakcija davatelja protiv primatelja dijelila na temelju posttransplantacijskog dana 100. GVHD koji se javlja prije 100. dana nakon transplantacije nazivao se akutnim, a GVHD nakon stotog dana nazivao se kroničnim GVHD-om. Iako je pravilo „100. dana“ vrlo praktično za prijavljivanje rezultata u studijama, ono je biološki klinički netočno. Prema novim NIH (*National Institutes of Health*) kriterijima za dijagnozu stupnjevanje bolesti sada postoje dvije kategorije GVHD-a: 1. Akutni GVHD koji uključuje *klasični* akutni GVHD (koji se pojavljuje unutar 100 dana od transplantacije ili DLI) *perzistentni, rekurentni* ili *kasni akutni GVHD* (koji se pojavljuje nakon 100 dana od transplantacije ili DLI), oboje bez prisutnosti znakova kroničnog GVHD-a. 2. Kronični GVHD koji uključuje *klasični* oblik (kliničke manifestacije karakteristične samo za kronični GVHD) i *preklapajući* (*eng.overlap*) oblik (istovremeno prisutne osobine akutnog i kroničnog GVHD-a).

Prema načinu kliničke prezentacije kronični GVHD se dijeli na *progresivni* oblik (nastavlja se na akutni GVHD) i ima lošiju prognozu, *„miran“ (*eng*. quiescent)* koji se razvija nakon perioda oporavka od akutnog GVHD-a i *de novo* oblik koji nastaje bez prijašnje pojaveakutnog GVHD-a i ima najbolju prognozu (60).

Svrha stupnjevanja bolesti je utvrđivanje proširenosti bolesti, težine oštećenja organa i prognoze bolesti s ciljem što boljeg liječenja. Povijesno se koristila Seattle klasifikacija prema kojoj se bolest dijelila na *ograničenu* (lokalizirano zahvaćanje kože i/ili disfunkcija jetre) i *ekstenzivnu* (generalizirana zahvaćenost kože, histologija nalaz jetre koji ukazuje na hepatitis ili zahvaćenost bilo kojeg drugog ciljnog organa). Nova NIH klasifikacija bolesti opisuje težinu bolesti i funkcionalno oštećenje organa i organskih sustava koji su najčešće zahvaćeni.Organi koji se evaluiraju/boduju uključuju kožu, oči, usta, gastrointestinalni trakt, jetru, pluća, muskuloskeletni sustav i genitourinarni sustav kod žena. Svaki se organ boduje od 0-3 (0=bez simptoma, 3=najteži simptomi). Prema globalnom *scoring* sustavu cGVHD se dijeli na: 1) *Blagi* oblik (eng. *mild*)- zahvaća 1 do 2 organa ili mjesta (osim pluća) bez klinički značajnih funkcijskih oštećenja – maksimalna ocjena 1 u svim zahvaćenim organima ili mjestima, 2) *Umjereni* oblik (eng. *moderate* - barem jedan organ ili mjesto s klinički značajnim ali ne s većim oštećenjem (maksimalna ocjena 2 u bilo kojem zahvaćenom organu ili mjestu ili 3 ili više organa ili mjesta s klinički neznačajnim funkcijskim oštećenjem (maksimalno 1 u svim organima ili mjestima) i 3) *Ozbiljni/teški* oblik (eng. *severe*) - uključuje značajna oštećenja uzrokovana cGVHD-om (ocjena 3 u bilo kojem organu ili mjestu). Plućna ocjena 1 smatra se umjerenim, a plućna ocjena 2 ili više smatra se ozbiljnim/teškim oblikom bolesti (60).Kod bolesnika koji su primili transplantat koštane srži prosječno trajanje liječenja cGVHD-a iznosi otprilike 2 godine te otprilike 3,5 godine u onih bolesnika koji u primili transplantat krvotvornih matičnih stanica nakon mobilizacije faktorima rasta (72).

1.7.3. TERAPIJA

U prvoj liniji sistemske terapije upotrebljavaju se kortikosteroidi (prednizon-1 mg/kg/dan) sami ili u kombinaciji s kalcineurin inhibitorima (ciklosporin A ili takrolimus). Dodatak ciklosporina ili takrolimusa steroidima omogućava smanjivanje doze i dugoročnih komplikacija primjene kortikosteroida. Odgovor u prvoj liniji liječenja postiže se u otprilike polovice bolesnika. Ako je odgovor na terapiju zadovoljavajući i dolazi do poboljšanja nakon 1-2 tjedna terapije, prednizon se smanjuje za 25% na tjedan u slijedeća 4 tjedna do ciljne doze od 1 mg/kg/dan svaki drugi dan. Kalcineurin inhibitor nastavlja se po istoj shemi. Evaluacija se provodi svaka 3 mjeseca kada se postigne shema primjene svaki drugi dan. Ako dođe do nestanka znakova i simptoma bolesti, terapija se polako smanjuje do potpunog ukidanja. U slučaju egzacerbacije bolesti doza kortikosteroida se povećava i nastavlja 3

mjeseca prije nego što se počne smanjivati. Bolesnici sa inkompletnim odgovorom ostaju na istoj dozi steroida dodatnih 3 mjeseca do reevaluacije. Liječenje je neuspjelo ako je bolest u progresiji ili bolesnik nije odgovorio na terapiju nakon 3 mjeseca. U tom slučaju započinje se sa „*salvage*“ liječenjem.

Druga linija terapije indicirana je u bolesnika kod kojih nema odgovora ili dolazi do progresije bolesti za vrijeme liječenja kortikosteroidima. Obzirom da nema standardnog načina liječenja, kliničko istraživanje predstavlja najbolji oblik liječenja. Najčešće upotrebljavani agensi uključuju: ciklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), rituksimab, ekstrakorporalnu fotoferezu, sirolimus, imatinib mesilat, pentostatin, metotreksat, talidomid, infliksimab itd (73).

Potporna terapija i postupci imaju vrlo važnu ulogu u kontroli simptoma i liječenju bolesti.Potporna terapija uključuje: profilaksu zaraznih bolesti, lokalnu terapiju (koža, usta), fizikalnu terapiju, liječenje osteoporoze i pothranjenosti, psihološku podršku i dr.Svi bolesnici oboljeli od cGVHD-a imaju povećan rizik od nastanka infekcije čak i nakon ukidanja imunosupresivnog liječenja, stoga je potrebno provoditi antimikrobnu profilaksu.

- Antibakterijska profilaksa: penicilin V 500 mg po dva puta na dan, a u slučaju alergije na penicilin trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) 1 tableta (80/400 mg) dva puta na dan per os ili azitromicin 250 mg dva puta na dan per os
- Antivirusna profilaksa: HSV I VZV - aciklovir 800 mg dva puta na dan per os ili valaciklovir 500 mg dva puta na dan per os; CMV - valganciklovir 900 mg na dan per os
- Antifungalna profilaksa: posakonazol 200 mg tri puta na dan per os ili vorikonazol 200 mg dva puta na dan per os ili flukonazol 400 mg jedanput na dan per os
- Pneumocistis (carinii) jiroveci profilaksa: TMP/SMX 1 tableta (160/800 mg) tri puta tjedno per os ili dapson 100 mg svaki dan per os.
- IVIG 0.5 g/kg mjesečno u bolesnika s rekurentnim infekcijama i serumskim IgG < 400 mg/dl.

Prosječno trajanje bolesti je 2-3 godine, međutim 10-15% bolesnika može imati aktivnu bolest i 5 godina nakon dijagnoze. Dva najpoznatija faktora povezana s lošijim preživljenjem jesu trombocitopenija (<100,000/μL) i progresivan oblik bolesti. Drugi faktori koji pridonose lošijem preživljenju uključuju: nizak Karnofsky status, prijašnji akutni GVHD jetre, povišen bilirubin i generalizirana zahvaćenost kože.

Kronični GVHD je povezan sa značajno smanjenom kvalitetom života i fizikalnog, funkcioniranja (74,75). To posebno vrijedi za bolesnike s teškim oblikom kroničnog GVHD-a (76). Fizikalna terapija je preporučiva u održavanju i obnavljanju fizičkog funkcioniranja (77).Indikacije za fizikalnu terapiju postoje za održavanje pokretljivosti zglobova kod skleroze zglobova i fascija, za održavanje normalnog disanja kod zahvaćenosti pluća, za poboljšanje izdržljivosti i mišićne snage kod steroidne miopatije te za jačanje muskulature kod osteoporoze (78).

Bolesnici sa kroničnim GVHD-om također imaju veću prevalenciju psihološkog komorbiditeta, posebno depresije, što zahtjeva psihoonkološku ili psihijatrijsku pomoć. Ciljana rehabilitacija je izuzetno bitna u obnavljanju fizičkog funkcioniranja te sposobnosti za obavljanje posla, i trebala bi se provoditi u specijaliziranim ustanovama (79).

1.8. NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE KRONIČNE REAKCIJE PRESATKA PROTIV PRIMATELJA

Kronični GVHD je kasna komplikacija koja se javlja nakon alogene transplantacije matičnih stanica, karakterizirana je pleomorfnim kliničkim pojavama, zahvaćajući više tkiva i organa s varirajućom težinom i kliničkim tijekom (80,60).Znanje o biološkom mehanizmu koje vodi do kroničnog GVHD-a je još uvijek ograničeno. Smatra se da bi oštećenje timusa moglo imati glavnu ulogu u etiologiji kroničnog GVHD-a poslije alogene transplantacije matičnih stanica. Eksperimentalna istraživanja smatraju da oštećenje timusa uzrokovano bilo kondicionirajućim režimom akutnog GVHD-a ili involucijom i atrofijom povezano s dobi može poremetiti timičku edukaciju T stanica najviše smanjenjem medularnih epitelnih stanica timusa. Posebno, destrukcija timusa aloreaktivnim T stanicama može biti vodeći uzrok razvoja kroničnog GVHD-a jer se kronični GVHD obično ne javlja poslije autologne transplantacije matičnih stanica (81).

Kronični GVHD često zahvaća razne organe uključujući kožu, oči, usnu šupljinu, pluća, gastrointestinalni sustav i jetru te može oponašati autoimune bolesti kao što je sistemska skleroza ili autoantitijelima posredovana trombocitopenija. Težina kroničnog GVHD-a stupnjevana je prema broju zahvaćenih organa i ozbiljnosti zahvaćenih organa (80).

Neurološke promjene kroničnog GVHD-a su rijetke i mogu zahvatiti i periferni i centralni živčani sustav. Obično se javljaju nekoliko mjeseci do godina nakon alogene transplantacije matičnih stanica, nakon primjene više potencijalno toksičnih lijekova, kada se često jave infekcije i metaboličke komplikacije. Kod perifernog živčanog sustava (PŽS) kronični GVHD se može javiti na različitim anatomskim razinama i uključivati periferni živac, neuromuskularnu spojnicu ili mišićnu i susjednu fasciju. Manje povezane s kroničnim GVHD-

om su promjene središnjeg živčanog sustava (SŽS) kao što su cerebralni vaskulitis, demijelinizacija i bolest nalik encefalitisu. Miozitis i polimiozitis su jedine 'karakteristične' neurološke promjene kroničnog GVHD-a, dok periferne neuropatije i miastenija gravis su manje utvrđene i smatraju se 'drugim' ili 'povezanim karakteristikama' kroničnog GVHD-a (81).

1.8.1. PERIFERNI ŽIVČANI SUSTAV

Miozitis je rijetka ali tipična neuromuskularna komplikacija u bolesnika koji razviju kronični GVHD. Incidencija miozitisa je 2-3% nakon alogene transplantacije matičnih stanica.Miozitis kod kroničnog GVHD-a sličan je idiopatskom polimiozitisu u svom kliničkopatološkom procesu. Tipične kliničke simptome bolesnici razviju između 3 i 69 mjeseci od transplantacije. Ovi simptomi mogu biti prisutni s ili bez drugih simptoma kroničnog GVHD-a. Najčešći simptomi su umjerena do teška simetrična slabost proksimalnih mišića, mišića fleksora vrata i udno-pojasna slabost. Mišićna bol nije uvijek prisutna, ali je značajno obilježje. Disfagija se može javiti zbog zahvaćenosti poprečno-prugaste muskulature gornjeg dijela jednjaka i ždrijela. Zahvaćenost respiratornih mišića je rijetka. Alo-autoimune reakcije mogu zahvatiti srčani mišić rezultirajući miokarditisom posebice nakon infuzije donorskih limfocita ili prekida imunosupresivne terapije. U rjeđim slučajevima, miozitis kod kroničnog GVHD-a može imitirati dermatomiozitis očitujući se sa heliotropnim osipom vjeđa, sa edemima i eritemima zglobova.Kreatin kinaza osjetljiv je serumski enzim za dijagnozu miozitisa. Normalne vrijednosti se mogu naći kod blagog i ranog oblika bolesti ali je kod većine bolesnika razina kreatin kinaze povišena 5 do 50 puta iznad normalnih vrijednosti. Iako i drugi enzimi, poput laktat dehidrogenaze, transaminaze i visoko osjetljive aldolaze imaju povišene vrijednosti kod aktivnog miozitisa, kreatin kinaza je ipak najpouzdanija i najviše korelira sa kliničkim tijekom.Slično idiopatskom obliku elektromiografija (*eng.electromyography*,EMG) kod bolesnika s miozitisom povezanim s kroničnim GVHD-om često pokazuje tipične miopatske obrasce sa fibrilacijskim potencijalima, pozitivnim šiljastim valovima, kratkim trajanjem i malim amplitudama motornih jedinica akcijskih potencijala te punu interakciju obrazaca kod slabosti mišića. Dijagnoza miozitisa se obično potvrđuje uzimanjem uzorka mišića. Tipičan histopatološki nalaz su segmentalne mišićne fibirnske nekroze, regeneracije mišićnih vlakana i upala mononuklearnim stanicama. Limfocitna inflitracija sastoji se od darivateljevih stanica.Odgovor miozitisa kod kroničnog GVHD-a na imunosupresivnu terapiju sličan je onome koji je primjećen kod idiopatskog polimiozitisa. U terapiji miozitisa se primarno koriste kortikosteroidi. Nekim bolesnicima se stanje popravi za nekoliko dana dok kod drugih ono može biti odgođeno na 4 do 6 tjedana. Često je za kontrolu bolesti potrebno i smanjenje doze steroida, kombinacija sa drugim imunosupresivnim lijekovima kao što je mikofenolat

mofetil. Drugi imunomodulirajući lijekovi koji se koriste u kombiniranoj terapiji su ciklosporin, metotreksat i ciklofosfamid. U refraktornim slučajevima može se primjeniti intavenski gamaglobulin. Bolesnici sa dobrim kliničkim odgovorom pokazuju znatan povratak funkcije u prvih 2 do 7 mjeseci terapije.

Steroidnu miopatiju mogu uzrokovati svi sintetički glukokortikoidi ali je incidencija veća kod pacijenata tretiranih s 9 alfa fluoriranim kortikosteroidom kao što su triamkinolon, betametazon i dexametazon koji se obično ne daju kod kroničnog GVHD-a. Doze prednizona od 30mg/kg ili više povećavaju osjetljivost, a primjetna atrofija se rijetko javlja pri dozama od 10mg/kg ili manje. Atrofija se također rjeđe javlja kod izmjenjivih terapijskih režima koji se preferira kod bolesnika s kroničnim GVHD-om. Mišićna slabost i atrofija se javljaju podmuklo i pretežno zahvaća proksimalnu muskulaturu. Ovaj oblik slabosti ne rezlikuje se od onog kod upalne miopatije. Serumska kreatin kinaza i EMG su obično normalni kod kortikosterodine atrofije. Histološki se kod kortikosteroidne miopatije vidi tip 2 atrofije vlakana. Ponekad postoji oboje, atrofija vlakana i upala, tako da je potrebno smanjenje kortikosteroidne doze i upotreba drugog imunosupresiva. Mišićna atrofija kod kroničnog GVHD-a je dodatno izražena zbog inaktivnosti i u kataboličkim situacijama posebno kod bolesnika vezanih uz krevet.

Imuno-posredovane neuropatije su rijetke ali predstavljaju važnu komplikaciju poslije alogene transplantacije matičnih stanica s pojavnošću od 1-2%.Guillain-Barreov sindom (GBS) obično se javlja unutar prva 3 mjeseca od transplantacije ali se može razviti i kasnije. GBS se može javiti kod akutnog i kroničnog GVHD-a ali i u odsutnosti GVHD-a i nije specifičan za kronični GVHD. Obzirom na navedeno GBS se naziva 'povezani' simptom GVHD-a ali nije specifičan za kronični GVHD.Prethodna istraživanja smatraju da se idiopatski GBS sastoji se od bar 4 podtipa akutnih perifernih neuropatija. Kliničkopatološki spktar GBS proteže se od klasične akutne inflamatorne demijelinizirajuće polineruopatije do aksonalnih varijacija s i bez senzorne zahvaćenosti i kliničkih varijacija poput Miller-Fisherova sindroma. GBS karakteriziran je brzo progresivnom simetričnom uzlaznom mišićnom slabošću, utrnulošću, hipo- ili arefleksijom. Od kranijalnih živaca najčešće je zahvaćen n.facialis. Može se razviti respiratorna insuficijencija i slabost respiratorne muskulature koja zahtjeva umjetnu ventilaciju kod 25% sluačjeva. Česta zahvaćenost autonomnog sustava može dovesti do retencije urina, ileusa, hipertenzije, kardijalnih aritmija i posturalne hipotenzije. U gotovo svih pacijanata vrhunac bolesti se dosegne unutar 2 do 4 tjedna.Studije o provodljivosti živaca imaju važnu ulogu u postavljanju dijagnoze i klasifikaciji podtipova GBS-a. Bolest se kasnije potvrđuje analizom cerebrospinalne tekućine nalazom albumino-citološke disocijacije sa normalnim brojem stanica i povišenom koncentracijom proteina. Magnetna rezonanca (MR) bi se trebala napraviti kod mladih pacijenata s akutnom

ili subakutnom paraparezom da se isključi spinalna kompresija. U većini slučajeva akutne imuno-posredovane neuropatije poslije alogene transplantacije matičnih stanica su povezane s ranijim infekcijama. Česti patogeni organizmi povezani s GBS-om su coxsackie virusi, citomegalovirus, Klamidija pneumonije, Mikoplazma pneumonije i Kampilobakter jejuni. Drugi okidači su Epstein-Barrov virus, Hepatitis C virus i varicela. Muški boelsnici s aktivnom citomegalovirusnom infekcijom imaju visok rizik razvoja GBS-a sa čestim zahvaćanjem kranijalnih živaca. Molekularna mimikrija se smatra glavnim razlogom razvoja GBS-a kod prisutne prethodne infekcije. Za terapiju idiopatskog GBS-a kod odraslih preporučuje se izmjena plazme. Nekoliko kontroliranih kliničkih pokusa pokazuje da intravenski gamaglobulin ima sličan učinak kao izmjena plazme i ta metoda se više koristi kod djece. Također su izmjena plazme i intavenski globulin poželjni u terapiji bolesnika s GBS-om poslije alogene transplantacije matičnih stanica. Ukoliko standardna terapija podbaci terapija rituximabom, kimeričkim monoklonalnim protutijelom usmjerenim prema markeru CD20 površine B stanica, ima koristan učinak kod pacijenata s kroničnim GVHD-om. Kod nekih bolesnika se čini da tijek GBS-a i GVHD-a ide paralelno sa poboljšanjem neuropatije samo nakon GVHD kontrole. Kortikosteroidi nemaju koristan učinak kod idiopatskog GBS-a.

Subakutna ili kronična upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (*eng. inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies***,** IDPs) s početnom fazom u trajanju od 4 do 8 tjedana ili više od 8 tjedana opisana je kod bolesnika nakon alogene HSCT. Kao varijanta može se javiti kronična imuno-posredovana aksonalna polineuropatija nakon alogene transplantacije. Klinički tijek IDP-a može biti progresivni ili relapsni. Slabost obično zahvaća i proksimalnu i distalnu muskulaturu. Senzorni simptomi su utrnulost i trnci, ponekad također bolne parestezije. Mnogi bolesnici imaju oštećenu ravnotežu zbog proprioceptivnog deficita. Duboki tetivni refleksi su obično odsutni ili slabi. Autonomna i respiratorna insuficijencija se javlja rjeđe u usporedbi s GBS-om. Iako neuobičajeno, neki bolesnici imaju teškoće mokrenja. Slično GBS-u, izvode se elektrofiziološke studije za potvrdu dijagnoze i analiza cerebrospinalne tekućine koja pokazuje povišenu koncentraciju proteina. Biopsija suralnog živca može pomoći u isključivanju druge etiologije poput amiloidoze, vaskulitisa i toksične neuropatije. U slučaju gdje su klinička obilježja, koncentracija proteina cerebrospinalne tekućine i istraživanja živčane provodljivosti dosljedni IDP-u informacija o biopsiji suralnog živca neće doprinijeti postavljanju dijagnoze. Ranije infekcije se rjeđe pojavljuju kod kroničnog IDP-a nego kod GBS-a. Nema izvještaja o autoantitijelima iz djetinjstva već samo niža stopa kod odraslih.

Kronična upalna neuropatija je većinom posredovana T stanicama iako se ne zna točan patološki mehanizam kod bolesnika s kroničnim GVHD-om. Smatra se da je kronična upalna neuropatija 'povezujući' simptom kroničnog GVHD-a. Nekoliko zloćudnih bolesti može

izazvati kronični IDP, posebno Hodgkinova bolest. Ovi bolesnici moraju biti oprezno praćeni jer je zabilježeno nakon alogene transplantacije da pogoršanje kroničnog IDP-a vodi do kvadriplegije i smrtnog ishoda. Kronični IDP može se razviti 2 do 10 tjedana nakon početka imunosupresivne terapije takrolimusom. Terapija kroničnog IDP-a kod kroničnog GVHD-a se ne razlikuje od terapije idiopatskog kroničnog IDP-a. Utvrđena je korisnost terapije izmnjenom plazme, intavenskim gamaglobulinom i oralnim kortikosteroidima. Pokazalo se da kod bolesnika s kroničnim IDP-om koji ne toleriraju ili ne odgovaraju na prvu terapijsku liniju ciklosporin, mikofenolat mofetil i metotreksat kao i pulsna terapija ciklofosfamida imaju korist. Interferon β1a, korišten kod idiopatskog kroničnog IDP-a, imao je uspjeha no budući da može potaknuti GVHD trebao bi se koristiti samo s oprezom nakon alogene transplantacije.

Kod bolesnika zajedno s tumorom mogu postojati druga stanja koja mogu dovesti do oštećenja perifernih živaca. Dodatak imuno-posredovanoj neuropatiji poslije alogene transplantacije je toksična neuropatija kao direktna ozljeda PŽS kemoterapeuticima prilikom terapije tumora. Imunosupresivna terapija kod kroničnog GVHD-a; poput ciklosporina, takrolimusa ili talidomida može izazvati oštećenje živaca. Većina toksičnih neuropatija su aksonalne, senzorno-motorne polineuropatije. Bolesnici se žale na utrnulost i trnce ruku i stopala. Periferna toksičnost živca je fenomen ovisan o dozi koji traži smanjenje doze ili prekid lijeka. U slučaju ciklosporinom inducirane neuropatije treba zamijeniti terapiju s takrolimusom ili drugim imunosupresivom. Obično, lijekom inducirana neuropatija spontano se poboljšava poslije prekida primjene odgovornog lijeka. Slabost u području distribucije korijena živca može se javiti kod bolesnika s perzistentnom leukemijom ili limfomom rezultirajući limfomatoznom infiltracijom živčanih ovoja ili živčanog pleksusa. U tijeku bolesti može se javiti poliradikularni sindrom ili sindrom kaude ekvine upućujući na spinalne leptomeningealne metastaze ili ekstramedularnu kompresiju moždine.

Miastenija gravis je protutijelima posredovan autoimuni poremećaj neuromuskularne spojnice. Pojavljuje se frrkvencijom manjom od 1% kao kasna komplikacija 22 do 60 mjeseci poslije alogene transplantacije matičnih stanica. Obično se javlja uz druge promjene kroničnog GVHD-a i smatra se 'vezanom' promjenom kroničnog GVHD-a. Povremeno se može javiti bez drugih simptoma kroničnog GVHD-a. Bolesnici se obično prezentiraju simptomima miastenije poslije prekida ili smanjenja doze imunosupresiva. Miastenija može biti povezana s drugim autoimunim komplikacijama poslije alogene transplantacije poput glomerulonefritisa i polimiozitisa. Bolesnici s aplastičnom anemijom imaju povišen rizik za razvoj miastenije gravis nakon transplantacije. Od simptoma prisutan je varirajući stupanj ptoze, diplopije, dizartrije, disfagije, dispneje, slabosti mimike ili udova ili aksijalne slabosti. Čista očna slabost je značajna početna manifestacije miastenije ali se može prezentirati i generaliziranom bolešću na početku. Faktori koji predisponiraju razvoju miastenije nakon

tranplantacije su nepoznati.Bolesnici koji imaju veći rizik razvoja miastenije nakon transplantacije imaju ekspresiju specifičnih HLA tipova, posebno HLA-Cw1, HLA-Cw7 i HLA-DR2 a idiopatska miastenija gravis je povezana s HLA-DR3, HLA-DQ2 i HLA-B8. Nema izvještaja o timomu kod algogene trasplantacije koji je inače glavni uzrok idiopatske miastenije gravis. Najčešće korišteni imunološki test za dijagnozu miastenije mjeri količinu serumskog protutijela koji se taloži na acetilkolinskim receptorima skeletne muskulature. U većini slučajeva miastenije i kroničnog GVHD-a povišeni titar patogenih autoantitijela upućuje da mogu biti zahvaćeni acetilkolinski receptori. Limitirajući faktor je da se ova protutijela češće nalaze kod pacijenata s alogenom tranpsplantacijom matičnih stanica u usporedbi s drugim autoantitijelima i mogu se vidjeti rano poslije alogene transplantacije kod 40% pacijeanata koji ne razviju kliničku sliku miastenije. Pasivni prijenos autoantitijela koji rezultira miastenijom je rijedak jer donori sa povješću značajnih autoimunih poremećaja su generalno isključeni iz procesa odabira za HSCT. U nekolicine bolesnika, druge neacetilkolinske receptorske komponente postsinaptičke mišićne ploče, poput mišićno specifičnih receptora tirozin kinaze ili antitijela poprečnoprugaste muskulature mogu biti meta za autoantitijela. Dijagnoza se postavlja elektrofiziološkim testovima. Ponavljajuća živčana stimulacija niske frkvencije (2-5Hz) izaziva progresivno smanjenje amplitude ili područja ispod krivulje mišićnog spoja akcijskog potencijala. Terapija su oralni inhibitori kolinesteraze koji povećavaju količinu dostupnog acetilkolina za spajanje u neuromuskularnoj spojnici i odgovor na ove lijekove se koristi za formiranje dijagnostičkih kriterija. Većina pacijenata ima dobar odgovor na terapiju. Ako se simptomi ne mogu adekvatno kontrolirati inhibitorima kolinesteraze, prednizon se uzima da spriječi napredak bolesti. Za dugoročnu imunoterapiju miastenije gravis, potrebni su ciklosporin i ciklofosfamid. Imunosupresivi poput mikofenolat mofetil i takrolimusa mogu se uzeti u obzir iako za njih nema izvještaja jesu li korisni u kombinaciji s kortikosteroidima. Kod refraktorne miastenije može se koristiti rituksimab. Iako je miastenija rijetka komplikacija nakon alogene HSCT opisani su životno ugrožavajući sluačajevi. Obično dolazi do pogoršanja simptoma tijekom akutne infekcije, i kod primjene posebnih lijekova. Za kratkoročnu terapiju egzarecebacije miastenije gravis prikazano je da iv. gamaglobulini imaju brz klinički odgovor. Zabilježeni su kratkoročni učinci izmjene plazme posebno kod mijasteničke krize. Kao diferencijalna dijagnoza proksimalne slabosti i autonomnog poremećaja navodi se Lambert-Eatonov mijastenički sindrom, čija se dijagnoza potvrđuje elektrofiziološkim ispitivanjem. Laboratorijska dijagnoza se temelji na nalazu specifičnih protutijela antivoltažnih kalcijevih kanala koji su odgovorni za presinaptički neuromišićni poremećaj.

1.8.2. SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV

Zahvaćenost SŽS je rjeđa od zahvaćenosti PŽS i samo je nekoliko slučajeva opisano. Važno je razlikovati slične neurološke komplikacije poslije alogene HSCT od onih kod kroničnog GVHD-a SŽS koji se pojavljuju rjeđe a zahvaća mozak ili kralježničku moždinu te rezultira cerebralnim vaskulitisom, demijelinizacijom ili difuznom infiltracijom upalnih stanica.Bolesnici se mogu prezentirati epizodama nalik moždanom udaru, napadajima i encefalopatijom, mijelopatijom, optičkim neuritisom ili drugim foklanim neurološkim ispadima. Simptomi se mogu javiti tijekom imunosupresivne terapije ili nakon smanjenja doze imunosupresiva.Nedavno su opisani dijagnostički kriteriji za kronični GVHD SŽS-a i predloženo je da svih 6 kriterija mora biti ispunjeno da bi se postavila definitivna dijagnoza. U kliničke svrhe dijagnostika 'mogućeg' kroničnog GVHD-a sa zahvaćenim SŽS-om se može postaviti kad su ispunjena oba obavezna (prva dva kriterija) i bar 2 neobavezna kriterija.

1. Pojava s kroničnim GVHD-om zahvaćajući druge organe
2. Neurološki znakovi SŽS uključenih bez drugih objašnjenja
3. Abnormalnost magnetske rezonance (MR) mozga
4. Patološki nalaz cerebrospinalne tekućine (pleocitoza, povišeni proteini ili imunoglobulin G, oligoklonalne trake)
5. Patološka biopsija mozga postmortlano
6. Odgovor na imunosupresivnu terapiju

Cerebrovaskularne bolesti

Različite cerebrovaskularne komplikacije povezane s kroničnim GVHD-om su opisane kao bolesti velikih ili malih krvnih žila.Perisvaskularni limfociti se ponekad javljaju skupa s fokalnim demijelinizacijama i postoji upečatljiva histološka sličnost perivenskoj demijelinizaciji viđenoj kod akutnog demijelinizirajućeg encefalomijelitisa. Druge potvrde o postojanju moždanih promjena kod kroničnog GVHD-a dolaze od eksperimentlanog modela na mišu koji pokazuje parenhimalnu limfocitnu upalu, aktivaciju mikroglije i blagi cerebralni angitis poslije alogene transplantacije.Klinički bolesnici s vaskulitisom velikih do srednje velikih krvnih žila prezentiraju se hemiparezom, afazijom ili drugim fokalnim neurološkim znakovima u slučaju udara zbog ishemije ili krvarenja. Cerebralni vaskulitis malih krvnih žila karakteriziraju multifokalni simptomi poput glavobolje, smanjenja kognicije i napadaji te obično ima relapsirajući progresivni tijek. MR često pokazuje multifokalne ili kofluentne bijele promjene te ishemijske lezije različite starosti i povremeno mala krvarenja. Angiografija često

ostaje negativna. Eventulano se može napraviti biopsija mozga za potvrdu vaskulitisa ali osjetljivost nije veća od 50%. Terapija biospijom potvrđenog cerebralnog vaskulitisa sastoji se od kortikosteroida obično u kombinaciji s ciklofosfamidom od 3 do 6 mjeseci do indukcije remisije. Budući da ciklofosfamid može imati ozbiljne nuspojave rituksimab ga može uspješno zamijeniti. Indukcijska terapija je terapija kortikosteroidima i ciklofosfamidom a održavanje oralnim mikofenolat mofetilom, metotreksatom ili azatioprinom. Imunosupresivni lijekovi poput takrolimusa mogu izazvati angitis. Bijele matirajuće lezije na MR su česte poslije alogene transplantacije s pojavnošću kod 50% bolesnika. Točan razlog njihovog nastanka se ne zna ali treba uzeti u obzir da oštećenje može nastati kombinacijom mehanizama uključujući mikrovaskularnu disfunkciju, iradijaciju, kemoterpaijom induciranu toksičnost sistemskom ili intratekalnom aplikacijom i neurotoksičnošću kalcineurinskim inhibitorima. Terapijska razina kalcineurinskih inhibitora trebali bi biti praćna rutinski. Kognitivni deficit je povezan s prijašnjom terapijom inhibitorima kalcineurina i intratekalnim metotreksatom a praćenje neurofiziološkim testovima treba se provoditi svakih 12 mjeseci.

Demijelinizirajuće bolesti SŽS

Demijelinizacija je uzrokovana mijelin specifičnim protutijelom ili T limfocitima koji koordiniraju imuno posredovani napad na mijelinsku ovojnicu ili je uzrokuju neimunim nehanizmom poput infekcije i toksičnih agenasa, raličitih lijekova biomehaničkih ili genetičkih alteracija.Tijekom kroničnog GVHD-a demijelinizacija je zabilježena u pojedinim slučajevima, zahvaćajući optički živac s ili bez kralježničke moždine, cerebralnih bijelih matiranih promjena, kralježničke moždine ili simultano SŽS i PŽS. Za bolesnike s demijelinizirajućim kroničnim GVHD-om SŽS nema dostupnih histoloških nalaza. Neki slučajevi s predominantnim angitisom pokazuju sporadične foklane demijelinizacije i aktivaciju mikroglije bijele tvari. Tipično demijelinizacija kod kroničnog GVHD-a ima relapsirajuće-remitirajući tijek slično multiploj sklerozi. Dijagnoza se bazira na nalazu bijelih mat lezija SŽS sa gadolinijskim širenjem tijekom aktivne bolesti i upalom cerebrospinalne tekućine s jednim ili više od sljedećih nalaza: blaga pleocitoza, blago povećanje proteina, povišenej IgG i oligoklonalne trake. Registracija evociranih potencijala i transkranijalna magnetska stimulacija mogu pomoći u potvrdi znakova demijelinizacije, poput usporenog živčanog provođenja. Biopsija mozga nije potrebna jer se simptomi brzo poprave na steroidnu terapiju što još više potvđuje dijangozu demijelinizacije SŽS. Dijagnoza se postavlja samo kad su prisutni pridruženi sistemski simptomi kroničnog GVHD-a. Demijelnizacija SŽS liječi se pulsnom dozom kortikosteroida (npr. intravenski metilprednizolon 1g za 3-5 dana). U odsustvu remisije može se ponoviti pulsna terapija kortikosteroidima ili primjeniti izmjena plazme (pet puta). U slučaju progresije, može biti korisno povišenje imunosupresivne terapije ili rituksimaba.

Imuno-posredovani encefalitis

Heterogena je skupina poremećaja karakterizirana patološkom inflitracijom imunih stanica ili humoralnih faktora, posebno protutijela u tkivu SŽS uzrokujući fukcionalni i neuropsihološki deficit. Postmortem su kod bolesnika s kroničnim GVHD-om pronađene perivaskularne i parenhimalne inflitracije limfocitima, aktivacija mikroglije s HLD-DR ekspresijom i difuznom degeneracijom bijele tvari. U slučaju solitarnih bijelih mat lezija pronađena je infiltracija davateljskih CD4+ T stanica. Kod nekih bolesnika pronađene su perivaskularna i parenhimalna inflitracija citotoksičnih CD8+ T stanica. Klinički se pronalaze znakovi encefalopatije poput promijenjene razine svijesti, neuropsihološki deficit, fokalni neurološki deficit i napadaji. MR pokazuje difuzne ili fokalne promjene bijele tvari i znakove upale u cerebrospinalnoj tekućini kod nekoliko slučajeva. Terapija je zabilježena kod nekih bolesnika s gotovo potpunim odgovorom na kortikosteroidnu pulsnu dozu kod većine bolesnika. Kod encefalitisa je potrebno isključiti oportunističke infekcije, često prisutni uzročnici su HSV, VZV, CMV, HHV-6, EBV, JC virus i toksoplazmozu. Kod bolesnika s kroničnim GVHD-om na imunosupresivnoj terapiji treba razmišljati o dugoročnoj antiviralnoj profilaksi u smislu sprječavanja infekcije HSV i VZV te je potrebno dati postekspozicijsku terapiju. Izraziti neurološki sindrom koji čine anterogradna amnezija, nepravilna sekrecija antidiuretskog hormona (ADH), abnormalnosti nađene na elektroencefalografiji (EEG) i posttransplantacijski akutni limbički encefalitis pronađen je kod nekih bolesnika s raktivacijom HHV-6 u cerebrospinalnoj tekućini. Kada su kliničke manifestacije i MR visoko suspektne na infekciju a serologija i PCR CSL-a ostaju negativni potreban je biopsija lezije. To posebno vrijedi za kronične gljivične i virusne infekcije poput progresivne multifokalne leukoencefalopatije (81).

2. HIPOTEZA

Hipoteze ovog rada:

1. U bolesnika s cGVHD neuropatska bol je važan dio kroničnog sindroma
2. KST u bolesnika s cGVHD može ukazati na oštećenja tankih vlakana, odnosno neuropatiju tankih vlakana (Aβ, Aδ i C vlakna) i time olakšati rano prepoznavanje i liječenje polineuropatije tankih vlakana i posljedične neuropatske boli
3. U bolesnika koji imaju neuropatsku bol sukladno PainDETECT upitniku nalaz KST ukazuje na oštećenje C i Aδ vlakana
4. TNS i ENG će ukazati u nekih bolesnika s cGVHD na pridruženo oštećenje i debelih vlakana perifernih živaca

3. CILJEVI RADA

Glavni cilj ovog rada je primjenom specifičnog upitnika, neurološkog pregleda, elektroneurografije i kvantitativnog senzornog testiranja u oboljelih od cGVHD prepoznati oštećenja perifernog živčanog sustava koja mogu uzrokovati kornični bolni sindrom, definirati vrstu kroničnog bolnog sindroma i temeljem toga bolesnicima omogućiti adekvatno liječenje kronične boli.

OSTALI CILJEVI RADA:

1. Odrediti temeljem neurološkog pregleda parametre TNS s ciljem standardiziranog kliničkog praćenja bolesnika s neuropatijom
2. Odrediti temeljem specifičnog upitnika PainDETECT kliničke parametre neuropatske boli i temeljem toga i vođenja dnevnika boli pratiti liječenje neuropatske komponente kroničnog bolnog sindroma u oboljelih od cGVHD

4. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je provedeno u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Laboratoriju za elektromioneurografiju i kvantitativno senzorno testiranje, Referentnog centra Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za neuromusukularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju. Provedeno je u razdoblju od lipnja 2013. godine do travnja 2014. godine, u bolesnika nakon alogene HSCT upućenih na ENG pregled i KST u sklopu dijagnostičke obrade periferne neuropatske boli i eventualnih oštećenja perifernog živčanog sustava u sklopu kroničnog GVHD-a. Istraživanje je provedeno u sklopu UKF projekta (Unity through Knowledge Fund) „Clinical and biological factors determining severity and activity of chronic graft- versus-host disease after allogenic hematopoietic stem cell transplantation“, glavni istraživač u SAD-u je Steven Zivko Pavletic, Professor, MD, Experimental Transplantation & Immunology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, 10 Center Drive, Rm. 4-3130, Bethesda, MD 20892-1203, glavni istraživač u RH je prof.dr.sc. Damir Nemet, dr.med., voditelj kliničkog zavoda za hematologiju KBC Zagreb. ENG i KST su neophodni u dijagnosticiranju neuropatije tankih vlakana te se provode u svih bolesnika u okviru navedenog projekta. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu izdalo je odobrenje za ovaj projekt.

Kliničko prospektivno istraživanje provedeno je na 15 hospitaliziranih bolesnika i bolesnika iz dnevne bolnice klinike za hematologiju, a glavni uključujući kriterij je bio da su svi bolesnici imali GVHD te da su upućeni na ENG pregled i KST pretragu u sklopu dijagnostičke obrade i sumnje na neuropatiju tankih vlakana. ENG i KST su standardne dijagnostičke procedure koje se provode u svih bolesnika sa sumnjom na senzomotornu ili polineuropatiju tankih vlakana. Navedene metode u okviru ove studije se ne razlikuju trajanjem ili opsegom od standardnih procedura u okviru očekivane i planirane neurološke obrade bolesnika sa sumnjom na sindrom periferne neuropatske boli. Metode nisu invazivne niti neugodne za bolesnika i nemaju potencijalnih rizika. Za obje metode postoje normalne vrijednosti koje se upotrebljavaju u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Elektroneurografija se radila na uređaju Medelec Synergy Multimedia EMG/EP, Oxford Instruments po standardnim protokolima ENG analize n.peroneusa (NP) i n.suralisa (NS). Filter uređaja je podešen između 20 Hz do 10 kHz. Za površinsku stimulaciju koristile su se bipolarne elektrode na plastičnom držaču s fisknim razmakom između katode i anode od 2,5 cm (TECA/Medelec, 'reusable bipolar stimulating electrode'). Za registraciju CMAP koristila se površinska elektroda (TECA/Medelec, 'bar recording electrode 20 mm centres'), a za registraciju SNAP prstenaste elektrode (TECA/Medelec, 'digital ring electrodes'). Za

uzemljenje se koristila samoljepljiva elektroda (TECA/Medelec,'wraparound patient ground electrode'). Stimulacija se izvodi sa 'sqauare wave pulse' trajanja 0.2 ms. Kod svakog bolesnika radila se senzorna i motorna ENG analiza NP i NS na obje noge. Određivali su se sljedeći neurografski parametri: motorna brzina provodljivosti (m/s), distalna motorna latencija (ms), 'peak to peak' amplituda CMAP (mV), senzorna brzina provodljivosti (m/s), senzorna 'onset' i 'peak' latencija (ms), 'peak' amplituda SNAP (μV).

KST se provodilo na uređaju CHEPS/PATHWAY primjenom površinske termode standardnih dimenzija i analitičkim protokolom levels i limits primjenom specifično dizajniranih testova nasumičnog odabira osjetnog podražaja.

Svakom bolesniku je učinjen kompletan neurološki pregled, ENG pregled te KST. Neurološki pregled bolesnika obuhvaćao je ispitivanje osjeta dodira, topline i hladnoće, vibracije, propriocepcije, alodinije, hipo i hiperalgezije, tetivnih refleksa, mišićne snage, abnormalnosti hoda i Rombergovog testa. Prema nalazu KST-a utvrđeno je da li su kod bolesnika zahvaćena Aδ vlakna, C vlakna, Aδ i C vlakna ili je nalaz normalan. Budući da ENG ispituje funkciju debelih vlakana, kod bolesnika s NTV-om nalaz bi trebao biti uredan.

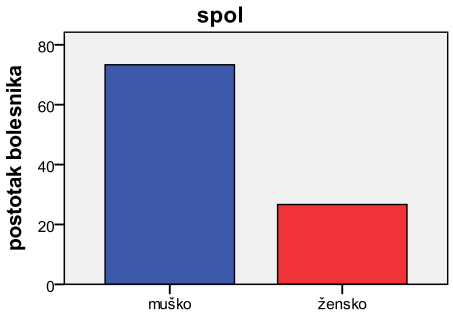
TNS i PainDETECT upitnik su se ispunjavali i pratili temeljem podataka dobivenih standardnom anamnezom i neurološkim pregledom. Komponenta neuropatske boli kod bolesnika ocijenjena je painDETECT upitnikom. Upitnik je razvijen i validiran u Njemačkoj i sastoji se od devet komponenti; 7 stavki vezanih uz težinu osjetnih simptoma i dvije stavke vezane uz lokalizaciju i vremenski karakter boli (37). S obzirom na zbroj dobivenih bodova u painDETECT upitniku, neuropatska bol kod bolesnika je ocijenjena kao negativna (0-12 bodova), nejasna (13-18 bodova) ili pozitivna (19-38 bodova). TNS je kombinirani skor za ocjenu osjetnih, motornih i autonomnih simptoma i znakova, kvantitativnu ocjenu osjeta vibracije i ocjenu funkcije jednog motornog i jednog osjetnog živca u nogama na temelju neurofiziološkog pregleda. Pomoću njega se procjenjuju i subjektivni i objektivni aspekti funkcije perifernih živaca te prisutnost, karakteristka i trajanje simptoma, što ga čini najopsežnijim alatom za kliničku ocjenu neuropatija. Svaka komponenta skora ocjenjuje bodovima od 0 do 4, gdje 0 znači da bolesnik nema simptoma, 4 da su simptomi prisutni iznad razine koljena odnosno lakta, a zatim se bodovi zbrajaju kako bi se dobio ukupan skor. Veći skor korelira s većom težinom neuropatije. Neurološki znakovi obuhvaćaju 7 komponenti: osjet dodira i vibracije, mišićnu snagu i tetivne reflekse, KST, ENG (n.suralisa i n.peroneusa) (40).

Statistička analiza podataka provedena je pomoću SPSS Statistics 19 programa. Pomoću deskriptivne statistike određena je dobno-spolna struktura ispitanika, vrijeme praćenja, učestalost hematoloških i neuroloških dijagnoza, prisutnost mišićne atrofije, grčeva,

parestezija, oštećenog osjeta vibracije, vrsta oštećenih vlakana i vrsta neuropatije. Normalnost distribucije podataka provjerena je one-sample Kolmogorov-Smirnov testom.

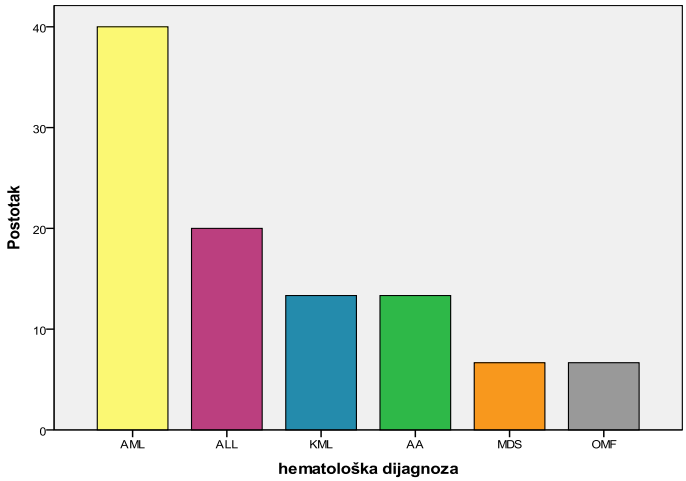
5. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 15 bolesnika s dijagnozom kronične reakcije presatka protiv primatelja (cGVHD), od toga 4 (26,7%) žene i 11 (73,3%) muškaraca, srednje dobi 41,33 godina, SD 14,53 godine (raspon godina: 20-73). Spolna struktura bolesnika prikazana je na slici 13.



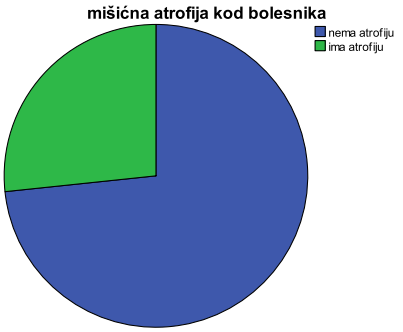
Slika 13. Spolna struktura bolesnika

Svi bolesnici su reakciju presatka protiv primatelja razvili nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (HSCT), srednje vrijeme praćenja od HSCT do neurološkog pregleda je bilo 46,7 mjeseci (SD 55,31 mjeseca, raspon mjeseci: 4-194). Hematološke dijagnoze bolesnika zbog kojih je transplantacija bila učinjena su akutna mijeloična leukemija (AML), akutna limfoblastična leukemija (ALL), kronična mijeloična leukemija (KML), aplastična anemija (AA), mijelodisplastični sindrom (MDS) i osteomijelofibroza (OMF). Najčešća dijagnoza je bila AML kod 6 bolesnika (40%), zatim ALL kod 3 bolesnika (20%), KML kod 2 bolesnika (13,3%), AA također kod 2 bolesnika (13,3%) te MDS kod 1 bolesnika (6,7%) i OMF kod 1 bolesnika (6,7%) (Slika 14).



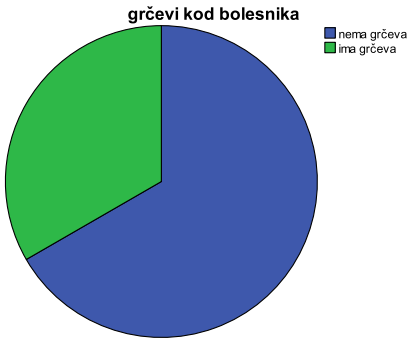
Slika 14. Hematološke dijanoze po učestalosti

Tijekom neurološkog pregleda kod bolesnika je ispitano postojanje mišićne atrofije, grčeva u anamnezi, postojanje parestezija te je ispitana kvaliteta osjeta vibracije. Mišićna atrofija je bila prisutna kod 4 (26,75) bolesnika (Slika 15).



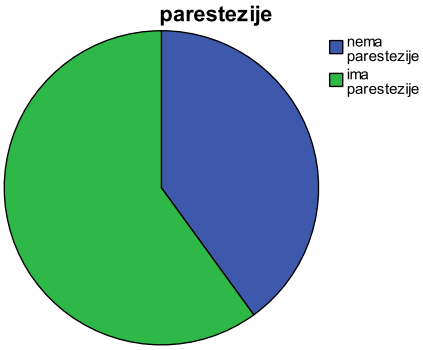
Slika 15. Bolesnici s mišićnom atrofijom

Mišićni grčevi su bili prisutni u anamnezi kod 5 (33,3%) bolesnika (slika 16).



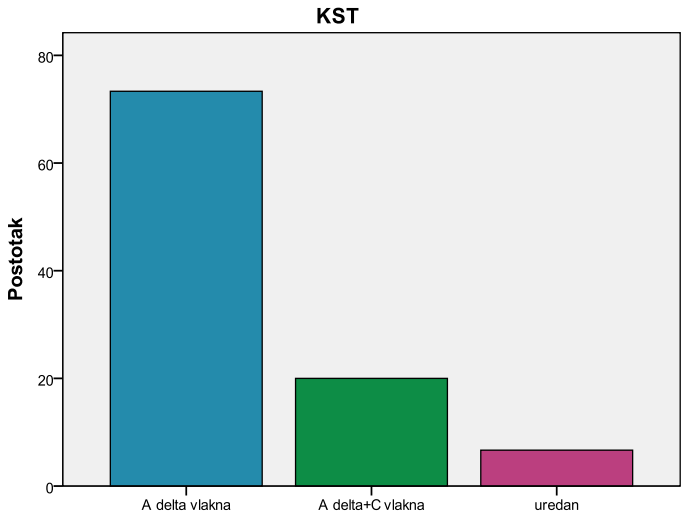
Slika 16. Prisutnost grčeva u anamnezi kod bolesnika

Prisutnost parestezija je prijavilo 9 (60%) bolesnika (slika 17).



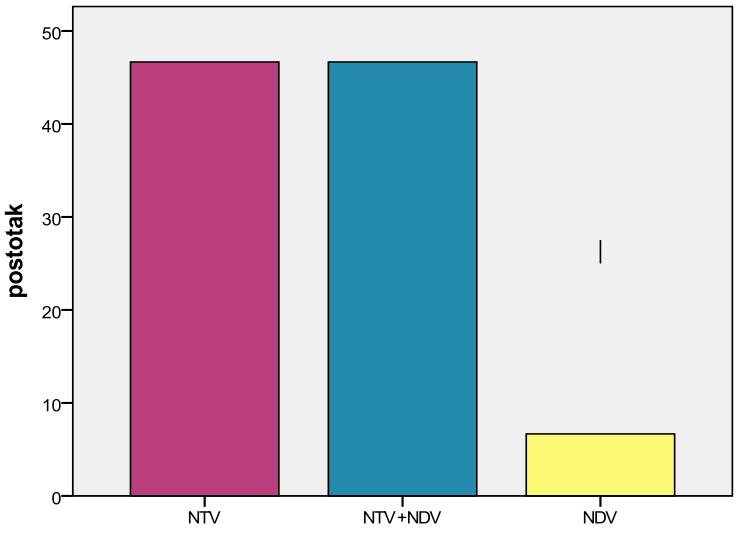
Slika 17. Prisutnost parestezija kod bolesnika

Oštećen osjet vibracije (≤4/8) je imalo 3 (20%) bolesnika. Na KST-u je 1 (6,7%) bolesnik imao uredan nalaz, za 11 (73,3%) bolesnika se pokazalo da imaju oštećenu funkciju Aδ vlakana, a 3 (20%) bolesnika imala su oštećenu funkciju i Aδ i C vlakana (slika 18).



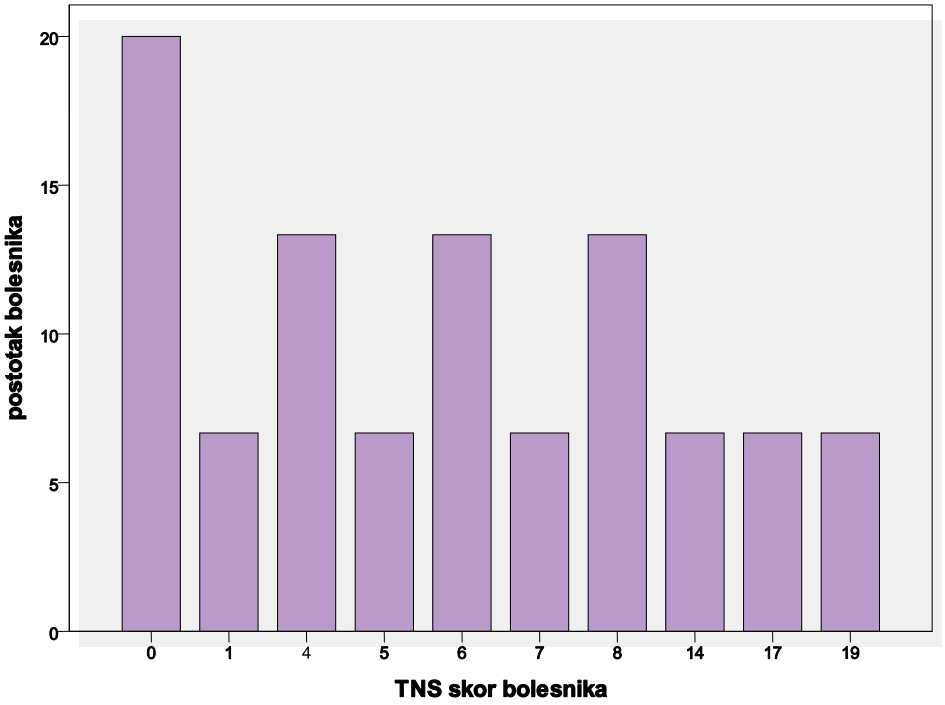
Slika 18. Prikaz oštećenja pojedinih vlakana na KST-u

Kombinacijom nalaza KST-a i ENG-a uspoređena je zahvaćenost, odnosno oštećenje funkcije tankih i debelih vlakana kod bolesnika. Za 7 (46,7%) bolesnika se pokazalo da imaju izoliranu neuropatiju tankih vlakana (NTV), 7 (46,7%) je imalo neuropatiju i tankih i debelih vlakana, a samo 1 (6,7%) bolesnik izoliranu neuropatiju debelih vlakana (NDV) (slika 19).



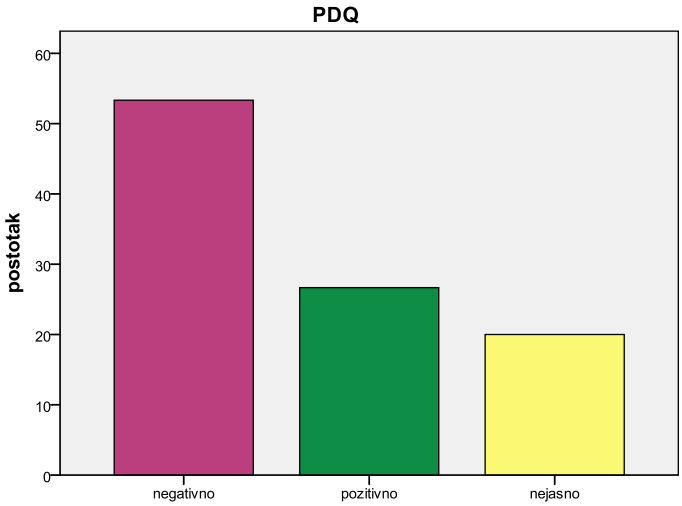
Slika 19. Prikaz vrsta neuropatije kod bolesnika

Srednja ocjena TNS-a kod bolesnika je bila 6,60 bodova, uz raspon od 0 do 19 bodova (slika 20).



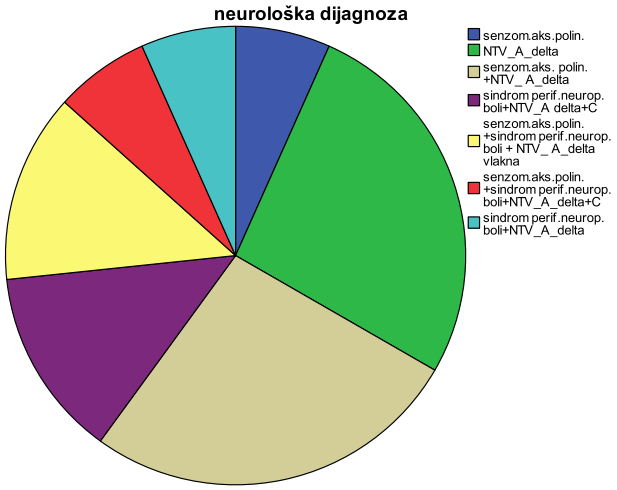
Slika 20. Učestalost pojedinog TNS skora

Prema PainDETECT upitniku moguća prisutnost neuropatske boli klasificirana je kao pozitivna kod 4 (26,7%) bolesnika, za 3 (20%) bolesnika je klasificirana kao nejasna, a 8 (53,3%) bolesnika je imalo negativan rezultat (slika 21).



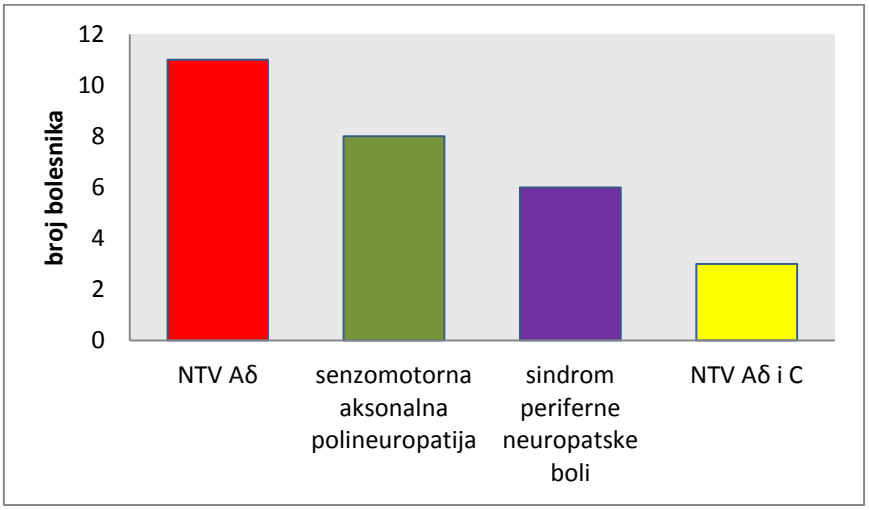
Slika 21. Rezultati na painDETECT upitniku

Najčešće konačne neurološke dijagnoze za pojedinog bolesnika su bile NTV Aδ kod 4 (26,7%) bolesnika i senzomotorna aksonalna polineuropatija s pridruženom NTV Aδ također kod 4 (26,7%) bolesnika.Ostale neurološke dijagnoze su bile: NTV Aδ i C uz sindrom periferne neuropatske boli, zatim senzomotorna aksonalna polineuropatija s pridruženom NTV Aδ i sindromom periferne neuropatske boli, senzomotorna aksonalna polineuropatija, zatim senzomotorna aksonalna polineuropatija sa priduženom NTV Aδ i C i sindromom periferne neuropatske boli, te NTV Aδ sa pridruženim sindromom periferne neuropatske boli (Slika 22).



Slika 22. Konačne neurološke dijagnoze za pojedinog bolesnika

Bolesnici su većinom imali više neuroloških dijagnoza, no kada se one izdvoje iz kombinacija i gledaju zasebno najčešća je bila NTV Aδ kod 11 (73,3%) bolesnika, zatim senzomotorna aksonalna polineuropatija kod 8 (53,3%) bolesnika, sindrom periferne neuropatske boli kod 6 (40%) bolesnika i NTV Aδ i C kod 3 (20%) bolesnika (slika 23).



Slika 23. Prikaz pojedinih neuroloških dijagnoza

6. RASPRAVA

Kronična bol može biti nociceptivna, visceralna ili neuropatska i nerijetko je prisutna u oboljelih od kroničnog GVHD-a. Svojom pojavnošću može značajno utjecati na kvalitetu života i funkcioniranje bolesnika, što posebno vrijedi za bolesnike s teškim oblikom kroničnog GVHD-a. Ti bolesnici također imaju veću prevalenciju psihološkog komorbiditeta, posebno depresije, što zahtjeva psihoonkološku ili psihijatrijsku pomoć te je ciljana rehabilitacija izuzetno bitna.

Kronični GVHD je kasna komplikacija koja se javlja nakon transplantacije alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (HSCT), karakterizirana je pleomorfnim kliničkim pojavama, uz zahvaćanje više tkiva i organa s varirajućom težinom i kliničkim tijekom (60,80). Neurološke promjene kroničnog GVHD-a su rijetke i mogu zahvatiti i periferni i centralni živčani sustav, s tim da su češće zabilježene promjene na razini perifernog živčanog sustava. One se obično javljaju nekoliko mjeseci do godina nakon HSCT, nakon primjene više potencijalno toksičnih lijekova, kada se često javljaju i infekcije i metaboličke komplikacije (81). Imunosupresivna terpaija kod kroničnog GVHD-a poput ciklosporina, takrolimusa ili talidomida također može izazvati oštećenje živaca. Većina takvih toksičnih neuropatija su aksonalne, senzorno-motorne polineuropatije s tipičnim retrogradnim propadanjem aksona. Simptomi na koje se bolesnici najviše žale su utrnulost i trnci u rukama i stopalima. Periferna toksičnost živca je fenomen ovisan o dozi, koji traži smanjenje doze ili prekid lijeka.

Svi bolesnici u ovom istraživanju su reakciju presatka protiv primatelja razvili nakon transplantacije alogeničnih krvotvornih matičnih stanica. Sudjelovalo je 11 muških i 4 ženska bolesnika srednje dobi 41,33 godina (SD 14,53 godine, raspon godina: 20-73), dok je prosječno vrijeme praćenja od HSCT do neurološkog pregleda bilo 46,7 mjeseci (SD 55,31 mjeseca, raspon mjeseci: 4-194). Hematološke dijagnoze bolesnika zbog kojih je transplantacija bila učinjena su akutna mijeloična leukemija (AML), akutna limfoblastična leukemija (ALL), kronična mijeloična leukemija (KML), aplastična anemija (AA), mijelodisplastični sindrom (MDS) i osteomijelofibroza (OMF). Najčešća dijagnoza je bila AML kod 6 bolesnika (40%) i ALL kod 3 bolesnika (20%). Kraus i sur. su u svome istraživanju mišićnih grčeva i neuropatije kod bolesnika s kroničnim GVHD-om razvijenim nakon AHSCT također izdvojili AML kao najčešću podležeću dijagnozu (49). Tijekom neurološkog pregleda kod 4 (26,75%) bolesnika uočena je mišićna atrofija, a kod 5 (33,3%) bolesnika su anamnestički dobiveni podaci o prisutnosti grčeva. Oba rezultata su nešto niža nego u istraživanju Krausa i sur., gdje je mišićna atrofija otkrivena kod 41% bolesnika, a mišićni su grčevi bili prisutni kod 67% bolesnika. Razliku u nalazima čini i upola manji broj ispitanika u našem istraživanju (15:33 kod Krausa i sur.), no tendecija razvitka mišićne atrofije i grčeva je

očita (49). Na parestezije se žalilo 9 (60%) bolesnika, dok je osjećaj vibracije bio oštećen (≤4/8) kod 3 (20%) bolesnika. Kod bolesnika s kroničnim GVHD-om neuropatska bol je važan dio kroničnog bolnog sindroma. Problem je što je kod kronične boli većinom bez obzira na prisutne simptome teško detektirati prisutnost živčane disfunkcije. Stoga je potreban detaljan neurološki pregled, ali i posebna elektrofiziološka testiranja poput KST-a. Za KST se pokazalo da je vrijedna dijagnostička pretraga, jer može ukazati na oštećenja tankih vlakana te na taj način olakšati rano prepoznavanje i liječenje neuropatije tankih vlakana i posljedične neuropatske boli. U našem istraživanju je samo jedan bolesnik imao uredan KST nalaz. Za njih 11 (73,3%) je prema KST-u nađeno oštećenje funkcije Aδ vlakana, a 3 (20%) bolesnika imala su oštećenu funkciju i Aδ i C vlakana. Ovaj nalaz je u skladu s ranijim istraživanjima, gdje se potvrđuje da su Aδ vlakna, odnosno osjet za hladno, prva vlakna koja podlegnu oštećenju u sklopu neuropatije tankih vlakana (46). Unatoč tome što je kod ukupno 14 bolesnika nađeno oštećenje Aδ i/ili C vlakana, nisu svi prema PainDETECT upitniku zadovoljili kriterije za prisutnost komponente neuropatske boli. Ona je prema rezultatima upitnika potvrđena kod 4 (26,7%) bolesnika, a za 3 (20%) bolesnika je klasificirana kao nejasna. Iako PainDETECT prvenstveno služi kao alat probira tijekom kliničkog pregleda, u ovom istraživanju je korišten kao dopuna neurološkom pregledu i kao jedno od osnovnih sredstava praćenja kvalitete boli kod bolesnika u nastavku ovog istraživanja. Kod bolesnika s čistom neuropatijom tankih vlakana očekuje se uredan ENG nalaz. Kod naših bolesnika je upravo temeljem ENG-a uočeno pridruženo oštećenje i funkcije debelih vlakana perifernih živaca. Za 7 (46,7%) bolesnika se pokazalo da imaju izoliranu neuropatiju tankih vlakana (NTV), 7 (46,7%) je imalo neuropatiju i tankih i debelih vlakana, a samo 1 (6,7%) bolesnik izoliranu neuropatiju debelih vlakana (NDV). Shodno tome, najčešće konačne neurološke dijagnoze za pojedinog bolesnika su bile NTV Aδ kod 4 (26,7%) bolesnika i senzomotorna aksonalna polineuropatija s pridruženom NTV Aδ također kod 4 (26,7%) bolesnika. Ostale neurološke dijagnoze su bile: NTV Aδ i C uz sindrom periferne neuropatske boli, zatim senzomotorna aksonalna polineuropatija s pridruženom NTV Aδ i sindromom periferne neuropatske boli, senzomotorna aksonalna polineuropatija, senzomotorna aksonalna polineuropatija sa priduženom NTV Aδ i C i sindromom periferne neuropatske boli, te NTV Aδ sa pridruženim sindromom periferne neuropatske boli. Bitno je napomenuti da bez obzira je li nađeno oštećenje i debelih i tankih vlakana kod bolesnika, ukupno je 11 (73,3%) bolesnika imalo oštećeno Aδ vlakna, a i Aδ i C vlakna je imalo oštećeno samo 3 (20%) bolesnika, senzomotornu aksonalnu polineuropatiju imalo je 8 (53,3%) bolesnika, dok je sindrom periferne neuropatske boli temeljem anamneze, neurološkog pregleda i rezultata painDETECT upitnika utvrđen kod 6 (40%) bolesnika. TNS skor korišten je kao procjena težine neuropatije kod bolesnika. Srednja ocjena TNS-a kod bolesnika je bila 6,60 bodova, uz raspon od 0 do 19 bodova. Upravo je rezultat TNS-a i

painDETECT upitnika temelj za daljnje standardizirano kliničko praćenje bolesnika s polineuropatijom.

Neurološke manifestacije kroničnog GVHD-a su rijetke ali mogu imati velik utjecaj na tijek bolesti, kvalitetu života i postotak preživljenja nakon HSCT. Upravo je rano prepoznavanje neuroloških komplikacija ključno za početak adekvatnog liječenja i sprečavanje potencijalnih životno ugrožavajućih situacija. Suradnja hematologa i neurologa je nužna, posebno kod bolesnika s visokim rizikom za razvitak neuroloških komplikacija, poput onih s ranije dijagnosticiranim neurološkim poremećajem, šećernom bolesti, bolesnika podvrgnutih ranijem zračenju SŽS-a ili intratekalnoj kemoterapiji.

Rad na ovom području nastavljamo radi daljnjeg prospektivnog praćenja postojećih i novih bolesnika, bilježenja prethodnih terapijskih postupaka i planiranja dijagnostičkih algoritama sukladno kliničkoj slici a s ciljem iznalaženja odgovora na pitanja o patogenezi i mogućoj prevenciji neuroloških komplikacija u oboljelih od kroničnog oblika GVHD.

7. ZAKLJUČCI

1. Neuropatska bol je važan dio kroničnog bolnog sindroma kod bolesnika s cGVHD
2. KST ukazuje na neuropatiju tankih vlakana i olakšava rano prepoznavanje i liječenje neuropatije i neuropatske boli
3. Kod bolesnika s neuropatskom boli sukladno painDETECT upitniku KST nalaz ukazuje na oštećenje C i A delta vlakana
4. TNS i ENG u nekih bolesnika s cGVHD ukazuju i na pridruženo oštećenje debelih vlakana perifernih živaca

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se zaposlenicima Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“. Posebno gđi Snježani Švedi, bacc.phys. na strpljivosti i stručnoj pomoći prilikom prikupljanja podataka te Magdaleni Krbot Skorić, dipl.ing. na profesionalnosti, entuzijazmu, tutorstvu i stručnim savjetima u postupku statističke analize podataka.

Hvala dr. Lani Grković na podršci, pomoći i savjetima oko hematološke tematike.

Najiskrenije zahvale mentorici, prof.dr.sc. Ervini Bilić, dr.med. na velikoj strpljivosti, podršci, savjetima, vodstvu, ustrajnosti i pomoći u izradi ovoga rada.

Zahvaljujem svim pacijentima koji su sudjelovali u ovom istraživanju.

9. LITERATURA

1. Lacomis D (2002) Small-fiber neuropathy. Muscle & Nerve 26:173-178
2. Judaš M, Kostović I. (1997) Temelji neuroznanosti, 1.izd.,MD, Zagreb, str.145-146
3. Žagar M, Aurer I (2010).Neuropatija izazvana tumorom ili neurotoksičnim djelovanjem kemoterapije. U: Šamija M, Nemet D i suradnici (ur.). Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada, str. 205-210
4. Hoitsma E,Reulen JPH, de Baets M, Drent M,Spaans F, Faber CG (2004) Small fibre neuropathy:a common and important clinical disorder. Journal od the Neurological Scienses 227, 119-130
5. Tavee J, Zhou L. (2009) Small fiber neuropathy: a burning problem. Cleve Clin J Med. 76:297–305.
6. Hsieh ST (2010). Pathology and functional diagnosis of small-fiber painful neuropathy. Acta Neurol Taiwan 19:82–9.
7. Stewart JD, Low PA, Fealey RD (1992) Distal small-fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. Muscle Nerve 15:661–665.
8. Lauria G, Morbin M, Lombardi R, Capobianco R, Camozzi F, Pareyson D et al. (2006) Expression of capsaicin receptor immunoreactivity in human peripheral nervous system and in painful neuropathies. J Peripher Nerv Syst 11: 262–71.
9. Sommer C, Lauria G. (2007) Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. Lancet Neurol 6: 632–42.
10. Devigili G,Tugnoli V, Penza P, Camozzi F,Lombardi R, Melli G, Broglio L,Granieri E, Lauria G (2008) The diagnostic criteria for small fibre neuropathy:from symptomes to neuropathology. Brain 131, 1912-1925
11. Bilić E., Žagar M. Neuromuskularne komplikacije šećerne bolesti. Medicinska naklada 2012. Zagreb, str.19-30, str. 53-63.
12. Parry GJ, Brown MJ (1982) Selective fiber vulnerability in acute ischemic neuropathy. Ann Neurol 11:147– 54.
13. Lacomis D, Giuliani MJ, Steen V, Powell HC (1997) Small fiber neuropathy and vasculitis. Arthritis Rheum 40:1173– 7.
14. Suarez GA, Fealey RD, Camilleri M, Low PA. (1994) Idiopathic autonomic neuropathy: clinical, neurophysiologic, and follow-up studies on 27 patients. Neurology 44:1675–82.
15. Hoitsma E, Drent M, Verstraete E, Faber CG, Troost J, Spaans F, et al. (2003) Abnormal warm and cold sensation thresholds suggestive of small-fibre neuropathy in sarcoidosis. Clin Neurophysiol 114:2326– 33.
16. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, Reulen JPH, Sommer C, De Baets M, et al. (2002) Small fiber neuropathy in sarcoidosis. The Lancet 359:2085– 6.

17. Kaplan JG, Rosenberg R, Reinitz E, Buchbinder S, Schaumburg HH (1990) Invited review: peripheral neuropathy in Sjogren's syndrome. Muscle Nerve13:570– 9.
18. Omdal R, Mellgren SI, Goransson L, Skjesol A, Lindal S, Koldingsnes W, et al. (2002) Small nerve fiber involvement in systemic lupus erythematosus: a controlled study. Arthritis Rheum 46:1228– 32.
19. Gorson KC, Ropper AH (1995) Idiopathic distal small fiber neuropathy. Acta Neurol Scand 92:376–82.
20. Sommer C, Schafers M (1998) Painful mononeuropathy in C57BL/Wld mice with delayed wallerian degeneration: differential effects of cytokine production and nerve regeneration on thermal and mechanical hypersensitivity. Brain Res 784:154–62.
21. Sommer C, Marziniak M, Myers RR (1998) The effect of thalidomide treatment on vascular pathology and hyperalgesia caused by chronic constriction injury of rat nerve. Pain 74:83– 91.
22. Schafers M, Geis C, Brors D, Yaksh TL, Sommer C (2002) Anterograde transport of tumor necrosis factor-alpha in the intact and injured rat sciatic nerve. J Neurosci 22:536– 45.
23. Manzella D, Barbieri M, Ragno E, Paolisso G. (2001) Chronic administration of pharmacologic doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 73:1052– 7.
24. Feldman EL (2003) Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem. J Clin Invest 111:431– 3.
25. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ (1997) The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. Diabetes 46:S38–42.
26. Biewenga G, Haenen GR, Bast A (1997) The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. Drug Metab Rev 29:1025–54.
27. Ziegler D, Gries FA (1997) Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. Diabetes 46:S62–6.
28. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G (1997) Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care 20:369– 73.
29. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al. (1999) Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 22:1296– 301.

30. Rothkrantz-Kos S, Drent M, Vuil H, De Boer M, Bast A, Wouters EF, et al. (2002) Decreased redox state in red blood cells from patients with sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 19:114– 20.
31. Hovaguimian A, Gibbons CH (2011) Diagnosis and treatment od pain in small-fiber neuropathy. Curr Pain Headache Rep 15:193-200
32. Gibbons CH, Freeman R. (2010) Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. Ann Neurol 67:534–41.
33. Periquet MI, Novak V, Collins MP, Nagaraja HN, Erdem S, Nash SM, Freimer ML, Sahenk Z, Kissel JT, Mendell JR. (1999) Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. Neurology 53:1641–1647
34. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. (2003) The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology; 60: 108–11.
35. Tobin K, Giuliani MJ, Lacomis D. (1999) Comparison of different modalities for detection of small fiber neuropathy. Clin Neurophysiol;110:1909– 12.
36. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. (2000) Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. Neurology;55:1115–21.
37. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen HU, Jensen TS 2007 Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain 127: 199-203
38. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, Joh T. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology* 1999; 53(8): 1660-1664.
39. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Piatti M, Rota S, Briani C, Zara G, Plasmati R, Pastorelli F, Caraceni A, Pace A, Manicone M, Lissoni A, Colombo N, Bianchi J, Zanna C 2007 The total neuropathy score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neruotoxicity: comparison with the National Cancer Insitute – common toxicity scale. J Peripher Nerv Syst 12: 210-215
40. Smith EM[1], Beck SL, Cohen J 2008 The total neuropathy score: a tool for measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Oncol Nurs Forum 35(1):96-102
41. Jun Kimura: Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and Practice, 3. izdanje, New York: Oxford University Press, Inc.; 2001, str. 20-45.
42. Klaus Poeck: Neurologija,1.izdanje, Školska knjiga Zagreb; 1994, str.31; str. 35-7.,
43. Michael J.Aminoff, David A.Greenberg, Roger P.Simon: Clinical Neurology sixth edition, a LANGE medical book, USA, The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2005, str.346- 47.

44. V.Karadža, V. Majerić-Kogler, M. Perić, Lj. Popović, K. Šakić, V. Vegar-Brozović: Klinička anesteziologija i reanimatologija, Medicinski fakultet, Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju, Zagreb; 2004, str. 176.
45. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; published online March 8.DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.02969.
46. Baron R, Binder A, Wasner G 2010 Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol 9:807-19
47. Haanpaa M, Attal N, Backonja M et al. 2011 NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain 152:14-27
48. Miller TM, Layzer RB 2005 Muscle Cramps. Muscle Nerve 32: 431-442
49. Kraus PD et al. 2012 Muscle cramps and neuropathies in patients with allogeneic hematopoetic stem cell transplantantion and graft-versus-host disease. PLoS One. 2012;7(9):e44922.
50. http://emedicine.medscape.com/article/208954-overview. 31. Siječnja 2014
51. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. (2013) BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 163:444-57.
52. Labar B, Hauptmann E i suradnici (2007) Hematologija, Zagreb, Školska knjiga, str.326,327,328,329,330.
53. Copelan EA (2006) Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 354:1813-26.
54. Langner S, Staber P, Schub N, Gramatzki M, Grothe W, Behre G, et al.(2008) Palifermin reduces incidence and severity of oral mucositis in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 42:275-9.
55. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR (2007) Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 39:783-7.
56. Miano M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P (2008) Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 41 Suppl 2:S39-42.
57. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K (2004) Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 101:1936-46.
58. Iwasaki T (2004) Recent advances in the treatment of graft-versus-host disease. *Clin Med Res* 2:243-52.

59. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, et al. (2009) Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. Blood 114:702-708.
60. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. (2005)National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:945-956.
61. Toubai T, Paczesny S, Shono Y, Tanaka J, Lowler KP, Malter CT, et al.(2009) Mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* 4:252-9.
62. Shimabukuro-Vornhagen A, Glossmann J, Liebig T, Scheid C, von Bergwelt-Baildon M (2009) The use of statins in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* 4:260-5.
63. Martin PJ, Counts GW, Jr., Appelbaum FR, et al. (2010) Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 28:1011-1016.
64. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al.(2002) Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 100:406-414.
65. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME (2003) Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 9:215-233.
66. Martin PJ (2008) Biology of chronic graft-versus-host disease: implications for a future therapeutic approach. *Keio J Med* 57:177-183.
67. Martin PJ, Storer BE, Carpenter PA, et al.(2011) Comparison of short-term response and long-term outcomes after initial systemic treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:124-132.
68. Barak V, Levi-Schaffer F, Nisman B, Nagler A (1995) Cytokine dysregulation in chronic graft versus host disease. *Leuk Lymphoma* 17:169-173.
69. Skert C, Damiani D, Michelutti A, et al. (2009) Kinetics of Th1/Th2 cytokines and lymphocyte subsets to predict chronic GVHD after allo-SCT: results of a prospective study. *Bone Marrow Transplant* 44:729-737.
70. Fujii H CG, She K, Aslanian S, Shimizu H, Kariminia A, Krailo M, Chen Z, McMaster R, Bergman A, Goldman F, Grupp SA, Wall DA, Gilman AL, Schultz KR (2008) Biomarkers in newly diagnosed pediatric-extensive chronic graft-versus-host disease: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111:3276-3285.
71. Vogelsang GB Pavletic SZ (2009) *Clinical manifestations and natural history in Flowers ME and Vogelsang GB (eds): Chronic Graft Versus Host Disease Interdisciplinary Management, (ed).* New York, NY, Cambrige University Press, pp 56-69.

72. Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Flowers ME (2011) Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *The Korean journal of hematology* 46:153-163.
73. Inamoto Y, Flowers ME (2011) Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol* 18:414-420.
74. Chiodi S, Spinelli S, Ravera G, et al. (2000) Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol 110: 614–9
75. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, et al.(2006) Impact of chronic graft-versushost disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood 108: 2867–73.
76. Herzberg PY, Heussner P, Mumm FH, et al. (2010) Validation of the human activity profile questionnaire in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 16: 1707–17.
77. Wiskemann J, Huber G (2008) Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 41: 321–9.
78. Li L, Chan L, Gerber LH (2009) Rehabilitation evaluation and treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. In: Vogelsang GB, Pavletic SZ (eds.): Chronic Graft-verus-Host Disease. New York: Cambridge University Press 252–67.
79. Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E (2011) The Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. Dtsch Arztebl Int 108: 732-40.
80. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E (2009) Graft-versus-host disease. Lancet 373:1550–61.
81. Grauer O, Wolff D, Bertz H, et al.(2010) Neurological manifestations of chronic graft versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. Brain 133: 2852–65.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:
Ime i prezime: Valentina Delimar
Datum i mjesto rođenja: 27.8.1989. Varaždin, Hrvatska
Jezici: engleski, njemački

EDUKACIJA:
1995.-2004.g. Osnovna škola u Lepoglavi
2004.-2008.g. Prva gimnazija u Varaždinu
2008.g.- Medicinski Fakultet Zagreb

AKADEMSKE NAGRADE:
2013.g. Dekanova nagrada za najboljeg studenta pete godine
2013.g. Dekanova nagrada za najbolji znanstveni rad „Utjecaj slušanja glazbe i drugih čimbenika na razinu bolnosti kliničke elektromioneurografije “

AKTIVNOSTI:
2008.g. član SportMEF-a, šahovske i veslačke sekcije
2009./2010.g. demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju
2010.g.- član Studentske ortopedske sekcije
2010.g. kustos na izložbi Bodies revealed: fascinantno+stvarno
2010.g.- demonstrator na Katedri za imunologiju i fiziologiju
2012.-2014.g. demonstrator na Katedri za kliničku propedeutiku