

Léčba bolesti u pacientky s metachromatickou leukodystrofií

MUDr. Jarmila Pavlíková¹, MUDr. Ludmila Bártllová²

¹Ambulance léčby bolesti ARO, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Klinika dětské neurologie FN Brno

Metachromatická leukodystrofie je vzácné onemocnění charakterizované vrozenou poruchou metabolismu myelinu. U pozdně infantilní formy motorické potíže předchází příznakům intelektuálním. Tříletá holčička trpící touto chorobou je postižena bolestivou parézou končetin. S dobrým efektem se podařilo bolest zvládnout pomocí transdermálního buprenorfinu a clonazepamu.

Klíčová slova: metachromatická leukodystrofie, bolest, transdermální buprenorfin.

Treatment of pain in a patient suffering from metachromatic leukodystrophy

Metachromatic leukodystrophy is a rare disease caused by an inherited disorder of myelin metabolism. Motor decline preceding cognitive and behavioral symptoms is typical for a late-infantile form of disease. A three-year old girl diagnosed with metachromatic leukodystrophy was suffering from painful paresis of her limbs. A sufficient pain relief was obtained using transdermal buprenorphine and clonazepam.

Key words: metachromatic leukodystrophy, pain, transdermal buprenorphine.

Pediatr. praxi 2011; 12(3): 204–206

Úvod

Metachromatická leukodystrofie (*Scholzova-Greenfieldova nemoc*) je vrozené autosomálně recesivní neurodegenerativní onemocnění, způsobené vrozeným defektem aktivity arylsulfatázy A. Výsledkem je hromadění sulfatidů v bílé hmotě mozku, v některých skupinách neuronů, ve Schwannových buňkách, v periferních nervech, ledvinách, žlučníku a v dalších orgánech. Vrozený defekt aktivity arylsulfatázy A vede k neschopnosti katabolizovat cerebrosidsulfát. Z rozpadlého myelinu vzniká metachromatický materiál obsahující sulfatidy, které při barvení kresylvioletí v kyselém prostředí dávají hnědou metachromázii. Mozek při pitvě má ve srovnání s normou pružnější konzistenci, bílá hmota bývá křídově bílá. Demyelinizované oblasti obsahují při vyšetření metodou zmrazených řezů hojně extracelulárně a intracelulárně uloženého metachromatického materiálu a malé množství neutrálních tuků. V oligodendrocytech, v astrocytech a ve Schwannových buňkách jsou elektronopticky prokazatelná charakteristická lamelární tělíska. Diagnóza je možná stanovením arylsulfatázy A v leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech, vyšetřením sulfamidů v močovém sedimentu nebo analýzou mutací.

Existují tři formy této nemoci: pozdní infantilní (typ I.), juvenilní (typ II.) a adultní forma (typ III.). Incidence se pohybuje mezi 1–2/100 000, kdy nejčastěji, tj. z 60 %, je zastoupena forma pozdní infantilní, dále z 20–30 % forma juvenilní a forma adultní z 10–20 %.

Pozdní infantilní forma začíná obvykle v první polovině druhého roku regresí psychomotorického vývoje. Motorické potíže předchází příznakům intelektuálním. Objevují se poruchy hybnosti, slabost dolních končetin s pády, hypotonie a snižováním šlachookosticových reflexů při periferní neuropatii. Stav vede až k bolestivé spastické kvadruplegii, atrofií optiku, bulbární paralýze a demenci. Smrt nastává ve věku 3–6 let.

Juvenilní forma začíná kolem 4.–5. roku. Projevuje se nejdříve jako přerušení intelektuálního vývoje dítěte. Poté nastupuje regrese motorických dovedností, provázená v některých případech epilepsií a ataxií. Progrese příznaků je pomalejší, ale i tato forma je fatální a končí smrtí pacienta před 20. rokem.

Začátek adultní formy se pohybuje kolem 15. roku věku dítěte, ale často se diagnostikuje až v dospělosti. Manifestuje se buďto motorickými nebo psychiatrickými potížemi. Jedním z příznaků může být i epileptický záchvat. Progrese této formy je nejpomalejší.

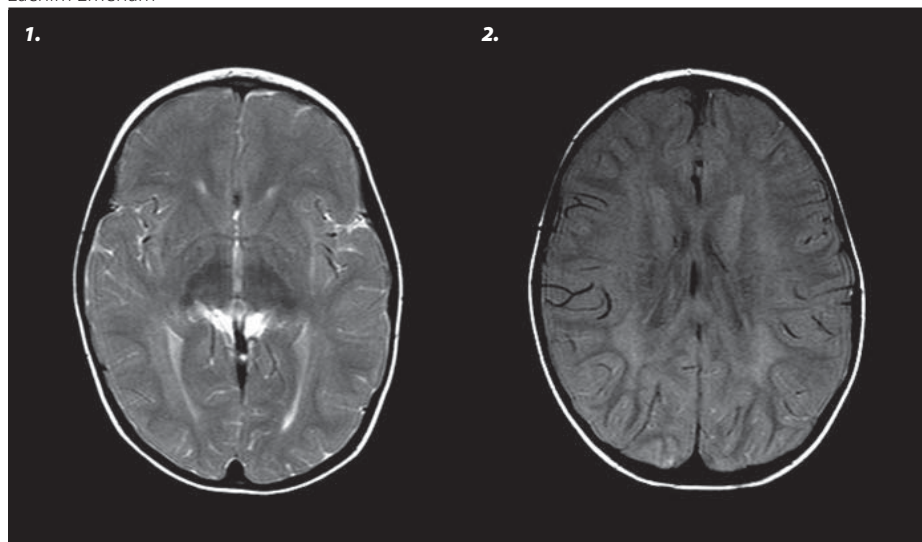
Kauzální terapie tohoto onemocnění neexistuje. Ve stadiu výzkumu na celém světě jsou transplantace kmenových hematopoetických buněk. Teoretickým podkladem je schopnost enzymaticky upravených hematopoetických pluripotentních buněk restaurovat schopnost sulfátového katabolismu nervových tkání cestou enzymatického reuptaku. Je použita pupečnicková krev enzymaticky vybavených dárců spolu s adjuvantní infuzí mezenchymálních kmenových buněk od stejného dárce. Dlouhodobý

efekt je ale nejasný. Zlepšení výsledků závisí na zvýšeném povědomí o nemoci a včasné diagnostice tak, aby slibné terapeutické intervence v budoucnosti, jako transplantace geneticky modifikovaných autologních kmenových buněk, měly naději na úspěch.

Kazuistika

Holčička, narozená v lednu 2007, byla odeslána do naší ambulance léčby bolesti v únoru 2010. Rodinná a osobní anamnéza byla bez pozoruhodností. Perinatální období proběhlo fyziologicky. Psychomotorický vývoj se do jednoho roku věku jevil normální. Koničky pásala ve 4 měsících, seděla v 7. měsíci, v 10. měsíci ležela, poté začala chodit kolem nábytku, postavila se s oporou ve 12 měsících. Rodiče a obvodní dětský lékař však začali pozorovat opožděný rozvoj chůze, proto se dostala do péče dětského neurologa. Díky rehabilitačnímu cvičení se motorika dítěte přechodně zlepšila. Sama se postavila a byla schopna dvou samostatných krůčků. Do 1,5 roku se vyvíjela v širší hranici normy. V 18. měsíci bylo doporučeno vyšetření mozku magnetickou rezonancí, neboť se v neurologickém nálezu zvýraznila hypotonie s normoreflexií. Toto vyšetření bylo provedeno v lednu 2009 a byla stanovena diagnóza metachromatické leukodystrofie (obrázky 1 a 2). Výrazná progrese onemocnění nastala ve 22. měsíci věku projevem spastické diparézy s akcentací vlevo. Byla doporučena rehabilitace dle Bobatha. V únoru 2009 byla poprvé hospitalizována na Klinice dětské

Obrázek 1. V T2 a FLAIRu je zvýšená intenzita bílé hmoty periventrikulárně, odpovídající demyelinizačním změnám



neurologie (KDN) FN Brno. Zde byla provedena další vyšetření. Elektromyografie (EMG) zobrazila známky výrazné difúzní primárně demyelinizační motorickosenzitivní polyneuropatie. Nález somatosenzorických evokovaných potenciálů (SSEP) svědčil pro lézi centrálního a periferního úseku somatosenzitivní dráhy dolních končetin. Sluchové evokované potenciály (BAEP), vizuální evokované potenciály (VEP) a elektroencefalografické studie (EEG) byly v té době v normě. Pacientka ležela, ležla a otáčela se. Mixovanou stravu přijímala jen savičkou, ale sama. V řeči používala více jak 20 slov. V metabolických vyšetřeních, provedených v březnu 2009 na Klinice dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK v Praze, byly výrazně zvýšené U-sulfatidy. Enzymologické vyšetření prokázalo sníženou aktivitu arylsulfatázy A, což potvrzovalo diagnózu metachromatické leukodystrofie. Poslední hospitalizace na KDN proběhla v květnu 2009 pro prudké klinické zhoršení, projevující se výraznou kvadruspasticitou, hypo- až areflexií šlachookosticových reflexů, regrese psychomotorického vývoje na úroveň prvního trimenonu, poruchou zrakového vnímání a dysfagií s následnou aspirační pneumonií.

Příjem stravy se postupem času stále zhoršoval, tělesná hmotnost pacientky stagnovala na 10 kilogramech. V září 2009 byla proto provedena perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG). V neurologickém nález dominoval centrální hypotonický syndrom a bolestivá spasticita na dolních končetinách v rámci polyneuropatie.

Právě bolestivé projevy pacientky přivedly rodiče do ambulance léčby bolesti. Při prvním vyšetření byl pláč holčičky neztišitelný, zklidnila se pouze v náručí otce. Pacientka nechodila, neseseděla, spontánně se nehýbala, nemluvila, vy-

dávala pouze neartikulované zvuky. Na oslovení nereagovala, očima nefixovala. Sousta polykala velice špatně. Skoro veškerou stravu a tekutiny dostávala do PEG. Ve 3 letech vážila stále 10 kilogramů. Spasmus končetin nedovolil plně klinické vyšetření pacientky. Hlasitým nářkem reagovala na protahování a palpaci dolních i horních končetin. Dle matky má největší bolesti ráno nebo po delším spánku, kdy spazmy svalů jsou nejsilnější i přes to, že je každý den prováděna relaxační rehabilitace. Holčička spí v noci jen pár hodin, občas usíná únavou i přes den. Tato situace vyčerpává nejen pacientku, ale i celou rodinu. Normální chod rodiny je ochromen. Existencionální rozměr bolesti v tomto případě postihuje celé její okolí, rodiče, prarodiče a sourozence. Matka, která se stará o pacientku ve dne v noci, je na pokraji vyčerpání. Terapie bolesti byla před odesláním do ambulance léčby bolesti řešena ibuprofenem (3×60 mg) do gastrostomie (PEG) a občasným podáním paracetamolu (100 mg) per rektum.

Bolest je vždy subjektivní, přestože může mít objektivní opodstatnění, může být spojena se skutečným nebo potencionálním poškozením tkáně. Spolupráce s pacientem je důležitá. Bohužel u pacientky s kognitivní poruchou je jediným zdrojem informací výpověď nejbližších, tj. rodičů, lidí, kteří s ní tráví většinu času. Navíc čím je dětský organizmus mladší, tím obtížněji u něj můžeme identifikovat bolest jako svébytnou kategorii. Je nesnadné ji oddělit od negativních emocí, od prožívaného stresu. Proto specialisté doporučují, abychom u dětí velmi raného věku pracovali spíše s nadřazenou kategorií, s distresem.

Při určení typu bolesti vycházíme ze základního onemocnění. Díky svalovému postižení

se domníváme, že se jedná o bolest nociceptivní somatickou. Ale vzhledem k polyneuropatii a centrálnímu postižení má tato bolest i neuropatickou složku (2). Místa bolesti jsme určili dle bolestivých grimas při palpačním vyšetření zvláště dolních i horních končetin. Nelze však s určitostí vyloučit ani bolest hlavy. Nejdůležitější je pro posouzení efektu léčby objektivní určení aktuální intenzity bolesti. Spolupráce s pečující osobou, tedy matkou, je nezbytná. Z počátku jsme velice orientačně určili intenzitu bolesti pomocí obličejové škály bolesti (3). V domácím prostředí a během hospitalizace jsme se pokusili použít k vyjádření intenzity bolesti Dotazník pro bolest s nekomunikujícími dětmi (NCCPC). Tento se nám však jevil časově náročný a nepřehledný. Nakonec se nám osvědčil dotazník FLACC – face expression, leg position, activity, cry, consolability (5) (tabulka 1), určený pro děti s kognitivní poruchou. Ve srovnání s dotazníkem NCCPC je praktický, jednoduchý, komplexní a s dobrou výpovědní hodnotou.

Dosavadní analgetická léčba nedávala uspokojivý výsledek. Dle obličejové škály bolesti (Faces Pain Scale) byla stanovena intenzita bolesti s výsledkem 7–8/8. Terapie dalším neopioidním analgetikem, metamizolem, se ukázala být taktéž neúčinná. Intenzita bolesti se stále pohybovala vysoko (FLACC 7–9/10). Tramadol vyvolával pouze nevolnost a zvracení s minimálním analgetickým efektem. Proto jsme se časem rozhodli dle doporučeného postupu léčby chronické bolesti nasadit silné opioidy za krátkodobé hospitalizace (1). Holčička byla spolu s matkou uložena na pediatrické JIP. Vzhledem k poruchám polykání jsme zvolili transdermální buprenorfin $35 \mu\text{g}/\text{hod}$. $\frac{1}{4}$ náplasti, tj. $8,75 \mu\text{g}/\text{hod}$.

Buprenorfin je semisyntetický opioid, analgetikum-anodynum. Je parciálním agonistou μ -receptorů, antagonistou κ -receptorů a slabým agonistou δ -receptorů. Má analgetickou účinnost ekvivalentní jiným silným opioidům, ale ve srovnání s jinými opioidy příznivější profil nežádoucích účinků. Je zařazován jako opioid pro třetí stupeň analgetického žebříčku dle WHO. Některé práce podporují důležitou roli buprenorfinu v léčbě neuropatické bolesti (4). Z nežádoucích účinků se objevila u pacientky somnolence, která po třech dnech ustoupila, a zácpa, kterou se podařilo částečně zvládnout pomocí laxativ a dostatečné hydratace. Bohužel pacientka je nositelkou dalších nepříznivých faktorů pro rozvoj OBD (opioid-induced bowel dysfunction). Jsou to snížená mobilita, sklon k hypohydrataci a celková hypotonie se sníženou motilitou střev.

Tabulka 1. FLACC (face expression, leg position, activity, cry, consolability) (5)

Datum	
Čas	
Obličej	0 bez výrazu, úsměv
	1 mračení občas, bez zájmu
	2 časté mračení, ústa sevřená
Dolní končetiny	0 obvyklá poloha, uvolnění
	1 natažené, neklidné
	2 skrčené, flektované k tělu
Pohyb	0 obvyklá poloha, klidně ležící, volně se pohybující
	1 choulící se, strnulý, houpe se ze strany na stranu
	2 v oblouku, strnutí
Křik	0 bez křiku (spánek nebo bdělost)
	1 sténání nebo pláč, nářek ojediněle
	2 stálý pláč a křik, častý nářek
Spokojenost	0 spokojenost, uvolnění
	1 občasné uklidňování dotekem, konejšením nebo slovem, je možné odvrátit pozornost od bolesti
	2 nelze zklidnit žádným způsobem
Celkové skóre	
Sledování	

Následně se objevilo období, kdy jsme byli nuceni zkrátit interval mezi nalepením jednotlivých náplastí, poté jsme zvýšili dávku na dvojnásobek, tedy na 17,5 mikrogramu za hodinu. Intenzita bolesti se pohybovala FLACC 2–4/10, tedy mírná, ojediněle střední. Průběžně jsme kontrolovali krevní obraz, jaterní testy, hladinu urey a kreatininu. Kromě lehké anémie byly všechny hodnoty v normě.

V srpnu roku 2010 se po zánětu horních cest dýchacích intenzita bolesti výrazně zvýšila (FLACC 6–7/10) i přes nasazenou analgetickou terapii. Protože terapeutická dávka buprenorfinu byla již dost vysoká, 0,42 mg na 24 hodin na 10 kg

hmotnosti pacientky, přidali jsme k zavedené terapii koanalgetikum – clonazepam v kapkách. Neobjevily se žádné vážné nežádoucí účinky. Pacientka se zklidnila a postupně jsme při dané kombinaci mohli snížit dávku transdermálního buprenorfinu na počáteční dávku 8,75 mikrogramů za hodinu. Intenzita bolesti se v současné době pohybuje kolem FLACC 2–3/10.

Díky této analgetické terapii se nám podařilo částečně zvládnout jeden ze symptomů tohoto fatálního onemocnění ke spokojenosti pacientky i její rodiny.

Kauzální terapie zatím není. V našich možnostech je tedy zatím léčit symptomaticky.

Jedním z příznaků může být nesnesitelná bolest. Lidé s kognitivní poruchou bolest cítí a velice negativně ovlivňuje jejich kvalitu života. Bohužel v léčbě pacientů s onkologickým onemocněním, a zvláště dětí, panuje i u odborné populace stále ještě strach z podávání silných opioidů, tzv. „opioidfobie“. Musíme si ale uvědomit, že použití silného opioidu neurčuje vyvolávající příčina bolesti, ale její intenzita a nemožnost zvládnutí této bolesti jiným způsobem léčby.

*Přílohy: uvedené MRI snímky zapůjčila
Klinika dětské radiologie FN Brno se souhlasem
s jejich publikací*

Literatura

1. Doležal T, Hák M, Kozák J. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Farmakoterapie 2010; 2: 171–176.

2. McCormack K. Signal transduction in neuropathic pain, with special emphasis on the analgesic role of opioids – part II: Moving basic science towards a new pharmacotherapy. Pain Reviews 1999; 6: 99–131.

3. Opavský J. Vyšetřování osob s algickými syndromy a hodnocení bolesti. Bolest, Tíbis Praha 2006: 172–179.

4. Ševčík P, Adam Z. Transdermální buprenorfin. Remedia 2006; 16: 514–521.

5. Terri Voepel-Lewis A. Comparison of the Clinical Utility of Pain Assessment Tools for Children with Cognitive Impairment. Pediatric Anesthesiology 2008; 106(1): 72–78.

Článek doručen redakci: 28. 2. 2011
Článek přijat k publikaci: 13. 5. 2011

MUDr. Jarmila Pavlíková
Ambulance léčby bolesti ARO, MOÚ Brno
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
jpavlikova@email.cz