Neuropatická bolest a deficit proteinů extracelulární matrix v nervech: význam kolagenu pro nervovou tkáň

V časopise Journal of pain and symptom management byl publikován článek, který se zabývá příčinami bolesti u Ehlers-Danlosova syndromu (Voermans NC, Knoop H, van Engelen BG. High Frequency of Neuropathic Pain in Ehlers-Danlos Syndrome: An Association with Axonal Polyneuropathy and Compression Neuropathy? J Pain Symptom Manage 2011; 41:e4-6).

Ehlers-Danlosůvsyndrom (EDS) je definován jako skupina onemocnění, pro které je charakteristická vrozená vada pojivové tkáně, např. syntézy kolagenu.

Podle autorů tohoto článku je jednou z **příčin bolesti** u těchto pacientů porucha složení extracelulární matrix (ECM) pojiva v ochranné vrstvě nervových vláken (perineuriu a endoneuriu). Vlákna nejsou proteiny ECM (především kolagenem a tenascinem X) dostatečně chráněna před tlakem a napínáním z vnějšku, a proto vzniká bolest. Další příčinou neuropatické bolesti je chybění kolagenu ve strukturách, kterými jsou nervy vedeny a vznikají tak (opět tlakem na málo chráněné axony) bolestivé kompresní neuropatie. Článek lze chápat i v obecnější rovině jako příspěvek k objasnění vztahu nedostatku kolagenu a vzniku bolestivých syndromů a významu kolagenu pro nervovou tkáň. Protože jde o důležitou a zajímavou tématiku, přinášíme kompletní překlad uvedeného článku.

Častý výskyt neuropatické bolesti u pacientů s Ehlers-Danlosovým syndromem: souvislost s axonální polyneuropatií a kompresivní neuropatií?

Camerota a spolupracovníci upozornili na výsledky studie zaměřené na bolest u pacientů s Ehlers-Danlosovým syndromem (EDS).[1] Jejich studie byla založena na dotaznících vyplňovaných pacienty. 89% pacientů s EDS s hypermobilitou a EDS klasického typu udávalo bolest střední a vyšší intenzity, s trváním nejméně 1 rok. Zajímavé je, že dvě třetiny trpělo přinejmenším „pravděpodobnou" neuropatickou bolestí (podle dotazníku ID Pain „pravděpodobně" 32 %, a „téměř jistě" 36 %).[2] Tato skutečnost je v rozporu s obecně rozšířeným názorem, u EDS je bolest přímo spojena s primárním kloubním poškozením a tato skutečnost se vysvětluje tím, že jde o nociceptivní bolest. Camerota dochází k závěru, že příčina neuropatické bolesti u EDS zůstává neobjasněna. V tomto článku se budeme věnovat jedné z možných příčin této bolesti. Muskuloskeletální bolest se uvádí jako přidružené diagnostické kritérium EDS, zvláště u typu spojeného s hypermobilitou.[3]

Dosud se výzkum bolesti spojené s EDS omezil na jednu studii založenou na interview s 51 pacienty (Sacheti et al.)[4], ve které autoři konstatovali, že chronická bolest je u EDS běžným příznakem (90 %), začíná v rané fázi nemoci, a nejčastěji postihuje oblast ramen, rukou a kolen. Bolest je chronického charakteru a bývá ovlivnitelná řadou farmakologických a fyzikálních intervencí. Autoři naznačují, že bolest u EDS má několik příčin: může doprovázet časté dislokace, opakovaná poranění měkkých tkání, nebo souviset s opakovanými operacemi při poranění periferních nervů.[4]

Minulý rok bylo publikováno několik studií o průběhu, kvalitě

Zdroj: blog.amsvans.com

života a bolesti u pacientů s EDS,[5-8] zaměřených na závažnost, charakter a dopad bolesti. Všechny tyto studie potvrdily vysokou prevalenci bolesti, o které informuje Sacheti et al. Navíc jsme ukázali, že bolest u pacientů s EDS je spojena s pravidelným užíváním analgetik (89 %); závažnost bolesti koreluje s hypermobilitou, dislokacemi, prodělanými operacemi a sníženou kvalitou nočního spánku, a že bolest přispívá k funkčnímu zhoršení každodenních aktivit.[5] Castori et al.[8] podobně jako Camerota et al. zdůrazňují důležitost rozlišování mezi nociceptivní a neuropatickou bolestí pro stanovení účinných léčebných strategií. Ve studii projevů a vývoje hypermobility u pacientů s EDS tito autoři navrhují rozlišovat tři fáze v tomto vývoji: fázi hypermobility, fázi bolesti a fázi ztuhlosti, přičemž se domnívají, že bolest je sekundárním důsledkem muskuloskeletálních problémů.[6] Léčebné strategie, pokud jde o zabránění vzniku bolesti a ztuhlosti, mohou být nejúspěšnější, pokud jsou zahájeny v první fázi. Rombart et al.[6] zkoumali kvalitu života 32 žen s EDS a hypermobilitou a prokázali významný výskyt bolesti kloubů, dislokací v kloubní oblasti, svalových křečí, zánětů šlach, únavy a bolestí hlavy, se snížením tělesné aktivity a se zdravím související kvality života. Přestože v těchto studiích je zmiňována souvislost s hypermobilitou a dislokacemi, autoři se cíleně nezabývali upřesněním původu bolesti u pacientů s EDS.

Naše současná studie, jejímž tématem jsou neuromuskulární parametry u 40 pacientů s EDS, přispěla k objasnění možných patofyziologických mechanismů vzniku neuropatické bolesti u EDS: výsledky ukázaly, že u pacientů s různými typy EDS je přítomna axonální polyneuropatie.[9] Porucha citlivosti byla přítomna u 60 % pacientů, spočívala ve sníženém vnímání vibrací v oblasti nohy. Síla distálních svalů byla snížena (u 20 % pacientů plantární flexe MRC 4 a u 40 % dorzální flexe MRC 4), a reflexy byly snížené u 25 % pacientů. Dále se ukázalo, že výsledky testů vodivosti nervů byly abnormální u 38 % pacientů, a u 13 % pacientů byla splněna diagnostická kritéria axonální polyneuropatie - u 1 pacienta vaskulárního typu a u 4 pacientů typu s deficiciencí tenascinu-X (TNX). Při elektromyografickém vyšetření přibližně polovina pacientů s EDS vykazovala nález smíšeného myogenního-neurogenního patternu, který odpovídal myopatii a neuropatii. Laboratorní vyšetření u všech pacientů vyloučila metabolické příčiny polyneuropatie.

Proteiny extracelulární matrix, které hrají u EDS důležitou roli, především kolagen I, III a V, a TNX, jsou nedílnou součástí pojivové tkáně periferních nervů. Domníváme se proto, že axonální funkce periferního nervstva je u pacientů s EDS ovlivňována vrozeným defektem pojiva; prozatím se nám nepodařilo objasnit přesný patofyziologický mechanismus této poruchy.[9]

Kompresní neuropatie může také způsobit neuropatickou bolest u pacientů s EDS.[10] V naší studii, ve které jsme se zabývali neuromuskulárními parametry, jsme u dvou pacientů zjistili známky komprese nervus medianus v oblasti zápěstí, odpovídající syndromu karpálního tunelu, a u jednoho pacienta útlak nervus peroneus. [10] Již dříve jsme referovali o 30leté pacientce s EDS hypermobilního typu s kompresními neuropatiemi: axilární neuropatií, brachiální plexopatií, peroneální neuropatií a neuropatií nervus ischiadicus.[10] Ischiadická neuropatie se objevila poté, co pacientka seděla několik hodin se zkříženými dolními končetinami. Uvedené kompresní neuropatie byly potvrzeny kondukčními studiemi i elektromyograficky. Genetické vyšetření vyloučilo hereditární neuropatii se sklonem k tlakovým parézám. Naše hypotéza zní, že perineurium a endoneurium, charakterizované deficitem TNX a/nebo kolagenu, není schopno chránit nervy před excesivním tahem či tlakem.[9]

Tyto klinické nálezy jsou podporovány vyšetřením u laboratorní myši označované jako „TNXb-knockout", která je animálním modelem pacientů s EDS, postižených deficiencí TNX. [10] U této myši byla pozorovatelná svalová slabost, se známkami myopatie ve svalové biopsii. Navíc biopsie nervus ischiadicus u tohoto zvířete prokázala mírně sníženou hustotu kolagenových fibril v endoneuriu, několik známek degenerace a regenerace a menší vnitřní a vnější průměr myelinizovaných vláMůžeme tedy shrnout, že tyto studie ukázaly, že EDS je spojen s mírnou axonální polyneuropatií a kompresními neuropatiemi. Tento jev může být jednou z příčin vysoké frekvence neuropatické bolesti u EDS.[1] Navíc další publikace (Camerota et al., Castori et al.) zdůrazňují důležitost rozlišování mezi nociceptivní a neuropatickou bolestí u pacientů s EDS pro stanovení adekvátní léčebné strategie. Potřeba tohoto rozlišování je vidět i z toho, že v naší studii pouze 11 % pacientů s EDS s chronickou bolestí užívalo terapii určenou pro neuropatickou bolest (amitriptylin 7 %, karbamazepin 1 %, gabapentin 3 %)[4], zatímco Camerota et al.[1,5] ukázali, že dvě třetiny pacientů s EDS trpí přinejmenším „pravděpodobnou" neuropatickou bolestí.

Souhrnně řečeno, naše nedávné studie s pacienty s EDS a laboratorními zvířaty (myši „TNXb-knockout") a dřívější kazuistiky[12-16] ukázaly, EDS může být spojeno s mírnou axonální polyneuropatií. Domníváme se, že u pacientů s EDS je axonální funkce periferních nervů ovlivněna hereditárním defektem pojivové tkáně, a že u nich perineurium a endoneurium s nedostatečným obsahem TNX a kolagenu může způsobit poruchu ochrany nervů před excesivním tahem či tlakem. Tento jev může přispívat k častému výskytu neuropatické bolesti u pacientů s EDS; ke stanovení adekvátních léčebných postupů je proto třeba dalšího výzkumu tohoto fenoménu

Literatura

1. Camerota F, Celletti C, Castori M, Grammatico P, Padua L. Neuropathic pain is a common feature in Ehlers-Danlos syndrome. ***J Pain Symptom Manage*** *2011;41:e2-e4.*

2. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID pain. ***Curr Med Res Opin*** *2006;22:1555-1565.*

3. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B,Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). ***Am J Med Genet*** *1998;77:31-37.*

4. Sacheti A, Szemere J, Bernstein B, et al. Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. ***J Pain Symptom Manage*** *1997;14:88-93.*

5. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG. Pain in Ehlers-Danlos syndrome is common, severe, and associated with functional impairment. ***J Pain Symptom Manage*** *2010;40:370-378.*

6. Rombaut L, Malfait F, Cools A, De Paepe A, Calders P. Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. ***Disabil Rehabil*** *2010;32:1339-1345.*

7. Castori M, Camerota F, Celletti C, et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. Am J Med Genet ***A*** *2010;152A:556-564.*

8. Castori M, Camerota F, Celletti C, Grammatico P, Padua L. Quality of life in the classic and hypermobility types of Ehlers-Danlos syndrome. Ann Neurol 2010;67:145-146.

9. Voermans NC, van Alfen N, Pillen S, et al. Neuromuscular involvement in various types of Ehlers-Danlos syndrome. ***Ann Neurol*** *2009;65:687-697.*

10. Voermans NC, Drost G, van Kampen A, et al. Recurrent neuropathy associated with Ehlers-Danlos syndrome. ***J Neurol*** *2006;253:670-671.*

11. Voermans NC, Verrijp K, Eshuis L, et al. Mild muscular features in tenascin-X knockout mice, a model of Ehlers-Danlos syndrome. ***Connect Tissue Res*** *2011;52:422-32.*

12. Farag TI, Schimke RN. Ehlers-Danlos syndrome: a new oculo-scoliotic type with associated polyneuropathy? ***Clin Genet*** *1989;35:121-124.*

13. Muellbacher W, Finsterer J, Mamoli B, Bittner RE, Trautinger F. Axonal polyneuropathy in Ehlers-Danlos syndrome. ***Muscle Nerve*** *1998;21:972-974.*

14. Bell KM, Chalmers J. Recurrent common peroneal palsy in association with the Ehlers-Danlos syndrome. A case report. ***Acta Orthop Scand*** *1991;62:612-613.*

15. Schady W, Ochoa J. Ehlers-Danlos in association with tomaculous neuropathy. ***Neurology*** *1984;34:1270-1271.*

16. Galan E, Kousseff BG. Peripheral neuropathy in Ehlers-Danlos syndrome. ***Pediatr Neurol*** *1995;12:242-245.*

(Úvod a překlad: MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.)