

FLAIL ARM A FLAIL LEG SYNDRÓM - KAZUISTIKA

Ladislav Gurčík, Zuzana Gajdošová, Anna Tomášová, Peter Galik, Veronika Gašparíková,
Anna Jarošová, Paulína Kubařová, Slávka Lišková

Neurologické oddelenie VNŠP Levoča a.s., člen skupiny Agel

Práca podáva informácie o klinickom obraze, diagnostike a diferenciálnej diagnostike zriedkavejšie sa vyskytujúcich fenotypov ochorenia motoneurónu - flail arm a flail leg syndrómu. Ide o varianty MND, ktoré sa líšia od klasickej ALS charakterom iníciaľných príznakov, priebehom aj prognózou. Predkladáme kazuistiku pacienta s klinickým a elektrofyziologickým obrazom charakteristickým pre flail arm syndróm, u ktorého bola vzhľadom na pozitívitu antigangliozidových protilátok ako terapeutický test aplikovaná kúra intravenóznym ľudským imunoglobulínom, avšak bez želaného efektu a pri follow-up sledovaní choroba nezadržateľne progreduje.

Kľúčové slová: flail arm a flail leg syndróm

FLAIL ARM A FLAIL LEG SYNDROME - CASE REPORT

The paper provides information about clinical symptoms, diagnostics and differential diagnostics of rare phenotypes of motoneuron disease - flail arm and flail leg syndrome. This syndrome is a variant of MND and differs from typical ALS in the initial symptoms, course and outcome of the disease. We present a case report of a patient with clinical and electrophysiological findings typical for the flail arm syndrome. Due to positivity for anti-ganglioside antibodies, we used intravenous administration of human immunoglobulin as a therapeutic test, however without desired result. The follow-ups showed that patient's condition was deteriorating and the progress of the disease was inexorably proceeding.

Key words: flail arm and flail leg syndrome

Neurológia 2011; 6 (1): 31-34

Úvod

Motor neuron disease (MND) predstavuje heterogénnu skupinu ochorení, ku ktorej radíme niekoľko klinických fenotypov spojených spoločnou celulárnou a molekulárnou patológiou, niekedy nazývaných aj ALS fenotypy. Okrem klasickej formy ALS sem patrí progresívna bulbárna paralýza, progresívna muskulárna atrofia, primárna laterálna skleróza, brachiálna amyotrofická diplégia, pseudopolyneuritický variant ALS či monomelická muskulárna atrofia. Pre diagnostiku, a hlavne prognózu ochorenia má veľký význam charakter a lokalizácia počiatkových klinických prejavov choroby. K častejšie sa vyskytujúcim variantom patrí klasická ALS (Charcotova forma), progresívna bulbárna paralýza a ochorenie dolného motoneurónu nazývané progresívna muskulárna atrofia (PMA). Menej frekventne sa vyskytujú ďalšie dve formy - flail arm syndróm (FAS) a flail leg syndróm (FLS). Na základe populačných štúdií sa zistilo, že bulbárny začiatok ochorenia má tendenciu k horšej prognóze ako končatinový začiatok a obidve formy majú horšiu prognózu ako PMA, ktorej klinická manifestácia zostáva ohraničená na postihnutie hornej končatiny viac ako 12 mesiacov⁽¹⁾.

Termín FAS použili prvýkrát v roku 1998 Hu a kol., ktorí popisali podskupinu pacientov s ALS s bežnými príznakmi postihnutia dolného motoneurónu na horných končatinách, vykazujúcich malé alebo žiadne postihnutie bulbárneho svalstva a svalstva dolných končatín vo včasnom stupni ochorenia⁽²⁾. Klinický obraz pri FAS bol popísaný

Vulpianom už v roku 1886 ako syndróm proximálnej slabosti a atrofie horných končatín (skapulohumerálny variant progresívnej muskulárnej atrofie). Ochorenie má mnoho synonym - Vulpian-Bernard syndróm, hanging-arm syndróm či brachiálna amyotrofická diplégia.

FLS je známy aj pod synonymami pseudopolyneuritický variant ALS, Marie-Patrikiosova forma alebo peroneálna forma ALS. FLS začína slabosťou a svalovou hypotrofiou distálnych partií dolných končatín s vyhasinanim šľachovookosticových reflexov na dolných končatinách. V priebehu niekoľkých rokov sa však aj u tohto subtypu vyvinú príznaky z postihnutia dolného motoneurónu v ďalších oblastiach tela a tiež príznaky postihnutia horného motoneurónu, hoci progresia ochorenia býva jednou z najpomalších zo všetkých ALS fenotypov (**tabuľka 1**).

Awaji-shima konsenzus pre diagnostické kategórie ALS⁽³⁾

1. klinicky definitívna ALS:

- klinická alebo elektrofyziologická prítomnosť príznakov postihnutia dolného a horného motoneurónu v bulbárnej a najmenej v dvoch spinálnych oblastiach,
- alebo prítomnosť postihnutia dolného a horného motoneurónu v troch spinálnych oblastiach.

2. klinicky pravdepodobná ALS:

- klinická alebo elektrofyziologická prítomnosť postihnutia dolného a horného motoneurónu najmenej v dvoch oblastiach, postihnutie horného motoneurónu je rostrálnejšie ako dolného.

Tabuľka 1. Klinické kritériá pre flail arm a flail leg syndróm - podľa Wijesekera⁽⁴⁾

	Flail arm syndróm	Flail leg syndróm
Podporujúce kritériá	Ochorenie dolného motoneurónu postihujúce horné končatiny. Progressívna predominantne proximálna svalová slabosť a atrofie HK na začiatku.	Ochorenie dolného motoneurónu postihujúce dolné končatiny. Progressívna distálna svalová slabosť a atrofie DK na začiatku.
	Typický tvar atrofií pre flail arm syndróm, ale tiež patologické RŠO ⁽¹⁰⁾ , alebo patologické reflexy (Hoffman) v určitom štádiu ochorenia (bez hypertonusu alebo klonusov).	Typické vzorce atrofií pre flail leg syndróm, ale tiež patologické RŠO, alebo patologické reflexy na dolných končatinách (napr. Babinski) v niektorom štádiu ochorenia (bez hypertonusu alebo klonusov).
Vylučujúce kritériá	Funkčne významná slabosť alebo atrofie dolných končatin či bulbárnych svalov počas 12 mesiacov od začiatku symptómov na horných končatinách.	Funkčne významná slabosť alebo atrofie horných končatin, bulbárnych či respiračných svalov počas 12 mesiacov od začiatku symptómov na dolných končatinách.
	Hypertonus na horných končatinách.	Hypertonus alebo klonus na dolných končatinách.
	Svalová slabosť a atrofie distálnych partií horných končatin bez proximálneho postihnutia.	Slabosť alebo atrofie začínajúce proximálne na dolných končatinách bez distálneho postihnutia.

3. klinicky možná ALS:

- klinická alebo elektrofyziologická prítomnosť postihnutia horného a dolného motoneurónu v jednej oblasti,
- alebo postihnutie samotného horného motoneurónu v dvoch alebo viacerých oblastiach,
- alebo postihnutie dolného motoneurónu je lokalizované rostrálnejšie ako postihnutie horného motoneurónu,
- neuroimaging a laboratórne nálezy musia vylúčiť podobné diagnózy.

Kazuistika

60-ročný pacient s nevýznamnou osobnou a rodinnou anamnézou s údajom od septembra 2009 trvajúcej progresujúcej slabosti a atrofizácie proximálnych svalov (prevažne musculus deltoideus, supraspinatus a infraspinatus) spočiatku na pravej hornej končatine, po niekoľkých mesiacoch aj na ľavej hornej končatine (**obrázok 1 a 2**). Subjektívne a objektívne boli prítomné fascikulácie, ktoré sa s progresiou ochorenia rozšírili aj na svalstvo trupu. Slabosť a atrofie po niekoľkomesačnom priebehu progredovali aj na svaly predlaktia a drobné svaly ruky. Pacient pociťoval problémy pri bežných denných činnostiach – obliekaní, hygiene, písaní a iných jemných úkonoch. Slabosť dolných končatin neudával, artikulácia bola normálna, dysfagické ťažkosti neboli prítomné, inkontinencia nálady neprítomná. Poruchu citlivosti ani sfinkterové ťažkosti neudával. Kontakt s kliešťom, infekcia či vakcinácia posledné mesiace pred začiatkom ochorenia neudané.

Obrázok 1. Atrófia musculus supraspinatus, infraspinatus a deltoideus obojstranne



V neurotopickom náleze prítomné amyotrofiie proximálnych, menej distálnych svalov horných končatin bilaterálne s oslabením svalovej sily – vpravo priemerná úroveň svalového testu 1-2, vľavo 2-3 s proximálnym akcentom. Prítomné boli fascikulácie svalov horných končatin a ojedinele aj trupu, bez bulbárnej symptomatiky, bez poruchy senzitivity či poruchy koordinácie. Šľachovookosticové reflexy boli vyhasnuté na horných končatinách a mierne vyššie na dolných končatinách bez prítomnosti klonusov. Masseterový reflex a abdominálne reflexy boli normálne. Plantárna odpoveď bola bilaterálne normálna a mala flečkový charakter. Z laboratórných sérologických parametrov bol bežný laboratórny skrining v medziach normy, hodnoty širokej palety onkomarkerov v medziach normy, hladina folátov a antityreoglobulínových protilátok v medziach normy, sérológia na lues a anti HIV negatívna. Bola prítomná mierne vyššia hladina kreatinkinázy a cyanokobalaminu.

Hladina kalcitonínu a parathormónu bola v medziach normy, antiboreliové protilátky či protilátky proti neurotropným vírusom boli negatívne. Analýza likvoru bola v medziach normy, nebola potvrdená oligoklonálna

Obrázok 2. Pokus o udržanie PHK v elevovanej pozícii s pomocným manévrom (pridržiava sa hlavy)



skladba, prítomnosť protilátok proti neurotrofným vírusom či antiboreliových protilátok v likvore.

Na MRI krčnej chrbtice bola prítomná paramediálna protrúzia intervertebrálneho disku C5/6 bilaterálne so stenózou neuroforamin bilaterálne, výraznejšie vľavo, na MRI mozgu prítomná cerebrálna mikroangiopatia. Kondukčné štúdie nepotvrdili bloky vedenia či spomalenie rýchlosti vedenia motorickými a senzitivnými vláknami, zaznamenali sme redukovanú perzistenciu F vlny n. medianus a ulnaris bez predĺženia minimálnej latencie, pravdepodobne pri poruche excitability cervikálnych motoneurónov. Ihlová EMG potvrdila známky akútnej aj chronickej denervácie a fascikulácie v horných končatinách a trupovom svalstve. Motorické evokované potenciály neboli realizované. Hematologickým vyšetrením nebola potvrdená monoklonálna gamapatia a ani paraproteinémia, pri imunologickom vyšetrení nebol zistený závažný nález. Vzhľadom na zhoršujúcu sa compliance pacienta nebolo možné realizovať genetické vyšetrenie za účelom potvrdenia či vylúčenia abnormálnej expanzie trinukleotidov CAG génu androgénového receptora alebo mutácie génu pre Cu/Zn superoxid dizmutázu SOD1. Vzhľadom na pozitivitu antigangliozidových protilátok triedy IgM anti GM1 a anti GQ1b bola aplikovaná veľkoobjemová plazmaferéza a terapia intravenóznym imunoglobulínom s cieľom ovplyvniť možnú autoimunitnú komponentu ochorenia, avšak bez želaného výsledku.

Pri follow-up sledovaní progreduje slabosť a atrofie svalov horných končatín, pacient nie je sebestačný v bežných denných úkonoch, po cca 1,5-ročnom priebehu ochorenia je zatiaľ schopný samostatnej lokomócie a zachované zostávajú aj bulbárne funkcie.

Diskusia

Brachiálna amyotrofická diplégia (flail arm syndróm) a pseudopolyneuritický variant ALS (flail leg syndróm) sa pokladajú za osobitné varianty amyotrofickej laterálnej sklerózy. Wijesekera a kol. analyzovali prežitie kohorty pacientov s ALS v Londýne (1188 prípadov) a Melbourne (432 prípadov), pričom v londýnskej skupine reprezentoval FAS 11 % a FLS 6 % prípadov s ALS. Medián prežitia pacientov s ALS bol 35 mesiacov so začiatkom na končatinách a 27 mesiacov s bulbárnym začiatkom, kým pre FAS to bolo 61 mesiacov a FLS 69 mesiacov. Pomer mužov a žien bol v skupine FAS 4:1, pri FLS približne 1:1 a pri klasickej ALS 2:1. Päťročné prežitie bolo v skupine s bulbárnym začiatkom 8,8 %, so začiatkom na končatinách 20 %, pri FAS 52 % a pri FLS 64 %. V Melbournskej kohorte medián prežitia pre klasickú ALS bol 31 mesiacov, bulbárnu paralýzu 27 mesiacov, FAS 66 mesiacov a FLS 71 mesiacov. Na základe týchto analýz bolo zistené signifikantne dlhšie prežívanie pacientov s variantmi FAS a FLS v porovnaní s klasickou ALS alebo bulbárnou paralýzou⁽⁴⁾. Populačné štúdie ukazujú, že FLS má najdlhší medián prežitia zo všetkých ALS foriem^(5,6).

Pacienti s FAS sa sťažujú na progresívnu svalovú slabosť horných končatín, ktoré sa začína v koreňovej distribúcii a v priebehu ochorenia sa šíri aj na distálne svalové

partie. Pri inšpekcii možno pozorovať prevažne symetrickú hypotrofiu až atrofiu svalov horných končatín s časťami fascikuláciami. Atrofia je lokalizovaná spočiatku proximálne (predominantne musculus supraspinatus, infraspinatus a deltoideus), ktoré vedie k ťažkej funkčnej disabilite v kontraste so zachovanou chôdzou a ušetrením bulbárných svalov a svalov dolných končatín. Neskôr sa svalové atrofie šíria aj na svalstvo ramena, predlaktia a ruky. Horné končatiny zaujímajú charakteristické postavenie s poklesom pliec a pronáciou ramien, predlakti a rúk. U väčšiny pacientov s FAS sú prítomné EMG prejavy postihnutia dolného motoneurónu na trupe, dolných končatinách, či denervačné prejavy v bulbárnom svalstve^(7,8). Postihnutie bulbárných svalov a svalov dolných končatín sa zvyčajne dostaví u pacientov až neskôr po niekoľkomesačnom priebehu ochorenia.

Elektrofyzologické štúdie naznačujú, že kortikálna a periférna hyperexcitabilita je prítomná pri FAS podobne ako pri typickej ALS⁽⁸⁾. Vyšetrenie likvoru a MRI krčnej miechy nevykazujú patologické nálezy. Patologické štúdie potvrdzujú nálezy podobné pri ALS – redukcii počtu motoneurónov predných miechových rohov s prítomnosťou Bunina teliesok, ubiquitin-pozitívnych kľbiek a Lewy body-like inklúzií v zostávajúcich motoneurónoch.

U viacerých pacientov s FAS bola popísaná koexistencia so spondylogénnou cervikálnou myelopatiou, ktorá môže viesť, a často aj vedie k diagnostickým rozpakom⁽⁹⁾. U týchto pacientov prítomnosť bulbárných symptómov a chýbanie senzitivných výpadkov môže napomôcť k rozlíšeniu týchto dvoch klinických entít. Prítomnosť príznakov postihnutia horného motoneurónu, odlišných vzorov svalovej atrofie a príležitostné objavenie bulbárných príznakov v ďalšom priebehu ochorenia môžu byť nápomocné v klinickom odlíšení FAS od spinálnej muskulárnej atrofie, Kennedyho choroby, multifokálnej motorickej neuropatie, monomelickej amyotrofie či mitochondriálnej encefalomyopatie⁽¹⁰⁾. Nápomocné býva genetické testovanie na spinálnu svalovú atrofiu (SMA), molekulárne biologické štúdie vrátane vyšetrenia CAG expanzií trinukleotidov receptora androgénového génu, vyšetrenie hladín antigangliozidových protilátok či svalová biopsia. Výrazná prevaha postihnutia mužov naznačuje, že genetické faktory spojené s mužským pohlavím predisponujú k rozvoju FAS⁽¹¹⁾.

FLS je známy aj pod synonymami pseudopolyneuritický variant ALS, Marie-Patrikiosova forma alebo peroneálna forma ALS. FLS začína slabosťou a svalovou hypotrofiou distálnych partií dolných končatín s vyhasinanim šlachovookosticových reflexov na dolných končatinách. Príznaky bývajú spočiatku asymetrické, progresia ochorenia je vo väčšine prípadov pomalá a v určitom percente alebo v neskoršom štádiu možno zaregistrovať aj známky poškodenia centrálného motoneurónu.

Z elektrofyzologických nálezov býva pri FLS výrazne predĺžený centrálny motorický kondukčný čas, napriek častému chýbaniu pyramídových javov. Pri vyšetrení likvoru a MRI chrbtice nebývajú patognomické zmeny. Patologic-

ko-anatomické nálezy pri tejto forme predstavujú rozsiahlu stratu myelinizovaných vlákien laterálneho kortikospinálneho traktu v torakálnych a lumbálnych segmentoch spinálnej miechy⁽¹²⁾.

Predkladáme kazuistiku pacienta trpiaceho menej častým variantom ochorenia motorického neurónu. Vzhľadom na širokú diferenciálnu diagnostiku ochorenia u pacienta sme realizovali celý rad laboratórnych a paraklinických vyšetrení. Niektoré vyšetrenia však vzhľadom na očakávaný prínos a progredujúcu disabilitu neboli realizované (genetické vyšetrenie, svalová biopsia). Pomocnými vyšetreniami sme vylúčili hlavne ochorenia, ktoré sú najviac zamieňané a potenciálne liečiteľné, napr. autoimunitná multifokálna motorická neuropatia (MMN) či spondylogénna cervikálna myelopatia. U nášho pacienta sme zvažovali hlavne MMN pre pozitívitu antigangliozidových protilátok. Z literatúry je známe, že MMN je ochorenie dolného motoneurónu s prítomnosťou kondukčných blokov motorických nervov mimo preformované úžiny pri elektrofyziologickom vyšetrení, pričom v malom percente pacientov sú prítomné antigangliozidové protilátky⁽¹³⁾. Ochorenie sa klinicky nápadne ponáša na motor neuron disease (MND), avšak na rozdiel od MND dobre reaguje na liečbu ľudským intravenóznym imunoglobulínom. Napriek tomu, že pri MMN ide o postihnutie dolného motoneurónu, hlboké šľachové reflexy môžu byť u 20-30 % pacientov normálne alebo vyššie⁽¹⁴⁾. Diagnostické rozpaky môže spôsobovať aj diferenciálna diagnostika FAS a spondylogénnej cervikálnej myelopatie, kde je v klinickom obraze často dobre vyjadrená spasticita a hyperreflexia na dolných končatinách

v spojení s atrofiami a fascikuláciami na horných končatinách, ktoré však nemajú tak rozsiahly a devastujúci vplyv na svalstvo horných končatín, nie sú pri progresii choroby generalizované na ostatné časti tela a sú lokalizované prevažne na drobných svaloch rúk. V štatistikách sa udáva, že asi 5 % pacientov s MND podstúpi krčnú alebo lumbálnu laminektómiu, hlavne počas včasných štádií ochorenia⁽¹⁵⁾. U nášho pacienta sa za účelom diferenciálnej diagnostiky realizovala široká škála klinických, paraklinických a laboratórnych vyšetrení. Vzhľadom na pozitívitu antigangliozidových protilátok aj napriek neprítomnosti kondukčných blokov pri EMG vyšetrení motorických nervov sme realizovali ako terapeutický test výmenu plazmy a liečbu intravenóznym ľudským imunoglobulínom, čo však neprineslo očakávaný efekt.

Záver

Je dôležité diferencovať jednotlivé varianty MND, ani nie tak z aspektu stratégie liečby, ako z hľadiska prognózy pre pacienta. Flail arm a flail leg syndrómy predstavujú ALS fenotypy s pozvoľným nástupom a menej prudkým priebehom ochorenia. Ani pri týchto subtypoch nepoznáme účinnú terapiu, nezadržateľne progredujú a zvyčajne po 5-6 rokoch trvania vedú k smrti pacienta.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ladislav Gurčík PhD.
Neurologické oddelenie VNsP Levoča a.s., člen skupiny Agel
Próbsterova cesta 2, 054 01 Levoča
e-mail: lacigur@yahoo.com

Literatúra

- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 6-11.
- Hu MT, Ellis CM, Al-Chalabi A, et al. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 950-951.
- de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 497-503.
- Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009; 72: 1087-1094.
- Salemi G, Fierro B, Arcara A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Palermo, Italy: an epidemiological study. *Ital J Neurol Sci* 1989; 10: 505-509.
- Guidetti D, Bondavalli M, Sabadini R, et al. Epidemiological survey of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Reggio Emilia, Italy: influence of environmental exposure to lead. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 301-312.
- Couratier P, Truong C, Khalil M, et al. Clinical features of flail arm syndrome. *Muscle Nerve* 2000; 23: 646-648.
- Vucic S, Kiernan MC. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 849-852.
- Sasaki S, Iwata M. Atypical form of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 581-585.
- Gamez J, Cervera C, Codina A. Flail arm syndrome or Vulpian-Bernhart's form of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 258.
- Czaplinski A, Steck AJ, Andersen PM, Weber M. Flail arm syndrome: a clinical variant of amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 567-568.
- Terao S, Sobue G, Hashizume Y, et al. Disease-specific patterns of neuronal loss in the spinal ventral horn in amyotrophic lateral sclerosis, multiple system atrophy and X-linked recessive bulbospinal neuronopathy, with special reference to the loss of small neurons in the intermediate zone. *J Neurol* 1994; 241: 196-203.
- Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology* 2007; 69: 1680-1687.
- Baek WS, Desai NP. ALS: pitfalls in the diagnosis. *Pract Neurol* 2007; 7: 74-81.
- Yoshor D, Klugh A 3rd, Appel SH, Haverkamp LJ. Incidence and characteristics of spinal decompression surgery after the onset of symptoms of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosurgery* 2005; 57: 984-989.