

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Differenciáldiagnosztikai problémák amyotrophia diabetica fennállása esetén – esetismertetés

Békeffy Magdolna dr., Körei Anna Erzsébet dr., Hajdú Noémi dr., Putz Zsuzsanna dr., Vági Orsolya Erzsébet dr., Schnabel Karolina dr., Istenes Ildikó dr., Kempler Péter dr.

Összefoglalás

A 74 éves, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő férfi beteg klinikai felvételére fél éven belül bekövetkező 25 kg-os fogyás, a test számos részén megfigyelhető, pörkkel fedett sebek, nagyfokú gyengeség miatt került sor. A tumorirányú vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. A bőrlenségek ismételt bőrgyógyászati konzílium véleménye alapján bullosus pemphigoidnak bizonyultak. Biklonális gammopathia igazolódott, a crista biopszia eredménye ugyanakkor nem igazolt malignus infiltrációt. Fél évvel későbbi, ismételt klinikai észlelése során motoros neuropathia tünetei kerültek előtérbe. Betegünk esetében összességében amyotrophia diabetica volt diagnosztizálható, a szerzők a differenciáldiagnosztikai aspektusok mellett a több kóros tényező együttes fennállása mellett kialakuló, súlyos fokú neuropathia lehetőségére hívják fel a figyelmet.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes mellitus, neuropathia diabetica, amyotrophia diabetica, biklonális gammopathia, alfa-liponsav

Diabetic amyotrophy: problems of differential diagnosis – a case report

Summary: The 74 years old male patient with type 2 diabetes was admitted to our department due to 25 kg weight loss, widespread skin injuries and severe weakness. Investigations towards malignant tumours were negative. According to repeated dermatological consultations, skin alterations were diagnosed as bullous pemphigoid. Biclonal gammopathy was found while no malignancy was detected by bone biopsy. During his second clinical hospitalization, half a year later the clinical picture was dominated by symptoms of motor neuropathy. Altogether, diabetic amyotrophy was diagnosed. The authors provide a review on differential diagnostic aspects, as well as highlighting the probability of neuropathies due to more simultaneous pathogenetic factors.

■ **Keywords:** type 2 diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diabetic amyotrophy, biclonal gammopathy, alpha lipoic acid

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (N°5) 305–309. 2020. december

DOI: 10.24121/dh.2020.23

Közlésre érkezett: 2020. október 29. • Közlésre elfogadva: 2020. november 30.

A levelezésért felelős szerző: **Prof. Dr. Kempler Péter**

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

E-mail: kempler.peter@med.semmelweis-univ.hu

A neuropathia diabetica szerteágazó, a szervezet egészét érintő kórkép. A rossz prognózisért és az ugyancsak kedvezőtlen életminőségért elsősorban az autonóm és a szenzoros neuropathia felelős. Az autonóm neuropathia rossz prognózisát már 1994-ben metaanalízis igazolta.¹ A közelmúltban egy 12 éves, prospektív tanulmányban dán szerzők a mikrovaszkuláris szövödmények és a halálozás összefüggését vizsgálták 1-es típusú diabetesesekben.² A legmagasabb, 2,2-szeres halálozással a nephropathia járt, a neuropathia esetében 1,7-szeres halálozás igazolódott. Fontos megfigyelés volt, hogy e többlethalálozás nem mutatott összefüggést a neuropathia fennállásának időtartamával, hanem már a neuropathia fennállásának kezdetétől fennállt.

A neuropathia néhány egyéb megjelenési formája (motoros károsodás, amyotrophia, mononeuropathiák) kevésbé gyakori és így kevésbé ismert. A motoros neuropathiának általában kevesebb figyelmet szentelünk; ennek oka, hogy kimutatására nem rendelkezünk egyszerű, noninvazív, kvantitatív



1. ábra. A törzsön látható bőrrelváltozások a klinikánkon történő első észlelés során

eredményt adó vizsgálómódszerekkel, ellentétben a szenzoros károsodással. Valójában a klinikai gyakorlatban a szenzomotoros neuropathia részjelenségeként az érző és motoros károsodás jellemzően együtt fordul elő.³ A beteg, különösen a végtagok megtekintése, a kézizom-atrophia megítélése, a kéz szorítóerejének vizsgálata hasznos útbaigazítást adhat a motoros károsodás esetleges fennállására vonatkozóan. Az amyotrophia diabetica szimmetrikus, fájdalmas, főként alsó végtagi, proximalis izomatropfiával, gyakran az izmok fasciculációjával jár.^{4,5} Minthogy a szervezet legnagyobb tömegű izomcsoportjai érintettek, fennállása esetén rövid idő alatt jelentős mértékű testsúlycsökkenés lehet a következmény. A napi klinikai gyakorlatban a nagyfokú fájdalom és a fogyás jellemzően malignus tumor gyanúját keltheti, és jellemzően malignómairányú vizsgálatok kerülnek sorra.

Esetismertetés

A 74 éves férfi beteg távolabbi kórelőzményében 1990 óta ismert hypertonia, huszonöt éve fennálló 2-es típusú cukorbetegség, tartós pitvarfibrilláció, angina pectoris szerepel. Érdemi alkoholfogyasztás nem szerepel a beteg anamnézisében.

2019 novemberében fogyás miatt került sor hospitalizációjára. Kivizsgálása során koncentrikus balkamra-hipertrófiára, meszes aorta- és mitrális billentyűkre derült fény, a hasi ultrahang és gastroscopia alapján a fogyás okát nem sikerült azonosítani. Az ekkor már mindkét lábszáron észlelhető, pörkkel fedett sebek háttérében Syncumar-necrosis merült fel, a Syncumar-kezelésre a beteg krónikus pitvarfibrillációja miatt került sor. Ezen felül a jobb hallux livid volta és hűvös tapintata alapján mikroembolizáció gyanúja vetődött fel. Aortaaneurysma lehetőségét kizárták, röntgenvizsgálat eredménye alapján osteomyelitisre utaló jel sem volt látható. Ekkor kumarin-típusú véralvadásgátló helyett kis molekulásúlyú heparin terápiát vezettek be.

A 2019 decemberében nyugalmi angina miatt végzett coronarographia során ischaemiás szívbetegséget véleményeztek, szignifikáns szűkület nélkül.

A beteg 2020 januárjában feküdt először klinikánkon. Felvételét progrediáló alsó végtagi fekélyek, testszerte jelentkező bőrjelenségek és nagyfokú gyengeség indokolta. A felvételét

megelőző fél évben huszonöt, ezen belül az utolsó három hónapban tizenöt kilogrammot fogyott. A mellkasi és háti régióban pörkkel fedett papulák (1. ábra), a jobb térdén csecsemőtenyérszerű, pörkkel fedett, tiszta alapú fekély és a jobb I. lábujjon gangraena sicca volt látható. Laboratóriumi vizsgálatai során gyorsult sülyedés (56 mm/h), enyhe neutrophilia (82%) és lymphocytopenia (11%), jelzett vashiányos anaemia (Hb 130 g/l, vas 9,5 $\mu\text{mol/l}$), mérsékelt emelkedett CRP (37 mg/l) mutatkozott. A tumormarker-, illetve thrombophiliairányú vizsgálatok, immunológiai laboratóriumi vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. A szérumfehérje-elektroforézis biklonális gammopathiát (alfa1-, alfa2-, gamma-globulin) igazolt. A vírusfertőzés (HSV1, HSV2, VZV, EBV, HBV, HCV, Parvovirus B19, HIV) irányában végzett szerológiai vizsgálatok akut infekciót kizártak, a Treponema-IgG és -IgM kimutatása is negatív eredménnyel zárult. Egyéb laboratóriumi vizsgálatokra nem került sor. A tumorkutatás céljából végzett mellkasi, hasi és kismencedei CT sem primer, sem szekunder folyamatot nem igazolt, a colonoscopia során eltérésként csupán egy apró polypus jelentkezett, amelynek szövettani vizsgálata normál hisztológiai képet írt le. Ismételt bőrgyógyászati konzíliumok során kezdetben a pontszerű excoriatiók miatt exjuvantibus antiscabies kezelést javasoltak, de pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA), bullosus pemphigoid kezdődő urticariform fáziisa, pemphigus és vasculitis lehetősége is felmerült, így a kóroki háttér tisztázása céljából biopszia történt, és keringő antitestek vizsgálatára került sor. Hisztológiai vizsgálat és direkt immunfluoreszcens technika alapján pemphigus volt valószínűsíthető, azonban keringő IgG-típusú, hámellenes antitestek nem voltak kimutathatóak. A fentiek alapján szteroidkezelést javasoltak, kezdetben 64 mg, később 48 mg, majd 32 mg Medrol-terápia formájában, kálium és protonpumpa-inhibitor védelemben. Bőrelváltozásainak lokális kezelésére Betadine oldatos fertőtlenítést, Unguentum ad Vulnera sebke-nőcsöt, a hámiányos területekre alginátos kötést alkalmaztunk.

Az esetlegesen biklonális gammopathia háttérében álló plazmasejtes malformáció kizárása céljából cristabiopszia történt, az ebből származó csontvelőket citológiai és immunhisztokémiai vizsgálata során daganatszövet nem volt azonosítható.

A neuropathia vizsgálata során mindkét felső végtag mielinizált vastag rostjainak, valamint a bal alsó végtag mielinizált vékony rostjainak enyhe fokú, hypaesthesiás típusú károsodása, továbbá mindkét alsó végtag mielinizált vastag rostjainak súlyos fokú, hypaesthesiás típusú károsodása volt igazolható. Orthostaticus hypotonia nem igazolódott, a paraszimpatikus idegrendszer vizsgáló tesztek pitvarfibrilláció miatt nem voltak értékelhetőek.

A klinikánkon történő észlelést követő bőrgyógyászati osztályos kezelése során kezelését átmenetileg Dapson adásával egészítették ki. Az alkalmazott terápia mellett novum bőrlétséget, illetve progressziót nem észleltek. Két hónappal később autoimmun hólyagos betegségre utaló bőrtünet nem volt felfedezhető, elváltozásai további szisztémás szteroidkezelés nélkül is fokozatosan javuló tendenciát mutattak, júliusban történt dermatológiai vizsgálata alkalmával pemphigus foliaceusra jellemző, korábban kimutatható dezmozolein-1 antitest már nem volt detektálható.



2. ábra. A törzsön látható bőrelváltozások csaknem teljes regressziója a második klinikai észlelés során

Klinikánkra történő ismételt felvételére 2020 augusztusában elsősorban neuropathiás panaszok miatt került sor, amelyek döntően mindkét alsó végtagon, de fokozódó intenzitással mindkét oldali felső végtagon is fennálltak, a kezek gyengeségével és ügyetlenségével kísérve. Legutóbbi klinikai bentfekvése óta területi neurológiai szakrendelésen vizsgálták kézremegés miatt, ahol kis dózisu Madopar-kezelést állítottak be. A beteg bőrén ekkor már csupán a jobb térd felett elhelyezkedő, csecsemőtenyérynyi, per secundam gyógyult heg, illetve a jobb lábszáron hasonló méretű, per primam gyógyult heg volt látható, a jobb halluxon korábban is jelen lévő gangraena sicca változatlan jelenléte mellett. A mellkas és a hát januárban látott bőrelváltozásai csaknem teljes mértékben regrediáltak (2. ábra). A jobb I. lábujjról készült röntgenfelvétel a körömperc processus unguicularisának mindkét oldalán lateralisán kisebb lyticus folyamatot írt le, amely eltérés osteoneuroarthropathia radiológiai képének megfelel. A lábujjon elhelyezkedő száraz gangraena sebészi beavatkozást nem igényelt. A neurológiai vizsgálat a kétoldali felső végtag gyengesége és a hypaesthesia háttérben legvalószínűbb okként polyneuropathiát véleményezett. Észlelése során alfa-liponsav-, illetve $MgSO_4$ -infúziós kezelésben részesítettük, otthonában alfa-liponsav rendszeres szedését javasoltuk. A pitvarfibrilláció miatt alkalmazott preventív, kis molekulásúlyú heparin kezelést – tekintettel a bőrijelenségei háttérben teljes bizonyossággal továbbra sem kizárható Syncumar-necrosisra – apixabanterápiára váltottuk.

A beteg követése alatt szénhidrátanyagcsere-helyzete mindvégig kielégítőnek bizonyult (HbA_{1c} -értékei 6–7% közöttiek voltak), ezért anti-diabetikus kezelésén (metformin és dapagliflozin) nem változtattunk.

Megbeszélés

Az amyotrophia diabetica általában amúgy is diagnosztikus problémát jelent, esetünkben ugyanakkor felvetődött annak lehetősége, hogy betegünk neuropathiájának háttérben több kóroki tényező egyidejű hatása állhatott. Munkacsoportunk kezdeti vizsgálatait sorában diabetes mellitusban és krónikus alkoholizmusban szenvedő valamennyi betegünkben autonóm neuropathiát detektáltunk.⁶

Az alkoholos eredetű májbetegségek súlyos fokú neuropathia kialakulásához vezetnek, valójában e betegekben is két kóroki tényező kölcsönhatásáról van szó.⁷ Diabetikus nephropathia fennállása esetén a diabetes mellitus és a krónikus vesebetegség egyaránt szerepet játszik a neuropathia patogenezisében.⁸

A neuropathia diabetica kialakulásában is számos metabolikus és vaszkuláris mechanizmus játszik szerepet,⁹ a hematológiai betegségekhez csatlakozó neuropathia kóroktana és klinikai képe még változatosabb.¹⁰ Bemutatott esetünk szempontjából a POEMS szindróma érdekes, amely a myeloma multiplex osteosclerotikus formájának neuropathiával társuló speciális esete. A rövidítés magyarázata: polyneuropathia, organomegalia, endocrinopathia, monoklonális gammopathia, skin/bőrtünetek.¹¹ A POEMS szindróma diagnózisának alapvető feltétele a perifériás neuropathia és a monoklonális gammopathia jelenléte. Betegünk esetében a szomatikus neuropathia tüneteire nem monoklonális, hanem biklonális gammopathia társult. Szerencsés módon ugyanakkor a klinikánkon történő két észlelés közben ambulánsan elvégzett cristabiopszia nem utalt malignus folyamat fennállására.

A bőrtünetek valamelyest tovább nehezítették a diagnózis tisztázódását, annál is inkább, mert egyrészt a Dapson-kezelés vezethet pemphigoid kialakulásához, másrészt DPP-4-gátlók alkalmazása esetén a pemphigoid gyakoribb.¹² Ugyanakkor betegünk nem részesült DPP-4-gátló kezelésben, szénhidrátanyagcsere-helyzete a korábban bevezetett metformin-dapagliflozin kezelés mellett kielégítő egyensúlyban van. Halványan felvethető ugyanakkor, hogy a bőrgyógyászati kezelés részeként javasolt Dapson esetleg hozzájárulhatott a neuropathia progressziójához.¹³ Az amyotrophia diabetica jellemzően az időskor betegsége, férfiakban gyakoribb, és általában viszonylag kedvező szénhidrátanyagcsere-helyzettel jár együtt. A fentiek betegünk esetében érvényesnek bizonyultak.

Amint az eseteírásunkból kiderül, a második, klinikánkon történő észlelés során immáron a neuropathia tünetei álltak a kórkép előterében, így végül is az amyotrophia diabetica diagnózisa egyértelműen megerősíthető volt. A januári észleléshez képest, amikor is a beteg önállóan fel sem tudott kelni ágyából, mozgása immáron számottevően javult, rövid sétát is tudott tenni.

Irodalom

1. Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 339-383. DOI: 10.1002/dmr.5610100403
2. Lapin BR, Pantalone KM, Milinovich A, Morrison S, Schuster A, Boulos F, et al.: Pain in patients with type 2 diabetes-related polyneuropathy is associated with vascular events and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1-10. DOI: 10.1210/clinem/dgaa394
3. Kempler P: A somatic neuropathia klinikai képe diabetes mellitusban és egyéb belgyógyászati betegségekben. *Orvosképzés* 2009; 84(1): 53-58.
4. Hermányi Zs, Kempler P, Kiss G, Komoly S, Putz Zs: A somatic neuropathia típusai, klinikai képe és diagnosztikája. In: Kempler P, Várkonyi T (szerk.): *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Zafir Press, Budapest, 2011.
5. Llewelyn D, Llewelyn JG: Diabetic amyotrophy: a painful radiculoplexus neuropathy. *Pract Neurol* 2019; 19: 164-167. DOI: 10.1136/practneurol-2018-002105
6. Kempler P, Váradi A, Szalay F, Tamás Gy: Diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1990; 301: 1161. DOI: 10.1136/bmj.301.6761.1161-b
7. Kempler P, Váradi A, Szalay F: Autonomic neuropathy in liver disease. *Lancet* 1989; II: 1332. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)91933-8
8. Wittmann I, Stirban A, Tesfaye S, Gurieva I, Czupryniak L, Mankovsky BN, et al.: Neuropathy in chronic kidney disease. *Diabetes Stoffw Herz* 2015; 24: 251-255.
9. Winkler G, Kempler P: A neuropathia diabetica patomechanizmusa: az oki kezelés elméleti háttere. *Orvosi Hetilap* 2010; 151: 971-981.
10. Demeter J, Istenes I: Neuropathia hematológiai betegségekben. (In: Kempler P, Várkonyi T [szerk.]: *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Zafir Press, Budapest, 2011.) pp. 373-386.
11. Brown R, Ginsberg L: POEMS syndrome: clinical update. *J Neurol* 2019; 266: 268-277. DOI: 10.1007/s00415-018-9110-6
12. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard MA, et al.: Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(6): 1090-1096. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.038
13. Alkeraye S, Al Zamil LR, Alenazi S: Dapsone in the management of pemphigus and pemphigoid: rediscovery of its long-lost efficacy. *Cureus* 2020; 12: e8805. DOI: 10.7759/cureus.8805