

# XVIII. neuromuskulární sympozium

Ve dnech 11. a 12. května se opět konalo v Brně v hotelu Santon na Brněnské přehradě neuromuskulární sympozium. Tentokrát již po osmnácté. Termín byl letos poněkud pozdější, důvodem byly časové možnosti našich hostů. Pozvání k didaktickým přednáškám přijali prof. Klaus Toyka a prof. Claudie Sommerová z Würzburgu. Oba mají vzácnou kombinaci schopností: jsou špičkoví řečníci, vědci i učitelé. Pracoviště, které reprezentují, patří v oboru onemocnění periferního nervového systému k vedoucím centrům v Evropě. Dlouhodobé systematické úsilí, které na tomto poli vykonali, je velkou inspirací, výzvou i poučením. Nepochybně přispěli lvím podílem k vysoké kvalitě letošní akce. sympozia se účastnilo asi 160 osob. Program ukázal, že nejen osmnáctka v záhlaví kongresu svědčí o jeho plnoletosti. Odeznělo 27 přednášek v lékařské sekci, 9 sdělení v sekci sester. Příspěvky měly převážně postgraduální-didaktický charakter. Hlavním tématem byly polyneuropatie, zvláštní blok byl věnován hereditárním neuropatiím. Tuto část připravil pod vedením Dr. Mazance a doc. Seemana CMT tým z Motola, který představil model komplexní péče o nemocné s hereditárními neuropatiemi: od DNA diagnostiky až po komplexní rehabilitaci či korekční operace. Mezi sobotními přednáškami zaujímala významné místo problematika hereditárních svalových chorob. Celé sympozium vlastně ukázalo, jak velký rozsah možností molekulárně genetických vyšetření u neuromuskulárních chorob máme již v ČR k dispozici.

Opakované a živé kontakty s kolegy ze Slovenska nás logicky dovedly k myšlence uspořádat a pořádat akce společně. Dohodli jsme se, že příští sympozium bude první společné a bude v České republice. Místo zatím není vybráno. Bude to buď Brno, nebo nějaké jiné vhodné místo, tak aby to zájemci z obou břehů řeky Moravy neměli příliš daleko. Termín je taktéž v současné době předmětem diskuse. Nepochybně to bude opět v druhé polovině dubna nebo první polovině května 2008.

*Stanislav Vohářka  
Předseda Sekce neuromuskulárních chorob ČNS*

## Abstrakta přednášek, které odezněly na XVIII. Neuromuskulárním sympoziu, pořádaném Sekcí neuromuskulárních chorob České neurologické společnosti 11.–12. května v Brně

### AKUTNÍ POLYNEUROPATIE

Ambler Z.

*Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň*

Polyneuropatie tvoří heterogenní skupinu poruch periferních nervů a jedním z diagnostických kritérií je i časový průběh onemocnění. Arbitrárně se dělí neuropatie na akutní, s rozvojem symptomatiky do 4 týdnů, subakutní od 4 týdnů do 2 měsíců a chronické, které se rozvíjejí v průběhu více nežli 2 měsíců až řady let. Při rozboru je nutné posoudit převahu postižení motorického nebo senzitivního systému, distální nebo proximální prevalenci svalové slabosti a charakter senzitivního postižení. Elektrodiagnostika přispěje k rozlišení na axonální a demyelinizační typ. Z akutních polyneuropatií je nejčastější syndrom Guillainův-Barrého – GBS), který je tématem samostatného sdělení. Polyneuropatické syndromy jsou méně častou manifestací Lymeské boreliózy. Jsou častěji asymetrické, ale mohou mít i charakter akutního symetrického postižení připomínající GBS. V likvoru bývá často mírná mononukleární pleocytóza. Periferní neuropatie u vaskulitid charakterizují časté bolesti a typická je různě vyjádřená asymetrická polyneuropatie (včetně multifokální mononeuropatie). Akutní mononeuropatií nebo nebolestivou brachiální plexopatií se může manifestovat také hereditární neuropatie se sklonem k tlakovým parézám. U diabetu

mohou akutně vzniknout rychlé reverzibilní projevy (rapid reversible phenomena), které imitují neuropatické symptomy, ale o skutečnou neuropatii se dosud nejedná. Vyskytuje se jednak hyperglykemický typ u nemocných se špatně kompenzovaným diabetem, jednak neuropatie indukovaná léčbou (treatment-induced diabetic neuropathy) v souvislosti se zahájením léčby inzulinem. Důležitou jednotkou je akutní bolestivá neuropatie (diabetická neuropatická kachexie) s progredujícím úbytkem hmotnosti a různě lokalizovanými nebo difuzními bolestmi. Alkoholová polyneuropatie se většinou rozvíjí chronicky, ale mohou se vyskytnout i akutní manifestace, které imitují axonální formy GBS. Akutně se mohou rozvinout i některé toxické polyneuropatie a také polyneuromyopatie kritických stavů.

## LÉČBA DIABETICKÉ POLYNEUROPATIE – SOUČASNÝ STAV

Kadaňka Z.

*Neurologická klinika LF MU a FN Brno*

Léčba diabetické polyneuropatie je v současné době založena na čtyřech přístupech. Nejdůležitějším z nich je dosažení normoglykemie, protože se tím dosáhne normální hladiny glukózy i v nervových buňkách, jejichž příjem glukózy není závislý na inzulinu a nedochází pak k malignímu metabolismu glukózy v polyolové cestě. Vzhledem k tomu, že dosažení normoglykemie je často nemožné, hledají se cesty k ovlivnění patologického zpracování glukózy inhibicí polyolové cesty a podáváním detoxikačních a antioxidačních působků (inhibitory reductázy aldolázy, kyselina  $\alpha$ -lipoová a  $\gamma$ -linolenová). Tyto látky mají teoreticky schopnost následky hyperglykémie omezit. U  $\gamma$ -linolenové kyseliny se to nepodařilo v klinických pokusech prokázat a u kyseliny  $\alpha$ -lipoové a inhibitorů reductázy aldolázy se to podařilo jen částečně a dosud probíhají studie, které by tento předpoklad potvrdily. Hledají se rovněž cesty k omezení následků pozdní glykace proteinů, které se usazují v periferních nervech, omezují axonální transport a zvyšují oxidativní stres. Další strategickou cestou zatím v experimentálním stadiu je snížení poškozování DNA mitochondrií v neuronech, jejich membrán a pojivových proteinů udržujících tvar a počet mitochondrií. Nezbytnou, i když často podceňovanou součástí současné léčby diabetické polyneuropatie, je léčba symptomatická, zahrnující neklouzavé podlahy, pevnou obuv, peroneální pásky, dostatečné osvětlení místností a chodeb, měření teploty vody před koupáním, operace úžňových syndromů, léčba bolestivých syndromů. Tíži polyneuropatie může rovněž významně ovlivnit odstranění jiných patogenetických mechanismů (požívání alkoholu, hypertenze, kouření, viscerální obezita).

## CIDP

Bednařík J.

*Neurologická klinika LF MU a FN Brno*

**Chronická Inflamatorní (nověji Imunitní) Demyelinizační Polyneuropatie** je heterogenní syndrom, jehož společným jmenovatelem je chronický průběh (progrese déle než 2 měsíce nebo recidivy), zánět dysimunitního původu a multifokální, více či méně symetrické a převažující postižení periferního myelinu. Je sem řazena tzv. idiopatická CIDP s řadou klinických variant (forma multifokální – Lewisův-Sumnerův syndrom, fokální, motorická, senzitivní, distální, dětská, subakutní a axonální) a nepřesně ohraničená oproti řadě autoimunitních neuropatií s detekovatelnými autoprotilátkami (GALOP, POEMS) a CIDP asociovanou s některými chorobami (diabetes mellitus, lupus, HIV, centrální demyelinizace a paraproteinemií). Diagnostika se opírá o nálezy proteinocytologické disociace v likvoru a charakteristický elektrofyziologický obraz demyelinizační neuropatie. Základem léčby jsou stále nespecifické imonomodulační a imunosupresivní postupy užívané u ostatních autoimunitních chorob. Neexistuje jednoznačný lék první volby, jsou doporučovány kortikosteroidy a IVIG (u senzomotorické formy), resp. IVIG (u motorické formy), další volbou je plazmaferéza a imunosuprese. Nadějnou léčebnou možností se jeví monoklonální protilátky. Volně je k CIDP přiřazována Multifokální Motorická Neuropatie s odlišnými nálezy likvorovými, elektrofyziologickými a reakcí na imunosupresi (jednoznačným lékem volby je IVIG).

*Podpořeno VZ MŠMT ČR MSM0021622404*

## PATHOGENESIS AND TREATMENT OF IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY POLYNEUROPATHY

Toyka KV, Buchwald B, Sommer C.

*Department of Neurology, University of Würzburg, Germany*

The presentation elaborates on some of the immuno-inflammatory events that are typical for human immune-mediated neuropathies; it then describes some of the relevant insights from the animal model, experimental autoimmune neuritis (EAN) and finally summarizes the evidence of a pathogenic role of circulating antibodies to gangliosides.

It is the extensive work on the EAN animal model in rat and mice that shaped a concept of an orchestrated immuno-inflammatory reaction as the putative pathogenic basis of human immune-mediated neuropathies including the Guillain-Barré syndrome (GBS) with its

variants, the chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with its relapsing and mixed axonal-demyelinating variants, the paraproteinemic and paraneoplastic inflammatory chronic neuropathies, and the now better defined chronic inflammatory neuropathies superimposed upon a chronic degenerative hereditary peripheral nerve disorder [1–7]. With the advent of modern histopathology and an ever increasing number of specific stains, it is now clear that all effector components of the immune system are involved at the site of inflammation in the PNS, including T cells, macrophages, antibodies, complement, and pro-inflammatory mediators such as cytokines, metalloproteinases, and chemokines [8–10].

Typically, inflammatory cells and pro-inflammatory mediators are concentrated around epineurial and endoneurial blood vessels forming „clusters“ [10]. Besides these investigations on biopsied nerve tissue, recently novel magnetic resonance imaging technique made use of new contrast enhancing agents which allow visualizing those degeneration and inflammation in vivo in the rat [11,12].

A hypothetical sequence of events has been formulated in which activated T cells, often driven by a triggering infectious event, transmigrate through the blood nerve barrier and in turn activate cycles of specific and unspecific inflammatory reactions involving all immune components. Antibodies may act by direct immuno-pharmacological action (see below) or by antibody-dependent cellular cytotoxicity, both augmented through the activation of complement. One important mechanism to terminate an overwhelming inflammatory reaction is through T cell apoptosis [2–4,6].

There are two major variants of the animal model EAN: one is active EAN induced by immunization with peripheral nerve antigens, the other is adoptive transfer EAN (AT-EAN) induced by adoptive (passive) transfer of T cell lines specific for peripheral nerve antigens into naïve recipient rats. Both models have helped to address important research questions and to elucidate specific mechanisms of disease and the study of novel therapeutic agents. Moreover, with the advent of transgenic and knock out/knock in mice many additional tools became available to understand the contribution of specific nerve components and regulatory molecules, both in nerve tissue and in immune cells [1,6,7]. The following, incomplete list of statements summarizes some of the discoveries:

- 1: The type of pathology, e.g. demyelination, axonal degeneration, inflammation and its combination are largely defined by the strength of the immune stimulus (antigen and adjuvant) [1,6].
- 2: There is potential cross reactivity between peripheral nerve antigens and infectious agents, e. g. *Campylobacter jejuni* and cytomegalovirus [13,14].
3. An immune reaction against a non-neural antigen may also cause inflammatory neuropathy once the antigen is in the PNS [15].
- 4: EAN can be prevented by a large number of compounds that act at different levels of the immune reaction including inhibitors of immune cell transmigration at the blood nerve barrier, inhibition of inflammatory cell proliferation, inhibition of the formation of cytotoxic NO and oxygen radicals, inhibition of metalloproteinases, inhibition of crucial T cell surface molecules, depletion or inactivation of complement, inhibition of pro-inflammatory cytokines, high-dose antigen challenge [6,16–18,19] and finally immunosuppressive and immunomodulatory compounds, all with a less specific mechanisms of action [1,6]. Polyspecific treatments such as plasmapheresis or intravenous polyclonal immunoglobulines (IVIg) from healthy donors have proved to be effective in EAN and these are the only compounds that have shown their efficacy in proper clinical trials in human GBS [4,20]. Some of the compounds studied successfully in EAN have shown promise for chronic inflammatory neuropathies, e. g. CIDP, including immunosuppressive agents, IVIg and immunomodulatory drugs, e.g. interferon  $\beta$  [5,21]. Clinical trials are urgently needed to formally study compounds that proved highly effective in EAN.

*The role of circulating auto-antibodies:* Circulating auto-antibodies to tissue components are the pathogenic hallmark in antibody-mediated human autoimmune disorders such as myasthenia gravis and Lambert Eaton myasthenic syndrome. In GBS and CIDP, antibodies to various myelin components have been described but their pathogenic role has not been proved. Recently it became possible to study the immuno-pharmacologic blocking action of antibodies to gangliosides by microelectrode studies [20]. It turned out, that in the acute and chronic inflammatory neuropathy, a majority of patients has blocking antibodies in their IgG fractions and a majority is directed against complex gangliosides. The effect of the antibody can be neutralized in the test system by polyclonal IgG contained in commercially available therapeutic IVIg preparations. The specificity of action has been substantiated by using monoclonal antibodies to gangliosides (Buchwald B, Toyka KV, Sheik K, 2007, unpublished observations). Moreover it could be shown that antibodies act directly on calcium flux through the nerve terminal membrane. These findings are in line with observations in human GBS patients that were treated successfully with IVIg. [20] In summary these findings clearly define one of the hypothetical mechanisms of action with therapeutic plasmapheresis and IVIg treatment.

#### Selected References:

1. Hartung, H.-P., K.V. Toyka, K. Heininger, B. Schäfer, W. Fierz (1988) Immune mechanisms in inflammatory polyneuropathy. Ann. N.Y. Acad. Sci. 540: 122–161
2. Hartung, H.-P., J.D. Pollard, G. K. Harvey, K.V. Toyka (1995) Invited review – Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome, Part I. Muscle Nerve 18: 137–153
3. Hartung, H.-P., J.D. Pollard, G. K. Harvey, K.V. Toyka (1995) Invited review – Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome, Part II. Muscle Nerve 18: 154–164

4. Toyka, K. V. (1999) Eighty three years of the Guillain-Barré Syndrome: clinical and immunopathologic aspects, current and future treatments. *Rev. Neurol.* 155: 10, 849–856
5. Toyka, K.V., R. Gold (2003) The pathogenesis of CIDP: rationale for immunomodulatory treatment. *Neurology* 60: S 2–7
6. Gold, R., G. Stoll, H.-P. Hartung, B. Kieseier, K.V. Toyka (2005) Experimental autoimmune neuritis. In: *Peripheral Neuropathy*, 4th edition, P.J. Dyck et al, (eds), Elsevier pp. 609–634
7. Hartung, H.-P., B. Kieseier, R. Gold, Stoll, G., Toyka, K.V. (2005) Introduction to immune reactions in the peripheral nervous system. In: *Peripheral Neuropathy*, 4th edition, P.J. Dyck et al, (eds), Elsevier, pp. 559–572
8. Schmidt, B., K.V. Toyka, R. Kiefer, J. Full, H.-P. Hartung, J. Pollard (1996) Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain-Barré Syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve* 19: 474–487
9. Jann, S., M.A. Brammerio, S. Beretta, S. Koch, C.A. Defanti, K.V. Toyka, C. Sommer (2003) Diagnostic value of sural nerve matrix metalloproteinase-9 in diabetic patients with CIDP: *Neurology* 61: 1607–1610
10. Sommer C, Koch S, Lammens M, Gabreels-Festen A, Stoll G, Toyka KV (2005) Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. *Neurology*. 65:1924–1929
11. Bendszus M, Stoll G (2005) Technology Insight: visualizing peripheral nerve injury using MRI. *Nat Clin Pract Neurol.* 1: 45–53.
12. Stoll, G, C. Wesemeier, R. Gold, L. Solymosi, K.V. Toyka, M. Bendszus (2004) In vivo monitoring of macrophage infiltration in experimental autoimmune neuritis by magnetic resonance imaging. *J Neuroimmunol.* 149: 142–146.
13. Hadden, R. D. M., H. Karch, H.-P. Hartung, J. Zielasek, B. Weißbrich, J. Schubert, A. Weishaupt, A. V. Swan, R. A. C. Hughes, K. V. Toyka and the PSGBS trial group (2001) Preceding infections, immune factors and outcome in Guillain-Barré syndrome *Neurology* 56: 758–765
14. Weishaupt, A., G. Giegerich, S. Jung, R. Gold, U. Enders, M. Pette, K. Hayasaka, H.-P. Hartung, K.V. Toyka (1996) T-cell antigenic and neurotogenic activity of recombinant human peripheral myelin P2 protein. *J. Neuroimmunol.* 63: 149–156
15. Harvey, G.K., R. Gold, H.-P. Hartung, K.V. Toyka (1995) Nonneural-specific T lymphocytes orchestrate inflammatory peripheral neuropathy *Brain* 118: 1263–1272
16. Hartung, H.-P., B. Schäfer, P.H. van der Meide, W. Fierz, K. Heininger, K.V. Toyka (1990) The role of interferon-gamma in the pathogenesis of experimental autoimmune disease of the peripheral nervous system. *Ann. Neurol.* 27:247–257
17. Jung, S, S. Gaupp, T. Korn, G. Kollner, H.-P. Hartung, K.V. Toyka (2004) Biphasic form of experimental autoimmune neuritis in dark Agouti rats and its oral therapy by antigen-specific tolerization. *J Neurosci Res.* 75: 524–535
18. Stienkemeier, M., K. Falk, O. Rotzschke, A. Weishaupt, C. Schneider, K. V. Toyka (2001) Vaccination , prevention, and treatment of experimental autoimmune neuritis (EAN) by an oligomerized T cell epitope. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 98: 13872–72
19. Schmidt J., K. Elflein, M. Stienkemeier, M. Rodriguez-Palmera, C, Schneider, K. Ricker, K.V. Toyka, R. Gold, T. Hünig (2003) Treatment and prevention of experimental autoimmune neuritis with superagonistic CD 28-specific monoclonal antibodies. *J. Neuroimmunol.* 140: 143–152
20. Buchwald, B., R. Ahangari, A. Weishaupt, K. V. Toyka (2002) Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in the Guillain-Barré syndrome. *Ann. Neurol.* 51: 673–680
21. Martini R, Toyka KV. (2004) Immune-mediated components of hereditary demyelinating neuropathies: lessons from animal models and patients. *Lancet Neurol.* 3: 457–65

## DIAGNOSTIC VALUE OF NERVE AND SKIN BIOPSIES IN PERIPHERAL NEUROPATHIES

Sommer C, Toyka KV.

*Department of Neurology, University of Würzburg, Germany*

### Indication for nerve biopsy

An indication for nerve biopsy is present, if the etiology of a moderate to severe or progressive neuropathy cannot be determined by less invasive measures. This implies, that the patients had a thorough history taken (including family history), a complete neurological and neurophysiological examination, and adequate laboratory investigations including CSF analysis [1] Whenever possible, family members will be examined to check for hereditary disorders because under-reporting of PNS disease is not uncommon. Most frequently, the sural nerve is biopsied. Biopsy is done under local anesthesia. We perform whole nerve biopsies because fascicular biopsies are more prone to surgical artifacts and the chance to miss focal pathology (e.g. vasculitic foci) is higher.

### Indications for skin biopsies

Skin biopsy is indicated, if a patient has symptoms of a peripheral neuropathy, but standard neurophysiology is normal. In such cases, quantitative sensory testing (QST) and skin biopsy can help make the diagnosis of small fiber neuropathy with high sensitivity and specificity [2, 3]. Skin biopsy can only very rarely help elucidate the etiology of the neuropathy.

**Long-term sequelae of a sural nerve biopsy**

A sural nerve biopsy is associated with some morbidity. If biopsies in patients with trophic skin changes or varicosis are excluded and the respective leg is immobilised at least for a week, problems with wound healing are rare. Pain and dysesthesias are common sequelae but these are usually self limited provided the patients avoid local mechanical pressure and trauma. The permanent painless anesthesia in the autonomic area of the sural nerve at the lateral ankle is acceptable to the patients once he or she has been informed properly (cf. our own study [4] and others cited therein).

**Teaching cases:**

Four informative patients who were under our personal care will be presented to exemplify the diagnostic process.

**Specific diagnostic markers in sural nerve biopsies**

Examples of two specific markers will be shown. Immunohistochemistry for the matrix metalloproteinase 9 (MMP) showed that immunostaining of endoneurial endothelial cells can distinguish diabetic neuropathy from chronic polyneuritis (CIPD) in patients with diabetes mellitus [5]. Another diagnostic aid in sural nerve biopsies is the formation of macrophage clusters around endoneurial blood vessels. This marker could be shown to differentiate demyelinating inflammatory neuropathy (i.e. CIDP) from demyelinating hereditary neuropathy, and it is also present in peripheral nerve vasculitis [6,7].

**Conclusions**

If done in the correct clinical context and with adequate safety measures, skin and nerve biopsies are safe procedures, which can be of high diagnostic impact and lead to adequate treatment for the patients.

**Further reading**

1. Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
2. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*. 2005;12:747–58.
3. Moravcova E, Bednarik J, Feit J, Sommer C. Fiber density assessment in skin biopsies in polyneuropathy patients. *Ceska a Slovenska Neurologie a neurochirurgie*. 2005;68:219–26.
4. Flachenecker P, Janka M, Goldbrunner R, Toyka KV. Clinical outcome of sural nerve biopsy: a retrospective study. *J Neurol*. 1999; 246: 93–6.
5. Jann S, Brammerio MA, Beretta S, Koch S, Defanti CA, Toyka KV, et al. Diagnostic value of sural nerve matrix metalloproteinase-9 in diabetic patients with CIDP. *Neurology*. 2003;61:1607–10.
6. Schmidt B, Toyka KV, Kiefer R, Full J, Hartung HP, Pollard J. Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve*. 1996;19:474–87.
7. Sommer C, Koch S, Lammens M, Gabreels-Festen A, Stoll G, Toyka KV. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. *Neurology*. 2005;65:1924–9.

**DIABETICKÁ NEUROPATIA – AN OVERVIEW**

Kurča E<sup>1</sup>, Kučera P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Neurologická klinika JLF UK a MFN, Martin*

<sup>2</sup> *1. Neurologická klinika LF UK a FN, Bratislava*

Diabetická neuropatia predstavuje v našich podmienkach najčastejšiu etiologickú formu spolu s toxickými a karenčne-nutričnými neuropatiami. Ťažisko diagnostiky neuropatií je potrebné položiť na klinické vyšetrenie, ktoré nevyžaduje nákladné technické vybavenie. Anamnézou alebo dotazníkom získame subjektívne ťažkosti pacienta v kombinácii s objektívnymi príznakmi zistenými inštrumentálnym vyšetrením. Tieto sú dostatočné pre diagnostiku klinicky manifestných symptomatických aj asymptomatických neuropatií. V prípade diagnostiky subklinických foriem neuropatií a potreby objektivizácie a kvantifikácie neuropatie je nevyhnutné doplniť ďalšie špeciálne vyšetrenia – elektromyografiu, laboratórne vyšetrenia a bioptické vyšetrenie nervu. Inštrumentálne vyšetrenie spočíva vo vyšetrení tupou ihlou (algická citlivosť), vatou (taktálna citlivosť), 128 Hz ladičkou (vibračná citlivosť), 10 g Semmes-Weinsteinovým mikrofilamentom (tlaková citlivosť) a vo vyšetrení reflexu Achillovej šľachy (spinálny reflexný oblúk). Z praktického, klinického, prognostického a terapeutického hľadiska je vhodné určenie stupňa závažnosti najčastejšej formy diabetickej neuropatie – distálnej symetrickej senzitivno-motorickej polyneuropatie DSMPN. DSMPN je ochorenie, ktorého priebeh je možné terapeuticky ovplyvniť. Úspešnosť takejto liečby je však v úzkom vzťahu so stupňom závažnosti neuropatie a tým aj stupňom reverzibility patologických zmien na nervových vláknach. Preto je včasná a správna diagnóza neuropatie základným predpokladom úspešnej liečby a minimalizácie tejto závažnej komplikácie diabetes mellitus.

## ASYMETRICKÉ FORMY DIABETICKÉ NEUROPATIE

Ehler E.

*Neurologické oddělení, Krajská nemocnice Pardubice*

Diabetická neuropatie se vyskytuje až u 66% diabetiků typu 1 a u 59% typu 2. Výrazně převažují symetrické formy (zejména senzitivně-motorická distální diabetická polyneuropatie), jejich příčinou je porucha metabolismu nervu diabetika. Primární poruchou je léze axonální, ke které se teprve později přidává porucha myelinové pochvy. Asymetrické formy se vyskytují méně často a z patofyziologického hlediska se k základní diabetické metabolické poruše axonu přidávají ještě další vlivy: tlak na nerv v rámci úžinového syndromu či zevní komprese, nedostatečné cévní zásobení nervu, zánětlivé změny. Mezi asymetrické formy se řadí léze jednotlivých periferních nervů, které bývají provázeny různě vyjádřenou distální diabetickou polyneuropatií. Z úžinových syndromů se u diabetiků vyskytuje syndrom karpálního tunelu. Méně častý je syndrom kubitálního tunelu a vzácné jsou i další úžinové syndromy (např. syndrom tarzálního tunelu). Relativně často se vyskytují izolované léze periferních nervů na podkladě zevní komprese: léze n. radialis v sulcus spiralis na paži, n. peroneus za hlavičkou fibuly. U diabetiků dochází k rozvoji lézí nervů v netypických lokalizacích (n. femoralis v proximálním úseku či n. obturatorius), a v těchto případech je možno přepokládat určitý defekt v cévním zásobení nervu. Často se vyskytují mononeuropatie mozkových nervů, mezi ně se řadí léze n. IV., n. VI., n. VII., n. II. a zejména n. III. Diabetická torakoambdominální polyradikulopatie se projevuje jednostrannou bolestí v hrudní stěně a horní polovině břicha, bolestivými dysesteziemi i neuropatickou bolestí hrudní a břišní stěny a parézou svalů v postižených segmentech. Proximální diabetická neuropatie se vyskytuje u starších diabetiků typu 2 a projevuje se bolestí svalů stehna a hýždí s progredující slabostí těchto svalů. Potíže progredují několik týdnů i měsíců a začátek bývá jednostranný. U obou těchto forem bývá diabetes dostatečně kompenzován a léčba se zaměřuje na průvodní neuropatickou bolest.

## BOLESTIVÁ DIABETICKÁ NEUROPATIE

Bednařík J<sup>1</sup>, Vlčková-Moravcová E<sup>1</sup>, Mlčáková L<sup>1</sup>, Bělobrádková E<sup>2</sup>, Sommer C.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Neurologická klinika LF MU a FN Brno*

<sup>2</sup> *Diabetologické centrum Interní gastroenterologické kliniky FN Brno*

<sup>3</sup> *Neurologická klinika Würzburg, Německo*

Cílem bylo zjistit frekvenci a klasifikaci neuropatie tenkých vláken (senzitivní a autonomní) u diabetické bolestivé distální senzitivní polyneuropatie.

Kohorta 30 nemocných s diabetes mellitus 2. typu (DM 2) nebo porušenou glukózovou tolerancí a klinicky manifestní neuropatickou bolestí v dolních končetinách (vizuální analogová škála > 3) byla vyšetřena pomocí kondukčních studií, autonomních testů a termickým kvantitativním senzitivním testem (T-QST). Z punkční kožní biopsie z distálního bérce byly kvantitativně hodnoceny denzity intraepidermálních nervových vláken (IENFD) a subepidermálního nervového plexu (SENPD) za použití imunofluorescenční metody.

Klinické symptomy postižení tenkých senzitivních nervových vláken byly přítomny u 23 nemocných (77 %), 7 nemocných mělo pouze subjektivní senzitivní symptomy. Současnou abnormitu kožní biopsie a T-QST mělo 27 nemocných (90 %). U zbývajících 3 nemocných byla přítomna abnormita buďto kožní biopsie nebo T-QST. Deset nemocných mělo klinické nebo elektrofyziologické známky současného postižení silných senzitivních nervových vláken. Autonomní dysfunkce byla přítomna u 43,3 % pacientů.

### Závěry:

- T-QST a kožní biopsie jsou komplementární metody v detekci postižení senzitivních tenkých nervových vláken u diabetických pacientů, optimálně by měly být zařazeny do diagnostického algoritmu těchto nemocných, zejména ve výzkumu.
- U diabetické bolestivé polyneuropatie dochází k časté asociaci postižení tenkých a silných senzitivních nervových vláken.
- Postižení tenkých nervových vláken se jeví jako předpoklad a současně iniciální typ postižení u diabetiků s neuropatickou bolestí, ale je třeba upřesnit vzorec postižení jednotlivých typů vláken a jejich rozvoj v čase.

*Podpořeno VZ MŠMT ČR MSM0021622404 a grantem ENS pro E.V-M.*

## HEREDITÁRNÍ NEUROPATIE – KLINIKA A ELEKTRODIAGNOSTIKA

Mazanec R.

*Neurologická klinika 2. lékařské fakulty a FN v Motole, Praha*

Hereditární neuropatie představují heterogenní skupinu onemocnění periferních nervů s různými klinickými, histologickými, elektrofyziologickými a molekulárně genetickými nálezy. Současná klasifikace (PJ Dyck 2005) rozlišuje hereditární motorické a senzitivní neuropatie čili choroba Charcot-Marie-Tooth, dále hereditární motorické neuropatie a hereditární senzitivní neuropatie. Nejčastější a nejlépe prozkoumaná

z nich je choroba Charcot-Marie-Tooth s prevalencí 1 : 2 500. Klinicky se projevuje progresivními atrofiemi distálních svalů na končetinách, deformitami nohou typu pes cavus a distální ztrátou citlivosti. Variabilita fenotypu je však vysoká nejen mezi rodinami se stejnou mutací, ale i v rámci jedné rodiny. Hereditární motorické neuropatie se vyznačují distálními svalovými atrofiemi, chybí deformita nohy a je zachovaná citlivost. Hereditární senzitivní neuropatie jsou nebezpečné ulceromutilující neuropatie často spojené s motorickým deficitem a vedoucí k akrálním amputacím. Elektrodiagnostika hereditárních neuropatií je významná pro stanovení diagnózy, klasifikaci a pochopení patofyziologie. Vedle rozdělení na CMT typ I – demyelinizační s rychlostí vedení pod 38 m/s a CMT typ II – axonální s rychlostí vedení nad 38 m/s pro motorická vlákna n. medianus se objevila skupina hereditárních neuropatií s tzv. intermediární rychlostí vedení mezi 34 až 44 m/s. Některé subtypy CMT I např. CMT1A, CMTX nebo HNPP vykazují specifické elektrofyziologické abnormality, které umožní cílit mol. genetické vyšetření. Role mol. genetiky je v klasifikaci hereditárních neuropatií rozhodující a dnes je známo 34 genů, jejichž mutace jsou kauzální pro různé formy hereditárních neuropatií. Kauzální léčba hereditárních neuropatií dosud chybí a současná terapie zahrnuje podpůrnou vitamínoterapii, rehabilitační, protetickou a ortopedickou léčbu.

*Podpořeno VZ 00064203/6506 a IGA MZ NR /9517-3*

## GENETIKA DĚDIČNÝCH NEUROPATIÍ

**Seeman P a CMT tým FNM a 2. LF UK**

*DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie, UK 2. LF a FN v Motole, Praha*

Dědičné neuropatie označované též jako choroba Charcot-Marie-Tooth (CMT) jsou skupinou nejčastějších geneticky podmíněných nervosvalových onemocnění. Dědičné neuropatie se dědí všemi typy mendelovské dědičnosti (AD, GD, AR i sporadické případy), kdy nejčastější je autozomálně dominantní typ. Dědičné neuropatie jsou extrémně geneticky heterogenní a v současnosti je známo nejméně 36 genů, jejichž porucha vede k některé z forem CMT. Některé genové poruchy jsou mezi pacienty s CMT velmi časté (CMT1A a s odstupem CMTX1 a CMT1B) a jiné naopak velmi vzácné nebo i popsány pouze v několika rodinách. Z klinického hlediska je zásadní a nejdůležitější neurologicky a pokud možno i elektrofyziologicky vyšetřit přímé příbuzné pacienta. DNA vyšetření je třeba vzhledem k velké heterogenitě cílit podle typu CMT (CMT1 nebo CMT2), podle věku začátku a typu dědičnosti, případně podle přidružených příznaků. DNA vyšetření lze použít vždy jen k potvrzení či upřesnění diagnózy dědičné neuropatie a nikdy ne k jejímu vyloučení, což nikdy možné není ani nebude. Úspěch DNA vyšetření resp. jeho výtěžnost velmi silně závisí na úplnosti poskytnutých požadovaných klinických informací. Nejvyšší šance na objasnění genové poruchy mají pacienti s primárně demyelinizačním typem CMT a s familiárním výskytem a dominantním typem přenosu. Po vyloučení 3 nejčastějších genových poruch u CMT (CMT1A/HNPP, GJB1=Cx32 a MPZ) je obvykle šance na objasnění a nález genové poruchy u pacienta jen velmi nízká – pod 5 %. Vyšetřením těchto 3 nejčastějších příčin CMT objasní genetickou podstatu CMT u cca 70–80 % pacientů s přesvědčivou klinickou diagnózou CMT1. Diagnosticky poskytuje naše pracoviště DNA vyšetření na průkaz CMT1A a HNPP, dále poruch GJB1 genu (Cx32), MPZ, PMP22, HSP22 a HSP27 genů a nejčastějších mutací GDAP1 genu, RAB7 a SPTLC1 genů. V rámci výzkumných projektů nebo mezinárodní spolupráce lze podle potřeby a v opodstatněných případech zajistit vyšetření většiny dalších, jejichž porucha vede k CMT.

## DĚDIČNÉ PERIFERNÍ NEUROPATIE V DĚTSKÉM VĚKU

**Haberlová J a CMT tým FNM a 2. LF UK**

*Klinika dětské neurologie, DNA laboratoř UK 2. LF a FN v Motole, Praha*

Dědičné periferní neuropatie neboli choroba Charcot-Marie-Tooth (CMT) patří mezi nejčastější geneticky podmíněná nervosvalová onemocnění. Podle nálezu na EMG se CMT dělí na dvě základní skupiny, CMT 1 tzv. demyelinizační typ a CMT 2 tzv. axonální typ. Nejčastějším typem CMT je typ CMT1A. Klinicky se v 1. dekádě věku objevuje svalová slabost aker DK (časté zakopávání). Objektivně je hypo- až areflexie DK, později jsou patrné svalové atrofie a rozvoj deformit typu pedes excavatii. Časnou a těžkou formou CMT1 je Dejerine-Sottasova (HMSN III). Typicky je opožděný začátek samostatné chůze. Distální svalová slabost se objevuje v raném dětství, v pozdějším věku je progres slabosti minimální. V klinickém obraze je povšechná hypotonie, hypo- až areflexie, častý je rozvoj skoliosy. Nejtěžší a nejčasnější, i když vzácnou formou HMSN III je kongenitální hypomyelinizační neuropatie (CHN). Svalová slabost je zde generalizovaná a je patrná již při narození. Obtíže obvykle rychle progredují, část pacientů umírá v 1. dekádě života, pacienti s mírnější formou se mohou dožít až 3.–4. dekády věku. Klinicky mírnou formou CMT1 je dědičná neuropatie s tendencí k otlakovým obrnám (HNPP) tzv. tomakulózní neuropatie, která se většinou manifestuje až v dospělosti. Relativně častým typem CMT u dětí je typ CMT4C, pro který je typický rozvoj těžké skoliosy v 1. dekádě věku. Ostatní typy CMT 1 se v klinickém obraze výrazně neliší od CMT1A. CMT 2 je ve srovnání s CMT 1 méně častý typ, svalová slabost a atrofie jsou často výraznější při relativně zachovalé výbavnosti reflexů. Deformity DK jsou méně časté. Nejčastějším typem u dětí je CMT2A s časným nástupem obtíží (mezi 2.–4. rokem života) a těžkou klinickou formou (až 27% ztrácí schopnost samostatné chůze).

Diagnostika a léčba CMT u dětí se neliší od dospělého věku, kromě ortopedické péče, kdy včasná korekční operace na měkkých tkáních nohy může předejít pozdější nutné operaci na kostech a tím v některých případech navždy vyřešit deformitu DK.

## DEFORMITY PÁTEŘE U CMT

Horáček O.

*Klinika rehabilitace FN Motol, Praha*

Hereditární neuropatie se projevují charakteristickým klinickým nálezem. Mezi hlavní příznaky onemocnění patří parézy a deformity nohou. U části pacientů nalézáme též deformity páteře, které mohou být velmi výrazné. V některých případech jsou deformity páteře dokonce dominantním příznakem onemocnění. Deformity páteře u HMSN patří do skupiny tzv. neuromuskulárních deformit. Pro tyto deformity páteře je charakteristická pozvolná progresse, která může pokračovat i po dokončení vývoje skeletu. Uvádí se, že neuromuskulární deformity páteře vznikají na podkladě slabosti nebo nerovnováhy páteřního svalstva. V souboru pacientů s HMSN jsme sledovali výskyt deformit páteře. Podle našich zkušeností jsou deformity páteře relativně častější u HMSN typu II než u typu I. U HMSN nalézáme 3 základní typy deformit páteře: skoliózy (58 %), kyfoskoliózy (28 %) a izolované hrudní hyperkyfózy (14 %). Z hlediska charakteru skoliotických křivek pozorujeme velikou variabilitu. Nejčastější je dvojitá křivka (57 %), pak jednoduchá křivka (33 %), ale vyskytují se i vícečetné křivky (10 %). Asi u 77 % pacientů je zakřivení hlavní křivky do 30 st. dle Cobba, u 17 % pacientů mezi 30–60 st. Dle Cobba, a u 6 % pacientů přesahuje zakřivení 60 st. dle Cobba. Progresi deformity páteře jsme zachytili u 11 % pacientů. Výskyt deformit páteře je v rámci jednotlivých genotypů rozdílný. V našem souboru se deformity páteře vyskytly nejčastěji ve skupině pacientů s mutací v PO genu. U tohoto genotypu byl také nejčastější familiární výskyt deformit páteře. Jehlová elektromyografie paraspinálního svalstva u pacientů s HMSN a deformitou páteře potvrdila, že u těžších deformit páteře je časté neurogení postižení paraspinálního svalstva a to zejména v oblasti jeho hlubokého kompartmentu.

## ZÁSADY REHABILITACE PACIENTŮ S HEREDITÁRNÍ NEUROPATIÍ

Kobesová A.

*Klinika rehabilitace FN Motol, Praha*

Rehabilitace a protetická péče by měla být vždy součástí komplexní terapie pacientů trpících dědičnou neuropatií. Cílem je udržet co nejlepší stabilitu, kvalitu lokomoce, dobrou tělesnou kondici a zabránit rozvoji sekundárních kloubních a vertebrogenních bolestí. Rehabilitační přístup musí být vždy individuální na základě aktuálního kineziologického rozboru. Cvičební jednotka pod vedením fyzioterapeuta se skládá z několika fází. Pomocí mobilizačních technik a technik měkkých tkání nejdříve upravujeme poměry na periférii. K aktivaci svalů končetin a trupu využíváme technik založených na neurofyziologickém principu (Vojtova reflexní lokomoce, Bobath koncept, PNF). Následuje aktivní cvičení pacienta s uvědoměním, ve snaze maximálně normalizovat základní pohybové stereotypy. Cvičební jednotku zakončujeme nácvikem balančních strategií. Výběr pomůcek musí být adekvátní funkčním schopnostem pacienta. Porucha propriocepce a exterocepce může být příčinou pádů a zranění zejména nestabilních kotníků. Nevhodné je posilování paretických svalů proti odporu, které může svalové oslabení a atrofie zhoršit. K udržení dobré fyzické kondice a funkce kardiovaskulárního aparátu doporučujeme aerobní cvičení jako je plavání nebo jízda na kole či rotopedu. Pacienta vždy instruuje v autoterapii a motivujeme ho ke každodennímu cvičení doma. Do komplexní rehabilitace patří i zajištění protetických pomůcek, z nich nejdůležitější jsou ortopedické vložky zhotovené na podkladě aktuálních měrných podkladů a pomůcky stabilizující oblast hlezna. Rehabilitace je nutná u všech pacientů, kteří podstoupili korekční ortopedické operace nohy. Ergoterapii využíváme k nácviku jemné motoriky ruky, funkčního úchopu a výběru vhodných kompenzačních pomůcek do domácího prostředí. Efekt rehabilitace lze do určité míry objektivizovat pomocí stabilometrických testů.

## DYSIMUNITNÍ NEUROPATIE A PROTILÁTKY PROTI GANGLIOSIDŮM

Ehler E<sup>1</sup>, Havlasová J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Neurologické oddělení Krajská nemocnice Pardubice*

<sup>2</sup> *Interimun Pardubice*

U dysimunitních neuropatií se vytvářejí autoprotilátky, a to u demyelinizačních forem je cílový epitop lokalizován ve Schwannových buňkách či myelinu, a u axonálních forem v oblasti Ranviérova zářezu. Gangliosidy vznikají spojením lipidu (ceramidu) a sfingosinu, na které je napojen komplex oligosacharidů. Jména jednotlivých gangliosidů se odvozují od počtu navázaných molekul sialové kyseliny, tetrasacharidových řetězců a podle isomerické polohy. Výskyt protilátek proti gangliosidům u jednotlivých dysimunitních neuropatií je znám. Stále však schází určení významu těchto protilátek v diagnostice jednotlivých forem dysimunitních neuropatií a možnost využití při výběru terapie. Na konci roku 2005 začala laboratoř Interimun Pardubice rutinně vyšetřovat protilátky proti gangliosidům. Jedná se o tyto protilátky:

anti-asialo-GM1, anti-GM1, anti-GM2, anti-GD1a, anti-GD1b, anti-GQ1b. Neurologické oddělení v Pardubicích se po delší dobu zabývá diagnostikou i léčbou dysimunitních neuropatií, a proto jsme nabídnutou spoluprací velmi přivítali. V průběhu 12 měsíců roku 2006 jsme vyšetřili toto spektrum protilátek proti gangliosidům u 43 nemocných. Jednalo se o 12 žen a 31 mužů ve věkovém rozpětí 7–80 let. Akutní polyradikuloneuritidu mělo 9 nemocných (2 ženy a 7 mužů, ve věku 7–71 let), z nich 2 měli axonální formu a u dalších dvou předcházelo očkování (proti tetanu). Celkem 14 nemocných s chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuritidou, a to 2 ženy a 12 mužů ve věku 39–80 let. Multifokální motorická neuropatie byla diagnostikována (klinicky a EMG) u 2 žen a jednoho muže. Třináct nemocných (5 žen a 8 mužů) bylo vyšetřeno pro polyneuropatii nejasné etiologie a 4 nemocní s různými afekcemi periferního nervového systému.

## KOŽNÍ BIOPSIE V DIAGNOSTICE BOLESTIVÝCH NEUROPATIÍ

Bednařík J, Vlčková-Moravcová E.

*Neurologická klinika LF MU a FN Brno*

Postižení tenkých („small“) vláken se projevuje autonomní a/nebo bolestivou neuropatií. Podle navržené klasifikace (Lacomis 2002, Muscle & Nerve) je diagnostika založena klinickým vyšetřením (porucha termické a algické percepce), elektrodiagnostice a histopatologickém vyšetření. V poslední dekádě byla rozvíjena v řadě amerických a evropských laboratořích technika kožní biopsie, zejména pak ke kvantitativnímu nebo kvalitativnímu zhodnocení intraepidermálních somatických nervových vláken (typu C) jako ukazatele „čisté“ senzitivní neuropatie tenkých vláken (SNTV). Došlo však ke značné diverzifikaci použitých technik a v současné době probíhá snaha o standardizaci a validaci této diagnostické metody. EFNS Task Force publikovala v r. 2005 (Lauria et al, Eur J Neurol) Standard pro použití kožní biopsie k diagnostice periferní neuropatie. Hlavním závěrem bylo, že kožní biopsie je bezpečnou a spolehlivou metodou s velmi vysokou diagnostickou validitou a prediktivní hodnotou (doporučení úrovně A dle standardů EFNS). Autoři rozebírají jednotlivé metodologické aspekty metody včetně odběru, zpracování, hodnocení a interpretace a problematiku ilustrují vlastními nálezy a zkušenostmi.

*Podpořeno VZ MŠMT ČR MSM0021622404*

## NEUROPATIE PŘI VASKULITIDÁCH

Kalous K.

*Soukromá neurologie a EMG laboratoř Praha 2*

Podkladem vzniku neuropatie u vaskulitidy je postižení vasa nervorum vedoucí k ischemickému postižení nervu s následnou axonální degenerací. Distribuce a tíže vaskulitického procesu určuje klinické projevy. Klasické příznaky vaskulární neuropatie se projevují akutním nebo subakutním začátkem, pálivou, dysestetickou bolestí a slabostí postižených svalů v distribuční zóně jednoho nebo několika nervů–mononeuritis multiplex 10–15 % pacientů. U 25–50 % pacientů je mononeuropatie překryta rozsáhlým asymetrickým postižením jednotlivých nervů. U 20–30 % pacientů má postižení distální symetrickou distribuci. Klinický syndrom je identický u všech typů vaskulitid. 50% vaskulitických neuropatií provází kolagenní onemocnění jako polyarteriitida nodosa nebo revmatoidní artritida. 10 % je spojeno s jiným systémovým onemocněním nebo procesem jako infekce, malignita, lékové interakce. 40 % neuropatií přichází izolovaně (non systematic vasculitic neuropaty). Pro diagnostický postup jsou klíčové otázky: 1. zda jde o typickou mononeuritis multiplex, 2. zda má pacient kolagenní nebo revmatické onemocnění, 3. zda má pacient diabetes mellitus, 4. zda má pacient jiné klinické ukazatele spojené s vaskulitidou (organové postižení, chronické infekční onemocnění, malignitu). Z laboratorních vyš. jsou důležitá sérologické vyš., EMG vyš., biopsie sensit. nervu. EMG vyš. odhalí subklinické léze a prokáže přítomnost postižení více nervů, které unikly klinickému vyš. EMG vykazuje typicky nízkou amplitudu CMAP i SNEP a multifokální distribuci. U těžkých případů mohou být odpovědi nevybavné. Jehlová EMG prokazuje spontánní aktivitu (fibrilace a pozitivní ostré vlny). Hlavní zásady terapeutického ovlivnění: 1. odstranění vyvolávajícího antigenu, 2. nastavení imunosupresivní terapie, 3. vazoaktivní terapie, 4. symptomatická terapie – léčba neuropatické bolesti, ortopedická podpůrná terapie. Na závěr uváděna kazuistika 23leté pacientky se SLE, u které se akutně rozvinuly příznaky mononeuritis multiplex.

## SYNDROM NEKLIDNÝCH NOHOU – KORELÁT V EMG? PILOTNÍ STUDIE

Streitová H, Minks E, Bareš M.

*I. neurologická klinika LF MU a FN U sv. Anny, Brno*

Syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome – RLS) lze charakterizovat jako nutkání pohybovat dolními končetinami s doprovodnými paresteziemi či dysesteziemi. Vyskytuje se v klidu, převážně v noci, je mírněno fyzickou aktivitou. Bylo vyšetřeno 21 pacientů (11 mužů, 10 žen, průměrný věk 63let), kteří jsou sledováni v našem Centru pro abnormní pohyby a Parkinsonovu nemoc pro syndrom neklidných

nohou. U těchto pacientů bylo provedeno klinické neurologické a neurofyzilogické vyšetření DKK-neurografie a jehlová elektromyografie. K hodnocení klinických příznaků neuropatie bylo použito Neuropathy Disability Score (NDS). U 10 pacientů(47,6%)EMG vyšetření neprokázalo polyneuropatii DKK. Z uvedených 10 pacientů ovšem byla NDS v normě pouze ve 2 případech, zbylých 8 pacientů vykazalo určitý stupeň klinického postižení(lehčí postižení 3 pacienti, středně těžké 5 pacientů). U 11pacientů(52,4%)EMG nálezn prokázal polyneuropatii DKK: u 4 pacientů postižení lehkého stupně, u 4 středně těžké postižení, u 3 pacientů těžká polyneuropatie. U 6 pacientů šlo o polyneuropatii převážně axonální, u 5 pacientů axonálně-demyelinizační. Všichni pacienti z této skupiny měli známky neuropatie dle NDS – u 1 pacienta se jednalo o lehkou neuropatii, u 6 o středně těžkou neuropatii, u 4 pacientů o těžkou neuropatii. Dle EMG vyšetření byla zjištěna polyneuropatie u více než 50% pacientů s klinickou diagnózou RLS, všichni tito pacienti splňovali kritéria neuropatie dle NDS. U necelých 48 % pacientů byl sice EMG nálezn v normě, avšak u části z nich v diskrepanci s klinickým nálezem, jak o tom svědčí NDS. Celkově 90,5% pacientů z vyšetřené souboru mělo alespoň klinické známky neuropatie DKK. Předložené výsledky ukazují na možnou spojitost mezi RLS a neuropatií, což zasluhuje další podrobnější zkoumání i vzhledem k relativně vysoké incidenci této klinické jednotky.

## EXISTUJE MOŽNOST ODLÍŠIT POLYRADIKULÁRNÍ LÉZI DK OD DIABETICKÉ POLYNEUROPATIE POMOCÍ KONDUKČNÍ STUDIE Z DOLNÍCH KONČETIN?

Vohánka S<sup>1</sup>, Mičáňková B<sup>1</sup>, Dušek L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neurologická klinika FN Brno

<sup>2</sup> Institut biostatistiky a analýz, MU Brno

Diabetická polyneuropatie (DPN) a lumbální spinální stenóza (LSS) jsou charakterizovány podobným obrazem nespecifických abnormalit v kondukčních studiích i jehlové EMG. Bylo analyzováno 12 elektrofyziologických kondukčních parametrů u 68 nemocných s LSS, 28 pacientů s DPN a 32 zdravých dobrovolníků. Amplituda SNAP n. radialis a n. suralis, latence, disperze a perzistence F vlny n. ulnaris a n. tibialis, latence H reflexu m. soleus a motorické evokované potenciály k DK (kortikální, spinální latence, a centrální kondukční čas). Nemocní trpící LSS byli rozděleni do 4 skupin podle přítomnosti paréz a neurogenních klaudikací (NK-/P-, <NK+/P-, <NK-/P+, <NK+/P+). Toto rozdělení respektuje tíži klinického deficitu a koreluje s dalšími funkčními testy používanými k hodnocení LSS. Data byla podrobena vícerozměrné analýze a analýze pomocí ROC křivek, které poskytují hodnoty klinické sensitivity a specifčnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot a klinické věrohodnosti (Likelihood ratio – LR). Hodnota plochy pod křivkou (AUC) kvantifikuje diagnostickou správnost zkoušky. ROC analýza dovoluje optimalizovat hodnoty rozhodovacích úrovní pro zvolený účel (dosažení vyšší citlivosti nebo specifčnosti nebo optimální kombinace obou). Obě metody prokázaly dvě hodnotitelné diskriminační úrovně mezi DPN a LSS. Úroveň 1: odděluje spolehlivě DPN a LSS pomocí parametrů SNAP n. radialis, n. suralis a F vlny n. ulnaris. Úroveň 2: pomocí komplexního vzorce obsahujícího parametry SNAP n. radialis a n. suralis, F vlny n. tibialis a n. ulnaris a hodnoty MEP a H reflex m. soleus lze dosáhnout rozlišení mezi DPN a LSS bez paretického postižení (NK-/P- + NK+/P). Závěr: Odlišení DPN a polyradikulární léze (LSS) pomocí kondukční studie lze spolehlivě jen pomocí vyšetření horních končetin. Izolovaná kondukční studie DK zobrazuje především tíži LSS a neumožňuje spolehlivé jednoduché odlišení obou chorob.

## AUTOIMUNITNÉ OCHORENIA NERVOSVALOVÉHO SPOJENIA

Špalek P.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, FNsP Bratislava

Imunoprecipitačné metódy umožňujú stanovenie autoprotílátok proti viacerým antigénom nervosvalového spojenia.

### I. Ochorenia s autoprotílátkami proti presynaptickým antigénom:

1. Lambert-Eatonov myastenický syndróm: 3 pac. s typickými klinickými príznakmi,STEMG nálezom a autoprotílátkami proti napäťovo závislým kalciovým kanálom (VGCC).
2. Neuromyotónia: 1 pac. s typickými klinickými, EMG nálezmi svalovej hyperexcitability, nálezom autoprotílátok proti napäťovo závislým káliovým kanálom (VGKC).
3. Miller-Fisherov syndróm: 2 pac. s typickým klinickým trias (ataxia, areflexia, poruchy okulomotoriky),proteino-cytologická disociácia v CSL, autoprotílátky proti gangliozidu GQ1b v presynaptických motorických zakončeníach.

### II. Ochorenia s autoprotílátkami proti postsynaptickým antigénom:

1. Séropozitívna myasténia gravis (MG). Z 1 305 pac. s MG má 1074 (82,6%)autoprotílátky proti acetylcholínovým receptorom (AChRs). Všetci 156 pac. s tymómom majú séropozitívnu MG. 2. Séronegatívna MG. 231 pac. Nemá autoprotílátky proti AChRs.
  - a) Asi 40% pac.so seronegatívnu MG má protílátky proti svalovo špecifickej tyrozin kináze (MuSK). MuSK spolu s agrinom majú dôležité úlohy pri regulácii a formovaní acetylcholínových receptorov a ich funkčných clusterov na postsynaptickej platničke.Chýbanie

MuSK a agrinu poškozuje štruktúru a funkciu postsynaptického aparátu. Klin. obraz: slabosť a atrofie mimického svalstva a jazyka, slabosť končatinových svalov. Tymektómia (TE) je neúčinná. Efektívne sú imunosupresia, plazmaferéza (PE), IVIg.

b) Séronegativna MG: má v 60 % neg. autoprotilátky proti MuSK. Klinicky, reakciou na TE aj ostatnú liečbu sa neodlišuje od séropozit. MG.

3. Tranzitórna neonatálna myasténia vznikla u 7 zo 114 novorodencov, ktoré porodili pacientky so séropozit. aj negatívnu MG. Prognóza výborná.

4. Fatálna artrogryposis multiplex. Vzniká pôsobením autoprotilátok matky proti fetálnej forme AchRs. Plody sa rodia mŕtve, majú deformované kľby, hypoplastické pľúca, cerebrálne anomálie.

## SOUČASNÁ DIAGNOSTIKA NERVOSVALOVÝCH CHOROB

Kraus J<sup>1</sup>, Hedvičáková P<sup>2</sup>, Mušová Z.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Klinika dětské neurologie UK 2. LF a FNM, Praha*

<sup>2</sup> *Ústav biologie a lékařské genetiky UK 2. LF a FN Motol, Praha*

Při diagnostice nervosvalových chorob se uplatňují pomocné vyšetřovací metody. Patří k nim stanovení sérové kreatinkinázy, elektromyografické vyšetření s kondukčními studii a zejména vyšetření molekulárně genetická a histologická. Imunohistochemické i molekulárně genetické testy svalové tkáně poskytují významné informace. Pomáhají v diferenciální diagnostice idiopatických zánětlivých myopatií; při jejich odlišení od svalových dystrofií. Zejména u případů s atypickým průběhem nebo případů rezistentních na imunosupresivní léčbu, mnohdy řeší revokaci otázky správnosti diagnózy. Molekulární genetika se nově uplatňuje při diagnostice přenašeček dystrofinopatií. Metoda MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) umožňuje odhalit deleční mutace i duplikace. Při spinální svalové atrofii umožňuje metoda MLPA diagnostiku delecí exonu 7 (17 pac.) a exonů 7 a 8 (90 pac.); 7× byla delece genu SMN2. Je představa, že gen SMN2, vysoce homologní s genem SMN1, do určité míry ovlivňuje míru postižení při SMA a že zvýšená hladina proteinu produkovaného tímto genem povede ke klinickému zlepšení. Skupinou látek, které zvyšují produkci podporou transkripce jsou inhibitory HDAC (histon deacetylasy). Z nich se na zvýšení transkripce genu SMN2 uplatňují natrium butyrát, fenylbutyrát, hydroxyurea a kyselina valproová. Diagnózu DM1 s expanzí CTG v DMPK genu jsme potvrdili u 133 pacientů v 60 rodinách a diagnózu DM2 s expanzí CCTG v ZNF9 genu u 35 pacientů v 23 rodinách. Pro diagnostiku se používá kombinace metod PCR a Southern blotu. MRI mozku a sonografie ukáže známky syndromu Walkerova-Warburgova s mutacemi genu POMT1. Kombinace svalových kontraktur a srdečního onemocnění bývá při svalové dystrofii AD-EDMD s mutacemi genu laminu A/C 1q.

Podpora MZO 00064203

## POLYMYOZITIDA U PACIENTŮ S MYASTHENIA GRAVIS A TYMOMEM – AUTOIMUNITNÍ ZÁNĚT NEBO PARANEOPLAZIE?

Zámečník J<sup>1</sup>, Veselý D<sup>1</sup>, Jakubička B<sup>1</sup>, Piřha J<sup>2</sup>, Šimková L<sup>3</sup>, Schützner J<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Ústav patologie a molekulární medicíny UK 2. LF a FN Motol, Praha*

<sup>2</sup> *Neurologická klinika UK 3. LF a FNKV, Praha*

<sup>3</sup> *Neurologická klinika UK 1. LF a VFN, Praha*

<sup>4</sup> *III. chirurgická klinika UK 1. LF a FN Motol, Praha*

**Úvod:** Lymfocytární infiltrace svalové tkáně pacientů s myastenií gravis (MG) a tymomem bývá označována za koincidentální autoimunitní polymyozitidu. V našem sdělení chceme ukázat, že se spíše jedná o paraneoplastickou infiltraci lymfocyty, které pravděpodobně generuje nádor tymu. **Metodika:** U 31 pacientů s MG a tymomem byla v rámci thymektomie vyšetřena biopsie z m. sternothyroideus. V případě, že jsme ve svalu našli lymfocytární infiltraci, přistoupili jsme k imunofenotypizaci zánětlivých buněk (CD20, CD3, CD4, CD8, TdT, CD68). Dále jsme prokazovali antigen CD45RA (přítomný na zralých ale panenských T-lymfocytech) a expresi HLA-I. třídy. Kontrolou byly svalové biopsie u 14 pacientů s polymyozitidou. **Výsledky:** Ve všech případech polymyozitidy tvořily zánětlivý infiltrát CD8+ T-lymfocyty (CD45RA negativní); svalová vlákna difúzně exprimovala HLA-I na povrchu. U 18 pacientů s MG a tymomem jsme ve svalové biopsii našli lymfocytární infiltráty, morfologicky neodlišitelné od polymyozitidy. Expresie HLA-I však byla omezena jen na svalová vlákna v blízkosti infiltrátů. Lymfocyty byly CD8+, ale navíc CD45RA pozitivní. U všech pacientů se jednalo o tymomy WHO typu B nebo AB. Klinicky se pacienti s MG a lymfocytárními infiltráty ve svalech nelišili od pacientů bez infiltrátů. **Závěr:** Nedávno bylo ukázáno, že u pacientů s MG a tymomem je v krvi významně zvýšen podíl CD8+CD45RA+ lymfocytů. My jsme prokázali, že buňky lymfocytárních infiltrátů ve svalech u těchto pacientů mají podobný fenotyp, odlišný od lymfocytů u polymyozitidy. Domníváme se proto, že lymfocytární infiltráty u pacientů s MG a tymomem představují spíše než skutečnou autoimunitní poruchu paraneoplastickou infiltraci ze zralých, ale naivních T-buněk, které jsou

pravděpodobně uvolňované tymomy bohatými na lymfocyty. Nález CD8+CD45RA+ lymfocytů ve svalových biopsiích by neměl být interpretován jako polymyozitida, ale měl by vést k vyloučení nádoru tymu.

Podpora projektu: IGA MZČR NR8924-3/2006

## KONGENITÁLNÍ MYASTENICKÝ SYNDROM S MUTACÍ V COLQ GENU, PRVNÍ DIAGNOSTIKOVANÝ PŘÍPAD V ČR

Šišková D.

Dětská neurologie FTN a IPVZ, Praha

Kongenitální myastenické syndromy (CMS) tvoří skupinu geneticky podmíněných nervosvalových onemocnění. Postiženy mohou být všechny struktury, jež se podílejí na nervosvalovém přenosu na úrovni presynaptické, synaptické i postsynaptické. Podle toho se do určité míry odlišují klinické obrazy, a jak se ukazuje, i léčebné možnosti. Zdá se, že druhou nejčastější příčinou kongenitálních myastenických syndromů (na prvním místě jsou mutace v genu pro epsilon podjednotku AChR, u nás zvláště častá „romská“ mutace 1267delG) jsou mutace v genu pro kolagenní „ocas“ (COLQ), který kotví katalytickou část podjednotky AChE k bazální lamině. Gen se nachází v 3p25 oblasti a onemocnění je AR dědičné. Chtěla bych demonstrovat případ nyní již 13letého chlapce. Z hlediska onemocnění má negativní rodinnou anamnézu. V graviditě byla matka sledovaná pro diabetes, léčená dietou. Vlastní perinatální období bylo nekomplikované. Od kojeneckého věku pak byla patrná hypotonie a opožďování motorického vývoje, chodit začal až ve 20 měsících. Vždy byla přítomna svalová slabost a únavnost, povšečně velmi gracilní svalstvo, facies myopatica. Prodělal řadu vyšetření včetně svalové biopsie bez jednoznačného závěru, byl veden jako myopatie blíže nezařazená, stav neprogreduje. Znovu se pak objevuje v 10 letech, kdy kromě mírné ptózy je patrná porucha okulomotoriky, která nás vede k úvaze o CMS, pro což pak opakovaně svědčí i nález dekrementu v EMG. Je doplněn test s iv. neostigminem, jež vede k bezprostřednímu výraznému zhoršení, což je pro tento typ CMS typické. Molekulárně genetické vyšetření (dr. P. Seeman) nepotvrdilo mutaci v epsilon podjednotce AChR, proto s těmito klinickými údaji odesíláme DNA pacienta na zahraniční pracoviště, které prokazuje mutaci v COLQ genu. Pokud je mi známo, jedná se o prvý případ v ČR. Na základě zatím publikovaných zkušeností zahajeme léčbu efedrinem, která má zatím jednoznačný efekt.

## MOLEKULÁRNÍ DIAGNOSTIKA PLETENCOVÉ SVALOVÉ DYSTROFIE TYPU 2A

Fajkusová L<sup>1</sup>, Stehlíková K<sup>1</sup>, Hermanová M<sup>2</sup>, Vondráček P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno

<sup>2</sup> Patologicko-anatomický ústav FN Brno

<sup>3</sup> Klinika dětské neurologie FN Brno

Doposud bylo popsáno 10 forem LGMD (limb girdle muscular dystrophy) s autosomálně recesivním typem dědičnosti (typy značené 2) a 6 forem LGMD s autozomálně dominantním typem dědičnosti (typy značené 1). Nejčastější formou je LGMD typu 2A, která je podmíněna mutacemi v genu, který kóduje proteolytický enzym kalpain-3 (CAPN3). Na základě klinických nálezů a imunohistochemické analýzy svalových proteinů byly vytipováni pacienti pro analýzu mRNA genu CAPN3. Celkem bylo testováno 31 pacientů s podezřením na LGMD2A (mutace byly zjištěny u 14). Analýza mRNA genu CAPN3 byla později doplněna analýzou DNA, která byla provedena u 45 pacientů s podezřením na LGMD2A (mutace byly detekovány u 16). Celkem bylo zjištěno 14 typů mutací – p.A45T, p.Y75C, p.P82L, p.T184fsX36, p.F200\_L204del, p.G441N, p.R490W, p.F574FfsX21, p.K595–K596del, Q619X, p.I661X, p.R748X, p.N749H a p.D772delK773NfsX3. Mutace p.Y75C, p.F574FfsX21, p.K595–K596del, p.N749H a Q619X nebyly dosud popsány. Naše výsledky analýzy DNA a mRNA potvrzují, že mutace p.T184RfsX36 je nejčastější mutací v genu CAPN3 v evropské populaci. U 10 pacientů byla provedena analýza mRNA i DNA genu CAPN3. U čtyř pacientů s genotypem p.P82L/p.T184RfsX36, p.P82L/p.D772delK773NfsX3, p.F200\_L204del/p.T184RfsX36 a p.R490W/p.T184RfsX36 byl analýzou mRNA detekován homozygotní výskyt missense mutace (p.P82L, p.R490W) nebo in-frame delece (p.F200\_L204del), ale analýzou DNA byl potvrzen pouze heterozygotní výskyt těchto mutací a nalezeny mutace nového typu frame-shift (p.T184RfsX36 a p.D772delK773NfsX3), které na úrovni mRNA detekovány nebyly. Lze předpokládat, že dochází k degradaci mRNA nesusící tyto frame-shift mutace v procesu zvaném nonsense-mediated mRNA decay (NMD). K potvrzení tohoto předpokladu bylo provedeno kvantitativní stanovení množství mRNA genu pro CAPN3 v souboru pacientů s LGMD2A a následně byla provedena korelace mezi zjištěným množstvím mRNA genu CAPN3 a genotypem daného pacienta.

## FISH ANALÝZA TKÁNÍ FETU POSTIŽENÉHO KONGENITÁLNÍ MYOTONICKOU DYSTROFIÍ

Lukáš Z<sup>1</sup>, Kroupová I<sup>1</sup>, Valášková I<sup>2</sup>, Falk M<sup>3</sup>, Fajkusová L<sup>4</sup>, Sedláčková J<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ústav patologie FN Brno

<sup>2</sup> Ústav klinické genetiky FN Brno

<sup>3</sup> Biofyzikální ústav AV ČR, Brno

<sup>4</sup> Centrum molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické kliniky FN Brno

Kongenitální myotonická dystrofie je nejtěžší formou MD prvního typu. Zachytili jsme jeden případ tohoto onemocnění u plodu z postižené rodiny, kde je patrná anticipace. Dědeček je asymptomatický. Otec má adultní typ onemocnění s klinickými příznaky počínajícími v 25 letech, matka je klinicky i geneticky nepostižená. Dědeček, otec i plod měli prokázanou expanzi CTG repetice. Fetální tkáně byly získány z autopsie provedené ve 22. týdnu pro geneticky potvrzené postižení plodu. Velikost a hmotnost plodu (360 g), byly nižší než odpovídá normálním hodnotám, a také vývoj a diferenciaci svalů byly opožděny. Vzorky kosterního svalu (vastus lateralis a gastrocnemius), jícnu, žaludku a střeva byly odebrány asi 12 hodin post mortem. Histologická a imunohistochemická analýza odebraných tkání byla doplněna metodou FISH, jíž jsme prokazovali přítomnost jaderných fokusů obsahujících retinovaný transkript (mRNA) genu pro DMPK. Fokusy jsme prokázali v obou vyšetřených kosterních svalech, v diferencující se svalovině jícnu, žaludku a střeva, a rovněž v jádrech neuronů Auerbachova plexu. Přítomnost těchto ložisek určitě hraje roli v patogeneze MD, i když nejsou přesně známy všechny mechanismy vedoucí ke klinickému fenotypu.

## GLYKOGENÓZA AKO PRÍČINA METABOLICKEJ MYOPATIE

Hajaš G<sup>1</sup>, Kaščák M<sup>2</sup>, Hrušovský Š<sup>3</sup>, Brozman M<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurologická klinika FN Nitra

<sup>2</sup> KM management s.r.o., gastroenterologická ambulancia, Nitra

<sup>3</sup> I. interná klinika SZU, Bratislava

Metabolické myopatie patria do skupiny hereditárnych myopatií a sú hlboko poddiagnostikovaným ochorením. Glykogenózy sa dnes považujú za lyzozomálne poruchy s hromadením niektorých substancií v dôsledku enzymopatií. Geneticky ide zvyčajne o autozomálne recesívne ochorenia s hromadením glykogénu vo svaloch, pečeni, obličkách, niekedy aj v nervovom tkanive. Z patologického hladiska ide o ukladanie glykogénu buď voľne v cytoplazme alebo v lyzozómoch. Klinicky sa glykogenózy prejavujú dynamickou intoleranciou svalovej záťaže s únavnosťou, myalgiami a krampami. Laboratórne zisťujeme zvýšené hodnoty CK a LDH, niekedy myoglobínúriu. EMG preukazuje myopatický vzorec s typickým výskytom spontánnej aktivity charakteru POV, fibrilácií, KRV a niekedy aj myotonických výbojov. U niektorých typov glykogenóz dominuje porucha hepatálnych funkcií. V diagnostike je nápomocné vykonanie ischemického záťažového testu, svalová biopsia a histochemické resp. biochemické stanovenie enzýmov. V poslednom období sa do popredia dostávajú metódy molekulárnej analýzy.

Prezentujeme kazuistiku 48 ročnej ženy, u ktorej bola v detstve zistená hepatosplenomegália. V 34. roku života sa u nej „náhodne“ zistili zvýšené transaminázy, sledovaná na infekčnej a imunolog. ambulancii, etiológia hepatopatie nebola objasnená. V 37. roku života sa pridružili klinické ťažkosti v podobe únavnosti a myalgii. Vzhľadom na klinický obraz, zvýšené hodnoty CK a EMG nález bol stav iniciálne hodnotený ako Myotonická dystrofia (M. Curshmann-Steinert), pacientka pokračovala v sledovaní na imunolog. a neurolog. klinike. Na základe výsledkov biopsie pečene a svalu v r. 2005 sa obrátila pozornosť na možnú poruchu metabolizmu cukrov. V r. 2006 DNA analýza nepotvrdila mutácie génov DM1 a DM2. Na základe klinického priebehu, EMG nálezov, biopsie a DNA analýzy bola stanovená diagnóza glykogenózy – s postihnutím svalového systému a pečene. U pacientky sa uvažuje o transplatacii pečene.

## NĚKTERÉ MĚNĚ OBVYKLÉ FORMY POLYNEUROPATIÍ

Přistoupilová V, Rychlý Z.

Neurologické oddělení – EMG, ÚVN Praha

Autoři ve své práci upozorňují na některé méně obvyklé formy zánětlivých a dědičných polyneuropatií. Poukazují na zvláštnosti v jejich klinickém a EMG obrazu a důležitost podrobné anamnézy, které prezentují jednotlivá onemocnění.

Charcot-Marie-Tooth je nejčastější formou HMSN.

V EMG nálezech se projevují jako difúzní demyelinizace, nebo má nález axonální charakter. S různými klinickými projevy se vyskytuje HNPP. Hereditární neuropatie s tendencí k útlakovým parézám. V EMG nálezech se projevují jako bloky vedení. Zvláštní formou syndromu Guillainova-Barrého v této práci je zastoupeno onemocnění známé jako AMAN, tedy akutní motoricko axonální neuropatie.

Ke každé formě neuropatie autoři přikládají jednu až dvě kazuistiky.