

# Neuromuskulární kongres v Brně

250 účastníků z obou břehů řeky Moravy se letos sešlo na prvním společném **Česko-slovenském neuromuskulárním kongresu v Brně**. Doufám, že jsme s kolegy ze Slovenska založili novou společnou a trvalou tradici, která naváže na Neuromuskulární symposia česká a Konferencie o neuromuskulárných ochoreniach na Slovensku. V reprezentativních prostorách hotelu Voroněž odeznělo 48 sdělení. Hlavním tématem byly svalové choroby, součástí kongresu byl i workshop o svalové biopsii, topická symposia o neuropatické bolesti a Pompeho chorobě, jakož i sekce laborantek.

Letošní kongres byl také nový nepřehlédnutelnou účastí odborníků z jiných oborů, kteří se zabývají neuromuskulární problematikou. Ať už se jednalo o vynikající didaktický workshop doc. Zámečnicka o svalové biopsii s následnou diskuzí (doc. Zámečník, prof. Lukáš), jejíž jedinou chybou byl krátký čas, který jsme si na ni při organizaci určili, nebo o vystoupení kolegů ze základního výzkumu (prof. Vyskočil) či veterinární medicíny (dr. Ludvíková). Významná účast molekulárních genetiků se již stává tradicí.

Hlavním hostem byl letos profesor Victor Dubowitz, prezident Světové svalové společnosti (World Muscle Society). Jeho přednáška o terapeutických možnostech u svalových dystrofií nám ilustrovala vývoj problematiky a ukázala, kam až dnes začínají sahat možnosti moderní medicíny. Victor Dubowitz je pro všechny, kteří se zabývají svalovými chorobami, skutečným guru a setkáním s ním je vždy zážitkem. (Krátký životopisný medailonek z pera MUDr. Petra Vondráčka, který se hlavní měrou zasloužil o jeho pozvání, najdete na webových stránkách Sekce neuromuskulárních chorob: <http://www.cba.muni.cz/neuromuskularni-sekce/>). Pro hlubší zájemce o barvitý život prof. Dubowitze mohou doporučit jeho autobiografii *Ramblings of a Peripatetic Paediatrician*. Druhým zahraničním hostem byl profesor Wolfgang Mueller-Felber z Mnichova, který hovořil o Pompeho nemoci: první prakticky léčitelné dědičné svalové chorobě. Jeho účast zajistil hlavní partner kongresu firma Genzyme. Oba hosté byli nejen odbornou ozdobou kongresu, ale (jak jsem je mohl poznat) i příjemnými neformálními společníky.

Při oficiálním zahájení kongresu jsem měl milou povinnost udělit čestné členství Sekce neuromuskulárních chorob čtyřem osobnostem: prof. Zdeňku Amblerovi, prof. Zdeňku Kadaňkovi, doc. Edgaru Lukášovi a MUDr. Janu Hromadovi. Šlo o malé poděkování těm, kteří stáli u kolébky neuromuskulární společnosti a neuromuskulárních symposií: prof. Zdeněk Amber byl dlouholetým předsedou Sekce neuromuskulárních chorob a prof. Zdeněk Kadaňka organizoval většinu symposií do roku 2005. Všichni čtyři patří k nepřehlédnutelným osobnostem, které dlouhá léta formují pohled na nervosvalovou problematiku v ČR.

*Stanislav Vohánka*  
*předseda Sekce neuromuskulárních chorob ČNS*

## Abstrakta přednášek, které odezněly na Neuromuskulárním kongresu v Brně 23.–24. května 2008

### **Pain Detect – skriningový dotazník pro rozpoznání neuropatických bolestí**

Ambler Z

*Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň*

Nociceptivní bolest vzniká aktivací nociceptorů, často při poškození tkáně. Periferní i centrální dráhy bolesti jsou intaktní. Neuropatická bolest vzniká primární lézí nebo dysfunkcí periferního nebo centrálního nervového systému. Obecně se předpokládá léze, která postihuje tenká vlákna periferních nervů a spino-talamo-kortikální dráhy, které se podílejí na vedení bolesti. Řada chronických bolestivých syndromů může mít jak nociceptivní, tak neuropatickou komponentu a dochází ke smíšené bolesti ("mixed pain"). Klasickým příkladem mohou být chronické vertebrogenní syndromy, především v bederní oblasti. Zevní třetina intervertebrálního disku je inervována sinovertebrálními nervy a obsahuje nociceptory. Rovněž fasetové klouby, inervované z r. dorsalis obsahují nociceptory a ty se předpokládají i v oblasti nucleus pulposus (provokace bolesti při diskografii). Protrahovaná aktivace nociceptorů vede k periferní senzitivaci a rozvoji neuropatické bolesti. Také při kořenové kompresi dochází k neuropatické bolesti. Stanovení neuropatické komponenty u chronické bolesti nemusí být vždy jednoduché, a proto jsou používány různé dotazníky. Např. při vyšetření 1 169 pacientů s chronickým lumbagem dotazníkem LANSS pain score u 55 % skóre nasvědčovalo neuropatickému typu a u 45 % nociceptivnímu typu bolesti. Je prezentován nový skriningový dotazník k identifikaci neuropatické komponenty bolesti Pain Detect. Byl validizován v prospektivní, multicentrické studii s více než 13 000 pacienty s různým typem neuro-

patické bolesti. Asi 60 % mělo chronické lumbago, z nich 37 % mělo převážně neuropatickou bolest. Dotazník Pain Detect je vhodný skriningový prostředek s vysokou senzitivitou, specificitou a pozitivní prediktivní přesností.

## Akutní axonální motorická neuropatie – kazuistika

Bálintová Z, Vohánka S

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

**Úvod:** Akutní motorická axonální neuropatie (AMAN) je variantou syndromu Guillain-Barré (GBS). Narozdíl od GBS jde o čistě motorickou axonální degeneraci s malým nebo žádným spolupodílem demyelinizace. AMAN může následovat po infekci způsobenou *Campylobacter jejuni* nebo parenterálním podáním gangliozidů. AMAN se klinicky projevuje progredující svalovou slabostí – parézami, které postupují od distálních částí směrem proximálně. Diagnostika je komplexní: klinický obraz, likvorové vyšetření, EMG vyšetření. V EMG nacházíme snížení CMAP bez známek postižení senzitivního neurogramu a bez známek demyelinizace. Léčba: podávání imunoglobulinu nebo plazmaferéza.

**Kazuistika:** 56letý muž dosud léčen pro arteriální hypertenzi. Přijat na neurologickou kliniku s chabou kvadruparézou s akcentací na levé horní končetině do středně těžkého stupně a výrazným bulbárním syndromem: vznik v návaznosti na lehčí virózu horních cest dýchacích. Klinický stav během jednoho týdne progredoval do kvadruparézy těžkého stupně. Při příjmu provedena lumbální punkce s normálním nálezem, s odstupem týdne nalezena zvýšená bílkovina (CB 1,16 g/l). Vstupní EMG prokázalo jenom lehký syndrom karpálního tunelu oboustranně, bez známek demyelinizační polyneuropatie. Pacient byl přeléčen 150 g IVIG. Po léčbě (14 dnů od vzniku onemocnění) parézy na končetinách zlepšeny do středního stupně, ale progredovala bulbární symptomatologie s nutností přechodné umělé plicní ventilace (UPV). Měsíc od vzniku potíží se stav pacienta začal postupně zlepšit, bez nutnosti UPV, vertikalizace, kvadruparéza zlepšena do lehkého stupně – pacient schopen chůze s dopomocí.

**Elektrofyzilogický nále:** Vstupní EMG s nálezem oboustranné fokální demyelinizační léze n. medianu v zápěstí odpovídající syndromu karpálního tunelu, jinak v normě, v jehlové EMG jen prořídnutí interferenčního vzorce (IP), bez známek axonopatie. Nebyly nalezeny bloky vedení, chronodisperze či snížení MCV. Kontrolní EMG s odstupem týdne prokázalo snížení CMAP na nervech horních končetin o polovinu, na dolních končetinách beze změny, v jehlové EMG nadále jen prořídnutí IP, bez známek akutní axonopatie. Další kontrolní EMG s odstupem měsíce od začátku vzniku potíží prokázalo další progresi nálezu – snížení CMAP i na nervech dolních končetin a nově byla zachycena akutní axonopatie v jehlové EMG.

**Závěr:** AMAN je vzácnou variantou GBS, avšak je nutné na něj v diferenciální diagnostice pomyslet. EMG vyšetření nemusí v akutní fázi pro tuto chorobu poskytnout žádné vodítko.

## Škály a dotazníky u bolestivé neuropatie

Bednařík J

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

U neuropatií byla zavedena a je používána řada skórovacích systémů a škál s cílem zachytit a kvantifikovat postižení širokého spektra nervových vláken a jimi zprostředkovaných funkcí, ale rovněž zhodnotit subjektivní symptomy a konečně vliv těchto symptomů a deficitů na funkční schopnosti a kvalitu života pacienta. Tato skóre jsou jak jednoduchá, sloužící ke skriningu, tak složitější a náročnější, používaná zejména v klinických studiích. Zvláště škály, které doznaly většího rozšíření, byly podrobeny procesu standardizace, kdy je zjišťována řada statistických ukazatelů, z nichž asi nejvýznamnější je validita (tedy senzitivita a specificita) a dále reprodukovatelnost měření.

Mezi nejčastěji používaný dotazník patří Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) vyvinutý k použití u diabetické neuropatie (ale používaný i u jiných neuropatií) [1]. Je dvoustupňový, přičemž prvním krokem je zhodnocení subjektivních symptomů pomocí dotazníku. Druhou fází pak tvoří jednoduché klinické vyšetření zaměřené na motorický a senzitivní deficit a doplněné klasickým elektrofyziologickým vyšetřením.

Tyto škály byly konstruovány v době, kdy hlavním diagnostickým nástrojem neuropatií byla elektromyografie, která odráží postižení silných motorických a senzitivních vláken. Velmi významnou podskupinou nemocných s polyneuropatií jak v rámci diabetu, tak z jiných příčin však tvoří nemocní jednak s neuropatickou bolestí (bolestivými neuropatiemi), jednak s autonomními symptomy. Jak neuropatická bolest, tak autonomní symptomy přitom souvisejí s postižením tzv. tenkých vláken, jejichž postižení nelze pomocí EMG detekovat. MNSI I obsahuje sice otázky zaměřené na přítomnost pozitivních senzitivních symptomů včetně bolesti i autonomních příznaků, ale testy v rámci MNSI II včetně EMG tento typ postižení nezachytí.

V současné době, kdy máme k dispozici diagnostické testy schopné zachytit i postižení tenkých vláken, tedy existuje možnost přehodnocení struktury těchto klasických škál a dotazníků s ohledem na jejich přínos v detekci i postižení tenkých vláken.

Druhou oblastí, které je v posledních letech věnována pozornost, je snaha vyvinout nástroje (škály, dotazníky), které by umožnily identifikovat neuropatickou komponentu bolesti u pacientů s potenciální či již diagnostikovanou neuropatií. Bolestivé neuropatie představují významnou podskupinu polyneuropatií. Např. u nejčastější diabetické polyneuropatie se odhaduje prevalence tzv. periferní diabetické neuropatické bolesti mezi 15–25 % diabetiků. Periferní neuropatická bolest se může vyskytovat jak u nemocných s dalšími příznaky neuropatie, tak i jako izolovaný a iniciální příznak neuropatie postihující tzv. tenká somatická vlákna (neuropatie tenkých vláken). Ne každá bolest však musí být neuropatická – může jít i o bolest nociceptivní či psychogenní. Identifikace neuropatického charakteru bolesti je přitom základní podmínkou její úspěšné léčby.

Řada studií se snažila diferencovat deskriptory neuropatické a nociceptivní bolesti. Mezi deskriptory častěji používané u neuropatické bolesti patří: pálivá ("burning feet"), bolestivý chlad, pocit elektrických výbojů, brnění, mravenčení, tupost, svědění, bodavá bolest.

K dalším charakteristikám neuropatické bolesti identifikovaným některými autory patří: přítomnost spontánní i vyvolané bolesti (allodynie, hyperalgezie, hyperpatie). Současná přítomnost negativních senzitivních symptomů (hypestezie či anestezie zejména algická nebo termická!), ale i autonomních a motorických příznaků, svědčících pro lézi PNS. Bolest ve stejné distribuci jako výpadové neurologické příznaky a odpovídající inervační oblasti, a tedy svědčící pro neurogenní lézi. Bolest je stálá nebo paroxysmální, častěji chronická. Obvykle (i když ne vždy) je detekovatelná příčinná léze (např. herpes zoster, CMP, operace, úraz apod.).

The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Pain Scale [2] je zaměřen na diskriminaci mezi neuropatickou a nociceptivní bolestí a je založen na subjektivních deskriptorech bolesti a jednoduché testování senzitivního deficitu. Jako významné diskriminující deskriptory byly identifikovány: termický, dyzestetický, paroxysmální, autonomní charakter bolesti a evokovaná bolest; jako významné diskriminující objektivní nálezy pak allodynie a abnormální práh pro vpich ("pin-prick threshold").

Z novějších dotazníkových škál byl uveden a validován tzv. DN4 [3]. Obsahuje opět část dotazníkovou, kdy z různých deskriptorů bolesti byly vybrány ty, které měly nejvyšší rozlišovací schopnost mezi neuropatickou a nociceptivní bolestí (bolest charakteru pálení, bolestivého chladu a elektrických výbojů) + přítomnost dalších symptomů bolesti doprovázející (mravenčení, brnění, svědění, pocit tuposti). Při překročení cut-off ve výši 3 bodů ze 7 možných je senzitivita i specifita kolem 80 %. Po přidání dalších třech jednoduchých testů zaměřených na přítomnost taktilní a tlakové hypestezie a taktilní allodynie v bolestivé oblasti se senzitivita a specifita testu při použití cut-off 4 (z 10 možných) zvýší na 83, resp. 90 %.

Podobným dotazníkem je tzv. Pain Detect [4]. Používá podobné deskriptory bolesti jako DN4, ale navíc u každého deskriptoru používá šestibodovou subjektivní kvantifikaci.

#### Literatura

1. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17(11): 1281–1289.
2. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92(1–2): 147–157.
3. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114 (1–2): 29–36.
4. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(10): 1911–1920.

## Recidiva neurologického deficitu asociovaného s pozitivitou antigangliozidových protilátek anti-GQ1b – kazuistika

Doležil D<sup>1</sup>, Lochmanová A<sup>2</sup>, Kovářová I<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neurologické oddělení, Slezská nemocnice Opava

<sup>2</sup> Odbor imunologie, Státní zdravotní ústav Ostrava

<sup>3</sup> Neurologická klinika FN Ostrava

Prezentujeme kazuistiku pacienta s recidivujícím neurologickým syndromem s průkaznou pozitivitou antigangliozidových protilátek GQ1b, nemající charakter Miller-Fischerova syndromu. Pacient, ročník 1958, ženského pohlaví s negativní RA, FA, GA, pracující jako zdravotní sestra. V roce 1985 prodělala ataku bulbárního syndromu s parézou okohybných hlavových nervů. Byla vyloučena MG, léčena kortikoidy, stav se během dvou měsíců zcela upravil. V červenci 2005 se u pacientky objevil bulbární syndrom, následně vznikla diplopie, paréza n III, VI, periferní paréza n VII. vlevo a kvadruparestezie s progresí neurologického deficitu po dobu tří týdnů. Stanovení IgG a IgM protilátek proti gangliozidům bylo provedeno pomocí vyšetřovací soupravy GanglioCombi firmy Bühlmann. Jedná se o imunoenzymatické stanovení sendvičového typu (sandwich-type EIA). EMG prokázalo trunkální periferně neurogenní léze postihující n V, VII a postranní smíšený systém, ostatní nález na periférii byl v normě, SEP n. medianus byly s nálezem hraniční hodnoty periferního potenciálu N9. Na VEP byly tyto nálezy: OS hůře výbavný, polyfázická křivka, nejlépe vlna P 124, OD s prodloužením křivky, nejlépe výbavná P 124. Antigangliozidové protilátky prokázaly výraznou pozitivitu GQ1b. Po terapii Ivg v dávce 0,4 g/kg/den, v pěti po sobě jdoucích dnech dochází k pozvolné úpravě klinického obrazu, v 12/04 zů-

stává diplopie při pohledu do strany, bez objektivní okohybné poruchy, v 4/05 je subjektivní i objektivní nález zcela v normě. Antigangliozidové protilátky z 12/05: anti-GQ1b-negativní, ale objevila se nová pozitivita anti-asialo GM1. Došlo tedy k dynamice positivity titru protilátek. Dále byl nález positivity anti AchR z 4/05 (anti AchR 0,6 nmol/l, norma 0,3 nmol/l). Prezentujeme recidivující neurologický deficit – bulbární syndrom, okohybná porucha, léze n V a VII s paresteziemi končetin a úplnou úpravou klinického stavu i elektrofyziologického nálezu po 10 měsících od počátku prvních příznaků ve spojitosti s výskytem antigangliozidových protilátek GQ1b, které se po šesti měsících staly negativní a objevila se pozitivita protilátek asialo GM1. Po téměř třech letech od druhé ataky je klinický stav pacientky zcela v normě.

## První zkušenosti s dotazníkem o bolesti Pain Detect v klinické praxi

Doležil D, Jakubčíaková V

*Neurologické oddělení, Slezská nemocnice Opava*

Autoři předkládají první zkušenosti s českou verzí dotazníku Pain Detect™ v diagnostice neuropatické bolesti. Dotazník se skládá ze sedmi otázek k rozlišení neuropatické bolesti, otázkami na momentální bolest, nejsilnější bolest v průběhu minulých čtyř týdnů a průměrnou bolest za poslední čtyři týdny. Číselný výsledek (skóre) je ještě modifikován průběhem bolesti a jejím vyzařováním. Výsledné skóre může být v rozpětí 0–38. V rozmezí 0–12 je výsledek hodnocen jako negativní, bez neuropatické bolesti, v rozmezí 13–18 jako nejednoznačný s možností komponenty neuropatické bolesti a skóre 19–38 je hodnoceno tak, že neuropatická komponenta bolesti je pravděpodobná (> 90%). Autoři se zaměřili na to, jak jsou pacienti schopni tento dotazník vyplnit, jaké jim přináší vyplňování nejasnosti a jaký měl dotazník vliv na stanovení podílu neuropatické komponenty bolesti a její léčby.

## Therapeutic Possibilities in Duchenne Muscular Dystrophy

Dubowitz V

*Dubowitz Neuromuscular Centre, UCL Institute of Child Health, London*

There has been much enthusiasm for the potential treatment of Duchenne muscular dystrophy over the past 15 years, ever since the discovery of the gene and the missing protein. This has expanded exponentially with successive experimental efforts at cell therapy, initially with myoblasts and later multipotential stem cells, gene therapy, and now efforts at gene manipulation and gene repair.

Animal models such as the dystrophin-deficient mdx mouse, have provided a useful experimental model in the laboratory but still left a considerable hiatus for clinical application. Recent efforts have also involved canine muscular dystrophy, a far more comparable clinical model for the human disease.

Unfortunately the scientific constraint one would expect from serious-minded animal therapists has not always been proportionate to the limitations of the actual scientific data, and the disproportionate hype in the lay press still continues in full flood.

Meanwhile it is important for clinicians to provide optimal supportive care for their patients and not to be too mesmerised by the hype of the starry-eyed scientists. Provision of light-weight knee-ankle-foot orthoses at the time of loss of ambulation can achieve continued independent ambulation for a further two to three years and delay the onset of scoliosis; early surgical intervention for progressive scoliosis can improve the overall well-being of the patient; non-invasive mask ventilation at night, at the onset of respiratory failure in the later stages of Duchenne dystrophy, has resulted in a shift in survival from an average of around 16 years to 25 years; ACE inhibitors at first signs of left ventricular decompensation suggest this may further improve prognosis by deferring onset of overt cardiac failure.

Cumulative experience with corticosteroids over the past 15 years has shown a substantial improvement in muscle function, prolonged ambulation, improved respiratory function, and potentially improved survival. Current trials are focussed on alternative regimes to obtain maximal benefit and reduce the long-term side effects of cumulative steroids.

## CIDP a neuropatická bolest

Ehler E

*Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a. s.*

**Úvod:** Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP) je definována atakovitým či progredujícím výskytem motorických a senzitivních příznaků postihujících více než jednu končetinu a progresí postižení v trvání nejméně dva měsíce. Asi u 80 % jsou přítomny senzitivní poruchy a 40 % nemocných má bolesti.

**Cíl:** Na vlastním souboru zjistit výskyt bolestí, diferencovat typ bolestí a léčbu.

**Materiál:** Soubor 25 nemocných tvoří 14 mužů a 11 žen, věkového rozpětí 20–80 let (medián 54 let) a trvání CIDP 1–14 let (medián 5 let).

**Výsledky:** V popředí klinického nálezu byly parézy, poruchy cití udávalo všech 25 nemocných (u tří pouze jemné) a bolesti se vyskytovaly u 23 nemocných (z nich pouze u tří nízké intenzity). Nejčastějším typem bolestí byly nepříjemné dysestezie, dále pálivé algie, těžší hypestezie s bolestmi, allodynie a u části nemocných i bolesti svalů. Velmi často se současně vyskytovaly bolesti kloubů a páteře. V léčbě byla nejčastěji použita antiepileptika (17krát; gabapentin, pregabalin, karbamazepin), nesteroidní anti-revmatika v monoterapii (čtyřikrát), slabé opioidy (jednou) a čtyři nemocní nevyžadovali analgetickou terapii.

**Závěr:** U nemocných našeho souboru byl výskyt bolestí vyšší než literární údaje (80 proti 40 %). Bolesti mají převážně neuropatický charakter a v léčbě jsme s výrazným efektem použili antiepileptika. Léčba neuropatické bolesti musí být u těchto nemocných dlouhodobá. Jen u menší části pacientů našeho souboru – a to v případě bolestí lokalizovaných do kloubů a páteře – jsme vystačili s nesteroidními antirevmatiky.

## Genetika a molekulárně-genetická diagnostika Duchenneovy muskulární dystrofie

Hedvičková P

*Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol, Praha*

Duchenneova a Beckerova muskulární dystrofie (DMD/BMD) je X-vázané neuromuskulární onemocnění charakterizované progresivní svalovou slabostí, s incidencí 1 na 3 500 živě narozených chlapců. Až třetina případů je způsobena de novo mutací a nemá žádnou familiární historii. Asi 60 % DMD pacientů má delecí alespoň jednoho z celkem 79 exonů genu pro dystrofin. Přibližně 6 % pacientů nese duplikaci části genu, u ostatních jsou popisovány bodové mutace. S příchodem metody MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification [1]) se výrazně urychlila a zpřesnila možnost diagnostiky. Díky této metodě jsme mohli dokončit vyšetření 74 rodin, celkem 114 žen v riziku. Z celkového počtu 52 vyšetřených matek pacientů s prokázaným onemocněním DMD/BMD bylo u 27 potvrzeno přenašečství této choroby. Z ostatních relevantních příbuzných jsme přenašečství potvrdili u 19 pacientek. Vyšetřili jsme také 65 pacientek, které měly projevy onemocnění DMD/BMD. Přenašečství delecí v DMD/BMD genu zde bylo potvrzeno 10krát, duplikace čtyřikrát. U sedmi příbuzných manifestních pacientek byl nález potvrzen třikrát (dvě delecí, jedna duplikace). MLPA je snadná, rychlá, spolehlivá a neinvazivní metoda, kterou je možné stanovit přenašečství u pacientek z rodin s výskytem deleční či duplikační formy Duchenneovy muskulární dystrofie, což představuje v diagnostice tohoto závažného onemocnění významný pokrok.

### Literatura

- Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002; 30(12): e57.
- den Dunnen JT. Leiden Muscular Dystrophy pages. Dmd [online]. Available from [www.dmd.nl](http://www.dmd.nl).
- Department of Neurology. Neuro.Wustl [online]. Available from [www.neuro.wustl.edu](http://www.neuro.wustl.edu).

## Mitochondriálna encefalomyelopatia – kazuistika

Henkrichová P, Čopíková-Cudráková D, Kučera P

*I. neurologická klinika LF UK a FNsP Bratislava*

**Úvod:** Mitochondriálne encefalomyelopatie sú skupinou vzácné diagnostikovaných ochorení charakterizovaných progredujúcou svalovou dystrofiou spolu s prejavmi lézie CNS (epilepsiou, abnormným likvorovým nálezom, akútnymi stavmi podobnými cievnej mozgovej príhode, nálezom leukoencefalopatie na MRI a i.). Prítomné bývajú kardiálne, gastrointestinálne príznaky, poruchy zraku alebo sluchu. Príčinou týchto ochorení je defektná stavba DNA (alebo RNA) typu delécie, duplikácie alebo bodovej mutácie väčšinou na materskom chromozóme. Svalovou biopsiou sa zisťuje prítomnosť ragged-red fibres.

**Kazuistika:** 18-ročný pacient, ktorý udával dva roky sa vyskytujúce bolesti v dolných končatinách, poruchy rovnováhy, neistú chôdzu, zvýšenú celkovú únavnosť, bol prijatý na diagnostické doriešenie so suspekciou na demyelinizačné ochorenie typu sclerosis multiplex, pretože pred hospitalizáciou realizovanou magnetickou rezonanciou (MRI) mozgu boli zobrazené viacpočetné ložiská demyelinizácie, evokované potenciály boli patologické, likvorový nález až na ľahkú pleocytózu bol v norme. V objektívnom neurologickom náleze bola u ľahko psychomotoricky inhibovaného pacienta prítomná semiptóza viečok, zmiešaná kvadruparéza akcentovaná na dolných končatinách, neocerebelárny a paleocerebelárny syndróm. Kontrolné MRI vyšetrenie mozgu a cervikálnej miechy zobrazilo difúzne hyperintenzívne ložiská charakteru demyelinizačného procesu a incipientnú centrálnu atrofizáciu.

V popredí dominovalo postihnutie nervovosvalového aparátu a EMG nález svedčil pre myogénnu léziu. Vyšetrením bioptického materiálu zo svalu sa farbením našli drobné zrnká typu ragged-red fibres, čo podporuje diagnózu mitochondriálnej encefalomyelopatie. Doplnili sme aj genetické vyšetrenie, pri ktorom sa možná mutácia DNA nezachytila.

## Komplexní přístup ke studiu mitochondriálních poruch a postavení svalové biopsie v diagnostice poruch oxidativně fosforylačního systému

Hůlková H<sup>1</sup>, Hansíková H<sup>2</sup>, Zeman J<sup>2</sup>, Elleder M<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav dědičných metabolických poruch, 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Diagnostika mitochondriálních (mt) poruch je názorným příkladem pokročilé molekulární medicíny. Je to důsledkem postupného objasňování molekulární podstaty mt poruch, které vycházejí z obou genomů buňky – jaderného, který kóduje většinu mitochondriálních proteinů, a mitochondriálního, kódujícího část proteinů oxidativně fosforylačního systému.

Vlastní proces diagnostiky mt poruch zahajovaný na klinické úrovni vychází ze skutečnosti, že tyto poruchy jsou v naprosté většině multiorgánové. Mezi hlavní postižené orgány patří CNS, kosterní sval, myokard a játra, v řadě případů i další orgány. Dalším standardním krokem je vyšetření koncentrace laktátu v krvi a moči (zvýšená hladina svědčí pro mt poruchu) a bioptického vzorku (kosterní sval, případně jaterní tkáň) odebraného tak, aby bylo umožněno komplexní vyšetření zahrnující histologii, cytologii, elektronovou mikroskopii a histochemii enzymů respiračního řetězce (zejména cytochromoxidázy a sukcinát dehydrogenázy). Mezi znaky suspektní z mt poruchy na této úrovni patří zmnožení mitochondrií, steatóza, nebo abnormality v uspořádání vnitřní mitochondriální membrány. Významným histochemickým nálezem je deficit aktivity enzymu respiračního řetězce (typicky cytochromoxidázy). Bioptické vzorky jsou využity i pro biochemické vyšetření. Paralelně jsou odebírány periferní leukocyty a vzorek kůže na kultivaci dermálních fibroblastů. Poslední fází je molekulární (proteinová a DNA) analýza. Důvodem je multipodjednotkový charakter komplexů respiračního řetězce a existence pomocných asemblačních proteinů, jejichž mutace mohou být zodpovědné za deficit aktivity určitého komplexu. Diagnóza musí brát v úvahu i mozaikový charakter postižení tkání u mutací mitochondriálních genů. Nově začínají být definovány i další procesy zodpovědné za geneticky podmíněnou mitochondriální dysfunkci. Diagnóza má být prováděna optimálně v úzké návaznosti klinika, patologa, biochemika a molekulárního biologa/genetika.

## Syndróm člověk v sude – kazuistika

Jantošík J<sup>1</sup>, Drančík F<sup>2</sup>, Cibulčík F<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neurologia Štúrovo, s.r.o.

<sup>2</sup> Dranmed, s.r.o., Nové Zámky

<sup>3</sup> Neurologická klinika SZU a FNSP, Bratislava

Termín syndróm člověk v sude (man-in-the-barrel syndrome) zaviedol Sage podľa popisu Mohra z roku 1969. Klinický obraz je charakterizovaný slabosťou horných končatín (prevažne proximálne) bez postihnutia dolných končatín. Môže sa vyskytovať pri lézii viacerých úrovní nervového systému od mozgovej kôry až po periférne nervy, spôsobenou rôznymi príčinami.

Autori prezentujú kazuistiku 52-ročného muža s brachiálnou amyotrofickou diplégiou. Toto ochorenie prvýkrát popísal Katz so spolupracovníkmi v roku 1999. Ide o zriedkavú, sporadickú formu ochorenia motorického neurónu so začiatkom v dospelosti, pomalou progresiou s prevažným postihnutím mužov. V klasifikácii sporadických ochorení dolného motorického neurónu so začiatkom v dospelosti z roku 2003 je zaradená do skupiny segmentálnych proximálnych spinálnych svalových atrofií.

## Stiff-Person syndróm

Jurčaga F, Špalek P, Lisý L

Neurologická klinika SZU, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, FNSP Bratislava

Na Neurologickej klinike SZU sme v roku 2007 diagnostikovali u 39-ročného muža stiff-person syndróm (SPS) na základe klinických kritérií, elektromyografického nálezu a prítomnosti vysokého titru autoproti látok proti glutamát-dekarboxyláze (GAD). Pacientovi sme ordinovali diazepam, tri veľkoobjemové plazmaferézy a imunosupresívnu liečbu (prednison, azatioprin). Pri tejto liečbe sa stav pacienta zreteľne zlepšil.

Diagnostické kritéria pre SPS sú [1]:

1. Stuhlosť trupového axiálneho svalstva, postupná progresia ťažkostí.
2. Stuhlosť svalov sa rozširuje s trupu na proximálne časti končatín.
3. Trvalá kontrakcia axiálneho svalstva, ktorá v brušnej a torakolumbálnej oblasti spôsobuje charakteristickú hyperlordózu lumbálnej chrbtice.
4. Okrem trvalej stuhlosti svalov sa objavujú svalové sťahy spravidla indukované vôľovým pohybom alebo vonkajším stimulom (tzv. startle reflex).
5. Ostatný neurologický nález je v norme, intelekt je intaktný.
6. EMG vyšetrením sa zisťuje kontinuálna aktivita motorických jednotiek bez prejavov denervácie.

Patogenéza SPS je autoimunitná. Svedčí pre to často asociácia s inými autoimunitnými ochoreniami – diabetes mellitus, autoimunitné tyreoiditidy, autoimunitné anémie, vitiligo a myasthenia gravis. Asi u 70 % pacientov so SPS sa zisťujú autoproti-látky proti GAD, u časti pacientov aj autoproti-látky proti GABA-ergným neurónom, proti parietálnym bunkám žalúdka, amfifyzínu a proti beta bunkám pankreasu [2,3]. SPS vyskytuje tiež ako paraneoplastický prejav pri karcinóme prsníka, pľúc, Hodgkinovom lymfóme a malígnom tymóme [4].

Liečba SPS je symptomatická (lieky s GABA-ergným efektom – diazepam 40–60 mg/24 hod alebo baklofen 100 mg/24 hod) a patogenetická (kortikoterapia, imunosupresia, plazmaferéza, IVIG) [1,3].

#### Literatúra

1. Orolin D. Stiff man syndróm – autoimunitné ochorenie. *Cesk Slov Neurol N* 1991; 54/87: 146–147.
2. Raju R, Rakocevic G, Chen Z, Hoehn G, Semino-Mora C, Shi W et al. Autoimmunity to GABAA-receptor-associated protein in stiff-person syndrome. *Brain* 2006; 129 (Pt 12): 3270–3276.
3. Nicholas AP, Chatterjee A, Arnold MM, Claussen GC, Zorn GL jr, Oh JSI. Stiff-persons' syndrome associated with thymoma and subsequent myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1997; 20(4): 493–498.
4. Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 1): I19–I25.

## Kazuistiky pacientů s různými typy zánětlivých myopatií

Kalous K, Kalous T

*Soukromá neurologická ambulance a EMG laboratoř, Praha*

Zánětlivé myopatie se projevují myopatickým syndromem s postižením zejména pletencového svalstva končetin, u dermatomyositid se navíc vyskytují typické kožní změny, u myositid s inkluzními tělisky bývá postižení i distálních svalů. Pro diagnózu je rozhodující svalová biopsie. Závažnost zánětlivých myopatií je v jejich možné asociaci s plicní fibrózou, systémovým onemocněním pojivové tkáně, malignitou.

Jsou uváděny kazuistiky pěti pacientů s různými formami zánětlivých myopatií:

1. Kazuistika 67leté pacientky s dermatomyositidou předcházející dva roky nález karcinomu prsu.
2. Kazuistika 63leté pacientky s dermatomyositidou provázející revmatoidní artritidu.
3. Kazuistika 57leté pacientky s myositidou s inkluzními tělisky.
4. Kazuistika 72letého muže s atypicky probíhající myositidou s postižením bulbárních a obličejových svalů na počátku onemocnění, předcházející o dva roky nález duplicitní malignity.
5. Kazuistika 77leté pacientky s izolovaným postižením šíjových svalů.

## 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 2. LF UK a FNM, Praha*

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

Nejčastějším svalovým onemocněním před dospělostí je Duchenneova progresivní svalová dystrofie (DMD/BMD). Při diagnostice DMD/BMD a dalších nervosvalových chorob se uplatňují pomocné vyšetřovací metody. Patří k nim stanovení sérové kreatinkinázy a elektromyografické vyšetření s kondukčními studii i repetitivní stimulací a zejména vyšetření molekulárně genetická a histologická, včetně imunohistochemie. Diagnóza DMD/BMD se v současnosti stanovuje presymptomaticky na základě nálezů zvýšené hodnoty sérové kreatinkinázy. Diagnostikovali jsme i kombinaci gonozomální numerické aberace s tímto X-vázaným neuromus-

kulárním onemocněním. Je to jev vzácný, nikoliv však na rozdíl od koincidencí, neočekávaný. 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, zda je diagnóza správná. Molekulární genetika se nově uplatňuje při diagnostice přenašečů dystrofinopatií. Metoda MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) umožňuje odhalit deleční mutace i duplikace. Kombinace svalových kontraktur a srdečního onemocnění bývá při svalové dystrofii AD-EDMD s mutacemi genu laminu A/C 1q. MRI mozku a sonografie ukáže známky syndromu Walker-Warburg s mutacemi genu POMT1. Diagnózu myotonické dystrofie DM1 s expanzí CTG v DMPK genu jsme potvrdili u 160 pacientů v 68 rodinách a diagnózu DM2 s expanzí CCTG v ZNF9 genu u 54 pacientů v 37 rodinách. Pro diagnostiku se používá kombinace metod Southern blotu a nověji TP-PCR. Kongenitální formu DM1 mnohdy provází equinovarusní deformita nohy. Její včasné řešení na specializovaném pracovišti zajišťuje zachování schopnosti chůze.  
*Podpora MZO 00064203.*

## Mitochondriálne ochorenia a myopatie

Kučera P

*I. neurologická klinika LF UK a FNSP Bratislava*

Mitochondriálne ochorenia predstavujú klinicky heterogénnu skupinu ochorení, ktorej spoločnou charakteristikou je porucha koncového metabolického reťazca v získavaní energie – oxidatívnej fosforylácie [1]. Výsledkom procesu oxidatívnej fosforylácie (OXPHOS) je tvorba okamžitého zdroja energie každého tkaniva vo forme adenzinotriřofátu (ATP). Proces sa odohráva v mitochondrii v metabolickej kaskáde, ktorej tvorba a udržiavanie funkcie je geneticky kódovaná duálne-nukleárnou (nDNA), t.j. s klasickým mendelevským typom dedičnosti a mitochondriálnou DNA (mDNA) s maternálnym typom heredity. Prevažnosť súčasť reťazca OXPHOS je geneticky determinovaná nDNA a iba jej 13. komponent sa geneticky viaže na mDNA. Ide teda o ochorenia metabolické a súčasne genetické, čo determinuje i ich didaktické delenie. Skupina týchto ochorení, ktorá v súčasnosti predstavuje viac ako 35 jednotiek, sa z genetického hľadiska delí na podskupiny determinované poruchou nDNA a mDNA. Klinicky sa táto skupina ochorení manifestuje hlavne poruchou funkcie tkanív s intenzívnym metabolizmom, ku ktorým patrí i tkanivo mozgové a svalové. V literatúre sa preto zvyknú označovať a rozdeľovať na mitochondriálne myopatie, mitochondriálne encefalopatie, resp. encefalomyopatie, a to podľa dominancie klinických prejavov. Ku klinicky definovateľným ochoreniam s postihnutím svalstva sa radia: Kearns-Sayre syndróm, Leigh syndróm, MELAS (Mitochondrial Encephalomyelopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes), MERF (Myoclonus Epilepsy with Ragged-red Fibres), MNGIE (Myogastrointestinal Encephalomyopathy), NARP (Neuropathy, Ataxia and Retinitis Pigmentosa), PEO (Progressive External Ophthalmoplegia) a Pearsonov syndróm. Prevalencia mitochondriálnych ochorení sa v priemere odhaduje na 11,5 prípadov na 100 000 osôb, resp. výskyt u jednej osoby z 8 500 v celej populácii [2]. Považujú sa ochorenia zriedkavé vyžadujúce exaktnú molekulárne biologickú diagnostiku dostupnú iba vo vedeckých laboratóriách. Ich diagnostika v klinickej praxi je možná i na základe uvedomenia si prítomnosti viacsystémovej symptomatiky, klinických vyšetrení, klinicky dostupných laboratórnych metód a štandardného vyšetrenia biptickej vzorky kože a svalu.

### Literatúra

- DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1658(1–2): 80–88.
- Chinnery PF, Turnbull DM. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet* 2001; 106(1): 94–101.

## Brachicervikálna zápalová myopatia – ojedinelá kazuistika

Kurča E, Grofik M, Kantorová E, Turčanová-Koprušáková M, Michalík J

*Neurologická klinika JLF UK a MFN, Martin*

Prezentácia opisuje prípad 30-ročnej pacientky EŠ. V roku 2004 pacientka počas niekoľkých mesiacov schudla z 62 kg na 39 kg. Bola zistená intolerancia laktózy a suspektná celiakia spolu s pozitivitou ANA protilátok a hypergamaglobulinémiou. Pacientka dlhodobo užívala substitučnú liečbu L-tyroxínom pre primárnu hypotyreózu s Hashimotovou strumou a autoimunitnou tyreoiditídou. Konzultovaný psychiater stanovil napriek preukázateľnému riadnemu a dostatočnému príjmu potravy diagnózu mentálnej anorexie a začal liečbu psychofarmakami. Nasledovalo zvýšenie hmotnosti o 8 kg. V roku 2006 vznikla dysfágia, ktorá bola interpretovaná ako recidíva mentálnej anorexie. V januári 2008 došlo k náhlemu kardiorespiračnému zlyhaniu a resuscitácii pacientky. Po stabilizácii stavu sme konštatovali mierne asymetrickú svalovú slabosť s výraznou prevahou postihnutia horných končatín. Dominovalo poškodenie proximálnych svalov ako aj svalov spinálneho svalového korzetu s extrémnou hypotrofiou postihnutých svalov. Pacientka neudržala vzpriamené postavenie hlavy, mala dyskonjugované postavenie bulbov s diplopiou a ľahkú



dysfágiu. Charakter kachexie nebol difúzný typický pre mentálnu anorexiu ale regionálny potvrdzujúci skôr myopatický proces. Z pomocných vyšetrení uvádzame: pozitivita ANA a anti-AChR protilátok, úplné chýbanie IgA, normálna sérová CK, typický myogénny EMG nález v klinicky postihnutých svaloch, negatívna nízko-frekvenčná repetitívna stimulácia taktiež a pozitívny histologický nález v zmysle polymyozitídy. Diferenciálne diagnosticky sme pacientku uzavreli ako brachiocervikálnu zápalovú myopatiu v súbehu s celiakiou a tyreoiditídou a začali sme liečbu perorálnym prednisonom spolu s adekvátnymi diétnymi opatreniami.

### **Autozomálne dominantne dedičná Emery-Dreifuss muskulární dystrofiie: nová mutace v genu LMNA**

Laššuthová P, Baránková L, Maříková T, Kraus J, Seeman P

DNA Laboratoř, Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Muskulární dystrofiie typu Emery-Dreifuss je charakterizována časnými kontrakturami loktů a Achillových šlach, svalovou slabostí a postižením srdce. Autozomálně dominantně dědičná forma Emery-Dreifuss muskulární dystrofiie (AD EDMD) je způsobená mutacemi v genu LMNA, který kóduje proteiny vnitřní jaderní membrány (lamin A/C). Analyzovali jsme gen LMNA u osmi pacientů s podezřením na AD EDMD. U jednoho pacienta jsme potvrdili kauzální mutaci v exonu 6, přítomnou v heterozygotním stavu. Dosud nepopsaná mutace c. 1 157 G > T (p. Arg386Met) způsobuje závažnou záměnu aminokyselin, ale navíc, protože se nachází v poslední bazi exonu, je příčinou zániku tzv. sestřihového místa, a následně vede ke vzniku abnormálního proteinu. Dnes 21letý pacient, u kterého je potvrzená diagnóza AD EDMD, má příznaky pomalu progredující svalové dystrofiie už od prvního roku života. Kontraktury Achillových šlach se rozvíjely od pěti let, kontraktury loktů od devíti let. V současné době pacient nemá příznaky srdečního onemocnění. Vyšetření LMNA genu doporučujeme u pacientů s AD EDMD splňujících diagnostická kritéria.

Výzkum byl proveden s podporou grantu MZČR IGA NR 8330-3.

#### **Literatura**

Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Bécane HM, Hammouda EH, Merlini L et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Gen* 1999; 21(3): 285–288.

### **Hereditární spastická paraparéza – kazuistické sdělení**

Latta J, Ehler E

Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice a.s., Pardubice

58letý pacient, dříve strojíř a nyní v invalidním důchodu, s anamnézou sedm let trvající bolesti a slabosti obou dolních končetin vedenou pod diagnózou pedes serpens et transversoplani v podiatrické poradně. Pacient chodil s došlapem do mediální strany nohou. Po sedmi letech trvání obtíží byl odeslán na neurologické vyšetření a spádovým neurologem byl pro poruchu chůze následně odeslán k hospitalizaci na naše pracoviště. Z anamnézy pacienta dále stojí za zmínku dnavá artritida, pro kterou byl léčen již několik let. U otce byla obdobná porucha chůze. Při přijetí na naše pracoviště dominovala spastická paraparéza s dominujícím postižením flexorů a při chůzi s cirkumdukci s levostrannou převahou. Z objektivního vyšetření byly dále zjištěny iritační pyramidové jevy s hyperreflexií a lehkou dysmetrií. Na PDK byl patrný klonus. Nebyla prokázána porucha čítí ani sfinkterové potíže. Na prvním místě byla zvažována míšň etiologie. Bylo proto provedeno RTG a následně MRI vyšetření, které však neobjasnilo příčinu potíží nemocného. Dle EMG vyšetření byla prokázána jen lehčí převážně demyelinizační polyneuropatie na obou vyšetřovaných končetinách.

Hereditární spastická paraplegie (HSP) je heterogenní skupinou vzácných dědičných poruch charakterizovaných progredující spinální nesegmentální spastickou paraparézou, ojedinele spojených i s extraspinálním postižením. Je většinou autozomálně dominantně vázaná. HSP se projevuje zejména postupně narůstajícími abnormalitami chůze, svalovou spasticitou a zhoršením posturálních funkcí [1]. Proto jsme i my u našeho nemocného uvažovali o této etiologii. Bylo provedeno genetické vyšetření pro toto onemocnění ve spolupráci s genetickou laboratoř Gennet a doc. Seemanem v Praze, které prokázalo mutaci v exonu 14 SPG4 genu c. 160 T na C v heterozygotním stavu, která predikuje missense mutaci p. Leu 537 Pro. Tato mutace dosud zřejmě ještě nebyla popsána, lze ji však považovat za příčinu hereditární spastické paraparézy u našeho pacienta. Dosud bylo popsáno přes 30 různých chromozomálních poruch odpovědných za HSP [2]. Pacientovi jsme nabídli genetickou konzultaci, kterou však odmítl.

Zatím neexistuje léčba, která by zamezila progredující axonální degeneraci u HSP. Byl popsán dobrý funkční efekt chronicky intratekálně podávaného baklofenu v dávce 75 mg u včasných stadií onemocnění [3]. K tomuto kroku jsme však nepřistoupili. Proto jsme se u našeho pacienta v léčbě zaměřili na řešení komplikací.

**Literatura**

1. Nestrašil I. Hereditární spastická paraparéza. *Neurol pro praxi* 2006; 7(1): 20–22.
2. Contino G, Novelli G. Hereditary spastic paraplegia: clinical genomics and pharmacogenetic perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(14): 1849–1856.
3. Lambrecq V, Muller F, Joseph PA, Cuny E, Mazaux JM, Barat M. Intrathecal baclofen in hereditary spastic paraparesis: benefits and limitations. *Ann Readapt Med Phys* 2007; 50(7): 577–581.

## Polysaccharide Storage Myopathy – netypická glykogenóza jako příčina zátěžové rbdomyolýzy u koní

Ludvíková E, Jahn P

*Klinika chorob koní, Fakulta veterinárního lékařství, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno*

Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM) byla poprvé popsána u devíti koní plemen quarter horse, paint horse a appaloosa [1]. Dalšími postiženými plemeny jsou chladnokrevníci a teplokrevná plemena. Naopak vzácné je u anglického plnokrevníka, arabů a plemen pony.

Jedná se o dědičné, pravděpodobně autozomálně dominantní onemocnění vyznačující se tvorbou depozit amyláza senzitivního a amyláza rezistentního glykogenu ( $\beta$  glykogen) ve svalových vláknech typu 2. Obsah amyláza rezistentního glykogenu se s věkem koně zvyšuje.

Klinické příznaky jsou vyvolány fyzickou zátěží a nastupují po minutách jejího trvání. Zahrnují neochotu až odmítnutí pohybu nebo ulehnutí koně, myalгии, pocení, svaly jsou palpačně tvrdé, může se objevit myoglobinurie. Nejvíce jsou postiženy svaly hřbetu a zádi. Může docházet k atrofii postižených svalových skupin (zejména u chladnokrevníků). Biochemické vyšetření krve potvrdí výraznou elevaci svalových enzymů (CK, AST), laktát je v referenčním rozmezí.

Glykolýza a glykogenolýza jsou u koní postižených PSSM plně funkční. Hromadění glykogenu a tvorba abnormálního glykogenu je pravděpodobně spíše důsledkem zvýšené syntézy glykogenu než poruchy jeho utilizace [2].

Metodou hyperinsulinemic euglycemic clamp byla prokázána zvýšená senzitivita periferních tkání k inzulinu (1,4–2,6krát vyšší potřeba glukózy pro udržení normoglykemie) u koní postižených PSSM. Obsah glukózového transportéru GLUT4 a inzulinového receptoru se od zdravých koní neliší [3]. Koncentrace glykogenu je svalech PSSM postižených koní 1,5–4krát vyšší než u zdravých koní.

Diagnóza PSSM je v současné době založena na klinických příznacích a histochemickém vyšetření svalového biopsátu – barvení PAS (depozita subsarkolemálního amyláza senzitivního glykogenu) a PAS s natrávením amylázou (granula amyláza rezistentního glykogenu). Diagnostiku komplikuje občasný nález amyláza rezistentního glykogenu nebo subsarkolemálních depozit amyláza senzitivního glykogenu u zdravých koní.

Terapie PSSM je založena na snížení obsahu polysacharidů v krmné dávce a jejich náhradě rostlinnými oleji. Důležitou částí terapie je každodenní fyzická zátěž pacienta. Při dodržování diety a pohybového managementu lze snížit výskyt klinických epizod na minimum nebo je i zcela eliminovat, sportovní využití pacienta je většinou možné.

Grant č. MSM6215712403

**Literatura**

1. Valberg SJ, Cardinet GH jr, Carlson GP, DiMauro S. Polysaccharide storage myopathy associated with recurrent exertional rhabdomyolysis in horses. *Neuromuscul Disord* 1992; 2(5–6): 351–359.
2. Valberg SJ, MacLeay JM, Billstrom JA, Hower-Moritz MA, Mickelson JR. Skeletal muscle metabolic response to exercise in horses with tying-up due to polysaccharide storage myopathy. *Equine Vet J* 1999; 31(1): 43–47.
3. Annandale EJ, Valberg SJ, Mickelson JR, Seaquist ER. Insulin sensitivity and skeletal glucose transport in horses with equine polysaccharide storage myopathy. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(10): 666–674.

## In Situ hybridizační analýza DMPK mRNA v diferencovaných tkáních pacientů s myotonickou dystrofií

Lukáš Z<sup>1</sup>, Falková I<sup>1</sup>, Falk M<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ústav patologie FN Brno

<sup>2</sup> Biofyzikální ústav AV ČR Brno

Myotonická dystrofie (MD) je autozomálně dominantní neuromuskulární onemocnění s incidencí asi 1 : 8 000. Je to nejčastější forma svalové dystrofie postihující dospělou populaci. Příčinou klasické myotonické dystrofie (DM1) je nestabilní trinukleotidová

repetitivní sekvence (CTG)n v genu kódujícím protein kinázu DMPK (Dystrophia Myotonica Protein Kinase) na chromozomu 19q13.3. Tato repetice je u pacientů s MD přepsána do mRNA, která je retinovaná v jaderných inkluzích, kde se váže na některé proteiny. DMPK mRNA v buňkách nepostížených jedinců se nachází v cytoplasmě většiny doposud studovaných tkání, i v těch, které nebývají postiženy při DM1. Inkluze obsahující retinovanou mRNA pacientů s DM1 byly dosud popsány jen ve svalové tkáni, neuronech, fibroblastech a myoblastech. Rovněž byly popsány v extraembryonálních strukturách lidského zárodku – v buňkách trofoblastu. Jsou tyto inkluze přítomny i ve tkáních nepostížených při DM1?

V minulém sdělení na tomto fóru a na minulém kongresu WMS jsme referovali o nálezů uvedených inkluzí ve tkáních fetu s kongenitální formou MD1 [1]. V této studii jsme se zaměřili na diferencované lidské tkáně přítomné v diagnostických svalových excizích dospělých pacientů postižených MD. Pozitivní nálezy vykazuje kosterní sval, buňky hladkého svalu cévní medie, endotelie cév, Schwannovy buňky a fibroblasty. Sporná je jejich přítomnost v jádrech lymfocytů. Z analýzy přítomnosti a počtu ložisek vyplývá, že a) retinovaná ohniska jsou přítomna i ve tkáních, které nejsou výrazně postiženy u MD a neexprimují DMPK protein, a dále, že b) tkáně postižené při MD (zejména kosterní a hladký sval) mají vyšší frekvenci pozitivních jader, taktéž vyšší počet retinovaných ohnisek mRNA(CUG)n než tkáně nepostížené.

#### Literatura

1. Lukas Z, Kroupova I, Falk M, Valaskova I, Fajkusova L, Sedlackova J. RNA fluorescence in situ hybridization analysis of fetal tissues from a family affected by myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2007; 17(9): 856.

## Základní informace potřebné ke správné diagnóze Pompeho nemoci (glykogenóza II. typu)

Malinová V, Šťastná S, Ledvinová J, Poupětová H, Zeman J

*Klinika dětského a dorostového lékařství a Ústav dědičně podmíněných poruch metabolismu, LF UK a VFN v Praze*

Glykogenóza II. typu (GSD II, m. Pompe) je onemocnění s autozomálně recesivním typem dědičnosti, které je způsobeno poruchou lysozomálního hydrolytického enzymu kyselá maltázy (alfa-glukosidázy). Strukturální gen pro alfa-glukosidázu byl lokalizována na chromozomu 17q23. GSD II se vyskytuje panetnicky s incidencí méně než 1 : 100 000. Podle klinických projevů a věku při rozvoji prvních příznaků se rozlišují dva hlavní typy onemocnění. U pacientů s GSD II „infantile onset“ je od novorozeneckého nebo raného kojeneckého věku přítomna výrazná hypotonie (floppy baby) se sekundární hypoventilací predisponující k opakovaným respiračním infektům, nápadná je masivní kardiomegalie, může být přítomna i makroglosie a hepatomegalie. Onemocnění obvykle progreduje a většina postižených dětí umírá do jednoho roku na kardiorepirační selhání. U pacientů s „adult-onset“ formou GSD II se příznaky onemocnění objevují mezi 2.–6. dekádou života postižením skeletálních svalů včetně dýchacích svalů a bránice, progresse onemocnění je pomalá, myokard nebývá postižen. Existuje i řada přechodných forem, pro které se používá termín juvenilní či late-onset forma GSD II s postižením kosterního svalstva, kardiomegalií, hypotonií, hypoventilací a úmrtím většinou do konce druhé dekády. Laboratorní diagnóza GSD II je založena na nálezů snížené aktivity alfa-glukosidázy v kultivovaných fibroblastech. Pacienti mívají elevaci CK, AST, LDH, nemají odchylky v metabolismu glycidů, při svalovém ischemickém testu zaznamenáváme normální vzestup hodnot laktátu ve venózní krvi. Na EMG je typický myopatický záznam s pseudomyotonicými změnami, rychlost vedení motorickými i senzoryckými nervy je v normě. Ve svalu je desetinásobně zvýšen lysozomální obsah glykogenu normální struktury. Prenatální diagnostika je dostupná na enzymatické i molekulární úrovni. Významnou novinkou v léčbě pacientů s GSD II je nedávno zavedená enzymatická substituční terapie s rekombinantně připraveným enzymem – myozymem. Enzym se aplikuje intravenózně v dávce 20 mg/kg/2 týdny.

V kazuistice uvádíme naše první zkušenosti s enzymovou substituční terapií u 34leté ženy s adultní formou GSD II, která je pro závažné svalové postižení na podpůrné domácí ventilaci. Po čtyřměsíční léčbě udává pacientka zlepšení kvality života, kontrolní svalový test ukázal mírné zlepšení svalové síly.

#### Literatura

1. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001; 3(2): 132–138.
2. Laforêt P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, Caillaud C, Poenaru L et al. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype – phenotype correlation. *Neurology* 2000; 55(8): 1122–1128.
3. AGLU02603 – Europe Program Operations Manual. Expanded Access Use of Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase (rhGAA) (Myozyme™) in Patients with Late-Onset Pompe Disease. Final: April 8th, 2004.

## Nebezpečí poškození periferních nervů při gynekologických operacích: přehled a kazuistiky

Matulová H

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové a Medika s.r.o. Hradec Králové

Mezi relativně vzácné místní komplikace gynekologických operací patří iatrogenní poškození následujících periferních nervů: n. femoralis (L2–4) při vaginální i abdominální hysterektomii, n. obturatorius (L2–4) při operacích v malé pánvi, n. iliohypogastricus (Th12–L1) při abdominální hysterektomii z příčné laparotomie dle Pfannenstiela, n. ilioinguinalis (L1–2) při operaci pro streovou inkontinenci a n. cutaneus femoris posterior (S1–3) při odběru štěpů z hýždí při gynekologických plastikách.

Neurolog kromě shromáždění anamnestických dat a pečlivého klinického vyšetření provede diferenciální diagnostiku. Pomocí elektrofyziologického vyšetření je stanoven typ, lokalizace, rozsah a stadium postižení periferních nervů.

V letech 2005 až 2007 v souvislosti s gynekologickou operací byla v EMG laboratoři Neurologické kliniky FN HK potvrzena poškození n. femoralis u čtyř žen, z toho jednou oboustranné a třikrát jednostranné. Všechny čtyři ženy, které byly ve věku 41–51 let, prodělaly abdominální hysterektomii z příčného řezu dle Pfannenstiela, vždy pro myomatózní uterus. U jedné nemocné bylo verifikováno jednostranné postižení n. obturatorius, a to po radikální operaci dle Wertheima-Meigse (abdominální hysterektomie s exenterací uzlin) pro středně diferencovaný karcinom děložního čípku. Iatrogenní léze n. femoralis vznikly pravděpodobně tlakem retraktoru na nerv a n. obturatorius byl zřejmě poškozen při exenteraci uzlin v malé pánvi. Léčba byla konzervativní. Ke zlepšování závažného nálezu došlo po řadě týdnů až měsíců, dvěma ženám byl přiznán plný invalidní důchod. Postižení dalších tří výše uvedených nervů jsme nezaznamenali.

## Okulofaryngeální svalová dystrofie (OPMD) v české rodině – korelace genotyp-fenotyp

Mazanec R<sup>1</sup>, Miller-Reible C<sup>3</sup>, Bojar M<sup>1</sup>, Rychlý Z<sup>4</sup>, Seemanová E<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

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

<sup>3</sup> Institut für Humangenetik, Universität Würzburg, Německo

<sup>4</sup> Neurologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

**Úvod:** OPMD je vzácná AD dědičná svalová dystrofie, způsobená trinukleotidovou (GCG) expanzí v genu kódujícím polyadenylát-vázající protein (PABP2) v lokusu 14q11. Počet tripletů (GCG) koreluje s tíží fenotypu. Choroba se obvykle manifestuje ve 4. až 6. dekádě, nejčastěji slabostí extraokulárních svalů (ptóza), dysfagií a svalovou slabostí, zejména pelvifemorálních svalů. OPMD se vyznačuje variabilním výskytem v závislosti na geografických faktorech (migraci) a vysokou stabilitou PABP2 genu.

**Soubor:** V české rodině (výskyt ve čtyřech generacích, mutace potvrzená u 12 osob) jsme klinicky a laboratorně (EMG, svalové enzymy, spirometrie, TTE) vyšetřili tři bratry ve věku 53, 56 a 58 let s potvrzenou trinukleotidovou (GCG)11 expanzí v PABP2 genu v heterozygotním stavu.

**Výsledky:** U všech tří mužů byla zjištěna manifestace choroby ve věku 45–50 let. Prvním příznakem byla ptóza, druhým s latencí dva roky dysfagie. Myopatický syndrom se u dvou z nich objevil v 55 letech. Nezjistili jsme dysartrii, diplopii či oftalmoplegii. Reflexy byly u dvou starších mužů vyhaslé, u nejmladšího snížené. Porucha vibračního cití zjištěna u všech tří mužů, zatímco taktilní cití (filamentum) bylo v normě. Svalový test prokázal u všech tří mužů slabost mimických svalů (m. masseter, m. orbicularis oris a oculi), méně slabost svalů trupu a pelvifemorálních svalů. Laboratorní testy prokazují signifikantní zvýšení kreatininkinázy (CK) v rozmezí 6,5–42,9 ukat/l a myoglobinu v rozmezí 117 až 390 ug/l. Jehlová EMG prokázala u všech mužů myogenní lézi, bez abnormní spontánní aktivity, senzitivní neurografie n. suralis byla normální a test nízkofrekvenční repetitivní stimulace n. XI neprokázal dekrement. Spirometrické vyšetření prokázalo u nejstaršího muže normální FVC (112 %) a pokles FEV1 (96 %). Transtorakální echokardiografické vyšetření (TTE) zjistilo pouze u nejstaršího muže pokles ejekční frakce na 40 % z důvodů ischemické choroby srdeční.

**Diskuze:** OPMD se manifestuje až v dospělosti a při variabilní prevalenci bývá v diferenciální diagnostice opomíjená. Fenotyp je závažnější u homozygotů (nástup choroby ve 3.–4. dekádě), zatímco u heterozygotů obvykle v 5.–6. dekádě. Velikost (GCG) expanze v PABP2 genu rovněž ovlivňuje nástup choroby. Dosud popsané případy udávají počet tripletů (GCG) v počtu 7–13. Gen je velice stabilní a nové mutace vznikají vzácně, což vyplývá z abiotrofického charakteru poruchy. V naší rodině bylo potvrzeno 11 (GCG) repetitivních na expandované alele, zatímco normální alela má šest (GCG) repetitivních. Kromě ptózy víček bývá v literatuře popsána zevní oftalmoplegie s diplopií, kterou jsme v naší rodině nezaznamenali. V léčbě se často uplatňuje plastika víček, kterou prodělali dva starší muži. Dosud žádný z nich neprodělal plastiku jícnu ani perkutánní gastrostomii (PEG), která je nezbytná v pokročilých stádiích choroby.

**Závěr:** OPMD je vzácná svalová dystrofie s nástupem v pozdní dospělosti. V české rodině s (GCG)11 expanzí v PABP2 genu jsme zjistili klasický OPMD fenotyp, tj. ptóza-dysfagie-myopatie s nástupem choroby mezi 45–50 lety. V diferenciální diagnostice je v iniciální fázi OPMD nutné pomýšlet na okulární formu myasthenia gravis a mitochondriální myopatii (oftalmoplegia plus).

Podpořeno VZ č. 00064203/6506 a IGA NR/9517-3.

## Sympatický kožní reflex – lze použít v běžné klinické praxi?

Minks E, Streitová H, Husárová I, Bareš M

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

**Úvod:** Sympatický kožní reflex (SSR) je akční potenciál, který je výsledkem elektrické aktivity potních žlázek inervovaných cholinergními sympatickými nemyelinizovanými vlákny typu C. SSR lze stimulovat i snímat různými způsoby. Při elektrické stimulaci tvoří aferentní dráhu myelinizovaná silná senzitivní vlákna a centrum reflexu je v hypotalamu. Snímat lze povrchovými elektrodami nejlépe nad oblastmi planty a palmy. Existují různé názory na hodnocení abnormality, výbavnosti a použitelnosti reflexu v běžné klinické praxi. Je ovšem jedním z mála testů, který může poskytnout objektivní informaci o tenkých vláknech v klasicky zařízené EMG laboratoři.

**Cíl:** Použitelnost tohoto jednoduchého testu v běžné rutinní praxi v podmínkách elektrofyziologické laboratoře při vyšetření polyneuropatie.

**Materiál a metodika:** SSR snímáme na kontralaterálních končetinách vůči stimulaci n. medianus, postupně je dvakrát vyšetřena každá končetina. Možnou abnormalitu SSR jsme studovali u 18 pacientů s DM II. typu (6 žen, 12 mužů; věk  $63 \pm 10$  let, trvání nemoci  $10,9 \pm 8,0$  let; 50 % pacientů na inzulinu). Jako normativní data jsme použili jednak literární údaje [1–3], které měly velmi podobný protokol s naším, a jednak jsme měli náš vlastní soubor 10 zdravých dobrovolníků. Za abnormalitu SSR jsme považovali absenci potenciálu nebo prodloužení jeho latence podle jednotlivých zdrojů, a to dvakrát ze dvou měření alespoň na jedné končetině.

**Výsledky:** Ve 33–44 % byl SSR abnormní na horních končetinách a ve 22–33 % na dolních končetinách podle převzatých literárních norem. U našich norem se jednalo o postižení na horních končetinách ve 14 % a na dolních končetinách v 19 %. 17–22 % našich pacientů vykazovalo normální parametry kondukční studie, jehlovou elektromyografii a abnormní SSR podle převzatých norem. Podle našich norem to bylo 0 % pacientů.

**Doporučení:** Při vědomí malého počtu pacientů jak v souboru nemocných, tak v našem normálním souboru lze usuzovat následovně: Nejspíše nelze převzít cizí normy (postižení horních končetin je u našich pacientů větší než dolních podle cizích norem), za abnormalitu lze považovat vedle nevýbavnosti reflexu i prodloužení latence (normativní data z více zdrojů s podobným protokolem vyšetření mají značně podobné výsledky, směrodatné odchylky jsou malé). Test je málo senzitivní, a tudíž není praktické ho zařadit do běžného protokolu při vyšetřování polyneuropatie (malý přínos verus čas).

Podpořeno VZ MSM0021622404.

### Literatura

1. Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol Sci* 1996;138(1–2): 120–124.
2. Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76(3): 258–267.
3. Toyokura M. Waveform variation and size of sympathetic skin response: regional difference between the sole and palm recordings. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(4): 765–771.

## Spektrální analýza variability srdeční frekvence a elektrogastrografie – metody popisující funkce autonomního nervového systému

Mlčáková L<sup>1</sup>, Bednařík J<sup>1</sup>, Ošlejšková E<sup>1</sup>, Papež J<sup>1</sup>, Prokešová J<sup>2</sup>, Dolina J<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

**Spektrální analýza variability srdeční frekvence:** Elektrofyziologická metoda založená na reaktivitě autonomního nervového systému ovlivňujícího kardiovaskulární systém. Autonomní nervový systém je zodpovědný za udržování kardiovaskulární, gastrointestinální a termální homeostázy a odpovídá na podněty, které ji narušují. Analyzuje fluktuaci R–R intervalů jako odpověď na ortostázu (leh–stoj–leh). Parasympatikus srdeční frekvenci zpomaluje (prodlužuje R–R interval). Sympatikus srdeční frekvenci

zrychluje (zkracuje R–R interval). Srdeční frekvence kolísá fyziologicky při klidovém dýchání (sinusová, respirační arytmie). Fluktuace R–R intervalů jsou zpracovány pomocí Fourierovy spektrální analýzy. Záznam je pak prezentován v přesně definovaných parametrech, které popisují jednotlivé složky autonomního nervového systému. Mezi tyto parametry patří: Power LF (spektrální výkon nízkofrekvenčního pásma), který odráží funkci sympatiku. Dále Power HF (spektrální výkon vysokofrekvenčního pásma), který odráží funkci parasympatiku. Total Power (celkový spektrální výkon), jenž je jejich součtem. Dále LF/HF ratio (poměr spektrálních výkonů sympatiku a parasympatiku) a SV balance – popisuje sympatiko-vagální bilanci. Všechny tyto parametry jsou sledovány v třech fázích vyšetření. Vleže, vestoje a vleže. Je to již zmíněná reakce autonomního nervového systému na ortostázu. Všechny tyto parametry jsou zaneseny do 3D grafu, kdy na ose x jsou frekvenční pásma fluktuace R–R intervalů, na ose y je PDS (parametr popisující spektrální výkon) a na ose z je čas, kde jsou znázorněny jednotlivé fáze vyšetření.

**Hodnocení:** Nejdůležitějšími parametry jsou Power LF, Power HF, Total Power, LF/HF ratio a SV balance. Tyto parametry jsou věkově vázané, proto je porovnáváme s normami v jednotlivých věkových parametrech.

**Závěr:** Spektrální analýza variability srdeční frekvence je neinvazivní, velmi elegantní metoda, popisující funkce autonomního nervového systému.

**Elektrogastrofie (EGG):** Perkutánní elektrogastrografie (EGG) je neinvazivní metoda, sloužící k záznamu myoelektrické aktivity žaludku. Snímaná motorická aktivita žaludku je cyklický periodický děj, který je vytvářen a šířen z tzv. žaludečního pacemakeru. Ten je tvořen specializovanými intersticiálními buňkami myenterického plexu, buňkami IC–MY., které jsou zodpovědné za genezi tzv. pomalých vln. Záznam je zpracováván Fourierovou spektrální analýzou a prezentován ve formě sinusoidy s přesně hodnotitelnými parametry. Poskytuje informaci o myoelektrické aktivitě žaludku a s pomocí spektrální analýzy detekuje jednotlivé části spektra – bradygastrií, tachygastrií a vlastní rytmus pacemakeru.

**Závěry:** Novější elektrodiagnostické metody – SAVSF a EGG – prokazují přítomnost autonomní dysfunkce v oblasti kardiovaskulární a gastrointestinální u vysokého procenta nemocných s déletrvajícím diabetem (85, resp. 93 %), přičemž u významné části nemocných je tato dysfunkce subklinická.

Nález SAVSF a EGG spolu navzájem nekorelují, ale představují navzájem komplementární metody.

## Autonomní diabetická neuropatie v oblasti kardiovaskulární a gastrointestinální

Mlčáková L<sup>1</sup>, Bednařík J<sup>1</sup>, Ošlejšková E<sup>1</sup>, Papež J<sup>1</sup>, Prokešová J<sup>2</sup>, Dolina J<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Interní gastroenterologická klinika LF MU FN Brno

**Úvod:** Diabetická autonomní neuropatie (DAN) je poměrně častou komplikací diabetu, která však vzhledem ke svým pozdním klinickým příznakům bývá zřídka diagnostikována a léčena. Pokročilá forma DAN přitom ohrožuje nemocného náhlou smrtí ze srdečních příčin. Diagnostika DAN není dosud standardizovaná a je do velké míry závislá na zaměření oboru a dostupnosti diagnostických metod. Jednou z možností detekce DAN v gastrointestinálním (GI) systému je elektrogastrografie (EGG), z metod detekujících DAN v kardiovaskulární (KV) oblasti má vysokou senzitivitu spektrální analýza variability srdeční sekvence (SAVSF). Normativní hodnoty parametrů SAVSF udávané v literatuře přitom značně kolísají.

**Cíl:** 1. Stanovit výskyt DAN-KV a DAN-GI pomocí SAVSF a EGG v souboru nemocných s DM a výsledek korelovat s výstupy z vyplněných dotazníků a nálezem na EMG. 2. Stanovit vlastní normativní data SAVSF vyšetřením kontrolního souboru zdravých dobrovolníků.

**Soubor:** a) *Skupina diabetiků:* Soubor tvořilo 20 pacientů s diabetem (18 DM 2. typu, 2 DM 1. typu), z toho 10 mužů a 10 žen, věk 59; 30–84 let (medián, minimum–maximum), trvání diabetu 10; 2–20 roků (medián; minimum–maximum). Pacienti byli náhodně vybíráni z pacientů hospitalizovaných na neurologické klinice (12 nemocných) a interní gastroenterologické klinice (8 pacientů). b) *Kontrolní soubor SAVSF:* Vyšetřili jsme kontrolní soubor 33 zdravých dobrovolníků ve věku 50; 23–72 let (medián; minimum–maximum), z toho 12 mužů a 21 žen.

**Metodika:** a) Všichni pacienti byli na Neurologické klinice vyšetřeni metodou SAVSF, standardním EMG vyšetřením, byl s nimi vyplněn Dotazník na autonomní funkce (DoAF) a Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), jehož součástí je dotazník a objektivní klinické vyšetření. b) Na Interní gastroenterologické klinice byli pacienti podrobeni vyšetření metodou EGG a vyplnili Dotazník kvality života podle WHOQOL. Šlo o průřezovou pilotní studii. K hodnocení výsledků SAVSF byly použity výsledky vyšetření kontrolního souboru zdravých dobrovolníků; EGG nálezy byly hodnoceny na základě normativních dat EGG laboratoře Interní gastroenterologické kliniky.

**Výsledky:** a) *Autonomní neuropatie u DM.* 1. Subjektivní symptomy autonomní dysfunkce byly na základě dotazníků zjištěny v oblasti kardiovaskulární u 30 % (DoAF), v oblasti gastrointestinální u 80 % nemocných (DoQL). 2. Objektivní známky DAN-KV byly pomocí SAVSF zjištěny u 85 % nemocných (15 % lehký, 25 % střední a 45 % těžký stupeň); EGG odhalilo známky DAN-GI u 92 % nemocných (23 % lehký, 54 % střední a 15 % těžký stupeň). b) *Distální senzomotorická polyneuropatie (DNPN) u DM.* 1.

Subjektivní polyneuropatické obtíže byly zjištěny pomocí dotazníku MNSI-I u 15 nemocných (15 %), z toho 10 nemocných (50 %) odpovědělo kladně na otázku zaměřenou na přítomnost neuropatické bolesti nebo taktilní allodynie. 2. Objektivní známky polyneuropatie byly zjištěny klinickým vyšetřením MNSI-II u 9 nemocných (45 %) a pomocí EMG u 10 nemocných (50 %).

**Závěry:** a) Novější elektrodiagnostické metody – SAVSF a EGG – prokazují přítomnost autonomní dysfunkce v oblasti kardiovaskulární a gastrointestinální u vysokého procenta nemocných s déletrvajícím diabetem (85, resp. 93 %), přičemž u významné části nemocných je tato dysfunkce subklinická. b) Nález SAVSF a EGG spolu navzájem nekoreluje, představují navzájem komplementární metody. c) Prevalence DAN převyšuje výskyt DNPN, který se pohybuje kolem 50 %.

## Late onset Pompe disease – clinical spectrum and approach to diagnosis

Mueller Felber W

*Friedrich-Baur-Institut. Department of Neurology. University of Munich*

Pompe disease is a multi-systemic disorder with a wide variety of clinical manifestations and a diverse disease course. The severity of the disease ranges from infantile-onset, which is associated with an early lethal disease course, to late-onset, which is associated with a more variable and unpredictable disease course. The variability of the late-onset disease together with the non-specific symptoms, such as limb girdle weakness, myalgia and exercise intolerance, hinders an early diagnosis in a considerable number of patients. Though a weakness of the trunk muscles is highly indicative of Pompe disease in a substantial number of patients, this symptom is not seen in the early stages of the disease.

Neurologists play an important role in the diagnosis of late-onset Pompe disease, and taking Pompe disease into consideration is the crucial first step in early diagnosis and treatment. A muscle biopsy is performed in most patients suspected of having Pompe disease; however this procedure may not always detect the disease in adult patients. Changes in muscle biopsy can be non-specific or even absent. As a result, further investigation such as blood tests, or pathobiochemical analysis of the muscle biopsy sample should be carried out in patients who are thought to have Pompe disease.

The therapeutic management of patients with late-onset Pompe disease has to focus on three aspects: skeletal muscle weakness, early respiratory failure, and conduction abnormalities such as Wolff-Parkinson-White syndrome.

Respiratory failure may precede the onset of overt muscle weakness in some patients, or may be inadequate with regard to the function of extremity muscles. In the course of the disease, approximately 50% of patients develop severe respiratory failure which requires ventilatory support. Cardiomyopathies have not been reported in late-onset Pompe disease, but cardiac arrhythmias can occur. Accordingly, clinical management should include an assessment of muscle function and vital capacity, in addition to an electrocardiogram (ECG) examination. The vital capacity test should be performed with the patient in a supine position and in a prone position, since changes are most pronounced in a supine position.

Hearing loss can be associated with late-onset Pompe disease, therefore hearing tests should also be carried out in patients. Despite the fact that in some cases, cerebrovascular conditions (such as an aneurysm) are observed, a regular magnetic-resonance imaging (MRI) monitoring of the brain is not recommended. However, this examination may be necessary in certain patients.

Management guidelines for Pompe disease have been published. Careful monitoring of the functional status of patients who are receiving Myozyme™ treatment is necessary. A standardized approach is required to obtain comparable data from patients. Monitoring should include the Medical Research Council (MRC) scale, as well as functional parameters such as a standardized walking test, or the time required for a patient to get up off the floor or to climb stairs. A video recording of the monitoring provides a visual impression of the effect of Myozyme™ treatment in these patients. Data can be analyzed by an external reviewer in a blinded manner in order to minimize the examiner bias. Until now, serial MRI scans of the muscle have not been part of the routine management of Pompe disease in patients. National and international registers are helpful in gathering sufficient data which will be necessary for therapeutic decision-making in the future.

## Molekulárněgenetická analýza myotonické dystrofie

Mušová Z<sup>1</sup>, Mazanec R<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky FN Motol, Praha

<sup>2</sup> Neurologická klinika LF UK a FN Motol, Praha

Myotonická dystrofie je nejčastější forma adultní muskulární dystrofie s udávanou incidencí 1 : 8 000. Jedná se o autozomálně dominantní chorobu s multisystémovými příznaky postihující kosterní svalstvo, srdce, oči a endokrinní systém. V současnosti jsou známé dvě formy myotonické dystrofie. Myotonická dystrofie typu 1 je způsobena expanzí CTG repetitivní sekvence na tři nepře-

## ABSTRAKTA

kládané oblasti proteinkinázového genu pro myotonickou dystrofii (DMPK) na chromozomu 19. Myotonická dystrofie typu 2 je zapříčiněná expanzí tetranukleotidové repetice CCTG lokalizovanou v intronu 1 proteinu s motivem zinkových prstů 9 (ZNF9) na chromozomu 3. Patogeneze na úrovni RNA odpovídá za multisystémové příznaky společné pro obě choroby.

Pacienti s myotonií jsou nejdříve vyšetřováni na přítomnost expanze v DMPK genu, v případě negativního výsledku jsou dále testováni na přítomnost expanze v ZNF9 genu. Při DNA diagnostice jsou využívány metody Southernovy hybridizace a novější metoda TP-PCR pro myotonickou dystrofii typu 1 a její modifikace pro myotonickou dystrofii typu 2.

DNA analýza provedená v souboru 591 pacientů s myotonií potvrdila diagnózu MD1 u 68 rodin (160 pacientů) a diagnózu MD2 u 37 rodin (54 pacientů). Myotonická dystrofie typu 2 tedy tvoří významnou část myotonických dystrofií v populaci regionu Čech. Podporováno výzkumným záměrem VZ MZO 00064203.

**Literatura**

Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum LP, Bassez G et al. 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromuscul Disord* 2006; 16(6): 403–413.

**IVIG – léčivý přípravek vyrobený z lidské krevní plazmy**

Pacasová R, Tesařová E

*Transfuzní oddělení a krevní banka FN Brno*

**Úvod:** IVIG (intravenózní imunoglobuliny) jsou léčivé přípravky, které obsahují normální polyspecifické homologní imunoglobuliny, získané z poolované lidské krevní plazmy od zdravých dárců krve. Bezpečnost IVIG je zajišťována několikanásobnou ochranou od výběru zařízení transfuzní služby, z nichž je plazma pro výrobu získávána, přes povinně prováděné validované výrobní postupy, které vedou ke snížení jejich virové zátěže, až po testy kontroly jakosti a jejich protokolární uvolnění ke klinickému použití.

**Metoda:** Cílem prezentace je seznámit posluchače s komerčně dostupnými IVIG v České republice, spolu s teoretickou úrovní jejich virové bezpečnosti, s jejich snášenlivostí a účinností, včetně definice jejich terapeutických indikací. Zároveň je prezentována spotřeba IVIG ve FN Brno v letech 2005–2007. Toto pracoviště je největším poskytovatelem širokého spektra léčebné preventivní péče v regionu.

**Výsledky:** Ve FN Brno bylo v roce 2005 spotřebováno celkem 8,3 kg IVIG, z tohoto množství pak 2,8 kg bylo podáno u neurologických indikací, v roce 2006 celkem 9,4 kg, u neurologických indikací 4,3 kg a v roce 2007 11,6 kg, z toho u neurologických indikací 4,4 kg. Spotřeba IVIG ve FN Brno u neurologických indikací představovala 33 % v roce 2005, 45 % v roce 2006 a 37 % v roce 2007 z jejich celkové spotřeby. Nárůst spotřeby IVIG ve FN Brno u neurologických indikací srovnáním 07/05 představuje 57 %, zatímco nárůst celkové spotřeby IVIG ve FN Brno srovnáním 07/05 „pouze“ 40 %.

**Závěr:** V letech 2005–2007 bylo ve FN Brno spotřebováno téměř 30 kg IVIG (přesně 29,3 kg), a to výrobců GRIFOLS (Flebo-gamma) a BAXTER (Endobulin, Kiovig). Nežádoucí účinek po podání IVIG byl v letech 2005–2007 hlášen celkem u šesti případů, a to u tří případů v roce 2005 a tří případů v roce 2007. Žádný z hlášených případů si nevyžádal prodloužení doby hospitalizace ani neohrozil zdraví a život pacientů. V průběhu roku 2006 nebyl ve FN Brno hlášen žádný nežádoucí účinek po podání IVIG. Rovněž ve sledovaném období nebylo ve FN Brno po podání IVIG hlášeno podezření na přenos krví přenosných virových chorob. Obecně lze konstatovat, že IVIG představují bezpečné léčivé přípravky.

**Neuromuskulární projev samobuzeného vokálního ústrojí u balbuties**

Pěšák J, Zapletalová J, Grézl T

*Ústav lékařské biofyziky LF UP v Olomouci*

Koktavost (kokt.), balbuties (F98.5), zadrhávání v řeči s neznámou etiologií se objevuje před 6 000 lety. Zmínky o kokt., trýznivě obtěžující poruše řeči, jsou doloženy u epochálních rozmachů Egypta, Mezopotámie, Číny aj. Prevalence výskytu kokt. v období školní zralosti je u percentilu x0,015, tzn. je predisponováno každé ~ 100.–101. dítě kdekoliv na světě. Incidence doživotní kokt. je u percentilu x0,2 [1]. Podle MKN-10) se kokt. neprávem řadí pod V. kapitolu) k duševním poruchám a poruchám chování. Současný názor na etiologii kokt. u nás je poplatný Seemanově teorii dynamické úchytky striopallidálního systému a emocím jako spouštěcímu a udržovacímu mechanismu. Vokální ústrojí, jehož je samobuzená kmitající soustava – hlasivky m. vocalis součástí, lze zobrazit jako nepřímý regulátor s nepřímým pohonem, vnějším zdrojem – plicemi, který kompenzuje ztráty v regulační soustavě. Teorie regulace připouští kdekoliv v regulační soustavě přítomnost poruchy. Po zjištění [2] byla stanovena a ověřena hypotéza etiologie kokt. [3]. Jiné etiologie ani jimi prověřovaná kokt. [4] nejsou publikovány. Etická komise LF a FNO (2003) schválila ověřování bronchodilatace  $\beta_2$  sympatomimetikem formoterolem u 40 pacientů po dobu šesti měsíců. Nato bylo



zadáno monitorování multicentrického klinického hodnocení studií č: FORZAK-0503, filiálky vídeňské fy ZAK Pharma v Brně. 17. 12. 2003 její tehdejší ředitelka a CRO MUDr. V.S. bez vědomí zadavatele již zahájenou studii u SUKLU odvolala. V té době se studie stala de facto SUKLEM nepovolenou a „kvazistudie“ pokračovala. Po jejím provedení bylo Wilcoxonovým testem prokázáno signifikantní zlepšení ( $p = 0,017$ ;  $0,013$ ; a  $0,002$ ) plynulosti řeči pacientů po 2, 4 a 6 měsících léčby. Sledovali jsme počty dropoutů plynulé řeči, vztažených na 100 slov čteného známého i neznámého textu. Podobně úspěšné bylo hodnocení chí-kvadrát testem, který prokázal v denících pacientů statisticky signifikantně vyšší podíl pacientů hodnocených známkou 1 „výborně“ nebo 2 „jakž-takž“ při porovnání 1. vyšetření (bez Foradilu) a 2. vyšetření po dvou měsících, event. 3. vyšetření po čtyřech měsících a 4. vyšetření po šesti měsících. Porovnáním 1. a 2. vyšetření u 27 pacientů (64,2 %) došlo ke zlepšení plynulosti řeči, u devíti pacientů (21,4 %) nenastala žádná změna a u šesti pacientů (14,4 %) došlo ke zhoršení plynulosti řeči. Při porovnání 1. a 3. vyšetření u 28 pacientů (66,8 %) došlo při 3. vyšetření ke zlepšení plynulosti řeči, u devíti pacientů (21,4 %) nenastala žádná změna a u pěti pacientů (12,0 %) došlo ke zhoršení plynulosti řeči. Při 4. vyšetření ve srovnání s 1. vyšetřením došlo u 33 pacientů (78,6 %) ke zlepšení plynulosti řeči, u sedmi pacientů (16,7 %) nenastala žádná změna a pouze u dvou pacientů (4,8 %) došlo ke zhoršení plynulosti řeči. Výsledky studie hypotézu pneumoobstrukce podezřelého zdroje – plic vokálního ústrojí u balbuties, trápící lidstvo po tisíciletí, potvrdily.

#### Literatura

1. Pešák J. Psychotrofon 2. II. soubor přednášek. Olomouc: Univerzita Palackého 2003.
2. Pešák J. Funkční vyšetření plic u dětí a mladistvých s balbuties. *Čs Pediat* 1988; 43(7): 400–403.
3. Pešák J. Pneumoobstruction of the tracheobronchial tree as a hypothetical cause of balbuties. *Med Hypotheses* 2002; 59(4): 458–461.
4. Fibiger S, Peters HF, Euler HA, Neumann K. Health and human services for persons who stutter and education of logopedists in East-European countries. *J Fluency Disords* 2008; 33(1): 66–71.

### Liekmi indukované myopatie

Richter D, Hančinová V, Špalek P

*Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNSP Bratislava-Ružinov*

Liekmi indukované myopatie sú považované za zriedkavé ochorenia. Presná incidencia poliekových myopatií nie je známa z niekoľkých príčin. V literatúre sa používajú rôzne definície. Viaceré liečivá sú „fakultatívne“ myotoxické – ich účinok závisí na kumulácii viacerých faktorov a genetickej predispozícii. S pribúdajúcim počtom liekov, starnutím populácie a zvyšujúcou sa polypragmáziou možno očakávať nárast incidence liekmi indukovaných myopatií. Klinický obraz liekmi indukovaných myopatií je pestrý a odzrkadluje rozdielny patofyziologický substrát svalového poškodenia. Závažne myopatie sú zriedkavé, typickejšie je ľahký priebeh, čo sťažuje záchyt potencionálne liečiteľných myopatií. Diagnostika je založená na klinickom obraze, znalosti potencionálne myotoxických liečiv a pomocných vyšetreniach (biochemické markery a elektromyografia). V diferenciálnej diagnostike je potrebné uvažovať najmä o neuropatiách a endokrinne, či metabolicky podmienených myopatiách. Najčastejšie sa vyskytuje myopatia pri užívaní hypolipidemík, avšak myopatia môže byť asociovaná s celým radom liekov. Medzi rizikové skupiny patria pacienti liečení imunosupresívami, chemoterapeutikami, antivirotikami, etylici a pacienti v kritickom stave. Poznanie klinického obrazu farmakogénne indukovaných myopatií, rizikových faktorov a myotoxických liekov umožňuje včasnú diagnostiku týchto myopatií, čo znižuje riziko závažnejšieho iatrogénneho poškodenia svalu. Pri včasnom záchyte je poškodenie zväčša reverzibilné, obvykle postačuje vysadenie myotoxického lieku. Pri dlhšie nepoznanej liekovej myopatii môžu byť následky závažné.

V prednáške sa venujeme rizikovým faktorom, klinickému obrazu, diagnostike liekmi indukovaných myopatií a sumarizujeme záchyt poliekových myopatií v našom Centre pre neuromuskulárne ochorenia.

### Facioskapulohumerální svalová dystrofié – molekulární podstata a diagnostika

Sedláčková J, Fajkusová L

*Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno*

Facioskapulohumerální svalová dystrofié (FSHD) je třetí nejčastější dědičné svalové onemocnění s autozomálně dominantní dědičností. Patogeneze tohoto onemocnění je odlišná od většiny monogenních chorob. FSHD je způsobena řadou epigenetických změn, které jsou iniciovány přestavbou v subtelomerní oblasti 4q35. U pacientů byl v této oblasti popsán zkrácený polymorfní EcoRI fragment. Popsané polymorfní místo je složeno z repetitivních sekvencí o velikosti 3,3 kb (D4Z4 repetice). V běžné populaci se vyskytuje 11–100 repetic, u probandů s FSHD dochází k jejich redukci na 1–10.

Molekulární diagnostika je založena na detekci zkráceného EcoRI fragmentu, který obsahuje D4Z4 repetice. U zdravých kontrol je tento fragment dlouhý 41–350 kb, u FSHD pacientů je kratší než 38 kb. Molekulární diagnostika je komplikována přítomností podobných repetic na chromozomu 10 a častými přestavbami mezi chromozomy 4 a 10.

Metodami štěpení genomové DNA, pulzní gelová elektroforéza, Southern blot a hybridizace s radioaktivně značenou sondou bylo analyzováno 125 pacientů s podezřením na diagnózu FSHD. Kratší EcoRI fragment byl prokázán u 91 probandů.

## Úskalí při diagnostice vzácnějších svalových onemocnění u dětí

Šišková D

*Dětská neurologie FTN a IPVZ, Praha*

U pacienta s hereditárním onemocněním bychom rádi měli diagnózu opřenou o molekulárněgenetické vyšetření s průkazem příslušné mutace v genu, jenž je za chorobu zodpovědný. V případě onemocnění kosterních svalů to v našich podmínkách patří do zlatého standartu u Duchennovy a Beckerovy svalové dystrofie, některých dalších dystrofií, jako je myotonická dystrofie, Emery-Dreifussova, případně facioskapulohumerální. V těchto případech velmi často volíme DNA analýzu na základě podrobného anamnestického a klinického vyšetření, s doplněním elektrofyziologie a teprve v případě negativního výsledku přistupujeme ke svalové biopsii.

Chtěla bych velmi stručně prezentovat případy pacientů se svalovým onemocněním, kde je diagnóza stanovena na základě svalové biopsie, nebo kde biopsie jen zúžila diagnostické spektrum.

Rodina s centronukleární/myotubulární myopatií má postižené tři ženy – matku a dvě dcery z jejího prvního manželství a syna z jejího druhého manželství. Chlapec má fenotyp těžší než jeho ženské příbuzné. Centronukleární myopatie je způsobena mutacemi v několika známých genech a může se přenášet autozomálně dominantně či recesivně, nebo se jedná o dědičnost X-vázanou. Domnívám se, že u naší rodiny se jedná o X-vázanou dědičnost, nelze však vyloučit ani dominantní. Pokus upřesnit diagnózu vyšetřením DNA v USA byl (zatím) neúspěšný. Jiný postižený chlapec, sporadický případ v rodině, má dle biopsie myopatii myofibrilární, jejímž podkladem jsou mutace rovněž ve více genech, a jejich vyšetřování zatím probíhá pouze na experimentální úrovni. V některých případech ani svalová biopsie onemocnění nezařadí, například u hochy s neprogredujícím, nicméně jednoznačným svalovým onemocněním, který měl biopsii dvakrát a kde uvažujeme o poruše extracelulární kolagenní matrix, což možná podporuje MRI svalů s typickou distribucí většího či menšího postižení určitých svalových skupin. Naše úsilí o stanovení diagnózy je vedeno snahou sdělit ji rodině, stejně jako prognózu onemocnění, léčebné možnosti a případně nabídnout prenatální diagnostiku. To je však u mnoha méně častých svalových onemocnění, bohužel, zatím nemožné.

## Idiopatické dyzimyúne myozitidy – diagnostické kritéria

Špalek P<sup>1</sup>, Ondriáš F<sup>2</sup>, Cibulčík F<sup>1</sup>, Richter D<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNŠP Bratislava*

<sup>2</sup> *Patologicko-anatomické oddelenie, FNŠP Bratislava*

Pre diagnostiku polymyozitidy (PM) a dermatomyozitidy (DM) sa používajú kritéria vypracované Bohanom a Peterom [1]: I. Klinické kritéria: a) svalové – symetrická slabosť proximálneho svalstva a progresívny vývoj v trvaní týždňov až mesiacov. b) kožné – heliotropný exantém + periorbitálne edémy, Gottronove papuly atď. II. Zvýšená aktivita sérovej kreatínkinázy: chronické formy PM, DM môžu mať CK v norme. III. EMG nálezy: a) zvýšená inzerčná aktivita a prítomná spontánna aktivita. b) nález potenciálov nízkej amplitúdy a krátkeho trvania. c) včasný nábör AP motorických jednotiek pri vôľovej kontrakcii. IV. Svalová biopsia: a) PM: Nekrotické a regenerujúce svalové vlákna, kolísanie veľkosti priemeru vlákien, lymfocytárne zápalové infiltráty – najmä CD8+ T lymfocyty, zrnčenie interstícia; b) DM: Okluzívny zápal kapilár a drobných ciev, infiltráty B- a CD4+ lymfocytov, perifascikulárna atrofia svalových vlákien.

Diagnóza PM je definitívna pri splnení všetkých štyroch dg kritérií. Pri splnení troch dg kritérií je diagnóza PM pravdepodobná. Obvykle ide o pacientov, ktorí splňajú klinické, biochemické (CK) a elektromyografické kritéria diagnózy PM, ale v histopatologickom obraze chýba zápalový infiltrát. Diagnóza DM je definitívna pri splnení všetkých štyroch dg kritérií, ale aj pri splnení troch diagnostických kritérií, ak sú prítomné kožné nálezy. Príčinou, prečo sa nezachytí zápalový nález v bioptickej vzorke, je fokálna disperznosť myozitického procesu pri PM, DM. Dalakas a Hohlfeld (2003) kritizujú, že diagnostické kritéria kladú na rovnakú úroveň klinický obraz, CK, EMG a svalovú biopsiu, čo umožňuje stanoviť diagnózu PM aj pri chýbaní histologického nálezu zápalu [2]. Endomyziálne zápalové infiltráty môžu byť aj u rôznych foriem svalových dystrofií a u idiopatických nekrotizujúcich myopatií. Preto Dalakas a Hohlfeld považujú PM za diagnózu per exclusionem [2]. Definitívnu diagnózu PM možno stanoviť len vtedy, ak

ide o subakútny, chronický vývoj symetrickej proximálnej svalovej slabosti, so zvýšenou CK, myogénnym EMG nálezom, zápalovým nálezom v svalovom tkanive, pričom sú vylúčené všetky iné možné príčiny zápalu.

Diagnostika myozitídy s inkluzívnymi telieskami (IBM) – americké kritéria [3]:

I. Klinické príznaky: a) trvanie ochorenia > 6 mes. b) vek pri vzniku > 30 r. c) svalová slabosť. 1. Musí postihovať proximálne a distálne svaly HK a DK. 2. Pacient musí mať aspoň jednu z nasledujúcich príznakov: a) slabosť flexorov prstov; b) výraznejšia slabosť flexorov zápästia ako extenzorov zápästia; c) slabosť m. quadriceps. II. Laboratórne príznaky: a) zvýšenie CK: menej ako 12-krát nad hornú hranicu normy; b) svalová biopsia: 1. Mononukleárny zápalový infiltrát v nonnekrotických svalových vláknach. 2. Vakuolizované svalové vlákna. 3. Aspoň jedno z nasledujúcich: a) intracelulárne depozitá anuloidu; b) elektrón-mikroskopicky 15 až 18 nm tubulofilamenty; c) EMG nález: musí byť konzistentný s diagnózou zápalovej myopatie. Definitívna dg IBM musí spĺňať morfológické kritéria (B 1–3). Možná dg IBM – ak pacient spĺňa klinické a laboratórne kritéria a vo svalovom tkanive je prítomný len zápal bez ostatných morfológických znakov IBM.

#### Literatúra

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975; 292(7): 344–347.
2. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003; 362(9388): 971–982.
3. Amato AA, Greenberg SA. Inflammatory myopathies. In: Miller AE et al (eds). Muscle diseases. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006; 140–148.

## Kreatínkináza a neuromuskulárne ochorenia

### Špalek P

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava

Kreatínkináza (CK) hrá kľúčovú rolu pri transporte a uskladňovaní energie v svalových vláknach. Vyšetrenie CK v sére je základný biochemický test pri vyšetrowaní pacientov s neuromuskulárnymi ochoreniami. V prednáške referujeme a interpretujeme naše výsledky.

Tranzitórne zvýšenie CK (obvykle menej ako 5-násobné) sme zaznamenali po ihlovom EMG vyšetrení a intramuskulárnych injekciách, hodnoty CK sa upravili do normy za 3–4 dni. Tranzitórne zvýšenia CK sa vyskytujú aj po traume svaly, po chirurgických zákrokoch, konvulzívnych záchvatoch a pri akútnych psychózach. Výrazné zvýšenie CK (viac ako 50-násobné) sme zaznamenali u peti mladých mužoch po intenzívnej a prolongovanej fyzickej námahe. V klude sa hodnoty CK za 7–8 dní upravili do normy.

Idiopatická hyperCKémia je definovaná ako trvalé zvýšenie hladín CK v sére svalového pôvodu, u osôb bez akýchkoľvek klinických príznakov, s normálnym neurologickým, EMG a event. aj histopatologickým nálezom. Diagnostikovali sme ju u troch jedincov.

**Primárne myogénne ochorenia:** Progresívne svalové dystrofie a idiopatické myozitídy majú najčastejšie trvalé zvýšenie CK v sére. Hlavným zdrojom zvýšenia CK v sére je nekróza svalových vlákien a zvýšená priepustnosť svalových membrán. Myopatie, napr. mitochondriálne, ktoré nie sú spojené s deštrukciou svalových vlákien, ani so zvýšenou priepustnosťou sarkolemy, majú normálnu hladinu CK. Normálna sérová hladina CK ešte neznamena diagnostické vylúčenie myopatie. U pacientov s polymyozitídou na dlhodobej kortikoterapii je nutné uvažovať o steroidnej myopatii, ak sa objaví zhoršovanie svalovej slabosti bez súčasnej zmeny hladiny CK v sére. Najvyššie hodnoty sérovej CK (> 50x) sme zistili u týchto svalových ochorení: akútna a subakútna polymyozitída, dystrofinopatie (Duchennova a Beckerova svalová dystrofia), neuroleptický malígnny syndróm a Myoshiho distálna myopatia. Patrí sem aj malígna hypertermia. Izoenzým, ktorý sa vyskytuje pri primárne myogénnych ochoreniach je typu CK-MM. Pri Duchennovej svalovej dystrofii, dermatomyozitíde, polymyozitíde, rhabdomyolýze a u vysoko trénovaných športovcov (najmä maratónci) sa môže vyskytovať aj izoenzym CK-MB. Je to podmienené CK-MB aktivitou regenerujúcich svalových vlákien, ktoré obsahujú vyššie hodnoty izoenzymu CK-MB ako zrelé myocyty [1]. Nejedná sa o CK-MB kardiogénneho pôvodu.

**Neurogénne ochorenia:** Mierne zvýšenie sérovej CK (< 5x) sa príležitostne zisťuje u pacientov s ALS, spinálnymi svalovými atrofiami, Guillain-Barrého syndrómom a postpoliomyelitickým syndrómom. Mechanizmus zvýšenia CK v sére u neurogénnych ochorení nie je známy [2]. Obligátne asi 10-násobné zvýšenie sérovej CK je pri spinobulbárnej muskulárnej atrofii viazanej na X-chromozóm – Kennedyho choroba (štyri pacienti) a pri spinálnej muskulárnej atrofii typ III (tri pacienti).

Farmakogénne indukované hyperCKémie sme zaznamenali 2x pri iatrogénne indukovanej hypokaliémii a u šesti pacientov pri liečbe hypolipidemikami (statíny a fibráty) [3].

#### Literatúra

1. Katirji B, Al-Jaberi MM. Creatine kinase revisited. J Clin Neuromusc Dis 2001; 2(3) :158–164.
2. Sorenson EJ, Klein CJ. Elevated creatine kinase and transaminases in asymptomatic SBMA. Amyotroph Lateral Scler 2007; 8(1): 62–64.
3. Blomberg MB. Drug-induced myopathies. J Clin Neuromusc Dis 2001; 3(2): 47–52.

## Liečba, dispenzarizácia a prognóza pacientov s polymyozitídou a dermatomyozitídou

Špalek P

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava

**Kortikoterapia:** Prednizon v dávke 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň je liekom voľby pre všetky formy polymyozitídy (PM) a dermatomyozitídy (DM). Pre okluzívnu kapilaritídu je u DM najvhodnejšie začať liečbu s intravenóznym podávaním metylprednizolonu (0,5–1 g/deň po dobu 3–5 dní). Zlepšenie môže nastať už v 1. mes. liečby, ale u viacerých pacientov až po 3–6 mes. liečby prednizonom. Pri nutnosti viacmesačného podávania vysokých dávok prednizonu je potrebné prejsť na režim alternujúcich jednorazových dávok prednizonu, ktorý zabezpečuje optimálny terapeutický efekt pri nízkom riziku vedľajších prejavov. Pokles sérovej CK obvykle predchádza zlepšovaniu svalovej sily. Doba podávania prednizonu k zaisteniu trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá. Základnou podmienkou pre postupné znižovanie prednizonu je stálosť optimálneho klinického zlepšenia PM, DM a tiež stálosť hladiny CK v sére. Rýchle a „programované“ znižovanie dávok prednizonu vedie k exacerbáciám PM a DM a zhoršuje prognostické vyhladky pacientov. Ďalšie príčiny zlyhania kortikoterapie pri DM a PM sú nedostatočne vysoká úvodná dávka prednizonu, nedostatočné trvanie kortikoterapie a predčasný začiatok znižovania prednizonu.

**Imunosupresívne preparáty:** Azatioprin (Imuran) – a) indikovaný je v dávke 2–4 mg/kg telesnej hmotnosti v kombinácii s prednizonom hneď od začiatku liečby ak ide o: 1. Akútna forma PM, DM; 2. PM, DM asociovaná s iným autoimunitným ochorením, kolagenózou, pľúcnou fibrózou. b) počas liečby prednizonom sa azatioprin v dávke 1–2 mg/kg telesnej hmotnosti ordinuje pri: 1. Refraktérne formy PM, DM na liečbu prednizonom (ak pri liečbe prednizonom nenastane do troch mesiacov klinické zlepšenie). 2. Ak pri znižovaní udržiavacích dávok prednizonu dôjde k exacerbácii PM, DM. Pre nízky výskyt vedľajších účinkov je azatioprin veľmi výhodný u pacientov, kde je potrebná dlhodobá, resp. trvalá udržiavacia imunosupresívna liečba. Iné imunosupresívne lieky (cyklofosfamid, mykofenolát mofetil, metotrexat) sa používajú zriedka. Intravenóznym imunoglobulín (IVIg) je účinný v liečbe PM a DM, ktoré sú refraktérne na kortikoterapiu a imunosupresiu. V našom centre ordinujeme IVIG spolu s prednizonom a azatiopriénom aj u pacientov s hyperakútnymi formami PM, DM – hneď v úvode liečby. Plazmaferéza: podľa väčšiny prác je plazmaferéza pri DM a PM neúčinná [1]. Niektoré štúdie poukazujú, že plazmaferéza môže byť prospešná v kombinácii s imunosupresívami v liečbe akútnych a refraktérnych foriem DM.

**Prognóza:** Pred érou kortikoterapie, imunosupresívnej liečby a IVIG dosahovala úmrtnosť pacientov s PM, DM 40 %. V súčasnosti majú pacienti pri včasnom určení správnej diagnózy a voľbe optimálneho terapeutického postupu veľmi priaznivú prognózu. S horšou prognózou sú spojené vysoký vek, neskoré určení diagnózy a neskorá, event. nedostatočná liečba. U pacientov s paraneoplastickými formami DM prognóza quo ad vitam závisí od liečiteľnosti nádorového ochorenia. Najlepšie výsledky sa dosahujú v centrách, ktoré zabezpečujú diagnostiku, liečbu a dispenzarizáciu idiopatických myozitíd. V prednáške referujeme o výsledkoch liečby a zásadach dispenzarizácie u 116 pacientov s PM a DM.

### Literatúra

1. Pourmand R. Inflammatory myopathies. J Clin Neuromusc Dis 2006; 7: 141–157.

## Eozinofília, edémy a myalgie

Špalek P<sup>1</sup>, Martinka I<sup>1</sup>, Richter D<sup>1</sup>, Onrdiáš F<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika, FNsP Bratislava

<sup>2</sup> Oddelenie patologickej anatómie, FNsP Bratislava

V slovenskom Centre pre neuromuskulárne ochorenia sme v roku 2006 vyšetrili a dlhodobo sledujeme vtedy 51-ročného pacienta s trojmesačnou anamnézou opuchov, artralgií, stuhlosti a myalgii svalstva všetkých štyroch končatín s maximom v distálnej lokalizácii. U pacienta sme zistili generalizovaný periférny edém, miernu induráciu kože, palpačne citlivé svalstvo a pre opuchy limitovaný rozsah aktívnych a pasívnych pohybov v členkoch a zápästiach. Laboratórnymi vyšetreniami sme zistili leukocytózu (13.500) s výraznou (36%) eozinofiliou, zrýchlenú sedimentáciu (82/136) a hypergamaglobulinonémiu. Stav klinicky imponoval ako polymyozitída. Normálne hodnoty sérovej kreatínkinázy a myoglobínu, normálne nálezy pri ihlovom EMG vyšetrení vylúčili možnosť diagnózy eozinofilnej aj idiopatickej polymyozitídy [1,2]. Na základe typických príznakov – eozinofília, periférne edémy, myalgie aj artralgie – sme stav hodnotili ako eozinofilnú fasciitídu (Shulmanov syndróm) [3,4]. Diagnózu potvrdzuje svalová a fasciálna biopsia [3,4]. Vo fascii je typickým nálezom zápalový bunkový infiltrát pozostávajúci z CD8+ lymfocytov a z makrofágov [3]. Pozoruhodný je fakt, že eozinofily bývajú vo fascii len zriedkavo a väčšinou úplne chýbajú. Niekedy sa zápal šíri z fascie šíri do perimýzia. V svalovom tkanive je nález vždy normálny. Nie sú prítomné žiadne prejavy atrofie alebo nekrózy svalových vlákien a nie sú prítomné žiadne prejavy zápalového procesu [3,4]. Pre eozinofilnú fasciitídu (Shulmanov syndróm) je typická veľmi dobrá reakcia na kortikoterapiu (v úvode postačuje dávka prednizonu 40–60 mg/deň). Pacientovi sme ordinovali 60 mg prednizonu

denne, edémy vymizli po šiestich týždňoch liečby, upravila sa pasívna aj aktívna hybnosť, postupne sa upravovala aj eozinofília. Pri znižovaní prednizonu došlo na dávke 15 mg k relapsu ochorenia. Pri nutnosti dlhodobej udržiavacej imunosupresívnej liečby sa najlepšie osvedčil aj u nášho pacienta azatioprín.

#### Literatúra

1. Pickering MC, Walport MJ. Eosinophilic myopathic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10(6): 504–510.
2. Avni I, Sharabi Y, Sadeh M, Buchman AS. Eosinophilia, myositis and myasthenia gravis associated with a thymoma. *Muscle Nerve* 2006; 34(2): 242–245.
3. Owens EW, Bertorini TE, Holt HT, Shadle MAK. Diffuse fasciitis with eosinophilia (Shulman syndrome). *J Clin Neuromusc Dis* 2004; 6: 99–101.
4. Pillen S, van Engelen B, van den Hoogen F, Fiselier T, van der Vossen P, Drost G. Eosinophilic fasciitis in a child mimicking a myopathy. *Neuromuscul Disord* 2006; 16(2): 144–148.

## Patogenéza idiopatických dyzímúnych myozitíd

Špalek P

*Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNSP Bratislava*

Polymyozitída (PM) je autoimunitné ochorenie sprostredkované celulórnou imunitou [1–3]. Rozhodujúcu úlohu pri PM majú CD8+ cytotoxické T lymfocyty, ktoré infiltrujú svalové vlákna a spôsobujú ich nekrózu. Zápalový infiltrát obsahuje aj makrofágy, je ložiskovo lokalizovaný najmä v endomyziu, obklopuje a infiltruje svalové vlákna najprv bez ich štrukturálnych zmien, neskôr vlákna podliehajú nekróze. V oblasti zápalových infiltrátov dochádza k expresii antigénov triedy I. hlavného histokompatibilného komplexu. Dermatomyozitída (DM) je autoimunitné ochorenie sprostredkované **humorálnou imunitou** [1,2,4]. Autoimunitné humorálne mechanizmy sú pri DM namierené proti endotelu endomyziálnych kapilár, niekedy aj proti endotelu iných drobných ciev, a v konečnom dôsledku spôsobujú mikroangiopatiu. Protilátky aktivujú komplementový systém, vedú k depozitám imuno-komplexov v kapilárach a drobných cievach, resp. spôsobujú okluzívnu kapilaritídu, vaskulitídu. Autoimunitný proces spôsobuje edém endoteliálnych buniek, kapilárnu trombózu a nekrózu. V dôsledku hypoperfúzie a ischémie dochádza k perifascikulárnej atrofii svalových vlákien, príležitostne až k mikroinfarktom svalových vlákien. V patogenéze sa uplatňujú CD4+ lymfocyty, B lymfocyty, plazmatické bunky a makrofágy. Cieľové antigény autoimunitných reakcií pri PM a DM nie sú známe.

Myozitída s inklúzií telieskami (Inclusion Body Myositis-IBM) – jej príčina a patogenéza sú neznáme, napriek jasným dôkazom uplatňovania jednak **zápalových** a jednak **myodegeneratívnych procesov** [2,5]. Endomyziálny zápal pri IBM pozostáva z CD8+ T lymfocytov (70 %) a makrofágov (30 %). V oblasti zápalových infiltrátov podobne ako pri PM dochádza k expresii antigénov triedy I. hlavného histokompatibilného systému. Nálezy vakuolizovaných svalových vlákien, depozitá amyloidu (elektrón-mikroskopicky ide o abnormné tubofilamenty) poukazujú na degeneratívny charakter IBM, ktorý má určitú podobnosť s Alzheimerovou chorobou [2,5]. Výrazná rezistencia IBM na imunosupresívnu liečbu, ktorá má aj diagnostický charakter, svedčí tiež pre významné uplatňovanie myodegeneratívnych patogenetických mechanizmov.

#### Literatúra

1. Bednařík J, Lukáš Z. Zápalové myopatie. In: Bednařík J et al (eds). *Nemoci kosterního svalstva*. Praha: Triton 2001: 322–339.
2. Amato AA, Greenberg SA: Inflammatory myopathies. In: Miller AE et al (eds). *Muscle diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006: 140–148.
3. Špalek P. Polymyozitída – patogenéza, diagnostika a liečba. *Neurológia (Bratisl)* 2007; 2: 79–83.
4. Špalek P. Dermatomyozitída – patogenéza, klinický obraz, diagnostické kritéria a liečba. *Neurológia (Bratisl)* 2007; 2: 161–169.
5. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: a continuing puzzle. *Neuromuscul Disord* 2008; 18(1): 6–16.

## Dotazník „Michigan Neuropathy Screening Instrument“ (MNSI) a jeho význam u bolestivé neuropatie

Vlčková E, Bednařík J

*Neurologická klinika LF MU a FN Brno*

**Úvod:** Dotazník Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) je užíván ke skríningu časných stadií diabetické neuropatie. Väčšina otázok však není specifická pro diabetickou neuropatii a nevylučuje možnost využití dotazníku pro skrínung polyneuropatií jiné než diabetické etiologie. Dotazník má dvě části, první (MNSI I) obsahuje 15 jednoduchých otázek typu „ano-ne“ (z toho 13 bodovaných) zaměřených na klinické symptomy periferní neuropatie a vyplňuje ji obvykle sám pacient. Abnormitou je hod-

## ABSTRAKTA

nota vyšší než 7 bodů. Kromě detekce přítomnosti neuropatie lze tuto část dotazníku využít i k základnímu rozboru klinických obtíží pacienta. Druhou část (MNSI II) tvoří stručné klinické vyšetření pacienta (aspekce, vibrace na palci, reflex šlachy Achillovy), semikvantitativně hodnocené. Pro polyneuropatii svědčí hodnota vyšší než 2. Cílem práce bylo stanovit validitu dotazníku v detekci bolestivé neuropatie diabetické i nediabetické etiologie a ověřit možnost využití dotazníku pro skríníng pacientů s neuropatií tenkých vláken.

**Soubor:** Dotazník MNSI byl použit u 99 pacientů s bolestivou distální polyneuropatií DKK (58 mužů, 41 žen, průměrný věk 58,25 ± 10,89, rozmezí 25–83). U 58 pacientů se jednalo o polyneuropatii tenkých nervových vláken (pSFN), 41 pacientů mělo současně postižena silná i tenká nervová vlákna (MFN). Etiologie postižení byla u 32 pacientů diabetická, u zbylých 67 pacientů byl diabetes mellitus vyloučen a etiologie postižení byla heterogenní. S použitím výše zmíněných limitních hodnot byla stanovena senzitivita obou částí dotazníku s ohledem na přítomnost/nepřítomnost diabetu a postižení silných/tenkých nervových vláken. Hodnoty MNSI I a II byly dále korelovány s nálezy elektrofyziologických metod (EMG, testování termického prahu – TTT), s hodnocením intra- a subepidermální hustoty tenkých nervových vláken z kožní biopsie (IENFD/SENPD) a s dalšími klinickými a anamnestickými daty.

**Výsledky:** Dosažené hodnoty ani senzitivita obou částí dotazníku se mezi pacienty s diabetickou a nediabetickou etiologií postižení významně nelišily. Dotazník MNSI I vykazoval v obou skupinách vyšší senzitivitu (cca 75 %) ve srovnání s MNSI II (cca 45 %). Část MNSI II vykazovala výrazně vyšší senzitivitu u pacientů s MFN (85 %) ve srovnání s pSFN (19 %), zatímco senzitivita MNSI I se mezi pacienty s pSFN a MFN významně nelišila. Výsledky MNSI I velmi dobře korelovaly s IENFD a hodnotami termických prahů zjištěnými v rámci TTT (tedy s metodami detekujícími postižení tenkých nervových vláken). Z testovaných otázek prokázaly největší senzitivitu v detekci redukce IENFD pocit zhoršení citlivosti DKK, neschopnost rozlišit teplotu vody, noční akcentace symptomů a přítomnost kožních změn na DKK. MNSI II vykazoval naopak významné korelace se SENPD a výsledky kondukčních studií (jako metodami reflektujícími predilekčně postižení vláken silných).

**Závěr:** Dotazník MNSI lze využít při skríníngu bolestivé neuropatie diabetické i nediabetické etiologie. Část I odráží spíše postižení tenkých nervových vláken a lze ji s obdobnou senzitivitou využít u pacientů s pSFN i MFN. Část II detekuje lépe postižení vláken silných a její senzitivita v detekci MFN dokonce převyšuje senzitivitu MNSI I. Negativní výsledek MNSI II však u pacienta s korelujícími klinickými symptomy rozhodně nevylučuje přítomnost bolestivé polyneuropatie s predilekčním postižením tenkých nervových vláken, protože senzitivita druhé části dotazníku je u pacientů s pSFN velmi nízká.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSMT 0021622404.*

## Klinický obraz facioskapulohumerní svalové dystrofie v české populaci

Vohánka S<sup>1</sup>, Sedláčková J<sup>2</sup>, Fajkusová L<sup>2</sup>, Bednařík J

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

<sup>2</sup> Centrum molekulární biologie a genové terapie FN Brno

**Souvislosti:** Facioskapulohumerní svalová dystrofie (FSHMD) je autozomálně dominantní onemocnění charakteristické progresující svalovou slabostí mimického svalstva, pletence ramenního a paží. Jde o třetí nejčastější muskulární dystrofii. Choroba se manifestuje od raného dětství po dospělost, postižení je často asymetrické. Molekulárněgenetickou podstatou choroby je redukce opakování D4Z4 v subtelomerické oblasti 4q35.

**Cíl a účastníci:** Analýza klinického obrazu 38 dosud geneticky verifikovaných pacientů.

**Metody:** 1. Molekulárněgenetické vyšetření. Štěpení genomické DNA pomocí EcoRI a BlnI s následnou separací pomocí pulzní gelové elektroforézy, poté Southern blot a hybridizace s radioaktivně značenou sondou. 2. Analýza strukturovaných dotazníků pozitivních nemocných.

**Výsledky:** Bylo nalezeno 38 nemocných (21 mužů a 17 žen) s redukcí D4Z4 repetit. Věk manifestace od 6 do 50 let (medián 18 roků). 13 sporadických případů, 25 s familiárním výskytem (6 rodin s 3 generacemi postižených příbuzných). Zřetelná asymetrie postižení byla nalezena v 19 případech (50 %). Mimická muskulatura byla zasažena v 30 případech. Pletenec ramenní byl postižen u všech nemocných, slabost dolních končetin byla nalezena 24krát (63 %), ve všech případech se jednalo o projev rozvinutého onemocnění. Nejčastěji postiženými svaly byly fixátory lopatek (37 nemocných z 38), dále prsní svaly (31krát). Kontrakturny v oblasti předloktí a chodidel byly nalezeny jednou. Porucha srdečního rytmu byla zaznamenána ve čtyřech případech: třikrát šlo o benigní supraventrikulární arytmií, jeden starší pacient s ischemickou chorobou srdeční má paroxysmální fibrilaci síní. Retinální vaskulopatie byla prokázána ve čtyřech případech, porucha sluchu byla nalezena pouze u dvou nemocných. Jiné extramuskulární abnormality nebyly zaznamenány.

**Závěr:** FSHMD je i v české populaci častou svalovou dystrofií, klinické projevy se významně neliší od souborů popsaných v zahraničí.

## Projekt vyhledávání Pompeho nemoci v ČR pomocí metody suché kapky

Vohánka S<sup>1</sup>, Ošlejšková H<sup>2</sup>, Slouková E<sup>2</sup>, Fartelová J<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

<sup>3</sup> Genzyme Europe BV, organizační složka

Pompeho nemoc (PN, glykogenóza typ 2) je autozomálně recesivní dědičné metabolické onemocnění, jehož podkladem je defekt lysozomální kyselé alfa glukosidázy, což vede k hromadění lysozomálního glykogenu v buňkách a tkáních s následnou dysfunkcí především ve svalové tkáni srdce a kosterních svalech. Průběh je velmi variabilní: od těžkého rychle progredujícího postižení novorozenců po postupné postižení s manifestací v dospělosti.

U 80 % nejtěžších případů nastává smrt během prvního roku života v důsledku kardiopulmonálního selhání. Děti nejsou schopné zvládat vývojové milníky, protože mají postiženou jak kosterní, tak srdeční svalovinu a jsou diagnostikovány jako „floppy infant“. U starších dětí se nemoc projeví postupujícím slábnutím kosterního a dýchacího svalů, což vede k závažné poruše hybnosti, závislosti na umělé plicní ventilaci a nakonec k úmrtí.

V dospělém věku se PN často projevuje svalovou slabostí kořenového svalstva, dalšími projevy jsou: slabost dýchacího svalstva, obstrukční spánková apnoe, intolerance námahy a převodní poruchy srdeční. Včasná diagnóza se díky dostupnosti substituční terapie stala velmi aktuální. V České republice byli dosud diagnostikováni celkem tři pacienti, podle teoretické prevalence onemocnění by v ČR však mělo být asi 250 osob s touto nemocí. Lze tedy proto odůvodněně předpokládat, že část pacientů je buď nediodagnostikována nebo vedena pod jinou diagnózou, a tudíž nejsou správně léčeni.

Ke zlepšení současného stavu by mohlo významně pomoci screeningové vyšetření rizikové populace metodou suché kapky krve (Dried Blood Spot, DBS). Jde o jednoduché vyšetření s vysokou citlivostí záchytu.

Cílem projektu je vyšetření rizikové populace (nemocní se svalovou slabostí, slabostí dýchacího svalstva a spánkovou apnoí) metodou DBS za účelem nalezení možných nediodagnostikovaných případů Pompeho nemoci.

Spolupracujícím neurologům, dětským neurologům a pediatrům bude zaslán balíček obsahující diagnostický papírek a návratovou obálku. Program budou koordinovat dvě pracoviště: pro děti Klinika dětské neurologie FN Brno a pro dospělé Neurologická klinika FN Brno. Pozitivní nálezy budou dále vyšetřeny, tak aby byla diagnóza definitivně potvrzena nebo vyvrácena.

## Myozitika s inkluzními tělísky

Vohánka S

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Termín byl poprvé použit Yunisem a Samahou v roce 1971 k odlišení skupiny nemocných se zánětlivou myopatií, u kterých vykazovala svalová biopsie, kromě zánětlivého infiltrátu, další abnormality. Přesná incidence myozitidy s inkluzními tělísky (Inclusion Body Myositis, IBM) v ČR není známa. Epidemiologické studie vykazují rozptyl od 2,2 (Nizozemí) do 10,9 (Austrálie) na 1 mil. obyvatel. IBM představuje asi jednu čtvrtinu zánětlivých myopatií. Choroba je častější u mužů (3 : 1). Sporadická forma se manifestuje v 80 % ve věku nad 50 let (výskyt v mladším věku je typický pro hereditární formu).

Etiopatogeneze není dosud jasná a pohybuje se mezi dvěma póly. 1. Vzhledem k obligátnímu nálezu zánětlivých infiltrátů je tradičně tato choroba řazena spolu s dermatomyozitidou a polymyozitidou mezi zánětlivě získané myopatie (Dalakas 2006). 2. Výrazná rezistence k imunomodulační terapii a charakter depozit ukazují spíše na myodegenerativní patologii podobnou Alzheimerově chorobě (Askanas a Engel 2006).

Klinicky dominuje kořenově lokalizovaná slabost DK s predilekčním postižením kvadricepsů, často jsou také postiženy iliopsoas a m. tibialis anterior. Dysfagie, (30–40 % nemocných) může být i iniciálním příznakem. Postižení bývá často asymetrické. Reflexy jsou zachovány nebo sníženy, jen reflex patelární rychle vyhasíná. Na HK je postižen predilekčně biceps, triceps a hluboké flexory prstů. Může být přítomna i slabost mimické muskulatury a šíjového svalstva. Nejsou přítomny hypertrofie. IBM není asociována ani s vyšším výskytem maligních onemocnění, ani se systémovými autoimunitními chorobami. Choroba progreduje velmi pomalu, někteří pacienti jsou ještě po 10 letech od propuknutí prvních příznaků schopni samostatné lokomoce.

U většiny pacientů se nachází významná endomyziální infiltrace, která je tvořena z 30 % makrofágy a asi z 70 % T lymfocyty (především CD8+). Obraz zánětlivé celulizace je identický s obrazem u polymyozitidy: lymfocyty obklopují převážně zdravá svalová vlákna a destrukují je. V oblastech zánětlivých infiltrátů dochází k expresi antigenů třídy I hlavního histokompatibilního komplexu.

Vedle infiltrátu nacházíme ve světelném mikroskopu lemované vakuoly (rimmed vacuoles) a eosinofilní cytoplasmatické inkluze, které při elektronové mikroskopii odpovídají shlukům 15–20 nm širokých filamentů v cytoplasmě i nukleoplasmě. Vakuoly jsou přítomny v 2–70 % svalových vláken, mají 2–25  $\mu\text{m}$ , jsou lemovány bazofilním materiálem a obsahují cytoplasmatické degradační produkty. Jedno svalové vlákno obsahuje jednu nebo více vakuol, které jsou lokalizovány subsarkolemálně nebo centrálně. Filamenta, které lze ve shlucích pozorovat v světelném mikroskopu jako inkluze, se podobají neurofibrilárním filamentům nacházeným v mozku u Alzheimerovy choroby a obsahují identicky fosforylovaný tau protein, ubiquitin, apolipoprotein E, prenilin 1 a další komponenty. Dále jsou přítomny různé abnormality mitochondrií včetně deficitu cytochromoxidázy.

Pro IBM je charakteristická rezistence vůči terapeutickým postupům obvykle používaným u zánětlivých myopatií (kortikoidy, imunosupresiva, IVIG). Tato vlastnost je i diagnostickým ukazatelem. Včasně stanovení správné diagnózy může uchránit pacienta před riziky dlouhodobé a neúspěšné imunosupresivní léčby.

### Kongenitální svalové dystrofie

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

<sup>1</sup> *Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno*

<sup>2</sup> *Patologicko-anatomický ústav LF MU a FN Brno*

<sup>3</sup> *Centrum molekulární biologie a genové terapie, IHOK, FN Brno*

Kongenitální svalové dystrofie (CMD, MDC) představují skupinu vzácných autozomálně recesivních onemocnění, která se manifestují již v novorozeneckém a kojeneckém věku svalovou slabostí a hypotonií, činící často problémy při kojení. U některých CMD syndromů dochází k asociaci svalového postižení se strukturální lézí mozku a retiny. Přibližně 40 % případů CMD představuje forma s primárním deficitem merosinu (lamininu alfa2) v dystrofických svalech v důsledku mutace LAMA2 genu na chromozomu 6q. Pro tuto formu, označovanou jako MDC 1A, jsou charakteristické strukturální změny bílé hmoty na MRI mozku. Ostatní typy CMD mají často parciální sekundární deficit merosinu – formy s těžkým postižením mozku Fukuyama MDC s mutací v genu pro fukutin (FCMD) a muscle-eye-brain (MEB) disease, forma MDC 1B s časnou respirační insuficiencí a MDC 1C se svalovými hypertrofiemi v důsledku mutace v genu pro fukutin-related protein (FKRP) v chromozomální pozici 19q13.3. Tato mutace byla zatím identifikována u pacientů s fenotypem MDC a imunohistochemickým průkazem těžkého deficitu alfa-dystroglykanu a sekundárního deficitu merosinu v postižených svalech. Nejtěžší CMD fenotyp je přítomen u Walker-Warburgova syndromu.

### Adrenergic and cholinergic regulation of synaptic quanta release dispersion

Vyskočil F<sup>1</sup>, Bukharaeva E<sup>2</sup>, Samigullin D<sup>2</sup>, Nikolsky E<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Inst. Physiol., Acad. Sci. and Dept. Anim. Physiol., Charles University, Prague*

<sup>2</sup> *Med. Univ. Kazan, Russia*

Endplate currents are the result of a simultaneous secretion of many neurotransmitter quanta in response to nerve spike. The higher degree of synchrony can potentiate the synaptic transmission even when other parameters of postsynaptic responses are unchanged and vice versa. Some compounds, noradrenaline in particular (A), can substantially shorten the release time of evoked quantal release when present in the muscle bath. This results in an increase of the amplitude of reconstructed multi-quantal EPCs. Thus, noradrenaline via B1 receptors facilitates synaptic transmission by making the release of quanta more synchronous [1]. Acetylcholine (ACh) acts in a reverse manner than noradrenaline, i.e. it increases the dispersion of the synaptic latencies [2]. Contrary to adrenergic influence, this leads to a substantial decrease of the amplitude of reconstructed multi-quantal EPCs. Changed asynchrony by noradrenaline and ACh released either quantally or non-quantally would have a significant physiological impact on cholinergic synapse safety factor during tetanic stimulation and stress conditions, or in the presence of anticholinesterases [3].

Grants GAAV A5011411, AVOZ50110509

#### References

1. Bukharaeva E, Samigullin D, Nikolsky E, Vyskočil F. Protein kinase A cascade regulates quantal release dispersion at frog muscle endplate. *J Physiol (Lond.)* 2002; 538: 837–848.
2. Nikolsky EE, Vyskočil F, Bukharaeva EA, Samigullin D, Magazanik LG. Cholinergic regulation of the evoked quantal release at frog neuromuscular junction. *J Physiol (Lond.)* 2004; 560: 77–88.
3. Petrov K, Bukharaeva E, Nikolsky E, Vyskočil F. Different sensitivity of miniature endplate currents of the rat extensor digitorum longus, soleus and diaphragm muscles to a novel acetylcholinesterase inhibitor C-547. *Physiol Res* 2006; 55(5): 585–589.



## Jak číst svalovou biopsii

Zámečník J

Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Přednáška doplněná krátkými kazuistikami (a prostorem pro diskuzi) má hlavní cíl informovat o možnostech moderní histopatologické diagnostiky myopatií (přehledná barvení, histochemie enzymů a imunohistologie svalové tkáně, elektronová mikroskopie). Také by měla přinést odpovědi na otázky ohledně správné indikace a provedení svalové biopsie a rovněž informaci o současných možnostech následných vyšetření svalové tkáně mimo histopatologickou laboratoř.

Podpora: IGA MZČR NR8924-3/2006 a VZ FNM 00064203.

### Literatura

1. Vogel H, Zámečník J. Diagnostic immunohistology of muscle diseases. *J Neuropath Exp Neurol* 2005; 64(3): 181–193.
2. Zámečník J. Svalová biopsie. In: Maříková T et al (eds). *Neurogenetika svalových dystrofií a kongenitálních myopatií*. Praha: Maxdorf 2004: 142–151.
3. Zámečník J, Mandáková P, Cibula A et al. Je to skutečně myositida? Význam imunohistochemie svalové tkáně v diferenciální diagnostice zánětlivých myopatií. *Česká Revmatologie* 2005; 13(4): 138–145.

## Myasthenia gravis – potenciální přínos svalové biopsie provedené během thymektomie

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

<sup>1</sup> Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol v Praze

<sup>2</sup> Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>3</sup> III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

**Úvod:** Ve svalové tkáni při myasthenii gravis (MG) byly ve starší literatuře překvapivě popsány histologické změny mimo nervosvalovou ploténku. Jednalo se zejména o malé skupinky intersticiálních lymfocytů a selektivní atrofii vláken II. typu. Patogenetický mechanismus rozvoje těchto změn při MG je však nejasný. V naší studii jsme proto provedli systematickou analýzu svalových biopsií pacientů s MG s cílem zmapovat histopatologické změny mimo nervosvalovou ploténku, objasnit spojitost těchto změn s vlastní MG a stanovit jejich případný prognostický význam.

**Metodika:** Biopsiem sternothyroideus 207 pacientů s MG odebrané během thymektomie byly analyzovány histopatologicky, histochemicky a histomorfometricky. Výsledky byly korelovány s klinickými a laboratorními parametry onemocnění.

**Výsledky:** U 143 pacientů jsme v svalové tkáni nezaznamenali žádné patologické změny. V 17 případech jsme v intersticiu svalové tkáně našli infiltraci lymfocyty; jednalo se však o zralé naivní CR45RA+ T lymfocyty. Morfometrická studie s analýzou histogramů ozřejmila selektivní atrofii vláken II. typu v 35 případech. Ve 12 biopsiích jsme navíc našli nevýrazné známky porušeného mitochondriálního metabolismu ve formě ojedinělých „ragged red fibers“ a přítomnosti cytochrom-c-oxidáza negativních vláken. Po korelaci s klinickými parametry jsme neprokázali žádnou spojitost těchto změn s věkem pacientů, délkou trvání ani tíží MG. Lymfocytární infiltrace byla přítomna pouze u pacientů s MG a thymomem. Atrofie vláken II. typu korelovala s dávkou kortikosteroidů při dlouhodobé terapii. Podařilo se také ukázat určitý prognostický potenciál detekce této změny: pacienti s atrofií svalových vláken II. typu dosáhli remise onemocnění po delší době a v nižším procentu případů než pacienti bez atrofie.

**Závěr:** Strukturální změny svalové tkáně při MG mimo nervosvalovou ploténku jsou vzácnější, než se předpokládalo. Většinou nejsou odrazem vlastní MG; spíše se jedná o důsledek nádorového onemocnění thymu (paraneoplastická lymfocytární infiltrace zralými naivními lymfocyty) nebo dlouhodobé terapie kortikosteroidy (atrofie vláken II. typu). K diskuzi zůstává otázka, zda by pacienti se zjištěnou kortikosteroidy-indukovanou atrofií vláken II. typu nemohli mít prospěch ze změny léčebné strategie.

Podpora projektu: IGA MZČR NR8924-3/2006.

**Poznámky**