

## III. neuromuskulární kongres

6.–7. května 2010, Brno

V květnu letošního roku se již potřetí konal v kongresovém centru Hotelu Voroněž společný česko-slovenský Neuromuskulární kongres. Dvě předchozí společná setkání ukázala, že jsme založili životaschopnou tradici, která si našla rychle svoje místo mezi odbornými akcemi. Přes 200 účastníků si vyslechlo 37 sdělení v lékařské sekci, devět v sekci sester a byly také prezentovány dva postery. Hlavním tématem byly po oba dny neuromuskulární poruchy u interních onemocnění. Zazněla řada zajímavých didaktických sdělení. Největší pozornost vzbudila přednáška doc. Špalka o gluténové senzitivitě a druhý den referát as. Mazance o neuromuskulárních poruchách u nemocí štítné žlázy. Obě sdělení byla hlasováním auditoria zvolena za nejzajímavější přednášky dne. Jejich plné znění si lze prohlédnout na webových stránkách Neuromuskulární sekce (<http://www.neuromuskularni-sekce.cz>) v záložce „aktuality“. V sekci sester bylo nejlepší přednáškou zvoleno sdělení Marie Voborné na téma Metodika vyšetření nervosvalového přenosu. V rámci kongresu proběhly i dva workshopy. Čtvrteční se týkal pokroků v léčbě hereditárních svalových chorob, druhý den potom neuropatické bolesti. V tomto druhém bloku vystoupil i zahraniční host prof. Josep Valls Solé z Barcelony, který hovořil o klinických a paraklinických metodách při vyšetření neuropatie tenkých vláken. Příští kongres bude opět v Bratislavě na jaře 2011.

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA  
předseda Neuromuskulární sekce ČNS

### Neurologické poruchy u hepatitid

Ambler Z<sup>1</sup>, Hejda V<sup>2</sup>

LF UK a FN Plzeň:

<sup>1</sup>Neurologická klinika

<sup>2</sup>Interní klinika

Hepatitida je zánětlivé onemocnění jater často virového původu. V současné době je obecně uznáváno pět druhů infekčních hepatitid: A–E. Někdy se mluví i o hepatitidě G. Z neurologického hlediska je nejvýznamnější hepatitida C (HCV), která je přenosná především krví a má vzestupnou incidenci (1995: 3,1; 2005: již 10,8/100 000 obyv.). HCV má nenápadný začátek, častá je anikterická i asymptomatická forma a akutní stadium se často nediodagnostikuje. Přechází do chronicity až v 80 %. Základním vyšetřením je průkaz protilátek anti-HCV metodou ELISA, v pozitivním případě je nutné doplnit vyšetření přítomností HCV RNA v séru metodou PCR. Extrahepatální komplikace HCV se vyskytují až u 36 % nemocných. Nejčastější jsou periferní neuropatie (kryoglobulinemie s vaskulitidou nebo bez ní), méně často i centrální komplikace (iktus nebo jiné projevy v důsledku vaskulitidy). Periferní neuropatie může být asociována přímo s infekcí HCV, ale většinou se jedná o souvislost se smíšenou kryoglobulinemií. Většina smíšených kryoglobulinemií, označovaných jako esenciální, jsou ve vztahu k HCV a HCV infekce je nejčastější příčinou kryoglobulinemie. Z dalších projevů je častá purpura – kožní vaskulitida, artralgie až artritidy, chronické teploty a únava. Významné je spojení smíšené kryoglobulinemie (typ II a III) a HCV. Asi 50–80 % nemocných se smíšenou kryoglobulinemií má známky současné HCV. Naopak asi u 50 % nemocných s protilátkami proti HCV lze prokázat smíšené kryoglobuliny. Postižení periferních nervů u kryoglobulinemie bývá asi v 50–70 %. Je prezentována kazuistika 45leté nemocné s progredující axonální senzitivně-motorickou multifokální polyneuropatií na podkladě systémové vaskulitidy při chronické hepatitidě typu C a smíšené kryoglobulinemii. Při léčbě pegylovaným interferonem a ribavirinem došlo rychle k poklesu a následně negativní sérové HCV RNA metodou PCR, ale polyneuropatie nadále progredovala. K zastavení progresu došlo až při terapii rituximabem.

### Neuropatie u malignit

Ambler Z

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Periferní neuropatie v souvislosti se systémovou malignitou mohou mít různou příčinu a mohou se manifestovat v různé fázi rozvoje maligního procesu.

1. Přímá infiltrace periferních nervů nebo spinálních kořenů maligními buňkami patří k méně častým příčinám. Pokud je vícečetná, imituje multifokální polyneuropatii. Jde hlavně o lymfom nebo leukemické infiltráty, méně často solidní karcinom. Pro infiltraci periferního neuronu u lymfomů, ale také leukemií se používá termín lymfomatózní neuropatie nebo neurolymfomatóza. Neurologická symptomatika předchází manifestaci lymfomu asi v 50 %. Rozvoj je většinou subakutní a progredující. Diagnostika lymfomů představuje často pro neurology problém, protože definitivní průkaz vyžaduje většinou biopsii. Prezentovány kazuistiky dvou nemocných. 2. U nemocných s malignitami se může současně vyskytovat **vaskulitida** a naopak u nemocných s vaskulitidou je třeba vyloučit i asociovanou možnost malignity. Jde o paraneoplastické vaskulitické neuropatie. 3. **Paraneoplastické** neuropatie jsou pravděpodobně autoimunitní. Klasická je *subakutní senzitivní neuronopatie* (gangliopatie), u které je patologický proces lokalizován v gangliích zadních kořenů míšních. Vyskytuje se hlavně u malobuněčného karcinomu plic, někdy karcinomu prsu, ovaria, Hodgkinova lymfomu nebo sarkomů. Bývají přítomny protilátky anti-Hu. U Hodgkinova lymfomu se mohou vyskytovat paraneoplastické akutní neuropatie, které mají klinický obraz syndromu Guillainova-Barrého a ve zvýšené frekvenci i brachiální plexopatie. *Paraproteinemické neuropatie* mohou být rovněž paraneoplastické. U pacientů s polyneuropatií a monoklonální gamapatií se až ve 25 % vyvine hematologická malignita, nejčastěji lymfom nebo mnohočetný myelom. Distální axonální senzitivně-motorická polyneuropatie se vyskytuje u pacientů s karcinomy a hematologickými malignitami v 10–40 %, ale etiologie je častěji multifaktoriální. 4. Iatrogenní **toxické** neuropatie po cytostaticích se vyskytují hlavně u derivátů vinca alkaloidů, taxanů, sloučenin platiny, thalidomidu a bortezomibu. 5. **Postradiační** jsou nejčastější plexopatie, mnohem častěji brachiální nežli lumbosakrální. Izolované neuropatie jsou vzácné. K lézi dochází přímým vlivem na nervovou tkáň i nepřímo rozvojem fibrózy. Záleží jak na kumulativní dávce, tak i na jednotlivých frakcích. Nejčastěji se rozvíjejí za 1–4 roky po radiaci.

## Polyneuropatie

Beck J

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Polyneuropatie je difuzní nebo vícečetné systémové postižení periferních nervů, které vzniká působením různých endogenních a exogenních vlivů. Jde o postižení silných vláken, což se projeví poruchami propriocepce a vibračního cití nebo lézi tenkých vláken, kdy jsou ovlivněny modality teploty, bolesti a event. autonomní funkce. Podle příčiny rozdělujeme polyneuropatie na zánětlivé – dysimunitní, metabolické – endokrinní, polyneuropatie z nedostatečné nutrice, z deficiencie vitaminů, hereditární, toxické, při autoimunitních chorobách, vaskulitidách, paraneoplastické a v neposlední řadě idiopatické neboli kryptogenní. Při klinické diagnostice vycházíme ze tří základních kritérií, a to ze subjektivních příznaků, objektivního nálezu a elektrofyziologických abnormalit. Dle EMG nálezu lze polyneuropatie dělit na dvě základní skupiny: polyneuropatie axonální a demyelinizační. Častá je též kombinace obou základních typů. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit cévní poruchy, radikulární symptomy, plexopatie, úžinové syndromy a jiné. V terapii jsou prvořadě zjištění příčiny a léčba kauzální. V případě ovlivnění neuropatických senzitivních příznaků léčba symptomatická, ve které dominují tzv. adjuvantní analgetika (koanalgetika).

## Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a terapeutickou plazmaferézou

Bednařík J<sup>1</sup>, Ehler E<sup>2</sup>, Vohánka S<sup>1</sup>, Suchý M<sup>3,4</sup>, Kožený P<sup>4</sup>, Nováková Š<sup>4</sup>, Litzman J<sup>5</sup>, Kořístek Z<sup>6</sup>, Ambler Z<sup>7</sup>, Piřha J<sup>8</sup>, Vencovský J<sup>9</sup>

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

<sup>2</sup>Neurologická klinika FZS UP a Pardubická krajská nemocnice, a.s.

<sup>3</sup>Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

<sup>4</sup>Národní referenční centrum, Praha

<sup>5</sup>Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>6</sup>Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>7</sup>Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>8</sup>Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>9</sup>Revmatologický ústav, Praha

Standard vypracoval autorský tým Neuromuskulární sekce (NMS) České neurologické společnosti (ČNS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) ve spolupráci s týmem pro vývoj Národní sady standardů zdravotních služeb a Národní sady ukazatelů zdravotních služeb. Předmětem standardu jsou dva imunomodulační postupy – léčba intravenózním lidským imunoglobulinem (IVIG) a terapeutickou plazmaferézou (TPF), které mají důležité postavení v algoritmu léčby vybraných auto-

imunitních nervosvalových onemocnění: Guillainova-Barréova syndromu (GBS), chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP), multifokální motorické neuropatie (MMN), myasthenia gravis (MG) a polymyozitidy/dermatomyozitidy (PM/DM). Důvodem vytvoření standardu je relativní náročnost diagnostiky, ekonomická a technická náročnost léčby i nezanedbatelné riziko komplikací. Autoři předpokládají, že zavedení standardu do praxe zlepší kvalitu péče vyloučením nestandardních a málo efektivních postupů. Ve shodě se současnými mezinárodními standardy je léčba IVIG a TPF doporučována jako léčba 1. volby u GBS (oba postupy jsou ekvivalentní), MMN (IVIG), CIDP (IVIG jako alternativa kortikosteroidů) a jako krátkodobá léčba zvl. u těžkých případech MG k navození remise, u exacerbace s rizikem myastenické krize a v přípravě k operaci (TPF nebo IVIG). Léčba IVIG je doporučována jako alternativní léčba 2. volby u DM (případně i PM) a dále u CIDP (pokud jsou kortikosteroidy neúčinné nebo kontraindikované); léčba TPF jako alternativní léčba u CIDP (v případě neúčinnosti kortikosteroidů a IVIG). Je doporučováno léčbu vybraných autoimunitních nervosvalových onemocnění konzultovat a v případě indikace léčby IVIG nebo TPF tyto pacienty léčit v neuromuskulárních centrech (definovaných a stanovených výborem ČNS ČLS JEP). Pro účely sledování efektivity léčby standard definuje soubor kritérií a indikátorů kvality péče, které budou těmito centry sledovány a vyhodnocovány.

## Neuropatie u systémových vaskulitid a a systémových imunopatologických stavech

Bednařík J

*Neurologická klinika LF MU a FN Brno*

Systémové vaskulitidy (také primární systémové vaskulitidy) jsou charakterizované imunologicky ukládáním imunokomplexů v cévní stěně se sekundární zánětlivou reakcí, histologicky je typickou patologickou změnou nekrotizující vaskulitida s fibrinoidní degenerací. Typickými představiteli jsou polyarteritis nodosa, Churgův-Strausův syndrom, gigantocelulární arteritida, Takayasuova arteritida a Wegenerova granulomatóza. Existuje i samostatná nesystémová (monosystémová) vaskulitida periferního nervového systému (PNS). Systémové imunopatologické stavy (zánětlivá onemocnění pojiva, dříve kolagenózy) jsou charakterizovány imunologicky přítomností orgánově specifických i nespecifických protilátek, za postižení orgánů jsou odpovědné různé typy imunopatologických reakcí včetně vaskulitidy (sekundární systémové vaskulitidy); charakteristickou patologickou změnou je fibrinoidní přeměna vaziva v kombinaci s imunokomplexovou vaskulitidou. Typickými představiteli jsou systémový lupus erythematosus (SLE), revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom (SS) a progresivní systémová skleróza. Kromě samostatných jednotek se systémové vaskulitidy vyskytují po některých lécích a drogách (kokain, heroin, amfetamin, efedrin, penicilin, sulfonamidy, allopurinol, fenytoin), některých infekcích (HIV, cytomegalovirus, Lymeská borelióza, parvoviroza, hepatitis B > C > A) a malignitách. Klinicky jsou obě skupiny charakterizovány komplexem kožních, kloubních a orgánových změn včetně postižení periferního nervového systému. Neuropatie má nejčastěji formu senzitivně-motorické polyneuropatie nebo mononeuropatia multiplex. Časté je i senzitivní postižení trigeminu. Vzácná je senzitivní neuronopatie (SS) a CIDP (SLE, SS). Podezření na neuropatii v rámci primárních nebo sekundárních vaskulitid je jednou z mála indikací biopsie nervu, zejména u atypických obrazů nesplňujících klinická kritéria definovaných jednotek nebo možnosti nesystémové vaskulitidy PNS. Alternativně může být diagnostická reakce na léky 1. volby, kterými jsou u systémových i nesystémových vaskulitid kortikosteroidy, cyklofosamid, event. jejich kombinace.

## Definice a diagnostika neuropatické bolesti

Bednařík J

*Neurologická klinika LF MU a FN Brno*

Podle definice The International Association for the Study of Pain [1] z roku 1994 je neuropatická bolest definována jako bolest vyvolaná nebo způsobená primární lézí nebo dysfunkcí nervového systému. Zpřesněná definice publikovaná skupinou expertů v roce 2008 [2] modifikuje definici neuropatické bolesti jako přímý důsledek léze nebo onemocnění postihující somatosenzitivní systém (tedy ne dysfunkce a ne jakákoli část nervového systému!). Revidovaná definice navrhuje důsledně rozlišovat periferní a centrální neuropatickou bolest, protože se liší klinickou manifestací a patofyziologií. Zavádí také nový systém odstupňování diagnostické jistoty přítomnosti neuropatické bolesti. Tím se blíží diagnostické klasifikaci tzv. neuropatie tenkých vláken (small fibre neuropathy) jako anatomického korelátu periferní neuropatické bolesti [3]. K diagnostice neuropatické bolesti lze použít řadu diagnostických nástrojů, případně je kombinovat. Základem je klinické vyšetření zaměřené na anamnestickou přítomnost pozitivních a negativních senzitivních symptomů a objektivní testování citlivosti (včetně jednoduchých semikvantitativních „bed-side“ metod). Na formalizované kvantifikaci přítomnosti subjektivních deskriptorů bolesti, případně i jednoduchých objektivních testech citlivosti, jsou založeny skriningové testy (nejznámější jsou DN4, painDETECT a LANSS). Kvantitativní senzitivní testy (např. testování termického prahu nebo prahu vibrační citlivosti), elektrofyziologické testy (contact-heat evoked potentials, CHEPS, laser evoked potentials) a další laboratorní testy (např. kožní biopsie kvantifikující intraepidermální C vlákna) slouží ke confirmaci léze nebo onemocnění postihující somatosenzitivní systém.

1. Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain*. Seattle: IASP Press 1994.

2. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Doostrovsky JO, Griffin JW et al. *Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes*. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.

3. Lacomis D. *Small-fiber neuropathy*. *Muscle Nerve* 2002; 26: 173–188.

## Výskyt bolestivé polyneuropatie u pacientů s recentním diabetes mellitus II. typu

Buršová Š<sup>1</sup>, Vlčková-Moravcová E<sup>1</sup>, Němec M<sup>1</sup>, Bělobrádková J<sup>2</sup>, Dubový P<sup>3</sup>, Klusáková I<sup>3</sup>, Bednařík J<sup>1</sup>

LF MU, Brno:

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

<sup>2</sup>Gastroenterologická klinika FN Brno

<sup>3</sup>Anatomický ústav

**Úvod:** Cílem projektu je prospektivní sledování rozvoje periferní neuropatie a její bolestivé formy u prediabetu a v iniciálních stadiích diabetes mellitus a zhodnocení významu některých faktorů s předpokládaným etiopatogenetickým významem pro rozvoj bolestivé diabetické neuropatie.

**Pacienti a metodika:** Do souboru jsou zařazováni pacienti s diabetes mellitus 2. typu (DM2) s dobou trvání do tří let a pacienti s prediabetickým stavem (IGT/IFG) do tří měsíců od zjištění poruchy. Prováděná vyšetření jsou: kondukční studie a jehlová EMG, testování termického prahu, somatosenzitivní evokované potenciály, spektrální analýza variability srdeční frekvence, stanovení intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken z kožní biopsie (zobrazení pomocí PGP 9.5), vyšetření systémové (z krve) a lokální (z kožní biopsie) exprese proinflatorních cytokinů, dále klinické neurologické vyšetření včetně detailního zhodnocení neuropatických symptomů (DN4, MNSI, UENS) a intenzity bolesti (VAS). Doposud bylo zařazeno 41 pacientů s DM2 a 3 pacienti s IGT/IFG (27 mužů, 17 žen, průměrný věk 57,4 ± 12,2 let, v rozmezí 30–80 let).

**Výsledky:** U pacientů s recentním DM2/IGT/IFG byly klinické známky polyneuropatie a/nebo abnormalita v některém z použitých testů při vstupním vyšetření prokázány u 65,9 % pacientů, z nichž u 69,0 % se jednalo o klinicky manifestní postižení a u 31,0 % o subklinické postižení. Bolestivá forma se vyskytla u méně než poloviny pacientů s polyneuropatií (44,8 %). Převažovalo postižení tenkých nervových vláken (86,2 %), postižení silných nervových vláken bylo však přítomno u více než poloviny pacientů s polyneuropatií (58,6 %), podobně jako postižení autonomních vláken (55,2 %). Bolestivá forma polyneuropatie byla vždy spojena s lézí tenkých nervových vláken (100 %), ve 2/3 případů v kombinaci s postižením silných nervových vláken (76,9 %).

**Závěr:** Klinicky manifestní nebo subklinické postižení periferní nervové soustavy je prokazatelné u velké části nemocných již v časném stadiu prediabetu či DM2. Převažujícím typem postižení je léze tenkých nervových vláken, manifestující se u části nemocných neuropatickou bolestí.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM0021622404 a grantem IGA č. NS9667-4/2008.

## Case of recurrent Guillain-Barré syndrom with three episodes

Doležil D<sup>1</sup>, Svoboda L<sup>1</sup>, Peisker T<sup>1</sup>, Medová E<sup>1</sup>, Adam P<sup>2</sup>, Mazanec R<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Charles University in Prague, 3rd Faculty of Medicine and Faculty Hospital Královské Vinohrady, Department of Neurology

<sup>2</sup>Institute of CSF and Neuroimmunology, Central Military Hospital Complex, Prague

<sup>3</sup>Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and Faculty Hospital Motol, Department of Neurology

**Objective:** A case of recurrent Guillain-Barré syndrome (RGS) with three episodes fulfilling the criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke (NINCDS) for GBS.

**Background:** Guillain-Barré syndrome (GBS) is generally considered to be monophasic, but recurrences do occur in a subgroup of patients. However, RGS with three and more episodes is a rare condition.

**Methods:** We defined a recurrent patient as one having two or more episodes that fulfilled the NINCDS criteria for GBS, with a minimum time between episodes of 8 weeks when fully recovered in between or 20 weeks when only partially recovered. We excluded chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with acute onset or GBS with treatment-related fluctuations. We used the seven-points GBS disability scale (Hughes et al, 1978) ranging from zero points (healthy) to six points (death). Diagnosis was made on basic NINCDS criteria, patient undergone electromyography, cerebrospinal fluid examination (CSF) was done, antiganglioside antibodies were detected and preceding infections (as *Campylobacter jejuni*, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus) were investigated. Finally, MRI of head was done to exclude CNS demyelination.

**Results:** Patients had three episodes of GBS from 1994 within 14 years. Every one episode fulfilled the NINCDS criteria for GBS. First episode was in 1994 and patient required mechanical ventilation (MV) for four days, second episode was in 1996 without MV, a last one episode was in 2008 and patient required MV for 14 days. After first and second episode of GBS patient com-

plete recovered (Hughes score 0). After third episode of GBS (10 months after onset of this episode) patient has still mild quadriplegia (Hughes score 1). Treatment with plasma exchange (PE) was in 1994 and 1996; third episode was treated with i.v. immunoglobulin. We detected antiganglioside antibodies GD1a and GQ1b.

**Conclusions/Relevance:** RGS consist of multiple episodes of typical acute GBS, each bout varying considerably and unpredictably in severity.

*Poster byl prezentován na AAN 2010 v Torontu.*

## Preceding infections, the spectrum of morbidity and outcome of Guillain-Barré syndrome in the intensive care unit

Doležil D<sup>1</sup>, Adam P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Charles University in Prague, 3rd Faculty of Medicine and Faculty Hospital Královské Vinohrady, Department of Neurology

<sup>2</sup>Institute of CSF and Neuroimmunology, Central Military Hospital Complex, Prague

**Objective:** We studied preceding infections (PI), the spectrum of morbidity and outcome in 31 adult patients with Guillain-Barré syndrome (GBS) admitted to the intensive care unit (ICU).

**Background:** Most patients had no identified PI and they are only partially associated with clinical patterns and outcome. Outcome in patients with GBS is generally good if they survive the medical complications.

**Design/methods:** For diagnosis of GBS we used criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke (NINCDS). Age, sex, medical history, PI, severity of GBS (the seven-points GBS disability scale ranging from zero points – healthy to six points – death), duration of ICU admission, occurrence and duration of mechanical ventilation (MV) and major and minor morbidity were determined.

**Results:** Of the 31 patients, 19 were male (61%) and 12 were female (39%). The mean age was 50 years (range 18 to 75) with 20 patients (65%) under the age of 60 years. The reason for ICU admission was progression of GBS symptoms with neuromuscular respiratory failure or dysautonomia. 11 patients (35%) required MV with a mean duration of 74 days (range 8 to 158). Two patients needed MV during 24 hours from onset of GBS. One patient had GBS with treatment-related fluctuations and has been admitted to ICU two-time. Mean Hughes score in time of admission to the ICU was 3.8 (range 3 to 5), mean Hughes score in time of release from the ICU was 3.2 (range 2 to 6), six (19%) patients died. 19 patients (61%) had major morbidity, pneumonia were the most common causes of morbidity (16 patients, 52%), one patient (3%) suffered from renal failure. PI had 16 patients (52%). Seven patients (23%) had both, plasma exchange (PE) and i.v. immunoglobulin (IVIG), PE was administered in 22 patients (71%), IVIG was given in 2 patients (6%).

**Conclusions/Relevance:** Pulmonary morbidity predominates in patients with GBS on ICU.

*Poster byl prezentován na AAN 2010 v Torontu.*

## Senzitivní neuropatie a neuronopatie u interních onemocnění

Ehler E

Neurologická klinika FZS UP a Pardubická krajská nemocnice, a.s.

Senzitivní neuropatie postihuje vlákna senzitivních neuronů. Léze může být axonální, demyelinizační či smíšená. Senzitivní neuropatie se vyznačuje postižením senzitivních neuronů ve spinálních gangliu. Zatímco senzitivní neuropatie může mít různou distribuci postižení vláken – symetrická distální polyneuropatie s postižením nejdelších vláken (length-dependent), fokální či multifokální neuropatie, pak senzitivní neuronopatie nikdy nebývá symetrická s lézí neuronů s dlouhými či krátkými vlákny. V klinickém nálezu bývají u senzitivní neuronopatie nejčastější poruchy citlivosti na distálních částech končetin, které nemají distribuci v závislosti na délce vláken, dále parestezie, ataxie, bolest. Typické jsou asymetrie nálezu či ostrůvkovité poruchy citlivosti. V diagnostice se využívá senzitivní neurografie – pro neuronopatii je charakteristické snížení či nevybavnost SNAP alespoň pro tři nervy na HK (zejména n. radialis). Naopak u senzitivní neuropatie bývá nález symetrický (jak snížení až nevybavnost SNAP či snížení SCV). Na MR se u neuronopatií nalézají atrofie spinálních ganglií a u části nemocných i zadních provazců. Při likvorologickém vyšetření bývá u neuronopatií častější hyperproteinorachie. V diferenciální diagnostice je možno využít kožní biopsii i biopsii periferního nervu. Senzitivní neuronopatie se nejčastěji vyskytují v rámci paraneoplastických syndromů (zejména anti-Hu protilátky), toxického poškození (platina), dále dysimunitní etiologie (infiltrace ganglií T lymfocyty), v rámci Sjögrenova syndromu, chorob vaziva, u některých infekcí (HIV) a také jsou idiopatické senzitivní neuronopatie. Senzitivní neuropatie mívají etiologii dysimunitní (senzitivní varianta chronické či akutní zánětlivé polyneuropatie, dále distální senzitivní neuropatie s anti-MAG protilátkami), metabolickou (diabetes, deficit vitamínu B12, amyloidózu, hypotyreózu), toxickou (alkohol, různé léky) a zčásti zůstane jejich původ neobjasněný. Jednotlivé skupiny senzitivních neuronopatií a neuropatií jsou doplněny krátkými kazuistikami.

## Myasténia gravis, mnohopočetný myelóm a transplantácia autológných periférnych buniek

Hančínová V<sup>1</sup>, Hudeček J<sup>2</sup>, Špalek P<sup>1</sup>, Kubala J<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNsP Bratislava-Ružinov

<sup>2</sup>Hematologická klinika JLF UK a Martinská FN

<sup>3</sup>Ústav klinickej biochémie, imunológie a alergológie ÚVN SNP a FN Ružomberok

**Úvod:** Myasténia gravis (MG) asociovaná s tymómom (MGAT) sa vyskytuje u 10–15 % z celkového počtu myastenikov. MGAT patrí k séropozitívnym formám MG, ktoré majú prítomné patogénne autoprotilátky proti acetylcholínovým receptorom. Tymómy majú pri vzniku MG priamy patogénny význam, preto sa MGAT označuje aj ako paraneoplastická MG. V tomto zmysle majú tymómy jedinečné postavenie, lebo MG ako paraneoplastický prejav nevzniká u žiadneho iného nádorového ochorenia. Ostatné nádorové ochorenia sa s MG vyskytujú v náhodnej koincidencii, včítane výskytu lymfómov, leukémií a dyskrázií plazmatických buniek, včítane mnohopočetného myelómu. Referujeme kazuistiku pacientky so vzácnou kombináciou séronegatívnej formy MG s pozitívou anti-MuSK protilátok a mnohopočetného myelómu.

**Kazuistika:** V roku 2004 vznikla u 40-ročnej pacientky diplopia, deglutinačné ťažkosti, generalizovaná slabosť. EMG vyšetrenie potvrdilo postsynaptickú poruchu neuromuskulárnej transmisie. Titer autoprotilátok proti AChR bol negatívny (0,02 nmol/l), pozitívny bol titer anti-MuSK autoprotilátok (0,38 nmol/l). CT mediastína bolo v norme, bez známkov tymómu. Pacientke sme ordinovali liečbu pyridostigmínom a kombinovanú imunosupresívnu liečbu prednizonom a azatioprinom. Stav pacientky sa postupne upravil, vymizla diplopia, svalová slabosť aj deglutinačné ťažkosti. Po troch rokoch (2007) došlo k exacerbácii MG, rozvinula sa svalová slabosť a abnormná unaviteľnosť v končatinovom a trupovom svalstve, bez bulbárnych a bez okohybných príznakov. Laboratórne vyšetrenia preukázali anémiu, leukopéniu, a diagnostikovaný bol mnohopočetný myelóm s produkciou ľahkých kappa reťazcov, klinické štádium G2/3. Pacientka podstúpila dva cykly chemoterapie s následnou transplantáciou autológných kmeňových buniek. Touto liečbou sa dosiahla klinická remisia mnohopočetného myelómu. Chemoterapia svojím imunosupresívnym účinkom navodila klinickú remisiu aj pri MG. Pacientka je tretí rok bez akejkoľvek liečby.

**Záver:** Kombinácia séronegatívnej myasténie gravis s pozitívnymi protilátkami proti MuSK a mnohopočetného myelómu predstavuje raritnú náhodnú koincidenciu dvoch ochorení, ktoré vzájomne patogeneticky nesúvisia. Cykly chemoterapie a transplantácia autológných kmeňových buniek však u oboch ochorení navodili dlhotrvajúcu klinickú remisiu.

## Sarkopenie – syndrom nebo komplexní onemocnění?

Hromada J

*Hospic sv. Lukáše, Ostrava*

Stáří a některá chronická zdravotní postižení jsou provázána progresivním úbytkem kosterních svalů, zhoršováním svalových funkcí, zvláště síly, zhoršením soběstačnosti. Ztráta svalové hmoty – sarkopenie (z řeckých termínů – sarx = maso, penia = ztráta, chudoba) je složitý proces, který spojuje pokles svalové hmotnosti, svalové síly a rychlosti kontrakce, je však více než svalovým deficitem, je výsledkem molekulárních, buněčných a funkčních změn. Sarkopenie je asi nejvýznamnější příčinou „křehkosti“ („frailty“) seniorů, staří však není jediným rizikovým faktorem. Zvláště o rychlosti vývoje zhoubné kachexie rozhoduje nejen ztráta tuku, ale především svalové hmoty, která vede k rychlé ztrátě hybnosti a konci, aniž by bylo možno stav označit za paraneoplastický. Se zvyšujícím věkem se naopak objem tělesného tuku zvyšuje, zatímco svalové hmoty ubývá (tělesná hmotnost tak zůstává nezměněna). Sarkopenie je chápána především jako klasický geriatrický syndrom. Jeví se však, že sarkopenii nelze považovat jen za pouhý důsledek stárnutí, nýbrž jde o komplexní onemocnění. Diagnóza sarkopenie zůstává doposud nevyřešeným problémem. Podobně doporučovaná prevence a léčba ztráty svalové hmoty a síly cvičením není spolehlivá. I osoby, které udržují svou kondici pravidelným cvičením, nejsou imunní vůči sarkopenii.

## Rekonstrukce úchopu ruky u pacienta s amyopatickou dermatomyositidou – kazuistika

Justan I

*Klinika plastické a estetické chirurgie LF MU a FN u sv. Anny v Brně*

Autor prezentuje kazuistiku pacienta sledovaného od roku 2004 pro nejasnou plicní infiltraci, u kterého se posléze diagnostikovala ADM (amyopatická dermatomyositida), ITP antisyntetázový syndrom a pozitivní anti-Jo-1 v rámci polymyositidy. Pacient se na naší ambulanci dostavil s obrazem spastických horních končetin s přidruženou Dupuytrenovou kontrakturou. Jakýkoliv pasivní i aktivní pohyb byl doprovázen v krajních polohách bolestí (pacient v péči Centra pro léčbu bolesti). Na levé horní končetině byl pohyb v zápěstí lehce oslaben v extenzi, v napřímených MP kloubech bez možnosti aktivní flexe prstů, v IP prstech silné kon-

traktury, thumb-in-palm deformita. Dupuytrenova nemoc kontrahovala malík. Na pravé horní končetině byl obraz méně vyjádřen. Rekonstrukci jsme proto provedli nejprve na horší levé končetině. Vzhledem k progredujícímu typu onemocnění jsme se rozhodli pro konzervativnější přístup a zachování funkčního BR pro eventuální pozdější augmentaci extenze zápěstí. Provedli jsme prodloužení FPL, FDS II.–IV. prstu na zápěstí, split tenodézu palce, modifikovanou Houserovu operaci pro korekci postavení v MP a rovněž limitovanou aponeurektomií Dupuytrenova pruhu malíku. Postavení ruky po operaci je fyziologičtější s možností lepšího otevření a flexe prstů. Palec má téměř plnou extenzi, možnost lateral i tip pinch. Pacient hodnotí operaci jako přínosnou.

## Nutrice a nervový systém

Kadaňka Z

*Neurologická klinika LF MU a FN Brno*

Nutriční nedostatečnost je zřídka příčinou polyneuropatie či jiných poruch NS ve vyspělých zemích. Pokud se vyskytuje, tak obvykle u alkoholiků a u špatně živěných osob (psychopatie, vyšší věk, nemoci GIT, extrémní diety). Paradoxem v těchto zemích je skutečnost, že k poruchám z nedostatku z výživy dochází u lidí, kteří původně trpí nadvýživou. Tu si léčí různými postupy, které mají výživu snížit. Mezi ně patří řada bariatrických chirurgických zákroků, jejichž cílem je snížit množství kalorií přijatých do těla. S tím současně dojde někdy k nepředvídatelné nerovnováze či nedostatku příjmu živin nutných k normální funkci nervového systému. Počet bariatrických zákroků ve světě rychle vzrůstá, i když pomaleji než narůstá obezita. Častou jejich komplikací bývají polyneuropatie, plexopatie, radikulopatie i myelopatie, encefalopatie a optická neuropatie, které vznikají jak časně, tak i několik let či desítek let po zákroku. Etiologie těchto poruch zůstává nejasná, nejvíce je obviňován nedostatek vitaminů (thiamin, E, B12), poruchy glykemie a nedostatek mědi, řada faktorů však zůstává skrytých a suplementace předpokládaných chybějících složek průběh někdy neovlivní. Mohla by se rovněž podílet změněná imunita a záněť. Jako rizikové faktory vzniku nervových komplikací se uvádějí celková ztráta tělesné hmotnosti, potíže z GIT, pokles albuminu a transferinu, a rehospitalizace pro komplikace zákroku. Jako preventivní i léčebné opatření se doporučují u nemocných po bariatrickém zákroku především pravidelné návštěvy nutričního centra.

## Neurofyziologické vyšetření pánevního dna – zkušenosti z pobytu na specializovaném pracovišti v Ljubljani

Kadaňka Z jr

*Neurologická klinika LF MU a FN Brno*

Neurofyziologické vyšetření pánevního dna (tj. zejména jehlová EMG zevního análního sfinkteru) je metoda, která se v neurologii používá bezmála 50 let. V posledních 1–2 desetiletích dochází k výraznému pokroku, především využitím nových diagnostických metod. Nemalou měrou se na tomto vývoji podílela neurofyziologická klinika ve slovinské Ljubljani. Autor uvádí praktický postup elektrofyziologického vyšetření u pacientů s předpokládanou neurogenní lézí v této oblasti. Vyšetření začíná krátkou anamnézou zaměřenou na vertebrogenní, sexuální, močové a anorektální potíže a zkráceným objektivním vyšetřením cíleným na dolní končetiny a oblast perianogenitální (to zahrnuje vybavení análního a bulbokavernózního reflexu, vyšetření senzitivity a následně tonu zevního análního svěrače). Pátrá se však i po extrapyramidových a cerebelárních příznacích. Elektrofyziologické vyšetření spočívá zejména v jehlové EMG zevního análního sfinkteru. Motorické jednotky jsou vyhodnoceny standardní MUP analýzou. Následně se zjišťuje EMG aktivita svalu při mechanické stimulaci glans penis a při doteku v perianální oblasti, pokud při tomto dráždění nedochází k EMG odpovědi (tj. firing a nábor motorických jednotek), bývá elektrofyziologicky vyšetřován bulbokavernózní reflex. Pokud je klinicky přítomna senzitivní léze v dolních sakrálních segmentech a je výbavný bulbokavernózní reflex, je obvykle indikováno pudendální SEP. Při podezření na perineální neuralgii, či z urologické indikace, se provádí kondukční studie n. perineus speciální St. Markovou elektrodou. Velmi zřídka (především v diagnostice erektilní dysfunkce) je užitečná neurografie n. dorsalis penis. Nejvhodnější indikací k elektrofyziologickému vyšetření pánevního dna jsou sakrální dysfunkce (zejm. nevysvětlitelné potíže s vyprazdňováním močového měchýře), abnormní nálezy v perineální oblasti (zejm. ztráta senzitivity) a ischialgie, lumbální fraktury, syndrom kaudy, Parkinsonova choroba a MSA.

## Neurologické komplikace biologické léčby revmatických onemocnění

Kalous K<sup>1</sup>, Kalous T<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologie-elektrofyziologické laboratoře s.r.o, Praha

<sup>2</sup>Revmatologický ústav, Praha

Revmatoidní artritida (RA) je chronické systémové zánětlivé onemocnění, které způsobuje významné funkční postižení. Přístup k terapii RA se v posledních letech mění a prioritou je snaha o co neúčinnější potlačení synovitidy a oddálení všech jejích důsledků. Kauzální terapie neexistuje. V terapii se v současné době používá nejvíce léků ze skupiny DMARD (disease modifying antirheumatic drugs). Nejčastěji metotrexát, sulfasalazin v kombinaci s antimalariky, cyklosporinem. Pod biologickou léčbou se rozumí podávání léků vyráběných genetickým inženýrstvím, které se blízce podobají přirozeným molekulám vznikajících při imunitních reakcích v organismu. Tyto látky pak mají schopnost zastavit v určitém místě sled kroků, které vedou ke spuštění imunitní reakce a udržování chronického zánětu. TNF $\alpha$  (tumor nekrotizující faktor) vzniká v makrofázích jako reakce na bakteriální či jinou infekci, na nádorové bujení a je součástí imunitního řetězce. TNF $\beta$  je lymfotoxin produkovaný lymfocyty. Léčba blokátory TNF $\alpha$  vykazuje úspěšné ovlivnění průběhu RA i juvenilní JIA. Vede ke snížení aktivity nemoci a ke zpomalení, případně i zástavě rtg progresu. Léčba je účinná buď v kombinaci s metotrexátem nebo jako monoterapie. TNF $\alpha$  má v organismu významnou fyziologickou úlohu a jeho chronická blokáda může mít i své negativní důsledky. Podávání biologických léků je spojeno s rizikem vzniku autoptiláttek, rozvojem infekčních onemocnění, vaskulitidy, reaktivací tuberkulózy. Možnou komplikací jsou také neurologická demyelinizační onemocnění, roztroušená skleróza, neuritida optiku, retrobulbární neuritida, periferní neuropatie. Přesný patofyziologický podklad není dosud znám, v literatuře je řada protichůdných sdělení. Uvádíme kazuistiku 58letého pacienta léčeného od roku 2001 pro RA. Na jaře 2009 pro těžký průběh onemocnění nasazena biologická terapie Enbrelm (8 inj. březen až květen). Léčba bez většího efektu, proto vysazena. Od léta rozvoj slabosti a nejistoty hlavně v DK. Chůze s pomocí dvou francouzských holí. Zjištěna těžká symetrická smíšená senzomotorická neuropatie s maximem na DK. Z provedených vyšetření: v likvoru normální nález, biopsie z n. suralis chronická smíšená neuropatie jak axonální, tak demyelinizační, bez známek floridní zánětlivé neuropatie nebo vaskulitidy. Na NMR mozku nález periventrikulárních změn v bílé hmotě v.s. demyelinizační postižení. V literatuře uváděny různé formy neuropatie v souvislosti s biologickou terapií AIDP, CIDP, mononeuritis multiplex či multifokální motorická neuropatie. Na druhé straně referováno i zlepšení CIDP po podání etanerceptu (Enbrel).

## Diagnostika CIDP

Kurča E<sup>1</sup>, Špalek P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika JLF UK a Martinská FN

<sup>2</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNsP Bratislava-Ružinov

CIDP (chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) je imunitne podmienené ochorenie periférneho nervového systému. Typický klinický obraz zahŕňa stranovo symetrické poškodenie motorických a senzitivných funkcií v distálnych aj proximálnych častiach končatín. CIDP sa vyznačuje z časového hľadiska chronicko-progresívnym vývojom, intermitentnou prítomnosťou príznakov alebo progresívnym zhoršovaním v tzv. skokoch. Charakteristická je aj neprítomnosť poruchy sfinkterov. Zriedkavé nie sú ani atypické formy CIDP (asymetrické, fokálne, izolovaná porucha motorických, senzitivných alebo autonómnych funkcií, ložiská centrálnnej demyelinizácie, postihnutie kraniálnych nervov). Okrem klinického obrazu je v diagnostike rozhodujúca EMG, a to konkrétne vodivostné štúdie, ktorých úlohou je detekcia najmenej jedného ložiska presvedčivého demyelinizačného periférneho poškodenia. Diagnózu CIDP ďalej potvrdzuje prítomnosť tzv. podporných faktorov (hyperproteínorhachia, demyelinizačné a remyelinizačné lézie v biopsii nervu, hypertrofia a/alebo postkontrastné sýtenie sa periférnych nervových štruktúr v MR obraze, pozitívna odpoveď na imunomodulačnú/imunosupresívnu liečbu). Podobne ako u iných ochorení sú tri základné diagnostické kategórie (definitívna, pravdepodobná a možná). Rôznorodosť manifestácií CIDP znamená, že ide skôr o syndróm ako o homogénnu nozologickú jednotku. Potenciálna liečiteľnosť CIDP spolu s jej relatívnou heterogenitou sú presvedčivým dôvodom potreby vhodných diagnostických kritérií a diagnostického algoritmu. Senzitivita a špecifita diagnostických kritérií CIDP sú predmetom diskusie.

## Nekrotické myopatie – diferenciální diagnostika a léčebné možnosti

Latta J<sup>1</sup>, Zámečník J<sup>2</sup>, Ehler E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika FZS UP a Pardubická krajská nemocnice, a.s.

<sup>2</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny, UK 2. LF a FN v Motole, Praha

Nekrotické myopatie se vyznačují různě výraznými nekrotickými změnami svalových vláken. V patogenezi se udávají poškození svalů toxinu (např. statiny, alkohol), paraneoplastické mechanismy (nádory trávicího traktu, prostaty, plic), systémová onemocnění (sklerodermie), zánětlivé onemocnění svalů bez výskytu buněčných infiltrátů ve svalech (až 20 % polymyozitid) a rovněž jsou idiopatické nekrotizující myopatie. Diagnostika je založena na klinickém syndromu, laboratorním průkazu poškození svalu, charakteristickém elektromyografickém nálezu a zejména na svalové biopsii. Rozvoj slabosti svalů trupu, šíje i proximálních seg-



mentů končetin bývá nejčastěji plíživý a pouze zřídka akutní. Charakteristická je slabost šjíjových svalů s přepadáním hlavy do anteflexe, průvodnou dysfagií a nezřídka i dýchacími potížemi. V laboratoři je především vysoké zvýšení CK (20–200krát). Při jehlové EMG se nalézá v postižených svaích spontánní aktivita (fibrilace, pozitivní vlny, často repetitivní polyfázické výboje) a užíší a nižší MUP. Je snížená amplituda CMAP (např. pro n. femoralis, axillaris, musculocutaneus). Biopsie postižených svalů (např. m. deltooides, biceps či vastus) vykazuje často masivní nekrotické změny svalových vláken bez zánětlivých buněčných infiltrátů a beze změn na cévách. V léčbě nemocných s nekrotickou myopatií s podezřením na zánětlivý či idiopatický původ se doporučuje imunosuprese (kortikoidy v kombinaci s azatioprinem). Pokud tato léčba první volby nemá dostatečný efekt, pak jsou indikovány imunoglobuliny intravenózně (2 g/kg váhy v průběhu 5 dnů). U nekrotické myopatie paraneoplastického původu je primárním postupem léčba tumoru a k tomu kortikoidy. Předkládáme své kazuistiky dvou nemocných s bioptickým nálezem nekrotické myopatie. U 71letého muže se v průběhu dvou měsíců rozvinula svalová slabost trupového a šjíjového svalstva, pánevního i pažního pletence provázené myalgie. Potíže nasadaly na akutní koronární syndrom. Prokázali jsme karcinom prostaty s vícečetnými osteoplastickými metastázami ve skeletu. Při léčbě vysokými dávkami kortikoidů došlo téměř k vymizení anteflekčního držení hlavy, zlepšila se chůze a odezněla dysfagie i dysartrie. Pak absolvoval chirurgickou i medikamentózní terapii karcinomu prostaty. 54letá žena byla přijata na oddělení s půl roku progredující slabostí a atrofii svalů pletenců, trupu, šjíje. Pacientka nebyla schopna chůze, hlavu měla v trvalé anteflexi a k tomu dysfagické i dysartrické potíže. Po kortikoterapii došlo k pozvolnému mírnému zlepšování svalových slabostí.

## Myotonie s nálezem vakuolární myopatie u koně

Ludvíková E<sup>1</sup>, Lukáš Z<sup>2</sup>, Vondráček P<sup>3</sup>, Jahn P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika chorob koní, FVL VFU Brno

<sup>2</sup>Ústav patologie, LF MU a FN Brno

<sup>3</sup>Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

Pětiměsíční hříbě (klisnička) plemene český teplokrevník bylo předvedeno k vyšetření z důvodu pohybových obtíží. Jednalo se o první hříbě matky. Klisnička byla po porodu slabá a potřebovala po dobu několika dní pomoc při vstávání. Slabost postupně zmizela, ale během dalších měsíců se objevil ztuhlý pohyb zejména pánevních končetin. Základní klinické vyšetření neodhalilo odchylku od normy. Chování hříběte bylo normální, krmivo přijímalo s chutí. Výživný stav byl zhoršený, byla patrná atrofie svalů plece a krku. Svalstvo zádi bylo oboustranně symetricky hypertrofované. V pohybu hříbě vykazovalo výraznou svalovou ztuhlost pánevních končetin. Při zahájení pohybu našlapovalo pouze na hrot kopytek pánevních končetin, po chvíli trvání pohybu bylo schopné zatížit celou chodidlovou plochu a pohyb působil celkově uvolněněji. Ve cvalu a při chůzi do kopce byl patrný „bunny-hopping“. Hematologické vyšetření nevykazovalo žádnou odchylku od referenčních hodnot. Aktivita svalových enzymů byla zvýšená (CK 8,19  $\mu\text{kat/l}$ , AST 7,45  $\mu\text{kat/l}$ ). Byla provedena jehlová biopsie m. *gluteus medius*. V histochemickém vyšetření byla patrná výrazná variabilita velikostí svalových vláken, zmnóžená vnitřní jádra a seskupování vláken obou základních typů. Dominantním nálezem biopsie byla přítomnost cytoplasmických vakuol. Ty byly viditelné v přehledném barvení jako nepravidelné amorfní oblasti. PAS reakce prokázala rozptýlená granula glykogenu lemující vakuoly, ojediněle byly přítomny i jejich skupiny uvnitř vakuol. Digesce odstranila veškerý PAS pozitivní materiál. Reakce na mitochondriální dehydrogenázy byla v oblasti vakuol velmi slabá. Desmin a myotilin vykazovaly slabou kolísavou intenzitu reakce, avšak nikoliv deficit nebo hromadění. Myo-ATPáza byla ve vakuolách zeslabená, ale zachovalá. Elektronová mikroskopie odhalila v ložiscích dezorganizaci myofibril v ložiscích: nacházely se většinou ve svazečcích, dále byl přítomen granulární či granulofilamentózní materiál, vezikuly a membrány připomínající endoplazmatické retikulum nebo Golgiho systém. Mitochondrie byly přítomny většinou ojediněle. Na periférii vakuol se nacházela apoptotická jádra. Klisna byla znovu vyšetřena ve stáří tří let. Svalovina zádi byla hypertrofovaná, tuhé konzistence. Klinické vyšetření klisny včetně oftalmologického a gynekologického vyšetření neodhalilo žádný další patologický nález. Chování klisny bylo normální. Pohyb klisny byl srovnatelný se stavem při prvním vyšetření. Předvádění pánevních končetin bylo ztuhlé s prodlouženou fází kmitu. Ve cvalu přetrvává „bunny-hopping“. Biochemické vyšetření prokázalo zvýšenou aktivitu svalových enzymů (CK 9,45  $\mu\text{kat.l}^{-1}$ , AST 8,59  $\mu\text{kat.l}^{-1}$ ). Jehlová elektromyografie gluteálních svalů odhalila lehký myogenní vzorec a zejména frekventní myotonické výboje. Následující hříbě matky (také klisnička) uhynulo deset dní po porodu. Chovatel uváděl jako dominantní příznak svalovou slabost. Hříbě nebylo odborně vyšetřeno. Matka v minulosti úspěšně startovala v těžkých skokových soutěžích. Vyšetření jehlovou elektromyografií bylo v normě, myotonické výboje nebyly zaznamenány. Klinické i korelující EMG projevy svědčí pro myotonickou poruchu zřejmě charakteru myotonické dystrofie nebo kongenitální myotonie. Probíhají analýzy DNA s cílem diagnostikovat tohoto pacienta na molekulárně genetické úrovni a případně srovnat jeho genotyp s genotypem humánním.

Práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MŠMT (MSM 6215712403).

## Neurologické a neuromuskulárne poruchy u pacientov s deficitom vitamínu B12

Martinka I, Špalek P, Jurčaga F, Sosková M

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNŠP Bratislava-Ružinov

**Úvod:** Pod pojmom vitamín B12 sa skrýva niekoľko chemických zlúčenín zo skupiny kobalamínov – organických látok s obsahom kobaltu vo svojej molekule (hydroxykobalamín, kyanokobalamín, metylkobalamín, adenozykobalamín). Prírodné kobalamíny sú obsiahnuté predovšetkým v potrave živočíšneho pôvodu – mäso, vnútornosti (hlavne pečeň), ryby, mušle, mlieko a mliečne produkty, vajcia. Vitamín B12 v organizme plní predovšetkým dve hlavné funkcie: 1. Metylkobalamín funguje ako koenzým 5-metyltetrahydrofolát-homocysteín metyltransferázy. Tento enzým katalyzuje premenu homocysteínu na metionín, čo je kľúčová reakcia v regenerácii tetrahydrofolátu, dôležitej molekuly v syntéze pyrimidínových báz, a tým aj DNA. 2. Adenozykobalamín je koenzýmom metylmalonyl-CoA mutázy. Tento enzým katalyzuje premenu metylmalonyl CoA na sukcinyl CoA, čo je kľúčová reakcia v syntéze mastných kyselín. Je to teda aj zásadný krok v obnove a syntéze myelínovej pošvy nervov periférneho aj centrálného nervového systému. Deficit vitamínu B12 (malabsorbcia, alimentárny deficit, medikamentózne indukovaný deficit, hereditárne poruchy atď.) vedie preto k poruche myelinizácie v centrálnom i periférnom nervovom systéme, čo sa môže prejaviť širokým spektrom klinických príznakov vyplývajúcich z postihnutia oboch systémov. Najtypickejšími neurologickými prejavmi deficitu vitamínu B12 sú funikulárna myelóza, zmiešaná axonálno-demyelinizačná polyneuropatia, atrofia optiku a neuropsychiatrické symptómy (niekedy až s obrazom demencie).

**Súbor pacientov:** V rokoch 2007 až 2010 bolo na Neurologickej klinike SZU a FNŠP Bratislava hospitalizovaných 7 pacientov (5 mužov, 2 ženy), ktorí mali neurologické symptómy v kauzálnej súvislosti s deficitom vitamínu B12. Vek pacientov sa pohyboval od 43 do 73 rokov. U pacientov sa vyskytovali tieto klinické príznaky: poruchy rovnováhy a koordinácie pohybov zvyrazňujúce sa v šere a za tmy (5), slabosť svalstva dolných končatín (4), poruchy jemnej motoriky rúk (4), parestézie trupu a končatín (6), poruchy reči a artikulácie (2), poruchy sexuálnej funkcie (1), poruchy pamäti (1). Objektívnym neurologickým vyšetrením sa zistila ataxia postoja a chôdze (4), pozitívny Rombergov príznak (4), hyporeflexia až areflexia RŠO (6), porucha vibračnej citlivosti (5), slabosť svalových skupín dolných končatín (4), dyzartria (2). U dvoch pacientov sa MR vyšetrením zistila myelopatia cervikálnej miechy, u ostatných sa nezistili signálové zmeny v mieche. EMG vyšetrením sa u 3 pacientov zistila predominantne axonálna senzo-motorická polyneuropatia, u 2 pacientov sa zistili ľahšie abnormality v EMG. U 4 pacientov sa pri vyšetrení somatosenzorických evokovaných potenciálov (SSEP) nezaznamenala žiadna odpoveď z dolných končatín. U všetkých pacientov boli prítomné nízke hladiny vitamínu B12 (od 48 do 152 ukat/l). U 5 pacientov sa zistila makrocytová anémia, u 2 z nich sa stanovila aj pozitívna autoprotilátok proti parietálnym bunkám žalúdočnej sliznice (APCA). U 3 pacientov sa GFS vyšetrením zistili prejavy chronickej antrumgastritídy. U všetkých 7 pacientov bola ordinovaná substitučná terapia vitamínom B12, pri ktorej došlo k zreteľnému zlepšeniu neurologickej symptomatológie.

**Záver:** Neurologické ochorenia spôsobené deficitom vitamínu B12 sa v populácii vyskytujú relatívne často. V posledných rokoch sa ich frekvencia zvýšila v súvislosti s novými trendmi vo výžive obyvateľstva (veganstvo, vitariánstvo, makrobiotická strava). U pacientov, ktorí sa sťažujú na parestézie končatín, slabosť končatinového svalstva a najmä na poruchy rovnováhy a koordinácie pohybov zvyrazňujúce sa v šere a za tmy, je potrebné vždy myslieť na neurologické poruchy spôsobené nedostatkom vitamínu B12 v organizme. Rizikové skupiny, okrem ľudí so zvláštnymi stravovacími návykmi, tvoria pacienti s makrocytovou anémiou a s chronickou gastritídou. U pacientov s podozrením na neurologické ochorenie spôsobené nedostatkom vitamínu B12 je dôležité nielen vyšetrenie hladiny vitamínu B12 v sére, ale aj vyšetrenie krvného obrazu, gastrofibroskopické vyšetrenie, MR vyšetrenie miechy a elektrofyziologické vyšetrenia (EMG, SSEP, MEP).

## Neuromuskulárni poruchy u tyreopatie

Mazanec R

Neurologická klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

Neuromuskulárni poruchy u hypothyreózy udáva približne 79 % a u hypertyreózy 67 % nemocných. U hypothyreózy udáva klinicky významnou svalovú slabosť 38 % nemocných. Myopatické príznaky postihujú obvykle symetricky proximálne svalové skupiny a jsou lehkého stupně u 4/5 nemocných. Dále bývají křeče (40 %) a myoedém (30 %). Reflexy jsou nízké nebo chybí. CK je zvýšená, nekoreluje se svalovou slabostí a EMG svědčí pro myogenní lézi. Progrese myopatie je pomalá (měsíce) a regrese bývá pomalá a pouze částečná i při dobré hormonální substituci. Asi 42 % nemocných s hypothyreózou trpí axonální senzitivní a motorickou neuropatií a 29 % syndromem karpálního tunelu. U hypertyreózy nacházíme při objektivním vyšetření slabost proximálních svalů až u 75 % nemocných, bývají myalgie a rozvíjí se atrofie. Slabost koreluje s hladinou FT4 a nekoreluje s hladinou CK (bývá normální nebo dokonce snižená). Nejčastější formy postižení kosterních svalů u hypertyreózy jsou: 1. tyreotoxická myopatie, 2. tyreotoxická periodická paralýza, 3. endokrinní orbitopatie (oftalmopatie) a 4. asociace s myasthenia gravis. Často bývá tremor (76 %) a hyperreflexie (38 %). Asi 20 % nemocných

s hypertyreózou trpí senzitivní a motorickou neuropatií s převážně senzitivními příznaky. Hypertyreóza není asociovaná se syndromem karpálního tunelu. Neuromuskulární symptomy se vyvíjí rychle, ale po navození eutyroidního stavu se stejně rychle upravují.

Podpořeno MZOFNM2005/6506.

## Vliv kyseliny askorbové na fenotyp hereditární neuropatie CMT1A – multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá a placebem kontrolovaná studie

Mazanec R<sup>1</sup>, Vondráček P<sup>2</sup>, Havlová M<sup>3</sup>, Kobesová A<sup>1</sup>, Haberlová J<sup>1</sup>, Böhm J<sup>3</sup>, Novaková L<sup>3</sup>, Vyhnálková E<sup>1</sup>, Seeman P<sup>1</sup>, Bojar M<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

**Úvod:** Choroba Charcot Marie Tooth typ 1A (CMT1A) je nejčastější dědičná neuropatie. Je charakterizována deformitou nohy, svalovými atrofiemi a poruchou čítí. Kauzální terapie dosud není dostupná. Experimentální zvířecí modely na transgenních myších prokázaly, že kyselina askorbová je schopna ovlivnit demyelinizační lézi periferních nervů a zlepšit svalovou funkci. Studie se zabývá hodnocením účinnosti a bezpečnosti podávání kyseliny askorbové u dospělých CMT1A pacientů.

**Metodika:** 24měsíční sledování CMT1A pacientů v randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované studii proběhlo v období od listopadu 2007 do prosince 2009. Bylo randomizováno 60 pacientů s potvrzenou duplikací PMP22 genu. Ve skupině účinné látky pacienti užívali 1 500 mg kyseliny askorbové a ve druhé, věkem odpovídající skupině užívali placebo. Všichni výzkumníci byli zaslepeni a rozděleni na léčící a hodnotící výzkumníky. Primárním výstupem bylo hodnocení změn kompozitní CMT neuropatické škály (CMTNS) během 24 měsíců, dále hodnocení dynamometrické, test 9 jamek, chůze na 10 metrů a elektrofyziologické hodnocení.

**Výsledky:** Studii dokončilo 51 pacientů (27 léčených kyselinou askorbovou a 24 léčených placebem). Průměrná změna (medián) CMTNS byla ve skupině účinné látky 0,5 bodu a ve skupině placebo 0,8 bodu. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v dalších kvantitativních testech ani ve frekvenci vedlejších účinků kyseliny askorbové mezi skupinou účinné látky a skupinou placebo.

**Závěr:** Kyselina askorbová v dávce 1 500 mg denně je bezpečnou a dobře tolerovanou látkou u CMT1A pacientů během 24 měsíců. Nicméně zjištěná data nepotvrdila signifikantní rozdíly u CMTNS mezi oběma skupinami.

Podpořeno grantem IGA MZ CR NR/9517-3.

## Zánětlivé polyneuropatie

Mičánková Adamová B

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Zánětlivé (inflamatorní) polyneuropatie představují multifokální či difuzní postižení periferního nervového systému autoimunitního původu. Nejčastěji se nachází demyelinizační typ postižení, který lze elektromyograficky dobře prokázat. Pro autoimunitní původ svědčí přítomnost specifických antineuronálních protilátek a efekt imunomodulační léčby. Zánětlivé polyneuropatie lze dle průběhu rozdělit na akutní a chronické. Představitelem akutního postižení je Guillain-Barrého syndrom (GBS). Mezi nejvýznamnější chronické zánětlivé polyneuropatie patří chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP) a multifokální motorická neuropatie (MMN). GBS je nejčastější polyneuropatií s akutním rozvojem, významným motorickým postižením s progresí do jednoho měsíce. Nejčastější forma GBS je demyelinizační (AIDP, akutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuritida), méně častá je axonální forma (akutní motorická a akutní motoricko-senzitivní axonální neuropatie, AMAN, AMSAN). Úpravu neurologického postižení urychlují a prognózu u GBS zlepšují dva postupy, a to plazmaferéza a intravenózní imunoglobuliny. CIDP se vyznačuje progresí příznaků po dobu delší než dva měsíce, motorické příznaky většinou dominují nad senzitivními, obvyklým lékem první volby jsou kortikosteroidy. MMN se vyznačuje obvykle progresivní distální asymetrickou slabostí, častými fascikulacemi a chyběním senzitivních příznaků, lékem volby jsou intravenózní imunoglobuliny.

## Polyneuropatie při sarkoidóze – kazuistika

Miler M, Böhm J

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

**Úvod:** Sarkoidóza je systémové onemocnění nejasné etiologie s četností cca 3–50 nemocných/100 000 obyvatel. V patofyziologii choroby se uvažuje o reakci imunitního systému na neznámý antigen s tvorbou epiteloidních granulomů. Nemoc posti-

huje plíce, lymfatické uzliny, kůže i jiné orgány. Diagnosticky je důležité RTG vyšetření plic a histologický průkaz granulomů ve tkáních. Laboratorně mohou být zvýšené známky zánětu, mírná anémie i další změny. V léčbě užíváme imunosupresiva, především kortikoidy. Asi v 5–15 % případů sarkoidózy je postižen i nervový systém, tzv. neurosarkoidóza. Nejčastějším příznakem je paréza n. facialis cca u 50 % případů, dále postižení CNS, a to jak mening, tak mozkové tkáně. Neuropatie spinálních nervů je diagnostikována u 17–26 % pacientů s neurosarkoidózou. Byly popsány mononeuropatie, polyneuropatie i mononeuropatia multiplex.

**Kazuistika:** Prezentujeme případ 46letého pacienta s biopticky verifikovanou sarkoidózou a s postižením periferního nervového systému. Od jara 2009 si stěžoval na únavnost, nechutenství, váhový úbytek a noční poty. V červenci 2009 byl diagnostikován generalizovaný uzlinový syndrom a biopticky potvrzena sarkoidóza. V říjnu 2009 se přidružila dysartrie a dysfagie, slabost DK, chůze o dvou francouzských holích. Od srpna do října 2009 byl léčen azatioprinem 100 mg/den, od listopadu prednizolonem 1 mg/kg. Při přijetí na naši kliniku v listopadu 2009 dominovala dysartrie s dysfagií, chabá kvadruparéza s hyporeflexií a difuzními hypotrofiemi svalů, bez fascikulací či kožních změn. Na EMG byla verifikována polyradikuloneuropatie demyelinizačního typu. Jiná příčina polyneuropatie nebyla prokázána. Na imunosupresivní léčbě došlo ke stabilizaci klinického stavu. Při ambulanci kontrole v lednu 2010 se zlepšila řeč i polykání, nemocný přibral 11 kg a byl schopen samostatné chůze.

*Podpořeno výzkumným záměrem MŠM 0021620849.*

## Autonómna dysfunkcia u myasténie gravis

Nový M<sup>1</sup>, Kučera P<sup>1</sup>, Špalek P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. Neurologická klinika LF UK a FNsP Bratislava

<sup>2</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNsP Bratislava-Ružinov

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie spôsobené prítomnosťou cirkulujúcich špecifických protilátok proti nikotínovým ACh receptorom (AChR). Dominantným príznakom je svalová slabosť spôsobená poruchou neuromuskulárneho prenosu. Klinicky manifestná autonómna dysfunkcia u MG je opisovaná zriedkavo, skôr sa vyskytuje koincidencia MG s autoimunitnou autonómnou neuropatiou. Táto relatívne nová klinická entita je laboratórne charakterizovaná prítomnosťou protilátok proti neuronálnym AChR autonómnych ganglií a je ju možné zaradiť do širšej skupiny ochorení označovaných ako autoimunitné autonómne ganglionopatie (AAN). U autoimunitných ochorení je všeobecne akceptovaným faktom existencia nešpecifického alebo skríženého účinku autoprotiátok proti viacerým typom a subtypom receptorov rôznych tkanív. Rezultátom môže byť postihnutie viacerých systémov autoimunitným procesom, ktoré však môže zostať v subklinickom štádiu. Tento predpoklad by mohol platiť aj u MG, najmä v asociácii s tymómom, pri ktorej by sa okrem autoprotiátok proti nikotínovým AChR mohli uplatňovať autoprotiátky aj proti neuronálnym AChR s následným subklinickým/klinickým postihnutím autonómneho nervového systému. Najčastejším klinickým obrazom býva postihnutie sympatikového (ortostatická hypotenzia, anhidróza), parasympatikového (kardiálne poruchy, suchosť úst) nervového systému a gastrointestinálna dysmotilita v zmysle latentnej gastroparézy až po ťažký pseudo-obštrukčný ileózny stav. Autori predkladajú v tejto práci stručný súčasný pohľad na túto problematiku a načrtávajú možnosť diagnostiky autonómnych porúch u tejto klinickej jednotky.

## Klinický obraz klasické infantilní a juvenilní formy Pompeho choroby

Ošlejšková H<sup>1</sup>, Vohánka S<sup>2</sup>, Rusnáková Š<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Pompeho nemoc (PN, glykogenóza typu II) je autozomálně recesivně dědičná porucha, jejímž podkladem je genový defekt na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q23). Jedná se o střádavé onemocnění glykogenového metabolismu s variabilní penetrací. Deficitní je lysozomální enzym – kyselá alfa glukosidáza (GAA). Výsledkem enzymového deficitu je hromadění lysozomálního glykogenu v mnoha typech buněk. Klinicky výrazné je střádání v svalových buňkách a choroba se proto časně projevuje dysfunkcí svalové tkáně srdce, kosterních svalů a dýchacího systému. V ČR bylo dosud diagnostikováno celkem 9 pacientů, ačkoliv dle propočtu teoretické prevalence onemocnění by jich v ČR mělo být asi 250. Lze proto odůvodněně předpokládat, že část pacientů je buď nediodagnostikována, nebo evidována pod mylnou diagnózou. V dětství a mládí je klinicky nejzávažnější formou PN klasická infantilní forma. Projevuje se v několika měsících života „floppy baby“ syndromem (závažná hypotonie periferního typu), retardací psychomotorického vývoje, obtížemi s příjmem potravy, celkovým somatickým neprospíváním a dilatační kardiomyopatií. Součástí klinického obrazu je i náchylnost k infekcím, hepatomegalie a makroglosie. Prognóza neléčené typické infantilní formy je neúprosná, pacienti umírají na kardiopulmonální selhání do konce prvního roku života. Dle výše zbytkové aktivity

GAA se u kojenců, větších dětí i mladistvých až do dospělosti může vyskytovat široké spektrum postižení kosterních svalů s progredující svalovou slabostí hlavně pletencových svalů s/bez respirační insuficience, přičemž kardiomegalie již není součástí klinického obrazu. Jedná se o juvenilní a adultní formu Pompeho choroby. Dalšími doprovodnými klinickými symptomy mohou být bolesti hlavy, poruchy spánku, různé kardiální poruchy a horší rekonvalescence po respiračních infektech. V ČR i SR existuje enzymová substituční terapie preparátem Myozyme.

## Lambertův-Eatonův myastenický syndrom u dítěte – kazuistika

Staněk J<sup>1</sup>, Vlček F<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětské neurologie FN Ostrava

<sup>2</sup>Neurologická klinika FN Ostrava

**Úvod:** Lambertův-Eatonův myastenický syndrom (LEMS) je vzácné autoimunní onemocnění s protilátkami proti na napětí závislým kalciovým kanálům presynaptické membrány nervosvalového zakončení. Většina pacientů je středního a vyššího věku, výskyt v dětství je raritní. U více než 50 % pacientů je nemoc spojena s neoplazii, mezi kterými vysoce dominuje malobuněčný bronchogenní karcinom. Může se vyskytnout současně s dalšími autoimunními onemocněními a být i solitárním onemocněním. V klinickém nálezu dominuje slabost proximálních svalů dolních končetin a svalů pánevního pletence s lehkými okohybnými a vegetativními příznaky (sucho v ústech), nízkými reflexy či jejich absencí. Na rozdíl od myasthenie síla přechodně přibývá při aktivitě a výraznější slabost bývá ráno. Při EMG vyšetření repetitivní stimulací jsou nízké amplitudy sumačních svalových akčních potenciálů (CMAP) s jejich zvýšením po cvičení a zejména inkrementem při vysokofrekvenční repetitivní stimulaci. Je nutno pečlivě pátrat po neoplazii a dalších autoimunních onemocněních. Diagnostiku doplňuje nález protilátek proti P/Q – typu na napětí závislých kalciových kanálech v séru. Léčba směřuje proti případné neoplazii a další autoimunní nemoci. Inhibitory cholinesterázy mají malý efekt. V imunosupresivní terapii dominují kortikoidy a azatioprin, případně plazmaferézy a intra-venózní imunoglobuliny.

**Kazuistika:** 12letý chlapec bez zátěže svalovým onemocněním v rodinné anamnéze projevoval abnormní chůzi při slabosti svalů dolních končetin od 8 let věku. Svalová námaha slabost nezhoršovala, patrna lehká oboustranná ptóza a nevýbavnost reflexů. Na levém stehni a bérce má vitiligo. EMG vyšetření ukázalo povšechně nízké amplitudy CMAP s postkontrakční facilitací amplitudy (o 200–300 %), signifikantní dekrement při nízkofrekvenční repetitivní stimulaci a výrazný inkrement při vysokofrekvenční stimulaci (300 %). Jehlová EMG svalů dolních končetin byla s lehkými myogenními změnami MUP. Stimulační single fiber EMG analýza byla s výrazným prodloužením jitteru zejména při nízké frekvenci stimulace. Diagnózu LEMS potvrdil vysoce pozitivní titr protilátek proti kalciovým kanálům (Radcliffe Hospital, Oxford). Neoplazma jsme nezjistili. Pravděpodobným současným autoimunním onemocněním je vitiligo. Na medikaci kortikoidy, azatioprinem a pyridostigminem došlo ke zlepšení svalové síly. Kazuistika je doplněna videoukázkou, ukázkami EMG nálezů.

**Závěr:** Přes raritní výskyt LEMS v dětském věku je nutno toto onemocnění zvážit v diferenciální diagnostice myopatického syndromu pro velmi vážnou prognózu onemocnění s častou asociací se zhoubnými nádory. I u solitárních případů je prognóza nejistá. V diagnostice mimo EMG hraje důležitou roli vyšetření protilátek proti kalciovým kanálům.

## Pletencové svalové dystrofie

Stehlíková K, Hrubá Z, Sedláčková J, Fajkusová L

Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno

Pletencové svalové dystrofie (LGMD) představují skupinu geneticky heterogenních progresivních svalových dystrofií, které postihují predilekčně svalstvo pánevních a ramenních pletenců. Doposud bylo popsáno a molekulárně geneticky definováno 14 autozomálně recesivně dědičných forem – LGMD2A-N – a 3 autozomálně dominantní formy – LGMD1A-C. Jednou z nejčastějších recesivních forem vyskytujících se v evropské populaci je LGMD2A, která je podmíněna mutacemi v genu pro kalpain-3 (CAPN3). Dalším častým typem je LGMD2I, který je způsoben mutacemi v genu pro fukutin-related protein (FKRP). Významnou skupinu mezi pletencovými svalovými dystrofiemi tvoří sarkoglykanopatie LGMD2C-F, z nichž nejčastější je forma LGMD2D způsobena mutacemi v genu pro  $\alpha$ -sarkoglykan (SGCA). Molekulární diagnostika těchto tří typů LGMD je založena na sekvenční analýze příslušných genů. Doposud jsme provedli analýzu genu CAPN3 u 170 pacientů, u 40 z nich byla nalezena mutace. U pacientů bez potvrzené mutace v genu CAPN3 dále provádíme analýzu genů FKRP a SGCA.

Práce je podporována granty LC06023 a MSM0021622415.

## Clinical and paraclinical evaluation of patients with small fibre neuropathy

Valls Solé J

University of Barcelona, Spain

The diagnosis of polyneuropathy is an easy task in many instances but can become very difficult in patients in whom the dysfunction is limited to small fibres. Usually, patients with small fibre neuropathy (SFN) report signs compatible with neuropathic pain in their feet, while numbness or other paresthesias are less common or masked under the distressing manifestation of pain. They may have normal ankle tendon jerks, strength and tactile sensation, although a slight very distal sensorimotor deficit can be observed. In some patients, pain may be evoked by tactile sensation (mechanical allodynia) but this is also not a universal finding. Protocolized psychophysical testing including a large number of items has been proposed as an important tool for the diagnosis, classification and follow-up of neuropathic pain manifestations but extensive psychophysical testing may be too time consuming for clinical purposes. Temperature sensation is usually preserved but, interestingly, a slight decrease in the vibratory sensation may be observed in very distal sites. Electrodiagnostic studies may be of some help. Usually, the most conventional nerve conduction tests (sural and peroneal nerve conduction studies) give normal results. However, a study of the medial plantar nerve may show an abnormal decrease of the sensory nerve action potential amplitude and needle electromyography of foot muscles may show denervation signs or high frequency discharges. Although these two signs have traditionally been considered of little significance, they can demonstrate involvement of distal sensory and motor fibres in SFN. Nociceptive evoked potentials (EPs), induced either by laser or contact heat stimulation, may be preserved but their amplitude may be reduced and their latency may be lengthened. For the results to be meaningful, however, the physician and technician in charge should have enough experience with the technique and a study of a large number of healthy subjects is certainly needed for establishment of the reference values for each laboratory. In our experience, peak latency of the EPs is of the same or larger value than the amplitude, probably because of the better temporal precision measurement in electrodiagnostic recordings. Microneurography gives probably the most objective dimension of electrophysiological studies of SFN. Using the marking technique, authors are able to demonstrate ectopic discharges and multiple firing of small sensory axons. Histological evaluation of skin innervation with skin biopsy is an additional tool for the diagnosis of SFN. However, the most quantifiable datum, the density of intraepidermal nerve fibres, may not be much reduced at early stages of the disorder. Again, each laboratory should have their own normative values or validate their technique according to existing guidelines. Probably, the abnormality that accounts for some of the clinical and electrophysiological findings is the presence of axonal swelling. This term defines ballooning of axons that exist usually in larger density in patients than in healthy controls. However, their pathogenic character can only be suspected at present and no consensus has been reached yet on how to evaluate this interesting aspect of skin biopsy. In summary, there are many techniques useful for the study of SFN. While no technique may give the diagnosis by itself, the combination of various of them is certainly helpful for the diagnosis. They provide information on pathophysiology of the disorder and contribute to the diagnosis and classification of patients complaining of neuropathic pain in the context of SFN.

## Základné princípy kortikoterapie pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach

Špalek P<sup>1</sup>, Vohánka S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNsP Bratislava-Ružinov

<sup>2</sup>Neurologická klinika LF MU a FN Brno

**Úvod:** Zavedenie kortikoterapie znamenalo veľký pokrok a zásadný prelom v prognóze pacientov so závažnými, v minulosti často smrteľnými, autoimunitnými neuromuskulárnymi ochoreniami (NMO). Napriek významnej efektívnosti je kortikoterapia prevažne empirická, neselektívna liečba, ktorá zasahuje do mnohých častí imunitného systému a pôsobí aj na iné orgány, čo sa môže prejavovať viacerými nežiaducimi účinkami. V klinickej praxi sa terapeuticky využívajú synteticky pripravené glukokortikoidy, ktoré majú imunosupresívny účinok na bunkovú aj humorálnu imunitu, ale aj ďalšie prospešné účinky (protizápalový, protialergický, antiproliferatívny, zníženie permeability a stabilizácia membrán). Hlavné indikácie pre kortikoterapiu sú myasténia gravis, polymyozitída, dermatomyozitída, chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP), Lambert-Eatonov myastenický syndróm, získaná neuromyotónia, polymyalgia rheumatica, endokrinná oftalmopatia a vaskulitidy s neuromuskulárnymi príznakmi.

**Základné princípy kortikoterapie pri autoimunitných NMO:** 1. Dostatočne vysoká dávka prednizonu (1–1,5 mg/kg telesnej hmotnosti) v úvode liečby. 2. Liečba prednizonom musí byť dlhodobá. Preto je potrebné prejsť na režim alternujúcich jednorazových dávok. Táto schéma podávania prednizonu zabezpečuje optimálny terapeutický efekt a významne redukuje riziko vzniku vedľajších prejavov. 3. Riziko vzniku nežiaducich komplikácií je potrebné znižovať profylaktickými opatreniami (strava s nízkym obsahom sodíka, glycidov a vyšším prísunom bielkovín; blokátory H2 receptorov alebo inhibitory protóno-

vej pumpy; preparáty vápníka a vitamín D; podľa potreby substitúcia draslíka; vhodné je sledovanie kostnej denzitometrie). 4. Dlhodobu liečených pacientov je nutné dispenzarizovať, kontrolovať objektívny stav, monitorovať výsledky laboratórnych vyšetrení a výskyt nežiaducich prejavov. Najčastejšie vedľajšie príznaky kortikoterapie sú cushingoidná facies a nadváha, ktoré však pri znižovaní a najmä po vysadení liečby ustúpia. Z ostatných nežiaducich prejavov sa vyskytujú akcelerácia katarakty, osteoporóza, steroidný diabetes, steroidná myopatia, vzácne steroidná psychóza a krvácanie do tráviaceho traktu. Ku klinickému zlepšovaniu autoimunitných neurologických ochorení dochádza obvykle v prvom mesiaci kortikoterapie, ale u niektorých pacientoch môže dôjsť k zlepšeniu až po niekoľkých mesiacoch liečby. Doba podávania prednizonu potrebná k zaisteniu trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá. Základnou podmienkou pre postupné znižovanie prednizonu je stálosť optimálneho klinického zlepšenia ochorenia.

**Najčastejšie príčiny zlyhania kortikoterapie sú v nesprávne realizovanej liečbe:** 1. nedostatočná úvodná dávka prednizonu; 2. nedostatočné trvanie kortikoterapie; 3. predčasný začiatok znižovania prednizonu, 4. rýchla redukcia dávok prednizonu. Nesprávne vedená liečba často vedie k závažným exacerbáciám ochorení, ktoré môžu pacientov vitálne ohroziť, napr. vznikom myastenickej krízy. U viacerých pacientov s autoimunitnými ochoreniami je potrebná k trvalému zabezpečeniu optimálneho liečebného efektu aj niekoľkoročná kortikoterapia. V týchto prípadoch je indikovaná kombinovaná imunosupresia prednizonom a azatioprínom, prípadne iným imunosupresívnym preparátom. Prednizon umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu a azatioprín je výhodný u tých pacientov, ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú imunosupresívnu liečbu. Azatioprín má pri dlhodobom podávaní oveľa nižší výskyt vedľajších prejavov ako prednizon. Udržovacia imunosupresívna dávka azatioprínu 1–2 mg/kg telesnej hmotnosti je pacientmi dobre tolerovaná aj dlhé roky.

**Záver:** Kortikoterapia je veľmi účinná v liečbe viacerých autoimunitných NMO. Má však mnoho úskalí a rizík, preto jej vedenie a dispenzarizácia pacientov musí byť v odbornej kompetencii erudovaných a špecializovaných neurológov.

## Gluténová senzitivita a neuromuskulárne ochorenia

Špalek P, Martinka I

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNŠP Bratislava-Ružinov

**Úvod:** Gluténová senzitivita je systémové autoimunitné ochorenie s variabilnou klinickou manifestáciou. Ochorenie je charakterizované abnormnou imunologickou reaktivitou na ingesciu gluténu u geneticky vnímavých jedincov. Celiakia alebo glutén-senzitívna enteropatia je len jedným prejavom z možných manifestácií gluténovej senzitivity. Ide o širšie systémové ochorenie, ktoré môže postihovať aj iné orgány, včítane nervového systému a svalov. Pojem gluténová senzitivita zahŕňa rôzne extra-intestinálne klinické prejavy viazané na glutén, a to dokonca aj u pacientov bez enteropatie s úplne normálnou intestinálnou sliznicou. Z neurologických manifestácií sa najčastejšie vyskytuje cerebelárna ataxia, zriedkavejšie epilepsia, demencia, multifokálna leukoencefalopatia, myelopatia, stiff-person syndróm a sclerosis multiplex. Neuromuskulárnymi prejavmi gluténovej senzitivity sú periférna neuropatia, myopatia a polymyozitída. Výskyt myasténie gravis pri gluténovej senzitivite je raritný a vzťah medzi nimi nejasný. Cieľom práce je poukázať na spektrum neuromuskulárnych porúch pri gluténovej senzitivite, na možnosti ich diagnostiky a liečby.

**Neuromuskulárne ochorenia a gluténová senzitivita:** *Periférna neuropatia* je definovaná ako sporadická idiopatická neuropatia pri sérologickom dôkaze gluténovej senzitivity a pri absencii inej alternatívnej etiológie. Podľa EMG štúdií sa polyneuropatia zisťuje až u 20 % pacientov s dokázanou celiakiou. Najčastejšie ide o symetrickú senzitivne-motorickú axonálnu periférnu neuropatiu, popísané boli aj iné typy neuropatie. Terapeuticky je rozhodujúca striktná bezgluténová diéta. Senzorické gangliopatie môžu vyžadovať aj imunosupresívnu liečbu. *Myopatia a polymyozitída* sú myogénnymi prejavmi gluténovej senzitivity. Klinicky sa prejavujú svalovou slabosťou akcentovanou v proximálnej distribúcii. Obvykle sa vyskytujú samostatne, niektorí pacienti majú aj cerebelárnu ataxiu a/alebo neuropatiu. Hladina CK v sére môže byť normálna, ale obvykle je zreteľne zvýšená. EMG vyšetrením sa zisťuje myogénny nález. Histopatologicky sa zisťujú degeneratívne zmeny svalových vlákien a prejavy zápalu. V liečbe je rozhodujúca bezgluténová diéta, u polymyozitídy je indikovaná aj imunosupresívna liečba. *Myasténia gravis* sa môže vyskytovať v koincidencii s gluténovou senzitivitou. Neexistujú však žiadne dôkazy svedčiace pre vyšší výskyt MG u pacientov s gluténovou senzitivitou pri porovnaní s ostatnou populáciou. V práci referujeme o dvoch pacientov s kombinovaným výskytom myasténie gravis a celiakie. Coeliakia mala negatívny vplyv na klinické prejavy myasténie.

**Patofyziológia:** Pribúda stále viac dôkazov, že pri vzniku neurologických prejavov gluténovej senzitivity sa uplatňujú autoimunitne sprostredkované procesy. Neurologické príznaky sa považujú za výsledok podprahových neurotoxických účinkov rôznych glutén-dependetných imunitných markerov (najmä gliadín a rôzne transglutaminázy) v kombinácii s protilátkami proti neuronálnym a svalovým antigénom.

**Diagnostika:** Väčšina pacientov s neurologickou manifestáciou gluténovej senzitivity nemá žiadne gastrointestinálne príznaky. Pacienti majú IgA a IgG protilátky proti gliadínu a proti jednému alebo viacerým typom transglutamináz (obvykle anti-TG2 proti-

látky). Identifikácia haplotypov HLA DQ2 alebo DQ8 spolu s pozitívnou sérologiou svedčia pre glutén-dependentný pôvod neurologických ťažkostí. Diagnosticky významný je aj zreteľný ústup neurologických príznakov pri prísnej bezgluténovej diéte. Pri dlhotrvajúcich neurologických príznakoch (> 1 rok) však klinické zlepšenie nemusí byť zjavné v dôsledku ireverzibilných zmien v nervových alebo svalových bunkách.

**Záver:** Polyneuropatia, myopatia a polymyozitída sa manifestujú ako priamy prejav gluténovej senzitivity. Myasténia gravis sa manifestuje s celiakiou v náhodnej koincidencii. Glutén-senzitívna enteropatia však môže mať negatívny dopad na intenzitu a priebeh myasténie gravis (znížená rezorpcia farmák, malnutričné vplyvy, stimulácia produkcie autoprotilátok). Pre priaznivú prognózu neurologických a neuromuskulárnych porúch je rozhodujúca včasná diagnostika gluténovej senzitivity s následnou striktnou bezgluténovou diétou.

## Myasténia gravis, diabetes insipidus a hyperprolaktinemia u 27-ročnej ženy

Špalek P<sup>1</sup>, Sosková M<sup>1</sup>, Podaný P<sup>2</sup>, Pontuch P<sup>2</sup>, Schnorrer M<sup>3</sup>, Urmínská I<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNsP Bratislava-Ružinov

<sup>2</sup>IV. Interná klinika LF UK a FNsP Bratislava

<sup>3</sup>III. Chirurgická klinika LF UK, FNsP Milosrdní bratia, Bratislava

**Úvod:** Kombinovaný výskyt myasténie gravis (MG) a hyperprolaktinémie je známy. V databáze PubMed však nie je registrovaná žiadna kazuistika kombinácie myasténie gravis a diabetes insipidus. Cieľom práce je poukázať na diagnostické a liečebné problémy pri raritnej kombinácii myasténie gravis, diabetes insipidus a hyperprolaktinémie u 27-ročnej ženy a na vzťah prolaktínu k imunopatogéze MG.

**Kazuistika:** V r. 2003 bola na IV. Internej klinike LF UK hospitalizovaná vtedy 21-ročná pacientka s 6-mesačnou anamnézou polyúrie a polydipsie. Laboratórne vyš.: u-osmolalita 144 mmol/kg, s-osmolalita 280 mmol/kg, s-Na 138,3 mmol/l. Výsledok dvoj-fázového koncentračného testu nebol jednoznačný, ale pri terapeutickom teste s nízkymi dávkami adiuretinu bola dosiahnutá výrazná redukcia diurézy. MR nález na mozgu a hypofýze bol v norme. Stav bol uzavretý ako *idiopatický parciálny centrálny diabetes insipidus*. Pacientka bola nastavená na trvalú liečbu Minirinom (syntetický analóg antidiuretického hormónu) a docielila sa vyhovujúca diuréza. V marci 2004 bola pacientke diagnostikovaná *myasténia gravis – séropozitívna generalizovaná forma II B* (diplopia, ptóza, ťažkosti s artikuláciou, fonáciou a generalizovaná svalová slabosť). Diagnóza bola potvrdená pozitívnym titrom autoprotilátok proti AChR (32,0 nmol/l) a výrazným dekrementom amplitúdy CMAP pri repetitívnej stimulácii (3 Hz). Klinický stav sa pri kortikoterapii, liečbe inhibítorom cholinesterázy (pyridostigmin) a po tymecktómii výrazne zlepšil. V máji 2005 bolo pre zastavenie menštruácie gynekológom indikované vyšetrovanie hormonálneho profilu a zistila sa zvýšená hladina prolaktínu (115 ug/l). Stav bol diagnosticky uzatvorený ako *idiopatická hyperprolaktinémia*. Po vysadení prednizonu došlo v septembri 2005 k exacerbácii myasténie. Ordinovaná bola kombinovaná imunosupresívna liečba (azatioprin 200 mg/deň a prednizon 70 mg/deň) a klinický stav sa výrazne zlepšil. Neskôr sme zaznamenali ďalšie exacerbácie myasténie a opakovane zvýšenú hladinu prolaktínu. Stav si vyžadoval veľkoobjemové terapeutické plazmaferézy a dlhodobú imunosupresívnu liečbu. Od roku 2008 je pacientka v dobrom klinickom stave na udržovacej imunosupresívnej liečbe (azatioprin 75 mg/deň a prednizon v alternujúcej jednorazovej dávke 20 mg/obdeň). Hladina prolaktínu je v norme. Pri liečbe Minirinom má pacientka vyhovujúcu diurézu.

**Záver:** Nedávno sa zistilo, že medzi výškou hladiny prolaktínu a výškou titra autoprotilátok proti AChR je určitá korelácia. Prolaktín má aktivačný vplyv na viaceré bunky imunitného systému a stimuluje produkciu autoprotilátok. Preto predpokladáme, že idiopatická hyperprolaktinémia sa u našej pacientky podieľala na exacerbáciách myasténie. Posledné dva roky je hladina prolaktínu v norme, exacerbácie myasténie vymizli, na čom sa však nepochybné podieľa aj efekt dlhodobej imunosupresívnej terapie a efekt tymecktómie.

## Poruchy elektrolytov a funkcie svalu

Špalek P<sup>1</sup>, Voháňka S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNsP Bratislava-Ružinov

<sup>2</sup>Neurologická klinika LF MU a FN Brno

**Úvod:** Elektrolytové abnormality sa vyskytujú v klinickej praxi pomerne často, ale manifestnými centrálnymi alebo neuromuskulárnymi príznakmi sa prejavujú relatívne zriedka. Neuromuskulárna manifestácia elektrolytových porúch je spravidla funkčná a reverzibilná, len zriedka je podmienená štruktúrne. Častejšie sa vyskytuje u akútnych porúch elektrolytov, u chronických porúch elektrolytov je zriedkavá.



**Kálium:** *Hypokaliémia* je najčastejšou iontovou abnormalitou, ktorá sa prejavuje svalovými príznakmi. Miernie znížená hladina (3–3,5 mEq/l) môže spôsobovať únavu, myalgie a miernu svalovú slabosť. Výraznejšia hypokaliémia (pod 3,0 mEq/l) sa môže prejavovať zreteľnou svalovou slabosťou, najmä v proximálnom svalstve. V sére dochádza k zvýšeniu hladiny CK v korelácii so stupňom svalovej slabosti. Hypokaliémia v kombinácii s hyperosmolalitou predstavuje riziko pre vznik rhabdomyolýzy. Korekcia hypokaliémie vedie k úprave svalovej sily a hladiny CK. Chronické užívanie niektorých farmák (laxatíva, diuretiká, amfoteriín) a niektorých toxických substancií (alkohol, toluén) môže spôsobovať hypokaliémiu s hladinami pod 2 mEq/l, čo môže viesť k vzniku štrukturálnej myopatie. *Hyperkaliémia* (obvykle > 7 mEq/l) môže spôsobovať prolongovanú depolarizáciu membrán svalových vlákien, čo vedie k strate membránovej excitability v dôsledku inaktívácie sodíkových kanálov, a tým k vzniku svalovej slabosti. Hladina CK v sére je vždy v norme. Svalová sila sa upraví pri korekcii hyperkaliémie.

**Kalcium:** Kalcium stabilizuje excitabilitu nervových a svalových membrán. *Hyperkalcémia* redukuje neuromuskulárnu excitabilitu, výsledkom je svalová slabosť. Tento mechanizmus sa podieľa na vzniku klinických prejavov hyperparathyroidizmu. *Hypokalcémia* býva spojená s hyperexcitabilitou nervových a svalových membrán, čo sa klinicky môže manifestovať tetaniou.

**Magnézium:** Extracelulárne magnézium je dôležité pri synaptickej transmisii a pri aktivácii viacerých intracelulárnych enzýmov. Výrazná *hypermagnéziémia* blokuje neuromuskulárnu transmisiu a môžu vyvolať chabú paralýzu, včítane postihnutia respiračného svalstva. Obzvlášť riziková je i.v. aplikácia magnézia pacientom s myasténiou gravis. *Hypomagneziémia* sa môže prejavovať svalovou a neurogénou hyperexcitabilitou a prejavmi tetanie. Hypomagnéziémia sa obvykle vyskytuje spoločne s hypokalcémiou, čo sa významne spolupodieľa na vzniku klinických ťažkostí. Pri hypomagnéziémii sa niekedy môže vyskytnúť aj svalová slabosť, ktorá býva prejavom koexistujúcej hypokaliémie a hypofosfatémie.

**Nátrium:** *Hyponatriémia* môže spôsobovať svalové kŕče a/alebo svalové záškľby. Pri hypernatriémii sa môže vyskytnúť epizodická svalová slabosť.

**Fosfáty:** Ťažká *hypofosfatémia* môže spôsobiť svalovú slabosť, rhabdomyolýzu a myoglobínúriu. Korekcia hypofosfatémie upraví svalovú silu.

**Záver:** Poruchy elektrolytov vznikajú sekundárne pri rôznych ochoreniach. Adekvátne riešenie problematiky neuromuskulárnych prejavov pri poruchách elektrolytov spočíva jednak v ich okamžitej korekcii, a jednak vo včasnej diagnostike a liečbe primárnych ochorení.

## Výsledky projektu vyhľadávania chorých s Pompeho chorobou v SR

Špalek P, Martinka I

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNŠP Bratislava-Ružinov

**Úvod:** Pompeho choroba (PCh) alebo glykogenóza typ 2 je metabolické ochorenie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti, ktorého príčinou je generalizovaný deficit lyzozomálneho enzýmu alfa-glukozidázy (kyslej maltázy). Štrukturálny gén pre alfa-glukozidázu je lokalizovaný na chromozóme 17q23. Chýbanie enzýmu vedie k hromadeniu glykogénu v lyzozómoch najmä priečne pruhovaného svalstva a myokardu. Prognóza všetkých troch foriem PCh (infantilná, juvenilná, adultná) je nepriaznivá, u infantilnej a juvenilnej formy infaustná. Podľa teoretickej prevalencie by na Slovensku mohlo mať PCh 15–125 jedincov.

**Materiál a metodika:** Centrum pre neuromuskulárne ochorenia FN Bratislava-Ružinov, II. Detská klinika DFNSP Bratislava a Genzyme Europe BV pripravili projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou pomocou skriningového vyšetrenia rizikových jedincov metódou suchej kvapky krvi (dried blood spot). V prvej fáze projektu sme realizovali intenzívnu informačnú kampaň pre odbornú a laickú verejnosť (články, prednášky, workshopy). Od januára 2009 prebieha realizačná fáza projektu. Spolupracujúcim neurológom, detským neurológom a pediatrom boli odoslané balíčky obsahujúce diagnostický papierik pre kvapku krvi. Na skriningové vyšetrenie boli odoslané vzorky od pacientov s podozrením na PCh (u dočiat: motorická retardácia, kardiomyopatia; u starších detí a dospelých: myopatické prejavy nejasnej etiológie: svalová slabosť, svalové atrofie, myalgie, respiračná slabosť, spánkové apnoe).

**Výsledky:** K 15. 3. 2010 boli odoslané diagnostické papieriky od 125 pacientov. Pozitívne nálezy sa ďalej vyšetrujú enzymologicky (Hamburg), aby dg. Pompeho choroby bola definitívne potvrdená alebo vylúčená. Infantilnú formu PCh sme diagnostikovali u dvoch chlapcov vo veku 8 a 13 mes. Juvenilnú formu PCh sme zistili u 24-ročnej ženy, u ktorej ochorenie vzniklo vo veku 14 rokov a bolo mylne diagnostikované ako progresívna svalová dystrofia. U oboch pacientov bola diagnóza PCh overená enzymologickým vyšetrením, ktoré potvrdilo deficit alfa-glukozidázy. U mladej ženy sa realizovala aj svalová biopsia, a výsledky histopatologických a histochemických vyšetrení svedčili pre dg. PCh. U tejto sa realizuje enzymatická substitučná terapia (ESL) s rekombinantne pripraveným enzýmom.

**Diskusia:** Zavedenie ESL s rekombinantne pripraveným enzýmom začiatkom 21. storočia znamená zásadný prelom v terapii a prognóze chorých s PCh. ESL zastavuje progresiu myopatie, významne zlepšuje svalovú silu, lokomočnú aktivitu a respiračné funkcie.

PCh nebýva správne diagnostikovaná a pacienti sú vedení s mylnými diagnózami. Pritom včasné určenie diagnózy PCh je veľmi dôležité. Podľa doterajších štúdií o ESL sa najlepšie terapeutické výsledky dosahujú u všetkých foriem PCh, ak sa začne s liečbou vo včasnom štádiu ochorenia. V pokročilých štádiách PCh bývajú v postihnutých svaloch obvykle už ireverzibilné zmeny.

**Záver:** Skriningové vyšetrenie rizikových jedincov metódou suchej kvapky krvi sa musí stať rutinnou súčasťou neurologickej a neuropediatrickej praxe. Včasné určenie správnej diagnózy a včasné indikovanie ESL majú rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu chorých so všetkými tromi formami PCh.

## Imunoterapia CIDP

Špalek P<sup>1</sup>, Kurča E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNsP Bratislava-Ružinov

<sup>2</sup>Neurologická klinika JLF UK a Martinská FN

**Úvod:** Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je nepochybne ochorenie s autoimunitnou patogenézou, hoci antigénny cieľ nie je známy. Okrem iných indícií, svedčí pre to aj fakt, že správne indikovaná imunoterapia (kortikoidy, intravenózne imunoglobulín, imunosupresívne preparáty, plazmaferéza) je účinná u veľkej väčšiny pacientov. Kontroverzné sú názory na to, ktorá forma imunoterapie je liečbou prvej voľby. Diskusia sa vedie aj ohľadne dávkovania, frekvencie podávania, trvania, vysadzovania a ukončenia jednotlivých foriem liečby. Nekonceptnosť a chyby v imunoterapii významne zhoršujú inak priaznivé prognostické vyhladky pacientov s CIDP.

**Cieľ:** Na základe výsledkov randomizovaných klinických štúdií, doporučení European Federation of Neurological Societies, Peripheral Nerve Society, Deutsche Gesellschaft für Neurologie a na základe vlastných skúseností vypracovanie liečebného algoritmu pre pac. s CIDP.

**Odporúčenia pre prax:**

1. *Lahké formy CIDP s minimálnym funkčným zneschopnením*

- čakať a monitorovať stav („wait and see policy“)
- žiadna liečba.

2. *Mierna a stredne ťažká forma CIDP*

Kortikoterapia je liečbou prvej voľby:

- prednizon – úvodná dávka 1–1,5 mg/deň – podávať cca 8 týždňov
- po dosiahnutí zlepšenia/remisie – postupne znižovať dávky (trvanie liečby 1–2,5 roka)
- čiastočný efekt kortikoterapie – pridať azatioprín alebo iný imunosupresívny preparát.

Intravenózne imunoglobulín je indikovaný:

- ak je neúčinná kortikoterapia
- ak vzniknú závažnejšie vedľajšie účinky kortikoterapie.

Plazmaferéza je indikovaná:

- ak sú kortikoterapia a IVIG neúčinné
- súčasne pridať azatioprín alebo iný imunosupresívny preparát.

3. *Ťažké formy CIDP a čisto motorické formy CIDP*

Intravenózne imunoglobulín je liečbou prvej voľby:

- kúra 2 g/kg/deň (2 dni) alebo 0,4–2 g/kg/deň (5 dní)
- zlepšenie stavu – čakať a monitorovať stav – možné je docielenie remisie
- zhoršenie stavu alebo stacionárny stav – opakovať kúru/kúry IVIG
- pri účinnosti IVIG – opakovane aplikovať IVIG v najnižšej účinnej dávke a v najdlhšom účinnom intervale (obvykle 0,4 g/kg v jednorazovej dávke, v intervaloch 2–10 týždňov)

Kortikoterapia:

- zhoršovanie alebo stacionárny stav napriek opakovanej aplikácii IVIG
- súčasne pridať azatioprín alebo iný imunosupresívny preparát.

Plazmaferéza a imunosupresívny preparát

- ak sú IVIG a kortikoterapia neúčinné.

Najčastejšie chyby v imunoterapii CIDP – oneskorené indikácie liečby, nízke dávky farmák v úvode alebo pri chronickej udržiavacej liečbe, dlhé intervaly medzi aplikáciami IVIG pri chronicke-intermitentnej liečbe, podávanie IVIG ďalej, aj keď sa nedosiahol žiadny terapeutický efekt, pri neúčinnosti IVIG je kombinácia plazmaferéza a IVIG neúčinná a zbytočná, nesprávne je pokračovanie v opakovanej aplikácii IVIG u pacientov, ktorí sú v remisii dlhšie ako 6 mesiacov.

**Záver:** Pri správne indikovanej a ordinovanej imunoterapii je prognóza u 85–90 % pacientov s CIDP priaznivá. 10–15 % pacientov nereaguje na žiadnu formu imunoterapie. Najčastejšie ide o chorých s neskorou diagnostikovaním ochorením, príčinou býva ťažké sekundárne axonálne poškodenie.

## Bolestivá diabetická neuropatia – vybrané epidemiologické ukazovatele

Turčanová Koprušáková M<sup>1,2</sup>, Kurča E<sup>1,2</sup>, Grofik M<sup>1,2</sup>, Martinka E<sup>2</sup>, Michálek J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika JLF UK a Martinská FN

<sup>2</sup>Národný endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochňa

Bolestivá diabetická polyneuropatia (DPNP) patrí do skupiny neuropatií tenkých vlákien, pre ktorú je charakteristická diskrepancia medzi výraznými subjektívnymi príznakmi a normálnym, resp. minimálnym objektívnym nálezom. Epidemiologické údaje o prevalencii bolestivej DPNP sa líšia v závislosti od diagnostických kritérií a použitých vyšetrovacích metód (cca 16–80 %). Výrazná interindividuálna variabilita symptómov a chýbanie jednoznačných diagnostických kritérií vedie k tomu, že diabetická neuropatická bolesť je poddiagnostikovaná a nedostatočne liečená, o čom svedčia aj výsledky našej štúdie. Od januára 2009 do februára 2010 sme v Národnom endokrinologickom ústave v Ľubochni vyšetrili 291 pacientov s diagnózou diabetes mellitus (DM). DM 1. typu malo 27,2 % pacientov (medián veku 49 rokov, IQR 33–60, dĺžka trvania DM1: medián 16 rokov, IQR 10–24) a DM 2. typu 72,8 % (medián veku 62 rokov, IQR 57–68, dĺžka trvania DM: medián 13 rokov, IQR 8–21). DPNP (subklinická/klinická) bola potvrdená u 88,6 % diabetikov 1. typu (dĺžka trvania DM 1: medián 16 rokov, 10–24), glykovaný HbA<sub>1c</sub> – medián 8,2 % (7,5–9,5) a 98,1 % diabetikov 2. typu (dĺžka trvania DM 2: medián 13 rokov, IQR 8–21, glykovaný HbA<sub>1c</sub> – medián 8,6 %, IQR 7,5–9,8). Bolestivá forma (bolesť, pálenie, intenzívne až neznesiteľné trpnutie a pichanie, nutnosť užiť analgetiká) predstavovala 31,4 % u DM 1. typu a 43,3 % u DM 2. typu. Liečba pacientov s bolestivou formou DPNP bola nasledovná: DM 1. typu: 9 % bez liečby, 73 % liečba kyselinou alfa-lipoovou a len 18 % liečba neuropatickej bolesti (gabapentin, pregabalin, duloxetin), z toho v nedostatočnej terapeutickej dávke až 75 % pacientov. DM 2. typu: 18 % neliečených, 67 % liečba kyselinou alfa-lipoovou, liečba bolesti 15 %, z toho v nedostatočnej terapeutickej dávke 57 %. Nedostatočná liečba bolestivej DPNP môže viesť k fixácii bolesti a k rozvoju ďalších závažných komplikácií (poruchy spánku, depresia, úzkosť). Včasným zásahom optimálnej liečby do patogenézy neuropatickej bolesti môžeme výrazne prispieť k zlepšeniu kvality života pacienta.

## Spektrálna analýza variability srdeční frekvence – normatívni data a variabilita metodiky

Vlčková E, Bednařík J, Buršová Š, Šajgalíková K, Mlčáková L

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

**Úvod:** Spektrálna analýza variability srdeční frekvence je kvantitatívny výšetření funkce autonomního nervového systému. Hodnocené parametry (zejména spektrální výkon nízko- a vysokofrekvenčního pásma a jejich součet a poměr) jsou ovlivněny řadou fyziologických proměnných, existuje však jen málo studií validně hodnotících variabilitu a reprodukovatelnost metodiky a používaná normativní data v dostupné literatuře široce kolísají.

**Soubor a metodika:** Spektrálna analýza variability srdeční frekvence byla vyšetřena u 167 zdravých dobrovolníků (90 žen, 77 mužů, věk: medián 44 let, rozmezí 20–80), u nichž byla vyloučena přítomnost rizikových faktorů periferních neuropatií, kardiovaskulární onemocnění a užívání medikace s chronotropním účinkem. Podle věku byl soubor stratifikován do šesti skupin po jednotlivých dekádách. V každé z těchto podskupin byla vypočtena interindividuální variabilita hodnot jednotlivých parametrů a percentilovou metodou byla stanovena normativní data. U 21 jedinců bylo vyšetření provedeno opakovaně (3–5krát) během jednoho dne a/nebo ve stejnou denní dobu v různých dnech dnech za účelem stanovení intra- a inter-day intraindividuální variability.

**Výsledky:** Všechny hodnocené parametry (s výjimkou poměru spektrálního výkonu nízko- a vysokofrekvenčního pásma) vykazovaly signifikantní negativní korelaci s věkem, zmíněný poměr byl naopak jediným parametrem signifikantně se odlišujícím u mužů (kde byl vyšší) a žen. Všechny hodnocené parametry vykazovaly shodně vysokou interindividuální variabilitu: interindividuální variační koeficienty byly obdobné i ve všech věkových podskupinách a pohybovaly se nejčastěji okolo 100 % (3/4 hodnot v oblasti 70–130 %, rozmezí 49–200 %). Intraindividuální variační koeficienty (stanovené z opakovaných vyšetření v různých dnech ve stejnou denní dobu) byly také obdobné pro všechny vyšetřované parametry u mužů i žen a pohybovaly se nejčastěji okolo 35 % (rozmezí 1–100 %). Mírně vyšší hodnoty variačních koeficientů byly zjištěny při opakovaném vyšetření v průběhu stejného dne (kdy lze očekávat vliv fyziologické cirkadiální fluktuační aktivity autonomního nervového systému), rozdíly však nebyly statisticky významné.

**Závěr:** Normativní data pro jednotlivé parametry spektrální analýzy variability srdeční frekvence je nutno věkově stratifikovat. Extrémní fyziologická interindividuální variabilita nálezů však komplikuje jejich nastavení i diagnostickou validitu metodiky obecně.

Jako optimální se jeví stanovení dvou úrovní abnormality, např. na úrovni 5. a 30. percentilu, umožňující definici jednoznačných abnormalit a hraničních nálezů s nejednoznačnou klinickou významností. Při interpretaci výsledků a zejména event. změn nálezu při opakovaném vyšetření je nutno zohlednit také vysokou intraindividuální variabilitu.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM0021622404 a grantovým projektem Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR č. NS 9667-4.

## Adultní forma Pompeho nemoci v ČR – rok druhý

Voháňka S<sup>1</sup>, Ošlejšková H<sup>2</sup>, Lukacs Z<sup>3</sup>, Hlavatá J<sup>4</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>Metabolic Laboratory, Dept. of Pediatrics, University Medical Center, Hamburg, Germany

<sup>4</sup>Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN v Praze

Pompeho nemoc (PN) je autozomálně recesivní dědičné metabolické onemocnění, jehož příčinou je defekt lysozomální kyselé alfa-glukosidázy (glykogenóza typ 2) vedoucí k hromadění lysozomálního glykogenu v buňkách a tkáních s následnou dysfunkcí především ve svalové tkáni srdce a kosterních svalech. V dospělém věku se PN často projevuje svalovou slabostí kořenového svalstva nebo jinou svalovou slabostí včetně slabosti dýchacího svalstva a intolerancí námahy. Včasná diagnóza se díky dostupnosti substituční terapie stala velmi aktuální. Podle teoretické prevalence lze odůvodněně předpokládat, že část pacientů je buď nediodagnostikována, nebo vedena pod jinou diagnózou. V úvahu připadají: pletencová svalová dystrofie, facioskapulohumerální svalová dystrofie a skapuloperoneální syndromy, Danonova nemoc, syndrom ztuhlé páteře, mitochondriální poruchy, polymyozitida či jiné glykogenózy. Spolupracujícím neurologům bylo v průběhu roku 2008 předáno asi 300 balíčků obsahujících informace o chorobě, informovaný souhlas, návod na provedení diagnostického testu metodou tzv. suché kapky (tři diagnostické papírky) a návratová obálka s nezbytnou dokumentací. Dále byla aktivita zaměřena přímo na pacienty: cestou Asociace muskulárních dystrofií bylo v roce 2009 distribuováno celkem 200 diagnostických balíčků. K 1. lednu 2010 bylo vyšetřeno 182 vzorků a byly potvrzeny čtyři pozitivní případy výskytu PN jako příčiny svalových potíží u dospělé osoby. Ve třech případech jde o pletencovou slabost horních i dolních končetin, v jednom o slabost trupového svalstva. Průměrný věk vzniku potíží je 45 let (38–54). Doba mezi manifestací choroby a stanovením diagnózy je 6 let (1–14). Jde o první záchyt adultní formy PN v České republice.

## Pokroky v léčbě hereditárních svalových chorob

Voháňka S

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Pokroky v léčbě svalových dystrofií lze rozdělit na dvě základní skupiny. Aktuální symptomatickou péči a pokroky v genové a patogeneticky orientované terapii. **Symptomatická péče**, přestože neléčí podstatu nemoci, je velmi významná a zvyšuje kvalitu a délku života nemocných. Jde o prodlužování schopnosti chůze pomocí ortéz, podporu ventilace a kardiologickou péči. Srdečnímu postižení je třeba věnovat odpovídající pozornost, u některých svalových chorob jde o limitující postižení (Emeryho Dreifusova svalová dystrofie, X vázaná dilatační kardiomyopatie). Za symptomatickou farmakoterapii lze také považovat podávání kortikosteroidů u chlapců s dystrofinopatií.

**Etiopatogeneticky orientovaná léčba** se u pacientů s dystrofinopatií dělí na genovou terapii, buněčnou terapii a farmakoterapii. Experimenty v oblasti genové terapie se soustředí na přenos mikrodystrofinu do genomu pomocí virového nosiče. Hlavní překážkou je zatím autoimunitní reakce organismu. Se stejnými potížemi se potýká i buněčná terapie s lokální aplikací myoblastů, mesangioblastů a CD133+ buněk. Farmakoterapie se soustředí na léky podporující upregulaci exprese utrophinu, který může částečně nahradit funkci dystrofinu: bylo zahájeno testování látky BMN195 na zdravých dobrovolnících. Dalším perspektivním směrem jsou inhibitory myostatínu, tedy látky zasahující do funkce genu GDF-8, jde o monoklonální protilátky ACE-031 a MYO-029 a látku ACVR2B. Další velkou skupinou jsou tzv. mutačně specifické přístupy. Látka PTC 124 umožňuje u nemocných s dystrofinopatií Duchennerova typu překlenutí bodové mutace se stop kodonem a tedy tvorbu sice mutovaného, ale alespoň částečně funkčního dystrofinu. Nadějně experimentální výsledky se bohužel neukázaly v klinické praxi účinné a klinická studie ve fázi IIb byla zastavena (Ataluren). Největší pokrok dosáhla zatím strategie, která se nazývá „exon skipping“, tedy přeskočení deletovaných exonů u nemocných s Duchenneovou svalovou dystrofií, což umožňují tzv. antisense oligonukleotidy (AON), tedy speciální malé části RNA. Výsledkem je opět produkce alespoň částečně funkčního dystrofinu. Na každý hot spot je třeba připravit jiný AON. Nejdále je v klinickém výzkumu lék Prosenza, což je AON sloužící k přemostění exonu 51. V roce 2010 byla s tímto

lékem zahájena multicentrická mezinárodní klinická studie. U myotonické dystrofie se potenciální léčebné strategie soustředí na klíčový pochod, kterým je hromadění expandované RNA a její toxické účinky na intracelulární pochody.

## Steroidní myopatie

Vohánka S<sup>1</sup>, Špalek P<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNsP Bratislava-Ružinov

Příčinou steroidní myopatie je abnormální produkce glukokortikoidů při Cushingově nemoci nebo mnohem častěji podávání kortikoidů z léčebné indikace. Mezi syntetickými látkami mají větší potenciál k vzniku myopatie fluorované kortikoidy (triamcinolon, betametazon, dexametazon). Rozlišujeme dva základní typy steroidní myopatie: chronickou a akutní formu. Chronická steroidní myopatie se projevuje pozvolným rozvojem kořenové svalové slabosti horních i dolních končetin. Nebývá postiženo obličejové svalstvo, svěrače, hladké svaly a myokard. Bývají myalgie, které mohou v klinickém obraze dominovat. Kritickou hranicí pro rozvoj postižení je dávka kolem 40 mg prednizonu denně. Ženy a mladší osoby bývají postiženy častěji. Rizikovým je také sedavý způsob života, více jsou postiženy méně aktivní svaly. Frekvence se udává mezi 2–60 % léčených. Postižení se rozvíjí po týdnech až měsících léčení, je závislé na kumulativní dávce. Myopatie nebývá izolovaným příznakem hypekortikalizmu. Přesný mechanismus vzniku není znám; spekuluje se o snížené syntéze svalových proteinů, mitochondriálních a elektrolytových změnách a poruchách excitability sarkolemy. Histologicky se nachází především atrofie svalových vláken IIb, nebývají vyjádřeny známky nekrózy či regenerace. Elektromyografický nálezný bývá chudý s nečetnou spontánní aktivitou a zmenšením teritoria MUP. Kreatinkináza je zpravidla normální, v moči nacházíme před rozvojem potíží zvýšení exkrece kreatinu. Léčebně je doporučován, kromě snížení dávky kortikoidů na nejnižší nutnou úroveň, dostatek pohybu a přívod bílkovin. Anabolika a androgeny nejsou účinné.

Akutní steroidní myopatie je vzácná; 5–7 dnů po léčbě vysokými dávkami kortikoidů vzniká akutní generalizovaná slabost s vysokou hodnotou kreatinkinázy a myoglobinu. Histologicky se nachází známky fokální i difuzní nekrózy všech typů vláken, predilekčně typu II.