

Statiny indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie

Statin-induced Necrotizing Autoimmune Myopathy

Souhrn

Cíl: Léčba statiny může být ve vzácných případech asociována s tvorbou specifických autoprotilátek proti 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktáze (anti-HMGCR), pletencovou svalovou slabostí, zvýšenou hladinou kreatinkinázy (CK) a nekrózou myofibril ve svalové biopsii. Přítomnost těchto znaků tvoří hlavní kritéria nově definované nozologické jednotky označované jako statiny indukovaná nekrotizující myopatie (Statin Induced Necrotizing Autoimmune Myopathy; SINAM). Předpokládaná autoimunitní etiopatogeneze opodstatňuje použití kombinované imunosupresivní terapie. Klinický průběh, diagnostická kritéria i terapeutická účinnost imunosupresivní léčby jsou u SINAM obdobné jako u imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (Immune Mediated Necrotizing Myopathy; IMNM) bez asociace s léčbou statiny. **Soubor a metodika:** Je prezentován soubor 7 nemocných se SINAM, který vznikl diagnostickým přehodnocením skupiny 30 nemocných s diagnózou autoimunitní myopatie na základě stanovení anti-HMGCR protilátek, strukturovaného kvantitativního přehodnocení svalové biopsie a zpřesnění anamnézy (potvrzující chronickou léčbu statiny). **Výsledky:** Celkem 12 pacientů ze 30 testovaných subjektů s původní diagnózou dermatomyozitida, polymyozitida nebo IMNM bylo anti-HMGCR pozitivních (5× IMNM, 7× PM) a 7 z nich užívalo v předchorobí statiny. Těchto 7 nemocných bylo překlasičkováno na SINAM. V jejich svalových biopsiích byla ve všech případech nalezena nekróza myofibril a u 5 pacientů také zánětlivá celulizace. Všichni tito pacienti měli na počátku onemocnění výrazně zvýšenou hladinu CK (> 10násobně). Kombinovaná imunosuprese vedla k remisi klinické symptomatiky a normalizaci či výraznému poklesu CK u všech nemocných.

Abstract

Aim: Statin therapy might be rarely associated with production of specific autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (anti-HMGCR), proximal muscle weakness, high creatine kinase (CK) levels and myofibril necrosis in muscle biopsy. Presence of these symptoms established the main criteria of a new clinical unit called Statin Induced Necrotizing Autoimmune Myopathy (SINAM). Assumed autoimmune etiopathogenesis justifies the use of combined immunosuppressive therapy. Clinical course, diagnostic criteria and therapeutic efficacy of immunosuppressive treatment are similar to that of Immune Mediated Necrotizing Myopathy (IMNM) without association with statin therapy. **Methods:** The group of 7 SINAM patients was classified by reassessment of the diagnostic group of 30 patients diagnosed with autoimmune myopathies based on determination of anti-HMGCR antibodies, structured quantitative revision of muscle biopsies and detailed medical history (confirming chronic statin therapy). **Results:** In total 30 subjects with the original diagnosis dermatomyositis, polymyositis or IMNM were tested for HMGCR antibodies. Twelve patients out of them were anti-HMGCR positive (IMNM 5x, 7x PM) and 7 of them had been on statin therapy before the symptoms developed. These 7 patients were reclassified as SINAM. Myofibrillar necrosis was found in their muscle biopsies in all cases and 5 patients also had inflammatory cell infiltration. All these patients had significantly elevated CK levels (> 10 fold) at early stage of the disease. Combined immunosuppression led to remission of clinical symptoms and normalization or significant CK level drop in all patients.

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu MUNI/A/1072/2015 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2016. Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Autoři práce děkují za spolupráci Revmatologickému ústavu v Praze.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

T. Horák¹, S. Vohánka¹, E. Tvrđíková², M. Horáková¹, J. Bednařík¹

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² Ústav patologie, LF MU a FN Brno



MUDr. Tomáš Horák
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: horak.tomas@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 24. 5. 2017

Přijato do tisku: 10. 8. 2017

Klíčová slova

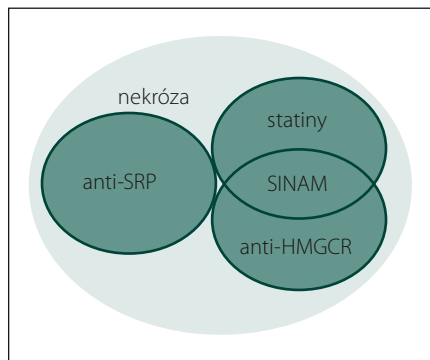
myopatie – statiny – autoimunita – nekróza – protilátky – anti-HMGCR

Key words

myopathy – statins – autoimmunity – necrosis – autoantibodies – anti-HMGCR

Úvod

Statin prokazatelně snižují riziko vzniku kardiovaskulárních chorob. Jedná se o léčiva s výborným bezpečnostním profilem a i díky tomu patří dlouhodobě mezi pět nejčastěji



Obr. 1. Vennův diagram podjednotek IMNM.

Anti-HMGCR+, SINAM, anti-SRP+ a skupina bez přítomnosti protilátek – klasifikace na základě serologie a terapie statiny v předchorobí.

Fig. 1. Venn diagram of IMNM subunits.

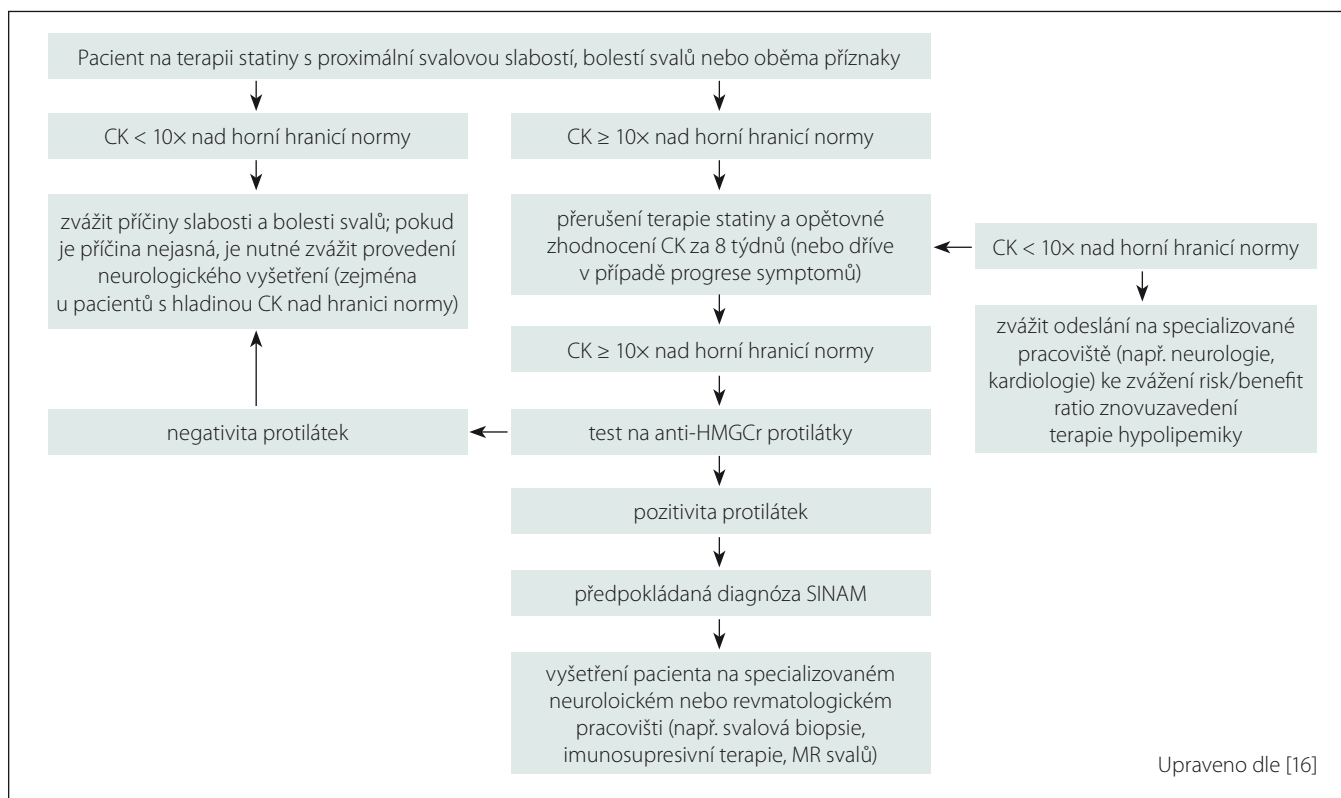
Anti-HMGCR+, SINAM, anti-SRP+, and the group without the presence of antibodies – classification based on serology and statin therapy medical history.

předepisovaných lékových skupin v USA [1], v celosvětovém měřítku [2] i v České republice [3]. Postižení svalů označované jako statinová myopatie je nejčastější a nejzávažnější nežádoucí účinek léčby statiny. Spektrum její klinické manifestace je široké od asymptomatické elevace kreatinkinázy (CK) v séru přes převážně nezávažné myalgie, svalovou slabost až po závažné, ale vzácné rbdomyolýzy [4]. Projevy myopatie vyvolané toxickým působením statinů po jejich vysazení spontánně vymizí [5]. Ve velmi vzácných případech se pletencová svalová slabost rozvíjí po dlouhodobém podávání statinů (v řádech měsíců až let) a přetrvává i po jejich vysazení. V těchto případech je svalová slabost doprovázena elevací CK, přítomností nekrotických myofibril ve svalové biopsii a pozitivitou autoprotilátek proti 3-hydroxy-3 metylglutaryl koenzym A reduktáze (anti-HMGCR). Ty jsou společně s autoprotilátkami proti Signal Recognition Particle (SRP) specifické pro imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) (obr. 1) [6]. Teprve v roce 2015 byla jednotka s pozitivitou anti-HMGCR a návazností na užívání statinů pojmenována jako SINAM (Statin Induced Necrotizing Autoimmune Myopathy) [7], přestože o asociaci autoimunitně podmíněné myopatie s užíváním statinů je diskutováno už

celou dekádu [8]. Histologický obraz je charakteristický, ale nespecifický. Etiopatogenetické mechanismy zůstávají neobjasněny a léčba zatím není ověřena. Cílem této práce je shrnutí současných poznatků o SINAM a prezentace klinických a laboratorních charakteristik vlastního souboru sedmi pacientů splňujících diagnostická kritéria této klinické jednotky.

Klinický obraz

K rozvoji SINAM dochází nejdříve měsíc od započetí terapie statiny. U většiny pacientů se však postižení rozvíjí až po několika letech terapie. Mezi nejčastější klinické projevy patří bolest svalů a symptomy proximální svalové slabosti, jako obtížné vstávání ze židle, problémy s chůzí do schodů nebo zvedání těžkých břemen [9–11]. Na rozdíl od toxické myopatie se u statiny indukované autoimunitní myopatie tyto symptomy po vysazení medikace zpravidla nezmírňují a případně se progresivně zhoršují [12,13]. Svalové oslabení bývá ve většině případů mírné až středně těžké, byly však zaznamenány i případy těžké proximální svalové slabosti. V některých případech se objevují také bulbární příznaky [12]. SINAM je primárně onemocněním kosterních svalů, avšak vzácně se může objevit také mírná bolest kloubů či kožní vyrážka [14,15].



Obr. 2. Schéma vhodného diagnostického algoritmu u podezření na statiny indukovanou myopatii.

Fig. 2. Diagram of an eligible diagnostic algorithm for suspected statin induced myopathy.

Epidemiologie

Imunitu zprostředkovaná myopatie při podávání statinů je velmi vzácné onemocnění. Dle posledních studií se SINAM rozvíjí u 2–3 případů na 100 000 pacientů léčených statiny za rok [16] (po vyloučení cerivastatinu z prodeje pro zvýšenou incidenci rabdomyolýzy [17]).

Etiopatogeneze

Předpokládaná etiopatogeneze je autoimunitní. Existuje však několik možných vysvětlení autoimunitních mechanismů u SINAM a řada aspektů dosud nebyla objasněna.

1. Alely HLA II. třídy s označením DRB1*11:01 jsou silně asociovány s tvorbou protilátek anti-HMGCR i u pacientů, u kterých není známa expozice statinům [18,19].
2. Expres HMGCR je nízká ve většině tkání, ale je signifikantně zvýšena, když jsou svalové, ale i jiné buňky vystaveny působení statinů [20].
3. Regenerující svalové buňky exprimují vysoké hladiny proteinu HMGCR [21,22], který je potřebný pro normální diferenciaci svalové buňky [22–24]. To je zřejmě hlavní mechanismus, který udržuje stále aktivní zdroj autoantigenů navzdory vysazení statinu.

Předpokládá se, že zvýšená exprese HMGCR u geneticky predisponovaných pacientů spustí autoimunitní reakci proti HMGCR. Vazba statinu na HMGCR může změnit konformaci tohoto proteinu a odhalit pozměněné epitopy, vůči kterým není imunitní systém tolerantní [16]. Vysvětlením pro následné udržování imunitní reakce může být i obecný mechanismus, který se vyskytuje u celé řady autoimunitních onemocnění – fenomén šíření epitopů (epitope spreading) [25]. Autoimunitní reakce zaměřená proti jedné konkrétní oblasti antigenu (v tomto případě pozměněnému epitopu HMGCR) vede k poškození tkáně a pozměnění nebo odhalení dalších epitopů. Imunitní buňky vystavené působení prozánětlivých cytokinů pak i vůči těmto dalším epitopům prolomí toleranci a autoimunitní reakce se stává chronickou.

Diagnostika

V klinickém obraze dominuje u pacientů se SINAM symetrická proximální svalová slabost s akutním (týdny) nebo subakutním (< 6 měsíců) rozvojem, která vzniká průměrně 3 roky od započetí terapie statiny (v rozmezí 1 měsíc až 10 let) [13]. V laboratorních výsledcích na-

cházíme více než 10násobnou elevaci CK (až 250 μ kat/l). Důležitým diagnostickým nástrojem je svalová biopsie (viz níže) s dominancí nekrotických a regenerujících myofibril s přítomností pouze minimální zánětlivé infiltrace. Na EMG vyšetření zaznamenáváme myogenní vzorec v jehlové EMG se změnami parametrů potenciálů motorické jednotky (tedy snížením jejich amplitudy a trvání a zvýšeným výskytem polyfází), předčasným náborem motorických jednotek a abnormální spontánní aktivitou [12,13]. Magnetickou rezonancí (MR) pak lze prokázat edém svalů, jejich atrofii, zánět fascií a tukovou degeneraci [6,14]. Užitečné jsou zejména v sekvenci Short Tau Inversion Recovery (STIR), tříbodový DIXON, T2 vážené obrazy případně měření alterace T1 relaxačních časů [6,26].

Protilátky

Protein HMGCR je farmakologickým cílem statinů. Protilátky proti tomuto proteinu jsou specifické pro klinickou jednotku anti-HMGCR pozitivních autoimunitních myopatií [6], z nichž se dále vyčleňuje SINAM (obr. 1). Tyto protilátky zatím nebyly nalezeny u pacientů s toxickou statinovou myopatií nebo u osob bez známek myopatie [27] a jejich pozitivita je asociována s užíváním statinů mezi 44 [10] a 92 % [22].

Komerční enzymatické imunitní testy ELISA pro anti-HMGCR autoprotilátky, které jsou běžně dostupné i v České republice, mohou mít míru falešně pozitivních výsledků cca 0,7 % [27]. Pro snížení rizika falešné pozitivivity anti-HMGCR je mezi kritéria SINAM navrženo zvýšení hladiny CK v séru > 10násobek normy (viz dále). Důležitým zjištěním je, že hladina autoprotilátek anti-HMGCR koreluje s hladinou CK a tíží proximální svalové slabosti [10,15,28]. Vhodný diagnostický postup při podezření na SINAM je znázorněn na obr. 2.

Rovněž byla prokázána zvýšená incidence malignit u anti-HMGCR pozitivních pacientů [29], což může být vysvětleno zapojením imunitní odpovědi proti nádorovým buňkám do autoimunitního procesu [30]. Podstata této asociace je zatím předmětem výzkumu.

Mikroskopický obraz

Biopsie svalů je jedním ze stěžejních vyšetření a bývá nejčastěji prováděna z relativně jednoduše dostupných svalů, jako jsou m. deltoideus, m. vastus lateralis, m. gluteus medius nebo m. iliopsoas [13,31].

Mikroskopický obraz u pacientů s diagnózou SINAM je značně nespecifický, obecně nejčastěji odpovídající zánětlivé

myogenní svalové lézi. Obdobný obraz může být přítomen i u některých dalších neuromuskulárních onemocnění. Proto je vždy nutná pečlivá klinicko-patologická korelace.

Mikroskopicky pozorujeme velikostní kolísání průměrů svalových vláken. Obvykle jsou přítomna nekrotická svalová vlákna, která bývají infiltrována makrofágy, jež se podílí na reparaci svalové tkáně [12,13,32,33]. Dále jsou zastíženy drobné bazofilní regenerující myofibrily s vezikulárním, centrálně lokalizovaným jádrem. V rámci reparativních změn bývá při delším průběhu onemocnění rozšířeno intersticiem.

Častá je přítomnost zánětlivé celulizace, která je lokalizována převážně endomyziálně či intersticiálně. V některých případech nacházíme i zánětlivou infiltraci nenekrotických svalových vláken. Imunohistochemicky lze prokázat, že je zánětlivý infiltrát tvořen převážně CD4⁺ T lymfocyty a CD8⁺ T lymfocyty, dále jsou v menší míře zastíženy CD20⁺ B lymfocyty a CD68⁺ makrofágy.

Pozorována bývá také Up-regulace HLA1, která je patrná sarkoplazmaticky, často i sarkolematicky.

Dalšími nálezy mohou být: exprese membrany atakující komplex (MAC) v endotelích kapilár, zvýšená aktivita kyselé fosfatázy, která bývá vázána převážně na ložiska zánětlivé celulizace, a Up-regulace N-utrofinu (obr. 3).

Léčba

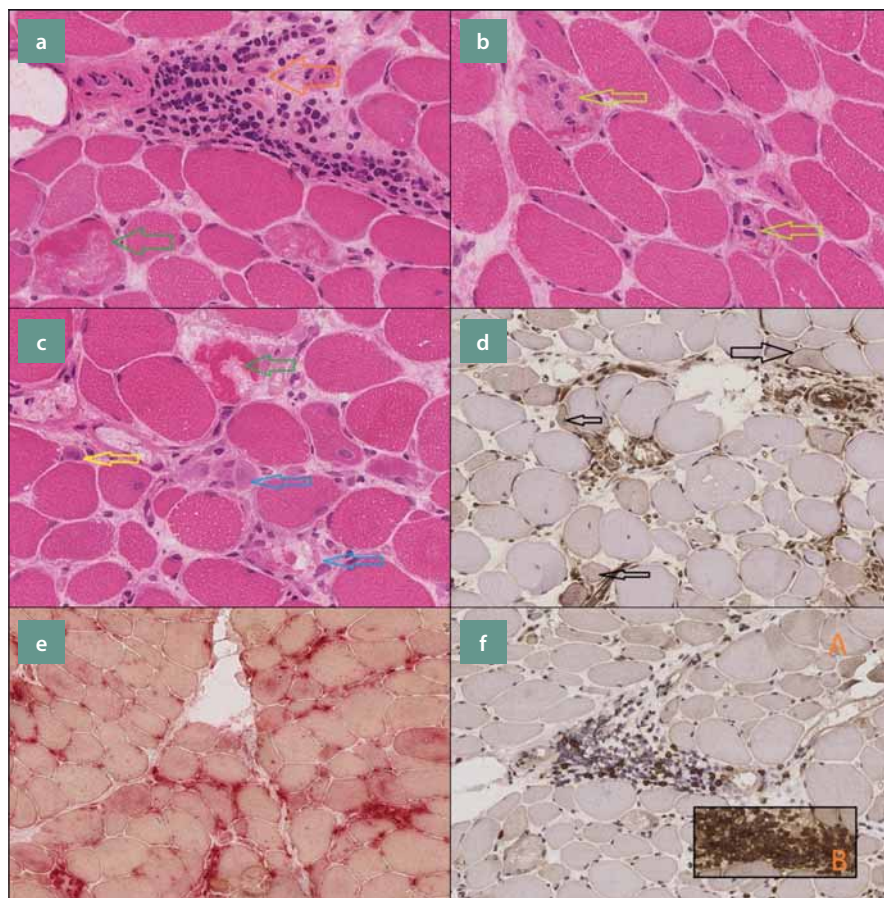
Okamžité vysazení statinů je doporučováno u pacientů s proximální svalovou slabostí a zvýšením hladiny CK > 10x. Přestože nebyly zatím provedeny žádné klinické studie terapie této klinické jednotky, dle dosavadních zkušeností je ve většině případů nutné zahájit imunosupresivní terapii. Ve vzácných případech velmi mírné svalové slabosti není vyloučena ani spontánní úprava zdravotního stavu po vysazení statinů a je možné zvážit pečlivou observaci, hodnocení svalové síly a kontrolu CK s odstupem [10]. U pacientů s přetrvávající či horšící se svalovou slabostí a v případě středně těžkých svalových příznaků je vhodné začít terapii perorálním prednizonem v dávce 1 mg/kg/den. U těžké svalové slabosti pak v kombinaci s metotrexátem [13], azatioprinem či mykofenolát mofetilem. Ve velmi závažných případech svalové slabosti a u pacientů refrakterních k dosavadní kombinaci imunosupresiv po dvou až třech měsících terapie je vhodné přidat do léčby intravenózní imunoglobuliny v plné dávce [34], případně jiná léčiva (např. rituximab) a zahájit tak kombinova-

nou imunomodulační terapii. Ta je dle dostupných zkušeností nezbytná až v polovině případů SINAM [9,10,28,35,36]. Účinnost terapie IVIG zatím nebyla u IMNM prokázána v randomizovaných studiích a v klinické praxi je ve většině případů rezervována pro pacienty rezistentní k dvojkombinaci imunosupresiv či při závažných relapsech onemocnění nebo bulbárních nebo dechových příznacích. V literatuře je také popisována monoterapie IVIG [34,37] a její zahájení je možné jako první volba v případě preexistujícího diabetu, imunodeficience [38], závažné patologické reakce na imunosupresiva nebo během těhotenství a kojení [39]. Další terapeutickou možností je plazmaferéza. Po úspěšném nastavení imunosupresivní léčby obvykle dochází k normalizaci hladiny CK a myoglobinu společně s obnovou plné svalové síly. V některých případech však následkem dlouhotrvajícího aktivního onemocnění (např. při nedostatečné terapii) nastává trvalé poškození svalů tukuovou degenerací a důsledkem je přetrvávání svalové slabosti. Toto permanentní poškození svalů může být verifikováno pomocí MR svalů (viz výše). V některých případech naopak dochází k návratu svalové síly a přetrvává zvýšená hladina CK [9,14,37]. Je to pravděpodobně dáno tím, že při stále aktivním autoimunitním procesu je paralelně probíhající regenerace svalů rychlejší než jejich poškození.

Vlastní soubor

Vyšetřili jsme soubor 30 pacientů, kteří splňovali klinická, laboratorní (CK), EMG a histopatologická kritéria PM, DM nebo IMNM (s výjimkou jednoho nemocného s asymptomatickou hyper-CK-emií > 10násobek normy). Klinické projevy dermatomyozitidy (DM) a polymyozitidy (PM), tedy akutní (dny až týdny) nebo subakutní (< 6 měsíců) rozvoj symetrické proximální svalové slabosti, odpovídají klinickým projevům IMNM. Elevace CK je také společným znakem těchto tří jednotek a rovněž jejich histopatologický obraz se může překrývat.

Provedli jsme stanovení protilátek anti-HMGCR, v dokumentaci dohledali hodnoty CK a myoglobinu v průběhu celého onemocnění a vyšetřili aktuální hladinu CK, myoglobinu. Dále jsme doplnili detailní anamnézu se zaměřením na terapii statiny a věk vzniku. Byla provedena strukturovaná revize uložených vzorků svalových biopsií a standardizované klinické vyšetření. Pro statistické srovnání kvantitativních proměnných byl použit Mannův-Whitneyho test. SINAM byla klasifi-



Obr. 3. Příčný řez svalovou tkání.

a) zelená šipka označuje nekrotické svalové vlákno, oranžová šipka znázorňuje kulatobuněčnou zánětlivou celulizaci, lokalizovanou intersticiálně (H&E 400x), b) nekrotická svalová vlákna infiltrovaná makrofágy (H&E 400x), c) zelená šipka označuje nekrotické svalové vlákno, žlutá šipka směřuje k regenerujícímu svalovému vláknu s lehce bazofilní cytoplazmou a naznačené vezikulárním, centrálně lokalizovaným jádrem, modré šipky znázorňují infiltraci rozpadlých nekrotických svalových vláken makrofágy (H&E 400x), d) disperzně patrná overexprese HLA1 sarkolematicky i sarkoplasmaticky (Imunohistochemie, HLA1 200x), e) zvýšená aktivita kyselé fosfatázy vázaná převážně na ložiska zánětlivé celulizace (kyselá fosfatáza 200x), f) A: CD8 pozitivní T lymfocyty, B: CD4 pozitivní T lymfocyty (Imunohistochemie, CD8, CD4 200x).

Fig. 3. Cross section of muscle tissue.

a) green arrow indicates the necrotic muscle fiber, the orange arrow shows the round cell inflammatory cellularity, located interstitial (H & E 400x), b) necrotic muscle fibers infiltrated by macrophages (H & E 400x), c) green arrow indicates the necrotic muscle fiber, the yellow arrow points to the regenerating muscle fiber with a slightly basophilic cytoplasm and a marked vesicular centrally located nucleus, blue arrows illustrates the infiltration of disintegrated necrotic muscle fibers of the macrophage (H & E 400x), d) dispersionally located HLA1 overexpression in sarcolemma and sarcoplasm (Immunohistochemistry, HLA1 200x), e) increased activity of acid phosphatase bound predominantly on deposits of inflammatory cellularity (acidic phosphatase 200x), f) A: CD8 positive T lymphocytes, B: CD4 positive T lymphocytes (Immunohistochemistry, CD8, CD4 200x).

kována na základě splnění všech následujících kritérií:

1. pozitivita autoprotilátek anti-HMGCR;
2. elevace hladiny CK > 10x před vysazením statinů a případným započítáním imunosuprese;

3. anamnéza užívání statinů s přetrvávající svalovou slabostí i po jejich vysazení;
4. nález nekrotizujících a regenerujících myofibril s pouze minimální nebo žádnou přítomností buněčného infiltrátu ve svalové biopsii.

Tab. 1. Výsledky revize bioptických vzorků v souboru.

	SINAM (pacientů 7)	PM (pacientů 11)	IMNM (pacientů 5)	anti-HMGCR+ (pacientů 12)
histopatologická charakteristika	podíl pacientů	podíl pacientů	podíl pacientů	podíl pacientů
nekróza myofibril	100 %	82 %	80 %	91 %
průměrný podíl nekrotických vláken	2,5 % (min. 0,5 %, max. 6,0 %)	1 % (min. 0,5 %, max. 3,0 %)	2 % (min. 1 %, max. 3,0 %)	2,5 % (min. 0,5 %, max. 6,0 %)
regenerující myofibrily	86 %	73 %	80 %	83 %
zánětlivý infiltrát	86 %	73 %	80 %	8,00 %
typ celulizace u pacientů se zánětlivým infiltrátem	66 % endomyziální 34 % intersticiální	87 % endomyziální 13 % intersticiální	75 % endomyziální 25 % intersticiální	70 % endomyziální 30 % intersticiální
zánět v nenekrotických svalových vlákních	43 %	9 %	20 %	33 %
HLA1 overexprese	86 %	73 %	25 %	63 %
aktivace komplementu (C5b9), exprese MAC v endoteliích kapilár	28 %	73 %	50 %	36 %
CD68– pozitivní makrofágy (u pacientů se zánětlivým infiltrátem)	100 %	55 %	100 %	100 %
CD20– pozitivní B lymfocyty (u pacientů se zánětlivým infiltrátem)	83 %	55 %	0 %	55 %
T lymfocyty (u pacientů se zánětlivým infiltrátem)	100 % z čehož 68 % CD4+, CD8+ 16 % převážně CD8+ 16 % převážně CD4+	64 % z čehož 43 % CD4+, CD8+ 43 % převážně CD8+ 14 % převážně CD4+	75 % z čehož 50 % CD4+, CD8+ 50 % převážně CD8+ 0 % převážně CD4+	88 % z čehož 63 % CD4+, CD8+ 25 % převážně CD8+ 12 % převážně CD4+
lemované vakuoly	0 %	9 %	20 %	8 %
fibróza	57 %	36 %	0 %	33 %

Výsledky

Ze 30 testovaných pacientů bylo 12 anti-HMGCR pozitivních (tab. 1, 2). Sedm pacientů z tohoto souboru užívalo v předchorobí statiny, ve svalové biopsii byla prokázána nekróza myofibril a současně měli zvýšenou hladinu CK > 10x. Splnili tak všechna hlavní kritéria pro SINAM. Průměrný věk v souboru byl 70 let (min. 57, max. 80 let) s převahou žen (šest pacientů ze sedmi).

Ze zbývajících pětice nemocných bez expozice statiny, ale s pozitivitou anti-HMGCR splňovali čtyři pacienti všechna hlavní kritéria IMNM a pouze u jednoho pacienta nebyla svalovou biopsií potvrzena nekróza myofibril. Šlo o 17letého muže, sportovce, kdy zvýšení CK > 10násobek bylo zjištěno v rámci preventivní prohlídky a MR svalů vykazovalo nespecifickou změnu signálů v oblasti pleťových svalů a histopatologickým nále-

zem CD68 pozitivních makrofágů, bez známek nekrózy a zánětlivé celulizace.

Průměrná délka užívání statinů před rozvojem klinických příznaků byla 30 měsíců (min. 24, max. 36 měsíců). Ty se začaly objevovat v průměrném věku 65 let (min. 55, max. 78 let). Maximální titr protilátek anti-HMGCR byl v našem souboru v průměru 101 U/ml (min. 32,5, max. 225,7 U/ml). Zajímavostí je, že všichni pacienti v souboru užívali atorvastatin (Tulip®).

Při srovnání sedmi pacientů anti-HMGCR pozitivních s pozitivní anamnézou užívání statinu a zbývajících pět pouze anti-HMGCR pozitivních pacientů byl titr těchto protilátek v průměru o 85 U/ml vyšší u pacientů bez medikace statinů v předchorobí, ale vzhledem k nízkému počtu pacientů tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,062$) (tab. 2).

Ve vyšetřovaném souboru pacientů byl prováděn také odběr anti-SRP protilátek. Ty byly pozitivní ve dvou případech. U žádného z pacientů v souboru nebyla zjištěna současně pozitivita anti-SRP a anti-HMGCR protilátek.

Vzhledem k popisovanému častému výskytu malignit u pacientů s anti-HMGCR pozitivitou [40] byl kromě expozice statinům sledován také tento parametr. V našem souboru nebyla u žádného z IMNM pacientů pozitivní anamnéza nádorových onemocnění a zároveň nebyla zjištěna malignita během sledování.

Kreatinkináza, myoglobin

Jedním z diagnostických kritérií SINAM je zvýšení hladiny CK v séru na více než 10násobek normy. Maximální hladiny CK dosahovaly průměrně 121 μ kat/l (min. 32,

max. 205 $\mu\text{kat/l}$). Pouze u dvou pacientů měla hladina CK od započetí imunosupresivní terapie čistě klesající charakter bez známek exa-

cerbace. U pěti sledovaných pacientů došlo k relapsu onemocnění, který se projevil zvýšenou hladinou CK, ve třech případech do-

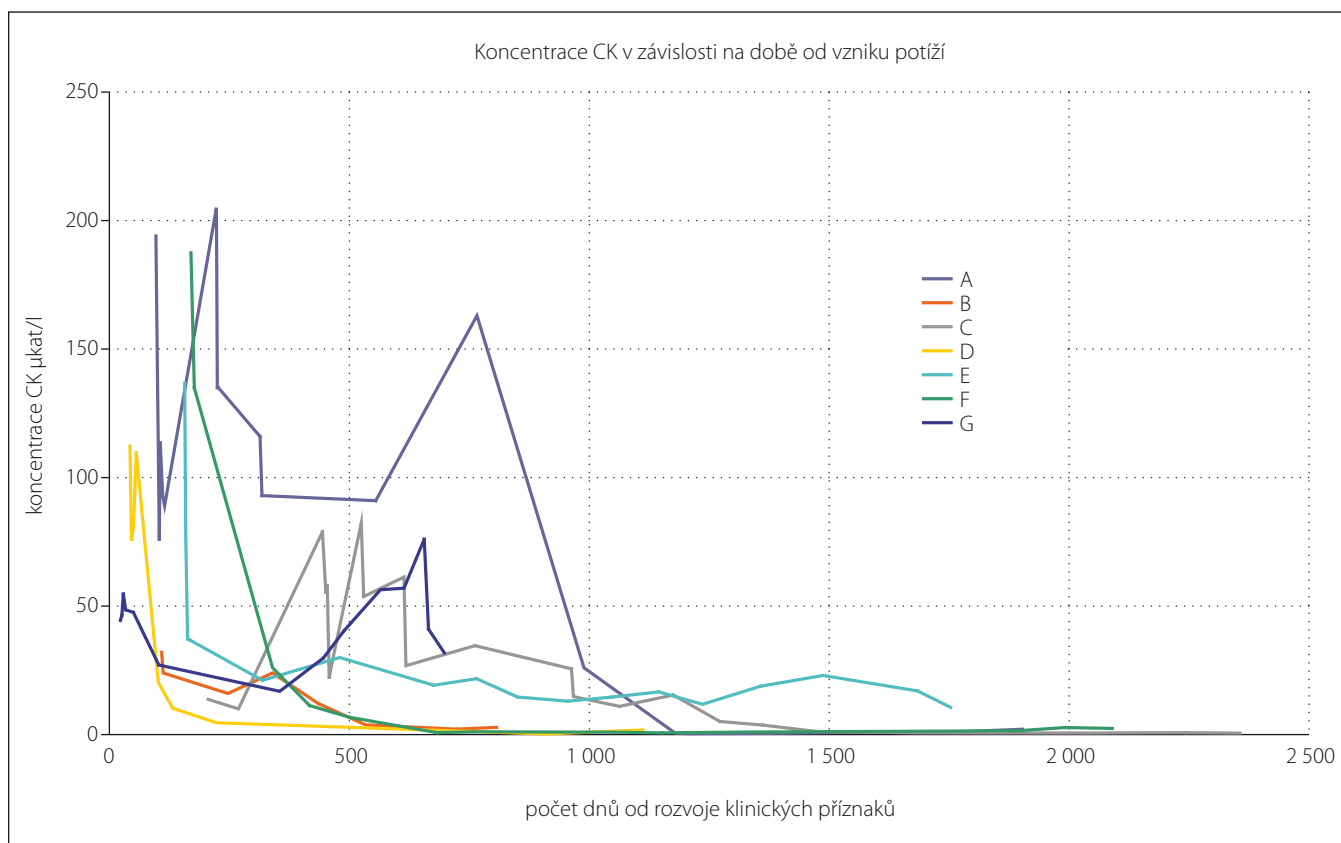
konce vyšší než v době záchytu onemocnění. Nejkratší doba, za kterou došlo k normalizaci hladiny CK, byla okolo 200 dní od započetí imunosupresivní terapie (obr. 4). Maximální průměrná hladina myoglobinu byla naměřena 2248 $\mu\text{g/l}$ (min. 919, max. 3 700 $\mu\text{g/l}$).

Tab. 2. Porovnání vybraných výsledků pacientů SINAM a anti-HMGCR+.

	SINAM (n = 7)	IMNM anti-HMGCR+ (n = 5)	p hodnota
původní diagnóza	5x PM, 2x IMNM	1x PM, 1x DM, 3x IMNM	–
anti-HMGCR	průměrně 102 U/ml (min. 33, max. 226)	průměrně 187 U/ml (min. 75, max. 264)	0,062
věk rozvoje klinických příznaků	průměrně 66 let (min. 55, max. 78)	průměrně 32 let (min. 13, max. 67)	0,028
CK max.	průměrně 121 $\mu\text{kat/l}$ (min. 32, max. 205)	průměrně 169 $\mu\text{kat/l}$ (min. 139, max. 211)	0,192
myoglobin max.	průměrně 2 248 $\mu\text{g/l}$ (min. 919, max. 3 707)	průměrně 2 158 $\mu\text{g/l}$ (min. 1 150, max. 3 375)	0,808
nekróza myofibril	100 %	80 %	–
zánětlivá celulizace	86 %	80 %	–
fibróza	57 %	0 %	–

Revize biopsií

U všech sedmi pacientů v souboru SINAM byla v bioptickém materiálu přítomna nekrotická svalová vlákna v průměrném procentuálním zastoupení 2,5 % (min. 0,5 %, max. 6 %). U šesti pacientů byly v testovaném vzorku nalezeny regenerující myofibrily. Zánětlivý infiltrát byl zastížen u šesti pacientů, a to ve čtyřech případech lokalizovaný endomyziálně a ve dvou intersticiálně. Infiltrát ve všech případech obsahoval makrofágy a T lymfocyty, v pěti případech B lymfocyty. Expres MAC v kapilárách byla v rozporu s publikovanými poznatky (tab. 3) nižší u SINAM a IMNM pacientů oproti PM. Může se jednat o netypický nález způsobený příliš malým soubo-



Obr. 4. Graf vývoje hladiny CK v čase u pacientů se SINAM.

Retrospektivně získané hodnoty koncentrace CK u 7 pacientů klasifikovaných jako SINAM. Jednotlivé křivky znázorňují vývoj hladiny CK v čase u jednotlivých pacientů (označení A–G).

Fig. 4. Graph of CK development in SINAM patients over the time.

Retrospectively obtained CK concentrations in 7 patients classified as SINAM. The individual curves represent the development of CK over time in individual patients (A–G).

Tab. 3. Klinické, sérologické a patologické charakteristiky IMNM, PM a DM. Upraveno dle [34,40].

	IMNM	PM	DM
svalová slabost	proximální	proximální	proximální, s akcentací na horních končetinách
kožní příznaky	–	–	+
autoprotilátky	anti-SRPanti-HMGCR	U1-snRNP, MO-Scl, tRNA syntetases, Nucleoporin (Nuo)	Mi-2, MDA5, TIF-1, NXP-2
vstupní hladina CK	> 10x	> 10x	> 10x
histopatologie			
nekróza a regenerace myofibril	+++ jednotlivá vlákna	+ jednotlivá vlákna	+ skupiny vláken
zánětlivý infiltrát	makrofágy (CD68 ⁺)	CD8 ⁺ T lymfocyty, plazmatické buňky (CD138 ⁺) myeloidní dendritické bb. (BDCA2 ⁺)	CD4 ⁺ T lymfocyty, B lymfocyty, plazmocytoidní dendritické bb. (BDCA2 ⁺)
aktivace komplementu (C5b9), exprese MAC v endoteliích kapilár	+	–	+++
aktivace komplementu (C5b9), exprese MAC v na svalových vláknech	+	–	–
MHC-I/II	+/-	++	++
perivaskulární atrofie	–	–	+
up-regulace HLA1	+/-	+++	+
atrofie	+++	+/-	++
hypertrofie	+++	+/-	+/-
lemované vakuoly	–	–	–

rem vyšetřených vzorků. Podrobněji v tab. 1 a obr. 3.

Přehodnocení diagnózy, klinický průběh a efekt léčby

Z celkem 12 nemocných s pozitivitou HMGCR a splňujících kritéria INNM byla tato diagnóza stanovena před možností stanovení anti-HMGCR u pěti nemocných (dva z nich splňovali kritéria SINAM), zatímco u sedmi byla původní diagnóza polymyozitida (u pěti se SINAM) (tab. 2).

Klinický průběh SINAM v našem souboru nemocných je možné charakterizovat jako převážně relaps remitentní s jasnou tendencí k normalizaci hladiny CK při správně vedené imunosupresivní terapii. K normalizaci hladiny CK však došlo nejdříve za 7 měsíců a u většiny pacientů je nutné počítat s několika lety. U jednoho pacienta je průběh onemocnění chronický s trvalou hladinou CK okolo 25 μ kat/l.

Část pacientů našeho souboru byla původně diagnostikována, a tedy i léčena jako polymyozitida. U nemocných s IMNM je doporučovaný léčebný algoritmus podobný

jako u PM a bylo tomu tak i u našich pacientů. Náš soubor je malý na zobecnění, avšak zaznamenali jsme u několika nemocných nevyraznou či žádnou odpověď na kortikoterapii. U většiny nemocných jsme byli nuceni zavést kombinovanou imunosupresi a část nemocných reagovala velmi dobře na léčbu IVIG.

Diskuze

Informace získané ze souboru našich pacientů korelují se současnými poznatky a ukazují zejména na diagnostickou výtežnost stanovení anti-HMGCR autoprotilátek u nemocných se svalovou slabostí a léčených statiny. Před jejich stanovením byla významná část nemocných s IMNM (ať už asociované s medikací statiny či bez této expozice) klasifikována jako idiopatická polymyozitida. Je to pochopitelné, protože klinická manifestace je obdobná a histopatologická kritéria PM a INNM se překrývají (tab. 3) [34,41]. Dosavadní poznatky ukazují na specifitu anti-HMGCR protilátek zejména pro SINAM, neboť nebyly nalezeny u jiných myopatií typu PM, DM nebo myozitidy s inkluzními tělísky (ani v případě sou-

časné medikace statiny) či u IMNM s přítomností anti-SRP anebo anti-syntetázových protilátek. Anti-HMGCR protilátky můžeme výjimečně nalézt u jedinců léčených statiny bez klinických symptomů či u projevů myotoxického působení statinů („self-limited“ statinové myopatie) [7]. V souladu s recentními poznatky je také informace o počtu anti-HMGCR pozitivních IMNM pacientů s negativní anamnézou užívání statinů. Jak již bylo popsáno na větších souborech, průměrně 1/3 pacientů s pozitivitou protilátek anti-HMGCR statiny prokazatelně nikdy neuzívala [10,21,22,28]. Tato skupina pacientů se od nemocných se SINAM významně liší nižším věkovým průměrem a horší terapeutickou odpovědí [28]. V testovaném souboru jsme takových subjektů zaznamenali pět (40%), z toho tři pacienti byli mladší 19 let (13, 15 a 18 let). Věkový rozdíl byl i statisticky signifikantní ($p = 0,028$) (tab. 2). I proto někteří autoři zpochybňují souvislost s tvorbou anti-HMGCR protilátek s užíváním statinů a naznačují možnost pouhé koincidence vzhledem ke skutečnosti, že ve věku nad 50–65 let užívá statiny 30–45 % popu-

lace [42]. Hypotéza, že statiny působí jako spouštěč zvýšené exprese HMGCR, který se pak stává imunogenním, zatím nebyla doložena. Dle dosavadních poznatků je však velmi pravděpodobná. Pro toto tvrzení svědčí také skutečnost, že statiny nejsou pouze produktem farmaceutického průmyslu a bývají obsaženy v potravinových doplňcích a přírodních zdrojích (hlíva ústřičná, červená rýže, čaj puerh) a negativní anamnéza užívání statinů nemusí vždy znamenat, že se s nimi organizmus pacienta nikdy nesesetkal.

Všichni pacienti, kteří byli v našem souboru klasifikováni jako SINAM, v předchorobí užívali atorvastatin (Tulip®). Pravděpodobným vysvětlením je fakt, že atorvastatin je nejčastěji užívaná účinná látka ze skupiny statinů na světě [1,2] i v České republice (v roce 2010, kdy bylo do České republiky dodáno téměř 3,9 milionů kusů balení s léčivou látkou atorvastatin z celkových 6,5 milionů kusů balení statinů) [3]. Dalším vysvětlením je, že pacienti s DM II léčení atorvastatinem mají větší riziko rozvoje IMNM oproti pacientům léčeným jinými hypolipemiky (rosuvastatin, simvastatin). V souladu se prací Basharada [43] bylo více než 70 % pacientů léčeno pro diabetes mellitus 2. typu.

U jednoho pacienta v souboru (věk rozvoje 18, anti-HMGCR 230 U/ml, CK 160 µkat/l, negativní statinová anamnéza) nebyla histologicky prokázána nekróza svalových vláken. To ukazuje na možnost časně přítomnosti anti-HMGCR předcházející rozvoji klinické manifestace a typického histopatologického obrazu, chybnou volbu svalu pro biopsii, případně na možnost pozitivitu i u jiných jednotek.

Data bude nutno ověřit na větším souboru pacientů a určitou limitací této práce je, že velká část informací byla získána retrospektivně. Ovlivněn je především údaj o anamnéze užívání statinů. Ten bývá z klinické dokumentace často obtížně zjistitelný, případně si na užívání statinů pacient nevzpomíná, což může zapříčinit nerozpoznání této jednotky.

Závěr

SINAM je relativně nová vzácná nozologická jednotka, na kterou je nutno pomýšlet v klinické praxi při terapii statiny, i když její existenci, resp. souvislost rozvoje INMN s déleodobou medikací statiny, bude nutné ještě definitivně potvrdit. I při potvrzení její existence však zůstávají statiny bezpečnou skupinou léčiv.

V případě rozvoje svalové slabosti v souvislosti s déleodobou léčbou statiny je nutné

zvažít, zda se nejedná o SINAM a je na místě přerušit terapii hypolipemiky. Dále provést test na anti-HMGCR protilátky a v případě positivity zahájit imunosupresivní/imunomodulační terapii, která má ve většině případů dobrý efekt se zvýšením svalové síly.

Stanovení anti-HMGCR se jeví užitečné nejenom v diagnostice této jednotky, ale i v diferenciaci dalších autoimunitních myopatií (zejména PM a IMNM anti-HMGCR+) a je vhodné je indikovat jak při podezření na SINAM, tak i při nálezů nekrotizující myopatie se známkami regenerace a reparace ve svalové biopsii. Na souboru pacientů s autoimunitními myopatiemi je patrný diagnostický překryv SINAM s jinými jednotkami, které se manifestují podobnými klinickými příznaky a elevací CK (PM a IMNM) (obr. 1).

Seznam použitých zkratk

anti-HMGCR – protilátky proti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáze
anti-SRP – protilátky proti signál rozpoznávajícím částicím
CD – diferenciální skupina
CK – kreatinínáza
DM – dermatomyozitida
ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMG – elektromyografie
H&E – hematoxilin-eosin
HLA – hlavní histokompatibilní komplex
INMN – imunitou zprostředkovaná nekrotizující myopatie
IVIG – intravenózní imunoglobuliny
MAC – membrány atakující komplex
MHC – hlavní histopatologický komplex
MR – magnetická rezonance
PM – polymyozitida
SINAM – statiny indukovaná nekrotizující myopatie
STIR – Short Tau Inversion Recovery

Literatura

1. IMS Health. Medicines Use and Spending in the U.S. – A Review of 2015 and Outlook to 2020. [accessed 12 Dec 2016]. Dostupné z URL: <http://www.imshealth.com/sites/en/thought-leadership/ims-institute/reports/medicines-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2015-and-outlook-to-2020>.
2. Visiongain. Statins: World Market Outlook 2011-2021. [accessed 12 Dec 2016]. Dostupné z URL: <https://www.visiongain.com/Report/581/Statins-World-Market-Outlook-2011-2021>.
3. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Hodnocení vývoje distribuce vybrané skupiny léčivých přípravků – 2. čtvrtletí 2013 – léčivé přípravky pro léčbu poruch tukového metabolismu – dodávky v letech 2002–2012 (fibráty, ezetimib, statiny). Dostupné z URL: <http://www.sukl.cz/levice-pripravky-pro-lecbu-poruch-tukoveho-metabolismu>.
4. Bednařík J, Vlčková E, Horák T. Statinová myopatie. *Neurol Praxi* 2017;18(1):15–19.
5. Echaniz-Laguna A, Mohr M, Tranchant C. Neuromuscular symptoms and elevated creatine kinase after statin withdrawal. *N Engl J Med* 2010;362:564–5. doi: 10.1056/NEJMc0908215.
6. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:72. doi: 10.1007/s11926-015-0548-6.

7. Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci* 2015;351:13–7. doi: 10.1016/j.jns.2015.02.042.
8. Needham M, Fabian V, Knezevic W, et al. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:194–200. doi: 10.1016/j.nmd.2006.10.007.
9. Grable-Espósito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010;41:185–90. doi: 10.1002/mus.21486.
10. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:150–7. doi: 10.1097/MD.0000000000000028.
11. Klein M, Mann H, Pleštilová L, et al. Increasing incidence of immune-mediated necrotizing myopathy: single-centre experience. *Rheumatol Oxf Engl* 2015;54:2010–4. doi: 10.1093/rheumatology/kev229.
12. Patel S, Rohatgi A, Gupta P. Statin-triggered immune-mediated necrotizing myopathy. *Neurol India* 2016;64:562–4. doi: 10.4103/0028-3886.181571.
13. McGrath NM, Turner CP. Isolated gluteal and paravertebral muscle weakness due to anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Muscle Nerve* 2016;54:150–2. doi: 10.1002/mus.25130.
14. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010;62:2757–66. doi: 10.1002/art.27572.
15. Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, et al. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: Perimysium and myofiber pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015;2:e124. doi: 10.1212/NXI.0000000000000124.
16. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med* 2016;374:664–9. doi: 10.1056/NEJMr1515161.
17. Zeitlinger M, Müller M. [Clinico-pharmacologic explanation models of cerivastatin associated rhabdomyolysis]. *Wien Med Wochenschr* 2003;153:250–4.
18. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve* 2015;52:196–203. doi: 10.1002/mus.24541.
19. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res* 2012;64:1233–7. doi: 10.1002/acr.21671.
20. Morikawa S, Murakami T, Yamazaki H, et al. Analysis of the global RNA expression profiles of skeletal muscle cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:121–31.
21. Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, et al. Statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e416. doi: 10.1097/MD.0000000000000416.
22. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:713–21. doi: 10.1002/art.30156.
23. Martini C, Trapani L, Narciso L, et al. 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase increase is essential for rat muscle differentiation. *J Cell Physiol* 2009;220:524–30. doi: 10.1002/jcp.21810.
24. Trapani L, Segatto M, La Rosa P, et al. 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition impairs

muscle regeneration. *J Cell Biochem* 2012;113:2057–63. doi: 10.1002/jcb.24077.

25. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:85–95. doi: 10.1038/nri724.

26. Wattjes MP, Fischer D. *Neuromuscular imaging*. New York: Springer-Verlag 2013.

27. Mammen AL, Pak K, Williams EK, et al. Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res* 2012;64:269–72. doi: 10.1002/acr.20662.

28. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2012;64:4087–93. doi: 10.1002/art.34673.

29. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier A-M, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain J Neurol* 2016;139:2131–5. doi: 10.1093/brain/aww054.

30. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014;343:152–7. doi: 10.1126/science.1246886.

31. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:612–9. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834b324b.

32. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, et al. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle Nerve* 2015;52:189–95. doi: 10.1002/mus.24642.

33. Tidball JG. Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. *Compr Physiol* 2011;1:2029–62. doi: 10.1002/cphy.c100092.

34. Needham M, Mastaglia FL. Immunotherapies for Immune-Mediated Myopathies: A Current Perspective. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 2016;13:132–46. doi: 10.1007/s13311-015-0394-2.

35. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015;2:e96. doi: 10.1212/NXI.000000000000096.

36. Watad A, Soriano A, Vaknine H, et al. Immune Mediated Myopathy following Long-Term Statin Therapy. *Isr Med Assoc J IMAJ* 2015;17:128–9.

37. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous Immune Globulin for Statin-Triggered Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med* 2015;373:1680–2. doi: 10.1056/NEJMc1506163.

38. Dalakas MC. Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology* 1998;51:537–45.

39. Mosca M, Strigini F, Carmignani A, et al. Pregnant patient with dermatomyositis successfully treated with intravenous immunoglobulin therapy. *Arthritis Rheum* 2005;53:119–21. doi: 10.1002/art.20913.

40. Kadota M, Hida A, Hashimoto Maeda M, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016;3:e290. doi: 10.1212/NXI.000000000000290.

41. Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. *Curr Opin Neurol* 2013;26:554–60. doi: 10.1097/WCO.0b013e328364e9d9.

42. Dalakas MC. Necrotizing autoimmune myopathy (NAM): antibodies seem to be specific markers in aiding diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1037. doi: 10.1136/jnnp-2016-313418.

43. Basharat P, Lahouti AH, Mammen AL, et al. Diabetes and Atorvastatin Are Potential Risk Factors for Statin-associated Myopathy with Autoantibodies Against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:S554.

Česká neurologická společnost ČLS JEP

Česká neurologická společnost (ČNS) je součástí České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (www.cls.cz).

Členem společnosti může stát lékař, farmaceut, případně jiný pracovník ve zdravotnictví a příbuzném oboru, který souhlasí s posláním a cíli ČLS JEP a zaváže se přispívat k jejich plnění. Každý může být členem více odborných společností.

Jak se stát členem ČNS?

- Vyplňte přihlášku na webových stránkách ČNS www.czech-neuro.cz, registrovat se zároveň můžete také do jednotlivých sekcí ČNS.
- Po odeslání registrace získáte na e-mail potvrzení o úspěšném odeslání Vaší přihlášky.
- Schvalování žádostí o členství probíhá vždy na nejbližší výborové schůzi ČNS, o přijetí Vás bude informovat sekretariát ČNS (sekretariat@czech-neuro.cz).

Co vám členství v ČNS přinese?

- Předplatné časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.
 - Pravidelný elektronický zpravodaj s novinkami.
- Zvýhodněné podmínky účasti na pravidelném neurologickém sjezdu a jiných akcích.
 - Možnost zúčastnit se soutěže o nejlepší neurologické publikace.

Změny údajů

V případě změny Vašich údajů (jména, adresy, telefonu, e-mailu apod.) nahláste ji, prosím, členské evidenci sekretariátu ČNS sekretariat@czech-neuro.cz. Změna bude nahlášena automaticky také vydavateli časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie a Centrální evidenci členů ČLS JEP.