

Neurologie pro praxi

2023

2

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 24 | 2023

HLAVNÍ TÉMA – NEURO-OFTALMOLOGIE

Otoky terčů zrakového nervu – společné téma oftalmologů a neurologů

Oční komplikace periferní parézy nervus facialis a možnosti jejich terapeutického řešení

Oční projevy onemocnění spojené s přítomností protilátek proti myelin-oligodendrocytárnímu glykoproteinu

Využití OCT-angiografie (OCT-A) při sclerosis multiplex

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

COVID-19 u pacientů s roztrúsenou sklerózou liečených ofatumumabom

Migréna a hormonální antikoncepce

Zrychlená verze Mezinárodních standardů pro neurologickou klasifikaci míšního poranění (E-ISCSCI) (český překlad mezinárodních standardů)

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Genetické faktory ovlivňující věk nástupu Huntingtonovy nemoci a markery jeho predikce

Covid-19 a jeho vliv na (chronickou) bolest – postřehy z praxe

Molekulární a buněčná biologie roztroušené sklerózy

SDĚLENÍ Z PRAXE

Levostranné hemikranie – migréna to nebude!

Trombóza mozkových žilných splavů jako etiologie cévní mozkové příhody, případ 70letého pacienta

Autoimunitní meningoencefalitida asociovaná s anti-GFAP protilátkami – kazuistika

SÍLA S ELEGANCÍ

Vysoce účinná terapie i pro nově diagnostikované pacienty s roztroušenou sklerózou^{1,2}



VYSOKÁ A SETRVALÁ ÚČINNOST¹



PŘÍZNIVÁ BEZPEČNOST¹



FLEXIBILITA¹

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Zkrácená informace • Kesimpta 20 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení: Jedno předplněné pero obsahuje ofatumumabum 20 mg v 0,4 ml roztoku (50 mg/ml). **Indikace:** Přípravek Kesimpta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování:** Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech. Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita. **Zvláštní upozornění/varování:** Infekce: Podávání přípravku musí být odloženo u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. Ofatumumab se nesmí podávat pacientům se závažným oslabením imunity (např. významná neutropenie nebo lymfopenie). Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML): Lékaři by měli být ostražití ohledně anamnézy PML a jakýchkoli klinických příznaků nebo MRI nálezů, které by mohly naznačovat PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být léčba ofatumumabem pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. Reaktivace viru hepatitidy B: U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami došlo k reaktivaci hepatitidy B, což v některých případech vedlo k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidou B nesmějí být ofatumumabem léčeni. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Screening má minimálně zahrnovat testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) a testování protilátek proti jadrovému antigenu hepatitidy B (HBcAb). Pacienti s pozitivní sérologií hepatitidy B (HBsAg nebo HBcAb) se mají před zahájením léčby poradit s odborníkem na choroby jater a mají být sledováni a léčeni podle místních lékařských standardů, aby se zabránilo reaktivaci hepatitidy B. Léčba těžce imunokompromitovaných pacientů: Pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu nesmí být ofatumumabem léčeni, dokud se tento stav nevyřeší. Nedoporučuje se užívat současně s ofatumumabem další imunosupresiva kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů. Očkování: Všechna očkování mají být podána podle imunizačních pokynů nejméně 4 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u živých nebo živých oslabených vakcín a pokud je to možné, nejméně 2 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u inaktivovaných vakcín. Ofatumumab může ovlivňovat účinnost inaktivovaných vakcín. Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami se během léčby a po ukončení léčby až do doplnění B-buněk nedoporučuje. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí, protože nejsou očekávány žádné interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů. Při současném podávání imunosupresivních přípravků s ofatumumabem je třeba vzít v úvahu riziko aditivních účinků na imunitní systém. Při zahájení léčby ofatumumabem po jiném imunosupresivním přípravku s prodlouženými imunitními účinky nebo při zahájení jiné imunosupresivní léčby s prodlouženými imunitními účinky po léčbě ofatumumabem je třeba vzít v úvahu dobu trvání a způsob účinku těchto léčivých přípravků z důvodu možných aditivních imunosupresivních účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Kesimpta a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání ofatumumabu těhotným ženám jsou omezené. Ofatumumab může podle zjištění ze studií na zvířatech procházet placentou a způsobit depleci B-buněk plodu. Léčba ofatumumabem nemá být zahajována během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. Použití ofatumumabu u žen během kojení nebylo studováno. Není známo, zda se ofatumumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, reakce v místě vpichu (lokální), reakce související s injekcí (systémové). Časté: Orální herpes, snížený imunoglobulin M v krvi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. *Pokud je to nezbytné, může být přípravek Kesimpta jedenkrát uchováván nechlazený po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (ne vyšší než 30 °C). Pokud se během této doby nepoužije, může být přípravek Kesimpta vrácen do chladničky na maximálně 7 dní*. Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Kesimpta je k dispozici v jednotlivých baleních obsahujících 1 předplněné pero a v mnohočetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/21/1532/001-004. **Datum registrace:** 26.3.2021 **Datum poslední revize textu SPC:** 09.02.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

Reference: 1. SPC Kesimpta. 2. Rozhodnutí SÚKL o stanovení výše a podmínek úhrady LP Kesimpta ze dne 10.3.2022 – Správní řízení sp. zn. SUKLS143841/2021.

 **NOVARTIS** | Reimaging Medicine

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

Objednejte si
ZDARMA náš
diagnostický set.



NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JIŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: cz-info@sanofi.com
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-1.0-01/2023.

sanofi

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

v televizi, na Facebooku, v počítači vidíme snímky a videa z války na Ukrajině. Rozbombardované domy, zničená města, dělostřelecká střelba, rakety, tanky, drony... Českého zdravotníka, který tam pomáhal, trefil šrapnel do hlavy, skoro polovina mozku je zničena, je po operaci, stále ještě v kómatu.

Z oblastí, kde probíhá válka, většina obyvatel odešla, mnozí k nám, do Česka, na Slovensko, do Polska... Jak vlastně žijí Ukrajinci, kterých se válka nedotýká často (i když i vzdálená města jako Lviv už zažila bombardování)? Před nedávnem jsem přednášel v Praze na International Conference – Czech Medical Spring Days. Konference byla ukrajinská, před hotelem stály

dva ukrajinské autobusy, které dovezly lékařky z Ukrajiny (i lékaře, ale těch bylo jen pár, spíš starší, muži nemůžou vyjždět do zahraničí – je válka). Konferenci vedl mladý Volodymyr, který pracuje v kyjevské akademii, avšak teď je v Londýně. Ještě se ke mně hlásil neurolog, který už začal pracovat jako praktik v Čechách a plánuje odborné zkoušky, aby se mohl věnovat neurologii. Jeho mladá žena také. Ostatní přišli z Ukrajiny. Na první pohled byly dámy velmi upravené – což je pro Ukrajinky typické – a stres na nich nebyl vidět. Přednášel jsem o našem výzkumu stresu u uprchlic z Ukrajiny, které teď žijí v Brně. Byly také upravené, také na nich stres nebyl vidět. Ale testy ukázaly, že všechny jsou ve stresu. Asi to není dáno jen

tím, co zažily ve válce, dramatickým útěkem z bombardované země, ale také tím, že manželé, přátelé, rodiny zůstávají v zemi zmítané válkou. Po útěku většina z vyšetřených našla u nás v Brně práci, hodně pomáhala Masarykova univerzita. Přesto pro ně život není jednoduchý – náklady na život, na ubytování, naučit se alespoň základy češtiny, děti v české škole, muži ve válce... I když mnozí Češi pomáhají. Na MR byly signifikantní změny, hlavně v thalamu a v konektivě s limbickým systémem. Akutní válečný stres vede tedy k signifikantním změnám v mozku. Zda budou trvalé nebo přechodné, nevíme, ale jsou tam. Takže když potkáte usměvavé Ukrajinky, jsou upravené, chovají se příjemně, ale vězte, že jsou výrazně vystresované. Musíme jim pomáhat.

Obr 1. Ukrajinské lékařky (a pár lékařů) na konferenci v Praze



Na vaše příspěvky se i s redakční radou těší prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

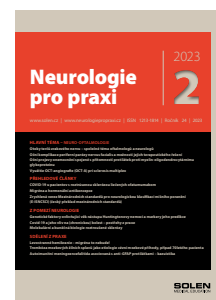
předseda redakční rady



Obr 2. Přednáším o válečném ukrajinském stresu, vedle stojí organizátor Volodymyr Romanenko



www.neurologiepropraxi.cz



SLOVO ÚVODEM

- 83** prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN
Slovo úvodem

HLAVNÍ TÉMA – NEURO-OFTALMOLOGIE

- 87** MUDr. Jana Lízrová Preiningerová, Ph.D.
Neuro-oftalmologie
- 88** MUDr. Jan Rambousek, MUDr. Jana Lízrová Preiningerová, Ph.D., MUDr. Marie Česká Burdová, Ph.D., MUDr. Martin Hložánek, Ph.D., FEBO
Otoky terčů zrakového nervu – společné téma oftalmologů a neurologů
- 94** MUDr. Aneta Klímová, Ph.D., MUDr. Jan Bydžovský, MUDr. Pavlína Skalická, Ph.D.
Oční komplikace periferní parézy nervus facialis a možnosti jejich terapeutického řešení
- 98** MUDr. Barbora Beroušková, MUDr. Kateřina Myslík Manethová, Ph.D., FEBO
Oční projevy onemocnění spojené s přítomností protilátek proti myelin-oligodendrocytárnímu glykoproteinu
- 103** MUDr. Miriama Skirková, PhD., MUDr. Monika Moravská, MUDr. Marek Horňák, MUDr. Jozef Szilasi, doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.
Využití OCT-angiografie (OCT-A) pri sclerosis multiplex

» TIRÁŽ

Neurologie pro praxi

Ročník 24, 2023, číslo 2

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

Místopředseda redakční rady:

prof. MUDr. Pavol Traubner, PhD.

Redakční rada:

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP, doc. MUDr. Vladimír Donáth, Ph.D., prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., MUDr. Pavel Rössner, Ph.D., doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., doc. MUDr. Matej Škorvánek, Ph.D.

Širší redakční rada:

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., MUDr. Hana Brožová, Ph.D., MUDr. Miloslav Dvorák, Ph.D., doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., doc. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D., prof. MUDr. Peter Kukumberg, Ph.D., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., MUDr. Ján Necpál, MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D., prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., prof. MUDr. Jan Roth, CSc., doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD., prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD., prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., MUDr. Branislav Veselý, Ph.D., MUDr. David Zeman, Ph.D.

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Šéfredaktorka:

Mgr. Zdeňka Bartáková
bartakova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Mgr. Tereza Krejčí

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel.: 233 340 201

Předplatné v ČR:

Roční předplatné šesti čísel tištěné verze časopisu včetně supplement na rok 2023 pro ČR je 1 680 Kč. Cena elektronické verze předplatného je 1008 Kč. Časopis můžete objednat: na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz nebo telefonem: 585 204 335.

Předplatné v SR:

Cena předplatného na rok 2023 je 36€, elektronická verzia 24€. Časopis si můžete objednat na www.solen.sk, na emailu: predplatne@solen.sk telefonem: (00421) 252 632 409 nebo faxem: (00421) 252 632 408

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem 10340
ISSN 1213-1814 (print)
ISSN 1803-5280 (online)

Citační zkratka: Neurol. praxi.

Časopis je excerpován do:

EBSCO, Bibliographia Medica Českoslova a Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

Články prochází dvojitou recenzí.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Novalgin® 500 mg

monohydrát solné soli metamizolu

VÍTĚZ PROTI BOLESTI



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: Novalgin 500 mg/ml injekční roztok, Novalgin 500 mg potahované tablety. **Léčivá látka:** metamizolum natrium monohydricum 500 mg v 1 ml inj. roztoku nebo v 1 potah. tbl. **Indikace:** Silná akutní nebo chronická bolest. Horečka nereflektující na jinou léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která dostatečně ke kontrole bolesti a horečky. P.o. podání obvykle dostatečně k dosažení uspokojivé analgezie. Je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vysokým rizikem anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Dospělí a mladiství od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1 000 mg metamizolu až 4x denně v intervalech 6–8 hodin; i.v. podání - jednotlivá dávka 1–5 ml, max. denní dávka 10 ml. Mladiství 46–53 kg (13–14 let): i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,8–1,8 ml, max. denní dávka 3,2–7,2 ml. Děti 31–45 kg (10–12 let): i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,5–1,4 ml, max. denní dávka 2,0–5,6 ml. Děti 24–30 kg (7–9 let): i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,4–1 ml, max. denní dávka 1,6–4,0 ml. Děti 16–23 kg (4–6 let): i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,3–0,8 ml, max. denní dávka 1,2–3,2 ml. Děti 9–15 kg (1–3 roky): i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,2–0,5 ml, max. denní dávka 0,8–2,0 ml. Kojenčí 5–8 kg (3–11 měsíců): i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,1–0,2 ml, max. denní dávka: 0,4–0,8 ml. Porucha funkce jater a ledvin: Vzhledem k tomu, že při poruše funkce ledvin nebo jater je míra eliminace snížena, je třeba se vyhnout opakovaným vys. dávkám. Při krátkodobém užívání není třeba snížit dávku. U starších pac. a pac. v celkové špatném zdravot. stavu nutno počítat s možným zhoršením funkcí ledvin a jater. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím vody. **Pediatrická populace:** Novalgin tablety se nedoporučuje podávat dětem < 15 let vzhledem k danému množství 500 mg metamizolu obsaženého v 1 tbl. Parent. podání je spojeno s vyšším rizikem anafylakticko/anafylaktoidních reakcí, je nezbytné zajistit, aby pac. zůstal ležet a byl pod přísným lék. dohledem. Metamizol nesmí být podán parenterálně pac. s hypertenzí nebo hemodynamicky nestabilním. **Kontraindikace:** Alergie na metamizol nebo jiné pyrazolony nebo pyrazolidiny (i s anamnézou agranulocytózy po podání některé z těchto látek), porucha funkce kostní dřeně nebo porucha hematopoézy, analgetické astma nebo analgetická intolerance typu urtikarie-angioedém, tj. pac. se známým vznikem bronchospasmu nebo jiných anafylaktoidních reakcí po podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, alergie na kteroukoliv pomoc. látku přípravku, akut. intermitentní hepatická porfyrie, vrozený defekt glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, třetí trimestr těhotenství. **Zvláštní upozornění:** V případě neutropenie a pancytopenie musí být léčba metamizolem ihned ukončena a musí být monitorován kompletní krevní obraz, dokud se neupraví. Okamžitě vyhledat lékaře, pokud se během léčby objeví příznaky svědčící o poruchách krve (např. slabost, infekce, horečka, vznik modřin, krvácení, bledost). Opatrnost u astmat. nebo atop. pac., pac. s urtikárií, přecitlivělostí na alkohol, na barviva a konzervační látky (možný výskyt anafylakt. šoku). Byly hlášeny zrazení: kožní nežád. účinky (SCARS), vč. Stenovenosa-Johnsonova sy. (SJS), tox. epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilií a systém. příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující či fatální. Objeví-li se příznaky SJS, TEN či DRESS, léčbu okamžitě ukončit a již nikdy znovu nezahajovat. Podání metamizolu může vyvolat izolovanou hypotenzi reakce (zřejmě závisící na dávce a pravděpodobněji po parenterálním podání). Pokud je absolutně nezbytné vyhnout se snížení tlaku krve, smí se metamizol podávat pouze za přísného sledování oběh. funkcí. U pac. s poškozením ledvin nebo jater je doporučeno vyhnout se vys. dávkám metamizolu, protože je v těchto pac. sníženo jeho vylučování. Byly hlášeny případy akut. hepatitidy převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Metamizol nesmí být znovu nasazen pac. s epizodou poškození jater během léčby metamizolem, u nichž nebyla nalezena jiná příčina poškození jater. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4. Současné podávání s bupropionem, efavirenzem, metadonem, valproátem, cyklosporinem, takrolimem nebo sertralinem může způsobit snížení plazm. koncentrací těchto léků s možným snížením klin. účinnosti. Přidáním k metotrexátu se může zvýšit hematotoxicita metotrexátu (především u starších pacientů), ne podávat tuto kombinaci. Současné podání metamizolu a kys. acetylsalicylové může snížit účinnost na agregaci krev. destiček. Možná interference s výsledky některých lab. testů. **Těhotenství a kojení:** Metamizol prochází placentární bariérou. Užívání metamizolu se během 1. a 2. trimestru nedoporučuje. Použití během 3. trimestru je kontraindikováno. Je nezbytné vyhnout se zejm. opakovanému použití metamizolu během kojení. V případě jednorázového podání se doporučuje, aby matky shromažďovaly a likvidovaly mateřské mléko 48 h po podání dávky. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** V doporučených dávkách nemá metamizol vliv na schopnost reagovat a soustředit se. **Nežádoucí účinky** (zpravidla vzácné nebo jejich frekvenci z dostupných údajů nelze určit): Aplast. anemie, agranulocytóza, pancytopenie, anafylaktický šok, anafylaktické/anafylaktoidní reakce, Kounisův sy., izolované hypotenzní reakce, vyrážka, fix. lékový exantém, SJS nebo Lyellův sy., DRESS, zhoršení ledvinové nedostatečnosti (velmi vzácně akut. selhání ledvin, intersticiální nefritida), bolest a lokální reakce (někdy zahrnující i flebitidu). **Předávkování:** Projevuje se těmito příznaky: nevolnost, zvracení, abdominální bolesti, zhoršení funkce ledvin/akut. selhání ledvin a vzácněji centrální nervové příznaky (závrť, somnolence, kóma, křeče) a pokles tlaku krve (někdy progresující do šoku), také srdeční arytmie. Specif. antidotum neexistuje, pro omezení systém. absorpce lze použít výplach žaludku nebo aktivní uhlí. Hlavní metabolit metamizolu může být odstraněn hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmat. filtrací. **Podmínky uchování:** Novalgin inj. roztok - přípravek nevyžaduje žádné zvláš. podmínky uchování, Novalgin tablety - uchovávat při teplotě do 25 °C. **Druh obalu a obsah balení:** Novalgin inj. roztok - ampulky z hnědého skla, vložka z plastické hmoty, krabička; velikost balení 5x5 ml, 10x2 ml; Novalgin tablety - AL/PVC blistr, krabička; velikost balení 20, 50 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Opella Healthcare Czech s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika. **Registrační čísla:** injekce 07/448/00-C, tablety: 07/447/00-C. **Datum poslední revize textu:** 21. 3. 2022. **Výdej:** Novalgin 500 mg/ml inj. roztok a Novalgin 500 mg potah. tbl. je vázán na lékař. předpis. Novalgin inj. roztok balení 5x5 ml je plně hrazen, balení 10x2 ml je částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Novalgin tbl. není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Určeno pro odbornou veřejnost.
MAT-CZ-2200208 - 2.0 - 04/2022

www.sanofi.cz

Evropská 846/176a
160 00 Praha 6, Česká republika

Tel.: (+420) 233 086 111
E-mail: cz-info@sanofi.com

sanofi

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 111** MUDr. Eva Recmanová
COVID-19 u pacientov s roztrúsenou sklerózou liečených ofatumumabom
- 116** MUDr. Ingrid Niedermayerová
Migréna a hormonální antikoncepce
- 122** doc. MUDr. Jiří Kříž, Ph.D., Bc. Kristýna Šedivá, MUDr. Veronika Hyšperská, Bc. Lenka Špačková
Zrychlená verze Mezinárodních standardů pro neurologickou klasifikaci míšního poranění (E-ISNCSCI)
(český překlad mezinárodních standardů)

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 127** Petr Roudenský, MSc.
Genetické faktory ovlivňující věk nástupu Huntingtonovy nemoci a markery jeho predikce
- 132** MUDr. Jan Procházka, Ph.D.
Covid-19 a jeho vliv na (chronickou) bolest – postřehy z praxe
- 140** RNDr. Kateřina Klíčová, prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA, MUDr. Jiří Bučil
Molekulární a buněčná biologie roztroušené sklerózy

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 146** MUDr. Petr Hollý, MUDr. Ivana Slámová, MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.
Levostranné hemikranie – migréna to nebude!
- 151** MUDr. Michaela Roláková
Trombóza mozkových žilných splavů jako etiologie cévní mozkové příhody, případ 70letého pacienta
- 155** MUDr. Hana Mojžišová, MUDr. Martin Elišák, Ph.D., RNDr. Jitka Hanzalová, MUDr. David Krýsl, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
Autoimunitní meningoencefalitida asociovaná s anti-GFAP protilátkami – kazuistika

LAUDATIO

- 158** doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Profesorka Ivana Štětkařová – kulaté výročí

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi **EBSCO**

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Neuro-oftalmologie

MUDr. Jana Lízrová Preiningerová, Ph.D. – editorka hlavního tématu

Neurologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a VFN v Praze

Neuro-oftalmologie je popelkou dvou oborů zároveň a její potenciál mnohdy zůstává nevyužit. Ne všichni neurologové se cítí komfortně při diferenciální diagnóze zrakových příznaků a ne všichni oftalmologové se v diferenciální diagnóze pouští za hranici očního bulbu. Exkurze do spřízněného oboru nás vždy obohatí a umožní nám vést své diagnostické úvahy správným směrem.

Oba obory se masivně vyvíjí a s nimi i možnosti diagnostiky a léčby v této zajímavé oblasti. Neznamena to však, že by se neuro-oftalmologie stávala ještě nedostižitější sub-specializací. Právě naopak. Zahrnuje témata z běžné praxe i jednotky nové a vzácnější, a to je reflektováno i ve čtyřech článcích vybraných pro toto téma.

Při nálezů otoku terče zrakového nervu zpozorní každý neurolog a v první řadě se soustředí na vyloučení měštnavé papily. Článek na toto téma zpracovaný MUDr. Rambouskem a kolektivem autorů z Oční kliniky 2. LF UK a FN Motol poskytuje přehled jednotlivých onemocnění zrakového nervu včetně nálezů, které otok terče jen napodobují. Spolupráce, dobrá komunikace a dostupnost neurologa a oftalmologa je

u těchto nálezů klíčová ke včasné a správné péči o pacienta.

Periferní paréza nervus facialis je jistě do ménou neurologickou. Článek MUDr. Klímové a kolektivem z Oční kliniky 1. LF UK a VFN nás provází současnými možnostmi péče o oční komplikace lagoftalmu. Expoziční keratopatie progreduje rychle a časná péče o oko může být započata již v ordinaci neurologa! Riziko komplikací se zvyšuje zvláště v situacích, kdy je pacient celkově nemocný, nemá dobrou dostupnost oftalmologa a není si vědom možné závažnosti komplikací.

Diferenciální diagnóza neuritis optiku se v posledních letech rozšířila o novou jednotku. Onemocnění spojené s přítomností protilátek proti myelin oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD) postihuje u dospělých zvláště zrakový nerv a distální části míchy a u dětí se může spíše projevoval formou akutní diseminované encefalomyelitidy. Článek zpracovaný MUDr. Berouškovou a MUDr. Myslík Manethovou z očního oddělení FTN shrnuje specifické oční nálezy u neuritis optiku u MOGAD. Časně rozpoznání tohoto vzácnějšího typu neuritidy je velmi důležité. Léčba a následná péče o pacienty

se zánětem očního nervu probíhá typicky v neurologické ambulanci. Zatímco u ostatních zánětů očního nervu není indikováno pokračování v dlouhodobé kortikoterapii, vysazení kortikoidů u MOGAD ON vede k recidivě poruchy zraku a dalšímu poškození struktur.

Změny mikrocirkulace v sítnici reflektují cirkulaci drobných cév mozku, a proto metoda OCT-angiografie představuje novou metodu, pomocí které lze sledovat změny u neurologických onemocnění včetně demencí a sekundárních neurodegenerativních onemocnění mozku, jako je roztroušená skleróza. Článek zpracovaný MUDr. Skirkovou a kolektivem autorů z Oční a Neurologické kliniky Univerzitní nemocnice v Košicích poskytuje přehled o využití OCT-angiografie jako potenciálního biomarkeru u roztroušené sklerózy.

Úkolem oslovených oftalmologů bylo nezapomenout při zpracování vybraného tématu na svého neurologa, kterému je článek směřován. Váš zájem o články bude nejlepším dokladem toho, že se jim to podařilo. Doufám, že vás toto téma obohatí a přispěje k efektivní mezioborové spolupráci.



MUDr. Jana Lízrová Preiningerová, Ph.D.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
jana.lizrova@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):87
Článek přijat redakcí: 9. 2. 2023

Otoky terčů zrakového nervu – společné téma oftalmologů a neurologů

MUDr. Jan Rambousek¹, MUDr. Jana Lízrová Preiningerová, Ph.D.², MUDr. Marie Česká Burdová, Ph.D.¹, MUDr. Martin Hložánek, Ph.D., FEBO¹

¹Oční klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Otok terče zrakového nervu je potenciálně život a zrak ohrožující příznak a jeho diagnostický postup často vyžaduje spolupráci neurologa a oftalmologa. Ke správné a efektivní diferenciální diagnóze tohoto nálezu je nutné mít dobrou znalost jednotlivých onemocnění zrakového nervu včetně nálezů, které otok terče jen napodobují, avšak nevyžadují okamžité vyšetření. V článku shrnujeme základní skupiny příčin dle mechanismu postižení (změny zánětlivé, cévní, útlak a systémová onemocnění) a konkrétní onemocnění vedoucí k otoku terče zrakového nervu.

Klíčová slova: otok terče, edémy papil, městnává papila, optická neuritida.

Optic disc edema – a shared topic of ophthalmologists and neurologists

Optic disc swelling is a potentially life- and sight-threatening symptom and its diagnostic procedure often requires the cooperation of a neurologist and an ophthalmologist. A good knowledge of individual optic nerve diseases, including findings that mimic optic disc swelling but do not require immediate investigation, is essential for a correct and effective differential diagnosis of this finding. In this article, we summarize the basic causes according to the mechanism of involvement (inflammatory changes, vascular changes, increased pressure and systemic disorders) and the specific diagnoses leading to optic disc swelling.

Key words: optic disc swelling, optic disc edema, papilledema, optic neuritis.

Úvod

Otok terče je příznak, se kterým se neurologové a oftalmologové v praxi běžně setkávají a může být projevem zrak i život potenciálně ohrožujícího onemocnění. Dochází k němu zablokováním axoplazmatického transportu ve zrakovém nervu. Dobrá znalost všech onemocnění, které otok terče mohou způsobit, je nezbytná k efektivní diferenciální diagnóze tohoto příznaku.

Příčiny otoku terče zrakového nervu

V tabulce 1 jsou přehledně uvedeny základní jednotlivé skupiny příčin a konkrétní

onemocnění vedoucí k otoku terče zrakového nervu (Heissigerová, 2018 – upraveno; Hata et Miyamoto, 2017). V dalším textu je shrnut postup při diagnostice otoku terče zrakového nervu a klíčové body pro odlišení jednotlivých nejčastějších příčin.

Anamnéza

Pečlivým odebráním celkové a oční anamnézy, která často vede k vyslovení podezření na konkrétní diagnózu, je důležité stanovit, zda se jedná o binokulární, či monokulární postižení. **Binokulární otok terčů patří mezi urgentní stavy.** Dále je nutné zhodnotit, jak rychle obtíže vznikly.

Rychlý nástup je typický spíše pro cévní, zánětlivé a traumatické příčiny. **Postupný rozvoj obtíží** je častý u kompresivních lézí, vrozených anomálií a toxonutritivních příčin (Bagheri, 2020).

Příznaky

Zrakové obtíže: Můžeme se setkat s širokým spektrem symptomů. Někteří pacienti mají průběh dlouho asymptomatický. U **městnávé papily** může být centrální zraková ostrost často ušetřena, pacienti též mohou udávat jiskření v zorném poli, vteřinové výpadky vidění nebo epizody rozmlženeho vidění (obnubilace) (Otradovec, 2003).



MUDr. Jan Rambousek
Oční klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha
jan.rambousek@fnmotol.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):88-93
Článek přijat redakcí: 2. 10. 2022
Článek přijat k publikaci: 17. 11. 2022

Tab. 1. Příčiny otoku terče zrakového nervu (Heissigerová, 2018 – upraveno)

Zánětlivé	Cévní	Systémové	Tlakové
<ul style="list-style-type: none"> ■ uveitidy ■ intraokulární neuritidy ■ papiloflebitida ■ neuroretinitida 	<ul style="list-style-type: none"> ■ žilní okluze ■ arteritická přední ischemická neuropatie optiku ■ nearteritická přední ischemická neuropatie optiku ■ arteritida při kolagenózách ■ trombóza kavernózního sinu 	<ul style="list-style-type: none"> ■ arteriální hypertenze ■ anémie ■ hypoxemie ■ uremie ■ diabetes mellitus ■ toxonutritivní příčiny 	<ul style="list-style-type: none"> ■ tumory a drúzy terče ■ hypotenze ■ orbitální tumory ■ myopatie při endokrinní orbitopatii ■ intrakraniální hypertenze (tumory mozku, cévní anomálie, krvácení, záněty, idiopatická intrakraniální hypertenze)

Tab. 2. Modifikovaná Frisénova škála hodnocení městnavé papily

Stupeň	Nález
0	fyziologický terč zrakového nervu
1	zneostření okraje terče ve tvaru C nasálně, temporálně je okraj ohraničený
2	zneostření okraje terče po celém obvodu
3	zanoření jednoho či více segmentů větších cév do edému terče, větší průměr terče
4	zanoření cév do edému v centru terče, elevace celého terče
5	zanoření do edému až vymizení všech cév terče, celý terč vyklenutý, má houbovitý vzhled

Obr. 1. Otok terče (Frisen 1)**Obr. 2.** Otok terče (Frisen 2)

Velmi častým symptomem u jiných příčin je **zhoršení centrální zrakové ostrosti** od velmi mírné až na úroveň praktické nebo úplné slepoty. Kolísání centrální zrakové ostrosti v závislosti na fyzické námaze (Uhthoffův fenomén) a zhoršené prostorové vidění pohybujících se objektů (Pulfrichův fenomén), nalézáme u **neuritidy** (Bagheri, 2020). Dalším příznakem jsou **poruchy zorného pole**. Altitudinální výpadky jsou typické pro ischemické léze – **přední ischemickou neuropatii optiku (AION)**, pro **optickou neuritidu** svědčí spíše centrální skotom různého rozsahu. Akutní fáze **měst-**

navé papily je často bez výrazné poruchy zorného pole, ale postupně při přechodu do chronické fáze nebo rozvoje atrofie terče zrakového nervu se rozvíjí výpadky zorného pole zpravidla nejprve nasálně, které postupně progredují až do koncentrického zúžení (Heissigerová, 2018; Bagheri, 2020).

Diplopie: Při **intrakraniální hypertenzi** může dojít k útlaku a rozvoji parézy jednoho nebo obou nervus abducens (n. VI), které jsou pro anatomii svého průběhu k útlaku náchylné. U **demyelinizujících lézí** mohou být postiženy okohybné nervy. **Traumatické či útlakové léze** mohou způsobovat diplopii poškozením okohybných nervů podle místa jejich výskytu (Rozsival, 2017; Bagheri, 2020).

Bolest: Pro **optickou neuritidu** je typická citlivost až mírná bolest bulbu výraznější při pohybu, která může otoku terče i předcházet. Světloplachost a bolest je přítomna i u **uveitid**. **Bolesti hlavy** pozorujeme též u **infekčních zánětů CNS**, ale i u **idiopatické intrakraniální hypertenze (IIH) a maligní hypertenze**. U městnavých papil mohou být bolesti hlavy horší ráno a vleže, při stožení se zlepšují. Bolest hlavy nebo bolesti či slabost při žvýkání může doprovázet **arteritickou AION** (Heissigerová, 2018; Rozsival, 2017). **Porucha barvocitu a kontrastní citlivosti** bývá přítomna u **optické neuritidy** (Otradovec, 2003).

Celkové příznaky: Zahrnují únavu, která je ale vysoce nespecifickým příznakem.

Kromě únavy u **městnavé papily** může pacient udávat zvracení a pulzující tinnitus. Svalová slabost, hypestezie či parestezie končetin a předcházející chřipkové příznaky nalézáme u **neuritidy**. Únava, zvýšená teplota až horečka a příznaky zánětu až sepse jsou přítomny u **infekčního zánětu CNS**. U **arteritické AION** se může objevit horečka, ztráta hmotnosti a anorexie (Bagheri, 2020).

Městnavá papila (papilledema)

Zásadním bodem diagnostického procesu je vyloučení městnavé papily svědčící o zvýšení nitrolebního tlaku. **Městnavá papila** je získaný otok obou terčů na podkladě zvýšeného nitrolebního tlaku, který se přenáší podél pochev zrakových nervů až na intraokulární část zrakového nervu. Jedná se o stav, který je nutné rychle řešit, neboť může vznikat v souvislosti s expanzivními procesy – nádory, cévními abnormalitami, krvácením, záněty CNS, hydrocefalem, trombózou venózního sinu a arteriovenózními píštělemi (Bagheri, 2020; Lee, 2015).

Mezinárodně nejpoužívanějším klasifikačním systémem hodnocení městnavé papily je modifikovaná Frisénova škála (Tab. 2) (Frisén, 1982) (Obr. 1 a 2).

Při podezření na městnavou papilu a nejasném nálezu je třeba sledovat dynamiku procesu pomocí OCT (Obr. 3), kde hodnotíme vzhled papily, tloušťku sítnicových nervových vláken (RNFL), ultrasonografický nálezu a vývoj dle fotodokumentace. Při nejednoznačnosti nálezu lze provést fluorescenční angiografii a odlišit pseudoedém nebo neuritidu (Otradovec, 2003; Lee, 2015). Vzhledem k potenciální závažnosti těchto stavů je nutné indikovat zobrazovací metody, MRI s kontrastem se zaměřením na mozek a zrakovou dráhu (s potlačením tlaku) a MR venografii k **vyloučení poruchy venózní drenáže** (Heissigerová, 2018).

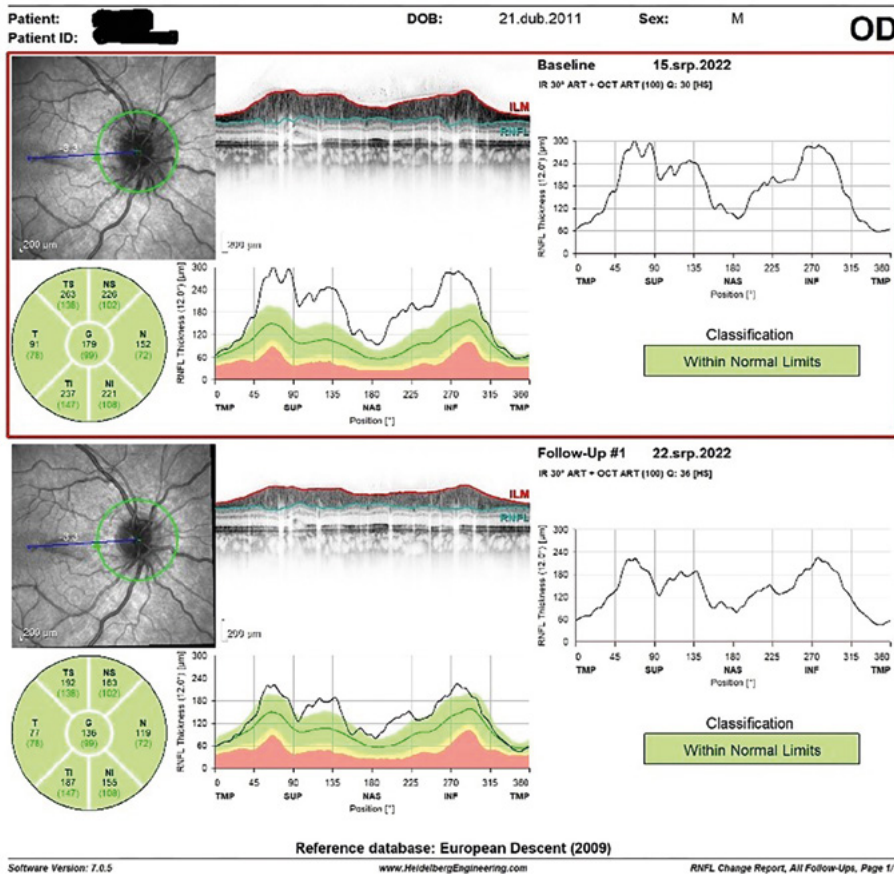
Dále se řídíme výsledkem zobrazovacího vyšetření. Pokud není kontraindikována, tak lze provést lumbální punkci s biochemickým, mikrobiologickým a cytologickým vyšetřením mozkomíšního moku (Bennet, 2019).

Během lumbální punkce je součástí vyšetření stanovení otevíracího tlaku a zhodnocení,

Tab. 3. Modifikovaná Dandyho kritéria pro IIH

Příznaky spojené se zvýšeným nitrolebším tlakem (cefalea, poruchy zraku, nález měštnavé papily)
Bez lokalizovaných neurologických příznaků (kromě parézy VI. hlavového nervu), fyziologické složení mozkomíšního moku, zvýšený výtokový tlak při lumbální punkci nad 250 mm H ₂ O
Absence deformity, obstrukce či jiné patologie komorového systému, zobrazovací vyšetření mozku bez patologie, kromě známek zvýšeného nitrolebšního tlaku
Pacient je bez poruchy vědomí
Není jiné možné vysvětlení zvýšeného nitrolebšního tlaku

Obr. 3. Monitorace poklesu otoku terče na OCT (nahore původní stav, dole po zmenšení otoku)



Tab. 4. Keith-Wagner-Barkerova klasifikace hypertenzní retinopatie

1	Angiopathia retinae hypertonica – charakteristické ztenčením cév sítnice, místy mohou být cévy tortuózní
2	Angiosclerosis retinae hypertonica – objevuje se tvrdší (až stříbrný) reflex cév, a také nicking – venuly se prohýbají pod ateroskleroticky změněnou stěnou arteriol
3	Retinopathia hypertonica – objevují se ložiskové změny sítnice, tvrdé exsudáty, hemoragie, vatovitá ložiska, subretinální tekutina
4	Neuroretinopathia hypertonica – otok terče zrakového nervu + příznaky 3. stadia

zda není zvýšený. Jsou-li výsledky provedených vyšetření negativní, tak hodnotíme, zda jsou splněna modifikovaná Dandyho kritéria pro **idiopatickou intrakraniální hypertenzi (IIH)**, jak je uvedeno v tabulce 3 (Friedman et Jacobson, 2002).

Příčina vzniku není přesně známa, ale pravděpodobným patogenetickým mechanismem je snížení resorpce mozkomíšního moku. Nejčastější příznaky jsou bolest hlavy, pulzující tinnitus, vteřinové poruchy vidění

(obnubilace), fotspie a retrobulbární bolest. V akutním stadiu je smazaná hranice terče a cév nasálně, postupně se rozvíjí edém terče s dilatací kapilár a přechází na okolní sítnici, dále vatovitá ložiska, hemoragie, dilatace a tortuozita vén. Při chronickém průběhu nalézáme sklovitý edém a rozvíjí se atrofická bledá papila, případně lze pozorovat zmožnění gliální tkáně na papile a proužky kolem cév (Heissigerová, 2018; Otradovec, 2003).

V terapii se řídíme stavem zrakových funkcí. Lékem volby je acetazolamid. Nutností je monitorovat hladiny draslíku. Doporučovaná je také redukce hmotnosti pacienta. U fulminantních forem s výraznou ztrátou vidění, či nereagujících na medikamentózní léčbu, a tady rizikem nevratného poškození vidění, je možností i chirurgická léčba dekomprese pochev zrakového nervu nebo zavedením shuntu (Bagheri, 2020).

Diferenciální diagnóza otoku terče

V široké diferenciální diagnóze otoku terče zrakového nervu nám může být vodítkem, zda se jedná o jednostranný, či oboustranný proces. Další jednotky jsou zde proto rozděleny na tyto skupiny. I v rámci těchto diagnóz však existují výjimky a toto rozdělení by nemělo být aplikováno schematicky.

Bilaterální edém terčů zrakových nervů

Oboustranný edém terčů zrakového nervu zahrnuje bilaterální nebo rychle po sobě následující otok jednoho a druhého terče. Nejprve je nutné změřením krevního tlaku vyloučit **hypertenzní retinopatii**. Typickým pacientem je starší polymorbidní kardiálně rizikový pacient. Hypertenzní retinopatii dělíme podle klasické Keith-Wagner-Barkerovy klasifikace na 4 stadia (Tab. 4). Nově navržená klasifikace z roku 2014 podle nálezů na OCT přidává do hodnocení i přítomnost subretinální tekutiny, která je známkou vyšší závažnosti stavu. Hypertenzní retinopatie postihuje obvykle obě oči, ale ve své akutní fázi se může prezentovat asymetricky (Tsukikawa et Stacey, 2020).

Z výše uvedeného vyplývá, že otok papil je přítomen až ve 4. stadiu postižení. Takový stav je vždy považován za orgánové postižení jako důsledek maligní hypertenze. Na očním pozadí nacházíme kromě otoku terčů i plaménkové hemoragie, tvrdé exsudáty a vatovitá ložiska. Také můžeme pozorovat subretinální tekutinu a aterosklerotické změny cév. Jde o stav, který je nutné urgentně řešit. Kompenzace krevního tlaku je v rukou internisty (Heissigerová, 2018; Bagheri, 2020).

Obr. 4. Otok terče u intraokulární optické neuritidy s pozitivitou antiMOG protilátek



Atypické záněty zrakového nervu často zahrnují oboustranné postižení zrakových nervů a edém terčů. Dnes je již standardem péče, že odběr séra na autoprotilátky proti aquaporinu 4 (AQP4) a myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG) je proveden (typicky na neurologii) hned při prvním vyšetření pacienta s neuritidou optiku nebo jistě při prvním podezření na atypický průběh zánětu. Na MRI můžeme u **neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD)** vidět postižení v oblastech bohatých na receptor pro aquaporin 4: hypothalamus, area postrema, chiasma opticum. Na zrakovém nervu je typické longitudinální zesílení signálu, které může být i bilaterální nebo je postiženo chiasma opticum. U **myelin-oligodendrocyte glycoprotein asociované choroby (MOGAD)** (Obr. 4), je typické longitudinální postižení obalu zrakového nervu se zesílením signálu na MRI zvaného „tram track sign“, připomíná kolejnici. Absenci nálezu protilátek, ale přesvědčivé ložisko neuritidy na MRI nazýváme **seronegativní optickou neuritidou** (Bennet, 2019).

Leberova hereditární neuropatie optiku (LHON) je choroba podmíněná mutací mitochondriální DNA. Nejčastěji postihuje mladé muže. Projevuje se jako unilaterální nebolestivé zhoršení centrální zrakové ostrosti, rozvíjí se centrocaekální skotom. Na očním pozadí nenacházíme manifestní otok, ale spíše hyperémii terče a dilataci cév peripapilárně. Při vyšetření OCT je patrný mírný edém nervových vláken, ale na fluorescenční angiografii nejsou známky prosakování barviva. Edém následně přechází do úbytku gangliových buněk a do atrofie zrako-

vého nervu. Druhé oko obvykle bývá postiženo s odstupem 6–8 týdnů (Bagheri, 2020).

Toxická/metabolická neuropatie optiku je zpravidla spojená s nebolestivým oboustranným progresivním zhoršením vidění. V anamnéze pacient udává užívání či abúzus léčiv (antimikrobiální látky, immunomodulancia, chemoterapeutika), expozici těžkým kovům, malnutrici. Objektivně při vyšetření nacházíme zhoršenou centrální zrakovou ostrost, výpady zorného pole (často centrocaekální skotom), poruchu barvocitu, bledší, oteklou či atrofickou papilu. Léčba se liší v závislosti na příčině (Bagheri, 2020; Rozsíval, 2017).

Unilaterální edém terče zrakového nervu

Unilaterální otoky terče mají velmi široké spektrum možných příčin. Při diferenciální diagnostice unilaterálních otoků hraje roli zejména anamnéza a obtíže pacienta s otokem terče spojené.

Velmi častou příčinou náhlého zhoršení centrální zrakové ostrosti spojené s bolestí oka při pohybu, zhoršením kontrastní citlivosti, barvocitu a nálezem relativního aferentního pupilárního defektu (RAPD) je **optická neuritida**, která, pokud se projeví otokem terče, je nazývána intraokulární neuritidou. Intraokulární neuritidy jsou nejčastěji způsobeny MOGAD, výrazně méně často jsou součástí roztroušené sklerózy nebo NMOSD (Obr. 4). K vyloučení těchto diagnóz provedeme MRI CNS, ev. krční páteře, lumbální punkci a ev. stanovíme protilátky proti receptoru pro AQP4 nebo MOG. Postižení zrakového nervu u roztroušené sklerózy je typicky lokalizováno intraorbitálně v krátkém segmentu (Bennet, 2019).

Intraokulární neuritidy mohou být i **infekčního a parainfekčního** původu, proto testujeme pacienty na celý infekční panel (bakteriologie, virologie, parazitologie) s přihlédnutím k tomu, jak vypadá oční nález. Výhodné je také vyšetření likvoru po provedení lumbální punkce. Infekce mohou způsobovat otoky terčů přímo při zánětu probíhajícím nitroočně, nebo přeneseně, zánětem probíhajícím v CNS (Bennet, 2019; Otradovec, 2003).

Arteritická přední ischemická neuropatie optiku postihuje nejčastěji pacienty mezi 70–80 lety věku. Pacienti si stěžují na

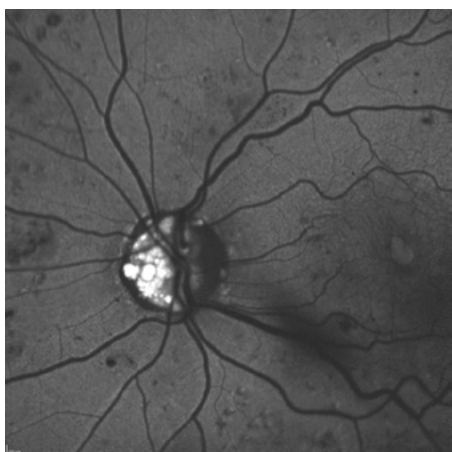
náhlý výrazný pokles zrakové ostrosti a výpad zorného pole, může být přítomna bolest hlavy, klaudikační bolest při mastikaci nebo pouze slabost při žvýkání, citlivost v oblasti skalpu a temporálně na hlavě, slabost a bolesti proximálních svalových skupin – typicky například při česání vlasů. Očním vyšetřením je zjištěn RAPD, palpační citlivost v oblasti arteria temporalis superficialis. Terč má neostře hranice, obvykle je bez výrazné prominence, s hemoragiemi, mohou být i vatovitá ložiska. Laboratorně stanovíme zánětlivé parametry včetně sedimentace, která bývá výrazně zvýšená. Definitivním potvrzením diagnózy je biopsie a. temporalis a její histologické vyšetření. Negativní výsledek ovšem diagnózu nevylučuje a se zahájením léčby se na výsledek histologického vyšetření nečeká, protože neléčená arteritická přední ischemická neuropatie může progredovat i v řádu hodin během dne a riziko postižení druhého oka je vysoké. V terapii se používají pulzy kortikosteroidů a dále dlouhodobá léčba perorálními kortikosteroidy (Bennet, 2019; Heissigerová, 2018).

Neareritická přední ischemická neuropatie optiku je nejčastější u pacientů mezi 50. a 60. rokem věku. Příčinou je uzávěr krátkých zadních ciliárních arterií, často na podkladě aterosklerózy. Jedna z těchto arterií zásobuje horní a druhá dolní polovinu terče, a dále se dělí na temporální a nasální, proto jsou výpady zorného pole typicky kvadrantové nebo altitudinální. Rizikovými faktory vzniku jsou kouření, nadváha, hypertenze, diabetes a dyslipidemie. Projeví se jako nebolestivé zhoršení až ztráta zraku, které vznikne typicky v noci a pacient si ho obvykle uvědomí ráno po probuzení. Při vyšetření nalézáme zhoršení centrální zrakové ostrosti a kvadrantové či altitudinální výpady zorného pole, jak bylo popsáno výše. Častěji bývají v dolní polovině. Při vyšetření nalézáme RAPD (relativní aferentní pupilární defekt), zneostřené hranice terče, sektorovité překrvení terče, kolem terče mohou být hemoragie. Postupně edém terče přechází do atrofie. Pacienta je nutné komplexně interně vyšetřit a upravit/nastavit léčbu, neboť existuje riziko postižení druhého oka, ale i infarktu myokardu a cévní mozkové příhody (Heissigerová, 2018; Bagheri, 2020).

Obr. 5. Drúzy papily zrakového nervu



Obr. 6. Drúzy lze od jiných stavů odlišit pomocí autofluorescence



U pacientů s diabetem se vzácně může vyskytnout **diabetická papilopatie**, která se vyznačuje otokem terče a pouze mírným postižením centrální zrakové ostrosti. Někteří autoři ji považují za mírnou formu nearterické AION (Bagheri, 2020; Hayreh, 2002).

Venózní sítnicová okluze je příhoda, která vzniká v souvislosti s aterosklerotickými změnami tepen. Typicky u pacientů s arteriální hypertenzí, hyperlipidemií, hypercholesterolemií, diabetem mellitem a kuřáků. Dalšími rizikovými faktory jsou trombofilní stavy a vaskulitidy. Obvykle vzniká na podkladě útlaku žilního lumen ateroskleroticky změněnou arterií, nebo degenerativními změnami cévní stěny a s ní spojenou trombózou. Pacienti vnímají nebolestivé snížení centrální zrakové ostrosti a výpad v zorném poli, jehož rozsah závisí na místě uzávěru, kalibru postižené žíly a stupni uzávěru. Otok terče je doprovázený dilatovanými a tortuózními věnami, vatovitými ložisky a stříkanovitými hemoragiemi až do periferie sítnice v oblasti postižené větvy. V terapii je zásadní kompenzace celkového stavu internistou nebo praktickým lékařem, především arteriální hypertenze, a oční

léčba komplikací zahrnující intravitreální léčbu pomocí protilátek proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (anti-VEGF) a steroidních preparátů a laserovou fotokoagulací sítnice (Heissigerová, 2018).

Kompresivní a infiltrativní léze mohou být provázeny monokulárním nebo i binokulárním postižením vidění. Nádory, gliomy a meningeomy a endokrinní orbitopatie mohou utlačovat nervová vlákna, a tím vést k trvalému postižení vidění. Progrese bývá v takových případech pomalá. Diagnostickou metodou volby je zde MRI. U Graves-Basedowovy choroby nás může navést anamnéza hyperthyreózy a jiná oční symptomatika, jako je diplopie způsobená poruchou motility bulbů, retrakce víček a protruze bulbu (Rozsívál, 2017).

Pseudoedémy

Skutečný otok terčů je indikací k neodkladnému a důkladnému vyšetření, které může být zatěžující pro pacienta i pro zdravotní systém. Proto je zásadní odlišit pravý edém papily od tzv. **nepravých edémů** (elevace či anomálie jednoho nebo obou terčů), které nám mohou otok terče připomínat. Ze širokého spektra variant normálního vzhledu terčů jsou níže uvedeny některé příklady, se kterými se v praxi běžně setkáváme. (Freund et Margolin, 2020).

Šikmý terč zrakového nervu (tilted-disk syndrome) je variantou normy terče zrakového nervu obvykle spojenou se střední a vyšší myopií. Šikmý průběh cév způsobuje elevaci nasální poloviny terče. Často ho nalézáme bilaterálně a obvykle není spojen s poruchou zrakových funkcí. (Williams et al., 2005; Heissigerová, 2018).

Bergmeisterova papila s patrnou přetrvávající stopkou gliální tkáně je vývojovým pozůstatkem arteria hyaloidea, která během embryonálního vývoje zásobuje přední segment oka, fyziologicky poté ztrácí svou funkci a atrofuje. Když při terči zrakového nervu přetrvává, tak mluvíme o Bergmeisterově papile (Goldberg, 1997).

Fibrae medullares jsou vrozenou anomálií nervových vláken sítnice. Oproti standardním nervovým vláknům mají prelaminárně vytvořené myelinové pochvy a na terči a přilehlé sítnici nalézáme bělošedavé

hmoty kopírující průběh nervových vláken. Velmi často jsou izolovaným benigním nálezem. Jen vzácně mohou způsobovat skotomy a být spojeny s jinými očními patologiemi (Straatsma et al., 1981).

Drúzy papily zrakového nervu jsou velmi častou anomálií terčů neznámého původu. Jedná se o drobná acelulární depozita vápníku, aminokyselin a mukopolysacharidů, situovaná na papile nebo v papile zrakového nervu před lamina cribrosa. Vznikají zřejmě na podkladě subklinické poruchy axoplazmatického transportu. Drúzy mohou být stacionární a asymptotické, ale mohou též progredovat a způsobovat útlak axonů či cév terče, a tím výpady zorného pole. Na zrakovém nervu nalézáme neostře ohraničené běložlutavé hroznovité hmoty (Obr. 5). Na ultrasonografii lze drúzy zachytit jako hyperechogenní ložiska s akustickým stínem (Baráková, 2002). Větší kalcifikované drúzy mohou být patrné i na počítačové tomografii (CT). Drúzy lze zobrazit pomocí optické koherenční tomografie (OCT). Při snímání autofluorescence vykazují zvýšenou fluorescenci bez podání fluoresceinového barviva (Obr. 6). V případě nejistoty lze doplnit fluorescenční angiografii, která pomůže odlišit hluboké drúzy od edému papily. Magnetická rezonance (MRI) odliší jiné příčiny kalcifikace terče, jako je retinoblastom nebo gliom (Miller et al., 2005; Auw, 2002).

Kongenitální „crowded“ (plný) disk má standardní množství nervových vláken probíhajících menším sklerálním kanálem, což tvoří nejasně ohraničené okraje, které lze zaměnit za otok. Typicky jsou takové disky spojeny s hypermetropií.

Závěr

Cílem sdělení bylo seznámit čtenáře s diferenciálně diagnostickými postupy u otoku terčů a uvést nejčastější příčiny. Otoky terčů jsou potenciálně zrak a život ohrožující nález, v jehož diagnostice se uplatňuje mezioborová spolupráce, při které je třeba postupovat rychle a cíleně. Bez léčby dochází postupně k atrofii papily a nevratné ztrátě zrakových funkcí. Zcela zásadní pro oftalmologa je odlišit pravý otok terče zrakového nervu a tzv. pseudoedémy.

LITERATURA

1. Heissigerová J. Oftalmologie: pro pregraduální i postgraduální přípravu. Praha: Maxdorf, 2018. *Jessenius*. ISBN 978-80-7345-580-4.
2. Hata M, Miyamoto K. Causes and Prognosis of Unilateral and Bilateral Optic Disc Swelling. *Neuroophthalmology*. 2017;41(4):187-191.
3. Bagheri N. Willisův oční manuál, 7. vydání, Praha: Triton, 2020. ISBN 978-80-7553-808-6.
4. Otradovec J. Klinická neurooftalmologie. Vyd. 1. Praha: Grada, 2003. 487 s. ISBN 8024702800.
5. Rozsíval P. Oční lékařství. Druhé, přepracované vydání. Praha: Galén, 2017. ISBN 978-80-7492-316-6.
6. Freund P, Margolin E. Pseudopapilledema. [Updated 2022 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538291/>.
7. Miller NR, Newman NJ, Hoyt WF, Walsh FB. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Sixth ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
8. Williams A, et al. The tilted disc syndrome. *Practical Neurology*. 2005;5:54-55.
9. Goldberg MF. Persistent fetal vasculature (PFV): an integrated interpretation of signs and symptoms associated with persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV). LIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(5):587-626.
10. Straatsma BR, Foos RY, Heckenlively JR, Taylor GN. Myelinated retinal nerve fibers. *American journal of ophthalmology*. 1981;91(1):25-38.
11. Auw-Haedrich C, Staubach F, Witschel H. Optic disk drusen. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(6):515-532.
12. Baráková D. Echografie v oftalmologii. 1. vydání Praha, Professional publishing 2002, 150 s, ISBN 8086419150.
13. Tsukikawa M, Stacey AW. A Review of Hypertensive Retinopathy and Choroidopathy. *Clin Optom (Auckl)*. 2020;12:67-73.
14. Lee A, Rigi M, Al marzouqi S, Morgan M. Papilledema: epidemiology, etiology, and clinical management. 2015;7-47.
15. Frisén L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1982;45:13-18.
16. Bennett JL. Optic Neuritis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(5):1236-1264.
17. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002;59(10):1492-1495.
18. Hayreh SS. Diabetic papillopathy and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(6):600-602.
19. Biousse Valérie et Newman Nancy J. Neuro-Ophthalmology Illustrated, 2nd edition, Thieme; December 16, 2015.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2022

Léčba pacienta s RS v průběhu dekád života

PŘEDNÁŠKY

- **RS a menopauza** – prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
- **Těhotenství a kojení u pacientů s RS** – MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
- **Autoimunita u RS pacientů z pohledu imunologa** – prof. RNDr. Jan Krejssek, CSc.
- **Biologická léčba komorbidit u RS – onkologie** – prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

ODBOBNÝ GARANT

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
Neurologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

prosinec 2022
až listopad 2023
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER




Oční komplikace periferní parézy nervus facialis a možnosti jejich terapeutického řešení

MUDr. Aneta Klímová, Ph.D., MUDr. Jan Bydžovský, MUDr. Pavlína Skalická, Ph.D.

Oční klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice, Univerzita Karlova v Praze

Periferní léze nervus facialis vede ke stejnostranné paréze mimických svalů. Oslabení musculus orbicularis oculi má za následek nedovírání oční štěrbiny, tedy lagoftalmus. V důsledku lagoftalmu osychají dolní části povrchu oka, což se projeví rozvojem různě závažné expoziční keratopatie. Chronické změny rohovky způsobují její jizvení doprovázené vaskularizací a vedou k trvalému zhoršení zrakové ostrosti. Bezprostředně po stanovení diagnózy neurologem je doporučena frekventní aplikace lubrikancií do spojivkového vaku a časné oftalmologické vyšetření. Léčba očních komplikací závisí na charakteru postižení rohovky a rozsahu lagoftalmu s přihlédnutím k možnosti jeho spontánní restituce. Terapie závažnějších stavů je chirurgická, zaměřena na úpravu polohy a postavení víček a v případě nehojícího se vředu rohovky je řešením transplantace amniové membrány.

Klíčová slova: periferní paréza nervus facialis, periferní léze nervus facialis, oční komplikace, lagoftalmus, tarzografie, vřed rohovky, amniová membrána.

Ocular complications of peripheral facial nerve palsy and their therapeutic possibilities

Peripheral lesion of the facial nerve leads to ipsilateral palsy of facial muscles. Weakening of the orbicularis oculi muscle results in inability to close the eyelids, i.e., lagophtalmos. As a result of lagophtalmos, the lower parts of the eye surface dry and cause a formation of exposure keratopathy of variable severity. Chronic corneal changes lead to development of vascularized corneal scar, which permanently deteriorates the visual acuity. Immediately after the diagnosis of peripheral facial nerve palsy by the neurologist, frequent application of ophthalmic lubricants and an early ophthalmological examination are recommended. The treatment of eye complications depends on the character of corneal involvement and extent of lagophtalmos, considering the possibility of its spontaneous restitution. The therapy is surgical in serious cases, aimed at adjusting the position of the eyelids, and in case of a non-healing corneal ulcer, the amniotic membrane transplant is indicated.

Key words: peripheral facial nerve palsy, ocular complications, lagophtalmos, tarsorrhaphy, corneal ulcer, amniotic membrane.

Úvod

Nervus facialis je VII. kraniální nerv, jehož větší část je tvořena vlákny somatomotorickými pro inervaci mimických svalů, menší část reprezentují vlákna senzitivní, senzická (chuťová) a parasympatická (Ambler, 2010).

Obecně používané pojmenování klinické jednotky „paréza nervus facialis“ je terminologicky nesprávné, „paréza“ označuje postižení svalů. V textu je „paréza“ nervus facialis nahrazena termínem léze či neuropatie.

Při periferní lézi nervus facialis (n. VII) může poškození nervu vzniknout v různých lokalizacích jeho průběhu, nejčastěji v oblasti glandula parotis, canalis facialis, v mostomozečkovém koutu nebo na úrovni kmene. Periferní léze se projeví ochablostí celé stejnostranné poloviny obličeje, poklesem koutku úst, z očních projevů je přítomný lagoftalmus a slzení způsobené poruchou slzné pumpy odvádějící slzy do nosu. Zpravidla s delším časovým odstupem v důsledku ochablosti svalstva pozorujeme ptózu

obočí, která může omezovat rozsah zorného pole, a změnu postavení dolního víčka. Dolní víčko se odvrací od bulbu, a tak zhoršuje stav na povrchu oka jeho expozicí (Otradovec, 2003).

Centrální léze n. VII vzniká při afekci kortikopontinní dráhy a manifestuje se kontralaterální ochablostí dolní poloviny obličeje. Je patrný pokleslý koutek úst, dochází k vydouvání tváře, případně je omezena schopnost artikulace. Při centrální lézi zůstává horní část obličeje ušetřena.

Nejčastější příčinou periferní neuropatie n. VII je obrna Bellova, mezi další příčiny řadíme záněty infekční i imunitně podmíněné, traumata, nádory a pooperační stavy (Tab. 1).

Diagnostika neuropatie n. VII se zaměřuje na zjištění předpokládané příčiny, obvykle je indikováno zobrazovací vyšetření, ideálně MR mozku k lokalizaci či vyloučení patologie v průběhu nervu, a dále vyšetření ORL specialistou. Základem léčby je řešení příčiny léze n. VII. V případě Bellovy obrny se uplatňuje rehabilitace a symptomatická léčba.

Oční komplikace

Správná funkce n. VII zajišťuje mrkání, uzávěr oční štěrbiny, reflexní slzení a pasáž slz ze spojivkového vaku do nosu. V důsledku periferní léze n. VII dochází k insuficienci kruhového svěrače víček s lagoftalmem a poruchou slzné pumpy (Žák et Lukáš, 2022). Může být sníženo reflexní slzení a je přítomna injekce spojivky, která často přivede pacienta k očnímu lékaři. Obvykle si pacienti na bolest nestěžují, hypestezie rohovky vzniká pravděpodobně v důsledku lokálních trofických změn. Při oftalmologickém vyšetření zjišťujeme závažnost expoziční keratopatie. V případě mírných projevů je patrná tečkovitá epitheliopatie spojivky a rohovky, u pokročilejších nálezů je přítomen defekt epitelu rohovky či hlubší vřed zasahující do stromatu rohovky, závažným nálezem je perforace rohovky (Heissigerová, 2020; Joseph et al., 2017).

Periferní neuropatie n. VII může být provázána lézemi dalších hlavových nervů. Léze nervus trigeminus (n. V) vede k anestezii rohovky, která u pacientů významně zhoršuje prognózu quod visum. Méně častá koincidence s lézí nervus okulomotorius (n. III) obvykle omezí Bellův fenomén, který chrání rohovku stočením očí vzhůru při zavření očí, např. při mrknutí nebo ve spánku (Lee et Lew, 2019; Chiu, 2021).

Při hypestezii až anestezii rohovky je potlačena signalizace bolesti, která obvykle pacienta alarmuje, jak tomu bývá u poškození rohovky z jiných příčin, například při úrazu. Ze stejných důvodů chybí zpětnovazební informace důležité pro indukci hojení, a tak stav může rychle progredovat v nehojící se neurotrofický defekt epitelu rohovky.

Po zhojení parézy se někdy objevuje synkinéza a ptóza způsobená aberatní reinervací (Ahn, 2021). Inverzní Marcus-Gunnův fenomén je příkladem reinervace v oblasti žvýkacích svalů, kdy při zívání a žvýkání dochází ke konstriktci m. orbicularis oculi (Abraham et Selvam, 1962; Duke-Elder, 1952; Walsh, 1957).

Léčba očních komplikací

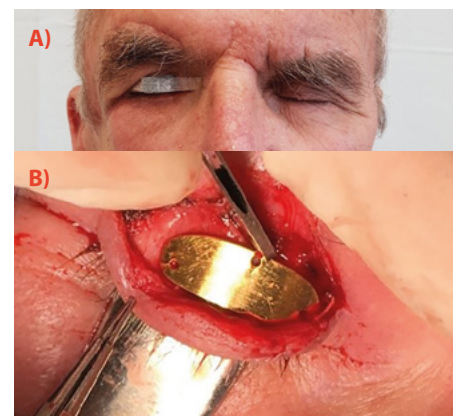
Terapie očních komplikací závisí na velikosti lagoftalmu, prognóze parézy a na závažnosti očního nálezu. Vždy je nutné zhodnotit další faktory, například produkci slz, citlivost rohovky a pozici dolního víčka (Portelina et al., 2015). Pokud je postižení povrchu oka minimální a očekáváme zlepšení dovírání oční štěrbiny, je dostačující konzervativní přístup za častých očních kontrol. Pacienti aplikují každé 1–2 hodiny umělé slzy ve formě kapek, gelů či masť a na noc se víčka přelepují náplastí. Možné je využít princip „vlhké komůrky“ udržující vlhkost pomocí plastové krytky pevně přelepené přes očníci nebo použití plavečkových brýlí.

Přibližně u 50 % případů je konzervativní terapie nedostačující. U pacientů s parézou dlouhodobou a trvalou je nezbytná chirurgická intervence na víčkách, která zajistí větší krytí povrchu oka víčkem (Lee et Lew, 2019). Tarzorafie je výkon, při kterém se k sobě adaptují okraje víček. Představuje řešení kosmeticky ne zcela ideální, ale účinné. Dočasná parciální tarzorafie provedená od zevního očního koutku ve variabilní délce podle závažnosti stavu je jednoduchou a rychlou možností u akutního stavu. Stehy přitahující víčka je možné ponechat v řádu dnů až týdnů a v případě nedostatečné restituce je třeba zvážit trvalé řešení, například trvalou zevní tarzorafii či implantaci zlatého závaží do horního víčka. Trvalá zevní tarzorafie se liší od dočasné pouze rozštěpením a fixací okrajů víček, které pak k sobě trvale srostou. Trvalou tarzorafii je možné při zlepšení schopnosti dovírání oční štěrbiny v budoucnu chirurgicky rozrušit. Zlaté závaží implantované do horního víčka je zhotovené individuálně podle funkce m. levator palpebrae (Obr. 1A, B). Zajistí dle své hmotnosti dózovatelný pokles horního víčka a je tak kosmeticky i funkčně přijatelnější než tarzorafie (Sohrab et al., 2015; Nowak-Gospodarowicz

Tab. 1. Nejčastější příčiny periferní neuropatie n. facialis

Záněty
Bellova obrna
herpes zoster oticus
lymeská borelióza
mesotitida
parotitida
roztřesená skleróza mozkomíšní
polyradikuloneuritida (GB)
Cévní etiologie
ischemie/hemoragie/AV malformace
Tumory
neurinom n. acustici
meningeom MMK
tumory kmene
tumory parotidy
Traumata
báze lební, pyramida
Operace
glandula parotis
neurinom n. acustici
středouší – tympanoplastika, cholesteatom
GB – Guillainův-Barrého syndrom, AV – arteriovenózní, MMK – mostomozečkový kout

Obr. 1. Použití zlatého závaží. (A) Testování hmotnosti závaží před jeho implantací podle funkce m. levator palpebrae superioris (v tomto případě hmotnost 1 g). (B) Během operace se zlaté závaží fixuje stehy na horní tarzální ploténku



et Rękas, 2021; Manodh, 2011; Vásquez, 2014). V případech, kdy se víčka od bulbu odvrací, je možné chirurgicky posílit jejich tonus v horizontále, nejčastěji laterálním kantálním závěsem s fixací k periostu očníce (Nemet, 2014; Maamari et al., 2019). Pokles horního víčka parálzou m. levator palpebrae superioris lze navodit aplikací botulotoxinu, ale tato metoda je obtížně dózovatelná a hůře kontrolovatelná a v případě aplikace mimo cílenou oblast může posílit parálzu m. orbicularis oculi a prodloužit tak šanci na spontánní restituci. Po vyřešení akutního ohrožení rohovky může

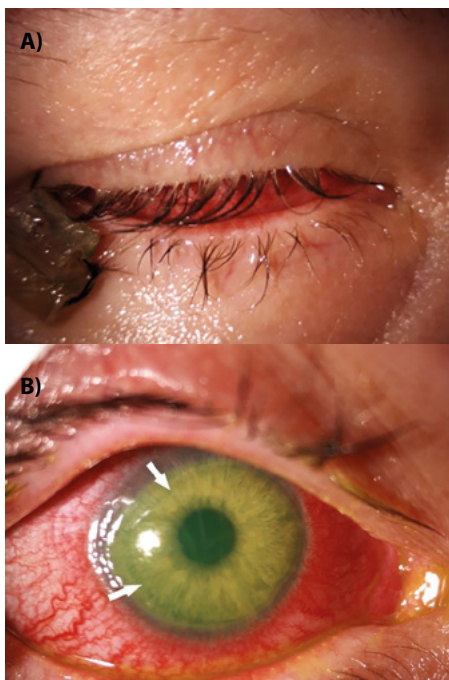
HLAVNÍ TÉMA

OČNÍ KOMPLIKACE PERIFERNÍ PARÉZY NERVUS FACIALISA MOŽNOSTI JEJICH TERAPEUTICKÉHO ŘEŠENÍ

Obr. 2. Pacient s periferní lézí n. VII vpravo. (A) Lagofthalmus velkého rozsahu před implantací zlatého závaží do horního víčka. I přestože je při zavření očí přítomen Bellův fenomén, rohovka vpravo není kryta víčkem. (B) Stav po implantaci zlatého závaží při otevření očí, kdy není zornice zvýšenou hmotností horního víčka zakryta. (C) stav při zavření očí. Pacient podstoupil celkem tři okuloplastické výkony, před implantací zlatého závaží byla provedena korekce postavení dolního víčka kantálním závěsem a elevace obočí pro jeho ptózu. Po výkonech přetrvává malý lagofthalmus, nicméně rohovka je při zavření očí kompletně kryta víčkem a funkční efekt je tak dostatečný



Obr. 3 (A) Lagofthalmus 2–3 mm, při úsilí pacientka víčka kompletně dovře; v zevním koutku je rozvolněný steh po parciální tarzorafii; (B) výrazná hyperemie spojivky v důsledku defektu epitelu rohovky, který dosahuje téměř k okrajům rohovky (šípky)



následovat okuloplastický výkon pro ptózu obočí, která vadí esteticky a/nebo omezuje zorné pole (Obr. 2A, B).

U závažnějších forem expoziční keratopatie, kterými jsou nehojící se defekt epitelu rohovky a vřed rohovky, je konzervativní léčba umělými slzami nedostačující. V těchto případech je vždy nutná aplikace antibiotických kapek z důvodu prevence možné sekundární infekce. Řešením může být použití amniové membrány, která má významnou roli v hojení defektů povrchu oka. Bazální membrána amnia má podobnou strukturu jako spojivka, ale je avaskulární. Umožňuje přerůstání epitelových buněk rohovky a zároveň obsahuje protizánětlivé a antiproteázové faktory. Amnion je nejnuitnější vrstva placenty skládající se z bazální membrány a avaskulárního stroma. Je komerčně dostupné z oční tkáňové banky mražené na papírovém nosiči, případně lyofilizované. Amniová membrána se obvykle našívá v topické anestezii přímo do

místa defektu, nebo se amniem překrývá celý povrch rohovky a je fixováno stehem na spojivku. V případě perforace rohovky, což je akutní stav vyžadující bezodkladnou operaci k obnově integrity bulbu, je amnion našito do místa perforace. V pooperačním období je vždy rohovka kryta terapeutickou kontaktní čočkou do zhojení povrchu. Transplantace amniové membrány může být u jednoho pacienta indikována podle potřeby opakovaně.

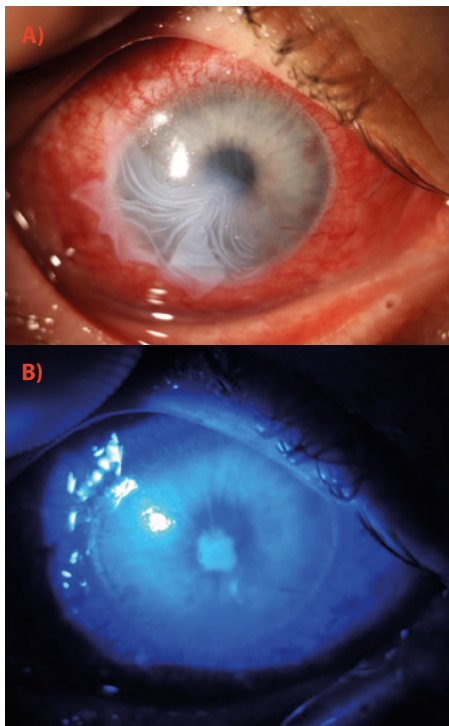
U některých pacientů z důvodu ochrany exponované rohovky je nutné trvalé nošení krycí terapeutické kontaktní čočky s pravidelnými výměnami. Speciální kontaktní čočka pro prodloužené nošení je ponechána na oku kontinuálně až 4 týdny za aplikace antibiotických kapek 2–4x denně k prevenci bakteriální infekce.

Velmi častou komplikací u pacientů s periferní lézí n. VII jsou sekundární infekce chronicky změněné rohovky. Příčinou jsou drobné i větší defekty epitelu rohovky a chybění čistící funkce slz při mrkání. Etiologie může být bakteriální, mykotická, virová, vzácně parazitární akantamébová. Stěr z rohovky na kultivační půdy je odeslán na mikrobiologii a dle etiologie nasazena léčba, která je obvykle topická ve formě kapek, pouze v indikovaných případech také systémová. Častý výskyt infekční keratitidy dokazuje práce autorů Lambley a kol., kteří na studii 26 dětí s anestetickou rohovkou potvrdili u 45 % alespoň jednu epizodu infekční keratitidy (Lambley et al., 2015).

Kazuistika

Čtyřiačtyřicetiletá pacientka absolvovala na neurochirurgickém pracovišti kompletní resekci vestibulárního schwannomu vpravo s provedením anastomózy n. VII štěpem z nervus suralis. Po výkonu byla přítomna periferní léze n. VII a lagofthalmus vpravo. Pro expoziční keratopatii vpravo byla tři týdny po neurochirurgické operaci provedena „nekrvavá“ dočasná parciální tarzorafie. Na pravém oku (OP) čtyři měsíce po tarzorafii přetrvával nehojící se defekt epitelu rohovky a nasazená terapeutická kontaktní čočka často vypadávala (Obr. 3A, B). Centrální zraková ostrost OP byla snížena na 0,1. Rohovka byla anestetická, proto pacientka nepocítovala bolest OP.

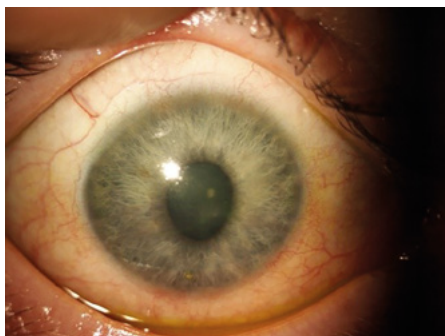
Obr. 4 (A) Amniová membrána se shora uvolnila, na spojivce je patrný pokračovací steh; (B) drobný zbytkový defekt epitelu rohovky v centru, který se barví zeleně při použití fluoresceinového barviva do spojivkového vaku a světla modrého kobaltového filtru mikroskopu



Stehy dočasné parciální tarzorafie se uvolnily a byly odstraněny. Vzhledem k rozsáhlému defektu rohovky bylo indikováno našít krycí amniové membrány, což je výkon šetrnější k rohovce. Provedení trvalé parciální tarzorafie si pacientka nepřála. Za dva týdny se pod kontaktní čočkou amniová membrána uvolnila a defekt epitelu rohovky se významně zmenšil (Obr. 4A, B).

Drobný defekt epitelu rohovky v centru přetrvával, proto za šest týdnů po předchozím výkonu byla znovu našita krycí amniová

Obr. 5. Hyperemie spojivky ustoupila, centrálně na rohovce přetrvává diskrétní zašednutí, v periférii rohovky je neaktivní vaskularizace



membrána. Za následující dva týdny se defekt epitelu rohovky kompletně zhojil a hyperemie spojivky ustoupila (Obr. 5), centrální zraková ostrost se zlepšila na 0,3.

Za osm měsíců po poslední oční operaci pacientka víčka dovře. Zraková ostrost OP zůstává na úrovni 0,3, rohovka je zašedlá, s epitelopatií ale bez defektu, v periférii rohovky je neaktivní vaskularizace. Oční nález zůstává stabilní na topické terapii lubrikacíí 5x denně a kortikoidními kapkami 1x denně. Kortikoidy jsou indikovány vzhledem k vaskularizaci rohovky a přetrvávající tečkovité epitelopatii očního povrchu.

Závěr

Diagnóza periferní léze n. VII s sebou nese u velké části pacientů riziko vzniku rohovkových očních komplikací, které prakticky vždy trvale zhoršují zrakovou ostrost. Hyperemie spojivky je pro pacienta často jediným příznakem expoziční keratopatie, i přes pokročilý nález na rohovce často chybí alarmující známky bolesti. Proto ihned po stanovení diagnózy periferní léze n. VII

neurologem by měla být co nejdříve zahájena terapie některým z volně prodejných lubrikacíí. Pacienti aplikují lubrikancia do spojivkového vaku každé 1–2 hodiny, na noc je nezbytné víčka přelepit náplastí.

Následuje časně oční vyšetření ke zhodnocení a monitoraci stavu povrchu oka. Vzhledem k velmi rychlé progresi expoziční keratopatie je provedení dočasné zevní tarzorafie u pacientů s pokročilým nálezem indikováno okamžitě, aby se zabránilo rozvoji ireverzibilních změn na rohovce. Pružná a rychlá komunikace mezi neurologem a očním lékařem je u pacientů s periferní lézí n. VII nezbytná, což zdůrazňuje význam mezioborové spolupráce.

Optimální řešení očních komplikací periferní léze n. VII je posuzováno individuálně na základě více faktorů, mezi které patří stupeň vyjádření lagoftalmu a možnost jeho spontánní restituce, přítomnost Bellova fenoménu a rohovkový nález. Pro úspěšnost terapie je zásadní, aby pacient pochopil povahu onemocnění, léčebnou strategii a její cíle. Pacienti musí být poučeni o možném vývoji onemocnění, zvláště pak o riziku očních komplikací, možnostech léčby včetně ovlivnění kosmeticky nepříznivého stavu, který pacienta významně znevýhodňuje na úrovni psychosociální i ekonomické.

Cílem léčby lagoftalmu u pacientů s periferní lézí n. VII je předcházet vzniku rohovkových komplikací, a tak zachovat co nejlepší zrakovou ostrost na klidném oku bez známek dráždění a zároveň zajistit i u pacientů s trvalou parézou mimických svalů co nejlepší kosmetický stav.

LITERATURA

1. Abraham JE, Selvam ET. Inverse Marcus Gunn Phenomenon. *Br J Ophthalmol.* 1962;46(3):186-187.
2. Ambler Z. Periferní paréza nervus facialis. *Interní Med.* 2010;12(9):445-447.
3. Anh VTQ, Kim J, Jang S, et al. Ptosis With Aberrant Facial Nerve Regeneration Following Bell Palsy. *J Craniofac Surg.* 2021;32(5):e437-e439.
4. Duke-Elder S. Text-book of Ophthalmology: The ocular adnexa, Volume 5. London: Kimpton. 1952; 5172 s.
5. Heissigerová J. Oftalmologie. 2. vydání. Maxdorf. 2021; 392 s. ISBN 978-80-7345-704-4.
6. Chiu SJ, Hickman SJ, Pepper IM, et al. Neuro-Ophthalmic Complications of Vestibular Schwannoma Resection: Current Perspectives. *Eye Brain.* 2021;13:241-253.
7. Joseph SS, Joseph AW, Smith JL, et al. Evaluation of Patients with Facial Palsy and Ophthalmic Sequelae: A 23-Year Retrospective Review. *Ophthalmic Epidemiol.* 2017;24(5):341-345.

8. Lambley RG, Pereyra-Muñoz N, Parulekar M, et al. Structural and functional outcomes of anaesthetic cornea in children. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(3):418-424.
9. Lee S, Lew H. Ophthalmologic Clinical Features of Facial Nerve Palsy Patients. *Korean J Ophthalmol.* 2019;33(1):1-7.
10. Maamari RN, Custer PL, Neimkin MG, et al. Medial canthoplasty for the management of exposure keratopathy. *Eye (Lond).* 2019;33(6):925-929.
11. Manodh P, Devadoss P, Kumar N. Gold weight implantation as a treatment measure for correction of paralytic lagoftalmos. *Indian J Dent Res.* 2011;22(1):181.
12. Nemet AY. Augmentation of lateral tarsorrhaphy in lagoftalmos. *Orbit.* 2014;33(4):289-291.
13. Nowak-Gospodarowicz I, Rękas M. Predicting Factors Influencing Visual Function of the Eye in Patients with Unresol-

- ved Facial Nerve Palsy after Upper Eyelid Gold Weight Loading. *J Clin Med.* 2021;10(4):578. doi: 10.3390/jcm10040578.
14. Otradovec J. Klinická neurooftalmologie. Grada. 2003; 504 s. ISBN 80-247-0280-0.
15. Portelinha J, Passarinho MP, Costa JM. Neuro-ophthalmological approach to facial nerve palsy. *Saudi J Ophthalmol.* 2015;29(1):39-47.
16. Sohrab M, Abugo U, Grant M, et al. Management of the eye in facial paralysis. *Facial Plast Surg.* 2015;31(2):140-144.
17. Vásquez LM, Medel R. Lagoftalmos after facial palsy: current therapeutic options. *Ophthalmic Res.* 2014;52(4):165-169.
18. Walsh FB. Clinical Neuro-ophthalmology. 2. vydání. Baltimore: Williams and Wilkins. 1957; 203 s.
19. Žák A, Lukáš K. Chorobné znaky a příznaky. 2. vydání. Grada. 2022; 1112 s. ISBN 978-80-271-2576-0.

Oční projevy onemocnění spojené s přítomností protilátek proti myelin-oligodendrocytárnímu glykoproteinu

MUDr. Barbora Beroušková, MUDr. Kateřina Myslík Manethová, Ph.D., FEBO

Oční oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Onemocnění s pozitivitou protilátek proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD) je relativně nová diagnostická jednotka, která se vyčlenila ze spektra onemocnění neuromyelitis optica (NMOSD), dříve nazývaného také Morbus Devic. Toto zánětlivé autoimunitní demyelinizační onemocnění postihuje zrakový nerv, míchu a některé další struktury centrální nervové soustavy. Jeden z kardinálních projevů u dospělých pacientů je optická neuritida (ON). U dětí se onemocnění manifestuje jako akutní demyelinizační encefalomyelitida (ADEM). Hlavní diagnostická kritéria jsou patrné známky demyelinizace CNS a průkaz sérových protilátek MOG-IgG.

Ataku optické neuritidy doprovází těžký zrakový deficit, který je ve většině případů až na úrovni počítání prstů. Typická je relativně dobrá úprava zrakových funkcí. Tíži očního postižení můžeme kvantifikovat pomocí OCT (optická koherenční tomografie), kde i přes dobrou úpravu zrakových funkcí nacházíme výrazný úbytek nervových vláken. Změny jsou patrné v oblasti zrakového nervu (pRNFL – peripapillary retinal nerve fiber layer) a makulární oblasti – gangliové buňky (GCL – ganglion cell layer) a vnitřní plexiformní vrstva (IPL – inner plexiform layer). Následkem proběhlé ataky optické neuritidy je různá míra postižení zrakových funkcí a optického nervu. Míra postižení je závislá na včasném zahájení léčby a nastavení terapie chronické, aby se předešlo dalším atakám onemocnění. Mezioborová spolupráce neurologa a oftalmologa je při diagnostice optických neuritid velmi důležitá.

Klíčová slova: neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), onemocnění s pozitivitou protilátek proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD), optická neuritida, roztroušená skleróza (RS), optická koherenční tomografie.

Ocular manifestations of disease associated with the presence of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein

Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive disease (MOGAD) is a relatively new diagnostic entity that has emerged from the spectrum of neuromyelitis optica disorder (NMOSD), formerly also known as Devic's disease. This inflammatory autoimmune demyelinating disease affects the optic nerve, spinal cord and some other structures of the central nervous system. One of the cardinal manifestations in adult patients is optic neuritis. In children, the disease manifests as acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM). The main diagnostic criteria are visible signs of CNS demyelination and detection of serum MOG-IgG antibodies.

An attack of optic neuritis is accompanied by a severe visual deficit, which in most cases is at the level of counting fingers. A relatively good adjustment of visual functions is typical. We can quantify the severity of the eye impairment using OCT (optical coherence tomography), where, despite the good adjustment of visual functions, we find a significant loss of nerve fibers. Changes are seen in the optic nerve (pRNFL – peripapillary retinal nerve fiber layer) and macular area – ganglion cells (GCL – ganglion cell layer) and inner plexiform layer (IPL – inner plexiform layer). As a result of an attack of optic neuritis, there is a varying degree of impairment of visual functions and the optic nerve. The severity of the disability is dependent on the timely initiation of therapy and the setting of chronic therapy to prevent further attacks of the disease. Interdisciplinary cooperation between a neurologist and an ophthalmologist is very important in the diagnosis of optic neuritis.

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD), optic neuritis, multiple sclerosis, optical coherence tomography (OCT).



MUDr. Barbora Beroušková
Oční oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha
berouskova.barbora@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):98-102

Článek přijat redakcí: 2. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 16. 11. 2022

MOGAD onemocnění

Onemocnění s pozitivitou protilátek proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD) je relativně nová diagnostická jednotka, která se objevem protilátek proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG-IgG) vyčlenila ze spektra onemocnění neuromyelitis optica (NMOSD). Myelinový oligodendrocytární glykoprotein (MOG) je exprimován oligodendrocyty v mozku, míše a obalech zrakového nervu a nachází se na povrchu myelinových pochev. Přestože funkce tohoto relativně málo zastoupeného myelinového glykoproteinu není přesně známa, jeho poloha z něj činí potenciální cíl imunitního systému (Johns et Bernard, 1999). Předpokládá se, že MOG působí jako adhezivní molekula na úrovni myelinu a reguluje stabilitu mikrotubulů.

Patofyziologie MOGAD

S objevem autoprotilátek proti akvaporinu 4 (AQP4-IgG) a poté myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG-IgG) v roce 2007 se diagnóza NMOSD rozpadla na více podjednotek s různým patofyziologickým podkladem (Ojha et al., 2020). MOGAD je autoimunitní demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které postihuje zvláště zrakový nerv, distální části míchy a další struktury mozku (Reindl et Waters, 2019). Specifická patogeneze onemocnění MOGAD je stále předmětem výzkumu. Nález však naznačují, že na destrukci myelinu se podílí aktivace komplementu aktivovaného autoprotilátkou MOG IgG1 a/nebo buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách za aktivace buněk vrozené imunity. V histologických nálezech u MOGAD jsou typické perivenózní a splývající oblasti demyelinizace v bílé hmotě a intrakortikálně, reaktivná glióza a částečné ušetření struktur axonů. Nález se podobají patologii akutní diseminované encefalomyelitidy (ADEM), která je v 50 % případů asociována s nálezem MOG IgG (Sechi et al., 2022).

Epidemiologie

Zastoupení MOGAD onemocnění je vzácné, incidence a prevalence je málo známá. Evropské studie uvádějí incidenci 1,6–3,4 na 1 000 000 osob/rok (Cobo-Calvo et al., 2021). Medián věku je 20–30 let (Jurynczyk et al.,

2017). Děti tvoří až polovinu případů. Nebyly zaznamenány významné rozdíly incidence mezi pohlavími (O'Connell et al., 2020).

Fenotypy postižení

Klinický fenotyp silně závisí na věku. U dospělých je zánět očního nervu prvním příznakem až u 50 % pacientů s MOGAD. Optická neuritida může být izolovaná (55 %), nebo až v polovině případů oboustranná. Dalším projevem je transversální myelitida (18 %) nebo projevy podobné akutní diseminované encefalomyelitidě (18 %) (Jurynczyk et al., 2017). Hovoříme o tzv. optiko-spinální formě, se kterou se setkáváme u dospívajících a dospělých. První projevy u dětí se liší. Tam se onemocnění manifestuje jako akutní demyelinizační encefalomyelitida (ADEM).

Diagnostická kritéria

Mezi MOGAD diagnostická kritéria patří: optická neuritida (monofazická či relabující), myelitida, encefalitida kmene, encefalitida nebo kombinace nálezu na MRI či zrakově evokovaných potenciálech (VEP). Hlavní diagnostická kritéria jsou patrné známky demyelinizace CNS a průkaz sérových protilátek MOG-IgG (Jarius et al., 2018).

Optická neuritida

Jedním z kardinálních příznaků MOGAD onemocnění je optická neuritida. Jedná se o nejčastější prvotní projev MOGAD u dospělých pacientů a často se vyskytuje i během relapsů onemocnění (Jurynczyk et al., 2017).

Klinické příznaky

Neuritida je provázena akutní ztrátou zrakových funkcí v různém rozsahu a téměř vždy je spojena i s bolestivou motilitou bulbu. U dětí může být tato bolest zaměněna za bolest hlavy nejasné etiologie (Wilejto et al., 2006). Projevy MOGAD optických neuritid jsou různé. Může se jednat o jednostranné i oboustranné ataky neuritid, s těžkou ztrátou visu (až počítání prstů) a častými recidivami (Bartels et al., 2021). Dle klinického obrazu dělíme neuritidy na dvě skupiny: intraokulární neuritidy (s edémem papily ZN), které jsou u MOGAD častější než u RS-ON či NMOSD-ON, a retrobulbární neuritidy (zánět lokalizován za bulbem). Skupiny se od sebe liší oftalmoskopickým nálezem, nicméně vý-

voj a prognóza obou forem je prakticky stejná (Otradovec, 2003).

U retrobulbární neuritidy většina postižených pacientů přichází se zhoršením zrakových funkcí trvající déle než 24 hodin a zhoršující se v čase. Typická je bolest za okem související s napínáním pochev ZN a je výraznější při pohybu oka. V anamnéze či předchorobí pacienti mnohdy uvádějí vyšší stresovou zátěž či virózu (Diblík, 2011). Mezi kardinální projevy neuritidy patří zhoršená zraková ostrost, jež nelze vylepšit brýlovou korekcí. Není typická variabilita potíží v čase a je patrné snížení kontrastní citlivosti. Subjektivně je obraz na postiženém oku vnímán jako méně výrazný a barvy jsou méně syté (Pérez Bartolomé, 2015). Výbavný je relativní aferentní pupilární defekt (RAPD) v různé tíži, což svědčí pro onemocnění zrakové dráhy. V nejléčších případech může být reakce zornice pouze obleněná, kdy reagují na osvit slaběji, v nejtěžších případech dochází při osvitě paradoxně k jejich rozšíření (tzv. amaurotická reakce) (Jirásková, 2001). Je to dáno postižením aferentní části pupilárního reflexu postiženého oka a zachovanou aferentní částí pupilárního reflexu nepostiženého oka. Přední i zadní segment oka je v případě retrobulbární neuritidy bez patologií. Platí zde typické rčení: „lékaři ani pacient nic nevidí.“

U intraokulární neuritidy jsou klinické příznaky prakticky identické jako při neuritidě retrobulbární, vyjma bolesti za okem. Oftalmoskopicky nacházíme papilu neostrých okrajů, prominenci zpravidla do 3 dioptrií (D), někdy doprovázenou hemorhagiemi a zánětlivými změnami (Otradovec, 2003) (Obr. 1).

K základnímu oftalmologickému vyšetření patří i vyšetření zorného pole, kde jsou patrné typicky centrální či paracentrální skotomy

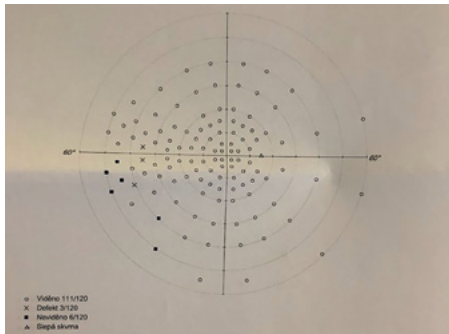
Obr. 1. Foto fundu levého oka s intraokulární neuritidou optiku, neostře ohraničeným terčem a zvýšenou náplní žilního řečiště (přístroj: Fundus kamera Zeiss FF 450Plus, zdroj: archiv autorky)



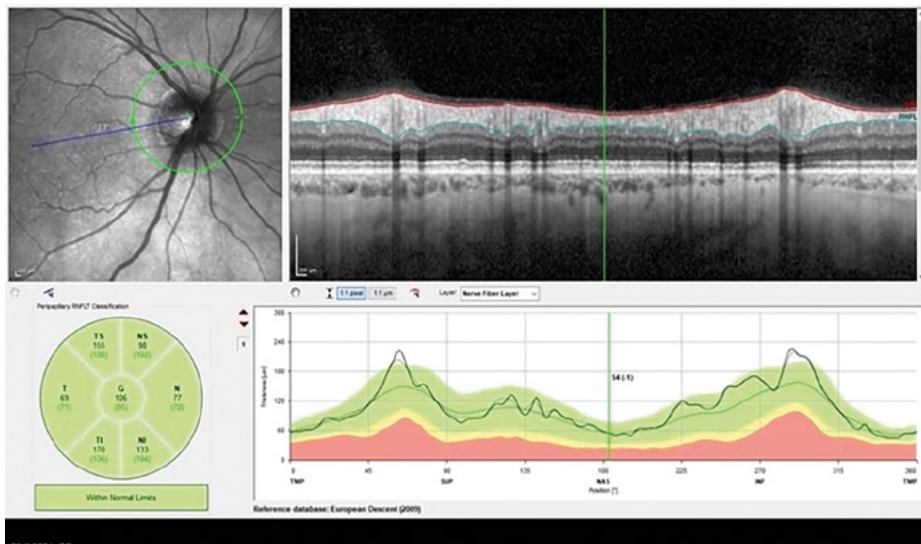
HLAVNÍ TÉMA

OČNÍ PROJEVY ONEMOCNĚNÍ SPOJENÉ S PŘÍTOMNOSTÍ PROTILÁTEK PROTI MYELIN-OLIGODENDROCYTÁRNÍMU GLYKOPROTEINU

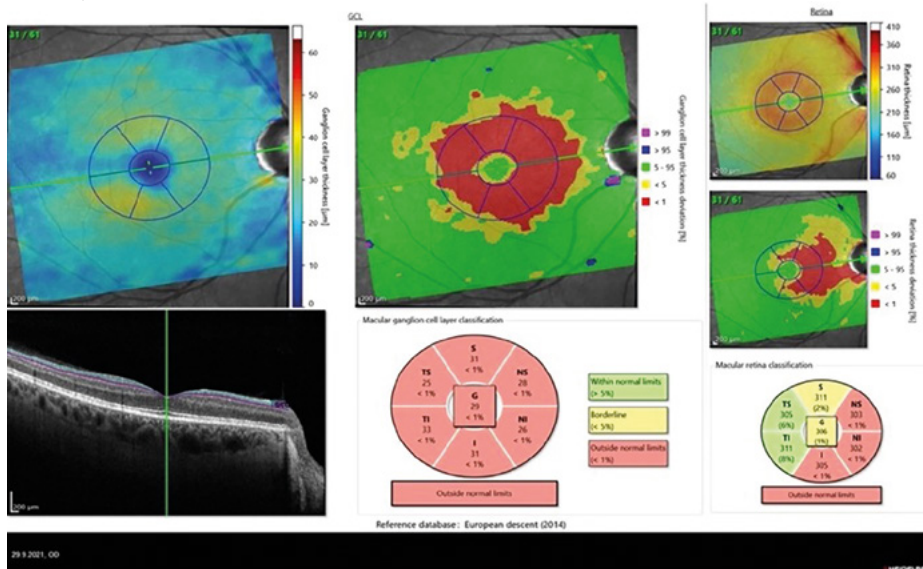
Obr. 2. Zorné pole oko pravé (120 st): bodové výpadky v nasální kvadrantu, pacient s retrobulbární neuritidou (Přístroj: Humphrey Carl Zeiss, zdroj: archiv autorky)



Obr. 3. SD-OCT – pRNFL: oko pravé u zdravého pacienta, fyziologický nále (Přístroj: Heidelberg Spectralis, zdroj: archiv autorky); linie tloušťky pRNFL je zobrazena jako terč, o šesti sektorech, různých barevných výstupů. Dle barev (zelená, červená, žlutá, modrá, fialová) lze usuzovat na normální, suspektní či patologické oblasti. Sektory jsou nasální (N), superonasální (NS), inferonasální (NI), temporální (T), superotemporální (TS), inferotemporální (TI) a kruhovitým středem G



Obr. 4. SD-OCT – macular ganglion cell layer: Zobrazení vrstvy gangliových buněk (GCL), oko pravé, u pacienta s diagnózou roztroušené sklerózy po proběhlé optické neuritidě (Přístroj: Heidelberg Spectralis, zdroj: archiv autorky); terč, o šesti sektorech, různých barevných výstupů. Dle barev (zelená, červená, žlutá, modrá, fialová) lze usuzovat na normální, suspektní či patologické oblasti. Sektory jsou nasální (N), superonasální (NS), inferonasální (NI), temporální (T), superotemporální (TS), inferotemporální (TI) a kruhovitým středem G



(Obr. 2). Ke kvantifikaci velikosti edému a posouzení dalšího vývoje v čase doplňujeme vyšetření spektrálně doménovou optickou koherenční tomografií (SD-OCT), zejména peripapilární sken se změřením tloušťky vrstvy nervových vláken (pRNFL) (Oertel et al., 2021) (Obr. 3). Pokles pRNFL koreluje s úbytkem nervových vláken v CNS (Svozílková et al., 2016).

Obě formy neuritidy s odstupem týdnů vedou k atrofii papily ZN. Rozdíl je v jednotlivých typech. U retrobulbární neuritidy se jedná o atrofii parciální prostou, zatímco

u intraokulární neuritidy bývá hranice papily neostrá, tkáň je kalnější a odstupující cévy jsou opouzdřené. Obecně se takový nále označuje jako atrofie postneuritická (Otradovec, 2003).

Úprava zrakových funkcí se liší dle etiologie ON.

MR nálezy

Vyšetření magnetickou rezonancí je metodou volby u pacientů s optickou neuritidou. U pacientů s MOGAD-ON nacházíme dlouhé léze v přední části zrakového nervu s periorbitálním enhancementem a často oboustranným postižením (Akaishi et al., 2016). Intrakanalikulární segment, optické chiasma a optický trakt jsou postiženy méně než u NMOSD-ON (Chen et Bhatti, 2020).

Dynamika průběhu a následky

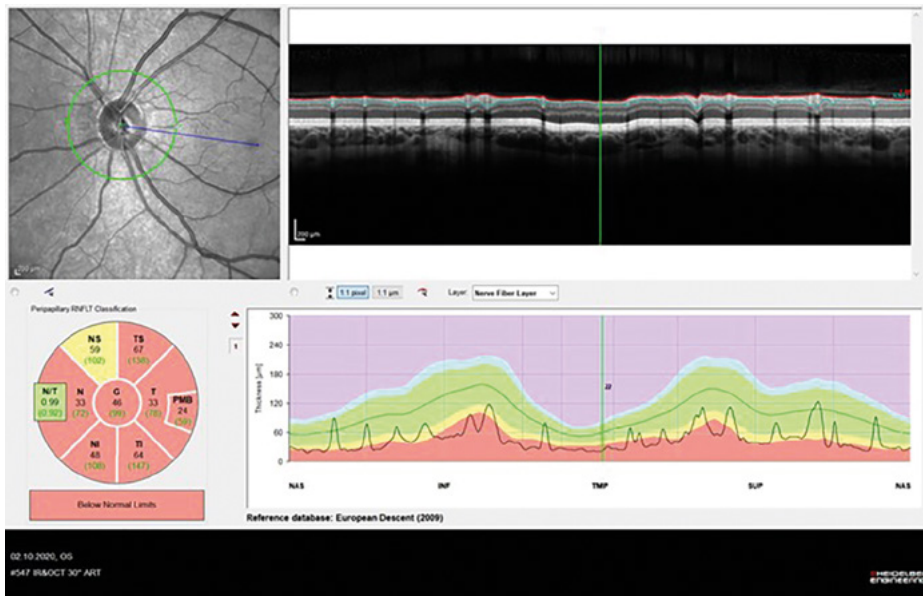
Ataku optické neuritidy doprovází těžký zrakový deficit, který je ve většině případů až na úrovni počítání prstů. Na rozdíl od NMOSD, s pozitivitou protilátek AQP4-IgG, je úprava zrakových funkcí relativně dobrá (Sechi et al., 2022; Chen et al., 2018). Ve většině případů je u MOGAD-ON dobrá rekonvalescence zrakových funkcí. V menším procentu (6–14 %) je visus 20/200 a horší. Nicméně i přes relativně dobrou úpravu zraku je patrné výrazné postižení na OCT (pRNFL, IPL, GCL). Konečné ztenčení vrstvy nervových vláken pRNFL je u MOGAD a NMOSD (AQP4-IgG) podobné (Sechi et al., 2022). V porovnání s RS pacienty je u MOGAD-ON výraznější postižení jak na OCT (pRNFL), tak i ve výsledné zrakové ostrosti (Filippatou et al., 2020; Costello et Chen, 2021).

Ve všech případech nacházíme postneuritické nablednutí papily ZN (Jitrapaikulsan et al., 2018).

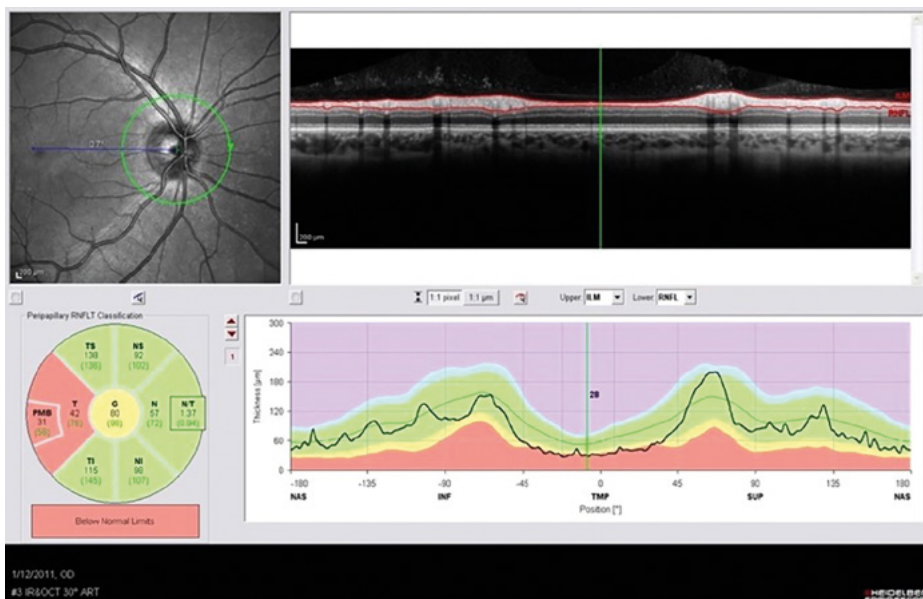
OCT nálezy

U MOGAD pacientů pozorujeme změny v oblasti papily (pRNFL) i makuly (Lízrová Preingerová, 2020). Při akutní atace s edémem papily ZN, jsou hodnoty pRNFL nad zónou hodnot normativní databáze přístroje. Edém papily ZN je popsán až v 86 % (Klistorner et al., 2008; Sechi et al., 2022). Po proběhlé atace neuritidy pozorujeme v rozmezí 3–6 měsíců snížení tloušťky pRNFL prakticky ve všech kvadrantech (Costello et Chen, 2021). Nález těžkého postižení pRNFL

Obr. 5. SD-OCT pRNFL: oko levé po proběhlé optické neuritidě u pacienta s diagnózou MOGAD (Přístroj: Heidelberg Spectralis; zdroj: archiv autorky); linie tloušťky pRNFL je zobrazena jako teč, o šesti sektorech, různých barevných výstupů. Dle barev (zelená, červená, žlutá, modrá, fialová) lze usuzovat na normální, suspektní či patologické oblasti. Sektory jsou nasální (N), superonasální (NS), inferonasální (NI), temporální (T), superotemporální (TS), inferotemporální (TI) a kruhovitým středem G



Obr. 6. SD-OCT pRNFL: oko pravé po optické neuritidě u pacienta s diagnózou roztroušené sklerózy (Přístroj: Heidelberg Spectralis; zdroj: archiv autorky); linie tloušťky pRNFL je zobrazena jako teč, o šesti sektorech, různých barevných výstupů. Dle barev (zelená, červená, žlutá, modrá, fialová) lze usuzovat na normální, suspektní či patologické oblasti. Sektory jsou nasální (N), superonasální (NS), inferonasální (NI), temporální (T), superotemporální (TS), inferotemporální (TI) a kruhovitým středem G



není v korelaci s relativně zachovanými zrakovými funkcemi. Dále si můžeme všimnout změn na sítnici. Změny ve vnitřních vrstvách sítnice jsou patrné zejména ve vrstvě gangliových buněk (GCL) a vnitřní plexiformní vrstvě (IPL) (Lízrová Preiningerová, 2020). Popisováno je ztenčení fovey, a to i bez ohledu na proběhlou optickou neuritidu (Oertel et al., 2017). Ztenčení je prokazatelné zejména ve vrstvě GCL a IPL (Obr. 4). Snížení

je výraznější u MOGAD pacientů ve srovnání s onemocněním RS (Filippatou et al., 2020; Costello et Chen, 2021). Ztenčení vrstvy nervových vláken pRNFL je u MOGAD a NMO (AQP-4) podobné, výsledné zrakové funkce se liší (Sechi et al., 2022). Snaha studií je odlišit MOGAD-ON od jiných demyelinizačních onemocnění projevujících se ON. Nově bylo zjištěno, že MOGAD-ON má vyšší hodnoty edému, tedy nárůst pRNFL, ve srovnání

s onemocněním RS. To se jeví jako nadějný znak k odlišení onemocnění v časných fázích (Chen et al., 2022). Následky po proběhlé ON svědčí pro výraznější úbytek pRNFL u MOGAD pacientů oproti pacientům s diagnózou RS (Obr. 5, 6). To potvrzuje 5 studií ze 6, které jsou zařazené v metaanalýze z roku 2020. Ve stejné metaanalýze je popsán výraznější reziduální deficit zrakových funkcí po MOGAD-ON ve srovnání s RS-ON (Filippatou et al., 2020). U MOGAD-ON nebyla pozorována preference úbytku pRNFL, jako je tomu u RS-ON, kde bývá typicky více postižen temporální kvadrant (Lízrová Preiningerová, 2020).

Terapie

Při léčbě jakékoliv optické neuritidy je nutné v první řadě vyloučit infekční etiologii. Po vyloučení infektu se terapie zahajuje podáním intravenózního pulzu methylprednisolonu, většinou 1 g/den, 3–5 dní po sobě jdoucí (Katz et al., 2007). Terapie akutní ataky MOGAD-ON je identická jako u jiné neinfekční ON (př. RS-ON). Steroidní léčba je u většiny MOGAD pacientů účinná, problémem zůstávají časté rychlé relapsy a rozvoj dalších lézí CNS (Hacohen et Banwell 2019). V určitých případech je indikována terapie intravenózními imunoglobuliny (IVIG), typicky 0,4 g/kg/den po dobu 5 dnů. Dle některých studií, může právě tato léčba vést ke snížení množství relapsů (Chen et al., 2022). Při neefektu předchozího či po časném relapsu po vysazení steroidní léčby se přistupuje k plazmaferéze (PLEX). Optimální léčba, jak předejít relapsům, není známa, důležitá je dlouhodobá imunosuprese jako prevence recidiv (Chen et al., 2020). Důležitost v odlišení typické a atypické ON je zejména pro odlišnou chronickou terapii MOGAD a RS pacientů (Chen et Bhatti, 2020). Chronická terapie je založena na imunosupresi různými preparáty dle odpovědi konkrétního pacienta. Podávají se udržovací infuze IVIG, zejména u dětských pacientů či pacientů chronicky nemocných, kde by nebyla dlouhodobá imunosuprese vhodná (Chen et al., 2022). Dále jsou v chronické terapii používány léky jako azathioprin, mykofenolát mofetil, rituximab (antiCD20), tocilizumab (anti IL-6 receptor), ekulizumab (komplement C5), inebilizumab (anti CD19) (Graf et al., 2021). Samotnou léčbu vede neurolog.

Závěr

Mezioborová spolupráce neurologa a oftalmologa je velmi důležitá. Vzhledem k tomu, že analýza protilátek MOG-IgG trvá většinou minimálně dva týdny a v malých titrech mohou být hodnoty falešně pozitivní, je snaha zachytit a časně diagnostikovat onemocnění i jinou metodou (např. OCT). Snaha včasné diagnostiky je mimo jiné z důvodu lepších výsledků při včasné podání

steroidů (Stiebel-Kalish et al., 2019). Z dostupných dat je postižení ZN po proběhlé atace ON v neprospěch MOGAD, ve srovnání s RS pacienti. Prokazatelné jsou i změny na sítnici charakteru snížení ve vrstvě IPL a GCL. Sítnicové změny jsou opět v neprospěch MOGAD pacientů.

Důležité je myslet na možnost atypické MOGAD-ON, zejména při nedostatečné odpovědi na steroidní terapii. V takovém pří-

padě je vhodné pacienta odeslat do vyššího centra k dovyšetření.

Vzhledem k situaci, že MOGAD onemocnění je nově zjištěná jednotka, lze do budoucna očekávat objev dalších charakteristických znaků, které by nám pomocí očního vyšetření umožnily časnější diagnostiku. Nález na OCT u MOGAD pacientů jsou v počátcích zkoumání, ale doposud získaná data se jeví velmi nadějně.

LITERATURA

1. Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, et al. Different etiologies and prognoses of optic neuritis in demyelinating diseases. *J Neuroimmunol.* 2016;299:152-57.
2. Bartels F, Lu A, Oertel FC, et al. Clinical and neuroimaging findings in MOGAD-MRI and OCT. *Clin Exp Immunol.* 2021;206:266-81.
3. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, et al.; and Ofsep study groups. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol.* 2021;89:30-41.
4. Costello F, Chen JJ. The role of optical coherence tomography in the diagnosis of afferent visual pathway problems: a neuro-ophthalmic perspective. *Handb Clin Neurol.* 2021;178:97-113.
5. Diblík P, Kuthan P, Sklenka P. Neuritida zrakového nervu u roztroušené sklerózy mozkomíšni – typické obrazy a úskalí diferenciální diagnostiky. *Neurol. praxi.* 2011;12(3):156-59.
6. Filippatou AG, Mukharesh L, Saidha S, et al. AQP4-IgG and MOG-IgG Related Optic Neuritis-Prevalence, Optical Coherence Tomography Findings, and Visual Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:540156.
7. Graf J, Mares J, Barnett M, et al. Targeting B Cells to Modify MS, NMOSD, and MOGAD: Part 1, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8.
8. Hacohen Y, Banwell B. Treatment Approaches for MOG-Associated Demyelination in Children. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21:2.
9. Chen JJ, Bhatti MT. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. *Curr Opin Neurol.* 2020;33:47-54.
10. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology.* 2020;95:e111-e20.
11. Chen JJ, Flanagan EP, Jitrapakulsan J, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:8-15.
12. Chen JJ, Huda S, Hacohen Y, et al. Association of Maintenance Intravenous Immunoglobulin With Prevention of Relapse in Adult Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *JAMA Neurol.* 2022;79:518-25.
13. Chen JJ, Sotirchos ES, Henderson AD, et al. OCT retinal nerve fiber layer thickness differentiates acute optic neuritis from MOG antibody-associated disease and Multiple Sclerosis: RNFL thickening in acute optic neuritis from MOGAD vs MS. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103525.
14. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *Nervenarzt.* 2018;89:1388-99.
15. Otravec J, CSc. 2003. Klinická neurooftalmologie. 2003.
16. Jitrapakulsan J, Chen JJ, Flanagan EP, et al. Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Status Predict Outcome of Recurrent Optic Neuritis. *Ophthalmology.* 125:1628-37.
17. Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem.* 1999;72:1-9.
18. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain.* 2017;140:3128-38.
19. Katz U, Achiron A, Shere Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev.* 2017;6:257-9.
20. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol.* 2008;64:325-31.
21. Lízrová Preiningrová J, et al. Optická koherenční tomografie v neurologii. Maxdorf: Praha, 2020.
22. Jirásková N. Neurooftalmologie – minimum pro praxi. 2001.
23. O'Connell KA, Hamilton-Shield M, Woodhall S. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:1126-28.
24. Oertel FC, Kuchling J, Zimmermann H, et al. Microstructural visual system changes in AQP4-antibody-seropositive NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4:e334.
25. Oertel FC, Specovius S, Zimmermann HG, et al. Retinal Optical Coherence Tomography in Neuromyelitis Optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8.
26. Ojha PT, Aglave VB, Soni G, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody-Associated CNS Demyelination: Clinical Spectrum and Comparison with Aquaporin-4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol India.* 2020;68:1106-14.
27. Pérez Bartolomé F, García Vasco L, Abreu Ventura N, et al. Diagnosis Approach of Optic Neuritis. *J Neurol Neurophysiol.* 2015.
28. Svozlíková P, et al. *Diagnostika a léčba očních zánětů.* Maxdorf: Praha, 2006.
29. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:89-102.
30. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol.* 2022;13:885218.
31. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e572.
32. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, et al. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology.* 2006;67:258-62.

Připravujeme do příští Neurologie pro praxi

2023
3

- **Hlavní téma** – Vzácnější autoimunitní onemocnění CNS
- **Přehledové články** – Centrálna neurogenna hypertermia; Kognitivní deficit u chronických migreniků; Subkutánní forma levodopy
- **Z pomezí neurologie** – Cytologie mozkomíšního moku v diagnostice neurologických chorob
- **Sdělení z praxe** – Vzácný syndrom, kde mezioborová spolupráce pacientce významně pomohla; Progresivní multifokální leukoencefalopatie jako prvotní oportunní infekce u pacienta s AIDS

... a spoustu dalších zajímavých témat a informací o námi organizovaných kongresech, on-line kurzech a podcastech...

VYJDE
V ČERVNU

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Využitie OCT-angiografie (OCT-A) pri sclerosis multiplex

MUDr. Miriama Skirková, PhD.¹, MUDr. Monika Moravská¹, MUDr. Marek Hornák¹, MUDr. Jozef Szilasi¹,
doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.²

¹Očná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

²Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

OCT-angiografia (Optical coherence tomography angiography, OCT-A) je nová, neinvazívna, rýchla, reprodukovateľná 3D zobrazovacia metóda ciev sietnice, cievovky a zrkavého nervu. OCT-A má potenciál stať sa novým biomarkerom chorobných zmien sietnice pri početných očných (napr. glaukóm, diabetická retinopatia, vekom podmienená degenerácia makuly) a neurologických chorobách. Retinálna cirkulácia zodpovedá cirkulácii drobných ciev mozgu, preto metóda OCT-A predstavuje akési „okno“, v ktorom možno sledovať zmeny mikrocirkulácie pri primárnych (Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba) i sekundárnych neurodegeneratívnych ochoreniach mozgu, ako je sclerosis multiplex. V tomto prehľade uvádzame výsledky štúdií zameraných na OCT-A ako nový perspektívny biomarker v skorej diagnostike i monitorovaní sclerosis multiplex.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, OCT-A, denzita ciev, vrstva gangliových buniek, vrstva nervových vlákien sietnice.

Value of OCT-A in patients with multiple sclerosis

Optical coherence tomography angiography (OCT-A) is a novel, non-invasive, fast, repeatable, 3D imaging method for retinal, choroidal, and optic nerve vessels. OCT-A has the potential to become a new biomarker of various ophthalmological (e.g. glaucoma, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration) and neurological disorders. Retinal microcirculation share similar features with cerebral small blood vessels, thus OCT-A may be considered a „window“ for the detection of microvascular changes which are associated with neurodegenerative disorders, such as multiple sclerosis. In this review, we summarize recent findings regarding the utility of OCT-A as a novel, prospective biomarker for early diagnosis and monitoring of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, OCT-A, vessel density, ganglion cell layer, retinal nerve fiber layer.

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) je imunitne podmienené zápalové ochorenie mozgu a miechy, so sekundárnou neurodegeneráciou prítomnou už vo včasnej fáze choroby. Zároveň je jednou z najčastejších neurologických príčin invalidizácie mladých dospelých (Vachová, 2012). Uvádza sa, že pacienti s SM majú zníženú cerebrálnu perfúziu a vyššie riziko ischémie (D'haeseleer et al., 2015). Prítomnosť vaskulárneho rizikového faktora

vedie k rýchlejšej progresii neurodegenerácie a invalidity pri SM (Kleerekooper et al., 2020 1b).

OCT-A bola prvýkrát komerčne prístupná v roku 2014. Táto metodika umožňuje vyšetrenie cievneho systému sietnice, cievovky a terča zrkavého nervu (TZN) bez použitia kontrastnej látky, ktorá je nevyhnutná pri fluoresceinovej angiografii (FAG) alebo angiografii s indocyanínovou zelenou (ICG). Princípom OCT-A je detekcia pohybu erytro-

cytov v cievnom systéme sietnice, ktorý slúži ako „kontrastná látka“. Na to je nutné realizovať niekoľko OCT B-skenov tej istej lokality a porovnať rozdiely, eventuálne dekoloráciu v signáli krvného prietoku. Z opakovaných B-skenov možno následne generovať volumetrické OCT-A dáta (Spaide et al., 2018).

Mikrocirkulácia sietnice má rovnaké charakteristiky ako mozgové cievy malého kalibru (small vessels), a preto sa OCT-A javí ako potenciálny nástroj detekcie

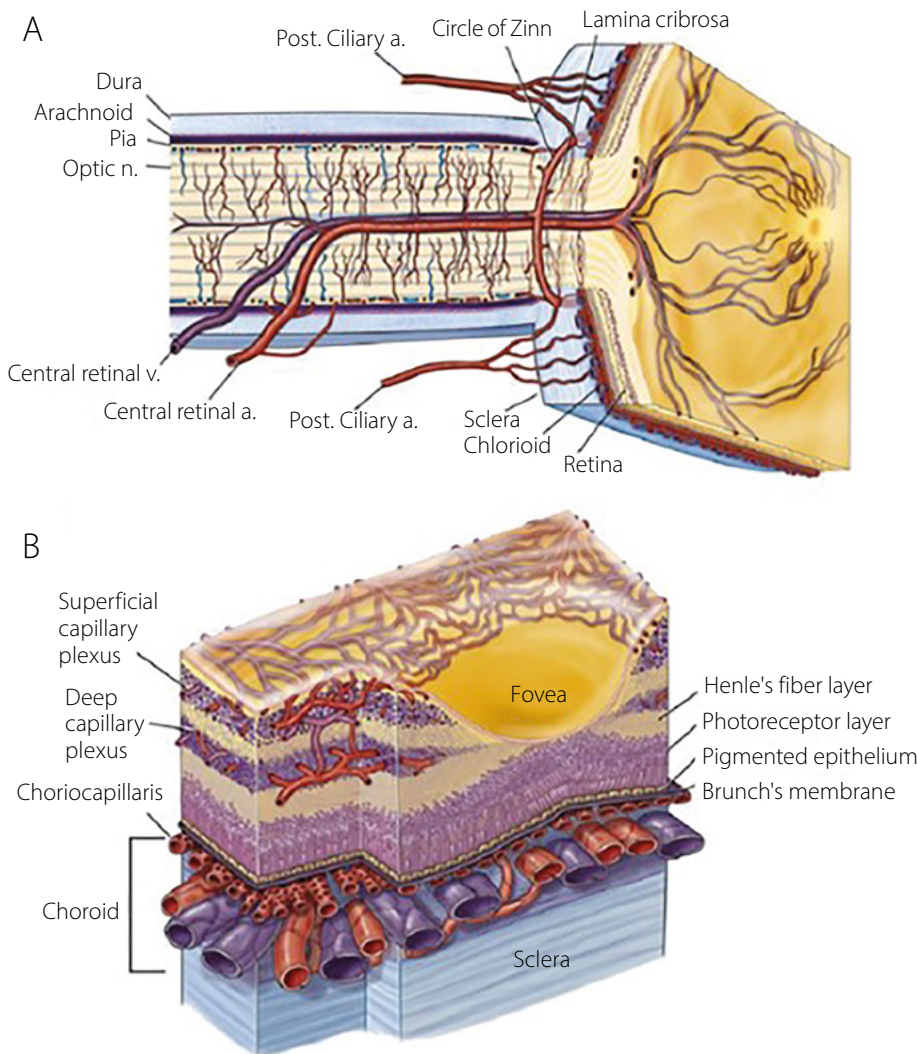
MUDr. Miriama Skirková, Ph.D.
Očná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice
miriama.skirkova@upjs.sk

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):103-110

Článok prijat redakci: 2. 10. 2022

Článok prijat k publikaci: 7. 11. 2022

Obr. 1. Anatomia cievneho zásobenia zrakového nervu a očnej guľe (prevzaté z: Besharse et Bok, 2011)



mikrovaskulárnych zmien pri rôznych neurodegeneratívnych chorobách vrátane sclerosis multiplex (Pellegrini et al., 2020). Čoraz viac prác naznačuje, že dôležitým patogenetickým faktorom pri SM môže byť energetické zlyhanie neurónov v dôsledku hypoxie a hypoperfúzie. Veľa štúdií demonštrovalo klinicky, rádiologicky aj histologicky prítomnosť hypoxie a hypoperfúzie v CNS u pacientov s SM (Martinez Sosa et al., 2017; Kleerekooper et al., 2020 1 b). Otázne je, či hypoperfúzia a hypoxia pri SM je primárna alebo sekundárna ako následok nižších metabolických nárokov už atrofovaného tkaniva (Martinez Sosa et al., 2017). V tejto práci prinášame prehľad o súčasných poznatkoch využitia OCT-A pri SM, asociáciách nálezov OCT-A s charakteristikami sclerosis multiplex a ich možný prínos v diagnostike a monitorovaní aktivity SM.

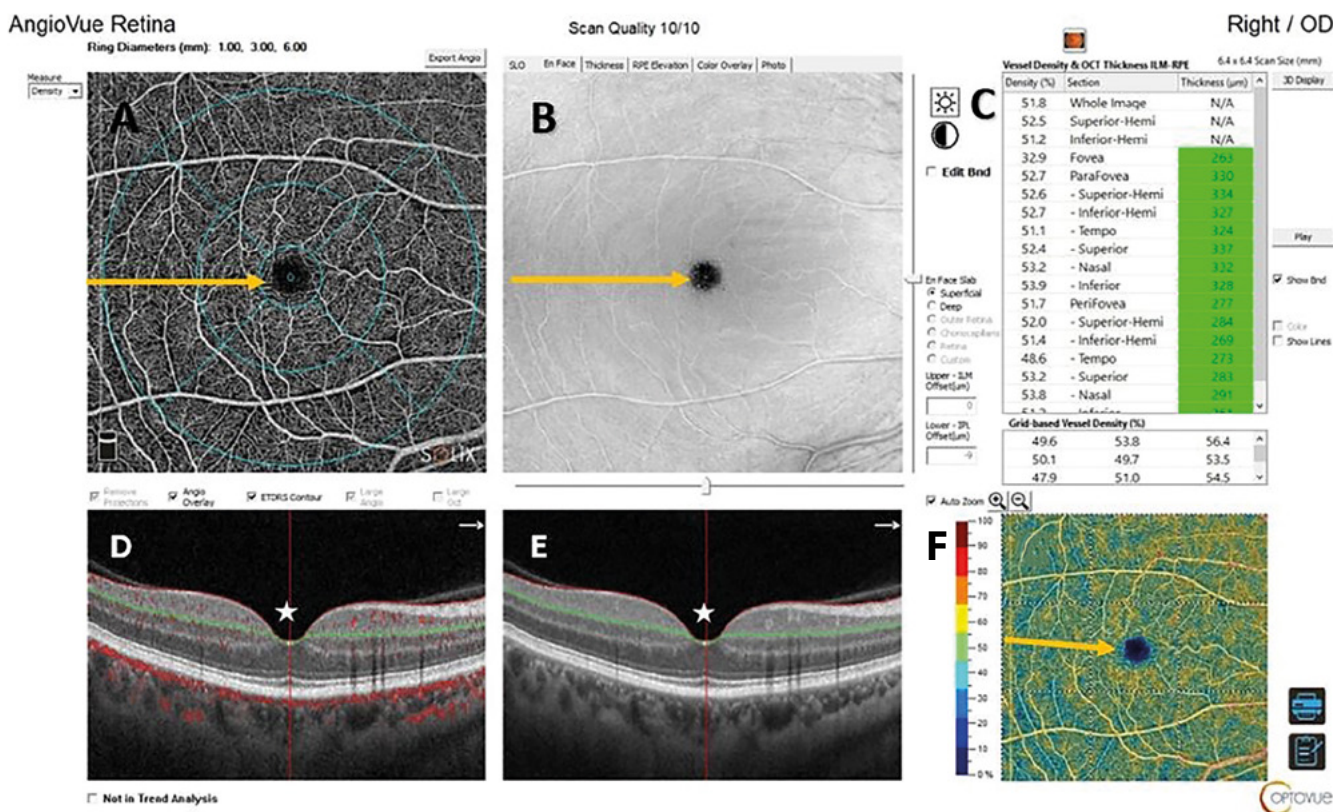
OCT-A a cievne zásobenie sietnice, cievky a zrakového nervu

Nakoľko je sietnica súčasťou CNS, mikrocirkulácia sietnice vykazuje rovnaké črty ako mikrocirkulácia malých ciev mozgu, preto by OCT-A mohla byť nástrojom na detekciu mikrovaskulárnych zmien pri neurodegeneratívnych ochoreniach CNS vrátane SM (Pellegrini et al., 2020). Na cievnom zásobení sietnice, cievky a zrakového nervu sa podieľajú arteria centralis retinae a arteriae ciliares posteriores breves. Tie sú vetvami arteria ophthalmica, ktorá je prvou vetvou arteria carotis interna. Arteria centralis retinae vstupuje do zrakového nervu cez jeho pošvu cca 1 cm za očnou guľou a vyúsťuje v oblasti terča (papily) zrakového nervu na sietnici, kde je zdrojom cievneho zásobenia vnútorných vrstiev sietnice (Obr. 1). Vo vnútornej vrstve sietnice sa nachádzajú 3 kapilárne plexy. Artériový a venózný systém sietnice je prepo-

jený prostredníctvom vény centralis retinae (Kleerekooper et al., 2020 1a). Kapiláry sietnice sú dôležitou súčasťou hematoretinálnej bariéry a pozostávajú z vrstvy endotelových buniek, pericytov (v pomere 1 : 1) a bazálnej membrány. Ich pevné spojenia tvoria hranicu medzi intravaskulárnym a extravaskulárnym prostredím sietnice (Martin a kol., 2000), je to veľmi podobné ako v prípade hematoencefalickej bariéry (HEB) (Kaur et al., 2008). Od úrovne lamina cribrosa sa neuplatňuje autonómna regulácia prietoku ciev a autoregulácia krvného prietoku je závislá od pericytov. Termín „neurovascular coupling“ znamená efektívnu odpoveď pericytov na potreby tkaniva v závislosti od neurálnej aktivity a zmien krvného prietoku (Frank et al., 1990). Najčastejším anatomickým variantom sú dve arteriae ciliares posteriores breves, ktoré prechádzajú cez pošvy zrakového nervu v jeho orbitálnom priebehu. Arteriae ciliares posteriores breves vytvárajú cievkový (choroideálny) vaskulárny plexus, ktorý tvorí 65–85 % krvného očného prietoku. Cievka je zodpovedná za krvné zásobenie vonkajších vrstiev sietnice, obzvlášť fotoreceptorov a retinálneho pigmentového epitelu (RPE). Arteriae ciliares posteriores breves sú prostredníctvom intrasklerálne uloženého elipsoidného prstenca (circulus arteriosus Zinnii et Halleri) zdrojom krvného zásobenia pre zrakový nerv (Campbell et al., 2017).

Campbell et al. navrhli v roku 2017 jednotný nozologický (nomenklatúrny) systém cievneho zásobenia sietnice v súlade s poznatkami o anatómii sietnice z histologických štúdií. Podľa Campbell et al. pozostáva sietnica zdravého človeka z povrchového vaskulárneho komplexu (superficial vascular complex, SVC) a hlbokého vaskulárneho komplexu (deep vascular complex, DVC). SVC je tvorený radiálnym peripapilárnym kapilárnym plexom (RPCP) a povrchovým vaskulárnym plexom (superficial vascular plexus, SVP) (Campbell et al., 2017). RPCP sa nachádza v peripapilárnej časti sietnice a je charakterizovaný dlhými kapilárnymi segmentami paralelnými k vrstve nervových vlákien sietnice (RNFL). Má dôležitú úlohu v prípade krvného zásobenia zhustenej RNFL vrstvy (Hormel et al., 2021). SVP tvorí vnútorných 80% buniek gangliového komplexu (GCC), ktorý obsahuje RNFL, vrstvu gangliových buniek

Obr. 2. Výstupný protokol OCT-A sietnice pravého oka u zdravej 55-ročnej ženy. Hore zľava: A) OCT-A superficiálneho segmentu, žltá šípka označuje FAZ (foveolárna avaskulárna zóna), B) SLO (scanning laser ophthalmoscopy) náhľadový obraz snímaného fundu, žltá šípka označuje FAZ, C) tabuľka s hodnotami denzity ciev a hrúbky sietnice, D) lineárny horizontálny transfoveolárny B-sken s cievnou registráciou (červená) a vyznačením hraníc povrchového segmentu (zelená a červená línia), biela hviezda označuje foveu, E) lineárny horizontálny transfoveolárny B-sken bez cievnnej registrácie s vyznačením hraníc povrchového segmentu (zelená a červená línia), biela hviezda označuje foveu, F) farebná mapa denzity makulárnej perfúzie, žltá šípka označuje FAZ (archív Očnej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice)



sietnice (GCL) a vnútornú plexiformnú vrstvu (IPL). Jeho súčasťou je povrchový kapilárny plexus (superficial capillary plexus, SPC) zahŕňajúci len kapiláry v tejto oblasti. DVC pozostáva z intermediárneho a hlbokého kapilárneho plexu (deep capillary plexus, DCP). Intermediárny kapilárny plexus (intermediate capillary plexus, ICP) zahŕňa vonkajších 20 % GCC a 50 % vnútornej nukleárnej vrstvy (inner nuclear layer, INL). DCP zahŕňa 50 % INL a vonkajšiu plexiformnú vrstvu (outer plexiform layer, OPL) vrátane Henleho vrstvy (Campbell et al., 2017). V roku 2022 navrhol Sampson et al. pre OCT-A minimálne štandardy pre zobrazovacie protokoly, metódy pre analýzy údajov, metriky a vyhotovenie správ o nálezoch OCT-A pre klinickú prax (Sampson et al., 2022).

Vaskulárna patológia a SM, neurodegenerácia a mikrovaskulárna dysfunkcia

Neurodegeneratívne choroby patria celosvetovo medzi najčastejšie príčiny disabi-

lity a ich prevalencia s vekom rapídne stúpa (Feigin et al., 2017). Proces starnutia je spojený s anatomickými a funkčnými zmenami cerebrálnych ciev, ktoré ovplyvňujú funkciu neurónov a zvyšujú riziko neurodegenerácie (Li et al., 2018). U pacientov s AD a PD ukázala OCT-A prítomnosť zmien denzity ciev sietnice a cievy v porovnaní so zdravými kontrolami (Bulut et al., 2018; Kwapong et al., 2018). Pribúdajú dôkazy o tom, že na axonálnej degenerácii pri SM sa podieľa mitochondriálne energetické vyčerpanie. Zobrazovacie štúdie ukázali, že hladiny N-acetylaspartátu (NAA), ktorý je markerom mitochondriálneho energetického vyčerpania axónov, a taktiež cerebrálny prietok krvi (CBF) sú pri SM znížené aj v normálne vyzerajúcej bielej hmote mozgu (NAWM). Hypoperfúzia je pravdepodobne spôsobená vazokonstrikčným pôsobením produktov reaktívnych astrocytov aktivovaných lokálnymi prozápalovými cytokínmi (D'Haeseleer et al., 2015). Nie je objasnené, či je hypoperfúzia a hypoxia pri SM primárna, vyplývajúca z poškodenia

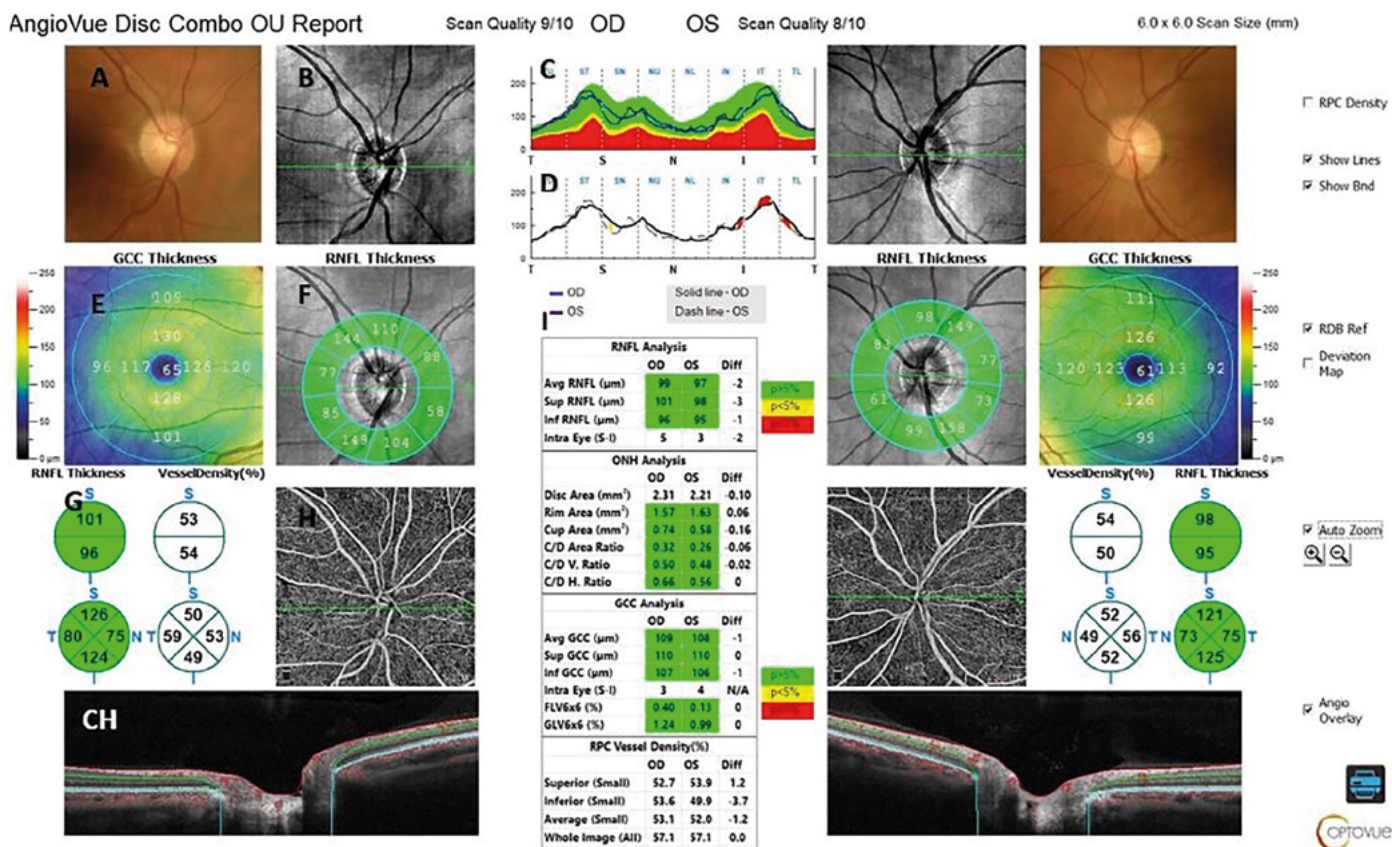
oligodendrocytov a myelínu, alebo sekundárna ako následok poklesu metabolických nárokov už atrofovaného tkaniva (Martinez Sosa et al., 2017).

OCT-A prináša nové možnosti na preskúmanie patofyziologických vaskulárnych procesov a atrofie jednotlivých vrstiev sietnice pri SM.

Sclerosis multiplex, optická neuritída a OCT-A

Sietnica spolu so zrakovým nervom patria medzi metabolicky najaktívnejšie štruktúry v ľudskom tele a pri SM sú vždy do určitej miery postihnuté (Kleerekooper et al., 2020 1b). Jiang et al. ako prví v roku 2016 ukázali zníženie rýchlosti a objemu prietoku krvi v makule u 17 pacientov s SM bez anamnézy prekonanej optickej neuritídy v porovnaní so zdravými kontrolami (Jiang et al., 2016). Hoci OCT-A je nová zobrazovacia metóda, boli už publikované výsledky viacerých menších súborov pacientov s SM, ktoré poukazujú na prítomnosť signifikantnej redukcie denzity ciev (vessel

Obr. 3. Výstupný protokol OCT-A zrakového nervu oboch očí u zdravej 55-ročnej ženy; obraz RNFL, ONH, GCC s metrickou analýzou a cievnu denzitometriou. Hore zľava: A) farebná fotografia zrakového nervu, B) farebná mapa hrúbky RNFL v peripapilárnej oblasti, C) lineárny graf hrúbky RNFL v meranej oblasti, D) lineárny graf porovnávajúci stranový rozdiel hrúbky RNFL z oboch očí, E) farebná mapa hrúbky buniek gangliového komplexu (GCC), F) peripapilárna hrúbka RNFL, G) kruhový segmentovaný graf hrúbky RNFL a denzity ciev, H) OCT-A RPC, CH) lineárny transpapilárny B-sken s vyznačenou cievnu registráciou (červená, I) tabuľka s parametrami z analýzy RNFL, ONH, GCC, RPC denzity ciev (archív Očnej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice)



density, VD) sietnice v makulárnej oblasti, peripapilárne alebo v oboch súčasne v porovnaní so zdravými kontrolami. Zistili korelácie medzi VD a hrúbkou jednotlivých vrstiev sietnice (GCL, RNFL, IPL) (Murphy et al., 2020; Lanzillo et al., 2018). V štúdiách s menším počtom pacientov a v pokročilej fáze SM sa pomocou OCT-A zistila redukcia denzity ciev okolo terča zrakového nervu, a to v porovnaní medzi MS-NON a MS-ON, MS-NON a zdravými kontrolami. Nález redukcie denzity ciev v okolí TZN sa nazýva „capillary dropout“ (kapilárny výpadok) (Higashiyama et al., 2017). V prípadoch očí s anamnézou prekonanej ON (MS-ON) boli zistené nižšie hodnoty VD v SVP v porovnaní s MS-NON a zdravými kontrolami. Signifikantný rozdiel bol v denzite SVP MS-NON a medzi zdravými kontrolami (Murphy et al., 2020; Feucht et al., 2018).

Relatívne málo prác je v súčasnosti o OCT-A pri AON (akútna optická neuritída) pri SM. Jedna štúdia so 7 pacientmi s MS-ON a dobrou reštitúciou zrakových

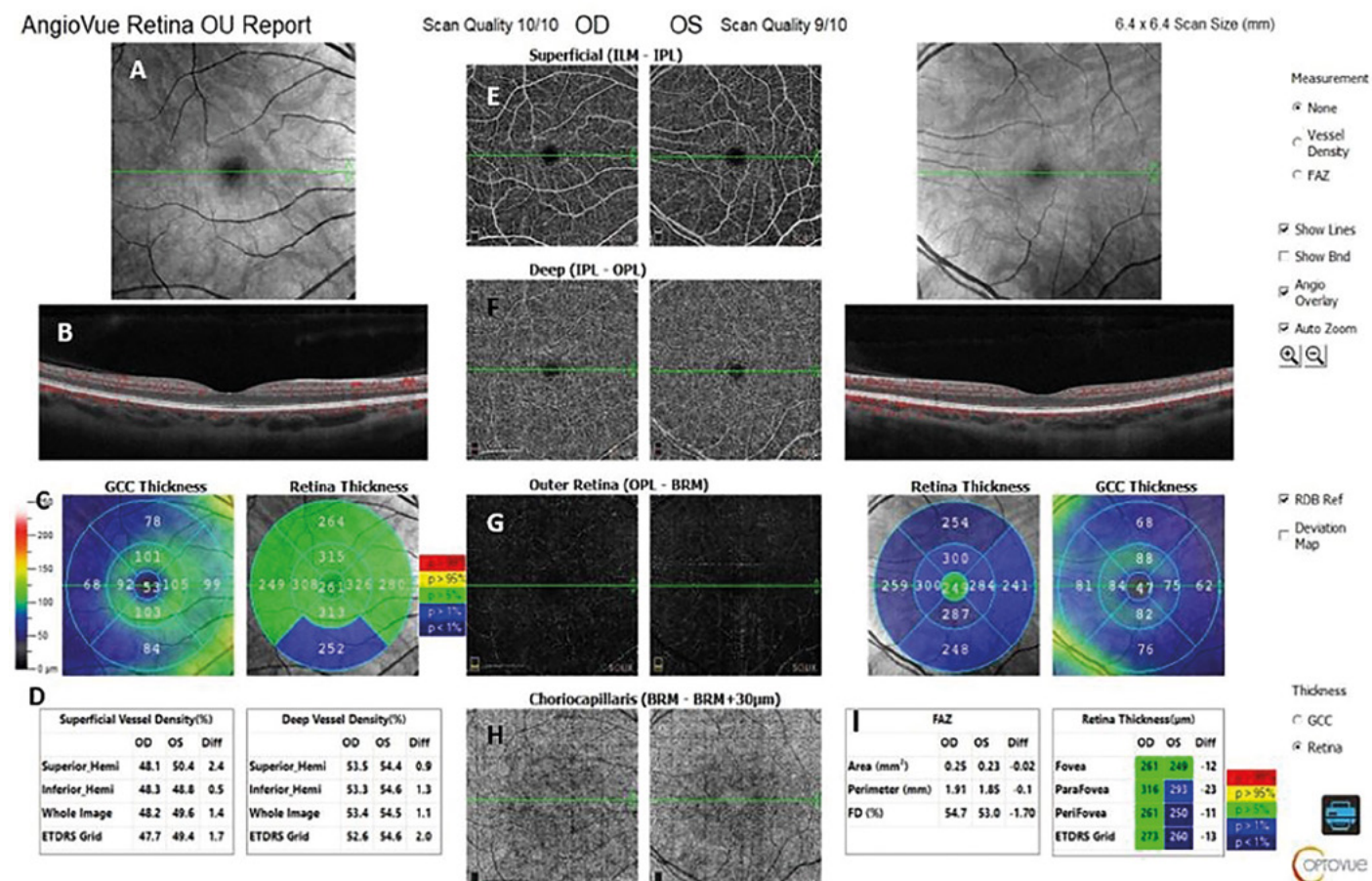
funkcií našla signifikantnú redukciu VD v SVP a v okolí TZN v porovnaní s nepostihnutým druhým okom po 2–8 mesiacoch (Higiyama et al., 2017). Aly et al. v roku 2022 v prospektívnej štúdií 20 pacientov s AON zistili nižšie hodnoty denzity ciev v SVC včasne po epizóde ON, spolu so stenčením vrstvy GCIP a s fázou platô v rozmedzí 90–180 dní po ON. Po 180 dňoch u pacientov zaznamenali nárast FAZ (foveolar avascular zone). Obe SVC a FAZ korelovali s nižšou zrakovou ostrosťou (Aly et al., 2022).

Medzi nálezmi OCT-A a VEP sa zistila u pacientov s SM negatívna korelácia medzi latenciou vlny P100 vo VEP a denzitou ciev v SVP a DVP (Yilmaz et al., 2020).

Jiang et al. (2020) našli pozitívnu koreláciu medzi hodnotami denzity ciev, disabilitou (EDSS skóre) a trvaním SM (Jiang et al., 2020). Odlišné nálezy v tom istom roku publikovali Murphy et al., ktorí zistili nižšie hodnoty denzity ciev v SVP v asociácii s vyšším stupňom disability a nižšou zrakovou ostrosťou (Murphy et al., 2020).

V prípade hodnotenia aktivity SM zistili Feucht et al., že väčšie hodnoty denzity ciev (VD) cievovky boli u pacientov s aktivitou ochorenia (Feucht et al., 2018). Výsledky OCT-A z menších longitudinálnych štúdií pacientov s SM ukázali, že po ročnom vyšetrení 50 pacientov s SM (s priemerným EDSS 3,5 a priemerným trvaním ochorenia 11 rokov), ktorí mali stav NEDA a boli liečení DMT, hodnoty denzity ciev po roku mierne vzrástli, kým hodnoty hrúbky RNFL a GCL ostali bez zmeny (Lanzillo et al., 2019). Ako vysvetlenie sa uvádzajú hypotézy o možnej regenerácii ciev, resp. došlo ku kompenzačnému zväčšeniu hrúbky lúmenu ciev pozorovanému pri chronických ochoreniach. Montorio et al. zistili v roku 2021 v štúdií s 2-ročným sledovaním 15 pacientov vo včasnej fáze SM redukciu denzity ciev (VD) v SCP, DCP a RPCV v porovnaní so zdravými kontrolami. Hodnoty GCC a RNFL ostali nezmenené. Nezaznamenali žiadnu asociáciu medzi VD a zmenou v EDSS skóre, prítomnosťou relapsu alebo aktivitou v obraze MR (Montorio et al., 2021).

Obr. 4. Výstupný protokol OCT-A makuly u 40-ročnej pacientky vpravo s MS-NON a vľavo MS-ON. Hore zľava: A) SLO náhľadový obraz snímaného fundu, B) lineárny transfoveolárny B-sken s cievnuou registráciou (červená), C) farebná mapa hrúbky GCC a sietnice, D) tabuľky s parametrami cievnej denzity v povrchovom a hlbokom segmente, E) OCT-A povrchový segment, F) OCT-A hlboký segment, G) OCT-A vonkajšia sietnica (čierna – avaskulárna zóna), H) OCT-A segment choriokapilaris, I) tabuľka s parametrami FAZ a hrúbky sietnice (archív Očnej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice)



Dáta OCT-A z porovnávajúcich štúdií pacientov s SM a NMOSD ukázali signifikantne nižšie hodnoty VD v SVP a RPCP u pacientov s NMOSD v porovnaní s SM (Lee et al., 2021). Rogaczewska et al. (2021) zistili nižšie hodnoty RPCP v skupine pacientov po prekonaní ON (ON-MS, ON-NMOSD) v porovnaní s pacientmi bez anamnézy prekonanej ON (nonON-MS, nonON-NMOSD). Súčasne zistili nižšie hodnoty v skupine ON-MS, nonON-MS, ON-NMOSD a nonON-NMOSD v porovnaní so zdravými kontrolami (Rogaczewska et al., 2021).

Doteraz publikované výsledky OCT-A sú prevažne z malých súborov pacientov, ktoré sú nehomogénne, v niektorých prípadoch s rozporuplnými a nejednoznačnými závermi. Využitie OCT-A v budúcnosti si vyžaduje analýzy dát z rozsiahlejších, prospektívnych, longitudinálnych štúdií homogénnych kohort pacientov v akútnom, ako aj neskoršom štádiu choroby. Výsledky by mohli prispieť k objasneniu vzniku a dynamiky vaskulárnych i ďalších tkanivových štrukturálnych zmien sietnice a zrakového ner-

vu. Tie by mohli následne presnejšie určiť postavenie OCT-A ako nástroja v sledovaní aktivity sclerotic multiplex a napomôcť zefektívneniu liečby pacienta.

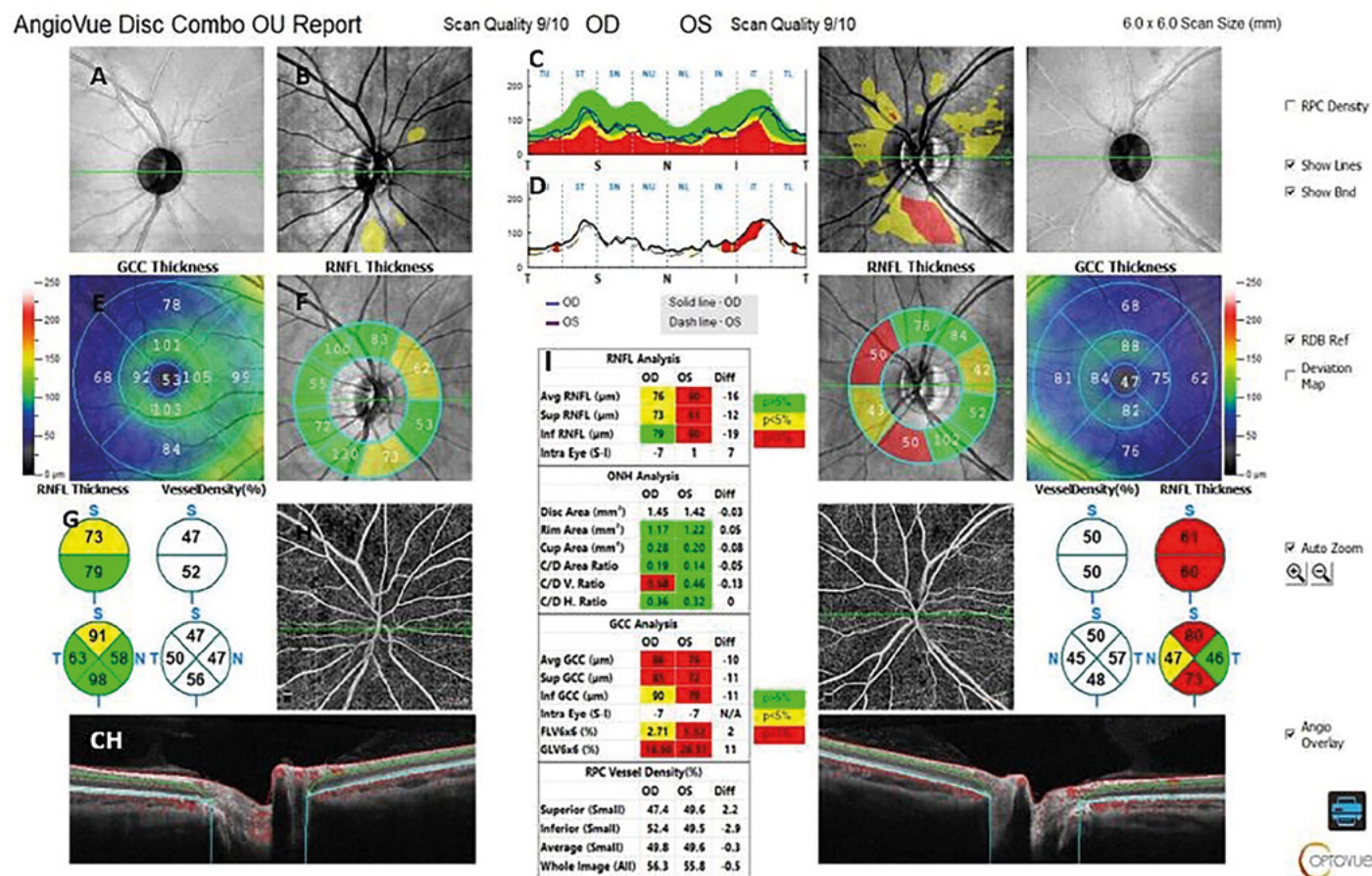
Limity OCT-A pri SM

Na rozdiel od OCT prístroje OCT-A nám zatiaľ neposkytujú normatívne hodnoty pre absenciu širšej normatívnej databázy. Doteraz neboli publikované dáta veľkých súborov zdravých jedincov a tiež dáta osôb s cievnyimi chorobami sietnice (Onishi et al., 2019). Prvá publikácia normatívnej databázy hodnôt OCT-A je z roku 2016 a zahŕňa údaje zo 135 očí 70 zdravých subjektov (Coscas et al., 2016). Širšie používanie OCT-A v budúcnosti si vyžaduje vytvorenie komplexných veľkých databáz, ktoré sú nevyhnutné nielen na diagnostiku ochorení sietnice, cievovky a zrakového nervu, ale i na monitorovanie aktivity choroby, prípadne rezpozivity na liečbu v populácii pacientov so sclerotic multiplex.

Záver

OCT-angiografia umožňuje neinvazívne vyšetrenie cievneho systému sietnice, cievovky a zrakového nervu, ktoré reprezentujú najprístupnejšiu časť centrálného nervového systému. Výsledky doterajších štúdií ukázali asociácie medzi retinálnym a cerebrálnym mikrovaskulárnym cievnyim systémom. V prípade sclerotic multiplex, ale i iných neurodegeneratívnych ochorení CNS dochádza k anatomickým a funkčným zmenám v cerebrálnych cievach, v cievnej mikrocirkulácii sietnice, cievovky a zrakového nervu. Patologické mechanizmy týchto zmien nie sú jednoznačne objasnené a vzťah medzi cievnyim a štrukturálnym poškodením je predmetom štúdií. Súčasný výskum sa zameriava na identifikáciu spoľahlivých, citlivých a ľahko dostupných biomarkerov sclerotic multiplex. Vyšetrenie mikrovaskulatury sietnice a zrakového nervu pomocou OCT-A sa javí ako nový marker nielen očných, ale i neurodegeneratívnych ochorení vrátane SM.

Obř. 5. Výstupný protokol OCT-A zrakového nervu u 40-ročnej pacientky vpravo s MS-NON a vľavo MS-ON. Hore zľava: A) SLO obraz papily a okolia, B) farebná mapa hrúbky RNFL v peripapilárnej oblasti, C) lineárny graf hrúbky RNFL v meranej oblasti, D) lineárny graf porovnávajúci stranový rozdiel hrúbky RNFL z oboch očí, E) farebná mapa hrúbky buniek gangliového komplexu (GCC), F) peripapilárna hrúbka RNFL, G) kruhový segmentovaný graf hrúbky RNFL a denzity ciev, H) OCT-A RPC, CH) lineárny transpapilárny B-sken s vyznačenou cievnu registráciou (červená), I) tabuľka s parametrami z analýzy RNFL, ONH, GCC, RPC denzity ciev (archív Očnej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice)



LITERATÚRA

- Aly L, Noll Ch, Wicklein R, et al. Dynamics of Retinal Vessel Loss After Acute Optic Neuritis in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2022;9:3. doi: 10.1212/NXI.0000000000001159.
- Besharse J, Bok D. *The retina and its disorders*. Boston: Academic Press. c2011. ISBN 9780123821980.
- Bulut M, Kurtulus F, Goyozkaya O, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(2):233-237. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310476.
- Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2017;7:42201. doi.org/10.1038/srep42201.
- Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(9):OCT211-OCT223. doi: 10.1167/iovs.15-18793.
- D'haeseleer M, Hostenbach S, Peeters I, et al. Cerebral hypoperfusion: a new pathophysiologic concept in multiple sclerosis? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015;35(9):1406-1410. doi: 10.1038/jcbfm.2015.131.
- Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017;16(11):877-897. doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
- Feucht N, Maier M, Lepenietter G, et al. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(2):224-234. doi.org/10.1177/1352458517750009.
- Frank RN, Turczyn T, Das A. Pericyte coverage of retinal and cerebral capillaries. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1990;31(6):999-1007.
- Hormel T, Hwang TS, Bailey ST, et al. Artificial intelligence in OCT angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021;85:100965. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100965.
- Higashiyama T, Nishida Y, Ohji M. Optical coherence tomography angiography in eyes with good visual acuity recovery after treatment for optic neuritis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172168. doi.org/10.1371/journal.pone.0172168.
- Jiang H, Delgado S, Tan J, et al. Impaired retinal microcirculation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(14):1812-1820. doi.org/10.1177/1352458516631035.
- Jiang H, Gameiro GR, Liu Y, et al. Visual function and disability are associated with increased retinal volumetric vessel density in patients with multiple sclerosis. *American journal of ophthalmology*. 2020;213:34-45. doi.org/10.1016/j.ajo.2019.12.021.
- Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Progress in retinal and eye research*. 2008;27(6):622-647. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.09.003.
- Kleerekooper I, Houston S, Dubis AM, et al. Optical coherence tomography angiography (OCTA) in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:604049. doi.org/10.3389/fneur.2020.604049.1a
- Kleerekooper I, Petzold A, Trip SA. Anterior visual system imaging to investigate energy failure in multiple sclerosis. *Brain*. 2020;143(7):1999-2008. doi.org/10.1093/brain/awaa049.1b
- Kwamong WR, Ye H, Peng C, et al. Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(10):4115-4122. doi.org/10.1167/iovs.17-23230.
- Lanzillo R, Moccia M, Criscuolo C, et al. Optical coherence tomography angiography detects retinal vascular alterations in different phases of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(2):300-301. doi.org/10.1177/1352458518768060.
- Lee GI, Park KA, Oh SY, et al. Differential patterns of parafoveal and peripapillary vessel density in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;49:102780. doi.org/10.1016/j.msard.2021.102780.
- Li Y, Choi WJ, Wei W, et al. Aging-associated changes in cerebral vasculature and blood flow as determined by quantitative optical coherence tomography angiography. *Neurobiology of aging*. 2018;70:148-159. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.017.
- Martin AR, Bailie JR, Robson T, et al. Retinal pericytes control expression of nitric oxide synthase and endothelin-1 in microvascular endothelial cells. *Microvascular research*. 2000;59(1):131-139. doi.org/10.1006/mvre.1999.2208.

MAVENCLAD®
cladribine tablets

Pro Vaše pacienty s relabující roztroušenou sklerózou

**NOVÉ PODMÍNKY
ÚHRADY**

OD 1. ÚNORA 2023

MAVENCLAD® je nově hrazen:

- při pokračování v léčbě po 4. roce od jejího zahájení¹
- při eskalaci z DMD 1. linie také kvůli MR aktivitě¹

*MAVENCLAD je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod².

¹ www.sukl.cz

² MAVENCLAD EU SmPC

DMD - léky ovlivňující průběh onemocnění, MR - magnetická rezonance

Zkrácená informace o přípravku MAVENCLAD® (cladribinim)

Název přípravku a složení: MAVENCLAD® 10 mg tablety. Jedna tableta obsahuje cladribinim 10 mg. **Indikace:** Přípravek MAVENCLAD® je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: lymfopenie. Časté: snížení počtu neutrofilů, labiální herpes, dermatomální herpes zoster, vyrážka, alopecie. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená kumulativní dávka přípravku MAVENCLAD® je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let podávána jako 1 léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg za rok. Každý léčebný pulz zahrnuje 2 týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Je-li to z lékařského pohledu nutné (např. než se hladina lymfocytů upraví), může se léčebný pulz v roce 2 odložit až o 6 měsíců. Každý léčebný týden zahrnuje 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Po dokončení 2 léčebných pulzů není nutná žádná další léčba cladribinimem během 3. a 4. roku. Opakované zahájení léčby po 4. roce nebylo hodnoceno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, infekce virem lidské imunodeficience, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení léčby cladribinimem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, aktivní malignitida, středně

těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min), těhotenství a kojení. **Těhotenství a kojení:** Zkušenosti získané u člověka s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA naznačují, že cladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrození vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Není známo, zda se cladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojenečtí dětí je kojení během léčby přípravkem MAVENCLAD® a 1 týden po poslední dávce kontraindikováno. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Velikost balení: Blistr z orientovaného polyamidu (OPA)/aluminia (Al)/polyvinylchloridu (PVC) - aluminia (Al), zatavený do kartonové krabičky a upevněný do dětského bezpečnostního vnějšího obalu. Velikost balení: 1, 4, 5, 6, 7 nebo 8 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Registrační čísla:** EU/1/17/1212/001, 002, 003, 004, 005, 006. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 04/2022. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o. | Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 272 084 211 | www.merck.cz | www.medimerck.cz

HLAVNÍ TÉMA

VYUŽITÍ OCT-ANGIOGRAFIE (OCT-A) PRI SCLEROSIS MULTIPLEX

22. Martinez Sosa S, Smith KJ. Understanding a role for hypoxia in lesion formation and location in the deep and periventricular white matter in small vessel disease and multiple sclerosis. *Clinical Science*. 2017;131(20):2503-2524. doi.org/10.1042/CS20170981.

23. Montorio D, Lanzillo R, Carotenuto A, et al. Retinal and Choriocapillary Vascular Changes in Early Stages of Multiple Sclerosis: A Prospective Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24):5756. doi.org/10.3390/jcm10245756.

24. Murphy OC, Kwakyi O, Iftikhar M, et al. Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(7):815-828. doi.org/10.1177/1352458519845116.

25. Onishi A, Fawzi A. An overview of optical coherence tomography angiography and the posterior pole. *Therapeutic advances in ophthalmology*. 2019;11:2515841419840249. doi.org/10.1177/2515841419840249.

26. Pellegrini M, Vagge A, Ferro Desideri L, et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative disorders. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(6):1706. doi.org/10.3390/jcm9061706.

27. Rogaczewska M, Michalak S, Stopa M. Optical coherence tomography angiography of peripapillary vessel density in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a comparative study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):609. doi.org/10.3390/jcm10040609.

28. Sampson DM, Dubis AM, Chen FK, et al. Towards stan-

dardizing retinal optical coherence tomography angiography: a review. *Light: Science & Applications*. 2022;11(1):1-22. doi.org/10.1038/s41377-022-00740-9.

29. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Progress in retinal and eye research*. 2018;64:1-55. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.003.

30. Vachová M. Epidemie roztroušené sklerózy ve světě. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2012;75(6):701-706.

31. Yilmaz H, Ersoy A, Icel E. Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: an optical coherence tomography angiography study. *Eye*. 2020;34(4):771-778. doi.org/10.1038/s41433-019-0746-y.

Chcete číst aktuální články časopisu **Neurologie pro praxi ON-LINE?**

Řešením je ELEKTRONICKÉ PŘEDPLATNÉ

- na **www.neurologiepropraxi.cz** **ČTĚTE IHNEDE** v podobě listovačky či ve formátu PDF
- **bez přihlášení/předplatného** jsou články přístupné až **po 1 roce**
- **6 čísel/rok – 1008 Kč** (vč. tematických příloh)

Objednávejte
v našem e-shopu →



www.solen.cz



COVID-19 u pacientov s roztrúsenou sklerózou liečených ofatumumabom

MUDr. Eva Recmanová

Neurologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Keď sa v roku 2019 začala celosvetová pandémia COVID-19, vynorili sa obavy ohľadom priebehu ochorenia u osôb s roztrúsenou sklerózou (RS). Ukazuje sa, že táto infekcia prebieha podobne u pacientov s RS ako vo zvyšku populácie pri zohľadnení rovnakých rizikových faktorov. Do klinicky závažnejších foriem progredujú predovšetkým pacienti s komorbiditami, pacienti na terapii anti-CD20 a po recentnom podaní kortikosteroidov. Ofatumumab je plne humánna monoklonálna protilátka anti-CD20 schválená na liečbu dospelých pacientov s aktívnou relaps-remitujúcou RS (RR RS). Najnovšie publikované výsledky z otvorenej štúdie ALITHIOS nenaznačujú, že by sa pacienti liečení ofatumumabom nachádzali vo zvýšenom riziku ťažkého priebehu COVID-19. Dlhodobu sa diskutuje otázka vakcinácie proti infekcii SARS-CoV-2 v kontexte potenciálnych rizík a na strane druhej vytvorenia imunitnej odpovede na vakcínu proti COVID-19 u pacientov liečených anti-CD20 terapiou.

Kľúčové slová: roztrúsená skleróza, ofatumumab, COVID-19, očkovanie.

COVID-19 in patients with multiple sclerosis treated with ofatumumab

When the global COVID-19 pandemic began in 2019, there were concerns about the course among patients with multiple sclerosis (MS). It seems that the course of this infection in MS patients is similar to the general population, given the same risk factors. Patients with comorbidities, patients on anti-CD20 therapy and after recent administration of corticosteroids progress to more clinically severe forms. Ofatumumab is a fully human anti-CD20 monoclonal antibody approved for treatment of adult patient with active relapsing-remitting MS (RR MS). The most recently published results from the open-label ALITHIOS study do not indicate that patient treated with ofatumumab are at increased risk of severe COVID-19. The issue of vaccination has been discussed for a long time in the context of potential risk and, on the other hand, because of the sufficient effectiveness of vaccination against SARS-CoV-2 infection in patients treated with anti-CD20 therapy.

Key words: multiple sclerosis, ofatumumab, COVID-19, vaccination.

Úvod

SARS-CoV-2 sa prvýkrát objavil v roku 2019 v ľudnatom čínskom meste Wu-chan, odkiaľ sa rýchlo rozšíril do celého sveta. Iba málokto sa odvážil odhadnúť, aký bude jeho priebeh u pacientov s roztrúsenou sklerózou. Postupom času sme začali zhromažďovať dáta o priebehu choroby pri jednotlivých typoch imunomodulačných liečiv a efekte týchto liečiv na postvakcinačnú

odpoveď. Nová analýza, ktorej výsledky boli publikované na kongrese Americkej neurologickej spoločnosti (AAN) v apríli 2022, hodnotí priebeh COVID-19 u pacientov liečených ofatumumabom, vplyv dlhodobej liečby na hladinu protilátok (Hauser et al., 2022). Otvorená prospektívna štúdia KYRIOS sledovala imunitnú odpoveď na mRNA vakcínu proti COVID-19 u účastníkov liečených ofatumumabom (Ziemssen et al., 2022).

Koronavírus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 patrí do čeľade Coronaviridae. Genóm vírusu tvorí jednovláknová ribonukleová kyselina, ktorá obsahuje pomerne zložitú genetickú informáciu. Do hostiteľskej bunky človeka sa dostáva endocytózou po väzbe jeho povrchového spike proteínu na angiotenzín konvertujúci enzým (Wang et al., 2020).



MUDr. Eva Recmanová
Neurologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín
kmetova.eval@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):111-115
Článek přijat redakcí: 17. 10. 2022
Článek přijat k publikaci: 10. 12. 2022

Imunitná odpoveď proti vírusu SARS-CoV-2 je komplexná a začína na 1. línii infikovaných epitelových buniek sliznice spolu s koordinovanou odpoveďou vrodenej imunity. Jej zapojenie je bezprostredné a pripravuje podmienky pre indukciu špecifickej T- a B-lymfocytarnej imunity. K vytvoreniu špecifických protilátok dochádza v priebehu 5–15 dní. Protilátky izotypu IgM sa objavujú ako prvé, veľmi skoro nasledované protilátkami izotypov IgA a IgG (Maggi et al., 2020).

COVID-19 je zoonotické ochorenie prenesené z netopierov cez neznámeho hostiteľa na človeka. Nákaza sa prenáša kvapôčkovou infekciou, pričom najväčšia vírusová nálož je tvorená pred klinickou manifestáciou ochorenia, čo výrazne uľahčuje šírenie vírusu v populácii. Dýchací trakt je prvým orgánom, ktorý je zasiahnutý. SARS-CoV-2 infiltruje tiež epitelové bunky nosnej sliznice. Výsledkom je prechodná strata čuchu a chuti u infikovaných osôb. Po pomnožení sa vírus ďalej šíri hematogénnou cestou do ďalších orgánov vnímavých k tejto infekcii.

V súčasnosti je dosť dôkazov, že nervová sústava patrí medzi systémy najviac postihnuté touto infekciou. Neuroinvázia sa uskutočňuje niekoľkými cestami. Jednak hematogénnym prestupom cez hematoencefalickú membránu, ďalej bunkami imunitného systému alebo z infikovaných buniek čuchového epitelu pozdĺž čuchového nervu do čuchového laloka. K sekundárnemu poškodeniu nervovej sústavy vedie aj kardiorespiračné zlyhanie a metabolické abnormality v priebehu infekcie či autoimunitné reakcie indukované vírusom (El-Sayed et al., 2021; Keyhanian et al., 2021).

Infekcia SARS-CoV-2 môže prebiehať asymptomaticky, pod obrazom nekomplikovanej infekcie horných ciest dýchacích so stratou čuchu a chuti, ale aj ako systémové ochorenie s obojstranným zápalom pľúc, vaskulárnym postihnutím centrálnej nervovej sústavy (CNS), encefalitídou či transversálnou myelitídou (Berlit, 2021).

COVID-19 u pacientov s RS

Na základe rozsiahlych epidemiologických dát z veľkých národných registrov a postmarketingových štúdií je zrejme, že

pacienti s RS nie sú vo zvýšenom riziku nákazy SARS-CoV-2 oproti zdravej populácii. Samotná RS sa teda nejaví ako rizikový faktor. Do klinicky závažnejších foriem progredujú predovšetkým chorí s RS, ktorí trpia komorbiditami. Významným faktorom je vyšší vek, obezita, mužské pohlavie, kardiovaskulárne choroby, diabetes či onkologické ochorenie. Viacero rozsiahlych štúdií preukázalo špecificky pri RS ako významný rizikový faktor ťažšieho priebehu COVID-19 v zmysle hospitalizácie či pneumónie vysoký stupeň disability, recentné užívanie vysokých dávok kortikosteroidov v posledných 2 mesiacoch pred infekciou a liečbu deplečnou terapiou anti-CD20 (Louapre et al., 2020; Salter et al., 2021; Sormani et al., 2021; Štátná et al., 2021).

Ofatumumab

Ofatumumab je plne humánna monoklonálna protilátka anti-CD20 indikovaná na terapiu RR RS. Podobne ako ostatné anti-CD20 protilátky (rituximab, okrelizumab) sa viaže na antigén CD20 na povrchu B-lymfocytov. Tým aktivuje od protilátok závislú bunkovú cytotoxicitu, ktorá vedie k usmrteniu buniek. Liečba anti-CD20 monoklonálnymi protilátkami vedie k lýze nezrelých, prechodových, naivných a pamätových B-lymfocytov. Deplécia vytvára priestor pre vývoj de novo B-lymfocytov s možnosťou opätovného nastolenia fyziologickej regulácie imunitnej odpovede. K distribúcii účinnej látky dochádza cez lymfatický systém, čo vedie k vyššej koncentrácii v lymfatických uzlinách predstavujúcich rezervoár autoreaktívnych T-lymfocytov a kde nastáva interakcia T- a B-lymfocytov (Sospedra, 2018). Na rozdiel od rituximabu – chimérickej protilátky, a okrelizumabu – humanizovanej protilátky, reprezentuje ofatumumab 4. generáciu monoklonálnych protilátok, čo sa odráža v miere imunogenicity. Imunogenicitu, teda schopnosť vyvolať po vpravení do organizmu imunitnú odpoveď, klesá spolu so znižujúcim sa podielom cudzodej sekvencie (Teeling et al., 2006).

Ofatumumab sa po iniciačnom dávkovacím režime podáva 1x mesačne v dávke 20 mg subkutánne pomocou autoinjektora samotným pacientom v domácom prostredí bez nutnosti premedikácie (on-line na sukl.cz).

Klinické štúdie s ofatumumabom

V dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, klinických štúdiách fázy III ASCLEPIOS I a II bol porovnávaný ofatumumab s teriflunomidom u pacientov s RR RS (Hauser et al., 2020). Do tejto registračnej štúdie s mediánom sledovania 20 mesiacov bolo zahrnutých 1882 pacientov, z čoho 1703 pokračovalo v otvorenej extenzii fázy IIIb nazvanej ALITHIOS, v ktorej všetci pacienti užívali ofatumumab. Posledný zber dát bol ukončený 25. septembra 2021. Výsledky po 4 rokoch sledovania ukázali, že pacienti užívalí ofatumumab po celý čas mali nižší ročný výskyt relapsov (ARR), znížené riziko zhoršenia disability potvrdené po 3 a 6 mesiacoch a redukciu aktivity na magnetickú rezonanciu v porovnaní s pacientmi, ktorí boli prevedení na ofatumumab po predchádzajúcom podávaní teriflunomidu (Hauser et al., 2022).

Hodnotenie bezpečnosti ofatumumabu po 4 rokoch ukázalo konštantné výsledky oproti zaslepenej časti sledovania. Nezistil sa zvýšený nárast nežiaducich príhod, častejší výskyt infekcií, reakcií v mieste podania ani malignít. Najčastejšími nežiaducimi príhodami boli nazofaryngitída, infekcie horných ciest dýchacích a infekcie močových ciest (Hauser et al., 2022).

Pacienti liečení ofatumumabom a COVID-19

V novej analýze štúdie ALITHIOS, ktorej výsledky boli prezentované na AAN 2022, prekonalo ochorenie COVID-19 do 25. septembra 2021 245 (potvrdených 210, suspektných 35) z celkových 1703 pacientov (14,4 %) (Tab. 1). Prípady boli vyhodnotené ako potvrdené pri pozitívnom PCR alebo antigénnom teste. Ako suspektné boli označené prípady bez verifikácie laboratorným testom, ale so symptómami konzistentnými s COVID-19. Najviac prípadov bolo hlásených medzi októbrom 2020 a januárom 2021. Medzi všetkými reportovanými prípadmi bola väčšia časť ľahkého (44,1 %) až stredne ťažkého priebehu (46,5 %), 7,8 % pacientov malo ťažký priebeh a 1,2 % život ohrozujúci priebeh COVID-19 (Tab. 2). Z celkového počtu infikovaných pacien-

tov bolo 23 hospitalizovaných a 2 zomreli. Obaja pacienti boli stredného veku, neboli očkovaní a mali rizikové faktory ťažšieho priebehu – 1. pacient mal diabetes mellitus a hypertenziu, 2. pacientka ľahkú nadváhu a 2,5 mesiaca pred infekciou bola preliečená 4 g metylprednizolónu intravenózne pre atak RS. Fatálnych prípadov v tejto analýze bolo menej (0,8 %) než u zvyšných pacientov s RS, respektíve populácie ľudí bez RS (1,97 %, resp. 2,1 %). Miera hospitalizácie s COVID-19 bola u pacientov v štúdiu nižšia než u paci-

entov s RS na inej biologickej liečbe. 98,4 % pacientov sa po ochorení zotavilo, zotavilo s následkami alebo bolo v procese zotavovania. 0,8 % pacientov nebolo v čase zberu dát vyliečených a dvaja pacienti (0,8 %) zomreli. Vyššie prezentované dáta nenaznačujú zvýšené riziko ťažšieho priebehu COVID-19 a rizika úmrtia u pacientov liečených ofatumumabom v porovnaní so zvyškom pacientov s diagnózou RS.

Z celkového počtu 1703 pacientov v štúdiu ALITHIOS sa nechalo zaočkovať 559

pacientov, 476 bolo plne očkovaných (z toho 27 dostalo booster), 74 pacientov bolo čiastočne očkovaných a v 9 prípadoch nebola očkovacia látka špecifikovaná. Za plne očkovaných sa považovali ľudia najmenej 14 dní po podaní druhej dávky vakcíny. Väčšina pacientov (78,9 %) dostala mRNA vakcínu. Infekcia COVID-19 sa vyskytla iba v malom počte očkovaných. V skupine plne zaočkovaných osôb išlo o 7 pacientov (1,5 %), v skupine čiastočne očkovaných o 11 osôb (1,97 %). V 3 prípadoch bol stav hodnotený ako ťažký a v 1 prípade ako život ohrozujúci (Obr. 1). U žiadneho pacienta nebola hlásená reinfekcia (Cross et al., 2022).

Výsledky tejto analýzy majú svoje limitácie. Do otvorenej extenzie ALITHIOS pokračovali pacienti s relaps-remitujúcou formou RS, ktorí museli pri vstupe do štúdie splniť niekoľko kritérií, ako napríklad vek do 55 rokov a neprítomnosť vybraných komorbidít, čo nemusí úplne reprezentovať reálnu populáciu pacientov s RS. Medzi tý-

Tab. 1. Demografická a klinická charakteristika pacientov v štúdiu ALITHIOS (Cross et al., 2022)

Charakteristika	Ofatumumab 20 mg Celkovo N = 1703 ^a	Celkovo COVID-19 n = 245	Akékoľvek nežiaduce príhody súvisiace s COVID-19		
			Potvrdený COVID-19 n = 210	Podозrenie na COVID-19 N = 35	Hospitalizovaný celkovo COVID-19 n=23
Vek (roky), priemer ± SD	38,6 ± 9,06	37,9 ± 8,75	38 ± 8,79	37,5 ± 8,58	41,7 ± 7,5
Ženy, n (%)	1186 (69,6)	171 (69,8)	147 (70,0)	24 (68,6)	13 (56,5)
BMI v kg/m², priemer ± SD	25,42 ± 5,92	25,42 ± 5,94	25,49 ± 6,02	25 ± 5,49	27,32 ± 5,32
Katégoria BMI, n (%)					
Nadváha: BMI 25 až < 30 kg/m ²	427 (25,1)	62 (25,3)	52 (24,8)	10 (28,6)	9 (39,1)
Obezita: BMI ≥ 30 kg/m ²	307 (18,0)	45 (18,4)	40 (19,0)	5 (14,3)	7 (30,4)
EDSS, priemer ± SD	2,84 ± 1,38	2,63 ± 1,21	2,65 ± 1,23	2,49 ± 1,07	2,67 ± 1,10
EDSS > 3,5; n (%)	430 (25,2)	44 (18,0)	40 (19,0)	4 (11,4)	3 (13,0)
Typ RS, n (%)					
RRRS	1621 (95,2)	239 (97,6)	204 (97,1)	35 (100)	22 (95,7)
SPRS	82 (4,8)	6 (2,4)	6 (2,9)	0	1 (4,3)
Vybrané nežiaduce príhody pred zahájením liečby ochorenia COVID-19, n (%)^b					
Srdcové ochorenie	9 (0,5)	9 (3,7)	8 (3,8)	1 (2,9)	0
Poruchy metabolizmu a výživy	14 (0,8)	14 (5,7)	13 (6,2)	1 (2,9)	1 (4,3)
Respiračné, hrudné a mediastinálne ochorenie	28 (1,6)	28 (11,4)	25 (11,9)	3 (8,6)	1 (4,3)
Cievne ochorenie	18 (1,1)	18 (7,3)	15 (7,1)	3 (8,6)	2 (8,7)

AE – nežiaduca príhoda; BMI – index telesnej hmotnosti; EDSS – Expanded Disability Status Scale; RS – roztrúsená skleróza; RRRS – relabujúca-remitentná RS; SPRS – sekundárne progresívna RS; ^aN = 1703 predstavuje populáciu zaradenú do štúdie ALITHIOS. ^bRozdelenie nežiaducích príhod bolo založené na nasledujúcich systémových triedach orgánov (SOC) MedDRA: "Srdcové ochorenie", "Poruchy metabolizmu a výživy", "Respiračné, hrudné a mediastinálne ochorenie" a "Cievne ochorenie".

Cross et al., 2022

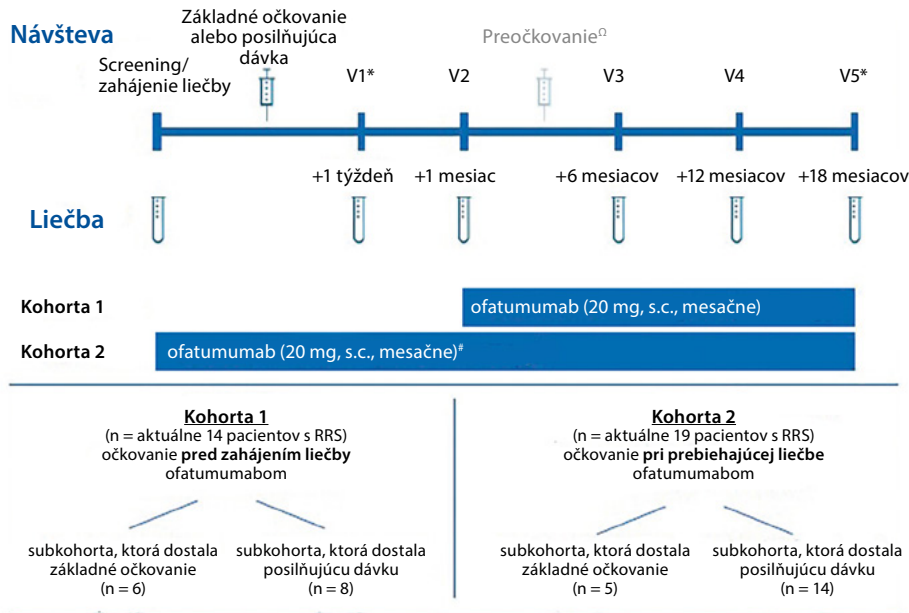
Tab. 2. Klasifikácia COVID-19 podľa závažnosti priebehu (upravené podľa Cross et al., 2022)

SEVERITY CTCAE v 5.0
1. MILD (mierny)
<ul style="list-style-type: none"> ■ asymptomatický – mierne symptómy ■ iba klinické pozorovanie bez intervencie
2. MODERATE (stredne závažný)
<ul style="list-style-type: none"> ■ minimálna neinvazívna intervencia ■ bez obmedzenia sebestačnosti (ADL)*
3. SEVERE (závažný, ale nie život ohrozujúci)
<ul style="list-style-type: none"> ■ medicínsky významná intervencia ■ obmedzená sebestačnosť (ADL)* ■ hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie
4. LIFE THREATENING (život ohrozujúci)
urgentná intervencia
5. DEATH related to adverse event
*hygiena, obliekanie, užitie liekov, príjem potravy, bez pripútania na lôžko
CTCAE v5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0

Obr. 1. Vakcinačný status COVID-19 v štúdiu ALITHIOS (Cross et al., 2022)

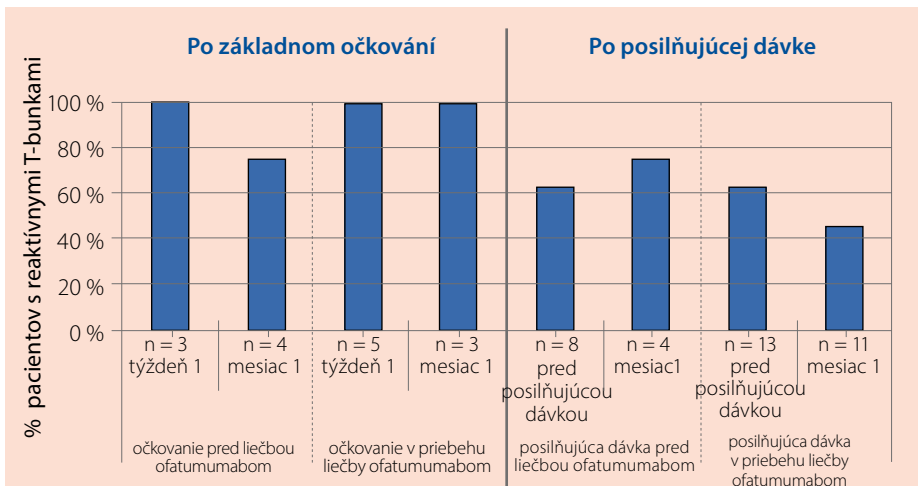


Obr. 2. Usporiadanie štúdie KYRIOS (Ziemssen et al., 2022)



* Liečbu ofatumumabom je potrebné zahájiť najmenej 4 týždne pred očkovaním. [□]V1 a V5 sú vynechané u pacientov, ktorí v rámci štúdie dostanú len posilňujúcu dávku. [□]Ďalšie očkovanie je povolené kedykoľvek podľa uváženia lekára. Za 1 mesiac po prvom preočkovaní bude uskutočnená ďalšia návšteva vrátane odberu krvi. V., očkovanie vakcínou modRNA podľa SmPc; V., návšteva

Obr. 3. T-bunková odpoveď po vakcinácii SARS-CoV-2 (Ziemssen et al., 2022)



Odpoveď T-buniek meraná sekréciou IFN- γ a/alebo IL-2 (ELISpot) po stimulácii izolovaných PBMCs zmesí peptidov SARS-CoV-2. T-bunková odpoveď bola definovaná ako prítomná, ak bol aspoň jeden z parametrov IFN- γ alebo IL-2 pozitívny alebo nejednoznačný. n = Do analýzy boli zahrnutí všetci pacienti, ktorí prešli príslušnými časovými bodmi. • vacc., očkovanie

mito skupinami môžu existovať relevantné rozdiely v prevalencii známych rizikových faktorov ako vyšší vek, stupeň disability, typ RS a pridružené ochorenia.

Vplyv dlhodobej liečby ofatumumabom na hladinu protilátok

V štúdiu ASCLEPIOS II bol u pacientov na ofatumumabe zaznamenaný častejší pokles koncentrácie protilátok triedy IgM pod dolnú hranicu normy (0,34 g/l) v porovnaní s pacientmi liečenými teriflunomidom

(14,3 % vs. 4,5 %). Nepozorovala sa korelácia medzi nízkou hladinou IgM a výskytom infekcií. U žiadneho pacienta sa nezistil pokles koncentrácie protilátok triedy IgG pod dolnú hranicu normy (Hauser et al., 2020). 4-ročné dáta z otvorenej extenzie štúdie ALITHIOS preukázali, že dlhodobá liečba ofatumumabom neznižuje obranyschopnosť organizmu. Hladina protilátok IgG zostala stabilná po celý čas liečby. Priemerná hladina IgM v čase klesala, u 23 pacientov s infekciou COVID-19 klesla pod dolnú hranicu normy. V 22 prípadoch išlo o ľahký

alebo stredne ťažký priebeh. 1 pacient bol hospitalizovaný s pneumóniou. Všetci pacienti sa zotavili. Nedokázala sa súvislosť medzi koncentráciou protilátok IgM a IgG a výskytom infekcie COVID-19 alebo jej závažnosťou (Cross et al., 2022).

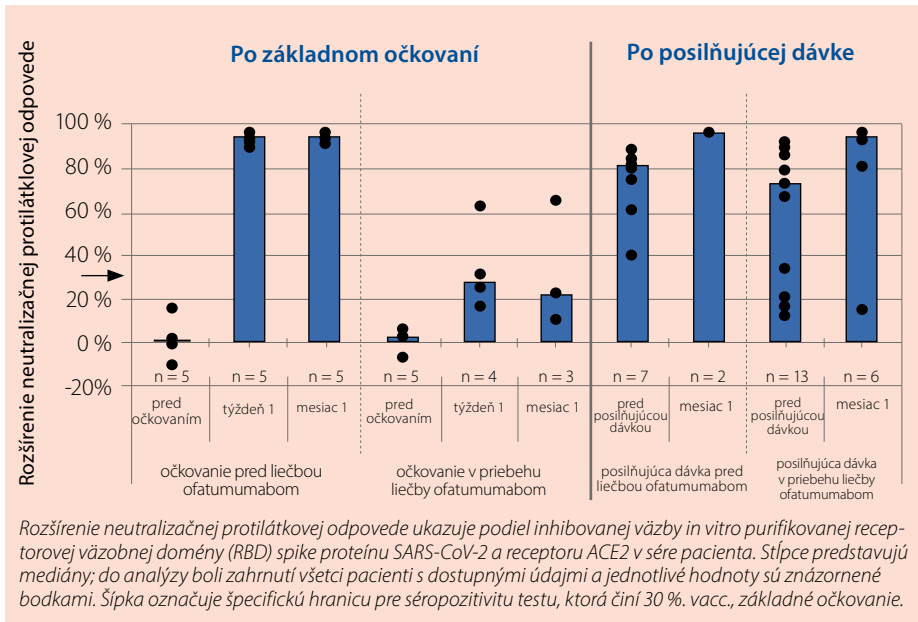
Imunitná odpoveď na očkovanie proti COVID-19 pri liečbe ofatumumabom

Dôležitou otázkou u pacientov s RS na biologickej liečbe je účinnosť očkovania. Otvorená prospektívna štúdia KYRIOS sledovala imunitnú odpoveď na mRNA vakcínu proti COVID-19. Randomizovaných bolo 33 pacientov z ôsmich centier v Nemecku do 2 kohort. Štúdia porovnávala imunitnú odpoveď u pacientov, ktorí boli zaočkovaní pred začatím terapie ofatumumabom, verzus v skupine pacientov očkovaných počas liečby a imunitnú odpoveď po úvodnej a posilňovacej dávke vakcíny (Obr. 2). 31 pacientov bolo zaočkovaných vakcínou BioNTech/Pfizer a dvaja pacienti vakcínou Moderna. U všetkých pacientov, ktorí boli očkovaní v priebehu liečby ofatumumabom, došlo k postvakcinačnej imunitnej odpovedi už po týždni. Hladinu T-lymfocytov liečba ofatumumabom neovplyvnila. T-bunková odpoveď bola v oboch skupinách pacientov po posilňujúcej dávke vakcíny porovnateľná (Obr. 3) (Ziemssen et al., 2022).

Neutralizačné protilátky predstavujú najlepší indikátor ochrany proti reinfekcii u osôb po prekonanom ochorení a ochranu pred infekciou u osôb vakcinovaných. Ak sú v sére prítomné, naviažu sa na špecifické epitopy spike proteínu vírusu, čím zabránia jeho väzbe na bunkové receptory a vstup do bunky (on-line na ecdc.europa.eu). K zvýšenej koncentrácii neutralizačných protilátok došlo u všetkých očkovaných v štúdiu KYRIOS, aj keď nárast bol nižší než v kontrolnej skupine a séropozitivitu týždeň po vakcinácii dosiahlo iba 50 % očkovaných. Po posilňujúcej dávke vakcíny došlo k zvýšeniu koncentrácie neutralizačných protilátok v oboch kohortách porovnateľne (Obr. 4) (Ziemssen et al., 2022).

Záver

Liečba anti-CD20 preparátmi u pacientov s RS sa v súčasnosti považuje za najri-

Obř. 4. Vývoj neutralizačných protilátek proti SARS-CoV-2 (Ziemssen et al., 2022)

LITERATÚRA

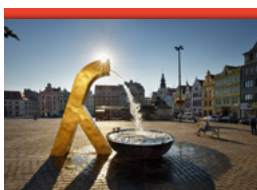
1. Berlit P. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie publiziert bei. Available from: www.awmf.org.
2. Cross AH, Delgado S, Habek M, et al. COVID-19 outcomes and vaccination in people with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab. *Neurol Ther*. 2022;11(2):741-758.
3. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Covid-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective. *Environmental Sci Pollution Research*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12969-9>.
4. European Centre for Disease Prevention and Control – Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>.
5. Hauser SL, Bar Or A, Cohen JA, et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383:546-557.
6. Hauser SL, Cross H, Winthrop A, et al. Long-term efficacy of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *AAN*. 2022: P5.005.
7. Hauser SL, Cross H, Winthrop A, et al. Long-term effi-

8. Keyhanian K, Umerton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajjighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: from pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol*. 2021;350:577436. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577-436>.
9. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2020;77(9). <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.2581>.
10. Maggi E, Canonica GW, Moretta L. Covid-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.001>.
11. Möhn N, Konen FF, Pul R, et al. Experience in multiple sclerosis patients with covid-19 and disease-modifying therapies: a review of 873 published cases. *J Clin Med*. 2020;9:4067. doi:10.3390/jcm9124067.
12. Salter A, Fox RJ, Newsome SD, et al. Outcomes and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in a North American Registry of Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2021.0688>.
13. Sormani MP, de Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease-

zikozejšiu v súvislosti s infekciou COVID-19. Nové dáta zo štúdie ALITHIOS a KYRIOS priniesli priaznivé správy pre pacientov liečených ofatumumabom. Nezistilo sa vyššie riziko ťažšieho priebehu alebo vyššej úmrtnosti na COVID-19 v porovnaní s ostatnou populáciou a väčšina prípadov bola nezávažná. U všetkých očkovaných pacientov počas liečby ofatumumabom došlo po vakcinácii k vytvoreniu imunitnej odpovede a k infekcii došlo iba v malom počte osôb. Limitáciou týchto štúdií môžu byť prísne vstupné kritériá, ktoré nemusia odrážať stav reálnej populácie pacientov s RS. V štúdiu KYRIOS bol zahrnutý malý počet pacientov. Výraznejší náhľad do problematiky COVID-19 u pacientov s RS nám priniesú dáta z reálnej klinickej praxe zbierané vo veľkých registroch.

- Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 2021;89(4). <https://doi.org/10.1002/ana.26028>.
14. Sospedra M. B cells in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(3):256-262.
15. Stastna D, Menkyova I, Drahota J, et al. Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 54:103104. doi:10.1016/j.msard.2021.103104.
16. SÚKL. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_cs.pdf.
17. Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *Journal of Immunology*. 2006;177(1):362-371.
18. Wang MY, Zhao R, Gao LJ F, et al. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
19. Ziemssen T, Bopp T, Eittle B, et al. Kyrios clinical trial: Tracking the immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in an open-label multicenter study in participants with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab. *AAN*. 2022: P1.288.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



ZAZNĚLO NA
10. konferenci
Neurologie
pro praxi v Plzni
25.–26. 1. 2023

ZAZNĚLO NA

10. KONFERENCI NEUROLOGIE PRO PRAXI V PLZNI

25.–26. 1. 2023

Parkhotel Congress Center Plzeň

Migréna a hormonální antikoncepce

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologie Brno, s. r. o., a II. neurologická klinika LF a FN Brno

Užívání hormonální antikoncepce (HAK) v posledních desetiletích narůstá. U žen s migrénou může užívání HAK významně pozitivně, ale i negativně ovlivnit průběh onemocnění. U žen s cévními riziky může vést užívání nevhodné HAK k vyšší pravděpodobnosti rozvoje ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). U migrény bez aury je možno nasadit jak kombinovanou, tak čistě gestagenní HAK, u záchvatů s auroou pouze čistě gestagenní typ. U menstruační migrény lze za účelem snížení záchvatů vázaných na menses podat kombinovanou orální antikoncepci (COC) v rozšířeném cyklu, resp. kontinuálně, nebo nasadit čistě gestagenní HAK. U žen s rizikem iCMP a po proběhlé iCMP je COC kontraindikována. U žen s rizikovými faktory pro CMP, u nichž CMP neproběhla, je možno podat čistě gestagenní HAK, po proběhlé iCMP je tento typ relativně kontraindikován.

Klíčová slova: migréna, hormonální antikoncepce, ischemická cévní mozková příhoda.

Migraine and hormonal contraception

The use of hormonal contraception (HC) has been increasing in recent decades. In women with migraine, the use of HC can significantly positively as well as negatively affect the course of the disease. In women with vascular risks, the use of inappropriate HC can make them more likely to develop ischaemic stroke. In migraine without aura, it is possible to prescribe both combined and gestagen-only HC; in migraine with aura, it is the gestagen-only type only. In menstrual migraine, in order to reduce menstruation-related migraine attacks, extended-cycle or continuous-cycle combined oral contraceptives (COCs), or gestagen-only HC can be administered. COCs are contraindicated in women with a risk of ischaemic stroke and in those with a history of ischaemic stroke. In women with risk factors of ischaemic stroke, but with no history of ischaemic stroke, it is possible to administer gestagen-only HC, with this type being relatively contraindicated after having ischaemic stroke.

Key words: migraine, hormonal contraception, ischaemic stroke.

Úvod

Vynález antikoncepční pilulky se považuje za jeden z největších vynálezů 20. století. Nejdříve s touto myšlenkou přišel pravděpodobně ve dvacátých letech 20. století Ludwig Haberlandt. První kombinovanou antikoncepční pilulku vyvinuli Pincus a Chang z Worcester Foundation for Experimental Biology mezi roky 1951 a 1956, kdy zahájili klinické zkoušky na Portoriku, a roku 1960 byl na trh uveden první přípravek kombinované hormonální antikoncepce Enovid s obsahem 150 µg mestranolu a 9,58 mg noretynodrelu (Fait, 2008; Křepelka, 2013).

V průběhu následujících desetiletí probíhal vývoj hormonální antikoncepce (HAK) další pokrok. Preparáty se postupně stávaly bezpečnějšími a od devadesátých let 20. století se i u nás staly široce dostupnými kvalitní antikoncepční přípravky. Podíl žen v reprodukčním věku, užívajících HAK na předpis, se mezi roky 1990 a 2001 zvýšil ze 17 na 39 % (Fait, 2008) a v současnosti dosahuje až 50 % žen fertálního věku (European Contraception Policy Atlas, 2020). Protože HAK poskytuje ženám nejen výhody, ale současně přináší i určitá rizika, je nutno se v anamnéze na užívání HAK cíleně ptát, neboť některé ženy HAK za lék nepovažují. U neurologických pacientek

může užívání HAK významně pozitivně ale i negativně ovlivnit průběh a výskyt některých záchvatových onemocnění, ke kterým patří migréna, ale i katameniální epilepsie. U žen s cévními riziky může vést užívání nevhodné HAK k vyšší pravděpodobnosti rozvoje iCMP.

Ženské pohlavní hormony a centrální nervový systém – patofyziologie

Ženské pohlavní hormony (estrogen a progesteron) mají výrazný vliv na centrální nervový systém (CNS) a tedy i na percepci bolesti, náladu nebo na záchvatovou pohotovost. Tyto účinky ovariálních hormonů jsou zprostřed-



MUDr. Ingrid Niedermayerová
Neurologie Brno, s. r. o., a II. neurologická klinika LF a FN Brno
ingrid.niedermayerova@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):116-120

Článek přijat redakcí: 12. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2023

kovány serotoninergním, noradrenergním, glutamatergním a GABAergním neurotransmitterovým systémem a endogenními opioidy. V průběhu menstruačního cyklu dochází ke změnám hladin estrogenu a progesteronu a současně se mění i aktivita neurotransmiterových systémů (Martin et Behbehani, 2006). Stimulační efekt estrogenu je zprostředkován především aktivací glutamátového a serotoninergního systému a inhibicí noradrenergních receptorů. Z hlediska rozvoje migrenózního záchvatu je důležité ovlivnění mediátorů serotoninu a jeho receptorů (5-HT receptorů) a calcitonin gen-related peptidu (CGRP), které se uplatňují významně v patogenezi migrény.

Estrogen může modulovat působení 5-HT v CNS (MacGregor, 2008):

- zvýšenou expresi tryptofan hydroxylázy,
- sníženou expresi serotonin reuptakového transportéru,
- modulaci exprese 5-HT receptorů, včetně 5-HT^{1B/1D}.

Pokles hladiny estrogenu vede ke snížení serotoninu a to vlivem:

- snížené produkce serotoninu,
- zvýšené eliminace serotoninu,
- zvýšeného reuptaku serotoninu.

Dále bylo zjištěno, že imunoreaktivní hladina CGRP u zdravých jedinců:

- je signifikantně vyšší u žen, než u mužů,
- zvyšuje se vlivem užívání kombinované HAK,
- snižuje se u postmenopauzálních žen.

Klinicky pak při nárůstu hladiny estrogenů, a to jak endogenních, tak exogenních, může dojít k provokaci migrenózní aury, naopak jejich pokles je provokujícím faktorem rozvoje migrény bez aury.

Progesteron a jeho metabolity (allopregnanolon, epipregnanolon a další) mají všeobecně inhibiční účinek, který se projevuje sedativním, protizáchvatovým a anestetickým působením a stabilizací nálady. Spočívá v aktivaci gama-aminomáselné kyseliny (GABA). Vliv progesteronu a jeho metabolitů i dalších syntetických progestinů na migrénu je v různých částech cyklu i v různých hormonálních obdobích odlišný (Hutchinson et Peterlin, 2008).

Hormonální antikoncepce

HAK je založena na principu navození stavu reverzibilní neplodnosti podáváním exogenních pohlavních hormonů typu estrogenů, progestinů nebo jejich kombinací. Nejčastějším typem je kombinovaná orální antikoncepce (COC), která je tvořena kombinací syntetického estrogenu etinylestradiolu (EE) v různé dávce a jedním z mnoha progestinů, které se v současnosti užívají (norethisteron, levonorgestrel, desogestrel, gestoden, norgestimát, cyproteronacetát chloramadinoacetát, dienogest, drospirenon). Od roku 2008 se využívá také estradiolvalerát, který má charakter přirozeného 17beta-estradiolu (Kolektiv autorů, 2011). Hlavním mechanismem účinku je inhibice ovulace zablokováním hypofýzo-ovariální vazby v důsledku působení estrogenu a vliv progestinu na motilitu vejcovodů, trofiku sliznice endometria a hlen cervixu.

Nejčastěji používaná perorální HAK se liší dávkou a typem použitého estrogenu a progestinu, konstrukcí přípravku (monofázová, třífázová kontraceptiva) a zařazením tzv. „hormon-free intervalu“ (HFI), období bez podávání aktivních látek, kdy nastává plánované děložní krvácení.

Podle denní dávky EE dělíme COC do tří skupin: 40–50 µg EE (střední dávka), 30–35 µg EE (nízká dávka) a 10–20 µg EE (velmi nízká dávka). Spolehlivost kontracepčního efektu je u uvedených skupin přípravků srovnatelná (Kolektiv autorů, 2020).

Z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti jsou u nás v současnosti dostupné preparáty jen nízkou dávkovanou 30–35 µg a velmi nízkou dávkovanou.

Nejčastěji se podává COC v režimu 21 aktivních tablet, po nichž následuje sedmidenní pauza – HFI. Některé velmi nízkou dávkované preparáty mají režim s 24 aktivními tabletami a 4 placebovými tabletami. Preparát obsahující estradiolvalerát je konstruován v odlišném režimu než ostatní COC (tzv. dynamickém režimu) s 26 aktivními a 2 placebovými tabletami.

Mimo perorální způsob podání existují kombinované preparáty ve formě náplasti a vaginálního kroužku (Kolektiv autorů, 2020).

Dalším typem HAK jsou čistě progestinové preparáty, které se odlišují typem progestinu a způsobem aplikace. Mechanismus účinku spočívá v supresi sekrece luteinizačního hormonu (navození anovulace) a folikulostimulačního hormonu (narušení folikulogeneze). Dochází

také ke zvýšení viskozity cervikálního hlenu, ke změnám motility vejcovodů a změnám endometria, které neumožní nidaci vejce. U perorálního podání jsou tablety desogestrelu užívány 1× denně v kontinuálním režimu. V injekční formě je aplikován medroxyprogesteron acetát 1× za 12 týdnů a podle typu preparátu buď intramuskulárně, nebo subkutánně. Jinou možností jsou subkutánní implantáty s depotním progestinem (např. etonorgestrel) nebo zavedení nitroděložního tělíska s levonorgestrem (Křepelka, 2013).

Účinnost HAK může snížit užívání léků, které jsou silnými induktory mikrozomálních jaterních enzymů. V praxi se jedná zejména o antikonvulziva fenytoin, karbamazepin, barbituráty, primidon, topiramát nebo oxkarbazepin, kdy preparáty kombinované HAK dosahují nižších plazmatických koncentrací a ženám, které uvedená antikonvulziva užívají, by neměly být doporučovány antikoncepční přípravky s velmi nízkou dávkou ethinylestradiolu (Kolektiv autorů, 2020).

Dlouhodoběji užívaná kombinovaná HAK s obsahem estrogenu může vést k poklesu proteinu S a k získanému trombofilnímu stavu s vývojem trombózy žilního splavu.

Migréna a HAK

K tomu, abychom pochopili možný vliv HAK na rozvoj záchvatu migrény, je důležité si uvědomit její závislost na hladinách ženských pohlavních hormonů.

Migréna a hormonální aktivita

Výskyt migrény narůstá u žen od puberty. Záchvaty se typicky objevují v období menses a frekvenci migrén ovlivňuje také období hormonálních zvrátů (gravidita, laktace, premenopauza, perimenopauza, menopauza). Zatímco se v graviditě migréna s aurou objevuje se stejnou frekvencí nebo se dokonce vyskytne poprvé v životě, frekvence migrény bez aury se ve druhém a třetím trimestru významně redukuje. V laktaci pak výskyt migrén závisí na přítomnosti, resp. absenci anovulačních cyklů. V premenopauze a perimenopauze mohou nově vzniknout migrény z důvodu kolísání hormonálních hladin. V období menopauzy dojde ke zlepšení u 8–36 % žen, ke zhoršení 9–42 % žen, u 27–64 % žen se stav nemění a nově se migréna vyskytne u 9–13 % žen. Chirurgická

menopauza může z důvodu náhlého snížení hladiny estrogenů rovněž vyvolat migrénu (Martin et Behbehani, 2006).

Menstruační migréna (MM) je specifickým typem záchvatu, který je vázán na perimenstruační období. Obvykle se jedná o záchvaty bez aury. Podle aktuální 3. verze Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) z roku 2018 rozlišujeme dva typy MM. Prvním typem je tzv. pravá menstruační migréna, která vzniká výhradně v období 1. dne menstruace a v rozmezí dvou dnů před a dvou dnů po tomto dni ($D1 \pm 2$ dny, tj. období 5 dní), a to nejméně ve dvou nebo třech menstruačních cyklech za sebou. Pravou MM má asi 10 % pacientek, které trpí migrénou. Druhým typem je tzv. nepravá menstruační migréna neboli migréna asociovaná s menstruací; je charakterizována záchvaty jednak v perimenstruačním období ($D1 \pm 2$ dny), ale i dále v průběhu či po ukončení menses. Tímto typem MM trpí více než 50 % žen s migrénou (MacGregor, 1996).

Migréna a COC

Migréna postihuje 15–20 % (Rasmussen et al., 1991) žen a ve fertlím období tento výskyt dále stoupá, a protože až 50 % žen užívá HAK (European Contraception Policy Atlas, 2020), je velmi pravděpodobné, že pacientky s migrénou budou současně i uživatelkami HAK. Nejčastěji ženy užívají COC.

Výskyt migrény u žen, které dosud migrénou netrpěly, není u uživatelek COC ve srovnání s kontrolní skupinou vyšší. Pokud nasadíme COC u žen, které migrénou trpí, je důležitým faktem rozdílný vliv COC na výskyt záchvatů u typu s aurou a typu bez aury. Tato odlišnost je dána vlivem estrogenů na migrenózní záchvat. Provedené studie ukazují, že výskyt migrény bez aury je nezměněn u 44–67 % uživatelek, zhoršen u 24–35 % a zlepšen pouze u 5–8 % uživatelek COC (Martin et Behbehani, 2006). Rozvoj bolestí hlavy je u nových uživatelek COC vyšší, pokud jsou starší 35 let (Loder, Buse et Golub, 2005). Pokud se migréna vyskytuje, pak je to nejčastěji v období HFI po vysazení estrogenů, dle klasifikace ICHD-3 8. 3. 3 bolest hlavy z vysazení estrogenů. Záchvat vzniká v průběhu 5 dnů po poslední užití dávce estrogenu a odezní do 3 dnů. Musí předcházet minimálně 3 týdny trvající užívání estrogenu (Martin et Behbehani, 2006).

U žen s migrénou s aurou se mohou vlivem COC vyskytovat záchvaty častěji než u migrény bez aury. Studie ukazují, že na rozdíl od pacientek s migrénou bez aury je dokonce 50–57 % žen zhoršeno (Martin et Behbehani, 2006). Proto je u ženy s migrénou důležitá správná volba HAK. Některé pacientky mohou při léčbě svého typu migrény z užívání HAK dokonce profitovat, ale při nevhodně voleném preparátu může dojít k významnému zhoršení stavu.

Doporučení u migrény

V roce 2018 bylo vydáno společné prohlášení odborníků European Headache Federation (EHF) a European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH) se závěry hodnotícími vliv exogenních estrogenů a progestinů na průběh migrény během reprodukčního období ženy. Systematicky byly posouzeny a revidovány výsledky celkem 21 studií (do května 2018). V 11 studiích byla léčba použita přímo pro profylaxi bolesti hlavy (MM nebo migrény bez vazby na menses), v ostatních studiích se jednalo o ženy, které vyžadovaly HAK z jiných důvodů a efekt léčby na bolesti hlavy byl hodnocen jako vedlejší parametr. Závěrem bylo vydáno doporučení, jak postupovat při podávání a aplikaci různých typů a způsobů dostupné HAK s ohledem na typ migrény. Celková kvalita současných důkazů je stále ještě nízká a bude třeba dalšího výzkumu (Sacco et al., 2018).

Doporučení u migrény bez aury

Těmto ženám může být v zásadě podán jak typ kombinovaný, tak typ čistě gestageniní. U COC preferujeme monofázové preparáty, protože rozdílná hladina EE v jednotlivých fázích cyklu u vícefázové HAK může provokovat záchvaty.

Optimální je podávání nízkých dávek EE. Aplikace velmi nízkých dávek EE, tj. 20 µg a méně, může nedostatečně suprimovat ovulaci, a tím způsobit zvýšenou produkci endogenního estrogenu a kolísání hladin estrogenu, což může být důvodem zhoršení bolestí hlavy (Loder, Buse et Golub, 2005).

Doporučení u menstruační migrény

Hormonální léčba MM vychází z patofyziologie a spočívá v navození stabilní hladiny estrogenů (Mastík, 2008).

Navození stabilně vysoké hladiny estrogenů

Ženy trpící MM mohou profitovat z nasazení COC, která je podávána buď kontinuálně po dobu 12 měsíců (20 µg EE a 90 µg levonorgestrelu), nebo v režimu s rozšířeným cyklem, spočívajícím v aplikaci trvající 84 dní, po níž následuje obvyklý 7denní HFI (Kolektiv autorů, 2020). V obou režimech byla prokázána redukce MM, ale i příznaků premenstruačního syndromu. Tato dávkovací schémata se nedoporučují ženám s přidatnými vaskulárními rizikovými faktory. Pokud by žena výše uvedený režim netolerovala, je alternativou léčba COC s kratším HFI. De Leo se spolupracovníky v r. 2011 prokázal, že kombinace 20 µg EE s 3 mg drospirenonu v režimu 24/4 snižuje délku a intenzitu záchvatů pravé MM (De Leo et al., 2011). Podobné výsledky prokazují i pozdější studie, avšak není jednoznačný průkaz o léčebném efektu režimu 24/4 na MM (Sacco et al., 2018).

Jinou možností hormonální léčby MM je perimenstruační aplikace estrogenu formou tablet, gelu nebo náplasti s obsahem EE, a tím se zabrání prudkému poklesu estrogenů v období menses. Je vhodný u žen s pravidelnou menstruací a předvídatelnou migrénou. U některých je efektivita nízká, protože může dojít ke vzniku opožděných bolestí hlavy. U této substituce navíc nejsou důkazy o optimální dávce (Sacco et al., 2018). Někteří odborníci v léčbě migrény tuto formu vůbec nevyužívají.

Tuto variantu je nutno vždy konzultovat s gynekologem a rovněž vyloučit kontraindikace podání estrogenů (hluboká žilní trombóza a plicní embolie v anamnéze, těžká hepatopatie, karcinom prsu).

Navození stabilní nízké hladiny estrogenů

U některých žen lze u MM s výhodou podat čistě gestageniní preparáty, které inhibují ovulaci, a tím navodí hypoestrinní stav. Studie s desogestremem 75 µg denně prokázala evidentní vliv na průběh migrény. Z hlediska kardiovaskulárního rizika je také nejbezpečnější formou a může zlepšit frekvenci a tíži také migrény bez aury nebo s aurou bez vazby na menstruaci (Sacco et al., 2018).

Vzhledem ke stejnému mechanismu účinku ostatních progestinů závisí výběr preparátu

včetně lékové formy na rozhodnutí gynekologa a přání pacientky. Typ progestinu v COC nemá vliv na výskyt migrény.

Doporučení u bolesti hlavy indukované vysazením estrogenu

Rozvoji tohoto typu MM můžeme opět bránit využitím buď kontinuálního podávání COC, nebo režimu s rozšířeným cyklem. Další možností je zkrácení HFI s placebo tabletou ze 7 dní na 4 nebo 2 dny.

Podobně jako u MM bylo také u bolesti hlavy indukované vysazením estrogenu testováno podávání estrogenu formou tablet, gelu nebo náplasti s obsahem EE v HFI, ale nebyl prokázán jednoznačný efekt (Sacco et al., 2018).

Doporučení u migrény s aurou

U žen s migrénou s aurou dochází vlivem COC ke zvýšení výskytu záchvatů, jak bylo výše uvedeno. U některých žen může vzniknout aura nově nebo se vyskytnou opakované izolované aury či dokonce migrenózní infarkt. Příčinou je stimulační působení exogenního estrogenu. Proto je podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO, 2015) i České gynekologické a porodnické společnosti (Unzeitig, 2012) podávání COC či jiné kombinované antikoncepce u migrény s aurou kontraindikováno. U těchto žen je možné nasadit pouze čistě gestagenní preparáty (perorální, injekční, implantáty, nitroděložní tělísko) nebo antikoncepci nehormonální. Z praktického hlediska to znamená, že by se měl gynekolog aktivně zajímat, zda žena trpí migrénou, a pokud ano, pak zjistit, jestli se nejedná o typ s aurou. Tato problematika je částí gynekologů bohužel opomíjena. Ukazují to i výsledky finské studie z r. 2010, která se zabývala preskripčními zvyklostmi gynekologů a prokázala, že až 41 % dotazovaných neodlišilo u svých pacientek migrénu s aurou jako kontraindikaci pro podávání COC (Sannisto et Kosunen, 2010). Pokud skutečnost, že žena trpí migrénou s aurou, ve volbě HAK gynekolog opomine, měl by neurolog aktivně upozornit na nutnost změny typu preparátu.

Ischemická cévní mozková příhoda a HAK

Dostupné údaje prokazují, že kombinovaná HAK může zvyšovat riziko iCMP u žen s migrénou. V roce 2017 byla publikována meta-analýza,

na základě které bylo vypočítáno absolutní riziko iCMP u žen ve věku 20–44 let ve vztahu k užívání HAK a typu migrény. Absolutní riziko pro iCMP u mladých žen, které neužívají HAK, je 2,5/100 000 ročně, zatímco u uživatelek HAK je 6,3/100 000. U žen s migrénou s aurou, které neužívají HAK, je riziko iCMP 5,9/100 000 ročně, zatímco u skupiny uživatelek HAK je 36,9/100 000 ročně. U žen s migrénou bez aury, které neužívají HAK, je riziko iCMP 4,0/100 000 ročně, zatímco u skupiny uživatelek HAK je 25,4/100 000 ročně (Sacco et al., 2017) (Tab. 1).

Přítomnost dalších cévních rizikových faktorů u žen uživatelek COC pravděpodobnost vzniku iCMP dále zvyšuje. Ženy kuřačky mladší 35 let mají riziko zvýšené 2,4× (CI 0,9–6,4), starší 35 let 3,9× (CI 1,5–9,9). Významná je rovněž přítomnost arteriální hypertenze při nasazení COC. V Transnational Study ženy bez kontroly krevního tlaku před nasazením COC měly relativní riziko pro iCMP 4,6 (CI 2,2–9,5) oproti 2,1 (CI 1,3–4,3) u žen prokazatelně normotenzních (Fait, 2008). Riziko iCMP narůstá u uživatelek COC se zvyšující se dávkou estrogenu (30–50 µg). Někteří autoři uvádějí vyšší riziko iCMP také u 2. a 3. generace progestinů (norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestoden, norgestimát), jiné studie toto riziko u progestinů obsažených v COC nepotvrzují. Čistě gestagenní kontracepce není asociována se zvýšeným výskytem iCMP (Lidegaard et Kreiner, 2002; Lidegaard et al., 2012). Existují práce, že přípravky obsahující levonorgestrel představují mírné zvýšení arteriální kardiovaskulární morbidity ve srovnání s HAK obsahujícími gestoden a desogestrel. Jiné práce tuto závislost neprokázaly (Kolektiv autorů, 2020).

Doporučení k předepisování HAK u žen s migrénou s ohledem na riziko iCMP

Na základě podrobné analýzy studií bylo vypracováno doporučení k předpisu HAK u žen s migrénou s ohledem na kardiovaskulární bezpečnost (Sacco et al., 2017). Před předpisem HAK je doporučeno určení typu migrény a zhodnocení rizikových cévních faktorů. Vysoké riziko iCMP vykazuje COC s obsahem EE nad 35 µg, střední riziko iCMP je u COC s obsahem EE pod 35 µg a u kombinované antikoncepční náplasti, kdežto u vaginálního kroužku je expozice EE nižší než u tablet a náplasti.

U žen, které mají rizikové faktory pro iCMP (kouření, věk nad 35 let, migréna s aurou, arteriální hypertenze, dyslipidemie, koagulopatie), je COC kontraindikována a lze bezpečně podat čistě gestagenní HAK. U žen, které prodělaly CMP, je nasazení COC kontraindikováno a musí být rovněž zvážena bezpečnost podání čistě gestagenní HAK. Pokud u žen kuřaček starších 35 let v průběhu užívání COC vznikne migréna bez aury, je nezbytné podávání COC ukončit (absolutní kontraindikace).

U žen, které jsou starší 35 let a trpí migrénou bez aury, je nutné individuálně posoudit vhodnost nasazení COC, podobně jako u žen mladších 35 let, u nichž se při užívání COC objeví záchvaty migrény bez aury (relativní kontraindikace). U těchto žen je možné bezpečně podat čistě gestagenní HAK. Pokud se však objeví záchvaty migrény s aurou po podávání čistě gestagenní HAK, je nutno zvážit další možná rizika této léčby (relativní kontraindikace) (Bouser et al., 2000; Unzeitig, 2012; WHO, 2015) (Tab. 2).

Tab. 1. Absolutní riziko iCMP u žen ve věku 20–44 let ve vztahu k užívání HAK a typu migrény (dle Sacco et al.)

	bez migrény	migréna s aurou	migréna bez aury
bez HAK	2,5/100 000	5,9/100 000	4,0/100 000
s HAK	6,3/100 000	36,9/100 000	25,4/100 000

Tab. 2. Doporučení k nasazení HAK dle WHO (2015)

Absolutní kontraindikace COC	Migréna s aurou
	Migréna bez aury vzniklá při užívání COC u žen nad 35 let, kuřaček
Relativní kontraindikace COC	Proběhlá CMP
	Migréna bez aury u ženy starší 35 let
Relativní kontraindikace čistě progestinové HAK	Migréna bez aury vzniklá při užívání COC u žen mladších 35 let
	Migréna s aurou vzniklá při užívání čistě progestinové HAK
	Proběhlá CMP

LITERATURA

1. Bouser MG, Conard J, Kittner S, et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. *Cephalalgia*. 2000;20:155-156.
2. De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, et al. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011;96(4):917-920.
3. European Contraception Policy Atlas, 2020. Available from: <https://www.epfweb.org/node/89>.
4. Fait T. *Antikoncepce*. Maxdorf, Praha 2008: s.103.
5. Hutchinson S, Peterlin BL. *Menstrual Migraine*. Oxford University Press, New York 2008: s. 95.
6. Kolektiv autorů. Novinky v oblasti kombinované hormonální antikoncepce. *Farmakoterapeutické informace*. 2020;11:1-4.
7. Kolektiv autorů. Novinky v oblasti kombinované hormonální antikoncepce. *Farmakoterapeutické informace*. 2020;12:1-2.
8. Kolektiv autorů. Novinky v hormonální antikoncepci. *Farmakoterapeutické informace*. 2011;9:1-3.
9. Křepelka P. *Hormonální antikoncepce – zásady bezpečné praxe*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2013. 284 s.: il., tab.; 24 cm. ISBN 978-80-204-2991-9.
10. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65(3):197-205.
11. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-66.
12. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptive: Integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache*. 2005;45:224-231.
13. MacGregor EA. Menstrual migraine: towards a definition. *Cephalalgia*. 1996;16:11-21.
14. MacGregor A. Estrogen and migraine: correlations and prevention. *Headache*. 2008;48:599-5107.
15. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis – part 1. *Headache*. 2006;46:3-23.
16. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis – part 2. *Headache*. 2006;46:365-386.
17. Mastik J. Léčba menstruační a perimenstruační migrény. *Neurol. praxi*. 2008;(9)6:356-360.
18. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headaches in a general population. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1147-1157.
19. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement by the European Headache

Federation (EHF) and the European Society of Contraception and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2017;18:108. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0815-1>.

20. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018;19:76. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0896-5>.
21. Sannisto T, Kosunen E. Provision of contraception: a survey among primary care physicians in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(5):636-45.
22. The International Classification of Headache Disorders. 3rd Edition, *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
23. Unzeitig V, Čepický P, Dvořák V, et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. *Čes. Gynek*. 2012;7(6):597-601.
24. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO 2015. (Citace 23. 3. 2020). Available from: www.who.int/reproductive-health.

ON-LINE KURZ

Hledejme společně vzácnou diagnózu

PŘEDNÁŠKY

- **Úvod do lyzozomálních střídatých onemocnění** – doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D. (VFN)
- **Gaucherova nemoc v klinické praxi** – MUDr. Stella Mazurová, Ph.D. (VFN)
- **Fabryho choroba – diferenciální diagnostika pro čtvrté ráno** – MUDr. Gabriela Dostálová, Ph.D. (VFN)
- **Základy myologie, příznaky Pompeho nemoci** – MUDr. Lívie Mensová (FN Motol)
- **Mukopolysacharidózy** – doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D. (VFN)

ODBOBNÝ GARANT:

doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.

POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Klinikou pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze



KONTAKT: Mgr. Vendula Pávková
+420 777 714 679 | pavkova@solen.cz



ZLATÝ PARTNER



POČET KREDITŮ **2**

Registrace ZDARMA

TERMÍN

září 2022 až červen 2023

dostupný na online.solen.cz



symposium praktické neurologie

1.–2. 6. 2023
BRNO

PREZIDENT AKCE

- prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- 2 300 Kč
- při registraci na místě: 2 600 Kč
- 50% sleva pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s I. neurologickou klinikou
LF MU a FN u sv. Anny Brno;
Centrem neurověd, CEITEC MU Brno
- Markéta Slezáková
721 135 146, slezakova@solen.cz

ZLATÍ PARTNEŘI



STŘÍBRNÝ PARTNER



ODBORNÝ PROGRAM

ČTVRTEK 1. 6. 2023

9.00 Slavnostní zahájení

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc. FCMA, FANA, FEAN

Funkční neurologické poruchy

odborný garant prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

- **Movement disorders** – MUDr. Tereza Serranová
- **Psychogenní neepileptické záchvaty** – MUDr. Ondřej Strýček
- **Funkční poruchy řeči, jazyka a polykání** – Mgr. Táňa Jakubcová, DiS.

Vrozené vady

odborný garant MUDr. Josef Kraus, CSc.

- **Malformace kortikálního vývoje a jejich epileptochirurgie** – MUDr. Martin Kudr
- **Neuroendoskopie v řešení vybraných vrozených vývojových vad CNS u dětí** – doc. MUDr. Petr Libý, Ph.D.
- **Nejčastěji se vyskytující kongenitální a vývojové poruchy páteře a míchy v lumbosakrální oblasti** – MUDr. Miloslav Holub

Neuropsychiatrie a neuropsychologie

odborná garantka MUDr. Tereza Uhrová, Ph.D.

- **Elektrokonvulzivní terapie jako léčebná modalita u status epilepticus** – MUDr. Ester Ťupová
- **Psychopatologie provázející cévní mozkové příhody** – MUDr. Tereza Uhrová, Ph.D.
- **IP Kazuistický kvíz**

Spánek

odborný garant prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

- **Obstrukční spánková apnoe – důvody a metody léčení** – prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., MUDr. Simona Dostálová, Ph.D.
- **Spánkové apnoe u pacientů s cerebrální ischemií** – doc. MUDr. Pavel Šiarnik, Ph.D.
- **Denní spavost v ambulanci neurologa** – doc. MUDr. Eva Feketeová, Ph.D.
- **Záchvatové projevy ve spánku** – MUDr. Petr Bušek, MUDr. Jitka Bušková

Z historie neurologie

odborný garant prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

- **John C. Steele (1933–2022)** – prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Soutěžní blok kazuistik

odborní garanti doc. MUDr. Martina Bočková, Ph.D., prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

- Témata budou doplněna.

PÁTEK 2. 6. 2023

Nervosvalová onemocnění u dětí

odborná garantka doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

- **Kdy je vhodný čas pacienta odeslat do nervosvalové poradny** – MUDr. Zdenka Bálintová
- **Duchennova svalová dystrofie – neuropsychiatrické aspekty** – MUDr. Lenka Juříková
- **Problematika elektromyografie v dětském věku** – MUDr. Ondřej Havlín

Předání Ceny Arnolda Picka, prezentace vítězné práce

Léčitelná extrapyramidová vzácná onemocnění

odborný garant MUDr. Ján Nespál

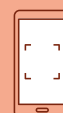
- **Léčitelné extrapyramidové ochorenia: základná orientácia v nevyhnutnej problematike** – MUDr. Ján Nespál
- **Wilsonova choroba** – MUDr. Vladimír Haň, PhD.
- **Léčitelná onemocnění dopaminové neurotransmise** – MUDr. Pavel Filip, Ph.D.

16.00 Závěr

IP = interaktivní přednáška/blok

Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání
dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře.

Registrace a další informace na
www.neubrno.cz



Zrychlená verze Mezinárodních standardů pro neurologickou klasifikaci míšního poranění (E-ISNCSCI)

(český překlad mezinárodních standardů)

doc. MUDr. Jiří Kříž, Ph.D., Bc. Kristýna Šedivá, MUDr. Veronika Hyšperská, Bc. Lenka Špačková

Spinální jednotka při Klinice RHB a TVL 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Mezinárodní standardy pro neurologickou klasifikaci míšního poranění jsou široce využívaný nástroj pro zhodnocení senzomotorického deficitu po poranění míchy. Vyšetření je nicméně časově náročné, a to i pro zkušeného terapeuta. Často se především v akutní fázi nahrazuje nestandardizovaným vyšetřením, které neumožní správnou klasifikaci. Proto byla výborem Americké asociace spinálního poranění vytvořena zrychlená verze mezinárodních standardů, kterou je možné definovat neurologickou úroveň léze a její rozsah pomocí co nejmenšího počtu vyšetřovaných položek.

Klíčová slova: poranění míchy, klasifikace, neurologická úroveň léze, rozsah míšní léze.

The expedited version of international standards for neurological classification of spinal cord injury (E-ISNCSCI)

The International standards for neurological classification of spinal cord injury are the most widely used tools for the evaluation of sensorimotor deficit after spinal cord injury. Nevertheless, the examination is time-consuming, even for an experienced therapist. Frequently, mainly in the acute phase, it is replaced by nonstandardized examination which is unable to make a proper classification. Therefore, the Committee of the American Spinal Injury Association developed the expedited version of international standards, which allows to define the neurological level of injury and its severity with the least amount of exam items.

Key words: spinal cord injury, classification, neurological level of injury, asia impairment scale.

Úvod

Mezinárodní standardy pro neurologickou klasifikaci míšního poranění (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury – ISNCSCI) představují zlatý standard v hodnocení senzomotorických funkcí u pacientů po poranění míchy (Kirshblum et al., 2011). Výstupy z vyšetření mají zásadní význam pro nastavení rehabilitačního programu, dokumentaci neurologického vývoje (Spiess et al., 2009), predikci funkčních schopností (van Middendorp et al., 2011) a hodnocení efektu terapeutických intervencí. Navíc se ISNCSCI (celosvětově je rozšířený fonetický termín

„INSKI“) využívají k definici kritérií pro zařazení pacientů do studií a rozdělení do podskupin ve výzkumných projektech (Steeves et al., 2007). Od jejich vytvoření Americkou asociací spinálního poranění (American Spinal Injury Association – ASIA) v roce 1982 proběhlo množství revizí. Zásadní změny formuláře a některých formulací byly prezentovány v roce 2013 (Kříž et al., 2014). Poslední osmé vydání pak bylo představeno v roce 2019 (ASIA et ISCoS, 2019).

Podle ISNCSCI je neurologická klasifikace míšního poranění prováděna na základě vyšetření motorických a senzitivních funkcí. Vyšetření motoriky probíhá testováním sva-

lové síly klíčových svalů na horních a dolních končetinách. Citlivost je hodnocena testováním klíčových bodů ve 28 dermatomech oboustranně na lehký dotyk a rozlišení mezi ostrým a tupým podnětem pomocí špendlíku. Součástí je rovněž anorektální vyšetření senzitivní a motorické funkce v sakrálních segmentech. Z výsledků vyšetření je následně stanovena motorická, senzitivní a neurologická úroveň léze (Neurological Level of Injury – NLI) a kompletnost, resp. rozsah míšní léze (ASIA Impairment Scale – AIS) (Kříž et al., 2019).

I když jsou jednotlivé kroky v hodnocení podle ISNCSCI velmi precizně popsány, vyža-



doc. MUDr. Jiří Kříž, Ph.D.

Spinální jednotka při Klinice RHB a TVL 2. LF UK a FN v Motole, Praha
jiri.kriz@fnmotol.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):122-126

Článek přijat redakcí: 12. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 6. 2. 2023



MEZINÁRODNÍ STANDARDY PRO NEUROLOGICKOU
KLASIFIKACI MÍŠNÍHO PORANĚNÍ
(ISNCSCI)



Jméno pacienta _____
Jméno vyšetřujícího _____

Ročník _____
Datum vyšetření _____



VPRAVO

MOTORIKA
KLÍČOVÉ SVALY

Lehký dotyk (LD) Pichnutí špendlíkem (Pš)

CITLIVOST
KLÍČOVÉ BODY

CITLIVOST
KLÍČOVÉ BODY

MOTORIKA
KLÍČOVÉ SVALY

VLEVO

PHK
(Pravá horní končetina)

- Flexory lokte C5
- Extenzory zápěstí C6
- Extenzory lokte C7
- Flexory prstů C8
- Abduktory prstů (malík) T1

Komentář: (Ne)klíčové svaly? Divod pro NT? Bolest? Deficit nesouvisející s míšní lézí?:

- C2
- C3
- C4
- T2
- T3
- T4
- T5
- T6
- T7
- T8
- T9
- T10
- T11
- T12
- L1

LHK
(Levá horní končetina)

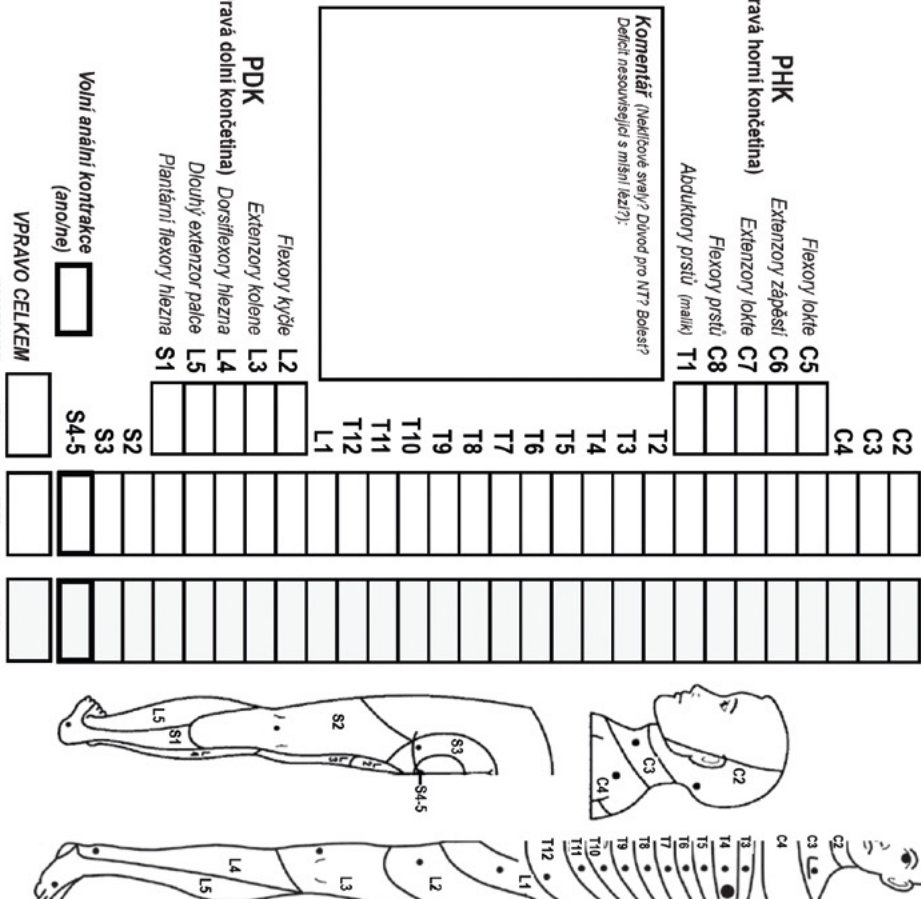
- Flexory lokte C5
- Extenzory zápěstí C6
- Extenzory lokte C7
- Flexory prstů C8
- Abduktory prstů (malík) T1

**MOTORIKA
HODNOCENÍ NA ZADNÍ STRANĚ**

- 0 = plešle
- 1 = pajovalená nebo viditelná kontrakce
- 2 = aktivní pohyb s výbočným gravitace
- 3 = aktivní pohyb proti gravitaci
- 4 = aktivní pohyb proti mírnému odporu
- 5 = aktivní pohyb proti přetihu odporu
- NT = netestováno
- 0*, 1*, 2*, 3*, 4*, NT* = deficit nesouvisející s lézí

**CITLIVOST
HODNOCENÍ NA ZADNÍ STRANĚ**

- 0 = chýbě, 1 = snížená, 2 = normální, NT = nelest
- 0*, 1*, NT* = deficit nesouvisející s lézí



MOTORICKÁ SUBSKÓRE

PHK + LHK = MSHK CELKEM (50) PDK (25) MAX (25)

SENZITIVNÍ SUBSKÓRE

PLD + LLD = SSLD CELKEM (56) PPS (112) MAX (56)

MOTORICKÁ SUBSKÓRE

PPS + LPŠ = SSPŠ CELKEM (112)

NEUROLOGICKÉ

UROVNĚ 1. SENZITIVNÍ P L
Kódy hodnocení 1-5 jako na zadní straně

2. MOTORICKÁ P L

3. NEUROLOGICKÁ ÚROVNĚ LÉZE (NLI)

4. KOMPLETNÍ NEBO NEKOMPLETNÍ? ZÓNA ČÁSTEČNĚHO ZACHOVÁNÍ FUNKCE

5. ROZSAH MÍŠNÍ LÉZE (AIS) MOTORICKÁ P L

Tento formulář může být volně kopírován, ale neměl by být měněn bez souhlasu Americké asociace spondilního poranění (ASIA).

REV 04/19



Kroky v klasifikaci

K určení klasifikace jedinců s poraněním míchy je doporučen následující postup.

1. **Určete senzitivní úroveň pro pravou a levou stranu.**
Senzitivní úroveň je nejkaudálnější intaktní dermatom pro pichnutí špendlíkem i lehký dotyk.
2. **Určete motorickou úroveň pro pravou a levou stranu.**
Je definována funkcí nejjednoduššího klíčového svalů hodnocenou alespoň stupněm 3 (v poloze na zádech), přičemž funkce klíčových svalů reprezentovaných segmenty nad touto úrovní je hodnocena jako intaktní (stupněm 5).
Poznámka: v oblastech, kde není myotom pro testování, je předpokládána stejná motorická úroveň jako senzitivní, jestliže testovaná motorická funkce nad touto úrovní je také normální.
3. **Určete neurologickou úroveň léze (NLI).**
Vztahuje se k nejkaudálnějšímu míšnickému segmentu s intaktní citlivostí a antigravitační (3 nebo více) svalovou funkcí, přičemž rostrálně je normální (intaktní) senzitivní a motorická funkce.
NLI je nejkraniálnější ze senzitivních a motorických úrovní určených v krocích 1 a 2.
4. **Určete, zda je poranění kompletní nebo nekompletní.**
(tzn. chybí nebo je zachována funkce v sakrálních segmentech)
Jestliže volní anální kontrakce = NE a citlivost ve všech S4-5 = 0 a hluboký anální tlak = NE, pak je poranění kompletní. Jinak je poranění nekompletní.
5. **Určete stupeň rozsahu míšni léze (AIS).**
Je poranění kompletní? Jestliže ANO, AIS=A

NE ↓
AIS=C

NE ↓
AIS=B

NE ↓
AIS=C

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

NE ↓
AIS=D

Rozsah míšni léze (AIS)

A = Kompletní. Žádná zachovaná senzitivní ani motorická funkce v sakrálních segmentech S4-S5

B = Senzitivně nekompletní. Zachovaná senzitivní, ale nikoliv motorická funkce pod neurologickou úrovní včetně sakrálních segmentů S4-S5 (lehký dotyk, pichnutí špendlíkem v S4-S5 nebo hluboký anální tlak) a žádná motorická funkce není zachována více než tři úrovně pod motorickou úrovní na žádné straně těla

C = Motoricky nekompletní. Motorická funkce je zachována v nejkaudálnějších sakrálních segmentech pro volní anální kontrakci NEBO je pacient podle kritérií senzitivně nekompletní (senzitivní funkce zachovány v nejkaudálnějších segmentech (S4-S5) v LD, PS nebo hlubokém análním tlaku) a má nějaké zachování motorické funkce více než tři úrovně pod ipsilaterální motorickou úrovní.

(Určení motorické nekompletnosti zahrnuje svalovou funkci klíčových nebo neklíčových svalů.) Pro AIS C – méně než polovina klíčových svalů pod NLI je na stupni svalové síly ≥ 3 .

D = Motoricky nekompletní. Motorická nekompletnost tak jak je definována výše s alespoň polovinou (polovinou nebo více) klíčových svalů pod NLI na stupni svalové síly ≥ 3 .

E = Normální. Jestliže je citlivost a motorická funkce testovaná podle ISNCSCI označena jako normální ve všech segmentech a pacient měl původně deficit, poté je AIS E. Ten kdo nemá míšni poranění, nebude podle AIS hodnocen.

Použití ND: K dokumentaci senzitivních, motorických a NLI úrovní, stupně rozsahu míšni léze a/nebo zóny částečného zachování funkce (ZPP) v případě, že nemožno být určeny na základě výsledků vyšetření.

Hodnocení svalové funkce

- 0 = úplná plégie
- 1 = palpovatelná nebo viditelná kontrakce
- 2 = aktivní pohyb v plném rozsahu s vyložením gravitace
- 3 = aktivní pohyb v plném rozsahu proti gravitaci
- 4 = aktivní pohyb v plném rozsahu proti gravitaci a mírnému odporu ve specifické poloze svahu
- 5 = (normální) aktivní pohyb v plném rozsahu proti gravitaci a plnému odporu, ve funkční poloze svahu, jaký bychom očekávali u zdravého jedince
- NT = netestovatelný (tj. z důvodu imobilizace, velké bolesti, kvůli kterým nemůže být pacient hodnocen, amputace končetiny nebo kontraktura o více než 50 % plného rozsahu pohybu).
- 0*, 1*, 2*, 3*, 4*, NT* = je přítomný stav nesouvisející s míšni lézí

Hodnocení citlivosti

- 0 = chybí
- 1 = alterovaná, buď snížená / oslabená citlivost nebo hypersenzitivita
- 2 = normální
- NT = netestovatelná
- 0*, 1*, NT* = je přítomný stav nesouvisející s míšni lézí
- Poznámka: Abnormální motorická a senzitivní skóre by se měla označit **, pokud deficit nesouvisí s míšni lézí. Stav nesouvisející s míšni lézí by měl být vysvětlen v kolonce komentář spolu s informací, jak je skóre stanoveno pro účely klasifikace (např. normální / abnormální)

Kdy testovat neklíčové svaly:

U pacienta s klasifikací AIS B by měly být testovány funkce neklíčových svalů více než 3 úrovně pod motorickou úrovní na každé straně, aby bylo poranění klasifikováno co nejpřesněji (rozišení mezi AIS B a C).

Pohyb	Kořenová úroveň
Rameno: flexe, extenze, abdukce, vnitřní a vnější rotace	C5
Loket: supinace	
Loket: pronace	C6
Zápěstí: flexe	
Prsty: flexe v proximálním kloubu, extenze	C7
Palec: flexe, extenze a abdukce v rovině palce	
Prsty: flexe v MCP kloubu	C8
Palec: opozice, abdukce a abdukce kolmo k dlani	
Prsty: abdukce ukazováku	T1
Kyčel: abdukce	L2
Kyčel: zevní rotace	L3
Kyčel: extenze, abdukce, vnitřní rotace	L4
Koleno: flexe	
Kotník: inverze a evertze	
Prst: MP a IP extenze	L5
Hallux a prst: DIP a PIP flexe a abdukce	
Hallux: abdukce	S1



MEZINÁRODNÍ STANDARDY PRO NEUROLOGICKOU KLASIFIKACI MÍŠNÍHO PORANĚNÍ



duje správně provedené vyšetření a klasifikace zkušenosti vyšetřujícího, které může získat pouze tréninkem v certifikovaném kurzu. Takové kurzy probíhají celosvětově pod hlavičkou organizací ASIA a ISCoS (International Spinal Cord Society) (Chafetz et al., 2008) v rámci evropského projektu EMSCI (European Multicenter Study about Spinal Cord Injury) (Franz et al., 2022) a od roku 2010 také na Spinální jednotce FN Motol. Detailní vyšetření testovaných segmentů zahrnuje celkem 134 položek a jeho provedení včetně záznamu hodnocení je i pro zkušeného vyšetřujícího časově náročné. Navíc ne vždy jsou zajištěny vhodné podmínky pro provedení anorektálního vyšetření. Různá nestandardizovaná zkrácená vyšetření pak neumožní správně klasifikovat úroveň a rozsah poranění a jsou z hlediska zařazení pacienta a porovnání výsledků bezcenná.

Potřeba zjednodušeného vyšetření, které by mohlo v určitých případech nahradit úplné vyšetření podle ISNCSCI a přitom by nezměnilo výstupy, vedla výbor ASIA pro mezinárodní standardy k vytvoření zkrácené verze (E-ISNCSCI), která byla v únoru 2020 umístěna na webové stránky ASIA (Expedited ASIA ISNCSCI Exam, 2020). Cílem E-ISNCSCI je definovat neurologickou úroveň léze a její rozsah (NLI a AIS) pomocí co nejmenšího počtu vyšetřovacích položek. Přeskočením nebo vypuštěním některých kroků je možné snížit počet položek až o 75 % proti úplnému vyšetření podle ISNCSCI, aniž by došlo k významným odchylkám ve výsledcích (Burns et al., 2020). Pro správné hodnocení však zůstává stěžejní porozumění a praxe s úplným vyšetřením podle ISNCSCI.

Protokol vyšetření podle E-ISNCSCI

Metodika testování senzomotorických funkcí podle E-ISNCSCI je stejná jako u ISNCSCI. Postup vyšetření je nicméně navržen tak, aby se co nejrychleji určila NLI a AIS. Na rozdíl od ISNCSCI může být u zrychlené verze E-ISNCSCI v případě potřeby prováděno vyšetření pacienta vsedě. Výsledky mohou být zaznamenány do běžného formuláře ISNCSCI (Obr. 1), ovšem s poznámkou, že se jedná o E-ISNCSCI. Vyšetření

E-ISNCSCI by mělo být provedeno následujícím způsobem:

Určení neurologické úrovně léze (NLI):

1. Na jedné straně počínaje hlavou testujte jednu senzitivní modalitu (např. píchnutí špendlíkem) kaudálním směrem ve všech dermatomech, dokud nezaznamenáte změnu v citlivosti. Jestliže je úroveň poranění již známá nebo ji lze předpokládat (např. z vyšetření zobrazovacími metodami, z předchozího vyšetření nebo z jiných klinických záznamů), je možné začít vyšetřením citlivosti o dva nebo tři dermatomy výše, než je předpokládaná NLI, a přizpůsobit jej podle nálezů normálních nebo porušených dermatomů.
2. Pokud je nalezena úroveň s porušenou citlivostí, vyšetřete citlivost ve stejné úrovni na kontralaterální straně a dále vyšetřete dosud netestovanou senzitivní modalitu (tj. lehký dotyk) na obou stranách, abyste identifikovali nejkaudálnější intaktní dermatomy.
3. Pokud je určena senzitivní úroveň, testujte klíčové svaly v úrovni korespondující se senzitivní úrovní a dále v úrovních rostrálně a kaudálně od této úrovně v rozsahu, který je dostatečný ke stanovení motorické úrovně na obou stranách. Testování svalů horních končetin (HKK) může být vynecháno, když je senzitivní úroveň mezi T4 a L1, ale nemělo by být přeskočeno, pokud má pacient nějaký motorický deficit HKK (tj. oslabení, atrofie, spasticita atd.).
4. Následujte kroky 1–3 z „kroků v klasifikaci“ na zadní straně formuláře ISNCSCI (Obr. 2) k určení NLI. NLI je nejvyšší z určených senzitivních a motorických úrovní.

Určení rozsahu míšň léze (AIS):

1. Zachování senzitivní nebo motorické funkce v nejkaudálnějších sakrálních segmentech je standardně hodnoceno testováním citlivosti v S4–5 oboustranně pro lehký dotyk a píchnutí špendlíkem a anorektálním vyšetřením hlubokého análního tlaku (HAT) a volní anální kontrakce (VAK). Pokud chybí citlivost v S4–5, HAT a VAK, je pacient klasifi-

kován jako AIS A (kompletní) a další testování není vyžadováno. Pokud je přítomná senzitivní, ale ne motorická funkce, postupujte ke kroku 3. Pokud je přítomná VAK, postupujte ke kroku 4.

2. Možnosti zkrácení vyšetření pro určení AIS:
 - a) Možnost vynechání sakrálního testování u motoricky nekompletních lézí:
 - i. Jestliže předchozí vyšetření ukázalo, že pacient má motoricky nekompletní lézi a/nebo motorická nekompletnost je zřejmá (přítomnost volní hybnosti více než 3 úrovně pod motorickou úrovní na stejné straně), pak může být vyšetření sakrálních segmentů (citlivost v S4–5 a anorektální vyšetření) vynecháno a testování pokračuje krokem 4.
 - b) Možnost náhrady sakrálního testování:
 - i. Citlivost pro lehký dotyk a píchnutí špendlíkem v dermatomu S1 oboustranně může nahradit citlivost v S4–5 a anorektální vyšetření HAT podle ISNCSCI. Nicméně citlivost v S1 je prediktivní pro přítomnost citlivosti v S4–5 nebo HAT pouze v 90 %.
 - ii. Motorická funkce v S1 oboustranně může nahradit VAK podle ISNCSCI. Nicméně motorické testování v S1 je prediktivní pro VAK pouze v 85 %. Tato nepřesnost se významně zvyšuje s NLI kaudálně od T10 a v těchto případech se náhrada VAK testováním motorické funkce v S1 nedoporučuje.
 - iii. Jestliže chybí citlivost v S1 pro lehký dotyk i píchnutí špendlíkem oboustranně a chybí motorická aktivity v S1 oboustranně, pak může být pacient předběžně klasifikován jako AIS A (kompletní) a není vyžadováno další testování. Jestliže je v S1 přítomná jakákoliv citlivost, ale není zde přítomná motorická funkce, přejděte ke kroku 3. Jestliže je v S1 přítomná jakákoliv motorická funkce, pokračujte ke kroku 4.
3. Jestliže je pacient klasifikován jako nekompletní (není AIS A), mělo by být provedeno motorické testování všech klíčových a neklíčových svalů více než 3 úrovně pod motorickou úrovní na každé straně. Jestliže v těchto svalech motorická funkce chybí a VAK nebyla

dosud testována, pak může být nahrazena oboustranným motorickým testováním v S1. Jestliže není nalezená žádná motorická funkce v žádném z těchto svalů, pak může být pacient předběžně klasifikován jako AIS B (senzitivně nekompletní) a není vyžadováno další testování. Jestliže je motorická funkce přítomná nejméně v jednom z těchto svalů, pak je pacient klasifikován jako AIS C nebo AIS D (motoricky nekompletní) a je provedeno testování podle kroku 4.

4. Jestliže má pacient motoricky nekompletní lézi, pak proveďte motorické testování všech zbylých netestovaných klíčových svalů pod neurologickou úrovní léze k rozlišení mezi AIS C a AIS D. Jestliže je méně než polovina z těchto svalů na stupni 3 nebo více, pacient je klasifikovaný jako AIS C. Jestliže je nejméně polovina z těchto svalů na stupni 3 nebo více, pacient je klasifikovaný jako AIS D. Tento krok je stejný jako u ISNCSCI.

Zóna částečného zachování funkce (ZPP): Pokud nejsou jiné důvody, může být hodnocení ZPP z vyšetření E-ISNCSCI vyloučeno.

Pokud byly určeny NLI a AIS, je míšň léze předběžně klasifikována. Výsledky vyšetření by měly být dokumentovány s tím, že se jedná o E-ISNCSCI, zvláště pokud nebyly standardně testovány sakrální segmenty. Také by měla být zdokumentovaná poloha pacienta během testování (sed nebo leh). Jestliže jsou jakékoliv pochybnosti o přesnosti nebo spolehlivosti vyšetření podle E-ISNCSCI nebo jsou vyžadovány doplňující informace, mělo by být provedeno úplné vyšetření podle ISNCSCI, a to školeným vyšetřujícím.

Závěr

Není cílem, aby zkrácená verze nahradila standardní vyšetření podle ISNCSCI, které je zásadní pro komplexní charakteristiku míšň léze, především při příjmu a propuštění na specializo-

vaných pracovištích spinálního programu, u pacientů v chronické fázi při změně neurologického obrazu nebo ve výzkumných projektech. E-ISNCSCI však může být využité v některých konkrétních situacích. Prvním případem může být potřeba screeningového vyšetření v akutní fázi, kdy je nedostatek času, pacient je nestabilní nebo nejsou zajištěny standardní podmínky pro vyšetření. Dalším případem je potvrzení původní NLI a AIS u chronického neurologicky stabilního pacienta. E-ISNCSCI lze také využít při potřebě denní monitorace neurologických funkcí v akutní fázi, např. na jednotkách intenzivní péče nebo na spinálních jednotkách. Vždy je však na terapeutovi, aby posoudil, zda je E-ISNCSCI dostačující, nebo zda je třeba provést úplné standardizované vyšetření. Nicméně při použití zkrácené verze (E-ISNCSCI) je vždy nutné vycházet ze znalostí a zkušeností s úplným vyšetřením podle ISNCSCI (Burns et al., 2020).

LITERATURA

1. ASIA and ISCoS International Standards Committee. The 2019 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)-What's new? *Spinal Cord*. 2019;57(10):815-817.
2. Burns SP, Tansey KE. The Expedited International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (E-ISNCSCI). *Spinal Cord*. 2020;58(6):633-634.
3. Chafetz RS, Vogel LC, Betz RR, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury: training effect on accurate classification. *J Spinal Cord Med*. 2008;31(5):538-542.
4. Expedited ASIA ISNCSCI Exam (E-ISNCSCI) Version 1 (February 2020) [Internet]. Available from: [- nal injury.org/expedited-isncsciexam/ \[Accessed 23 Mar 2020\].
 5. Franz S, Heutehaus L, Weinand S, et al. Theoretical and practical training improves knowledge of the examination guidelines of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Spinal Cord*. 2022;60\(1\):1-10.
 6. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury \(revised 2011\). *J Spinal Cord Med*. 2011;34\(6\):535-546.
 7. Kříž J, et al. Poranění míchy: Příčiny, důsledky, organizace péče. Praha: Galén 2019, 532 s. ISBN 978-80-7492-424-8
 8. Kříž J, Háková R, Hyšperská V, et al. Mezinárodní standar-](https://asia-spi-

</div>
<div data-bbox=)

- dy pro neurologickou klasifikaci míšň poranění – revize 2013. *Cesk Slov Neurol N*. 2014;77(110(1)):77-81.
9. Spiess MR, Müller RM, Rupp R, et al. Conversion in ASIA impairment scale during the first year after traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2009;26(11):2027-2036.
10. Steeves JD, Lammertse D, Curt A, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord*. 2007;45(3):206-221.
11. van Middendorp JJ, Hosman AJ, Donders AR, et al. A clinical prediction rule for ambulation outcomes after traumatic spinal cord injury: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;377(9770):1004-1010.



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



TWITTER

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Genetické faktory ovlivňující věk nástupu Huntingtonovy nemoci a markery jeho predikce

Petr Roudenský, MSc.

The University of Sheffield: Neuroscience – Neurodegeneration, Velká Británie

Huntingtonova nemoc je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s progresivním postižením motoriky, kognice a poruch chování. Choroba vzniká na podkladě mutace genu HTT, kde dochází k abnormální expanzi repetičí tripletů CAG. Přestože obvyklý věk klinického počátku nemoci je okolo 40 let, jeho rozsah sahá od dětství až do osmého decenia. Hlavním faktorem ovlivňujícím tuto variabilitu je počet repetičí expandované alely, na kterém je věk nástupu nemoci – především v rozmezí mezi 55 a 80 repeticemi – inverzně závislý, významnou roli však hrají i genetické modifikátory identifikované zejména v celogenomových asociačních studiích. Nástup klinické manifestace nemoci lze do jisté míry predikovat na základě kvantifikovatelných neuropatologických změn, z nichž některé ji mohou předcházet až o více než dvě dekády. Kromě implikací pro pacienta je predikce této hodnoty významná pro výzkum a vývoj terapie nemoci.

Klíčová slova: Huntingtonova nemoc, CAG triplet, věk klinického nástupu nemoci, genetické modifikátory.

Genetic factors influencing age of onset of Huntington's disease and markers of its prediction

Huntington's disease is an autosomal dominant neurodegenerative disorder with progressive motor, cognitive and behavioural impairment. The disease is caused by a mutation in the HTT gene, which results in an abnormal expansion of CAG repeats. Although the usual age of clinical onset of the disease is around 40 years, its range extends from childhood to the eighth decade. The main factor influencing this variability is the number of repeats of the expanded allele, on which the age of onset of the disease is inversely dependent, especially between 55 and 80 repeats, but genetic modifiers identified mainly in genome-wide association studies also play an important role. The onset of the clinical manifestation of the disease can be predicted to some extent by quantifiable neuropathological changes, some of which may precede it by up to more than two decades. In addition to the implications for the patient, prediction of this value is important for research and development of new treatments.

Key words: Huntington's disease, CAG triplet, age of onset, genetic modifiers.

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s progresivním průběhem a infaustní prognózou; kauzální léčba není známa. Symptomy HN jsou neuropsychiatrického rázu a zahrnují motorické postižení, progredující kognitivní deficit a psychiatrické projevy se změnami chování a poruchami osobnosti.

Prevalence onemocnění je udávána na přibližně 5–10/100 000 obyvatel ve většině evropských zemí, Austrálii, Severní a Jižní Americe, avšak výskyt v Africe a Asii je výraz-

ně nižší, kdy odhadovaná prevalence v Číně a Japonsku činí 0,5/100 000 (Reiner et al., 2011).

Choroba vzniká na podkladě mutace genu *HTT* na krátkém raménku 4. chromozomu, kde dochází k expanzi repetičí tripletu CAG a následně ke tvorbě prodloužených polyglutaminových řetězců proteinu huntingtinu. Takto strukturálně pozměněný huntingtin nabývá toxické funkce a zároveň se snáze shlukuje – formuje cytoplazmatické a intranukleární agregáty a inkluze, jejichž přesný

vztah k patologii nemoci dosud není uspokojivě objasněn, přičemž existují důkazy o jejich toxickém, ale i protektivním účinku (Li et al., 2016), kdy samotná formace větších agregátů může být ochranným mechanismem neuronu ve snaze izolovat toxické proteiny (Todd et Lim, 2013).

V souvislosti s počty repetičí CAG tripletů a vznikem nemoci lze rozlišit několik pásem jejich hodnot. Prvním z nich jsou normální alely s počtem tripletů nižším než 27 a průměrnou hodnotou mezi 17 a 20 (Reiner et al., 2011).



Petr Roudenský, MSc. (student)
The University of Sheffield: Neuroscience – Neurodegeneration, Velká Británie
proudensky1@sheffield.ac.uk

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):127-131

Článek přijat redakcí: 22. 8. 2022

Článek přijat k publikaci: 17. 10. 2022

Tab. 1. Přehled pásem hodnot CAG tripletů ve vztahu k riziku rozvoje nemoci a jejího nástupu

Počet CAG tripletů	Riziko rozvoje HN u nositele	Poznámka
< 27	Bez rizika	Průměrný počet CAG tripletů u zdravých jedinců je 17–20
27–35	Bez rizika	Možný výskyt behaviorálních poruch; alely s vyšším počtem repetit jsou nestabilní – riziko expanze u potomstva (viz níže)
36–39	K rozvoji může dojít – redukováná penetrance	Nižší počty repetití jsou spojeny spíše s pozdějším nástupem
> 39	K rozvoji dojde s jistotou	Obvyklý počet repetití je mezi 43 a 46; široká variabilita věku rozvoje nemoci
> 60	K rozvoji dojde s jistotou	Časný nástup – juvenilní forma
> 80	K rozvoji dojde s jistotou	Nástup v dětství

Druhé pásmo představují alely s 27 až 35 tripletů, u kterých může důsledkem nestability při přenosu dojít k další expanzi, jak bude diskutováno níže. Přestože u jedinců s počty v tomto pásmu nedochází k rozvoji HN, byly u nich pozorovány významné behaviorální poruchy bez poruch kognice či motoriky (Killoran et al., 2013). Alely s 36 až 39 CAG tripletů vykazují redukovanou penetranci; u jejich nositelů tak může k rozvoji onemocnění dojít. Kritickou hodnotou, která s jistotou předurčuje jedince k rozvoji HN, je počet 40 tripletů.

Neuropatologické změny u HN představují iniciálně progresivní ztrátu projekčních neuronů ve striatu, v rané fázi nemoci více patrnou kaudálně než rostrálně, následně postihující globus pallidus, hipokampus, amygdalu, thalamus, subtalamičké jádro, substantia nigra, cerebellum i cerebrální kortex, přičemž celková atrofie mozku u pokročilé choroby vede k úbytku asi čtvrtiny jeho hmotnosti (Reiner et al., 2011).

Průměrný věk klinického počátku onemocnění je ve středním věku, okolo 40 let, s rozsahem od dětství až do 8. dekády života (Kwa et al., 2020). Značná variabilita je ovšem přítomna i u jedinců s identickými počty repetit, což u monogenetického onemocnění, jakým HN je, vedlo k aktivnímu výzkumu a pátrání po dalších genetických faktorech, jejichž efekt je posuzován vzhledem k predikovanému věku klinického počátku onemocnění. Predikce této hodnoty je tak kromě implikací pro pacienta a jeho rodinu významná ve výzkumu a vývoji terapie nemoci, zejména pak v případě určení vhodného časového rámce pro budoucí preventivní léčebné zásahy u nositelů muta-

ce. Identifikované genetické modifikátory pak přispívají nejen k objasnění patogeneze nemoci, ale mohou být samy předmětem budoucí terapie modifikující přirozený průběh choroby.

Prodromální fáze nemoci

Za klinický počátek onemocnění je typicky považován nástup charakteristických poruch hybnosti, ovšem mírné symptomy motorického i kognitivního postižení, stejně jako lehce vyjádřené poruchy chování, lze u pacientů pozorovat mnoho let předtím (Killoran et al., 2013). Jako nejčastější psychiatrické symptomy předcházející rozvoj choroby jsou udávány deprese, iritabilita, apatie a agresivita, řidčeji pak obsedantně-kompulzivní chování a vcelku vzácně i psychotické projevy (Achenbach et Saft, 2021).

Kognitivní poruchy v tomto období jsou typicky spojeny se zpomalením psychomotorického tempa a zhoršením exekutivních funkcí – plánováním, udržením pozornosti a mentální flexibility (Bakels et al., 2021). Až 15 let před predikovaným nástupem nemoci (PNN) lze pozorovat snížení schopnosti rozpoznat výrazy ve tváři spojené s některými emocemi (Labuschagne et al., 2012), ale také zhoršené rozpoznávání samotných tváří od vizuálně podobných objektů (Martínez-Horta et al., 2020).

Dlouho před počátkem onemocnění dochází dle řady studií také ke kvantifikovatelným neuropatologickým změnám, kdy jedním z posledních zjištění je zvýšení lehkých řetězců neurofilament v mozkomíšním moku, a to již asi 24 let před PNN (Scahill et al., 2020) za současné absence motorického nebo kogni-

tivního deficitu, což může představovat citlivý biomarker pro budoucí studie léků modifikujících přirozený průběh choroby.

Striatum a bílá hmota (především frontálně) vykazuje již 15 let před PNN nižší objem oproti zdravým jedincům (Aylward et al., 2010), přičemž významnou atrofii nucleu caudati pozorujeme přibližně 10 let před PNN, zatímco putamen a globus pallidus jsou obdobnou měrou postiženy teprve asi tři roky před PNN, a lze je tedy považovat za lepší ukazatel blížící se manifestace nemoci při zobrazení magnetickou rezonancí (Reiner et al., 2011). Až 10 let před PNN je také dobře patrná atrofie hypothalamu a rozsáhlejší úbytek šedé hmoty spolu s celkovým snížením objemu hmoty mozkové (Tabrizi et al., 2009).

Rozsah a míra atrofie se zdá že souvisí s počtem CAG repetití, kdy u vyšších hodnot dochází k rychlejšímu úbytku hmoty striata (Aylward et al., 2011). U časných fází HN bylo pozorováno zrychlení celkové cerebrální atrofie až trojnásobně proti kontrolním subjektům, přičemž zvýšení počtu CAG repetití o jednu bylo spojeno s růstem míry atrofie o 0,12 % ročně (Henley et al., 2009).

V současnosti jsou již popsány modely pro predikci věku klinického počátku onemocnění využívající data ze strukturální MR, jejichž přesnost je dle autorů vyšší než u standardně používaných metod (Wijeratne et al., 2021).

Genetické faktory ovlivňující věk počátku Huntingtonovy choroby

Počet repetití CAG tripletu

Počet CAG tripletů ve zmutovaném genu *HTT* je nejvýznamnějším a dobře známým faktorem ovlivňujícím věk klinického počátku onemocnění, vysvětlující jeho variabilitu asi ze 60 % (Lee et al., 2019). Důležitým a relativně recentním zjištěním je skutečnost, že klíčová není délka kódovaného polyglutaminu, ale délka CAG repetice v aberantním genu nepřerušena kodonem CAA, který také kóduje glutamin (Lee et al., 2019). Ačkoli tedy samotná délka polyglutaminového řetězce v huntingtinu neurčuje věk nástupu choroby, tato skutečnost neobjasňuje samotný mechanismus toxického působení. Pro tuto roli zůstává polyglutamin stále hlavním kandidá-

TETMODIS®

tetrabenazinum

Účinný v léčbě chorey u Huntingtonovy nemoci

Tetmodis® je antidyskinetický přípravek
s nejlépe dokumentovanými klinickými důkazy a jednoduchým dávkováním^{1,2}



Zkrácená informace o léčivém přípravku: Tetmodis® 25 mg tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje tetrabenazinum 25 mg a 60,8 mg laktózy. **Léková forma:** Žluté, kulaté tablety s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženou značkou „TE25“ na druhé straně. Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny. **Indikace:** léčba hyperkinetických pohybových poruch s Huntingtonovou choreou. **Dávkování a způsob podání:** tablety k perorálnímu podání. Doporučená počáteční dávka 12,5 mg/den 1 až 3krát denně. Dávku lze zvyšovat každý 3. nebo 4. den o 12,5 mg, dokud není dosaženo optimálního účinku nebo dokud se nedostaví projevy nesnášenlivosti (zklidnění, parkinsonismus, deprese). Max. denní dávka 200 mg. Pokud nedochází ke zlepšení při užívání maximální dávky po dobu několika dní, je nepravděpodobné, že lék bude pro pacienta přínosný. Při léčbě starších pacientů nebyly provedeny žádné specifické studie, ale při podávání obvyklé dávky tetrabenazinu nebyly zaznamenány žádné zjevné negativní vlivy. Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena. Léčba se u dětí nedoporučuje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku, používání inhibitorů monoaminoxidázy, porucha funkce jater, výskyt parkinsonismu, neléčená nebo nedostatečně léčená deprese, pacienti se sklony k sebevraždě, kojení, feochromocytom, nádory závislé na prolaktinu, jako rakovina hypofýzy nebo prsu. Tetrabenazin může blokovat působení reserpinu. Proto by se tyto látky neměly podávat souběžně. **Zvláštní upozornění:** dávka tetrabenazinu má být titrována pro stanovení nejhodnější dávky u každého pacienta. Při zahájení léčby má být dávka pomalu titrována po dobu několika týdnů, aby bylo možné určit dávku, která snižuje choreu a je zároveň dobře tolerována. Tetrabenazin může vyvolat parkinsonismus a zhoršit již dříve existující příznaky Parkinsonovy choroby. V takovém případě je třeba zvážit snížení dávky a přerušeni léčby, nedojde-li k odezvě příhody. Pacienti užívající tetrabenazin mají být sledováni na přítomnost extrapyramidových příznaků a akatizie. Pokud se u pacienta vyvine akatizie, dávka tetrabenazinu má být snížena, případně léčba přerušena. Přípravek může v různé míře, v závislosti na dávce a individuální náchylnosti, ovlivnit schopnost provádět odborné úkoly (řízení, obsluha strojů atd.). Tetrabenazin zvyšuje hladiny sérového prolaktinu u lidí, při klinickém podezření na symptomatickou hyperprolaktinémii je třeba provést příslušné laboratorní vyšetření a zvážit přerušeni léčby. Během léčby tetrabenazinem a po jejím náhlém přerušeni byl vzácně zaznamenán výskyt zhubného neuroleptického syndromu. Tetrabenazin způsobuje mírné zvýšení (do 8 msec) u QT intervalu s korekcí podle srdeční frekvence. Je třeba dbát opatrnosti u pacientů s jinou léčbou prodlužující QT interval nebo u pacientů, kteří v minulosti trpěli arytmií. Tetrabenazin může v terapeutických dávkách způsobit posturální hypotenzi. Tetrabenazin může způsobit depresi nebo zhoršit stávající depresi, pacienti musí být pečlivě sledováni, může dojít k úpravě snížením dávky anebo zahájením léčby antidepresivy. Pokud přetrvává hluboká deprese nebo sebevražedné sklony je nutné zvážit přerušeni léčby. Tetrabenazin nemají užívat pacienti se vzácnou dědičnou nesnášenlivostí galaktózy, s úplným nedostatkem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí. **Interakce:** nepodávat v kombinaci s reserpinem a inhibitory MAO, inhibitory MAO vysadit 14 dní před zahájením léčby tetrabenazinem. Opatrnost při současném podávání s levodopou, nedoporučuje se kombinovat s tricyklickými antidepresivy, alkoholem, opioidy, beta-blokátory, antihypertenzivy, hypnotiky a neuroleptiky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** přípravek Tetmodis® se v těhotenství nemá podávat, ledaže není k dispozici žádná jiná léčba. Kojení je kontraindikováno. Ve studiích na zvířatech nebyl zaznamenán žádný účinek na těhotenství nebo na přežití in-utero, byla prodloužena délka cyklu samic a zpoždění fertility. **Seznam pomocných látek:** předbobtnalý kukuřičný škrob, monohydrát laktózy, mastek, žlutý oxid železitý E172, magnesium-stearát. **Nežádoucí účinky:** nejčastější deprese, ospalost a parkinsonismus (při větších dávkách). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Farmakoterapeutická skupina:** jiná léčiva nervového systému. **ATC kód:** N07XX06. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte lahvičku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte při teplotě do 25°C. **Velikost balení:** 112 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH, Leopold-Ungar-Platz 2, 1190 Vídeň, Rakousko. **Registrační číslo:** 27/577/10-C. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 4. 8. 2010 / 22. 11. 2012. **Datum revize textu:** 15. 9. 2021. Léčivý přípravek Tetmodis® je vázán na lékařský předpis a je hrazen ze zdravotního pojištění. Než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Literatura: 1. Mestre T, Ferreira R, Coelho M et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. Cochrane Library, 2009(3).
2. Tetmodis®. Souhrn údajů o přípravku, datum revize textu 15. 9. 2021.

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH – organizační složka

Pod Děvínem 28, 150 00 Praha, Česká republika, tel.: +420 251 512 947

fax: +420 251 512 946 e-mail: office.cz@aoporphan.com, www.aop-health.com/cz_cs



tem, vstupujícím do hry poté, kdy je nástup nemoci určen délkou nepřerušené CAG repetice (Lee et al., 2019).

S rostoucím počtem tripletů klesá věk propuknutí nemoci, tento inverzní vztah se však projevuje spíše u vyšších počtů repetic (nad 55) a od hodnoty 80 se již zdá, že zno- vu slábne (Schultz et al., 2020). Nejčastěji se vyskytující počet repetic se pohybuje mezi 43–46 (Langbehn et al., 2009), kde pro vysoký rozptyl věku nástupu onemocnění nemá uvedený vztah příliš silnou prediktivní hodnotu. Na obecnější úrovni lze pro odhadnutí pravděpodobnosti klinického počátku nemoci v závislosti na věku a počtu CAG repetic využít existující modely odvozené z analýzy větších souborů pacientů, z nichž patrně nejznámější – omezený na počet 36 až 56 repetic – byl publikován již v roce 2004 (Langbehn et al., 2004)

Obecně tak platí, že vysoké počty repetic jsou spojeny s časnějším nástupem onemocnění (viz níže), u nižších počtů se onemocnění rozvíjí spíše později, kdy jedinci s méně než 42 repeticemi mohou zůstat presymptomaticti až do 8. dekády života (Langbehn et al., 2004). Tato variabilita u nižších počtů repetic může značit výraznější vliv genetických modifikátorů, jejichž účinek je v přítomnosti silně expandovaných CAG tripletů potlačen.

Dojde-li k rozvoji choroby po 60. roku pacienta, označuje se její počátek jako pozdní, což představuje asi 5 % nemocných (James et al., 1994). Přestože autoři v této studii pozorovali počet CAG repetic v úzkém rozmezí hodnot 36–38, dle řady novějších prací s větším vzorkem pacientů je typický počet 44 a méně (Chaganti et al., 2017).

Mezigenerační přenos a pohlaví rodiče

Alely s 27–35 repeticemi nevedou u svých nositelů k rozvoji nemoci, s rostoucím počtem tripletů však roste jejich nestabilita při přenosu, přičemž asi ve 30 % případů dochází u potomků ke zvýšení nebo snížení (kontrakci) počtu repetic (Semaka et al., 2009). V uvedené studii autoři pozorovali expanzi v 69 %, kontrakci pak ve 31 % případů. Pravděpodobnost zvýšení počtu repetic při mezigeneračním přenosu je vyšší u alel s více než 30 tripletů a nejvyšší u počtu 34–35 (Semaka et al., 2013),

přičemž tímto způsobem může dojít ke zvýšení nad hraniční hodnotu 39, a tím vzniku nové mutace způsobující rozvoj onemocnění. Podle některých studií tímto mechanismem vzniká nejméně 10 % nových mutací (Semaka et al., 2009).

Zásadním faktorem je zde pohlaví rodiče, neboť k expanzi tripletů – obzvláště pokud je významný – dochází ve většině případů při paternálním přenosu, a to zřejmě důsledkem zvýšení počtu repetic během spermatogeneze (Wheeler et al., 2007). Důsledkem toho mají jedinci po paternálním přenosu častěji vysoké počty repetic, a tedy větší pravděpodobnost dřívějšího rozvoje onemocnění. Asi u 50 % pacientů s více než 60 repeticemi se nemoc rozvine před 20. rokem života (juvenilní forma, 4–10 % případů), počet repetic přesahující 80 je pak spojen s nástupem v dětství (Bakels et al., 2021).

U maternálního přenosu byla pozorována mírná tendence ke kontrakci počtu expandovaných tripletů v závislosti na jejich počtu v normální alele (Aziz et al., 2011) a také souvislost s pohlavím potomka: u potomků mužského pohlaví dochází spíše k expanzi, u ženského naopak častěji ke kontrakci (Wheeler et al., 2007).

Variace počtu CAG repetic v genech spojených s jinými polyglutaminovými poruchami

Zajímavým poznatkem implikujícím interakci genů různých polyglutaminových poruch (PP) je zjištění, že normální alely genu *HTT* s vyšším počtem repetic působí protektivně (oddálení nástupu příznaků) u nemocných se spinocerebelární ataxií typu 3 (Tezenas et al., 2014). Na základě uvedeného byl obdobně zkoumán vliv počtu CAG repetic ostatních PP genů na věk nástupu Huntingtonovy choroby. Ve vztahu k hodnotě mediánu CAG repetic daného genu byl efekt zjištěn u tří z nich. V případě delší alely *ATXN3* (jejíž mutace způsobuje spinocerebelární ataxii typu 3) byl počet CAG repetic vyšší než medián spojen se zvýšením věku nástupu choroby. Podobný efekt byl zaznamenán u genu *CACNA1A* (jehož mutace je příčinou spinocerebelární atrofie typu 6), ovšem pouze v kombinaci s počtem

CAG repetic v expandované alele *HTT* nižším než medián. Počet CAG repetic vyšší než medián v delší alele genu *AR* (mutace způsobuje bulbospinální svalovou atrofii) vykazoval odlišné efekty v závislosti na tom, zda byl současně počet repetic v expandované alele *HTT* nižší anebo vyšší než medián. V prvním případě docházelo k rozvoji choroby spíše později, ve druhém naopak dříve (Stuitje et al., 2017). Uvedená studie byla experimentální a její zjištění je nutno validovat na větším vzorku pacientů.

Genetické modifikátory identifikované celogenomovou asociační studií

V poslední dekádě bylo prostřednictvím celogenomových asociačních studií objeveno několik lokusů genetických variací, které u pacientů s HN modifikují věk klinického počátku onemocnění. První z nich byly zjištěny na chromozomech 8 a 15. V případě variace na chromozomu 8 je nástup onemocnění uspišen asi o 1,6 let, u variací chromozomu 15 pak byly pozorovány dva nezávislé účinky, a to uspišení nástupu o 6,1 let anebo jeho oddálení o 1,4 roku (Lee et al., 2015). Za kandidátní geny pro lokus chromozomu 8 označují autoři ve zmíněné studii *RRM2B* a *UBR5*, u lokusu chromozomu 15 pak *FAN1* a *MTMR10*.

Následně byly významné asociační signály odhaleny v lokusech na následujících chromozomech, s kandidátními geny uvedenými v závorce: chromozom 3 (*MLH1*), 2 (*PMS1*), 5 (*MSH3/DHFR*), 7 (*PMS2*), a 19 (*LIG1*), přičemž všechny zmíněné kandidátní geny jsou zapojeny do mechanismů oprav DNA (Lee et al., 2019).

Tato významná asociace mezi věkem nástupu onemocnění, jeho progresí a procesy oprav DNA naznačuje, že mechanismus údržby CAG tripletů v genu *HTT* může být zásadním modifikátorem choroby (Lahue, 2020), pravděpodobně prostřednictvím somatické nestability a následné expanze (Lee et al., 2019). Somatická nestabilita (mozaicismus) je přítomna u všech polyglutaminových poruch a charakterizuje situaci, kdy různé buňky obsahují v daném genu rozdílné počty CAG tripletů (Roth, 2010). Tento jev u HN způsobuje, že za živo-

ta jedince dochází – především v mozku – k další expanzi CAG tripletů, kdy počty ve striatu mohou dosáhnout i hodnot kolem 1 000 repetací (Lahue, 2020).

Genetické modifikátory pochopitelně představují potenciálně slibnou terapeutickou strategii – u těch z nich, jejichž snížená aktivita oddaluje rozvoj onemocnění (nebo

naopak jejichž zvýšená exprese vede k jeho časnějšímu nástupu), by cíl představovalo snížení úrovně či funkce daných proteinů pro zesílení požadovaného efektu.

Nutno zmínit, že vzhledem k nízkému výskytu HN je síla celogenomových asocičních studií omezena velikostí vzorku – v budoucnu tak lze očekávat objevení řady

dalších modifikátorů, které nám možná odhalí nové způsoby, jakými může být rozvoj a průběh choroby modifikován.

Autor by rád vyjádřil poděkování prof. MUDr. Evě Kubala Havrdové, CSc., jejíž erudice a přístup jej motivovaly ke studiu neurověd se zaměřením na neurodegenerativní onemocnění.

LITERATURA

- Achenbach J, Saft C. Another Perspective on Huntington's Disease: Disease Burden in Family Members and Pre-Manifest HD When Compared to Genotype-Negative Participants from ENROLL-HD. *Brain Sciences*. 2021;11(12):1621. doi:10.3390/brainsci11121621.
- Aylward E, Mills J, Liu D, et al. Association between Age and Striatal Volume Stratified by CAG Repeat Length in Prodromal Huntington Disease. *PLoS Currents*. Published online 2011. doi:10.1371/47c7cf783354.
- Aylward EH, Nopoulos PC, Ross CA, et al. Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;82(4):405-410. doi:10.1136/jnnp.2010.208264.
- Aziz NA, van Belzen MJ, Coops ID, Belfroid RDM, Roos RAC. Parent-of-origin differences of mutant HTT CAG repeat instability in Huntington's disease. *European Journal of Medical Genetics*. 2011;54(4):e413-e418. doi:10.1016/j.ejmg.2011.04.002.
- Bakels HS, Roos RAC, Roon-Mom WMC, Bot ST. Juvenile-Onset Huntington Disease Pathophysiology and Neurodevelopment: A Review. *Movement Disorders*. 2021;37(1):16-24. doi:10.1002/mds.28823.
- Chaganti SS, McCusker EA, Loy CT. What do we know about Late Onset Huntington's Disease? *Journal of Huntington's Disease*. 2017;6(2):95-103. doi:10.3233/jhd-170247.
- Henley SMD, Wild EJ, Hobbs NZ, et al. Whole-brain atrophy as a measure of progression in premanifest and early Huntington's disease. *Movement Disorders*. 2009;24(6):932-936. doi:10.1002/mds.22485.
- James CM, Houlihan GD, Snell RG, Cheadle JP, Harper PS. Late-onset Huntington's Disease: A Clinical and Molecular Study. *Age and Ageing*. 1994;23(6):445-448. doi:10.1093/ageing/23.6.445.
- Killoran A, Biglan KM, Jankovic J, et al. Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS. *Neurology*. 2013;80(22):2022-2027. doi:10.1212/wnl.0b013e318294b304.
- Kwa L, Larson, D, Yeh, C, Bega D. Influence of Age of Onset on Huntington's Disease Phenotype. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2020;10(0):21.
- Labuschagne I, Jones R, Callaghan J, et al. Emotional face recognition deficits and medication effects in pre-manifest through stage-II Huntington's disease. *Psychiatry Research*. 2013;207(1-2):118-126. doi:10.1016/j.psychres.2012.09.022.
- Lahue Robert S. New developments in Huntington's disease and other triplet repeat diseases: DNA repair turns to the dark side. *Neuronal Signaling*. 2020;4(4). doi:10.1042/ns20200010.
- Langbehn D, Brinkman R, Falush D, et al. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clinical Genetics*. 2004;65(4):267-277. doi:10.1111/j.1399-0004.2004.00241.x.
- Langbehn DR, Hayden MR, Paulsen JS. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): A review and validation study of statistical approaches. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009;153 B(2):397-408. doi:10.1002/ajmg.b.30992.
- Lee JM, Correia K, Loupe J, et al. CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset. *Cell*. 2019;178(4):887-900.e14. doi:10.1016/j.cell.2019.06.036.
- Lee JM, Wheeler Vanessa C, Chao Michael J, et al. Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. *Cell*. 2015;162(3):516-526. doi:10.1016/j.cell.2015.07.003.
- Li L, Liu H, Dong P, et al. Real-time imaging of Huntingtin aggregates diverting target search and gene transcription. *eLife*. 2016;5. doi:10.7554/elife.17056.
- Martínez-Horta S, Horta-Barba A, Perez-Perez J, et al. Impaired face-like object recognition in premanifest Huntington's disease. *Cortex*. 2020;123:162-172. doi:10.1016/j.cortex.2019.10.015.
- Reiner A, Dragatsis I, Dietrich P. Genetics and Neuro-pathology of Huntington's Disease. *International Review of Neurobiology*. 2011;98:325-372. doi:10.1016/b978-0-12-381328-2.00014-6.
- Roth J. Huntingtonova nemoc. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73/106(2):107-123.
- Scahill R, Zeun P, Osborne-Crowley K, et al. Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predicted onset in the Huntington's disease Young Adult Study (HD-YAS): a cross-sectional analysis. *The Lancet Neurology*. 2020;19(6):502-512.
- Schultz JL, Moser AD, Nopoulos PC. The Association between CAG Repeat Length and Age of Onset of Juvenile-Onset Huntington's Disease. *Brain Sciences*. 2020;10(9):575. doi:10.3390/brainsci10090575.
- Semaka A, Collins JA, Hayden MR. Unstable familial transmissions of Huntington disease alleles with 27-35 CAG repeats (intermediate alleles). *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009;9999 B:n/a-n/a. doi:10.1002/ajmg.b.30970.
- Semaka A, Kay C, Doty C, et al. CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50(10):696-703. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101796.
- Stuitje G, van Belzen MJ, Gardiner SL, et al. Age of onset in Huntington's disease is influenced by CAG repeat variations in other polyglutamine disease-associated genes. *Brain*. 2017;140(7):e42-e42. doi:10.1093/brain/awx122.
- Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *The Lancet Neurology*. 2009;8(9):791-801. doi:10.1016/s1474-4422(09)70170-x.
- Tezenas du Montcel S, Durr A, Bauer P, et al. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. *Brain*. 2014;137(9):2444-2455. doi:10.1093/brain/awu174.
- Todd TW, Lim J. Aggregation formation in the polyglutamine diseases: Protection at a cost? *Molecules and Cells*. 2013;36(3):185-194. doi:10.1007/s10059-013-0167-x.
- Wheeler VC, Persichetti F, McNeil SM, et al. Factors associated with HD CAG repeat instability in Huntington disease. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(11):695-701. doi:10.1136/jmg.2007.050930.
- Wijeratne PA, Garbarino S, Gregory S, et al. Revealing the Timeline of Structural MRI Changes in Premanifest to Manifest Huntington Disease. *Neurology Genetics*. 2021;7(5):e617. doi:10.1212/nxg.0000000000000617.

36.

ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

29.11. – 1.12.
2023

Aldis
Hradec Králové

ČESKÁ
NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

SLOVENSKÁ NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

www.mhconsulting.cz

Covid-19 a jeho vliv na (chronickou) bolest – postřehy z praxe

MUDr. Jan Procházka, Ph.D.

Centrum léčby chronické bolesti, Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny UJEP, KZ, a. s., Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

Bolest je jedním z obvyklých příznaků onemocnění covid-19 způsobeného koronavirem SARS-CoV-2. Kromě akutní bolesti hlavy, svalů a kloubů nebo neuropatické bolesti v souvislosti s probíhajícím akutním virovým onemocněním se může též zhoršit bolest chronická. Může k tomu dojít v rámci postinfekčního syndromu, přímým poškozením nervového systému průnikem viru nebo též v důsledku psychologického stresu při omezení dostupnosti zdravotní péče, stresu ze sociální izolace, ze strachu z nákazy apod.

Při intervenční léčbě u covid-19 pozitivních pacientů je nutné kromě základních protiepidemických opatření brát v úvahu dávku kortikoidů a probíhající antikoagulační léčbu. Lze předpokládat i vyšší výskyt chronického únavového syndromu v důsledku onemocnění covid-19. V naší praxi jsme zachytili 82 pacientů s chronickou bolestí pohybového aparátu, kteří prodělali onemocnění covid-19, 23 % pacientů prodělalo těžkou formu onemocnění, 77 % pacientů lehkou formu. U obou skupin došlo v důsledku onemocnění covid-19 k obdobnému zhoršení chronických bolestí v 68 % případů, ve 32 % zůstala bolest na stejné úrovni jako před onemocněním.

Klíčová slova: pandemie covidu-19, chronická bolest, psychologický stres, chronický únavový syndrom, fibromyalgie.

Covid-19 and its impact on (chronic) pain – observations from experience

Pain is a common symptom accompanying the coronavirus disease COVID-19 caused by coronavirus SARS-CoV-2. In addition to acute headache, myalgia and arthralgia or neuropathic pain in context of acute viral illness, chronic pain can be worsened as well. This can be due to post-viral syndrome, direct affection of nervous system by viral penetration, or as a consequence of psychological distress due to limited health care, social isolation, fear of infection and so on.

When proceeding of the interventional procedures in patients with COVID-19 disease we should take general precautions for personal protection and consider a dose of corticoids and undergoing anticoagulation therapy. We can anticipate a higher incidence of chronic fatigue syndrome in patients with COVID-19.

We found 82 patients with chronic pain of locomotive systems in our clinical praxis who suffered Covid-19, 23% with severe form and 77% light to moderate form of Covid-19. A similar worsening of chronic pain was reported in 68% cases in both groups, whilst the same degree of chronic pain was reported in 32% cases.

Key words: COVID-19 pandemic, chronic pain, psychological distress, chronic fatigue syndrome, fibromyalgia.

Úvod

Od konce roku 2019 se po celé Zemi šíří pandemie SARS-CoV-2, jinak též označovaná jako covid-19. Toto onemocnění dokáže ohrožovat postižené osoby přímo na životě, počty zemřelých na toto onemocnění stoupaly velice rychle, nicméně i u těch pacientů, kteří tuto nákazu pře-

žili, může významným způsobem zasáhnout do jejich zdraví. To se týká i léčby chronické bolesti. Celá řada algeziologů byla dlouhodobě „vyřazena z provozu“ z důvodu péče o pacienty s covidem-19, dostupnost algeziologické péče byla snižena, proto je potřebné zjistit též aspekty, jak toto onemocnění může ovlivnit chronickou bolest.

Akutní bolest spojená s infekcí, nespecifická pro covid-19

O akutní bolesti se budu zmiňovat pouze okrajově, neboť patří mezi základní příznaky onemocnění covid-19.

Kromě hlavních klinických příznaků souvisejících s infektem dýchacích cest, jako je kašel



MUDr. Jan Procházka, Ph.D.

Centrum léčby chronické bolesti, Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny UJEP, KZ, a. s., Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem
jan.prochazka@kzcr.eu

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):132-139

Článek přijat redakcí: 4. 8. 2022

Článek přijat k publikaci: 10. 10. 2022

Tab. 1. Akutní a subakutní bolest spojená s covidem-19 (podle Meyer-Friesen et al., 2021)

Bolestivý symptom	Možné příčiny a patofyziologie
Bolesti v krku	Lokální infekce horních dýchacích cest
Bolest celého těla	Uvolnění cytokinů při nachlazení
Bolesti kloubů a končetin	Artritida
Bolesti na hrudi, svírání na hrudi, anginózní bolesti	Pneumonie, kašel, příznaky z infekce dolních cest dýchacích, myokarditida, tromboembolizace
Bolest břicha	Gastroenteritida
Bolest hlavy	Meningeální dráždění doprovázející cerebrovaskulární příhodu, encefalitida, meningitida, intracerebrální krvácení, encefalopatie, kranální polyneuritida, zánětlivý proces (aktivace nocisenzorů cytokiny a chemokiny), virová invaze do neuronů, hypoxemie, intrakraniální trombóza vyvolaná hyperkoagulačním stavem při covidu-19
Bolesti svalů	Myozitida, myopatie kriticky nemocných, generalizovaná zánětlivá cytokinová odpověď
Neuralgie, neuropatická bolest	Syndrom Guillain-Barré, syndrom Miller-Fisher, polyneuropatie kriticky nemocných

Tab. 2. Rizikové faktory pro vznik chronické bolesti po covidu-19 (podle Kemp et al., 2020)

Vysoké riziko akutní bolesti
<ul style="list-style-type: none"> ■ Bolestivé symptomy akutní infekce ■ Riziko procedurální bolesti ■ Pracovní vyčerpání zdravotnického personálu ■ Nízká priorita pro léčbu příznaků
Riziková populace pro covid-19
<ul style="list-style-type: none"> ■ Vysoká prevalence komorbidit ■ Preferenčně starší populace
Rizika specifická pro JIP
<ul style="list-style-type: none"> ■ Prolongovaná ventilační podpora ■ Prolongovaná imobilizace ■ Použití nervosvalové relaxace ■ Opakované ukládání do pronační polohy ■ Riziko sepse ■ Riziko procedurální bolesti ■ Riziko myopatie a polyneuropatie kriticky nemocných
Neurologický inzult
<ul style="list-style-type: none"> ■ Neuroimunitní odpověď na infekci ■ Riziko neurotropismu ■ Bolestivé neurologické následky (např. iktus)
Hranice mentálního zdraví
<ul style="list-style-type: none"> ■ Riziko posttraumatické stresové reakce (PTSD) ■ Sociální izolace během přijetí do nemocnice a po propuštění z nemocnice ■ Psychologická zátěž specifická pro pandemii
Faktory z pohledu rehabilitace
<ul style="list-style-type: none"> ■ Potenciál pro přetížení rehabilitačních služeb ■ Absence standardizovaných rehabilitačních postupů ■ Riziko odklonění prostředků pro další vlny pandemie ■ Nedostatek evidence pro specifickou rehabilitaci při covidu-19 ■ Polymorbidita pacientů ■ Únava personálu

nebo horečka, se mohou při onemocnění covid-19 vyskytovat různé bolestivé stavy. Bolest může být lokalizovaná (např. bolesti v krku), vzdálená (např. bolest hlavy) nebo se projevovat jako generalizovaný dyskomfort (bolesti celého těla, bolesti svalů a kloubů apod.). Nejčastěji pacienti uvádějí bolest hlavy nebo bolesti svalů (až v 71 %). Bolest hlavy může připomínat migrénu, tenzní bolest hlavy nebo i trigeminovou bolest (Meyer-Friesen et al.,

2021). Přehled možných bolestivých projevů a jejich patofyziologický podklad je uveden v tabulce 1.

Vliv onemocnění covid-19 na intenzitu bolesti je individuální. Zdá se, že některé etnické a socioekonomické menšiny mohou vnímat bolest jako silnější a více práci neschopující. Jako další průvodní příznaky je možné uvést zhoršení nálady, kvality spánku, snížení ekonomického příjmu (Mun et al., 2021).

Akutní bolest spojená s neurologickými komplikacemi covidu-19

Nespecifické stesky uvedené výše je třeba odlišit od mnohem specifitějších symptomů, které jsou následkem neurologických projevů u pacientů s covidem-19 z důvodu ovlivnění centrálního i periferního nervového systému. Bylo prokázáno, že některé kmeny koronavirů jsou neuroinvasivní a nyní probíhá výzkum, jestli i kmen způsobující onemocnění SARS-CoV-2 může přímo periferní i centrální nervový systém ovlivňovat. Přístup viru do CNS může být přes porušenou hematoencefalickou bariéru, přes olfaktorický bulbus nebo nervus vagus. Právě přímé poškození nervů a svalů může být jedním z důvodů popisované neuropatie a myopatie. Další možností jsou též imunologické procesy při podobnosti mezi virovými proteiny a gangliosidy periferních nervů, což by vysvětlovalo výskyt variant Guillain-Barré syndromu nebo Miller-Fisher syndromu u pacientů s covidem-19. U některých kmenů koronavirů bývá popisována myositis, nicméně u SARS-CoV-2 není zatím tato možnost potvrzena elektromyograficky ani histologicky. Nicméně často bývá patrný vzestup kreatinínázy (CK) v séru a podle některých hypotéz může být další možnou příčinou perzistující myalgie a únavy i parainfekční cefalee a artralgie cytokinová bouře indukovaná SARS-CoV-2 (Guadarrama-Ortiz et al., 2020; Meyer-Friesen et al., 2021).

Chronická bolest jako následek onemocnění covid-19

Bolesti v různých lokalizacích, zejména hlavy, na hrudi, svalů a kloubů, mohou u některých pacientů přetrvávat i dlouhou dobu po onemocnění covid-19. Často bývá doprovázena i neuropatií a myopatií kriticky nemocných, většinou u pacientů léčených na JIP, zejména při nutnosti ventilační podpory se svalovou relaxací a pronační polohou. Tito pacienti uvádějí bolesti, dysestezie a svalovou slabost, které negativně ovlivňují jejich kvalitu života. Většinou tyto příznaky po 1 až 2 týdnech kompletně ustoupí, nicméně u některých pacientů mohou být i v řádu měsíců a jejich intenzita může být i důvodem k další hospitalizaci. Dlouhodobější data vzhledem k době trvání pandemie nicméně chybí, k dis-

pozici jsou pouze kazuistiky. Velkým rizikem jsou též cerebrovaskulární příhody včetně ischemických i hemoragických iktů jako neurologické manifestace covidu-19, s následnou centrální neuropatickou post-stroke bolestí, spasticitou a bolestí hlavy. Některé zprávy uvádějí encefalitidy nebo encefalopatie jako komplikace onemocnění covid-19, rozsáhlejší studie však opět chybí. Podle preklinických dat některé modely bolesti mohou být indukovány infekcí covid-19 (Clauw et al., 2020; Meyer-Friessem et al., 2021; Lacasse et al., 2021).

Rizikové faktory pro vznik chronické bolesti po covidu-19 jsou uvedené v tabulce 2.

Myalgická encefalomyelitida/chronický únavový syndrom (ME/CFS) jsou známé již řadu let, u nás je publikovány např. Rýdlová a Fabiánová (2013). Jedná se o neurologické onemocnění s komplexní globální dysfunkcí nervového, imunitního a endokrinního systému s narušením buněčného metabolismu a iontového přenosu. Je charakterizované kromě jiných příznaků též zvýšenou unavitelností po námaze, neurokognitivním postižením, bolestmi hlavy, svalů a kloubů, sklonem k virovým infekcím, funkčním postižením kardiovaskulárního, respiračního, trávicího nebo urogenitálního traktu a symptomy připomínajícími chřipku. Jednou z hypotéz vzniku CFS je virová infekce v důsledku dysregulace imunitních procesů (Abbi et Natelson, 2013), může se samozřejmě vyskytnout i jako následek onemocnění covidu-19, které stejně jako jiný život ohrožující stav může vyvolat posttraumatickou stresovou poruchu (PTSD) (Komaroff et Bateman, 2021).

Exacerbace chronické bolesti po odeznění aktuálního infektu covid-19

Ze střednědobého i z dlouhodobého hlediska pacienty ovlivňují zejména socioekonomické dopady pandemie jako výrazný psychologický stresor, což u pacientů s chronickou bolestí může exacerbovat jejich potíže. U některých pacientů může být zhoršení bolesti jedním z časných příznaků onemocnění covid-19. Nabízí se několik mechanismů. K exacerbaci chronické bolesti může dojít při poškození orgánů v rámci

postinfekčního syndromu, při myalgických a artralgiích zmíněných výše, spolupodíl může mít i ACE (angiotensin konvertující enzym) a jeho exprese ve svalech, synoviálních tkáních a v kostech, což může vést ke spekulacím o potenciálním neurotropismu, jelikož receptor ACE2 patří mezi místa průniku pro SARS-CoV-2. Hyperaktivace NF-κB (nukleárního faktoru kappa-B) vede k uvolňování prozánětlivých cytokinů a následnou hypersenzitivitu, což je podobný nálezní, jako je u fibromyalgie a neuropatické bolesti (Kaur et al., 2019; Kemp et al., 2020; Alizadeh et Aghsaeifard, 2021; Lacasse et al., 2021). Velký vliv má i centrální senzitivace. Ačkoliv je onemocnění covid-19 výrazným stresujícím faktorem pro všechny pacienty, pacienti s bolestivými syndromy s mechanismem centrální senzitivace (např. bolesti hlavy, fibromyalgie, osteoartritis, revmatoidní artritis, onemocnění temporomandibulárního kloubu, chronické bolesti zad, chronická generalizovaná bolest) jsou ve vyšším riziku rozvoje příznaků z psychologického strádání. Např. projevy fibromyalgie jsou u pacientů po prodělaném covidu-19 mnohem těžší. Nicméně vliv prodělaného onemocnění na hypersenzitivaci se nadále studuje (Salaffi et al., 2020; Serano-Ibanez et al., 2020).

Vznik nové chronické bolesti související s psychologickým stresem

Není zatím zřejmé, zda covid-19 způsobuje nárůst nové chronické bolesti v populaci. Rizikové faktory byly podrobně prostudovány pro fibromyalgii a onemocnění temporomandibulárního skloubení. Chronická bolest je v úzkém vztahu se stresem a utrpením, ale vysoká úroveň psychologického stresu s rozvojem chronické regionální i generalizované bolesti souvisí jen mírně. Nejvýznamnějšími prediktory vzniku chronické generalizované bolesti jsou ženské pohlaví, existující lokalizovaná bolest a nižší socioekonomické poměry, případně poruchy spánku a omezení fyzické aktivity. Spánková deprivace vede k příznakům obtížně odlišitelným od generalizované bolesti, únavy a difuzní zvýšené citlivosti. Riziko exacerbace je vyšší u osob s již preexistujícím psychickým distresem.

Tento stav je jen potencován sociální izolací, karanténou a ztrátou blízkých. Následkem perzistentního extrémního stresu může být nárůst suicidálního jednání. Jak ale ukazují zkušenosti z jiné události (teroristický útok z 11. září 2001), při vzniku chronické bolesti je role samotné katastrofice a intenzita stresoru menší než kombinace různých faktorů (ženské pohlaví, očekávání chronicity, období inaktivity apod.) (Clauw et al., 2020). Je ale zajímavé, že pacienti s generalizovanou bolestí (např. fibromyalgií) uváděli menší změny ve farmakoterapii (typ a dávkování léků) v souvislosti s pandemií covidu-19 než pacienti s jinými bolestivými stavy. Důvodem může být nastavení jiného lékového režimu u těchto pacientů (Lacasse et al., 2021). V každém případě je souvislost mezi negativním psychologickým efektem u pacientů s bolestí s centrální senzitivací a změnami životního stylu v důsledku karantény a lockdownu. Lze očekávat, že tito pacienti budou vyžadovat zvýšenou a dlouhodobější potřebu zdravotnické a psychologické intervence (Serrano-Ibanez et al., 2020).

Dlouhodobé důsledky onemocnění covid-19

Pacienti po prodělaní onemocnění covid-19 v dlouhodobém horizontu si nejvíce stěžují na únavu, svalovou slabost, poruchy spánku, anxiety a depresi. Při těžkém průběhu onemocnění se k uvedeným steskům přidává i dušnost při zhoršené difuzní kapacitě plic a zhoršeném rtg nálezu v plicích (Huang et al., 2021). Názornější přehled přináší obrázek 1.

Nepřímé vlivy na chronickou bolest

Omezení dostupnosti analgetické péče

Řada algeziologů musela omezit provoz ambulancí léčby bolesti a starat se o pacienty na covidových jednotkách. Tím se algeziologická péče stala méně dostupnou. Na prodloužení intervalů mezi kontrolami pacientů měla svůj vliv i covid pozitivita pacientů, případně i zdravotnického personálu (Hascalovici et Shaparin, 2020; Fallon et al., 2020).

Tab. 3. Definování elektivních, semi-urgentních a urgentních procedur (podle Murphy et Latif, 2021)

Procedura	Definice
Urgentní	Bez možnosti odkladu Za normálních okolností by pacient neměl čekat déle než několik dnů na provedení procedury, jinak riziko exacerbace nebo zhoršení stavu Např. plnění/řešení závady intratékální pumpy, řešení závady neurostimulátoru, nezvladatelná nádorová bolest, nezvladatelná neuralgie trigeminu, prudká bolest hlavy
Semi-urgentní	Bez možnosti delšího odkladu Za normálních okolností by pacient neměl čekat déle než 2–4 týdny, jinak riziko exacerbace nebo zhoršení stavu Např. akutní herpes zoster, postherpetická neuralgie, zhoršení lumbální radikulopatie, akutní herniace disku, časná fáze KRBS, jiné nezvladatelné bolestivé syndromy
Elektivní	S možností odkladu Za normálních okolností může pacient počkat i > 4 týdny bez rizika zhoršení

KRBS – komplexní regionální bolestivý syndrom

Tab. 4. Stratifikace procedurálního rizika intervencí (podle Murphy et Latif, 2021)

Celkové riziko	Rizikové faktory pro pacienta
Nízké	Věk < 64 let BMI < 29,9 Normální glykemie Absence plicního, kardiovaskulárního, renálního, jaterního onemocnění Není imunokompromitovaný
Střední	Věk 65–74 let BMI 30–39,9 Glykemie zvýšená (do 10 mmol/l) Lehké plicní onemocnění (např. intermitentní astma, kuřácká bronchitida) Kardiovaskulární onemocnění (např. art. hypertenze, ICHS) Akutní nebo chronické onemocnění jater (např. steatóza, hepatitida) Akutní nebo chronické onemocnění ledvin (litiáza, zvýšený kreatinin) Imunokompromitovaný (ve stabilizovaném stavu)
Vysoké	Věk > 75 let BMI > 40 Glykemie zvýšená (nad 10 mmol/l) Plicní onemocnění (např. CHOPN, těžké astma) Kardiovaskulární onemocnění (chronické srdeční selhávání, nestabilní angina pectoris) Chronické onemocnění ledvin (např. v dialyzačním programu) Chronické onemocnění jater (např. cirhóza) Imunokompromitovaný (např. aktivní protinádorová léčba, orgánová transplantace na imunosupresi, imunodeficiencie včetně HIV/AIDS, chronické užívání steroidů)

Strach

Strach z náklady, strach ze smrti a strach z osamělosti a sociální izolace během pandemie covidu-19 mohou spouštět i psychosomatickou bolest, podobně může působit i omezení možnosti pohybu během lockdownu, případně vynucené přerušování dlouhodobé léčby (Clauw et al., 2020; Alizadeh et Aghsaefard, 2021; Carrillo-de-la-Pena et al., 2021).

Specifická rizika pro pacienty s covidem-19 a chronickou bolestí

Při léčbě pacientů s chronickou bolestí se kromě farmakoterapie často též využívají různé analgetické intervenční postupy. V tomto případě se u těchto pacientů není možné spoléhat pouze na telemedicínu a je-

jich péči řešit pouze telefonickými konzultacemi. Při nezbytnosti použití intervenčních metod jsou kromě obecných zásad protiepidemických opatření (respirátor, ochranné brýle, rukavice i dvě na sobě, ochranný plášť atd.) důležité i další aspekty. V první řadě je potřeba definovat neodkladnost analgetických procedur (Tab. 3). Dále je nutné provést stratifikaci rizika intervencí podle konkrétního pacienta (Tab. 4).

Specifická rizika pro analgetické intervence (podle Murphy et Latif, 2021)

Obecné

Všechny výkonu se musí provádět po zvážení přínosu a rizik podle výše uve-

dené stratifikace a neodkladnosti výkonu, s preferencí ambulantních nebo semiambulantních výkonů, samozřejmě s dodržением protiepidemických opatření.

Antikoagulace

SARS-CoV-2 je vysoce trombogenní onemocnění, jak v tepenném, tak i žilním systému. Pacienti obvykle mají nasazenou antikoagulační léčbu, lékař musí zvážit, zda a kdy před procedurou antikoagulační terapii přerušit, případně nahradit jinou léčbou (preventivní podávání nízkomolekulárního heparinu).

Steroidy

Při intervenčních analgetických procedurách se rutinně užívají steroidy, teoreticky tedy hrozí zvýšené riziko imunosuprese pacienta. Nejsou nicméně žádné údaje, zda injekce steroidů zvyšuje riziko nákazy covidem-19, nehledě na to, že kortikoidy se při těžkém průběhu onemocnění podávají terapeuticky. Proto je spíše třeba vzít v úvahu celkové navýšení dávky terapeutického steroidu spolu s kortikoidem podaným během intervence.

Neuromodulační léčba

Výměna systému na konci životnosti pump pro intratékální aplikaci léků nebo neurostimulátorů se musí provést ještě před jejich selháním z důvodu vybití baterie.

Vliv očkování

Od prosince 2020 je k dispozici očkování proti onemocnění covid-19, v ČR se smí používat pouze vakcíny schválené EU. K srpnu 2022 jsou k dispozici tři typy vakcín: mRNA vakcíny (Comirnaty, výrobce Pfizer/BioNTech a Spikevax, výrobce Moderna), vektorové vakcíny (Vaxzervia, výrobce AstraZeneca a Janssen, výrobce Johnson and Johnson), případně proteinová vakcína (Nuvaxovid, výrobce Novavax) (Covid Portál).

Ani očkování proti takto závažnému onemocnění není zcela bez nežádoucích účinků. Při porovnávání obou mRNA vakcín se jako nejčastější uvádí bolestivost v místě aplikace (84–92 %), únava (63–70 %), bolesti hlavy (55–65 %), myalgie (38–61 %), zimnice (32–45 %), artralgie (24–46 %) a horečka

NENÍ ČAS NA BOLEST



ZALDIAR®

ZALDIAR®
EFFERVESCENS

Zkrácená informace o přípravku Zaldiar 37,5 mg/325 mg potahované tablety, Zaldiar Effervescens 37,5 mg/325 mg šumivé tablety

Indikační skupina: opioidní analgetika (anodyna), opioidní analgetika v kombinaci s neopioidními analgetiky. **Složení:** tramadol hydrochloridum 37,5 mg; paracetamolom 325 mg v jedné potahované nebo šumivé tabletě. **Indikace:** léčba bolesti střední až silné intenzity. Použití přípravku má být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti střední až silné intenzity vyžaduje kombinaci paracetamolu s tramadolem **Dávkování:** doporučená počáteční dávka pro dospělé a dospívající (ve věku 12 let a starší): 2 tablety, max. denní dávka 8 tbl/den (tj. 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu). Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin. **Způsob podání:** perorální podání. Šumivé tablety se rozpustí ve sklenici vody, potahované tablety se polykají celé, lze užívat nezávisle na jídle. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na tramadol, paracetamol nebo pomocnou látku. Akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky, opioidními nebo psychotropními látkami, léčba inhibitory MAO alesp. 14 dnů od ukončení. Závažné poškození jater, neléčená epilepsie. **Upozornění:** nepodávat u závažných poruch renálních funkcí ($C_{cr} < 10 \text{ ml/min}$), u těžkého poškození jater, při těžké respirační nedostatečnosti. U predisponovaných pacientů nebo léčených přípravky snižujícími práh pohotovosti možnost vzniku křečí. Léčení epileptici by neměli přípravek užívat. Současné užívání přípravku Zaldiar a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz SPC bod 4.4). Přípravek Zaldiar Effervescens obsahuje 179,4 mg sodíku, což odpovídá 9,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku. **Hlavní nežádoucí účinky:** nauzea, závratě a ospalost, dále zvracení, zácpa, průjem, bolesti břicha, bolesti hlavy, třesy, zmatenost, změny nálady, poruchy spánku, pocení, pruritus. **Interakce:** souběžné terapeutické užívání tramadolu a serotoninergních léků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), inhibitory MAO (viz SPC bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, může způsobit serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz SPC body 4.4 a 4.8). Kombinace s inhibitory MAO je kontraindikována (nebezpečí serotoninového syndromu), nedoporučeno podávání s karbamazepinem a jinými induktory enzymů, agonisty-antagonisty morfinu a alkoholem. **Těhotenství a kojení:** nemá být v těhotenství a během kojení užíván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** tramadol může způsobit ospalost nebo závratě, které mohou být zhoršeny vlivem alkoholu nebo s jinými CNS tlumivými látkami. Pacient, u kterého se tyto účinky vyskytly, nesmí řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. **Zvláštní opatření pro uchování:** potahované tablety: žádné zvláštní podmínky, šumivé tablety: a) balení ve stripech - uchovávejte při teplotě do 25°C, b) balení v tubách - uchovávejte při teplotě do 30°C, po otevření tuby dobře uzavřít, chránit před vlhkostí. **Balení na trhu:** 10, 20 a 30 potahovaných tablet nebo 10 šumivých tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. **Datum poslední revize textu:** 4. 5. 2022. **Registrační číslo:** potahované tablety: 65/237/02-C, šumivé tablety: 65/107/11-C. **Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**



Prohlášení o odpovědném užívání léků na bázi opioidů. Všeobecné úvahy o léčbě bolesti s využitím opioidních analgetik. Všeobecně je třeba zvážit následující:

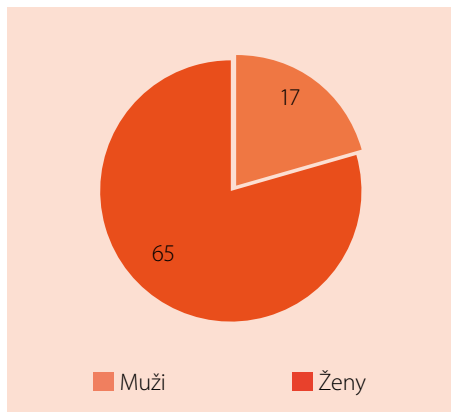
Pro vytvoření terapeutického vztahu mezi pacientem a lékařem v průběhu diagnostiky a léčby bolesti je nezbytný individualizovaný přístup zaměřený na pacienta. • Před předepsáním opioidních analgetik zvažte všechny pacientovy proměnné, které by mohly mít vliv na výslednou dávku opioidů.⁽¹⁾ • U pacientů s akutní bolestí, např. po operaci, by měly být léky na bázi opioidů nasazovány na co nejkratší možnou dobu.⁽¹⁾ U všech pacientů by měl proběhnout pečlivý výběr, jakož i zhodnocení rizika zneužívání, a užívání opioidů by mělo být pravidelně sledováno, aby bylo přiměřené⁽³⁻⁴⁾ a v souladu s cíli léčby (intenzita a funkčnost bolesti) dle dohody s pacientem⁽³⁻⁴⁾. • Pacienti by měli být informováni o možných vedlejších účincích opioidů a o možnosti vzniku tolerance, návyku a závislosti⁽³⁻⁴⁾. • V případech akutní i chronické bolesti je důležité optimálně využívat multimodální přístupy bez užití opioidů⁽¹⁾. • Závislost může vzniknout i tehdy, jsou-li opioidy užívány dle pokynů. Přesnou prevalenci zneužití u pacientů s chronickou bolestí léčenou opioidy je obtížné určit⁽⁵⁾. • Při dlouhodobém užívání opioidů jsou nezbytné pravidelné lékařské kontroly, které mají posoudit stav bolesti, dopad léčby na životní styl, jakož i na fyzickou a psychickou pohodu, vedlejší účinky a potřebu další léčby⁽²⁾. • Dlouhodobé užívání opioidů je třeba sledovat a pravidelně přehodnocovat, vč. snižování dávek nebo ukončení léčby⁽³⁻⁴⁾. • Příznaky zneužívání opioidů je třeba sledovat a řešit⁽³⁻⁴⁾. • Pacientům i široké veřejnosti mohou pro odpovědné užívání opioidů posloužit přehledné vzdělávací materiály a informační kampaně⁽⁶⁾.

1. Zpráva DHHS o osvědčených postupech při léčbě bolesti, květen 2019. 2. O'Brien, T. et al. *European Journal of Pain* 2017; 21:3-192. 3. FAKULTA analgetik, OpioidsAware <https://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware>, září 2019. 4. Kosten, T.R. et al., *Scie Pract. Perspect* 2002; 1:13-20. 5. Rosenblum, A. et al *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 16(5):405-416. 6. Zdravotní politika OECD. Řešení problematického užívání opioidů v zemích OECD. Květen 2019. <http://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a18286fo-en.html>.

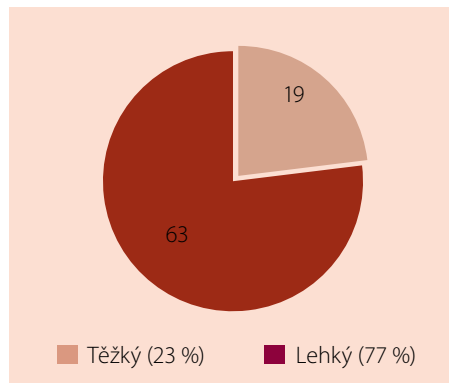
Zastoupení v ČR:
STADA PHARMA CZ s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

STADA

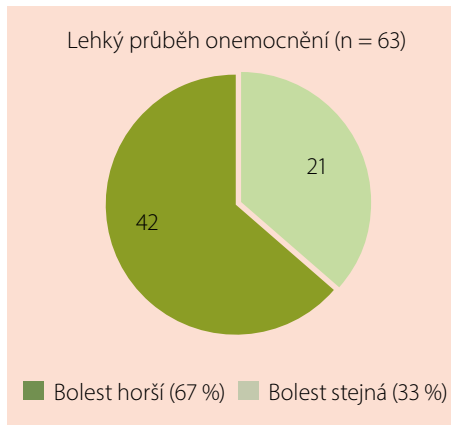
Graf 1. Demografické údaje – pohlaví pacientů



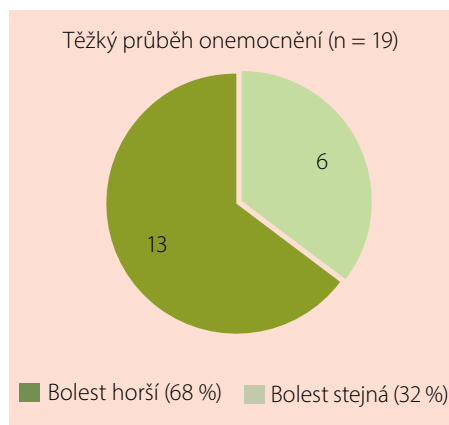
Graf 2. Demografie – závažnost onemocnění covid-19



Graf 3. Zhoršení bolesti u lehké formy onemocnění covid-19



Graf 4. Zhoršení bolesti u těžké formy onemocnění covid-19



(14–15 %). Vyšší hodnoty v uvedeném přehledu se týkají vakcíny od firmy Moderna (Meo et al., 2021). Obdobné frekvence i obdobné spektrum komplikací uvádí metaanalýza, zahrnující i vektorové a proteinové vakcíny (Sharif et al., 2021).

Pohled z praxe

Od začátku pandemie onemocnění covid-19 do konce června 2022 jsme na našem pracovišti zjistili 82 pacientů, kteří toto onemocnění prodělali. Aktivně jsme je nevyhledávali, pouze jsme vycházeli z informací, které nám pacienti sami uvedli, nebo podle údajů z nemocničního informačního systému (NIS). Onemocnění jsme pro tento přehled rozdělili dle závažnosti na „onemocnění lehké“, tzn. zvládnuté doma („chřipka“),

a „onemocnění těžké“, tedy s hospitalizací pro pneumonii a s předpokladem minimálně oxygenoterapie a případně i dalších léčebných modalit (remdesivir, kortikoidy, ventilační podpora atd.). Zajímalo nás, jestli se jejich chronické bolesti prodělaným onemocněním zhoršily (zvýšila se jejich intenzita), či zda zůstaly na původní úrovni. Vždy se jednalo o bolesti pohybového aparátu (chronické bolesti zad, osteoartróza, syndrom neúspěšné operace zad – FBSS apod.).

V tomto vzorku pacientů bylo 17 mužů a 65 žen, věkové rozmezí 25–87 let, průměrný věk v době onemocnění byl 57,5 roků. Celkem 63 pacientů (77 %) prodělalo onemocnění lehké (léčené doma) a 19 pacientů (23 %) onemocnění těžké (léčené v nemocnici).

Demografické údaje – viz graf 1 (Pohlaví pacientů), graf 2 (Závažnost onemocnění).

V obou skupinách podle závažnosti onemocnění pacienti téměř shodně uvedli obdobnou incidenci zhoršení intenzity chronických bolestí v důsledku onemocnění covidu-19 (Graf 3 – zhoršení bolestí u lehké formy covidu-19; Graf 4 – zhoršení bolestí u těžké formy onemocnění).

Závěr

Pandemie covidu-19 zasahuje do sféry léčby bolesti na různých úrovních. Toto onemocnění může samo o sobě indukovat bolestivé stavy, exacerbovat chronickou bolest a současně omezit přístup pacientů k léčbě bolesti. Prioritou by mělo být zachování kontinuity péče o pacienty trpící chronickou bolestí bez ohledu na pandemii. Pouhé on-line intervence mohou přimět pacienty zaměřit se na alternativní fyzikální a psychologické postupy, jestliže standardní možnosti nejsou dostupné. Pro standardní intervenční léčbu by si měly pracoviště léčby bolesti vytvořit protokoly, které skloubí analgetickou terapii s potřebnými protipandemickými opatřeními. Vhodné by bylo vytvořit též rehabilitační plán pro pacienty po prodělaném onemocnění covid-19 (Kemp et al., 2020; Hascalovici et Shaparin, 2020; Lacasse et al., 2021). Současně je nutné v době omezené dostupnosti analgetické péče definovat elektivní, semi-urgentní a urgentní procedury včetně intervenčních analgetických postupů (Murphy et Latif, 2021).

Praxe podle našeho malého vzorku pacientů potvrzuje, že v důsledku onemocnění covidem-19 dochází ke zhoršení chronických bolestí, přičemž nespíše nezáleží na závažnosti onemocnění, jelikož toto zhoršení uvedli pacienti, kteří prodělali lehkí formu onemocnění i těžší formu, ve stejné incidenci, nicméně pro statistické hodnocení byl náš vzorek příliš malý.

LITERATURA

1. Abbi B, Natelson BH. Is chronic fatigue syndrome the same illness as fibromyalgia: evaluating the „single syndrome“ hypothesis. *Q J Med.* 2013;106:3-9.
2. Alizadeh R, Aghsaefard Z. Does COVID19 activates previous chronic pain? A case series. *Ann Med Surg.* 2021;61:169-171
3. Carrillo-de-la-Pena MT, González-Villar A, Trinanes Y. Effects of the COVID-19 pandemic on chronic pain in Spain: a scoping review. *Pain Rep.* 2021;6:e899.

4. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain.* 2020; 161(8): 1694-97.
5. Covid Portál: <https://covid.gov.cz/situace/informace-o-vakcine/informace-o-dostupnych-vakcinach>.
6. Fallon N, Brown C, Twiddy H, et al. Adverse effects of CO-

7. Guadarrama-Ortiz P, Choreno-Parra JA, Sánchez-Martínez CM, et al. Neurological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Front Neurol.* 2020;11:1039.
8. Hascalovici J, Shaparin N. The other side of the COVID-19

curve: a model for the safe reintegration of elective interventional pain procedures. *Pain Phys.* 2020;23:S449-S451.

9. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220-32.

10. Kaur A, Singh L, Singh N, et al. Ameliorative effect of imipramine in chemically induced fibromyalgia: Role of NMDA/NFκB mediated downstream signaling. *Biochem Pharmacol.* 2019;166:56-69.

11. Kemp HL, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Brit J Anaesth.* 2020;125(4):436-40.

12. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med.* 2021;7:606824.

13. Lacasse A, Pagé MG, Dassieu L, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the pharmacological, physical, and

psychological treatment of pain: findings from the Chronic pain & COVID-19 Pan-Canadian Study. *Pain Rep.* 2021_6_e891.

14. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144.

15. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, et al. COVID-19 Vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:1663-69.

16. Meyer-Friessem CH, Giertmühlen J, Baron R, et al. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. *Pain Rep.* 2021;6:e893.

17. Mun CJ, Campbell CM, McGill LS, Aaron RV. The early impact of COVID-19 on chronic pain: A cross-sectional investigation of a large online sample of individuals with chronic pain in the United States, April to May, 2020. *Pain Med.* 2021;22(2):470-80.

18. Murphy MT, Latif U. Pain during COVID-19: A comprehensive review and guide for the interventionalist. *Pain Pract.* 2021;21(1):132-43.

19. Rýdlová J, Fabiánová J. Myalgická encefalomyelitida – praktická aplikace Mezinárodních konsenzuálních kritérií. *Med praxi.* 2013;10(4):160-62.

20. Salaffi F, Giorgi V, Sirotti S, et al. The effect of novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) on fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2020. PMID: 33200740.

21. Serrano-Ibanez ER, Esteve R, Ramírez-Maestre C, et al. Chronic pain in the time of COVID-19: Stress aftermath and central sensitization. *Brit J Health Psychol.* 2020; doi: 10.1111/bjhp.12483.

22. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Dey SK. Efficacy, immunogenicity and safety of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.714170.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2022

Trendy v léčbě migrény

PŘEDNÁŠKY

- Význam studie PEARL pro klinickou praxi – MUDr. Jolana Marková, FEAN
- Medication overuse headache a role anti-CGRP – MUDr. Petra Migalová
- Lékové interakce migréna a RS – update – PharmDr. Josef Suchopár
- Výhody flexibility podání fremanezumabu u našich pacientů – MUDr. Monika Záhumenská

ODBORNÝ GARANT

MUDr. Jolana Marková, FEAN
Neurologická klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

prosinec 2022
až listopad 2023
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER

teva



Molekulární a buněčná biologie roztroušené sklerózy

RNDr. Kateřina Klíčová¹, prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA¹, MUDr. Jiří Bučil²

¹Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

²Affidea Praha, s. r. o.

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému s neurodegenerativní komponentou, postihující především mladé dospělé. Jedná se o onemocnění, které je značně heterogenní. Příčiny vzniku jsou multifaktoriální a zahrnují genetickou predispozici spolu s faktory prostředí. Specifické epigenetické modifikace, jako např. methylace DNA, mohou ovlivnit patofyziologii a klíčové aspekty roztroušené sklerózy. Procesy probíhající na molekulární úrovni by mohly být nápomocné k pochopení podstaty onemocnění a k nastavení vhodné léčby pacientů.

Klíčová slova: methylace DNA, epigenetika, roztroušená skleróza, molekulární přístupy k léčbě.

Molecular and cellular biology of multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune inflammatory disease of the central nervous system with an unclear prognosis, mainly affecting young adults. It is a disease that is highly heterogeneous. The causes are multifactorial and include genetic predisposition along with environmental factors. Specific epigenetic modifications such as DNA methylation can affect the pathophysiology and key aspects of multiple sclerosis. Processes at the molecular level could be helpful in understanding the nature of the disease and setting up appropriate treatment for patients.

Key words: DNA methylation, epigenetics, multiple sclerosis, molecular approaches to treatment.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je primárně zánětlivá porucha mozku a míchy, při které lokální infiltrace lymfocytů vede k poškození axonů a myelinu. Zpočátku je tato infiltrace přechodná a dochází k remyelinizaci. U pacientů pozorujeme epizody neurologické dysfunkce. Postupně však patologickým změnám dominuje rozšířená mikrogliální aktivace spojená s rozsáhlou a chronickou neurodegenerací, jejímž klinickým korelátem je progresivní akumulace postižení (Compston et Coles, 2008).

Projevy RS mohou být velmi různorodé, závisí na lokalizaci demyelinizačních ložisek. Prvním a zároveň nejčastějším

příznakem je retrobulbární neuritida. Častým počátečním projevem jsou také dysestezie, hypestezie, parestezie. K závažným příznakům patří centrální poruchy hybnosti a mozečkové poruchy. K dalším symptomům patří např. únava, deprese, sexuální dysfunkce, sfinkterické potíže a další (Sládková, 2015).

Prevalence RS ve světě je heterogenní. Podle zprávy Mezinárodní federace RS se globální medián prevalence RS zvýšil z 30/100 000 v roce 2008 na 33/100 000 v roce 2013. V České republice byla v 80. letech udávaná prevalence 71/100 000 obyvatel, v současné době 160/100 000 obyvatel (Vališ et Pavelek, 2015).

Diagnostika RS vyžaduje komplexní přístup. Analýza mozkomíšního moku spolu s hodnocením klinického stavu pacienta a nálezem na magnetické rezonanci (Obr. 1–3) představuje nezbytnou součást diagnostiky RS. Charakteristickým znakem změn specifických pro RS v mozkomíšním moku je analýza oligoklonálních páسů, se kterými se setkáváme u drtivé většiny pacientů (Deisenhammer et al., 2019).

Genetické a environmentální faktory

Etiologie RS zůstává stále nejasná. Předpokládá se, že příčiny vzniku jsou multifaktoriální a zahrnují genetickou predispozici



RNDr. Kateřina Klíčová
Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc
katerina.klicova@fnol.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):140-144

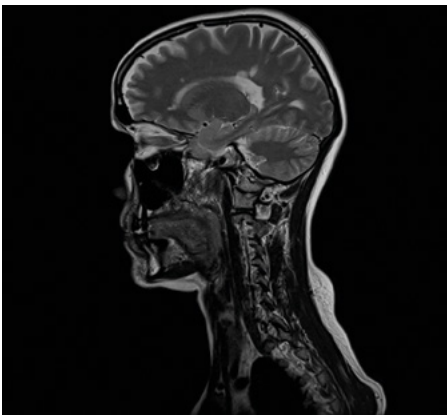
Článek přijat redakcí: 9. 5. 2022

Článek přijat k publikaci: 24. 9. 2022

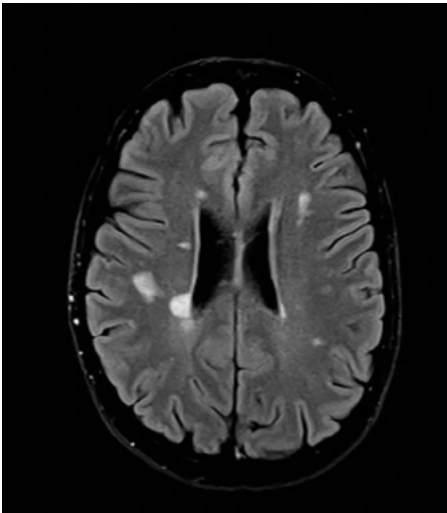
Obr. 1. Mozek RS sagitálně – intramedulární ložiskové léze odpovídající demyelinizaci typu sclerosis multiplex. T2 tse sekvence



Obr. 2. Mozek RS sagitálně – typicky uložené ložisko supratentoriálně, perikalózně – dlouhá osa ložiska je orientovaná kolmo na podélnou osu postranní komory. T2 tse sekvence



Obr. 3. Mozek RS axiálně – typicky distribuovaná ložiska s vysokou intenzitou signálu v bílé hmotě periventrikulárně a subkortikálně. Flair sekvence



spolu s faktory prostředí, jako jsou expozice infekčním agens, nedostatek vitamínu D, kouření (Ghasemi et al., 2017; Pierrot-Deseilligny et Souberbielle, 2017; Arneth, 2020). Odhady založené na genetických a epidemiologických studiích naznačují, že 60–70 % rizika vzniku

RS je přisuzováno genetickým faktorům. Nedávné důkazy naznačují, že relapsy RS jsou indukovány environmentálními a exogenními spouštěči, jako jsou virové infekce (Genc et al., 2018). Specifické epigenetické modifikace mohou ovlivnit patofyziologii a klíčové aspekty RS (Hojati, 2017). Na tomto průsečíku mezi genetickou predispozicí a faktory prostředí mohou změny v metylaci deoxyribonukleových kyselin přispívat k patofyziologii RS (Bjornevik et al., 2022).

Patofyziologický mechanismus roztroušené sklerózy

Autoreaktivní CD4+ T buňky jsou aktivované na periférii buňkami prezentujícími antigen (APC), které prostřednictvím receptoru pro hlavní histokompatibilní komplex (MHC) třídy II produkují aminokyselinu podobnou myelinovým peptidům syntetizovaným v CNS. Na základě této interakce dochází k diferenciaci naivních buněk CD4+T na pomocné buňky CD4+ T (Th). Po aktivaci produkuje Th1 subtyp interferon gama (IFN- γ). IFN- γ je cytokin zodpovědný za nábor CD8+ T buněk, B buněk a monocytů na periférii. Tyto prozánětlivé buňky migrují krevním řečištěm do hematoencefalické bariéry (HEB), kde mohou adherovat na endotel. U pacientů s RS vykazuje HEB aberantní expresi a organizaci těsných endoteliálních spojení, které upřednostňují masivní transport lymfocytů do mozku. Infiltrované CD4+ T buňky v CNS se reaktivují po interakci s rezidentními APC. Reaktivované CD4+ T buňky uvolňují prozánětlivé cytokiny a chemokiny, které způsobí astrogliózu a mikrogliózu. Tento proces se zhoršuje, když infiltrované cytotoxické CD8+ T buňky napadají oligodendrocyty, což vede k jejich destrukci a smrti neuronů. Souběžně plazmatické B buňky produkují protilátky proti vlastním antigenům CNS, což přispívá k poškození myelinové pochvy a demyelinizaci. Plazmatické B buňky v koordinaci s monocyty zvyšují lokální zánětlivou reakci reaktivací autoreaktivních CD4+ T buněk. Axonální poškození zprostředkované T buňkami přispívá k nedostatku metabolické podpory oligodendrocytů a také k nedostatku energie uvolňováním rozpustných zánětlivých molekul. Patofyziologie RS je komplexní proces, který zahrnuje interakci mezi environmentálními

a genetickými faktory regulovanými epigenetickými mechanismy (Celarain et Roig, 2020).

Epigenetika

Epigenetika zahrnuje studium mitoticky a/nebo meioticky dědičných změn v genové funkci, které nelze vysvětlit změnami v sekvenci DNA (Riggs et al., 1996). Novější definice epigenetiky říká, že epigenetický znak je stabilně dědičný fenotyp vyplývající ze změn v chromozomu beze změn v sekvenci DNA. Pochopení mechanismů zapojených do iniciace, udržování a dědičnosti epigenetických stavů je důležitým aspektem výzkumu (Berger et al., 2009). Souhra mezi genetickými faktory a epigenetickými změnami specifickými pro buňky může být velmi důležitá při rozvoji RS (Garcias et al., 2014).

Epigenetika zahrnuje proces, který mění genovou aktivitu. Vede k modifikacím, které lze přenášet do dceřiných buněk, ačkoliv některé epigenetické změny lze zvrátit. Hybné síly epigenetických procesů zahrnují činnosti, těžké kovy, pesticidy, výfukové plyny, tabákový kouř, polycyklické aromatické uhlovodíky, hormony, radioaktivitu, viry a bakterie. Bylo identifikováno mnoho typů epigenetických procesů např. methylace, acetylace, fosforylace a další. Epigenetické procesy jsou přirozené a nezbytné pro mnoho funkcí organismu, ale pokud k nim dochází nesprávně, mohou nastat závažné nepříznivé účinky na zdraví a chování. Nejznámější epigenetický proces je methylace DNA, při kterém dochází k přidání nebo odstranění methylové skupiny. Methylace DNA byla poprvé potvrzena u pacientů s rakovinou v roce 1983. Od té doby byla pozorována také u dalších onemocnění (Weinhold, 2006). V souvislosti s RS patří methylace DNA k nejintenzivněji studované epigenetické modifikaci. K dalším epigenetickým regulačním mechanismům studovaným v souvislosti s RS patří modifikace histonů a regulace genů zprostředkovaná mikroRNA.

Methylace DNA u roztroušené sklerózy

S DNA metylací se setkáváme především v regulačních a promotorových oblastech,

kde jsou hojně zastoupeny dinukleotidy cytosin-guanin (Weber et al., 2007; Celarain et Roig, 2019). Přesný mechanismus methylylace DNA není zcela objasněn, avšak několik studií uvádí odlišně methylované oblasti v lymfocytech nebo v mononukleárních buňkách periferní krve a v mozkové tkáni *post mortem*. U pacientů s RS byl zjištěn odlišný methylační profil DNA v CD8+ T a CD4+ T buňkách, což zdůrazňuje význam odlišných buněčných podtypů při zkoumání epigenetických změn u RS a dalších komplexních chorob (Celarain et Roig, 2019). Byla také zaznamenána hypermethylylace VDR genu, který kóduje receptor pro vitamin D, jehož nedostatek je považován za jeden z klíčových nedědičných spouštěčů RS (Ayuso et al., 2017).

Změny v methylačním stavu určitých genů způsobují chromozomální abnormality a poškození DNA. Hlubší pochopení základních fyziologických mechanismů zprostředkovaných DNA methylylací přispěje k rozvoji nových strategií v prognóze a léčbě RS.

Modifikace histonů u roztroušené sklerózy

Histony patří mezi nejvíce konzervované proteiny, které spolu s DNA tvoří nukleozom. Nejrozmanitější epigenetické modifikace se nachází právě na histonových proteinech. K nejrozšířenějším modifikacím histonů patří acetylace a methylylace. Narušení transkripční rovnováhy může podpořit dysregulaci imunitního systému a neurodegeneraci. Experimenty na zvířecích modelech ukazují, že záměrné epigenetické přeprogramování pro správné fungování oligodendrocytů, imunitních buněk a neuronů může být potenciální terapeutickou strategií pro RS (Chan, 2020).

mikroRNA a roztroušená skleróza

mikroRNA (miRNA) se skládá z krátkých nekódujících jednořetězcových molekul (21–25 nukleotidů), které se podílejí na regulaci genové exprese především na posttranskripční úrovni. miRNA se podílí na proliferaci, diferenciaci a apoptóze různých buněk v celém těle, hraje důležitou roli ve vývoji a regulaci imunitního systému. Studie naznačují, že dysfunkce miRNA se podílí na patologii RS. miRNA se nachází také v plazmě, séru a CSF

(Gao et al., 2021). miRNA je atraktivním kandidátem jak pro farmakologickou intervenci, tak i jako biomarker onemocnění.

miR-155 je miRNA nezbytná pro normální funkci imunitního systému. Cílená delece genu u myši vedla ke snížení diferenciace Th1 a Th17 buněk jak v CNS, tak i v periferních lymfoidních orgánech. miR-150 se podílí na regulaci exprese transkripčního faktoru c-Myb, který reguluje vývoj B buněk. Snížení exprese c-Myb mělo za následek snížení zrání B buněk. Důležitá je také role miRNA v regulaci samotné myelinizace. Studie na myších prokázaly, že nadměrná exprese miR-23a způsobuje zvýšenou tloušťku myelinu, což svědčí o tom, že miR-23a zvyšuje jak diferenciaci oligodendrocytů, tak i syntézu myelinu (Murugaiyan et al., 2011; Lin et al., 2013; Mycko et Branzini, 2020).

Mitochondrie a roztroušená skleróza

Mutace mitochondriální DNA (mtDNA) a jaderné DNA může zvýšit riziko rozvoje RS. Důsledkem jsou změny v expresi několika proteinů, které jsou zapojeny do regulace oxidačního stresu. Kromě toho jsou léze RS charakterizovány oxidačním poškozením, pravděpodobně kvůli dysregulaci proteinů zapojených do produkce a detoxikace reaktivních forem kyslíku (ROS). Manipulace s Ca²⁺ je důležitá pro správnou funkci mitochondrií a regulaci apoptózy. Nadměrná expozice prozánětlivých cytokinů u RS může změnit homeostázu Ca²⁺ a blokování diferenciace oligodendrocytů (Patergnani et al., 2017).

Specifické znaky mitochondriálních abnormalit během vývoje a progresu RS

- Změny v mtDNA, abnormální funkce mitochondriálních proteinů
- Zvýšená tvorba volných radikálů a oxidační poškození
- Buněčná iontová nerovnováha
- Apoptóza
- Mechanismy buněčné clearance

Molekulární a buněčné přístupy k léčbě

Buněčná substituční terapie představuje léčebnou možnost, jejímž cílem je překonat

ztrátu neuronů, selhání remyelinizace a zvýšit kapacitu endogenní opravy myelinu (Genc et al., 2019). Značný zájem, jako nové terapeutické strategie pro imunitní modulace, neuroprotektce a opravy poškozeného CNS u RS, vyvolává transplantace kmenových buněk, farmakologická manipulace endogenních kmenových buněk nebo transplantace progenitorových buněk oligodendrocytů (Scolding et al., 2017).

Ve studii Petrou et al. zkoumali optimální způsob podání a klinickou účinnost transplantace mezenchymálních kmenových buněk (MSC) u pacientů s aktivní a progresivní RS. Autologní MSC byly pacientům podávány intratekálně nebo intravenózně. Léčba byla dobře tolerována a vyvolala krátkodobé příznivé účinky zejména u pacientů s aktivním onemocněním. Intratekální podání bylo v několika parametrech účinnější (Petrou et al., 2020).

Transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) představuje potenciálně užitečný přístup ke zpomalení nebo prevenci invalidity u pacientů s relaps-remitentní RS (RRRS). Ve studii Burt et al. porovnávali vliv nemyeloablativních HSCT a chorobu modifikující terapii (DMT) na progresi onemocnění. U pacientů s RRRS vedla nemyeloablativní HSCT ve srovnání s DMT k prodloužení doby do progresu onemocnění (Burnt et al., 2019).

Každý z těchto nových léčebných přístupů má své potenciální výhody, ale na straně druhé jsou zde také bezpečnostní obavy a nevyřešené otázky. Klinické studie v oblasti buněčných terapií mají také své metodologické a etické problémy. V tomto ohledu je zapotřebí dalšího výzkumu.

Závěr

Roztroušená skleróza patří i přes významný vědecký pokrok k nevládným onemocněním. V současné době je již možné výrazně snížit aktivitu a zpomalit progresi neurologického deficitu. Pochopení mechanismů podílejících se na vzniku nemoci může být zásadní. Stále více důkazů naznačuje, že epigenetické modifikace mohou být klíčem k vysvětlení dědičnosti RS. Nové vědecké poznatky v oblasti patogeneze jsou důležité pro vznik nových terapeutických přístupů.

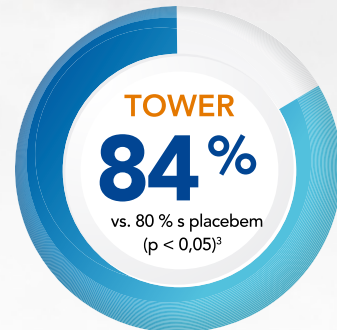
Jednou denně

AUBAGIO®
(teriflunomid) 14 mg tablety

Procházejte bouří RS s jistotou...



PACIENTŮ
**BEZ PROGRESE
INVALIDITY**



Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: AUBAGIO 7 mg potahované tablety a AUBAGIO 14 mg potahované tablety. **Složení:** Teriflunomidum 7 mg a 14 mg v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Léčba dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RS). **Dávkování a způsob podání:** U dospělých je doporučena dávka 14 mg jednou denně. **Pediatrická populace (10 let a starší):** U pediatrických pacientů (ve věku 10 let a výše) závisí doporučená dávka na tělesné hmotnosti: pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností >40 kg: 14 mg jednou denně, pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností ≤40 kg: 7 mg jednou denně. **Pediatrickí pacienti, kteří dosáhli stabilní tělesné hmotnosti vyšší než 40 kg, by měli být převedeni na 14 mg jednou denně. **Pediatrická populace (mladší než 10 let) – bezpečnost a účinnost teriflunomidu u dětí ve věku do 10 let nebyla stanovena. **Porucha funkce jater:** Teriflunomid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou jater. **Způsob podání:** Tablety jsou určeny k perorálnímu podání, je třeba je polknout vcelku a zapít vodou. Lze užívat s jídlem nebo samostatně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C). Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku, které během léčby teriflunomidem nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Před začátkem léčby je nutné vyloučit těhotenství. **Kojící ženy.** Pacienti se závažnými imunodeficitními stavy, s významně narušenou funkcí kostní dřeně nebo významnou anémií, leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií, se závažnou aktivní infekcí, a to až do vyléčení tohoto stavu. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin podstupující dialýzu, závažnou hypoproteinemii. **Zvláštní upozornění a opatření:** Monitorování: Před zahájením léčby a během léčby teriflunomidem je zapotřebí vyšetřit a monitorovat: krevní tlak, alaninaminotransferázu (ALT), úplný krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů. Eliminace teriflunomidu z plazmy trvá v průměru 8 měsíců. Může však trvat až 2 roky. Po ukončení léčby teriflunomidem lze použít zrychlenou eliminaci. Hladinu jaterních enzymů je nutné zkontrolovat minimálně každé čtyři týdny v prvních 6 měsících léčby a poté pravidelně. Zvážit další sledování, pokud se přípravek AUBAGIO podává pacientům s již existující poruchou funkce jater spolu s jinými potenciálně hepatotoxickými léky nebo pokud je indikováno na základě klinických známek a příznaků, jakými může být např. nevysvětlená nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, anorexie nebo ikterus a/nebo přítomnost tmavé moči. Hladina jaterních enzymů musí být zkontrolována každé dva týdny během prvních 6 měsíců léčby a poté minimálně každých 8 týdnů, po dobu alespoň 2 let od zahájení léčby. Při 2 až 3násobném zvýšení ALT nad horní hranici normy musí být hladina monitorována každý týden. Pokud existuje podezření na poškození jater, u závažných hematologických reakcí včetně pancytopenie nebo pokud se rozvine ulcerózní stomatitida nebo se objeví kožní a/nebo slizniční reakce s podezřením na možnost generalizace, léčbu teriflunomidem je nutné ukončit. Riziko zvýšených jaterních enzymů při užívání teriflunomidu může být vyšší u pacientů s již existujícím onemocněním jater a/nebo u pacientů konzumujících velké množství alkoholu, proto je třeba pečlivě monitorovat, zda se u těchto pacientů nerozvíjejí známky jaterního onemocnění. Teriflunomid se nemá používat u pacientů se závažnou hypoproteinemii. Během léčby teriflunomidem může dojít ke zvýšení krevního tlaku. U pacientů se závažnou aktivní infekcí je nutné zahájit léčbu teriflunomidem odložit až do vyléčení. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné zvážit pozastavení léčby stejně tak, pokud se rozvine potvrzená periferní neuropatie. **Respirační reakce:** Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (ILD) a plicní hypertenze související s teriflunomidem. Riziko ILD může být zvýšené u pacientů sILD v anamnéze. Plicní příznaky jako perzistující kašel nebo dyspnoe mohou být důvodem k přerušení léčby a dalšímu vyšetření. Byl zjištěn mírný pokles počtu bílých krvinek o méně než 15 % od vychozích hodnot. U pacientů s již existující anémií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s narušenou funkcí kostní dřeně nebo pacientů s rizikem útlumu funkce kostní dřeně existuje zvýšené riziko rozvoje hematologických poruch. V průběhu sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných kožních reakcí (včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy). Při výskytu závažných kožních reakcí je třeba přerušit léčbu, zahájit rychlou eliminaci a dále nepodávat teriflunomid. Při přechodu pacientů z natalizumabu na přípravek je nutné postupovat opatrně. Na základě poločasů fingolimodu je třeba pacienta ponechat 6 týdnů bez léčby. V pediatrické klinické studii byly u pacientů užívajících teriflunomid pozorovány případy pankreatitidy, některé akutní. Pokud je pankreatitida potvrzena, je nutné léčbu teriflunomidem ukončit a zahájit zrychlenou eliminaci. Protože přípravek obsahuje laktosu, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Silné induktoři cytochromu CYP a transportéru (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a třezalka tečkovaná), je nutné během léčby teriflunomidem používat opatrně. Kolestyramin a aktivní uhlí způsobují rychlé a významné snížení plazmatické koncentrace teriflunomidu. Pokud není přímo vyžadována rychlá eliminace, doporučuje se pacientům během léčby tyto přípravky neužívat. Během léčby teriflunomidem je nutné používat opatrně léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP2C8 (např. repaglinid, paklitaxel, pioglitazon nebo rosiglitazon), CYP1A2 (např. duloxetin, alosetron, theofylin a tizanidin) i v kombinaci se substráty OAT3 (např. cefalok, benzylpenicilin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotrexát nebo zidovudin), při podávání substrátů BCRP (např. methotrexát, topotekanu, sulfasalazin, daunorubicin nebo doxorubicin) a inhibitorů HMG-CoA reductázy, zejména ze skupiny OATP (např. simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, methotrexátu, nateglinidu, repaglinidu či rifampicinu). Je nutné zvážit typ a dávku perorální antikoncepce, jež se bude v kombinaci s teriflunomidem užívat. Doporučuje se pečlivě monitorovat INR při kombinované léčbě warfarinem a teriflunomidem. Při podávání rosvastatinu v kombinaci s teriflunomidem se doporučuje snížit dávku rosvastatinu na 50 %. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Teriflunomid je v těhotenství a během kojení kontraindikován. Ženy ve fertilním věku musí během léčby teriflunomidem a po ní používat účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají teriflunomid a chtějí otěhotnět, mají léčbu ukončit a doporučuje se provést zrychlenou eliminaci. U mužů ani u žen se neočekává žádný účinek na fertilitu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek AUBAGIO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V případě výskytu nežádoucích účinků, které byly hlášeny u leflunomidu, tj. výchozí sloučeniny (např. závratě), může být narušena pacientova schopnost koncentrovat se a správně reagovat. V takových případech pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** bolest hlavy, chřipka, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, parestezie, zvýšená hladina ALT, průjem, nauzea, alopecie, bronchitida, sinusitida, faryngitida, cystitida, virová gastroenteritida, herpes úst, zubní infekce, laryngitida, tinea pedis, neutropenie, mírné alergické reakce, úzkost, ischias, syndrom karpálního tunelu, hyperstezie, neuralgie, artralgie, periferní neuropatie, hypertenze, zvracení, bolest zubů, vyrážka, akné, muskuloskeletální bolest, myalgie, polakisurie, menorrhagie, bolest, zvýšená gamaglutamyltransferáza (GGT), zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená kreatinofosfokináza v krvi, snížení tělesné hmotnosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet leukocytů, bolest po traumatu, závažné infekce včetně sepse, reakce z přecitlivělosti (okamžitě nebo opožděně) včetně anafylaxe a angioedému, stomatitida, závažné kožní reakce. **Předávkování:** Při předávkování se doporučuje podání kolestyraminu nebo aktivního uhlí, které urychlí eliminaci. **Doba použitelnosti a podmínky pro uchování:** 3 roky, přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a obsah balení:** blistry v pouzdrech (14 a 28 potahovaných tablet) balených v krabičkách po 14, 28, 84. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/13/838/001-5. **Datum revize textu:** 21. 11. 2022. Přípravek je vydáván na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku. **Souhrn údajů o přípravku obdržené na adrese:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/1764, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou rovněž k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.****

Reference: 1. SPC AUBAGIO®, poslední revize textu 21. 11. 2022. 2. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; for the TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293-1303. 3. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al; for the TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):247-256.

LITERATURA

1. Arneth B. Multiple Sclerosis and Smoking. *Am J Med.* 2020; 133(7):783-788.
2. Ayuso T, Aznar P, Soriano L, et al. Vitamin D receptor gene is epigenetically altered and transcriptionally up-regulated in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174726.
3. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* 2009;23: 781-783.
4. Bjornevik K, Cortese M, Healy B, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022;375(6578):296-301.
5. Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(2):165-174.
6. Celarain N, Roig TJ. Changes in Deoxyribonucleic Acid Methylation Contribute to the Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Front Genet.* 2019;10:1138.
7. Celarain N, Roig TJ. Aberrant DNA methylation profile exacerbates inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis patients. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):21.
8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;72(9648):1502-17.
9. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019;10:726.
10. Gao Y, Han D, Feng J. MicroRNA in multiple sclerosis. *Clin Chim Acta.* 2021;516:92-99.
11. Garcias M, Casaccia P. Epigenetic mechanism in multiple sclerosis. *Rev Esp Escler Mult.* 2014;6(29):25-35.
12. Genc B, Bozan HR, Genc S, Genc K. Stem cell therapy for multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;145-174.
13. Ghasemi N, Ravazi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.* 2017;19(1):1-10.
14. Hojati Z. Molecular Genetic and Epigenetic Basic of Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;958:65-90.
15. Chan VS. Epigenetics in Multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 253:309-374.
16. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(1):3-13.
17. Lin ST, Huang Y, Zhang L, et al. MicroRNA-23a promotes myelination in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(43):17468-73.
18. Murugaiyan G, Beynon V, Mittal A, et al. Silencing microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2011;187(5):2213-21.
19. Mycko MP, Branzini SE. microRNA and exosome profiling in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26(5):599-604.
20. Patergnani S, Fossati V, Bonora M, et al. Mitochondria in Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms of Pathogenesis. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2017;328:49-103.
21. Petrou P, Kassir I, Levin N, et al. Beneficial effect of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2020; 143(12):3574-3588.
22. Pierrot-Deseilligny Ch, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;14:35-45.
23. Riggs AD, Martienssen RA, Russo VEA. *Introduction.* In Epigenetic mechanisms of gene regulation (ed. Russo VEA, et al.), pp. 1-4. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.
24. Scolding NJ, Pasquini M, Reingold SC, Cohen JA. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain.* 2017;140(11):2776-2796.
25. Sládková V. Diagnostika roztroušené sklerózy, typické klinické příznaky. *Med. praxi.* 2015;12(5):236-242.
26. Vališ M, Pavelek Z. Základní diagnostika a léčba roztroušené sklerózy. *Med. praxi.* 2015;12(2):77-82.
27. Weber M, Hellmann I, Stadler MB, et al. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nat Genet.* 2007;39(4): 457-66.
28. Weinhold B. Epigenetics: the science of change. *Environ Health Perspect.* 2006;114(3):A160-7.

15. valašsko-lašské neurologické symposium



Více informací na www.vlns.cz

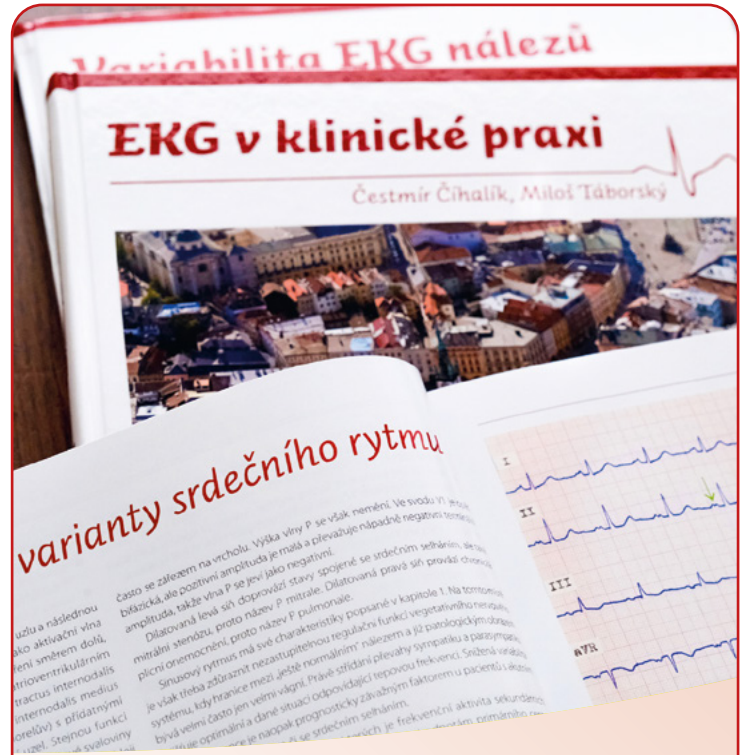
3.–4. 11. 2023
Hotel Soláň, Karolinka

MÍSTO KONÁNÍ

Hotel Soláň

Bzové 339, 756 05 Karolinka





ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY



Komunikujeme
s lékaři všemi
směry

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ
ON-LINE

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY



Levostranné hemikranie – migréna to nebude!

MUDr. Petr Holly^{1,2}, MUDr. Ivana Slámová³, MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.^{2,4}

¹Neurologická klinika a centrum klinických neurověd 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

²Neurologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

³Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

⁴Neurochirurgická a Neuroonkologická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Bolest hlavy je velmi častý příznak, se kterým přijde pacient do akutní ambulance. Opakovaná bolest hlavy migrenózního charakteru může být zavádějící a vést k částečné bagatelizaci obtíží, ale je samozřejmě na místě provedení zobrazovacího vyšetření, pokud toto provedeno dosud nebylo. Uvádíme zde příklad mladé pacientky, která za obdobných okolností navštívila naši ambulanci s velmi překvapivým nálezem na zobrazovacích vyšetřeních, její diagnostiku, léčbu a vývoj v čase. Dokládáme zde důležitost posouzení senzitivity jednotlivých testů a, i když nebyla naplněna daná diagnostická kritéria, velkou suspekci na onemocnění, které se v našich krajinách vyskytuje velmi raritně.

Klíčová slova: bolest hlavy, neurocysticerkóza.

Left-sided hemicrania – not a migraine!

Headache is a very common symptom that a patient presents with in the acute outpatient clinic. Repeated migraine-like headache can be misleading and lead to partial downplaying of the difficulty, but it is of course appropriate to perform an imaging examination if this has not already been done. We present here an example of a young patient who visited our outpatient clinic in similar circumstances with very surprising findings on neuroimaging, her diagnosis, treatment, and evolution over time. We demonstrate here the importance of assessing the sensitivity of individual tests and, even if the diagnostic criteria were not met, the high suspicion of a disease that is very rare in our country.

Key words: cephalaea, neurocysticercosis.

Úvod

Neurocysticerkóza je endemické onemocnění, které se vyskytuje především v zemích Latinské Ameriky, subsaharské Afriky a rozsáhlé oblasti Asie, včetně indického subkontinentu, většiny jihovýchodní Asie a Číny (Garcia, Nash et Del Brutto, 2014). Jedná se o infekci centrální nervové soustavy a jejích meningeálních obalů larválním stadiem tasemnice dlouhočlenné (Del Brutto et Campos, 2012). Ve většině

endemických zemí s nízkými příjmy je stále jednou z nejvýznamnějších příčin epileptických záchvatů na světě (Singh, Burneo et Sander, 2013). V Evropě se vyskytuje raritně, v období mezi roky 1990–2015 byly hlášeny pouze řádově desítky pacientů s tímto onemocněním, ale s poznámkou, že epidemiologické sledování nebylo metodicky přesné (Kurča, 2019). Klinické projevy jsou velmi variabilní a mohou zahrnovat téměř všechny neurologické příznaky v závislosti na počtu

lézí, umístění, velikosti a vývojovém stadiu infikujících parazitických larev a imunitní odpovědi hostitele (Guzman et Garcia, 2021). Postižení je až v 60 % intraparenchymové, dále se mohou cysticerky nacházet v komorách, subarachnoidálně, v míše či v oku. Při lokalizaci v komorách mohou vyvolat hydrocefalus, lokalizace v míše je svízelná v rámci diferenciativní diagnostiky (Smrčka et al., 2010). Rozlišují se zpravidla dvě základní formy neurocysticerkózy, které mají dopad



MUDr. Petr Holly
Neurologická klinika a centrum klinických neurověd 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
petr.holly@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):146-150

Článek přijat redakcí: 1. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 9. 1. 2023

i na terapii – encefalitická a neencefalitická (Del Brutto et Campos, 2012). Encefalitická forma se vyskytuje u jedinců vystavených velké náloži vajíček *Taenia solium*. Jejich imunitní systém aktivně reaguje proti parazitům a rozvíjí se encefalitida, na magnetické rezonanci (MR) mozku je přítomen výrazný edém mozku. V tomto případě léky nejsou potřeba, protože většina parazitů spontánně odumře. Při neencefalitické formě se u nosičů *Taenie* již vyvinuly mechanismy imunitní tolerance vůči invazi cysticerců do nervového systému. Tito pacienti mají většinou normální neurologický nálezn, na MR mozku je spousta životaschopných cysticerců, a tyto léze nejsou provázeny perifokálním edémem. Tito pacienti profitují z léčby.

V rámci diagnostiky tohoto onemocnění mají suverénní postavení zobrazovací metody, především MR, a dále sérologické a genetické testy (polymerázová řetězová reakce, PCR) ze séra, mozkomíšního moku a stolice. Léčba spočívá v terapii antivermitotiky po velmi dlouhou dobu a při dostupnosti lézí či při komplikacích (epileptické záchvaty, hydrocefalus atd.) je doporučována neurochirurgická terapie.

Současná platná diagnostická kritéria z roku 2017 (Del Brutto et al., 2017) naleznete v tabulce 1.

Kazuistika

Diagnostický příběh naší 26leté pacientky původem ze Slovenska započal na sklonku roku 2021, kdy přišla na neurologickou akutní ambulanci pro tupé bolesti v levé polovině hlavy a za očima, referovala zhoršení bolestí na světle a nesnášenlivost hlasitých zvuků, dále udávala doprovodnou nevolnost a 3x zvracela. Veškeré obtíže byly v trvání přibližně 8 hodin. Na bolest užila kombinovaný preparát 250 mg kyseliny acetylsalicylové, 200 mg paracetamolu a 50 mg kofeinu a dále pro neustupující bolest užila 800 mg ibuprofenu, rovněž bez efektu. Udávala, že obdobnou bolest hlavy má poslední 3 roky s frekvencí přibližně 1x za rok. Z osobní anamnézy netrpěla v minulosti závažnými onemocněními, léky užívala pouze při bolestech, byla bez chronické medikace, bez antikoncepce. Nekuřačka,

alkohol pila příležitostně a recentní pobyt v zahraničí negovala.

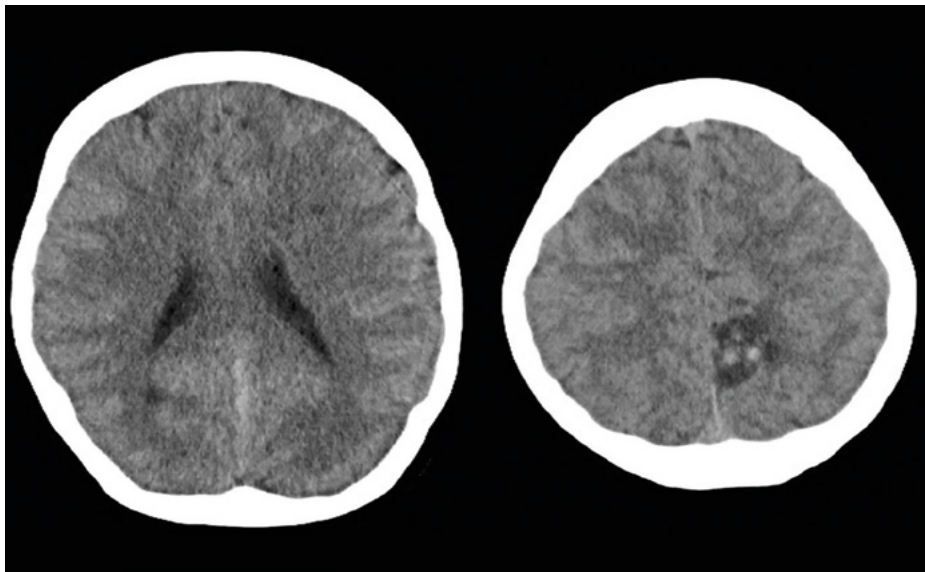
Prvotní neurologické vyšetření bylo bez ložiskové patologie, pacientka byla zjevně fotofobická a fonofobická, nápadný byl nízký vzrůst. V diferenciální diagnostice byla na prvním místě zvažována epizoda migrenózní cefale (prozatím počtvrté v životě čili nesplňuje diagnostická kritéria pro migrénu) (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018), dále byla zvažována infekce centrálního nervového systému či jeho obalů (bolest hlavy, foto- a fonofobie, vegetativní doprovod) a dále ložiskový proces mozku. V rámci akutní ambulance bylo provedeno základní biochemické vyšetření krve, které neprokázalo patologii, včetně nutných koagulačních parametrů před zvažovaným odběrem mozkomíšního moku prostřednictvím lumbální punkce. Vyšetření krevního obrazu ukázalo pouze zvýšenou hodnotu eozinofilů v krvi ($7,7 \times 10^9$, norma je 0–0,5, toto představovalo 8,9 % leukocytů).

K vyloučení strukturálních změn a příčin nitrolební hypertenze byla provedena výpočetní tomografie mozku. Zde byl přítomen překvapivý nález okrouhlé hypodenzity tekutinové denzity o průměru 8 mm vpravo v oblasti bazálních ganglií. Obdobné okrouhlé ložisko stejné velikosti bylo patrné i vysoko parietálně vpravo. Další vícečetná okrouhlá ložiska obdobné velikosti i charakteru byla přítomna i v levé mozkové hemisféře. Největší ložisko bylo v zadní části parietálního laloku mediálně o vel. $4 \times 3 \times 2,5$ cm imponující jako konvolut nejspíše cystických ložisek s v. s. kalcifikacemi centrálně. V okolí ložisek nebyl patrný edém (Obr. 1). K etiologii nebylo možno se z nativního CT mozku vyjádřit, proto byla pacientka přijata k hospitalizaci s cílem symptomatické terapie a dalšímu vyšetření. Následujícího dne byla doplněna MR mozku s kontrastní látkou, která ukázala vícečetná ložiska v tkáni obou mozkových i obou mozečkových hemisfér, největší

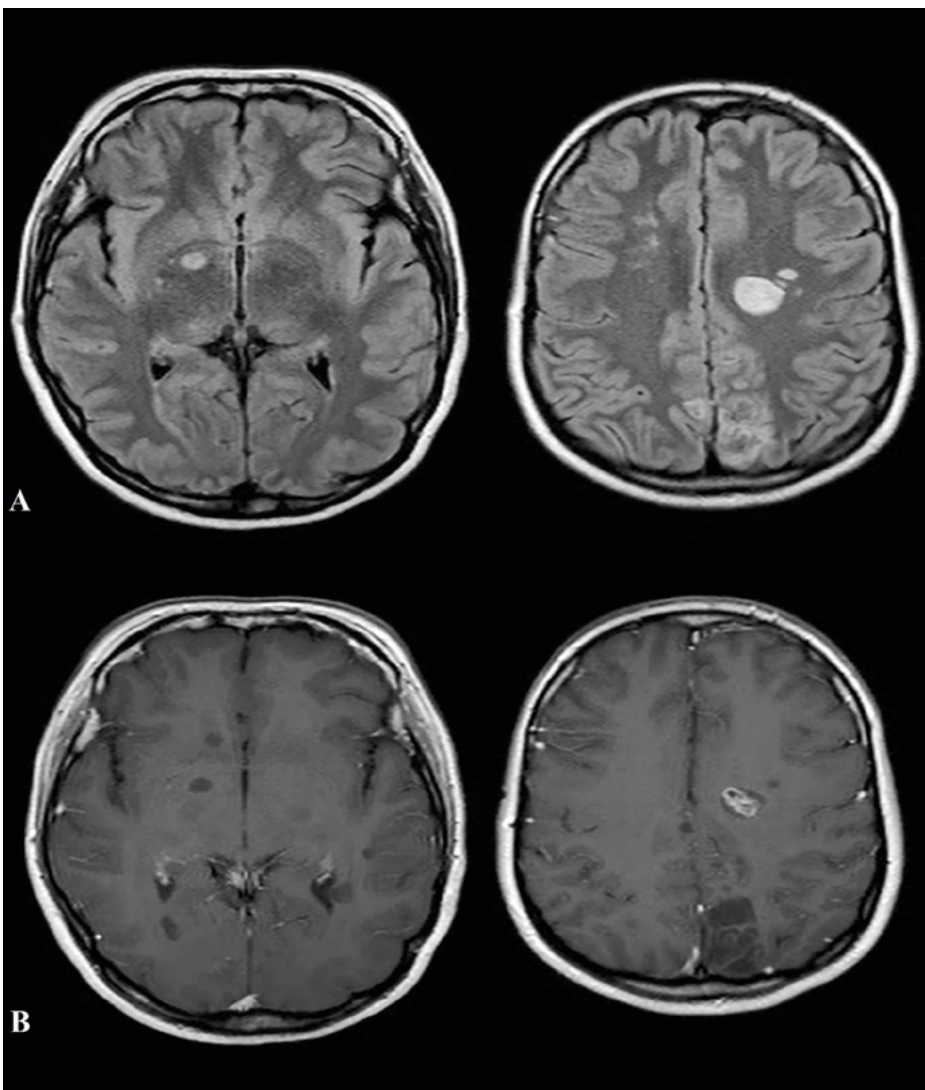
Tab. 1. Diagnostická kritéria neurocysticercózy z roku 2017 (převzato z Del Brutto et al., 2017)

Absolutní kritéria	
	histologický průkaz parazita z mozkové biopsie nebo míšní biopsie
	vizualizace subretinálního cysticercu
	přesvědčivý průkaz scolexu v cystické lézi na neurozobrazovacích vyšetřeních
Neurozobrazovací kritéria	
Hlavní	cystické léze bez zřetelného scolexu
	enhancující léze
	multilobulární cystické léze v subarachnoidálním prostoru
	typické parenchymové kalcifikace mozku
Potvrzující	vymizení cystických lézí po léčbě cysticidy
	spontánní rezoluce jednotlivých malých enhancujících lézí
	migrace ventrikulárních cyst dokumentovaná na sekvenčních neurozobrazovacích studiích
Vedlejší	obstrukční hydrocefalus nebo abnormální zvětšení bazálních leptomeningů
Klinická či expoziční kritéria	
Hlavní	detekce specifických anticysticercálních protilátek nebo cysticercálních antigenů pomocí imunodiagnostických testů
	cysticercóza mimo centrální nervový systém
	důkaz kontaktu s infekcí <i>T. solium</i> v domácnosti
Vedlejší	klinické projevy svědčící pro neurocysticercózu
	jedinci pocházející z oblasti s endemickým výskytem cysticercózy nebo žijící v této oblasti
Definitivní diagnóza	
	jedno absolutní kritérium
	dvě hlavní neurozobrazovací kritéria a jakákoli klinická/expoziční kritéria
	jedno hlavní a jedno potvrzující neurozobrazovací kritérium plus jakákoli klinická/expoziční kritéria
	jedno hlavní neurozobrazovací kritérium plus dvě klinická/expoziční kritéria (včetně alespoň jednoho hlavního klinického/expozičního kritéria) spolu s vyloučením jiných patologií, které vedou k podobným neurozobrazovacím nálezům
Pravděpodobná diagnóza	
	jedno hlavní neurozobrazovací kritérium a dvě libovolná klinická/expoziční kritéria
	jedno menší neurozobrazovací kritérium plus alespoň jedno hlavní klinické/expoziční kritérium

Obr. 1. Vstupní výpočetní tomografie mozku; vícečetné ložiskové změny v obou hemisférách, konvolut ložisek parieto-occipitálně vlevo



Obr. 2. Vstupní magnetická rezonance mozku; A: Fluid Attenuated Inversion Recovery – FLAIR, B: T1-Weighted Image s gadoliniovou kontrastní látkou; nálezy vícečetných ložiskových změn, sycení ložiska v levé hemisféře po podání kontrastní látky



ložisko v průměru 18 mm bylo přítomno v oblasti centrum semiovale vlevo, konvo-

lut ložisek velikosti 38 × 22 mm byl i vlevo parietooccipitálně paramediálně (Obr. 2).

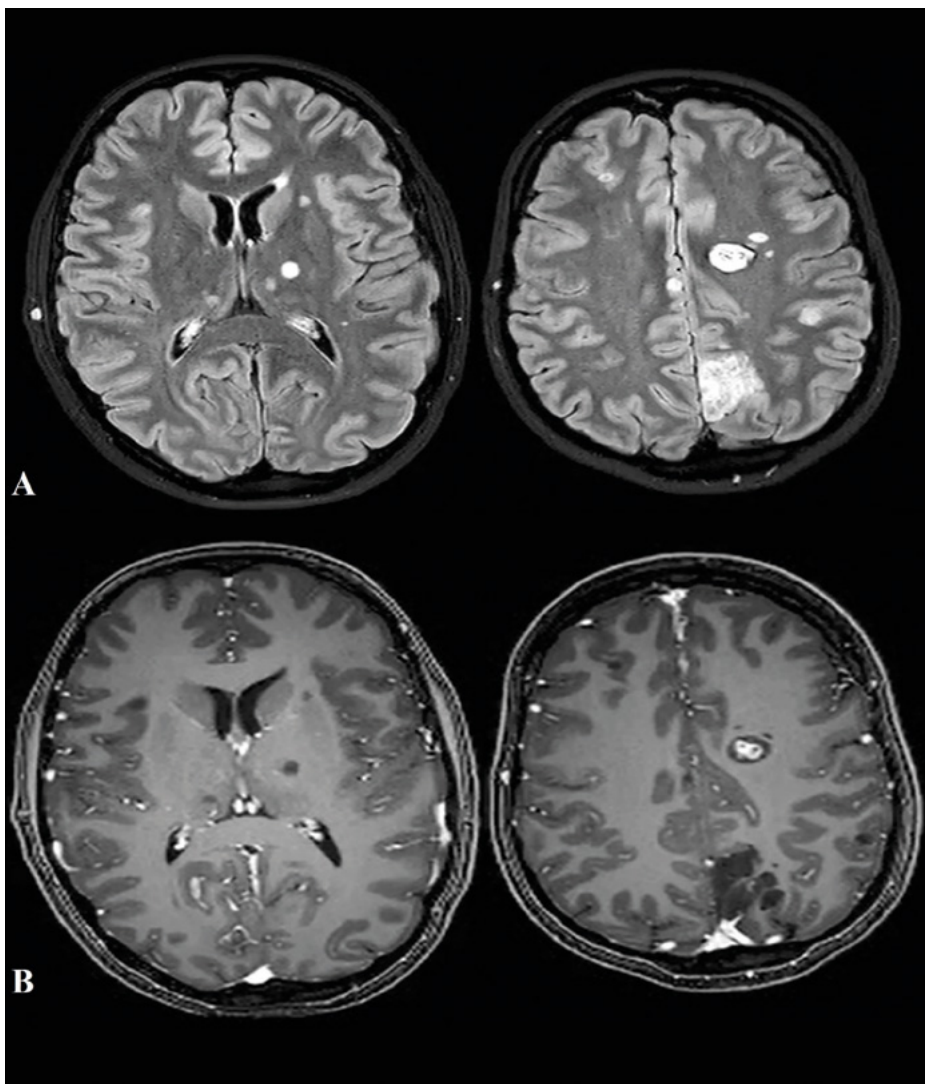
Byla vyslovena suspekce na parazitární onemocnění, dle radiologického nálezu nejspíše neurocysticerkózu.

Pacientka se pozvolně během prvního dne hospitalizace na symptomatické terapii zlepšila, již neměla bolesti. Vzhledem k absenci perifokálního edému a nízkému riziku provedení lumbální punkce byla tato provedena s výsledkem 1 elementu/3 μ l, celková bílkovina byla v normě (247 mg/l), rovněž glukóza byla v normě (3,40 mmol/l). V rámci diferenciální diagnostiky bylo provedeno sérologické vyšetření na toxoplazmózu, virus lidské imunodeficiency (HIV) a syfilis – nebyla prokázána žádná z těchto infekcí. Průkaz antigenu *Giardia intestinalis* ve stolici byl rovněž negativní. Krev, mozkomíšni mok a stolice byly rovněž odeslány do národní referenční laboratoře pro trkáňové helmintózy, kde bylo provedeno sérologické vyšetření a vyšetření PCR na larvální toxokarózu, trichinelózu, echinokokózu, cysticercózu a jaterní fasciolózu, všechny výsledky byly negativní.

Vzhledem k možnosti nálezu postižení i jiných orgánů bylo doplněno CT hrudníku, jater a sleziny, kde se mimo vpáčeného hrudníku a zmnožených, ale nezvětšených, uzlin v mesenteriu rovněž neprokázala patologie. Na EEG byl přítomen bilaterálně abnormní nálezy – na vcelku normálním pozadí se po celou dobu snímání vyskytovaly epizody středněvoltážních vln theta ostřejšího charakteru bilaterálně, v některých úsecích s převahou vlevo. Při fotostimulaci se tento nálezy zvýraznil, tentokrát více vpravo.

Pacientka byla informována o zvažované diagnóze neurocysticerkózy, byla zahájena léčba albendazolem v dávce 15 mg/kg denně a byl naplánován neurochirurgický výkon (vzhledem k absenci pozitivního nálezu z pomocných vyšetřovacích metod bylo plánováno provedení biopsie z ložiska v levé hemisféře parietooccipitálně). Před provedením výkonu byla provedena navigační MR mozku. Ta ukázala zmenšení (regresi) největšího ložiska původně zvažovaného k biopsii (Obr. 3, porovnání obrazů různých MR přístrojů). Pacientce byla vysvětlena situace a dle přání pacientky bylo od provedení biopsie ustoupeno.

Obr. 3. Navigační magnetická rezonance mozku 50. den po vstupním zobrazení, A: Fluid Attenuated Inversion Recovery – FLAIR, B: T1-Weighted Image s gadoliniovou kontrastní látkou. Patrna mírná regrese ložiskových změn



Rovněž byla zvažována stereotaktická rámová biopsie, které pacientka rovněž nebyla nakloněna a preferovala sledování prostřednictvím MR mozku v čase.

Pacientka celkově užívala albendazol po dobu 5 měsíců, následující MR mozku v čase prokázaly další regresi intracerebrálních ložisek. V době publikace je pacientka 5 měsíců bez léčby a kontrolní MR mozku je stacionární (Obr. 4), klinicky je nadále bez neurologického deficitu a na bolesti hlavy migrenózního charakteru již netrpí.

Diskuze

Uvádíme zde případ 26leté pacientky trpící na levostranné hemikranie s nálezem na MR, který by mohl podporovat diagnózu neurocysticerkózy. Laboratorní vyšetření prokázalo pouze eosinofilii kompatibilní

s úvahou nad parazitárním onemocněním. Pacientka neměla prokázány podrobnými testy (sérologie, PCR) žádné z parazitárních agens (larvální toxokarózu, trichinelózu, echinokokózu, cysticerkózu a jaterní fasciolózu) ze séra, mozkomíšního moku ani ze stolice. Negativita výsledku je překvapivá, nicméně literárně je známo, že v případě, že jsou cysticerky dlouhodobě zapouzdřené pouze v oblasti mozku, nemusí být nalezeny ani protilátky, ani části deoxyribonukleové kyseliny pro PCR. Metoda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) má prakticky 100% specifitu, ale v případě opouzdření v mozku dosahuje senzitivita jednoho vyšetření pouhých 60–70 % (Rodriguez, Wilkins et Dorny, 2012). V tomto případě je specifita PCR 100 % a senzitivita tohoto vyšetření

55–86 % (Carpio et al, 2017). Toto dokládá pouze skutečnost, že se u pacientky bavíme o suspекci na neencefalitickou formu neurocysticerkózy (Del Brutto et Campos, 2012).

Problémem u naší pacientky zůstávají platná diagnostická kritéria (Del Brutto et al., 2017). Pacientka nesplňuje žádné absolutní diagnostické kritérium, z neurozobrazovacích kritérií splňuje tři hlavní kritéria (přítomnost cystických lézí bez zřetelného scolexu na MR mozku, enhancing léze a typické parenchymové kalcifikace mozku), dále splňuje jedno potvrzující kritérium (vymizení cystických lézí po léčbě cysticidy). Nesplňuje ale žádná z klinických a expozičních kritérií čili dle kritérií není diagnóza neurocysticerkózy naplněna. Otázkou expozičních kritérií ale zůstává, zda fakt, že pacientka vyrůstala na Slovensku, je rizikový faktor vzhledem k dříve popisovaným případům výskytu (Trevisan et al., 2018). V diferenciální diagnostice obdobných lézí na MR mozku jsou primární nebo metastazující nádory mozku a dále toxoplazmóza. Laboratorní stanovení protilátek proti toxoplazmóze má ovšem senzitivitu 93–100 % (Glor et al., 2013), a toto vyšetření se provedlo s negativním výsledkem. U nádorů mozku, ať primárních či metastazujících, bychom očekávali nárůst ložisek na kontrolních MR mozku v čase, a ne naopak na léčbě albendazolem jejich zmenšení.

Závěr

Závěrem lze říct, že zobrazovací metody mají jistě své uplatnění v diagnostice bolesti hlavy a že bychom neměli být zaslepeni faktem, že se bolesti stejného charakteru již opakovaně objevily v minulosti. V současné době by každý pacient trpící na typické migrény měl mít alespoň vstupně zobrazení mozku (u naší pacientky bolesti nebyly typické svým charakterem – tupá bolest hlavy). Dále je potřeba zdůraznit, že laboratorní metody mají svá úskalí a limity a je třeba u metod brát zřetel na jejich senzitivitu, a to v různých situacích (u této pacientky by byl rozdíl, kdybychom pomýšleli na encefalitickou formu neurocysticerkózy a ELISA a PCR by byly nejspíše pozitivní).

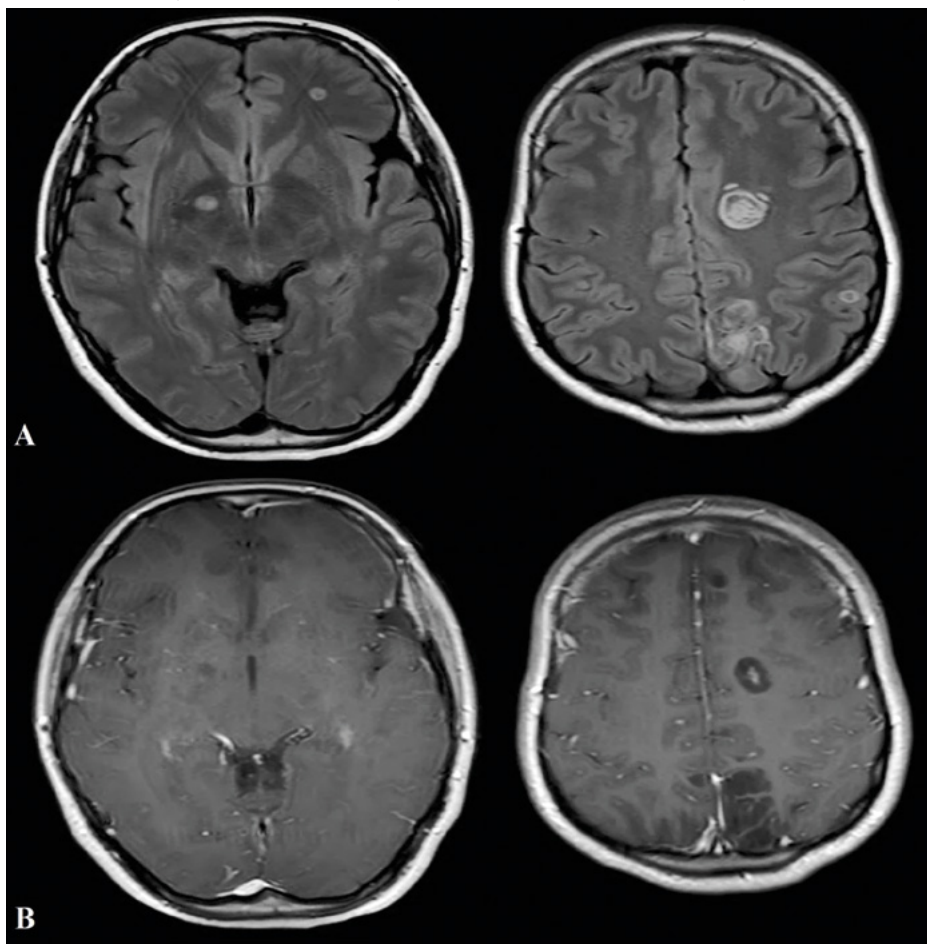
SDĚLENÍ Z PRAXE

LEVOSTRANNÉ HEMIKRANIE – MIGRÉNA TO NEBUDE!

LITERATURA

1. Carpio A, Campoverde A, Romo ML, et al. Validity of a PCR assay in CSF for the diagnosis of neurocysticercosis. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:e324.
2. Del Brutto OH, Campos X. Massive neurocysticercosis: encephalitic versus non-encephalitic. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87:381.
3. Del Brutto OH, Nash TE, White AC, et al. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci*. 2017;372:202-210.
4. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*. 2014;13:1202-15.
5. Glor SB, Edelhofer R, Grimm F, et al. Evaluation of a commercial ELISA kit for detection of antibodies against *Toxoplasma gondii* in serum, plasma and meat juice from experimentally and naturally infected sheep. *Parasit Vectors*. 2013;6:85.
6. Guzman C, Garcia HH, P. Cysticercosis Working Group in 2021. Current Diagnostic Criteria for Neurocysticercosis. *Res Rep Trop Med*. 2021;12:197-203.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
8. Kurča E. Neurologické prejavy vybraných opomínaných tropických ochorení. *Neurol. praxi*. 2019;20(2):98-101.
9. Smrčka M, Šprláková A, Smrčka V, et al. Problematika indikace operační léčby u intramedulárních lézí. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73/106(4):393-397.
10. Rodriguez S, Wilkins SP, Dorny P. Immunological and molecular diagnosis of cysticercosis. *Pathog Glob Health*. 2012;106:286-98.
11. Singh G, Burneo JG, Sander JW. From seizures to epilepsy and its substrates: neurocysticercosis. *Epilepsia*. 2013;54:783-92.
12. Trevisan C, Sotiraki S, Laranjo-Gonzalez M, et al. Epidemiology of taeniosis/cysticercosis in Europe, a systematic review: eastern Europe. *Parasit Vectors*. 2018;11:569.

Obr. 4. Kontrolní magnetická rezonance mozku sedm měsíců po vstupním zobrazení, dva měsíce po vysazení léčby; A: Fluid Attenuated Inversion Recovery – FLAIR, B: T1-Weighted Image s gadoliniovou kontrastní látkou; výraznější regrese ložiskových změn v porovnání s předchozími vyšetřeními



NEUROLOGIE PRO PRAXI VYHLAŠUJE SOUTĚŽ NA ROK 2023



CENA ARNOLDA PICKA za nejlepší sdělení z praxe publikované v časopise Neurologie pro praxi

Redakční rada časopisu Neurologie pro praxi vyhlásila soutěž o nejlepší prakticky orientovanou práci nebo příspěvek z praxe (kazuistiku, videokazuistiku) publikovaný v roce 2023 na stránkách časopisu Neurologie pro praxi.

Všechny práce publikované v časopise Neurologie pro praxi v roce 2023 budou do soutěže zahrnuty automaticky.

Práce vyhodnotí redakční rada, která tajným hlasováním rozhodne o vítězné publikaci.

Cena Arnolda Picka za rok 2023 bude předána na
21. sympoziu praktické neurologie (Brno, červen 2024)

Více informací o sympoziu na
www.kongresneurologie.cz

Trombóza mozkových žilních splavů jako etiologie cévní mozkové příhody, případ 70letého pacienta

MUDr. Michaela Roláková

Neurologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno

I když je trombóza žilních splavů vzácná, jedná se o závažnou a často opomíjenou diagnózu. Diagnóza je častokrát těžká kvůli širokému spektru nespecifických klinických příznaků. V poslední dekádě mortalita pacientů klesá v důsledku zvýšeného povědomí o této diagnóze a pokroku v zobrazovacích metodách. V našem případě prezentujeme 70letého pacienta, u kterého se trombóza mozkových žilních splavů projevila nejdříve symptomatickým epileptickým záchvatem a byla diagnostikována na základě anamnestických dat, klinických příznaků a zobrazovacích metod. Po nasazení antikoagulační terapie a залечení epileptického záchvatu došlo ke stabilizaci klinického stavu a regresi bolesti hlavy. Kazuistika poukazuje na různorodost klinického obrazu trombózy mozkových splavů a dobrou prognózu pacienta, když se včas zahájí terapie.

Klíčová slova: trombóza mozkových splavů, venózní infarkt, klinické příznaky mozkové žilní trombózy.

Cerebral venous sinus thrombosis cause of stroke in a 70-year-old patient

Although cerebral venous thrombosis is rare, it is a serious and often overlooked diagnosis. Due to the wide range of non-specific clinical symptoms, diagnosis is often difficult. In the last decade, patient mortality has been significantly reduced by improvements in treatment and diagnosis techniques and higher awareness of this diagnosis. In our case, we present a 70-year-old patient in whom cerebral venous thrombosis first manifested as a symptomatic epileptic seizure and was diagnosed thanks to anamnestic data, clinical symptoms and neuroimaging methods. The patient's conditions improved after anticoagulant therapy and treatment of the epileptic seizure. The goal of the article is to describe the diversity of the clinical picture of cerebral venous thrombosis and highlight the good prognosis of the patient if treatment is started early.

Key words: cerebral venous sinus thrombosis, cerebral venous infarction, symptoms of cerebral venous thrombosis.

Úvod

Trombóza žilních splavů je velmi vzácná, ale závažná příčina cévní mozkové příhody. Incidence je 0,2–0,5 na 1 milion obyvatel, z toho 70 % tvoří ženy (CMP manual). Rozšířené neurozobrazovací techniky nám umožňují brzkou diagnostiku. Příčiny trombóz mozkových splavů i spektrum klinických příznaků mohou být různé. V porovnání s ischemickou cévní mozkovou příhodou, která se nejčastěji manifestuje u lidí nad 75 let a je obvykle projevem aterosklerózy, trombóza mozkových splavů a žil se vyskytuje častěji u mladých lidí (Ferro et al., 2004).

Etiologie je široká, může se jednat o genetickou příčinu vrozené trombofilie či jiné koagulační poruchy, dehydrataci, infekční nebo nádorové onemocnění, imobilitu či šestinedělí (Anand, 2009).

V dnešní době nám k lepší diagnostice slouží neurozobrazovací metody, například CT angiografie venózní fáze nebo MR venografie (Laffite et al., 1997). U MR venografie pomocí metody TOF může být ale hodnocení ztíženo asymetrickým tokem nebo hypoplazií, aplazií žilních splavů (CMP manual). Laboratorně pomocí D-dimerů nemůžeme s jistotou vyloučit

ani potvrdit tuto diagnózu. Zvýšená hodnota D-dimerů má vysokou senzitivitu ke stanovení hluboké žilní trombózy dolních končetin. Naopak, pokud se mozková žilní trombóza manifestuje jediným symptomem, a to bolestí hlavy, hladina D-dimerů může být v normě a je nutno ji vyloučit pomocí neurozobrazovacích technik (Crassard et al., 2005).

Terapie by měla být zahájena ihned poté, co je stanovena diagnóza. Léčbu zahajujeme antikoagulační terapií. Při jejím selhání lze sáhnout po agresivnější terapii jako například lokální trombolýze a mechanické trombektomii.



MUDr. Michaela Roláková
Neurologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno
michaela.sladkova8@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(6):151-153

Článek přijat redakcí: 20. 2. 2022

Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2022

mii. Pacienti, u kterých dochází ke zhoršení neurologického stavu v důsledku mozkové herniace, mohou profitovat z dekompresní kraniektomie (Boussier et al., 2007).

Iniciálně se nasazuje LMWH s cílovým anti Xa 0,5-1 kIU/l nebo heparin s udržováním aPTT na 2-2,5 násobek normy. Po stabilizaci klinického stavu pacienta převádíme na dlouhodobou perorální antikoagulační léčbu, na antagonistu vitamínu K s cílovým INR 2-3 (Ferro et al., 2017). Přímá perorální antikoagulantia jsou účinnou a bezpečnou alternativou warfarinu u pacientů s nevalvulární fibrilací síní či s hlubokou žilní trombózou. Navíc pacientovi odpadá nutnost pravidelného monitorování INR a účinnost není ovlivněna dietní chybou či mnohočetnými lékovými interakcemi. Avšak pro absenci validních dat nejsou indikována přímá antikoagulantia na léčbu trombózy žilních splavů kromě dabigatranu v dávce 2 × 150 mg, u kterého ve studii RE-SPECT CVT bylo zjištěno, že má stejný účinek na rekurenci žilní trombózy i stejnou míru hemoragických komplikací jako warfarin (Štětkařová, 2017). Doba podávání antikoagulační terapie je individuální a závisí od etiologie. Pokud jsou známé přechodné rizikové faktory, které způsobily mozkovou žilní trombózu, podávají se antikoagulantia po dobu 3-6 měsíců, 6-12 měsíců u idiopatické mozkové žilní trombózy a dlouhodobě u recidivujících žilních trombóz nebo v případech, že je známa závažnější trombofilie (například homozygot pro Leidenskou mutaci) (Behrouzi et Punter, 2018).

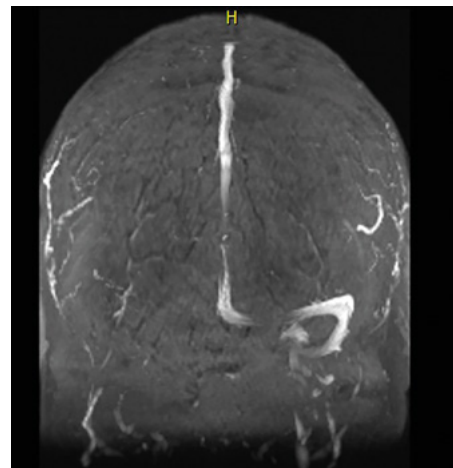
Kvůli různorodosti klinických symptomů je tato diagnóza často opomíjená a bývá diagnostickou výzvou (Silvis et al., 2017). Mezi nejčastější symptomy patří bolest hlavy často s vegetativním doprovodem. Dále se trombóza žilních splavů může manifestovat epileptickým záchvatem, alterací vědomí, fokálním neurologickým deficitem a obrazem encefalopatie při postižení hlubokého žilního systému. Vzácně se iniciálně projeví jako subarachnoidální krvácení. Za zmínku stojí i klinický projev trombózy kavernózního sinu, který je sice relativně vzácný, ale život ohrožující stav. Projevuje se bolestí hlavy, oka, chemózou a někdy i pulzujícím exoftalmem. Dále dochází k okohybné poruše při jednostranném postižení hlavových nervů: n. III, IV, hypestezie při postižení první i druhé větve n. V (Růžička, 2019).

Kazuistika

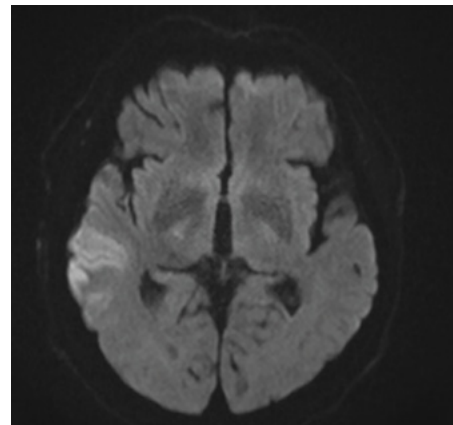
70letý pacient, léčen s arteriální hypertenzí, byl přijat k překladi z jiného neurologického oddělení, kde byl hospitalizován pro stav s tonicko-klonickými křečemi. Bylo provedeno CT mozku s nálezem subarachnoidálního krvácení T-P-O vpravo, drobného krvácení v bazálních cisternách. Na CT angiografii s arteriální fází se neprokázal zdroj krvácení či jiná patologie na přívodních či intrakraniálních tepnách. Proběhla konzultace s neurochirurgickým pracovištěm, které neindikovalo neurochirurgické řešení. Laboratorní nález byl v normě, kromě vyšších D-dimerů (0,53 mg/l), které byly vyšetřeny ještě na primárním pracovišti a jejichž vyšší hodnotu lze vysvětlit ischemií. Pro symptomatický epileptický záchvat byl nasazen levetiracetam a pro dekompenzaci arteriální hypertenze byla navýšena antihypertenzní terapie. Do druhého dne byl pacient již plně při vědomí s lehkou levostrannou hemiparézou. Bylo doplněno MRI mozku s nálezem subakutní ischemie temporo okcipitálně vpravo s hemoragickou složkou. Opětovně proběhla neurochirurgická konzultace se závěrem, že se jedná o nespecifický nález a nelze vyloučit tumorózní proces. Následně byl pacient přeložen na naše spádové oddělení k dalšímu dovyšetření. Při příjmu byla přítomná velmi lehká hemiparéza vlevo, anamnesticky byly doplněny další informace ohledně jeho stavu, a to že 5 dní před vznikem epileptického záchvatu měl bolesti hlavy, které tlumil běžnými analgetiky a lékařskou pomoc nevyhledal.

V rámci diferenciální diagnostiky příčiny ischemie lze zvažovat makroangiopatii a kardioembolizační etiologii. Makroangiopatii jsme vyloučili normálním nálezem na CT angiografii. Na kardioembolizaci jsme neměli vysokou suspekci, protože se jednalo o solitární ischemii a během pobytu v nemocnici nebyly zachyceny arytmie. Jako jedna z příčin ischemie přicházela do úvahy trombóza žilních splavů díky lokalizaci, tvaru infarktu a anamnéze bolesti hlavy. Proto jsme doplnili venózní MRA s nálezem trombózy sinus transversus vpravo a částečně sigmoideus. Byla zahájena antikoagulační terapie formou LMWH 0,6 ml po 12 hodinách i přes hemoragickou složku ischemie s výhledem převodu na warfarin. Po třetí aplikaci LMWH se zkontrolovala hodnota

Obr. 1. MR venogram, trombóza sinus sigmoideus a transversus vpravo



Obr. 2. Akutní ischemie temporo parietálně vpravo na DWI sekvenci MRI mozku



Obr. 3. Subarachnoidální krvácení temporo parieto okcipitálně vpravo na nativním CT mozku



anti Xa, která byla 0,65 kIU/l, čili ve správném terapeutickém rozmezí.

Proběhl screening etiologie trombózy žilních splavů, byl proveden onkoscreening, nabraené trombofilní stavy, vaskulitidy. Všechna vyšetření byla negativní. Základní laboratoř byla také bez patologických hodnot. Při dimisi byl pacient bez neurologického deficitu, přetrvávaly mírné bolesti hlavy, na které byl předepsán metamizol. Po 3 měsících pacient

přišel na kontrolní MRI mozku a na kontroly do neurologické ambulance. Pacient byl bez neurologického deficitu, na MRI mozku bez známek rekanalizace sinus sigmoideus a transversus vpravo, dále patrné postischemické ložisko temporo parietálně vpravo. Nadále se pokračovalo v antikoagulační terapii a byla naplánována další kontrola za 6 měsíců.

Diskuze

Mozková žilní trombóza se může vyskytovat v každém věku, ale nejčastěji se vyskytuje u mladých lidí pod 45 let a u žen (předpokládá se vliv hormonální antikoncepce a těhotenství) (Saposnik, 2011). Diagnóza časných stadií trombózy žilních splavů často není jednoduchá kvůli jejímu variabilnímu klinickému obrazu a nespecifickým obtížím. U většiny pacientů dojde k úplnému uzdravení, zejména pokud je včas diagnostikována a léčena. Prognosticky horšími faktory jsou mužské pohlaví, iniciální koma, těžký neurologický deficit, intracerebrální hematoma či přítomnost rizikových faktorů jako sepse, koagulopatie a malignita (Ferro et al., 2017).

Dva hlavní patofyziologické mechanismy se uplatňují v klinické manifestaci trombózy žilních splavů. Zaprvé – trombóza

žilních splavů nebo sinů může mít za následek zvýšený venózní a kapilární tlak. Jakmile začne stoupat nitrolební žilní tlak, dojde ke snížení mozkové perfuze ústící ke vzniku ischemie a cytotoxického edému. Dále může dojít k porušení hematoencefalické bariéry, která vede k vazogennímu edému. Současně může dojít k ruptuře kortikální žíly a ke vzniku parenchymového hematomu.

Zadruhé – trombóza mozkových splavů může vyústit ve snížení absorpce likvoru, který se vstřebává arachnoidální granulací. Trombóza mozkových splavů zvyšuje nitrožilní tlak, což snižuje absorpci likvoru, a to vede ke zvýšení nitrolebního tlaku. Důsledkem zvýšeného nitrolebního tlaku dochází k venózní a kapilární hypertenzi, která přispívá ke vzniku parenchymového hematomu, vazogennímu a cytotoxickému edému (Piazza, 2012).

Jeden z dalších raritních následků trombózy mozkových splavů je subarachnoidální krvácení. K tomu může dojít při sekundárním provalení hemoragického infarktu do subarachnoidálního prostoru nebo při ruptuře fragilních tenkostěnných kortikálních žil díky nitrožilní hypertenze (CMP manual). Tento patofyziologický mechanismus objasňuje vznik subarachnoidálního krvácení, které bylo přítomno na vstupním CT mozku.

Výše zmíněné jevy se mohou klinicky projevit bolestí hlavy, epileptickým záchvatem, fokálním neurologickým deficitem či poruchou vědomí, což vysvětluje klinické příznaky u výše zmíněného pacienta.

Vzhledem k tomu, že se u pacienta příčina trombózy mozkových splavů neobjasnila, můžeme ji kategorizovat jako idiopatickou a ponechat antikoagulační terapii na půl roku až rok. I když u tohoto pacienta byly přítomné prognosticky nepříznivé faktory, došlo ke kompletní regresi neurologického deficitu a zatím bez recidivy epileptického záchvatu.

Závěr

Přestože trombóza mozkových žil a splavů patří mezi vzácné příčiny iktu, mělo by se na ni pomýšlet v rámci diferenciální diagnostiky u nového vzniku bolesti hlavy, fokálního neurologického deficitu a epileptického záchvatu. Dále je nutno pátrat po vyvolávající příčině, včetně přítomnosti prokoagulačních stavů. Jejich odhalení má dopad na management prevence další rekurence mozkové žilní trombózy. Prognóza pacienta je příznivá při včasné diagnostice a její léčbě jako i jejich rizikových faktorů. Je potřeba na ni myslet i u starších pacientů (Ullivi et al., 2020).

LITERATURA

1. Anand N, Chan C, Wang NE. Cerebral venous thrombosis: a case report. *J Emerg Med.* 2009;36(2):132-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.02.041.
2. Behrouzi R, Punter M. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Clin Med (Lond).* 2018;18(2):192.
3. Boussier MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol.* 2007;6:162-70.
4. Crassard I, Soria C, Tzourio CH, et al. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2005;36:1716-1719.
5. Ferro JM, Boussier MG, Canhão P, et al. European stroke organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *European Stroke Journal.* 2017;28(3):195-221.
6. Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al. Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis, Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35(3):664-670.
7. Lafitte F, Boukobza M, Guichard JP, et al. MRI and MRA for diagnosis and follow-up of cerebral venous thrombosis (CVT). *Clin Radiol.* 1997;52(9):672-679.
8. Piazza G. Cerebral Venous Thrombosis. *Circulation.* 2012;125:1704-1709.
9. Růžička E. Neurologie, Praha, Triton, 2019. ISBN 978-80-7553-681-5.
10. Saposnik G, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Circulation Journal.* 2011;42:1158-1192.
11. Silvis S, de Sousa D, Ferro J, et al. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:555-565.
12. Štětkářová I. Moderní farmakoterapie v neurologii. Praha: Maxdorf 2017.
13. Tomek A. Neurointenzivní péče. Praha: Mladá Fronta 2018.

Trombóza mozkových žil a splavů CMP manual 2018. Available from: <https://www.manual-cmp.cz/tromboza-splavu-etologie-a-klinicky-obraz/>.

14. Ullivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Practical Neurology.* 2020;20:356-367.



3.

dny praktické neurologie

14.–15. 9. 2023
ÚSTÍ NAD LABEM

AKREDITACE

- Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře

PREZIDENT AKCE

- prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

GARANTKY ODBORNÉHO PROGRAMU

- MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA
- MUDr. Marta Vachová

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 7. 2023: **1 200 Kč**
- od 1. 8. 2023: **1 500 Kč**
- při registraci na místě: **1 700 Kč**
- **50% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Centrem neurověd CEITEC MU
- Rostislav Reiningger
778 775 664, reiningger@solen.cz

SOLEN MEDICAL EDUCATION



ODBORNÝ PROGRAM

ČTVRTEK 14. 9. 2023

13.00 Slavnostní zahájení

Epileptologie

předsedající MUDr. Ján Macko

- **Protizáchvatová medikace, současné možnosti** – MUDr. Jana Zárubová
- **SUDEP** – přednášející bude doplněn
- **Hubněme do plavek** – MUDr. Roman Macek
- **Kazuistika** – MUDr. Lucie Kozlová
- **Dystonické záchvaty indicií ke vzácné diagnóze** – MUDr. Tereza Havlíková, MUDr. Slávka Chmelíková
- Společná závěrečná diskuze

TOS – thoratic outlet syndrom

předsedající MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA

- **TOS – anatomie, klinika, diferenciální diagnostika** – MUDr. Tomáš Bauer
- **TOS – klinické vyšetření, EMG, konzervativní léčba** – MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA
- **TOS – možnosti chirurgického řešení** – MUDr. Ivan Humhej, Ph.D.

Neuroanatomie

doc. MUDr. Robert Bartoš, Ph.D.

Výzkum u přeživších holokaust a jejich potomků

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

PÁTEK 15. 9. 2023

Cevní mozkové příhody

předsedající MUDr. Ing. David Černík, Ph.D., MBA

- **„Zbytečné“ kardioembolizační cévní mozkové příhody** – MUDr. Ing. David Černík, Ph.D., MBA
- **Intravenózní trombolýza u pacientů na antikoagulační terapii. Současnost a jak dál?** – MUDr. Ján Macko
- **Indikace intravenózní trombolýzy v léčbě ischemické CMP ve specifických klinických situacích** – MUDr. Stanislav Neumann, FESO
- **Poranění supraaortálních tepen – diagnostika a endovaskulární léčba** – MUDr. Filip Cihlář
- **Neurochirurgická revaskularizace – problematika extra-intrakraniálních anastomóz** – prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.

Neurooftalmologie

předsedající MUDr. Jana Preiningerová Lízrová, Ph.D.

Témata budou doplněna

Soutěžní blok kazuistik

předsedající MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA, MUDr. Marta Vachová

Témata budou doplněna

14.00 Závěr

Změna programu vyhrazena.

Registrace a další informace na
www.neuusti.cz



Autoimunitní meningoencefalitida asociovaná s anti-GFAP protilátkami – kazuistika

MUDr. Hana Mojžišová¹, MUDr. Martin Elišák, Ph.D.¹, RNDr. Jitka Hanzalová², MUDr. David Krýsl, Ph.D.¹,
prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Gliální fibrilární acidický protein (GFAP) astrocytopatie, poprvé popsána v roce 2016, patří mezi autoimunitní onemocnění CNS. Toto onemocnění typicky postihuje pacienty kolem padesátého roku věku, podobné četnosti u mužů i žen. Klinický obraz může být různorodý, ale typicky se manifestuje jako meningoencefalitida. V pětině případů je asociovaná s tumorem a jiným autoimunitním onemocněním v anamnéze. Diagnózu podporuje typický nálezn na magnetické rezonanci mozku – T2 hyperintenzní léze a perivenulární radiální syčení v T1 obraze po podání gadolinia. Toto onemocnění dobře odpovídá na imunoterapii, a to zejména terapii kortikosteroidy. Relapsy jsou popisovány zejména při rychlé detrakci kortikoterapie. Prezентujeme kazuistiku pacienta ve věku 45–49 let jako prvního zachyceného případu v České republice.

Klíčová slova: autoimunitní encefalitida, gliální fibrilární acidický protein, radiální enhancement, astrocytopatie.

Autoimmune meningoencephalitis associated with anti-GFAP antibodies – a case study

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy, first described in 2016, belongs to the group of autoimmune diseases of the central nervous system. This disease typically manifests around 50 years of age, without sex predilection. Clinical picture is variable, but typically is that of meningoencephalitis. In approximately one fifth of cases, the patient suffers from another autoimmune disease and has a malignancy. Diagnosis is supported with typical findings on brain MRI – T2 hyperintense lesions and perivenular radial enhancement in contrast-enhanced T1 sequence. The disease responds well to immunotherapy, particularly corticosteroids. Relapses occur, mostly with fast detracton of corticotherapy. We present the first case of GFAP astrocytopathy in the Czech Republic.

Key words: autoimmune encephalitis, glial fibrillary acidic protein, radial enhancement, astrocytopathy.

Rádi bychom prezentovali kazuistiku v české literatuře dosud ojedinělou – pacienta s autoimunitní meningoencefalitidou asociovanou s protilátkami proti gliálnímu fibrilárnímu acidickému proteinu (GFAP), intermediárnímu filamentu přítomnému intracelulárně v astrocytech. Tato autoimunitní astrocytopatie byla poprvé popsána v roce 2016 (Fang et al., 2016). Jedná se o steroid-responzivní onemocnění, které typicky probíhá pod obrazem meningitidy a/nebo encefalitidy a/nebo myelitidy a které je asi v 20 % asociovaná s tumorem (Long et al.,

2018; Flanagan et al., 2017; Iorio et al., 2018; Kimura et al., 2019). Typickým obrazem v likvoru je lymfocytární pleocytóza a hyperproteinorhachie a charakteristický obraz perivenulárního radiálního syčení na MR mozku po aplikaci gadolinia (Fang et al., 2016). Specifické vyšetření protilátek proti GFAP není v současné době v ČR dostupné. Dle epidemiologických studií je prevalence odhadována na 0,6 na 100 000 obyvatel (Dubey et al., 2017) (v ČR tedy kolem 60 pacientů), což svědčí pro významnou poddiagnostikovanost tohoto onemocnění u nás.

Pacient ve věku 45 až 49 let s anamnézou diabetes mellitus 2. typu a morbus Bechtěrev, bez předchozí imunopresivní léčby, byl na naše pracoviště přeložen z infekčního oddělení, kde byl hospitalizován od září 2021 pro dva měsíce progredující poruchy paměti, změnu osobnosti a poruchu spánku. Těmto obtížím předcházely měsíce trvající zvýšená únava, artralgie a váhový úbytek při průjmech. Vstupně vykazoval poruchu krátkodobé paměti, intermitentní neklid a halucinace. Při přijetí na infekční oddělení byla provedena



MUDr. Hana Mojžišová
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
hana.mojzisova@fnmotol.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):155-157
Článek přijat redakcí: 7. 11. 2022
Článek přijat k publikaci: 18. 12. 2022

lumbální punkce s nálezem proteinocytologické asociace: hyperproteinorachie (2,1 g/l), pleocytózy (108/3 μ l) a pozitivitu izoelektrické fokuse imunglobulinu G (IgG) typu 3 (17 oligoklonálních pásov v likvoru, 11 v séru). S předpokladem infekční etiologie byl pacient zajištěn ceftriaxonem, ampicilinem, aciklovirem a antiedematózní léčbou manitolem, paralelně s vyšetřením možných mikrobiálních agens. MR mozku (Obr. 1) s podáním gadolinia ukázala T2 hyperintenzní ložiska v bílé hmotě, u části z nichž byla patrná restrikce difuze na DWI sekvenci a po podání gadolinia byl také patrný nenápadný radiální enhancement. MR obraz odpovídal možné encefalitidě, případně se složkou vaskulitidy.

PCR detekce bakteriálních a virových agens v likvoru, protilátky proti *Treponema pallidum*, HIV, hepatitis B a C, tularemii, leptospiróze, testy na *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) (Quantiferon, Mantoux, mikroskopie), viru klíšťové encefalitidy, PCR na

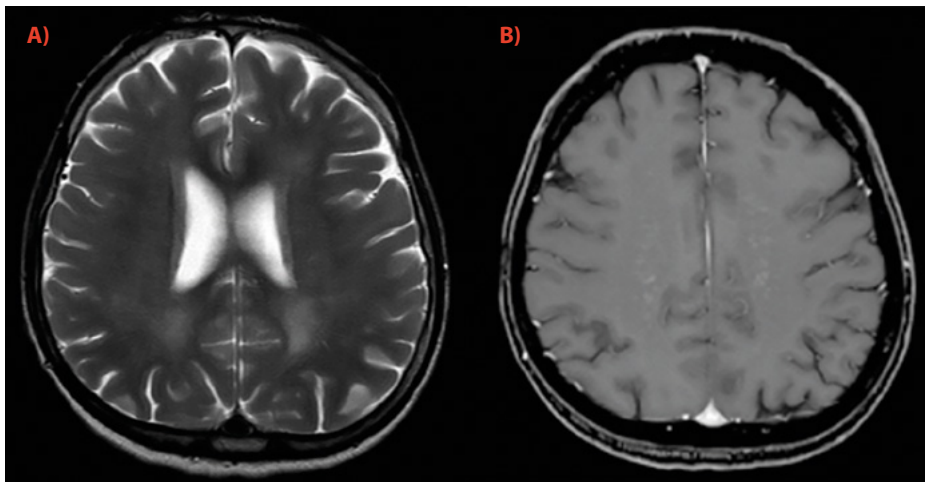
John-Cunningham virus (JCV), kryptokokový antigen v likvoru, byly všechny negativní. Na EEG byl abnormální nález svědčící pro difúzní encefalopatii (generalizovaná pomalá příměs v pásmu theta). Vzorky likvoru a séra byly odeslány do Likvorové laboratoře ve FN Motol, kde byla zjištěna hraniční pozitivita anti-NMDAR protilátek v likvoru. Během hospitalizace na infekčním oddělení bylo nutné farmakologické tlumení kontinuálně intravenózně podávaným tiapridalem. Vzhledem k negativitě provedených vyšetření infekčních agens a hraniční pozitivitě anti-NMDAR protilátek v likvoru byl pacientovi podán SoluMedrol intravenózně v celkové dávce 5 gramů s navazujícím podáváním Prednisonu per os 60 miligramů denně. Na této terapii došlo ke zlepšení stavu. Vzhledem k možnosti paraneoplastické příčiny bylo doplněno celotělové 18 F-FDG PET/CT, které neprokázalo FDG viabilní neoplazii.

V době překlady na naše pracoviště byl pacientův stav částečně zlepšen stran kvality

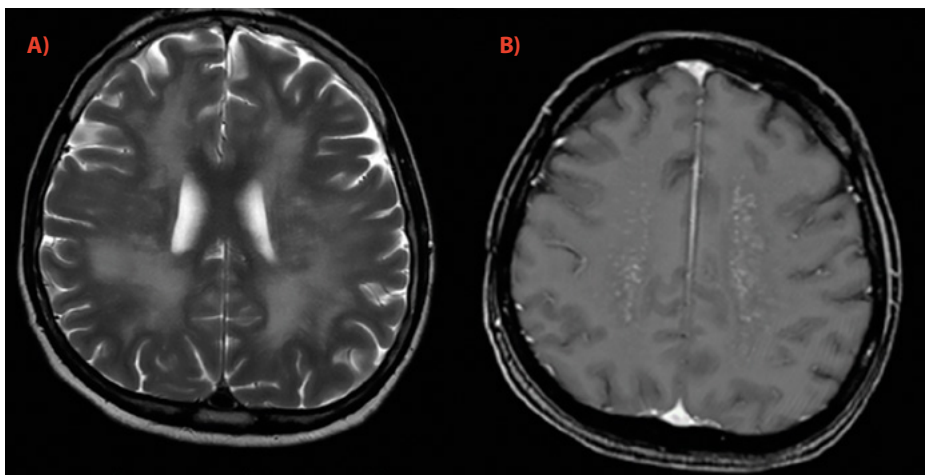
vědomí, ale přetrvávala porucha krátkodobé paměti a na EEG známky bilaterální dysfunkce (intermitentní nepravidelná theta FT bilaterálně místy s převahou vpravo a intermitentní rytmická theta FC bilaterálně). V průběhu hospitalizace dominoval psychomotorický neklid s nutností opakované úpravy psychiatrické medikace. V krevních odběrech byla zjištěna mírná lymfopenie ($0,780 \times 10^9$ /litr), zánětlivé parametry byly v normě. V rámci onkoscreeningu bylo doplněno i sonografické vyšetření skrota – bez patologického nálezu. Pacientovi byly aplikovány intravenózní imunoglobuliny v celkové dávce 125 g během 5 dnů a na této terapii došlo k dalšímu zlepšení stavu. Pacient odmítl kontrolní lumbální punkci a vzhledem ke zlepšení stavu byl propuštěn do domácí péče se zahájením postupného snižování Prednisonu během dvou měsíců na dávku 10 mg denně. Etiologicky jsme zvažovali autoimunitní encefalitidu – protilátky anti-NMDAR v likvoru však byly jen hraničně pozitivní. Na plánované kontrole s odstupem 3 měsíců byl stav dle rodiny i pacienta bez progresu, ale část obtíží přetrvávala (únava, apatie, porucha paměti). Byla naplánována kontrolní MR mozku a kontrolní celotělové FDG PET/CT. Dále bylo provedeno vyšetření séra i mozkomíšního moku z iniciálního odběru (září 2021) na tkáňových řezech potkaních mozků (imunohistochemické barvení), které je doporučováno doplnit v klinicky suspektních případech autoimunitní encefalitidy bez záchytu antineurálních protilátek při použití standardně dostupných metod, či slouží k ověření hraničního či nejasného nálezu autoprotilátek. Nelze jim prokázat specifickou protilátku, ale přítomnost či nepřítomnost specifického vzorce barvení slouží ke confirmaci výsledků testování pomocí cell-based assay (CBA). Vyšetření u našeho pacienta nepotvrdilo výše uvedenou hraniční pozitivitu anti-NMDAR protilátek metodou CBA.

Po dalších 3 měsících rodina pacienta kontaktovala naše pracoviště – od poslední kontroly došlo k postupnému zhoršení stavu (pacient byl dezorientovaný, ležící, udával bolesti nohou). Proběhlé kontrolní celotělové 18 F-FDG PET/CT bylo bez průkazu neoplazie. Vzhledem k nálezu na kontrolním MR mozku (Obr. 2) a k relapsu při snížení kortikoterapie byl nález hodnocen jako suspektní autoimunitní anti-GFAP astrocytopatie (Fang et al., 2016) a pacient byl rehospitalizován.

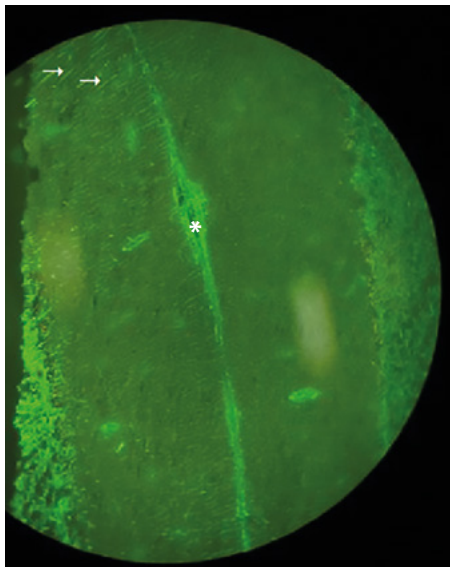
Obr. 1. A) T2 vážený obraz, B) T1 vážený obraz po podání gadolinia



Obr. 2. A) T2 vážený obraz – splývající ložiska zvýšeného signálu v bílé hmotě obou hemisfér, B) T1 vážený obraz po podání gadolinia – charakteristické perivenulární radiální syčení



Obr. 3. Detekce protilátek na tkáňových řezech potkaního mozečku (likvor) pomocí nepřímé imunofluorescence (fluoresceinem značené sekundární protilátky proti lidskému IgG, neředěný vzorek, zvětšení 200×), typické barvení v oblasti pia mater s radiálním barvením subpiálně (* – pia mater, bílá šipka – radiální výběžky Bergmannových glií)



V likvoru byla lymfocytární pleocytóza (40/3 μ l), hyperproteinurie (1,4 g/l), tentokrát s izolovanou pozitivitou 5 oligoklonálních pásov v likvoru na izoelektrické fokusaci (typ 2). Antineurální protilátky detekovatelné v současné době v ČR komerčními kity byly včetně anti-NMDAR negativní. Z ostatních markerů byl zvýšený laktát (3,7 mmol/l) a chemokín CXCL13 (50,4 pg/ml). Mini-mental state examination (MMSE) screening svědčil pro těžký kognitivní deficit (9/30 bodů). EEG nález byl hodnocen jako možný nekonvulzivní status epilepticus dle modifikovaných Salcburských kritérií (Beniczky et al., 2013), což vedlo k zahájení terapie lacosamidem. Vzhledem k suspekci na autoimunitní GFAP astrocytopatii byly likvor i sérum vyšetřeny na tkáňových řezech značených imunofluorescenčně (Euroimmun

Neurology Mosaic 8) a toto vyšetření podpořilo naši suspekci na anti-GFAP protilátky typickým barvením (v oblasti pia mater a subpiálně) (Obr. 3) (Fang et al., 2016). K potvrzení, že se jedná o anti-GFAP protilátky, byly vzorky odeslány do neuroimunologické laboratoře na Univerzitní klinice Schleswig-Holstein v Kielu v Německu.

Vzhledem k předchozímu dobrému efektu byla opakována léčba první linie: celkem 3 gramy SoluMedrolu intravenózně s následující terapií IVIG v celkové dávce 125 gramů. V rámci diferenciální diagnostiky byla doplněna vyšetření k vyloučení vaskulitidy CNS – nález na očním pozadí i DSA mozkových tepen s přiměřeným nálezem, protilátky asociované s vaskulitidami (a-ANA, a-dsDNA, a-RF i složky komplexu, C3 a C4) byly negativní s výjimkou nespecificky slabě pozitivní ANCA protilátky typu P. Ke konci hospitalizace jsme obdrželi potvrzující výsledek vyšetření anti-GFAP protilátek metodou cell based assay – pozitivní v likvoru, slabě pozitivní v séru. Vzhledem k pozitivitou protilátek potvrzené diagnóze a proběhlému relapsu jsme indikovali druhou linii léčby: cyklofosfamid v dávce 1,5 gramu. Pacient se dostavil s odstupem týdne k jeho aplikaci a krátkodobé hospitalizaci. EEG a MMSE bylo zlepšeno (intermitentní nevyrazná pomalá FT bilaterálně a 30/30 bodů). Bylo pokračováno v podávání cyklofosfamidu v měsíčním intervalu a v pravidelném onkoscreeningu. Klinický stav pacienta je stabilizovaný, kontrolní MR mozku ze září 2022 je s regresí nálezu ve smyslu zmírnění sycení po gadolinu a rozsahu T2 hyperintenzních lézí. Kontrolní vyšetření likvoru pacient odmítá, přesto vzhledem ke stabilizovanému nálezu nyní plánujeme prodloužení intervalu podávání cyklofosfamidu ve stejné dávce na dva měsíce.

Prezentujeme tedy první kazuistiku GFAP astrocytopatie v České republice. Jde o autoimunitní onemocnění s častým multisystémovým postižením CNS – typicky probíhá pod obrazem meningoencefalomyelitidy s možným dominujícím postižením supra- a infratentoriálních oblastí s/nebo bez edému optického disku. Příznaky mohou být heterogenní. V menšině případů je možná i paraneoplastická příčina, nejčastěji popisovaným asociovaným tumorem je ovariální teratom (ale i adenokarcinomy různé lokalizace, karcinom ledvin, lymfomy). V našem případě vedly k diagnóze zářivý obraz v likvoru a typický MR nález lineárního perivaskulárního radiálního sycení po podání gadolinia, podpořené odpovědí na imunoterapii. Iničiální hraniční pozitivita anti-NMDAR v našem případě je v souladu s nálezem možné vícečetné positivity antineurálních protilátek publikované v literatuře (Gravier-Dumonceanu et al., 2022) a demonstruje nutnost vyšetření více metodami v klinicky nejasných případech. Potvrzení diagnózy přinesla pozitivita autoprotiátek třídy IgG anti-GFAP v likvoru, detekce v mozkomíšním moku je více senzitivní i specifická pro toto onemocnění (Gravier-Dumonceanu et al., 2022). Vzhledem k tomu, že toto onemocnění často dobře odpovídá na imunoterapii, je v klinicky suspektních případech vhodné pátrat i po autoprotiátkách, které nelze vyšetřit běžně dostupnými komerčními metodami.

Poděkování: Děkujeme Infekčnímu a Radiologickému oddělení Slezské nemocnice Opava za referování tohoto zajímavého pacienta a jeho následné předání do naší péče.

Děkujeme Justině Dargvaineine za konzultace případu.

LITERATURA

1. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54:28-9. doi:10.1111/epi.12270.
2. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83:166-77. doi:10.1002/ana.25131.
3. Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. *Jama Neurol*. 2016;73:1297. doi:10.1001/jama-neurol.2016.2549.
4. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017;81:298-309. doi:10.1002/ana.248812.
5. Gravier-Dumonceanu A, Ameli R, Rogemond V, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity. *Neurology*. 2022;98:e653-68. doi:10.1212/wnl.00000000000013087.
6. Iorio R, Damato V, Evoli A, et al. Clinical and immunologi-

- cal characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:138. doi:10.1136/jnnp-2017-316583.
7. Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy. *J Neuroimmunol*. 2019;332:91-8. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.04.004.
8. Long Y, Liang J, Xu H, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study. *Eur J Neurol*. 2018;25:477-83. doi:10.1111/ene.13531.

Profesorka Ivana Štětkářová – kulaté výročí

Profesorka Štětkářová je známa všem neurologům (i mnoha dalším odborníkům). A když se zmíní její jméno, tak se z paměti vynoří celá řada charakteristik této moderní, vysoce erudované a akční lékařky. Také ti, kteří nejezdí často na konference a kongresy, znají její publikace – knihy, často i značně objemné – Spinální neurologie, Moderní farmakoterapie v neurologii, Spasticita, Neuromuskulární choroby v kazuistikách a další, a celou řadu prací v časopisech na různá témata (spasticita, baklofenové pumpy, roztroušená skleróza a další). Kdo zná paní profesorku z aktivních vystoupení na konferencích, velmi oceňuje jak obsah sdělení, tak zejména i formu sdělení – aktivní s využitím výrazových prostředků, přesné obrazové dokumentace i často až provokujících otázek i prezentovaných názorů. Právě proto si sdělené informace i následující diskuze (i s emocionálním nábojem) lékaři dobře pamatují.

Profesorka Štětkářová je nesmírně pilná, dovede navázat spolupráci a často ty aktivity dovést (často i dotáhnout za spolupracovníky) až ke konkrétnímu výsledku – knize, programu, nové diagnostické či léčebné metodě. Ale jak se k této své „šťastné roli“ dopracovala?

Jednak měla štěstí na aktivní prostředí široké rodiny s vysokou intelektuální úrovní

(např. prof. Jaroslav Teisinger, zakladatel pracovního lékařství) i s uměleckou tradicí (akademický malíř, sochař, spisovatelka). Studium lékařské fakulty na Královských Vinohradech zakončila v r. 1987. A měla štěstí, že pracovala na několika vskutku kvalitních pracovištích – ve Státním zdravotním ústavu, na Neurologické klinice Fakultní Thomayerovy nemocnice, na neurologii v Nemocnici Na Homolce. Od roku 2011 vede Neurologickou kliniku FN Královské Vinohrady. A mezitím absolvovala četné zahraniční stáže a pobyty (Houston, Curych, Freiburg, Innsbruck, Jackson). A v rámci odborné kariéry – v r. 1993 obhájila kandidátskou práci – „Somatosenzorické evokované potenciály u osob exponovaných organickým rozpustidlům“. V roce 2003 obhájila práci „Mícha a její funkce v klinické neurofyzilogii“ a byla jmenována docentkou neurologie. V roce 2016 byla jmenována profesorkou neurologie.

Odborná aktivita je pouze jednou stranou celé komplexní osobnosti prof. Štětkářové. Věnuje se však také kulturní a umělecké činnosti. Má ráda pohybovou aktivitu, tanec i hudbu. Píše poezii a dosáhla již vydání několika sbírek básní. Dále je výtvarně činná – vlastní



grafiky a perokresby. Snaží se volné chvíle využít ke sportu, a tím i k restituci sil – sjezdové lyžování, běžky, turistika, plavání.

Vážená paní profesorko, milá Ivanko, přejeme Ti pevné zdraví, dostatečně rezistentní nervovou soustavu a neutuchající zdroj vnitřní energie nezbytné pro všechny Tvé aktivity.

*Za široký kolektiv kolegů
Edvard Ehler*

SOLEN MEDICAL EDUCATION

hledá se

OBCHODNÍ MANAŽER/KA

PRO VAŠE PACIENTY S RELAPS REMITENTNÍ ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU¹

CHRAŇTE HO, NEŽ BUDE PRYČ

**SE ZEPOSII MÁTE SÍLU POMOCI PACIENTŮM
CHRÁNIT TO NEJCENNĚJŠÍ CO MAJÍ¹**► **SILNÁ ÚČINNOST** v redukci AAR, GdE lézí a nových/zvětšujících se T2 lézí ve srovnání s Avonexem²¹► **Brání mozkové atrofii a udržuje rychlost zpracování informací** (měřené testem SDMT) u sekundárních cílů a Post Hoc analýze^{2,3}► **Profil bezpečnosti a snášenlivosti srovnatelný s Avonexem v pilotních studiích,^{2,3} – konzistentní údaje v dlouhodobém horizontu 8 let^{4,5}**► **Perorální léčba jednou denně, která se snadno zahajuje a zvládá¹**

¹Od randomizace prvního pacienta (18. října 2012) do cutoff studie DAYBREAK (2. února 2021) byla průměrná (rozmezí) kontinuální expozice ozanimodu 0,92 mg 67,4 (6,01-98,8) měsíce.⁵

ARR = roční míra relapsu; GdE = gadolinium enhancing léze; RRMS = relabující-remitentní roztroušená skleróza; SDMT = test na hodnocení kognitivních funkcí – Symbol Digit Modalities Test.

Reference: 1. ZEPOSIA® (ozanimod) Summary of Product Characteristics (SmPC). Bristol-Myers Squibb Company; 2021. 2. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1009-1020. 3. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021-1033. 4. Selmaj KW, Steinman L, Comi G, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: interim analysis of the DAYBREAK open-label extension study. Presented at: 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 13-15, 2021, Virtual.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.**

Název léčivého přípravku: Zeposia® 0,23 mg tvrdé tobolky, Zeposia® 0,46 mg tvrdé tobolky, Zeposia® 0,92 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje ozanimod hydrochloridum v množství odpovídajícím ozanimodum 0,23 mg, 0,46 mg nebo 0,92 mg. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RS) v aktivním stádiu onemocnění, které je definováno klinickými parametry nebo zobrazovacími metodami. Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (UC), u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi, kteří přestali odpovídat na léčbu nebo netolerovali léčbu konvenčním přípravkem nebo biologickou léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 0,92 mg ozanimodu jednou denně. Vyžaduje se úvodní režim eskalace dávky od 1. dne do 7. dne (1. – 4. den 0,23 mg jednou denně, 5. – 7. den 0,46 mg jednou denně). Po 7denní eskalaci se začíná 8. dnem užívá dávka 0,92 mg jednou denně. Stejný režim eskalace dávky se doporučuje při přerušení léčby po dobu 1 nebo více dní během prvních 14 dní léčby, více než 7 po sobě jdoucích dní v období mezi 15. – 28. dnem léčby nebo více než 14 po sobě jdoucích dní po 28. dni léčby. U pacientů s RS ve věku nad 55 let a u pacientů s UC ve věku nad 65 let je třeba, obzvláště při dlouhodobé léčbě, postupovat s opatrností. Více informací viz Souhrn údajů o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Stav imunodeficiency. Infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III/IV klasifikované podle NYHA v posledních 6 měsících. Atrioventrikulární blokáda (AV) 2. stupně typu II nebo AV blokáda 3. stupně nebo syndromem chorého sínu, nebo pacienti s těmito stavy v anamnéze, pokud nemají funkční kardiostimulátor. Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce, např. hepatitida a tuberkulóza. Aktivní malignity. Těžká porucha funkce jater (třída C podle Childa-Pugh). Těhotenství a nepoužívání účinné antikoncepce ženami ve fertilním věku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby ozanimodem má být u všech pacientů provedeno vyšetření EKG. Zahájení léčby může mít za následek přechodné snížení srdeční frekvence. Během léčby se má pravidelně monitorovat krevní tlak. Před zahájením léčby mají být k dispozici hodnoty aminotransferáz a bilirubinu získané v posledních 6 měsících. Při nepřítomnosti klinických příznaků mají být hladiny jaterních aminotransferáz a bilirubinu v průběhu léčby monitorovány. Ozanimod má immunosupresivní účinek, který pacienty predisponuje k riziku infekce, včetně oportunních infekcí, a může zvýšit riziko rozvoje malignit, včetně malignit postihujících kůži. Pacienti nesmí podstupovat souběžnou fototerapii UV-B zářením nebo fotochemoterapii PUVA (psoralen + UVA světlo). Před zahájením léčby ozanimodem mají být k dispozici výsledky kompletního krevního obrazu, včetně počtu lymfocytů, získané v posledních 6 měsících nebo po ukončení předchozí terapie RS nebo UC. Lékaři mají bedlivě sledovat klinické příznaky nebo nálezy magnetické rezonance, které mohou naznačovat progresivní multifokální leukoencefalopatii. Pacienti s diabetem mellitem, uveitidou nebo s onemocněním sítnice v anamnéze by měli podstoupit oftalmologické vyšetření před zahájením léčby. Ozanimod se má používat s opatrností u pacientů se závažnými respiračními onemocněními, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí. V kontrolovaných klinických hodnoceních RS s ozanimodem byl hlášen jeden případ syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacienta se syndromem Guillain-Barrého. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Při souběžném použití ozanimodu se silnými inhibitory CYP2C8 (např. gemfibrozilem, klopidogrelem) nebo s beta-blokátory či blokátory kalciového kanálu se doporučuje postupovat s opatrností. Souběžné podání induktorů CYP2C8 (např. rifampicinu) nebo inhibitorů MAO (např. selegilin, fenelzin) s ozanimodem se nedoporučuje. V průběhu léčby ozanimodem a až 3 měsíce po léčbě může být účinně méně účinné. Použití živých oslabených vakcín může představovat riziko infekci, proto se nemá provádět v průběhu léčby ozanimodem a ještě 3 měsíce po léčbě. Léčba antineoplastiky, imunomodulátorů nebo nekortikoidními immunosupresivy nemá probíhat souběžně s podáváním ozanimodu pro riziko aditivního účinku na imunitní systém. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 3 měsíců po jejím přerušení používat účinnou antikoncepci. Specifická opatření jsou zahrnuta v lékařském kontrolním seznamu. Tato opatření musí být provedena před předeepsáním ozanimodu pacientkám a musí být dodržována během léčby. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků ozanimodu/metabolitů u kojených dětí nemají ženy léčené ozanimodem kojit. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných obdobích klinických studií RS a UC u dospělých jsou nazofaryngitida, zvýšená hladina alaninaminotransferáz (ALT) a zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy (GGT). Velmi často byla hlášena lymfopenie. V klinických studiích RS vedlo k přerušení léčby nejčastěji zvýšení hodnot jaterních enzymů. Bezpečnostní profil byl u pacientů s RS a pacientů s UC podobný. Více informací viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Velikost balení:** Balení pro zahájení léčby: 7 tvrdých tobolek (4 × 0,23 mg, 3 × 0,46 mg), balení pro udržovací léčbu: 28 nebo 98 tvrdých tobolek (0,92 mg) **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko **Registrační číslo:** EU/1/20/1442/001-003 **Datum revize textu:** 11/2021

Před předeepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je od 1.3.2023 hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci středně těžká či těžká UC, došlo-II k selhání terapie, a v indikaci relabující-remitentní RS s invaliditou a přítomnou vysokou aktivitou choroby. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

ZESÍLENÁ OCHRANA

PROTI NEKONTROLOVANÝM FOKÁLNÍM ZÁCHVATŮM¹

BEZPRECEDENTNÍ ÚČINNOST

Mimořádně vysoký podíl
pacientů s nekontrolovanými
fokálními záchvaty léčených
ONTOZRY® dosahuje
bezzáchvatovosti.^{2,3,4}



ONTOZRY®

cenobamát

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ **Ontozry 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg**

S: Cenobamatum 12,5 mg v jedné tableti, cenobamatum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tableti. **I:** Přídatná léčba fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně 2 antiepileptiky. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Vrozený syndrom krátkého QT.** **ZU:** Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky sebevražedných myšlenek a chování a pokud se u nich objeví, mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc. Při zahájení podávání cenobamátu ve vyšších dávkách a při rychlém zvyšování dávek byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální. V okamžiku předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích DRESS (např. horečka, vyrážka spojená s postižením dalších orgánových systémů, lymfadenopatie, abnormální jaterní testy a eozinofilie) a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cenobamát má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Při podávání cenobamátu bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF závislé na dávce. Lékaři mají postupovat s opatrností při předepisování cenobamátu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, u kterých se ví, že zkracují interval QT. Cenobamát nesmí být používán u pacientů s vrozeným syndromem krátkého QT. Obsahuje laktózu. **NÚ:** Velmi časté (> 1/10): somnolence, únava, sedace a hypersomie, závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace, bolest hlavy. Časté (> 1/100 až < 1/10): stav zmatenosti, podrážděnost, Dysartrie, nystagmus, afázie, porucha paměti, Diplopie, rozmazané vidění, Zácpa, průjem, nauzea, zvracení, sucho v ústech, vyrážka, erytematózní vyrážka, vyrážka na kůži celého těla, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbilliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědění vyrážka a zvýšení jaterních enzymů. **IT:** Současné užívání cenobamátu s jinými látkami tlumícími CNS (př. alkohol, barbituráty a benzodiazepiny) může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků. Při souběžném podávání cenobamátu s fenytoímem nebo fenobarbitalem není nutná úprava dávky cenobamátu, na základě individuální odpovědi během titrace cenobamátu však může být nutné snížit dávku fenytoinu nebo fenobarbitalu. Při souběžném podávání cenobamátu a klobazamu není nutná úprava dávky cenobamátu, může být ale nutné snížit dávku klobazamu. Souběžné podávání cenobamátu s lamotriginem nemělo žádný vliv na expozici cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce. Při souběžném podávání s lamotriginem může být zapotřebí vyšších dávek cenobamátu (200–400 mg/den) pro udržení účinnosti. Při souběžném podávání cenobamát s karbamazepímem, kyselinou valproovou, lakosamidem, levetiracetamem nebo oxkarbazepímem nejsou nutné úpravy dávkování. Cenobamát vykázal na dávce závislou indukci CYP3A4 a snížení expozice (AUC) substrátu CYP3A4 u zdravých subjektů. Může být proto snížena účinnost hormonální antikoncepce při souběžném podávání s cenobamátem. Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP3A4 (př. midazolam). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné snížit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2C19 (př. omeprazol). Cenobamát inhibuje transportér OAT3 zapojený do eliminace např. baricitinibu, cefakloru, empagliflozinu, penicilinu G, ritobegronu a sitagliptinu. Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmto léčivým přípravkům. **TL:** Podávání cenobamátu se u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ontozry lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat účinné antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby. Kojení má být během léčby přípravkem Ontozry přerušeno. **D:** Doporučená počáteční dávka cenobamátu je 12,5 mg denně s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně. Doporučené titrační schéma je 12,5 mg 1. a 2. týden, 25 mg 3. a 4. týden, 50 mg 5. a 6. týden, 100 mg 7. a 8. týden, 150 mg 9. a 10. týden, cílová dávka 200 mg 11. a 12. týden. V případě nedosažení optimální kontroly záchvatů lze zvyšovat dávku nad 200 mg v krocích po 50 mg/den každé dva týdny až do maximální denní dávky 400 mg. **DRR:** Angelini Pharma S.p.A, Viale Amelia 70, 00181, Rome – Itálie. **Reg. č.:** Ontozry 12,5mg+25mg: EU/1/21/1530/001, Ontozry 50 mg: EU/1/21/1530/003, Ontozry 100 mg: EU/1/21/1530/006, Ontozry 150 mg: EU/1/21/1530/009, Ontozry 200 mg: EU/1/21/1530/012. **Uchovávání:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu SPC:** 7. 7. 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Reference:

1. Aktuální SPC přípravku ONTOZRY. 2. Specchio N et al. Is cenobamate the breakthrough we have been wishing for? Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339. 3. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020; 19(11):38–48 (incl. Supplementary Appendix). 4. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug; 142(2):91–107.

