

Neurologie pro praxi

2023

3

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

HLAVNÍ TÉMA – VZÁCNĚJŠÍ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ CNS

Vzácnější autoimunitní onemocnění CNS

Autoimunitní encefalitidy

Autoimunitní onemocnění s dominujícím postižením bílé hmoty mozku

Onemocnění s dominujícím postižením mozkového kmene a mozečku

Autoimunitní myelitidy

Laboratorní biomarkery – antineurální protilátky u autoimunitních onemocnění CNS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost siponimodu u pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou: analýza základních dat studie EXPAND a její extenze

Centrálna neurogenna hypertermia

Ovlivnění progresu roztroušené sklerózy pomocí terapie zaměřené na B lymfocyty

Subkutánní forma levodopy – nová intervenční terapie Parkinsonovy nemoci

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Cytologie mozkomíšního moku v diagnostice neurologických chorob

SDĚLENÍ Z PRAXE

Vzácný syndrom, kde multioborová spolupráce pacientce významně pomohla

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

možná to někoho překvapí (mě ano), ale žijeme v módní době. Dámy vždy byly (a jsou) krásné a vždy vše dělaly pro to, aby krásné byly – viz například obrázek z 19. století – dámy jsou krásné. A štíhlé. (Protože mají korzety.)

Ale už v 19. století také sportovaly. Třeba jezdily na kole. (Zase korzety?)

A muži? V posledních desetiletích většina mužů byla střízlivá (teď nemluvím o alkoholu), oblékala se střízlivě, stříhali si vlasy střízlivě... Ale dnes? Všechno je jinak. Muži mají často vyholené hlavy. Ještě častěji bujné vlasy na vrcholu a pod nimi vše ostříhané. A vousy.



Dívám se kolem sebe a mám pocit, že vlna módy je silná, razantní. Zejména, ale ne jenom, u mladých. Je to něco zcela nového? Svět se změnil? Podíval jsem se do dějin a k mému překvapení to, co vidíme dnes, jsem našel už před staletími. Když se podíváme na burgundské dvořany z 15. století, vidíme účesy, které jsou vlastně moderní. Nelišily se od dnešní módy.



I němečtí mladíci z Třetí říše byli ostříhaní jako dnešní mládež.



Nebo mají dlouhé vlasy, přes uši, nebo až na ramena. Ale zase žádná novinka – podívejte



se na anglické gentlemany z počátku 19. století. (Dámy mají samozřejmě korzety.)

Vousy dominovaly od středověku, i před 150 lety. Naše mládež se svým vkusem příliš nevzdálila od 19. století.



Korzety se už asi nenosí, to ale dámám na kráse neubírá. Tak to vidí nejenom dnešní muži. O módě by se asi dalo ještě hodně mluvit i psát. Obávám se však, že nejsem odborníkem. Vy možná ano.

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

předseda redakční rady



SLOVO ÚVODEM

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

HLAVNÍ TÉMA – VZÁCNĚJŠÍ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ CNS

- 167** prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
Vzácnější autoimunitní onemocnění CNS
- 168** MUDr. David Krýsl, Ph.D.
Autoimunitní encefalitidy
- 180** MUDr. Martin Elišák, Ph.D., MUDr. Hana Mojžišová, doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO
Autoimunitní onemocnění s dominujícím postižením bílé hmoty mozku
- 187** prof. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.
Onemocnění s dominujícím postižením mozkového kmene a mozečku
- 193** doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.
Autoimunitní myelitidy
- 200** MUDr. Hana Mojžišová, MUDr. Martin Elišák, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
Laboratorní biomarkery – antineurální protilátky u autoimunitních onemocnění CNS

» TIRÁŽ

Neurologie pro praxi

Ročník 24, 2023, číslo 3

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, PhD., 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, Ph.D., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., prof. MUDr. Stanislav Šutovský, Ph.D., 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 supplementu na rok 2023 pro ČR je 1 680 Kč. Cena elektronické verze předplatného je 1 008 Kč. Časopis můžete objednat: na www.solen.cz, e-máilem: 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 nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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



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, Brno
- Rostislav Reiningger
778 775 664, reiningger@solen.cz

Registrace a další informace na
www.neuusti.cz

SOLEN MEDICAL EDUCATION



ODBORNÝ PROGRAM

ČTVRTEK 14. 9. 2023

13.00 Slavnostní zahájení prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN, MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA, MUDr. Marta Vachová

Epileptologie

předsedající MUDr. Ján Macko

- **Protizáchvatová medikace, současné možnosti** – MUDr. Jana Zárubová
- **SUDEP** – MUDr. Hana Vacovská
- **Hubněme do plavek** – MUDr. Roman Macek
- **Kazuistika** – MUDr. Lucie Kozlová
- **Dystonické záchvaty indicií ke vzácné diagnóze** – MUDr. Tereza Havlíková, MUDr. Slávka Chmelíková

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

IP Neurologie letem světem

MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA, MUDr. Marta Vachová

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.

- **Herpes zoster ophthalmicus** – MUDr. Pavel Diblík, MBA
- **Oční komplikace periferní parézy nervus facialis a možnosti jejich terapeutického řešení** – přednášející bude doplněn
- **Aktuální protokol vyšetření u pacientů s neuritiskou optiku ve spolupráci neurologa a oftalmologa** – MUDr. Jana Preiningerová Lízrová, Ph.D.

IP Soutěžní blok kazuistik

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

Témata budou doplněna

14.00 Závěr

Změna programu vyhrazena. **IP** = interaktivní přednáška

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 206** doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.
Dlouhodobá účinnost a bezpečnost siponimodu u pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou: analýza základních dat studie EXPAND a její extenze
- 212** MUDr. Veronika Kissiová
Centrálna neurogénna hypertermia
- 218** MUDr. Martin Elišák, Ph.D.
Ovlivnění progresu roztroušené sklerózy pomocí terapie zaměřené na B lymfocyty
- 223** doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., MUDr. Petra Havránková, Ph.D., doc. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.
Subkutánní forma levodopy – nová intervenční terapie Parkinsonovy nemoci

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 227** RNDr. Kateřina Klíčová
Cytologie mozkomíšního moku v diagnostice neurologických chorob

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 232** MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D., Dr. Evgeni D. Kavrakov
Vzácný syndrom, kde multioborová spolupráce pacientce významně pomohla

NEUROLOGOVÉ SE PTAJÍ

- 237** MUDr. Jolana Marková, FEAN
Má význam pro profylaxi migrény B₂?
- 238** MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D., FESO
Budeme moci předepisovat „atomoxetin“?

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi **EBSCO**

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





2^h INFUZE[#]
x ROČNĚ^{*1}



Moje

JISTOTA A POHODLÍ = žiji svůj ŽIVOT

Uvidíme se za 6 měsíců!

Zleva: Iva, Soňa, Jakub a Vendula
s diagnózou RR-RS léčení LP OCREVUS®.

- **Dlouhodobá účinnost a konzistentní bezpečnost¹⁻⁷**
- **Vysoká adherence a perzistence díky infuzi jen 2krát za rok^{*†1,8}**
- **Více než 9 let zkušeností⁹**
- **Celosvětově více než ~260 000 léčených pacientů s RRS a PPRS (k 3/2022)¹⁰**

* Počáteční dávka 600 mg se podává ve dvou samostatných intravenózních infuzích¹. ** www.sukl.cz. # V případě, že se u pacientů nevyskytne u žádné z předchozích infuzí reakce související s infuzí (IRR) stupně 3 a závažnější, lze následně dávky podat kratší (2hodinovou) infuzí. † Žádné zvláštní rutinní testování mezi dávkami.¹

Reference: 1. SPC OCREVUS (ocrelizumab), datum poslední revize textu: 30.3.2023. 2. DL Arnold et al, Long-term Suppression of MRI Disease Activity and Reduction of Global/Regional Volume: Loss results from OPERA OPERA I/II and ORATORIO Open-label Extension, ECTRIMS 2021, Poster P407. 3. Hauser SL et al, B-Cell Subset Depletion Following Ocrelizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. AAN 2021 P15.206. 4. Hauser SL, et al. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200094. 5. Savelieva et al. Comparison of the B-Cell Recovery Time Following Discontinuation of Anti-CD20 Therapies, ECTRIMS 2017, EP1624. 6. Giovannoni G, et al, Long-Term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability Progression after 7.5 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in the OPERA OLE. ECTRIMS 2021, Poster P723. 7. Hauser SL et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;97(16):e1546-e1559. 8. Pineda et al, Adherence and Persistence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis and Their Impact on Clinical and Economic Outcomes in a US Claims Database, AAN 2021, presentation Number P15.228. 9. Hauser S et al. Poster P326 presented at ECTRIMS, 26-28 October 2022, Amsterdam, the Netherlands. 10. Roche Data on File, August 2022.

Nedílnou součástí inzerce je Zkrácená informace o přípravku uvedená na následující straně.

ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, e-mail: prague.info@roche.com, www.roche.cz

Zkrácená informace o přípravku Ocrevus 300 mg - koncentrát pro infuzní roztok.

Účinná látka: okrelizumab. **Indikace:** Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod. Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou, s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou zánětlivou aktivitu.

Dávkování: Úvodní dávka 600 mg se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300 mg infuze, následovaná po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí. Následné dávky se poté podávají v podobě jednorázové 600 mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců. Doporučení pro úpravy rychlosti a způsobu dávkování u konkrétních případů naleznete v SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce, pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu, známé aktivní maligní onemocnění.

Upozornění: Při podávání okrelizumabu se mohou vyskytnout reakce související s infuzí (IRR). Příznaky mohou nastat v průběhu jakékoli infuze, ale nejčastěji během první infuze a v průběhu 24 hodin od podání (pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea, tachykardie a anafylaxe). Hypersenzitivní reakce se mohou projevit v průběhu jakékoli infuze, ale typicky se neprojevují v průběhu první infuze. U následných infuzí mají závažnější příznaky, než které nastaly dříve, nebo nové závažné příznaky, což má vést k úvahám o možné hypersenzitivní reakci. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na okrelizumab nesmějí být tímto přípravkem léčeni. **Infekce:** Podání okrelizumabu musí být při aktivní infekci odloženo až do jejího odeznění. Těžce imunokompromitovaní pacienti (např. s lymfopenií, neutropenií, hypogamaglobulinemií) by neměli být tímto přípravkem léčeni. Reaktivace viru hepatitidy B (HBV) již byla při léčbě anti-CD20 protilátkami hlášena a měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a smrt. Před zahájením léčby okrelizumabem musí být proveden screening HBV podle místní praxe. Pacienti s aktivní HBV nesmějí být okrelizumabem léčeni. Pozdní neutropenie: Byly hlášeny případy pozdního nástupu neutropenie nejméně 4 týdny po podání, většinou st. 1 a 2, ale v některých případech i st. 3 a 4. Při podezření na infekci je doporučeno sledování hodnot neutrofilů v krvi. Malignity: Známá aktivní malignita je kontraindikací léčby okrelizumabem. Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů nesmí být započata, dokud se stav nevyřeší. Očkování živými nebo atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby a dokud nedojde k doplnění B-lymfocytů nedoporučuje. Pacienti, kteří potřebují očkování, musí svou imunizaci dokončit nejméně 6 týdnů před zahájením léčby okrelizumabem. Doporučuje se očkovat pacienty sezónními usmrcenými chřipkovými vakcínami.

Lékové interakce se nepředpokládají, protože okrelizumab se z oběhu odstraňuje katabolismem. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musejí během léčby přípravkem a 12 měsíců po poslední infuzi okrelizumabu používat antikoncepci. Okrelizumab je monoklonální protilátka IgG1 a může procházet skrze placentu. Je třeba se vyvarovat podávání okrelizumabu v těhotenství, pokud možný prospěch pro matku převažuje nad možnými riziky pro plod. **Nežádoucí účinky** byly nejčastěji hlášeny jako IRR a infekce. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení přípravku:** 10 ml koncentrátu ve skleněné injekční lahvičce. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach - Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1231/001, EU/1/17/1231/002.

Datum první registrace: 8.1.2018. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 21.9.2022, aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na www.sukl.cz.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Ocrevus. Podrobné informace k dispozici na www.ema.europa.eu.



Vzácnější autoimunitní onemocnění CNS

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D. – editor hlavního tématu

Neurologická klinika FN Motol, Praha

Autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému jsou v posledních letech významně se rozvíjející oblastí. K tradičním nosologickým jednotkám, jako je roztroušená skleróza, vaskulitidy a paraneoplastické syndromy, přibývají postupně vzácnější, ale pro postižené pacienty neméně významné jednotky. Cílem hlavního tématu tohoto čísla je přehledové zpracování aktuálních informací právě o těchto vzácněji se vyskytujících onemocněních CNS a poskytnutí praktického návodu k jejich diagnostice a léčbě.

Základní členění jednotlivých příspěvků bylo zvoleno podle převažující postižené oblasti CNS, ale zcela logicky dochází mezi jednotlivými příspěvky k určitému

překryvu, protože řada onemocnění anatomické hranice nerespektuje. Zvláště pak byla zpracována problematika laboratorních biomarkerů, která se s ostatními příspěvky také významně prolíná. Možnosti stanovení antineurálních protilátek doznalo v posledních letech jak značného rozšíření, tak i rozvoje v používaných metodách. Interpretace výsledku vyšetření však není vždy jednoduchá. Vzhledem k možnosti falešné positivity i negativity se doporučuje používat pro každou protilátku dvě metody detekce a protilátky vyšetřovat jak v séru, tak v likvoru. Diagnóza by se však vždy měla opírat o syntézu jednotlivých klinických i laboratorních nálezů a stanovení diagnózy

autoimunitního onemocnění CNS může být v řadě případů obtížné.

Imunosupresivní léčba může vést u některých onemocnění k úplné úpravě stavu a navození remise – to je důvod, proč bychom měli na možnou autoimunitní etiologii onemocnění vždy pomyslet. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům je však nutné indikaci k léčbě vždy zvažovat v kontextu celkového klinického obrazu i výsledků provedených vyšetření a její efekt s odstupem kriticky vyhodnotit.

Chtěl bych poděkovat autorům všech příspěvků v tomto hlavním tématu za ochotu, se kterou se zpracování ujali, a za vysokou odbornou i edukační úroveň jejich textů.



prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
Neurologická klinika FN Motol, Praha
Petr.marusic@fnmotol.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):167
Článek přijat redakcí: 31. 5. 2023

Autoimunitní encefalitidy

MUDr. David Krýsl, Ph.D.^{1,2}

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

²Department of Clinical Neurophysiology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg

Autoimunitní encefalitidy (AIE) jsou autoimunitně podmíněná onemocnění centrálního nervového systému s dominujícím postižením mozkové kůry. Prevalence AIE je srovnatelná s encefalitidami infekční etiologie. Mohou se vyskytovat jako paraneoplastické syndromy (u kterých je abnormální imunitní odpověď podmíněna přítomností periferního tumoru), nebo jako syndromy neparaneoplastické (kde zřejmě hraje roli kombinace virového triggeru a vrozené dispozice). Mezi nejčastější AIE patří encefalitida s protilátkami proti glutamátovým N-methyl-D-aspartátovým recetorům (NMDAR encefalitida), limbická encefalitida s protilátkami proti leucin-rich glioma inactivated proteinu 1 (LGI1 encefalitida) a některé syndromy dříve označované jako „klasické paraneoplastické“ – v dnešní terminologii „vysoce rizikové fenotypy“. Jedná se o limbickou encefalitidu s pozitivitou anti-Hu a anti-CV2, rychle progredující cerebelární syndrom (většinou sdružený s protilátkami anti-Yo) a stiff-person syndrom (včetně jeho variant). V posledních letech bylo popsáno několik nových fenotypů, které si zaslouží pozornost, např. anti-GFAP syndrom, anti-GABAA receptorová encefalitida (relevantní v kontextu new-onset refractory status epilepticus – NORSE) a syndrom s protilátkami anti-IgLON5. Tento článek přináší základní přehled aktuálních informací ohledně AIE.

Klíčová slova: encefalitida, autoimunitní onemocnění, NMDAR encefalitida, protilátky.

Autoimmune encephalitides

Autoimmune encephalitides (AIE) are autoimmune diseases of the central nervous system with predominant involvement of the cerebral cortex. The prevalence of AIE is comparable to that of encephalitis of infectious etiology. They can occur as paraneoplastic syndromes (in which the abnormal immune response is triggered by the presence of a peripheral tumor) or as non-paraneoplastic syndromes (where a combination of a viral trigger and an innate disposition seems to play a role). The most common AIEs include encephalitis with antibodies to glutamate N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR encephalitis), limbic encephalitis with antibodies to leucine-rich glioma inactivated protein 1 (LGI1 encephalitis) and syndromes formerly referred to as "classic paraneoplastic" – in today's terminology "high-risk phenotypes". These include limbic encephalitis with anti-Hu and anti-CV2 positivity, rapidly progressive cerebellar syndrome (usually associated with anti-Yo antibodies) and stiff-person syndrome (including its variants). In recent years, several new phenotypes have been described that deserve attention, such as anti-GFAP syndrome, anti-GABAA receptor encephalitis (relevant in the context of new-onset refractory status epilepticus - NORSE) and syndrome with anti-IgLON5 antibodies. This article provides a basic overview of current information regarding AIE.

Key words: encephalitides, autoimmune diseases, NMDAR encephalitis, antibodies.

1. Autoimunitní encefalitidy: obecné charakteristiky

1. 1. Úvod

Autoimunitní encefalitidy (AIE) jsou heterogenní skupinou imunitně podmíněných neinfekčních onemocnění mozku. Na rozdíl

od demyelinizačních onemocnění je pro ně typické postižení mozkové kůry, které však může být kombinováno s autoimunitním zánětem v oblasti bílé hmoty, mozkového kmene, míchy nebo mozkových obalů (Abboud, 2021). AIE patří mezi vzácná onemocnění, ne však tak vzácná, aby nebylo

možné se s touto diagnózou v běžné neurologické praxi setkat. Bodová prevalence AIE činila v roce 2004 cca 13,7 na 100 000 obyvatel, což je prevalence srovnatelná s encefalitidami infekční etiologie (Dubey, 2019). Jejich incidence roste i díky neustálému zdokonalování laboratorní diagnostiky AIE.



MUDr. David Krýsl, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Department of Clinical Neurophysiology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg

dkrysl@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):168-179

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2023

1. 2. Etiopatogeneze

AIE jsou zprostředkovány působením patogenních protilátek nebo autoagresivních imunitních buněk. U části AIE je tato dysimunitní od-

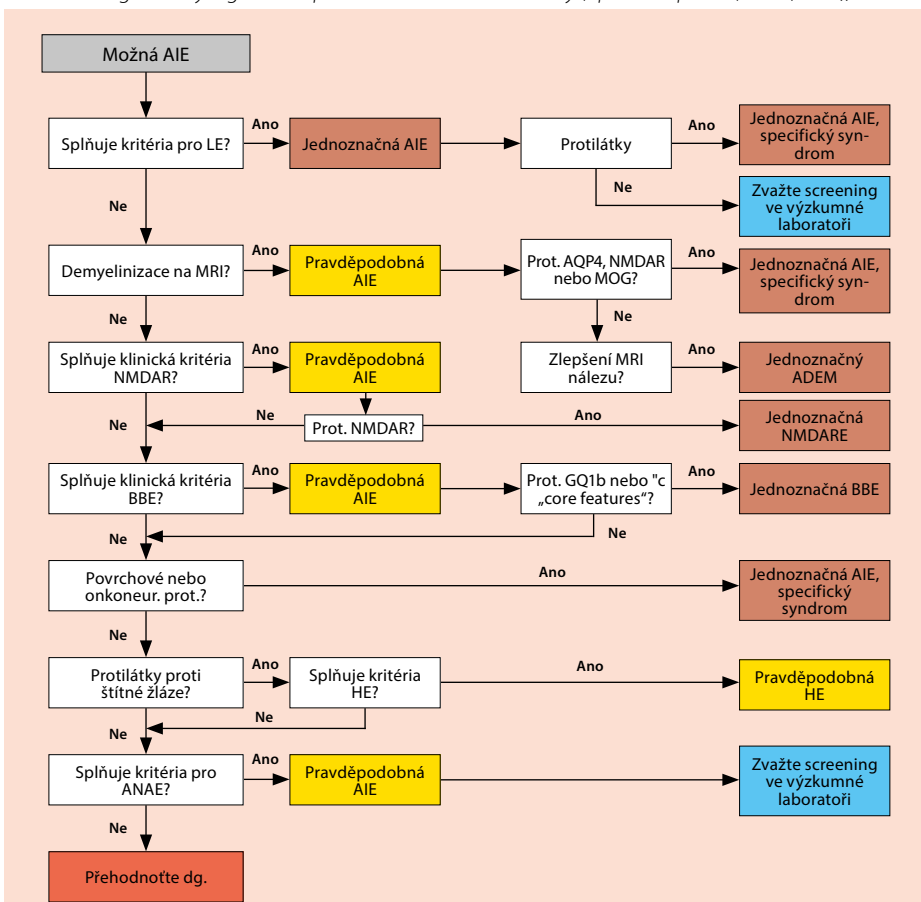
pověd' způsobena přítomností nádoru a jedná se tedy o syndromy paraneoplastické. V ostatních neparaneoplastických případech není většinou spouštěč autoimunitní reakce znám – podobně

jako u dalších autoimunitních chorob se i zde spekuluje o vlivu některých virů v kombinaci s vrozenou dispozicí. U pacientů s AIE se v osobní nebo rodinné anamnéze často vyskytují další autoimunitní onemocnění (autoimunitní thyroiditis, diabetes mellitus 1. typu, nespecifické střevní záněty, revmatologická onemocnění apod.).

Pro diagnostiku, léčbu a prognózu je zásadní, zda jsou u pacienta přítomny antineurální protilátky (NAbs) a zda se jedná o protilátky proti povrchovým antigenům (NSAbs) nebo intracelulárním antigenům (ICAbs). NSAbs jsou považovány za přímo patogenní – svou vazbou na cílový antigen (většinou jde o součást receptoru nebo jiný, funkčně významný protein), dochází buď k ovlivnění funkce cílového proteinu (receptoru), jeho internalizaci (a tím k úbytku funkčních receptorů na cytoplazmatické membráně), nebo ke zničení cílové buňky, např. mechanismem komplementem zprostředkované buněčné smrti. Pokud se pomocí imunomodulační léčby podaří snížit produkci NSAbs, nebo eliminačními metodami tyto protilátky odstranit, dochází postupně k přirozené obnově cílových proteinů/receptorů a k navození remise onemocnění. ICAbs nejsou považovány za přímo patogenní – jedná se spíše o vedlejší projev primárně celulárně zprostředkované autoimunity. Imunomodulační léčba u syndromů sdružených ICAbs je výrazně méně úspěšná.

Značná část pacientů s AIE nemá v séru a likvoru přítomny protilátky – hovoříme o tzv. protilátkově negativních AIE (antibody-negative AIE; ANAE). Dle literatury se procento pohybuje od 7 % u limbických encefalitid (LE) (Graus, 2016) až po 44 % v neselektovaných kohortách AIE (Lee, 2022). Přítomnost imunopatologických mechanismů lze v případech suspektní ANAE ožřejmit vyšetřením mozkomíšního moku (např. přítomnost pleocytózy, intratékální IgG syntézy výpočtem nebo izolovaných oligoklonálních pářů v likvoru), anebo použitím experimentálních metod, např. imunohistochemickým vyšetřením na tkáňových řezech. Prognóza ANAE je variabilní a velmi záleží na případné přítomnosti nádoru. Značná část těchto pacientů ale profituje z imunoterapie a bylo by chybou jim tuto léčbu odepřít s ohledem na negativitu protilátek. Laboratorní diagnostice protilátek je věnován zvláštní oddíl s názvem: Laboratorní biomarkery – antineurální protilátky u autoimunitních onemocnění CNS.

Obr. 1. Diagnostický algoritmus pro autoimunitní encefalitidy (upraveno podle (Graus, 2016))



Zkratky: ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitida, AIE – autoimunitní encefalitida, ANAE – protilátkově negativní autoimunitní encefalitida, AQP4 – aquaporin 4, BBE – Bickerstaffova kmenová encefalitida, HE – Hashimotova encefalitida, LE – limbická encefalitida, MOG – myelin oligodendrocyte protein, NMDAR – N-methyl-D-aspartátový receptor, prot. – protilátky. Kritéria pro jednotlivé dg.: Jednoznačná limbická encefalitida: Splnění všech čtyř následujících kritérií: 1) subakutní rozvoj (< 3 měsíce) poruchy krátkodobé paměti, epileptických záchvatů nebo psychiatrických příznaků naznačující ovlivnění limbického systému, 2) bilaterální změny v T2-vážených obrazech a FLAIR na MR mozku s maximem mediotemporálně, 3) alespoň jedno z následujících: a) pleocytóza v likvoru, b) EEG náleze epileptiformní aktivity nebo patologické pomalé aktivity temporálně, 4) vyloučení jiné diagnózy (viz Tab. 1). Bickerstaffova kmenová encefalitida: přítomnost hlavních klinických projevů tohoto onemocnění (hypersomnolence, oftalmoplegie a ataxie) nebo pozitivní protilátky anti-GQ1b, pokud nejsou klinické známky plně vyjádřeny. Jednoznačná diagnóza ADEM: splnění všech následujících pěti kritérií: 1) multifokální susp. zánětlivý, demyelinizační proces CNS jako první projev v životě, 2) encefalopatie nevysvětlitelná horečkou, 3) abnormní MR mozku: a) difúzní, nedokonale ohraničené, velké (> 1–2 cm) léze v bílé hmotě hemisféry, b) vzácně i T1-hypointenzní léze v bílé hmotě, c) mohou být přítomny změny v šedé hmotě thalamu či bazálních ganglií, 4) nepřítomnost nových klinických projevů či MR změn 3 měsíce po začátku onemocnění, 5) vyloučení jiné diagnózy (viz Tab. 1). Jednoznačná diagnóza NMDAR encefalitidy: splnění těchto tří kritérií: 1) subakutní rozvoj (< 3 měsíce) alespoň čtyř ze šesti skupin příznaků: a) abnormální chování nebo změna kognice, b) porucha řeči, c) epileptické záchvaty, d) extrapyramidové příznaky, e) porucha vědomí, f) autonomní dysfunkce nebo centrální hypoventilace, 2) alespoň jeden z následujících laboratorních nálezů: a) abnormní EEG (fokální nebo difúzní patologická pomalá nebo zhoršená organizace pozadí grafu, epileptiformní aktivity, extreme delta brush), pleocytóza nebo oligoklonální proužky v likvoru, 3) vyloučení jiné diagnózy (Tab. 1). Diagnózu lze stanovit také v případě přítomnosti tří skupin klinických příznaků a známého systémového teratomu. Hashimotova encefalitida: Splnění těchto šesti kritérií: 1) encefalopatie se záchvaty, myoklonem, halucinacemi nebo stroke-like epizodami, 2) subklinická nebo mírná klinická tyreopatie (obvykle hypotyreóza), 3) normální, nebo nespecifický náleze na MR mozku, 4) pozitivita protilátek proti štítné žláze v séru (anti-TPO, anti-thyreoglobulin), 5) nepřítomnost onkoneurálních protilátek v séru nebo likvoru, 6) vyloučení jiné diagnózy (Tab. 1). Pravděpodobná ANAE: Je třeba splnit všechna čtyři následující kritéria: 1) subakutní rozvoj (< 3 měsíce) poruchy krátkodobé paměti, narušení kognitivních schopností nebo psychiatrických příznaků, 2) vyloučení dobře definovaných syndromů AIE (např. typická LE, Bickerstaffova kmenová encefalitida, ADEM), 3) nepřítomnost protilátek v séru a likvoru, 4) alespoň dvě z následujících kritérií: a) MR náleze svědčící pro suspektní AIE, b) pleocytóza v likvoru, izolované OCB v likvoru nebo zvýšený IgG index (nebo obojí), c) mozková biopsie s nálezem zánětlivých změn a vylučující jinou etiologii (např. nádor), 4) vyloučení jiné diagnózy (Tab. 1).

Tab. 1. Diferenciální diagnostika autoimunitních encefalitid. Upraveno podle (Krýsl, 2015; Graus, 2016)

Infekce CNS
<ul style="list-style-type: none"> ■ Encefalitida vyvolaná virem herpes simplex (HSE) ■ Encefalitida vyvolaná virem HHV6 (zejm. u pacientů po transplantaci kostní dřeně) ■ Neurolyues ■ HIV encefalopatie ■ Whippleova choroba
Vaskulitidy
<ul style="list-style-type: none"> ■ Primární angiitida CNS ■ Sekundární vaskulitidy CNS ■ Revmatologická onemocnění: <ul style="list-style-type: none"> ■ Systémový lupus erythematoses ■ Sjögrenův syndrom ■ Antifosfolipidový syndrom
Cerebrovaskulární onemocnění
<ul style="list-style-type: none"> ■ Trombózy mozkových žil a žilních splavů ■ Globální hypoxie
Metabolická encefalopatie
<ul style="list-style-type: none"> ■ Wernickeova encefalopatie
Septická encefalopatie
Nádorová onemocnění a komplikace onkologické léčby
<ul style="list-style-type: none"> ■ Gliomatosis cerebri ■ Primární lymfom CNS ■ Metastázy CNS ■ Leptomeningeální karcinomatóza či lymfomatóza ■ Projevy toxicity chemoterapie a radioterapie ■ Oportunní infekce
Neurodegenerativní onemocnění
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sporadická forma Creutzfeldt-Jakobovy choroby ■ Alzheimerova choroba ■ Kleine-Levinův syndrom ■ Mitochondriální choroby ■ Vrozené poruchy metabolismu (zejm. u dětí) ■ Intoxikace a polékové encefalopatie* ■ Epilepsie

*včetně posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) a abstinčních syndromů

1. 3. Dělení AIE

Pro potřeby klinické praxe bylo mezinárodním konsenzem navrženo dělení na možnou (possible), pravděpodobnou (probable) a jednoznačnou (definite) AIE (Graus, 2016) (Obr. 1).

Pro diagnózu možné AIE musí být splněna všechna tři následující kritéria: 1) subakutní rozvoj (< 3 měsíce) poruchy krátkodobé paměti, kognitivní dysfunkce, nebo psychiatrických příznaků, 2) alespoň jedno z následujících: a) nové ložiskové neurologické příznaky, b) epileptické záchvaty nevysvětlitelné předchozím záchvatovým onemocněním, c) pleocytóza v likvoru, d) MR nálezy svědčící pro encefalitidu, 3) vyloučení jiné diagnózy (Tab. 1).

Diagnózu pravděpodobné AIE je možné stanovit u těch pacientů s možnou AIE, u kterých je přítomen charakteristický klinický obraz (např. NMDAR encefalitidy nebo Bickerstaffovy kmenové encefalitidy), nebo splňují kritéria protilátkově negativní (antibody-negative) AIE (ANAE) nebo jsou u nich přítomna ložiska

demyelinizace na MR (a jedná se tedy o pravděpodobnou akutní diseminovanou encefalomyelitidu – ADEM, nebo syndrom z NMO spektra či asociovaný s anti-MOG protilátkami).

Diagnóza jednoznačné (definite) AIE vyžaduje buď splnění kritérií pro jednoznačnou limbickou encefalitidu (LE), nebo diagnózu pravděpodobné AIE a současně přítomnost specifických protilátek. Např. diagnózu jednoznačné NMDAR encefalitidy lze stanovit u pacientů s pravděpodobnou NMDAR encefalitidou, u nichž je potvrzena přítomnost anti-NMDAR protilátek. Podobně diagnózu anti-MOG syndromu můžeme stanovit v případě pravděpodobné AIE s demyelinizačními lézemi na MR mozku a pozitivitou anti-MOG protilátek. Pro diagnostická kritéria jednotlivých podskupin AIE viz legenda k obrázku 1.

1. 4. Průběh AIE

AIE jsou nejčastěji onemocnění monofázická nebo progresivní; typický je subakutní rozvoj během dnů až týdnů (< 3 měsíce), často

po nespecifickém virovém onemocnění. Náhlý vznik příznaků v rámci minut a hodin je pro AIE necharakteristický a měl by vést k diferenciálně diagnostické úvaze o jiné (např. vaskulární) příčině. Chronický průběh v řádu let je také méně obvyklý, ale vyskytovat se může, např. u syndromů asociovaných s protilátkami proti leucine-rich glioma-inactivated proteinu 1 (LGI1 encefalitida), contactin-associated proteinu 2 (CASPR2 encefalitida), dipeptidyl-peptidase-like proteinu 6 (DPPX encefalitida) nebo u nověji definovaného syndromu s protilátkami proti Ig-Like Domain-Containing Proteinu 5 (IgLON5 syndrom).

S přibývajícimi informacemi z rozsáhlejších kohort pacientů a jejich delšího sledování je zjevné, že některé AIE relabují, např. u encefalitidy s protilátkami proti glutamátovému N-methyl-D-aspartátovému receptorům (NMDAR encefalitida) je během dvou let po zaléčení riziko relapsu 12 %, u LGI1 encefalitidy až 31 % (méně u pacientů léčených rituximabem – RTX) (Titulaer, 2013; Thaler 2021). Dobře dokumentován je také přechod AIE do obrazu jiného autoimunitního onemocnění nervového systému, např. roztroušené sklerózy. Konkrétní četnost těchto tzv. overlap syndromů není známa, stejně jako možný vliv imunologické léčby AIE na pozdější rozvoj jiného autoimunitního onemocnění u disponovaného jedince.

1. 5. Anamnéza a klinické příznaky

V anamnéze pacientů s podezřením na AIE je kromě autoimunitní komorbidity vhodné pátrat po možných triggerech autoimunitního zánetu v podobě febrilií, nespecifického virového onemocnění či vakcinace; s ohledem na možnou paraneoplastickou etiologii některých AIE je, zvláště u dospělých a zejména seniorů, důležitý údaj o kouření, abúzu alkoholu, nechuteném poklesu váhy, nechutenství, gastrointestinálních potížích apod. Důležitý je údaj o užívaných lécích. V poslední době byl zjištěn vyšší výskyt AIE u pacientů užívajících léky ze skupiny inhibitorů tumor necrosis faktoru alfa (TNF-alpha: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab) a onkologických léků ze skupiny im-mune checkpoint inhibitorů (anti-programmed cell death-1 (PD-1), např. pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab).

Klinické příznaky AIE jsou velmi pestré a mohou se prolínat. Charakteristická je kom-

Obr. 2. Klinické příznaky autoimunitních encefalitid. Jednotlivé okruhy příznaků se mohou vyskytovat izolovaně, ale častěji dochází k prolínání příznaků z různých oblastí, jak se snaží naznačit tento obrázek. Mezi velmi časté patří kombinace kognitivních a psychiatrických s epileptickými záchvaty



binace kognitivních a psychiatrických příznaků s epileptickými záchvaty (včetně status epilepticus – SE); mohou se však vyskytovat také příznaky extrapyramidové (myoklonus, dyskineze), autonomní, kmenové (např. poruchy vertikálních či horizontálních konjugovaných očních pohybů, opsoklonus), mozečkové (ataxie), hypotalamické (sekundární narkolepsie – kataplexie, endokrinní dysfunkce), míšní a v neposlední řadě také poruchy spánku (insomnie, hypersomnie, parasomnie) (Obr. 2). Postižení centrálního nervového systému se navíc může kombinovat s poruchou periferní. Díky této pestrosti příznaků mají AIE širokou diferenciální diagnostiku (Tab. 1); často jsou zvažována onemocnění neurodegenerativní a vzácnější metabolické či genetické syndromy. Mezi nejčastější diagnózy, u kterých je iniciálně chybně zvažována diagnóza AIE patří funkční neurologické poruchy, psychiatrické dg., neurodegenerativní onemocnění včetně Creutzfeldt-Jakobovy choroby, mozkové nádory (gliomy, primární lymfom CNS) a epilepsie (Flanagan, 2023).

V posledních letech byl detailněji studován výskyt protilátek u pacientů s de novo psychotickými příznaky a výskyt NMDAR encefalitidy u neselektovaných pacientů s psychózou se ukázal být nízký. Izolované psychiatrické příznaky mají jen asi 4 % pacientů s NMDAR encefalitidou. Pacienti s psychotickými příznaky a pozitivitou anti-NMDAR

protilátek měli častěji přidružená autoimunitní onemocnění, další neurologické příznaky, atypický obraz, abnormní EEG nález a obvykle rozvoji psychózy předcházelo nespecifické virové onemocnění (Guasp, 2021).

Problematika epileptických záchvatů a epilepsie sdružená s autoimunitní encefalitidou je podrobněji diskutována níže.

1. 6. Diagnostika

Diagnostika AIE se opírá o klinický obraz a vyšetření protilátek ze séra a likvoru. Mezi významné pomocné metody patří zejména magnetická rezonance (MR) mozku, elektroencefalografie (EEG) a vyšetření likvoru, v menší míře také pozitronová emisní tomografie (PET). Velký význam mají také onkoscreeningová vyšetření. Biopsie mozku nepatří mezi standardní vyšetření u AIE. Přehled nejčastějších AIE dle asociovaných protilátek je uveden v tabulce 2.

1. 6. 1. Vyšetření protilátek

Laboratorním vyšetřením protilátek se věnuje zvláštní oddíl: „Laboratorní biomarkery – antineurální protilátky u autoimunitních onemocnění CNS“. Nicméně několik základních principů vyšetření protilátek je vhodné zmínit i na tomto místě.

V případě, že pomýšlíme na AIE, je vhodné vyšetřovat párově sérum a likvor. Většina

protilátek je sice lépe diagnostikovatelná ze séra, existují však důležité výjimky. Zejména se jedná o protilátky proti N1 podjednotce glutamátových N-methyl-D-aspartátových receptorů (anti-NMDAR), diagnostických pro NMDAR encefalitidu. Tyto protilátky mohou být přítomny pouze v likvoru a samotné vyšetření séra u pacienta s podezřením na toto onemocnění by mohlo vést k falešně negativním výsledkům. Intratékální produkce protilátek je významná dále u protilátek proti receptorům α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionové kyseliny (AMPA encefalitida).

Až na některé výjimky (např. NMDAR encefalitida) je klinicky velmi obtížné odlišit, o jaký typ AIE (tj. jaký typ přidružené protilátky) se jedná, a je proto vhodné vyšetřovat celý panel protilátek, který by v základu měl zahrnovat přinejmenším: 1) protilátky proti povrchovým antigenům ze séra i likvoru pomocí cell-based assay (CBA): anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GABABR, 2) vysoce rizikové protilátky ze séra pomocí imunoblotu (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2, anti-CV2 a anti-amfifyzin) a anti-GAD65 protilátky pomocí RIA/ELISA s konfirmací imunoblotem (ze séra).

Je potřeba si uvědomit, že komerční kity nemají 100% senzitivitu a specifitu a vyskytují se jak falešně negativní, tak falešně pozitivní nálezy. Ve velkém souboru 6 213 pacientů mělo 404 (6,5 %) potvrzenou přítomnost protilátek pomocí imunohistochemického vyšetření na tkáňových řezech, přičemž pouze 163 (40 %) z těchto pacientů bylo pozitivních na komerčních CBA kitech. 42 (18 %) bylo následně pozitivních pro anti-LGI1, anti-AMPA a anti-GABAAR při re-testu na in-house CBA kitech. Pro zmíněné protilátky bylo tedy procento falešně negativních na komerčních CBA kitech 18 % (Graus, 2016). Naopak falešná pozitivita na komerčních kitech (typicky při vyšetření séra na anti-NMDAR protilátky) souvisí s použitím permeabilizovaných transfekovaných buněk, u kterých může docházet k vazbě sérových protilátek na intracelulární, nikoli povrchové, antigeny.

Konečně je třeba zdůraznit, že značné procento pacientů s AIE (cca 10 %) nemá zjištěné známé protilátky ani pomocí vysoce citlivých experimentálních metod. Tito pacienti jsou tedy skutečně „protilátkově negativní“

Tab. 2. Vybrané syndromy autoimunitních encefalitid dle přidružených protilátek

Antigen	Mechanismy	Demografie	Klinické příznaky	Tu	Outcome
NMDAR	IgG1-anti-GluN1: ovlivnění vazby EphB2R, internalizace NMDAR	F : M = 4 : 1; 95 % < 45 let, 37 % < 18 let	viz příslušný oddíl	teratom (% dle věku, 58 % u žen nad 18 let)	Ad integrum ≈ 85 % Relapsy ≈ 12 %
AMPAR	Anti-GluA2: disociace z TARP, internalizace AMPAR, inzerce Ca ²⁺ +AMPAR, zvýšení permeability pro Ca ²⁺ , Na ⁺	F : M = 9 : 1	LE	65 % (thymom, SCLC)	Léčba tumoru rozhoduje Parciální nebo úplná úprava v ≈ 70 % Relapsy ≈ 16 %
GABABR	Anti-GABA _B 1: interference s baklofenem indukovanou aktivací GABA _B 1R	F : M = 1 : 1 (> 50 let)	LE	50 % (SCLC)	Léčba tumoru rozhoduje Parciální nebo úplná úprava v ≈ 70 % Relapsy ano, frekvence nejasná
GABAAR	Anti-GABAAR: selektivní snížení GABAAR na synapsích (neznámý mechanismus)		Difúzní či multifokální encefalitida, NORSE	< 5 % (thymom)	Ad integrum 23 %, u 64 % částečná úprava 13 % mortalita (SE, sepse)
LGI1	IgG4-anti-LGI1: ovlivnění interakce LGI1 s disintegrinem a ADAM22, 23; redukce presyn. Kv1.1 kanálů a postsynaptických AMPAR	65 % M (> 60 let)	LE, FBDS	5–10 % (thymom)	Parciální nebo úplná úprava u 70–80 % Návrat do práce u 35 % Relapsy 27–34 %
CASPR2	Anti-CASPR2: ovlivnění gephyrinových clusterů na inhibičních synapsích		Morvanův syndrom, LE, získaná neuromyotonie	20–50 % (thymom)	48 % dobrý, 44 % částečný efekt terapie Relapsy ≈ 25 %
DPPX	IgG anti-DPPX: downregulace DPPX a draslíkových kanálů (Kv4.2)	57 (36–69 let)	GIT příznaky: průjmy, pokles tělesné hmotnosti, následně psychiatrické příznaky, zmatenost, záchvaty, tremor, myoklonus, nystagmus; hyperekplexie; může připomínat PERM	< 10 % (lymfom)	60 % částečná úprava, 23 % bez zlepšení (většina neléčených), 17 % zemřelo
IgLON5	Neznámý	M; 64 (46–83 let)	Nestabilita, ataxie, expy, bulbární příznaky, kognitivní deficit, obstrukční spánková apnoe se stridorem, parasomnie	0 %	59 % zemřelo, menšina zlepšena po imunoterapii

Zkratky: AMPAR – protilátky proti receptoru α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionové kyseliny, CASPR2 – contactin-associated protein 2, DPPX – dipeptidyl-peptidase-like protein 6, F – ženy, GABAAR – receptor pro γ-aminomáselnou kyselinu typu A, GABABR – receptor pro γ-aminomáselnou kyselinu typu B, GIT – gastrointestinální, GluA2 – A2 podjednotka AMPA receptoru, GluN1 – N1 podjednotka glutamátových N-methyl-D-aspartátových receptorů, IgLON5 – Ig-Like Domain-Containing Protein 5, LE – limbická encefalitida, LGI1 – leucin-rich glioma inactivated protein 1, M – muži, NMDAR – N-methyl-D-aspartátové receptory, PERM – progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, SCLC – malobuněčný karcinom plic, TARP – TCR gamma alternate reading frame protein

(„antibody-negative autoimmune encephalitis; ANAE“) – buď proto, že onemocnění je zprostředkováno převážně buněčnou imunitou, nebo proto, že přítomné protilátky nejsou dosud známy. Seznam protilátek je každý rok obohacen o nové, recentně např. protilátky proti SEZ6L2 (seizure-related 6 homolog like-2) nebo protilátky proti kainátovým receptorům (GlukK2).

1. 6. 2. MR mozku

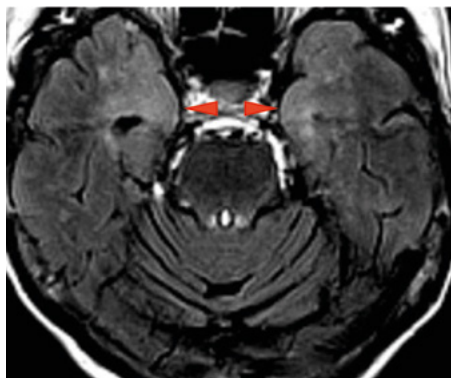
MR mozku je indikována u všech pacientů s podezřením na AIE, jednak k vyloučení některých diferenciálních diagnóz (Tab. 1) a dále k ověření přítomnosti určitých pro AIE, charakteristických nálezů. Pro LE, tj. AIE u které dominuje postižení limbického sys-

tému – zejména mediotemporálních oblastí, amygdaly a hipokampu – je charakteristický nález T2/FLAIR hypersignálních změn mediotemporálně oboustranně (Obr. 3a). Tyto změny mohou být asymetrické, nebo vzácně i unilaterální. Diferenciálně diagnosticky mohou být při tomto MR nálezu zvažovány signálové změny navozené proběhlým epileptickým záchvatem či SE, v případě unilaterálního nálezu tumoru či fokální kortikální dysplazie. V typických případech LE dochází následně během týdnů až měsíců k progresivnímu rozvoji atrofie hipokampů (Obr. 3 b) až do MR obrazu hipokampální sklerózy (HS). Až u 30 % LE je MR obraz normální (zvl. u LE sdružené s protilátkami anti-GAD65).

Z dalších AIE má na MR mozku poměrně charakteristický nález encefalitida s protilátkami proti GABA_A receptoru (GABAAR encefalitida), syndrom s protilátkami proti gliálnímu fibrilárnímu acidickému proteinu (anti-GFAP syndrom) a tzv. CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids).

GABAAR encefalitida je akutní encefalitidou postihující jak děti, tak dospělé. Vyskytují se u ní četné záchvaty a SE, kognitivní příznaky, změny chování a porucha vědomí. Syndrom může probíhat pod obrazem NORSE (new-onset refractory SE). Na MR mozku se objevují multifokální T2/FLAIR hyperintenzní změny kortikálně a kortiko-

Obr. 3a. Charakteristický MR obraz limbické encefalitidy (zvýšení signálu na FLAIR sekvencích mediotemporálně bilaterálně)



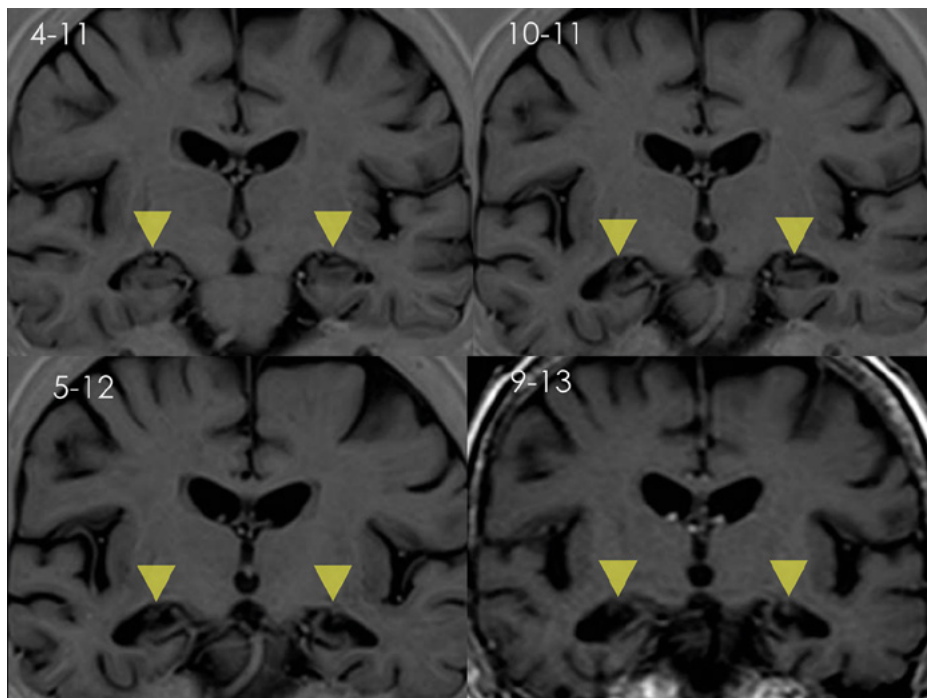
-subkortikálně temporálně, frontálně a v oblasti bazálních ganglií. U cca 1/3 pacientů může být přítomen periferní nádor, obvykle thymom. Imunomodulační a případně onkologická léčba bývá úspěšná.

Anti-GFAP syndrom je autoimunitní meningo-encefalomyelitida s dobrou odezvou na kortikosteroidy. Postihuje většinou pacienty ve 4. a 5. deceniu, projevuje se kognitivními a kmenovými příznaky v kombinaci s ataxií a myelitidou. U cca 20 % je přítomen periferní tumor. Na MR mozku je asi v 1/3 případů přítomen charakteristický obraz s mnohočetnými T2 hyperintenzními lézemi a perivaskulární radiální enhancement po podání Gd (Obr. 3c). Diagnostická je přítomnost anti-GFAP protilátek (vyšetření není dostupné v podobě komerčních kitů). Efekt léčby je dobrý, nicméně rekonvalescence bývá protražovaná.

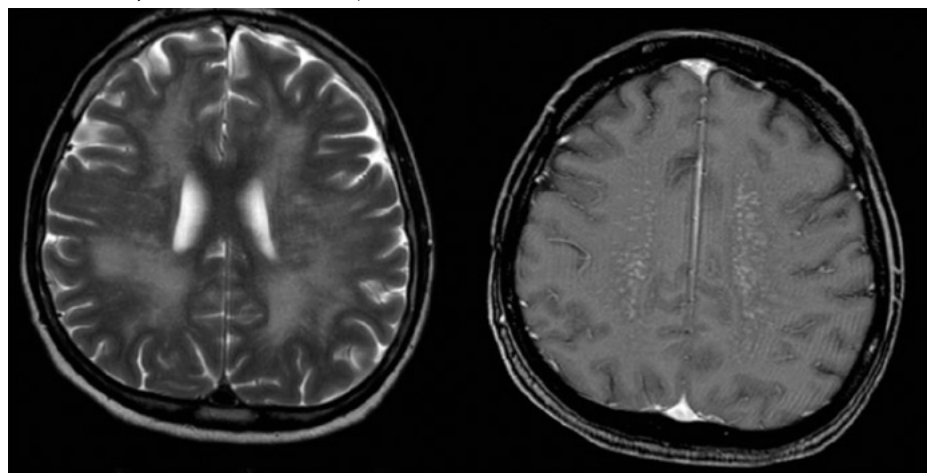
1. 6. 3. Likvor

Kromě MR mozku je vyšetření likvoru druhou významnou pomocnou metodou při podezření na AIE. Jednak je velmi důležité vyšetřovat přítomnost NAbů párově ze séra a likvoru (viz výše), ale další součástí likvorového vyšetření mohou přinést podpůrné argumenty pro přítomnost imunopatie. V případě patologického nálezu bývá u AIE přítomna mírná lymfo-monocytární pleocytóza (20–200 buněk/ μ l), může být vyšší bílkovina a albumin v likvoru a mohou být přítomny známky intratékální syntézy IgG (zvýšený IgG index, ≥ 2 izolovaných OCB v likvoru). Výraznější pleocytóza (maximálně 900 buněk/ μ l) byla u AIE publikována ve zcela ojedinělých kazuistikách a počet buněk

Obr. 3b. Charakteristický vývoj mediotemporální atrofie u limbické encefalitidy; na T1 vážených sekvencích je patrná postupná atrofizace hipokampů bilat (snímky zleva doprava a odshora dolů ukazují vývoj u limbické encefalitidy anti-Hu během cca 2,5 roku)



Obr. 3c. Charakteristický MR obraz u anti-GFAP syndromu; na T2 vážených sekvencích (vlevo) jsou patrné difúzní hypersignální změny v bílé hmotě, na postkontrastních T1 vážených obrazech je patrný charakteristický radiální enhancement periventrikulárně



nad 1 000/ μ l je třeba považovat za nález svědčící spíše proti diagnóze AIE a ve prospěch jiné, obvykle infekční příčiny. Pleocytóza bývá výraznější na počátku onemocnění, známky intratékální syntézy IgG se objevují s odstupem, u OCB většinou až několika týdnů. Nález likvoru však u AIE může být normální – např. u značného procenta pacientů s LG11 encefalitidou – a vyšetření likvoru proto nelze využít k vyloučení AIE.

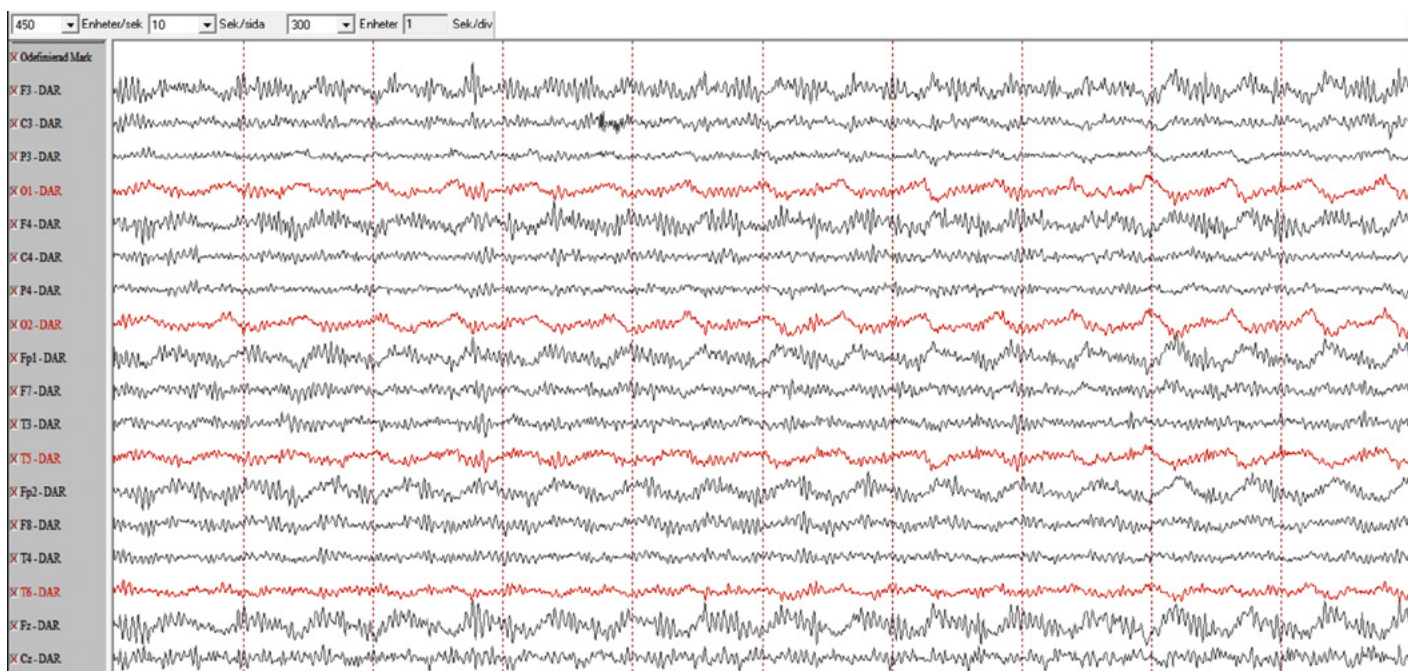
1. 6. 4. EEG

EEG je dobře dostupné, neinvazivní vyšetření, které u pacientů se suspektní AIE

přináší řadu užitečných informací. V první řadě pomáhá při odlišení AIE od psychiatrické diagnózy – u pacientů s AIE je EEG nález v naprosté většině případů abnormní. Pokud jsou psychiatrické příznaky atypické nebo jsou přítomny anamnestické red flags svědčící pro možnou AIE, abnormní EEG může podpořit podezření na AIE a posílit motivaci k doplnění dalších vyšetření (likvor, protilátky).

U řady pacientů s AIE se vyskytují, zvláště v časných fázích encefalitidy, epileptické záchvaty a SE, včetně nekonvulzivního SE. EEG pomáhá subklinické záchvaty a NCSE odhalit a nastavit patřičnou léčbu. U AIE probíhajících

Obr. 4. Extreme delta brush (EDB) u NMDAR encefalidity; vzorec zahrnuje generalizovanou pomalou z pásma delta se superponovanými kartáčky rychlé aktivity z pásma beta, jejíž amplituda převažuje frontálně (Common average montáž, 10 s na stránku, dolnofrekvenční filtr 1,6 Hz, hornofrekvenční filtr 70 Hz)



pod obrazem NORSE je význam EEG zřejmý a tato situace vyžaduje kontinuální EEG monitorování.

EEG nález u AIE je ve velké většině případů etiologicky nespécifický – mohou se vyskytovat iktální vzorce, epileptiformní abnormita, kontinuální nebo intermitentní pomalá aktivita, obraz difúzní encefalopatie. U NMDAR encefalidity byl nicméně popsán charakteristický EEG obraz, tzv. extreme delta brush (EDB) (Obr. 4). Tento vzorec se vyskytuje asi u 30 % pacientů s NMDAR encefalitou a je spojen s protražovaným a závažnějším průběhem encefalidity. EEG napomáhá také v diferenciální diagnóze, např. je možné odlišit charakteristické vzorce u Creutzfeldt-Jakobovy choroby nebo periodické komplexy v iničiálních fázích herpetické encefalidity.

1. 6. 5. ¹⁸F-FDG-PET mozku

Kromě zjevného přínosu celotělového PET/CT v rámci onkologického screeningu se novější studie zabývají též přínosem ¹⁸F-FDG-PET mozku v diagnostice AIE. Někteří autoři dokonce doporučují rutinní využití tohoto vyšetření u MR negativních pacientů s podezřením na AIE. U NMDAR encefalidity byl pozorován hypermetabolismus frontálně a temporálně a naopak parieto-okcipitální hypometabolismus.

U LGI1 encefalidity bývá hypermetabolismus v oblasti striata a pacienti bez hypermetabolismu mediotemporálně mají dle některých studií lepší prognózu.

2. Paraneoplastické syndromy a onkoscreeningová vyšetření

Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) jsou charakterizovány autoimunitně podmíněným postižením nervového systému, které se rozvíjí v souvislosti s periferně uloženým nádorem.

V poslední době byla revidována klasifikace těchto syndromů. Tzv. „klasické paraneoplastické syndromy“ byly nahrazeny tzv. vysoce rizikovými fenotypy (z hlediska přítomnosti nádoru). Termín „onkoneurální protilátky“ byl nahrazen termíny: „vysoce rizikové protilátky“ (nádory u > 70 %), „středně rizikové protilátky“ (nádory u 30–70 %) a nízké rizikové protilátky (nádory u < 30 %). Dále bylo zavedeno čtyřstupňové hodnocení diagnostické jistoty, že jde o paraneoplastický neurologický syndrom („jednoznačný“ – definite, „pravděpodobný“ – probable, „možný“ – possible a „vyloučený“ – not-PNS; PNS-Care score – viz Tab. 3) (Graus, 2021).

Mezi vysoce rizikové fenotypy patří především paraneoplastická encefalomyelitida, charakterizovaná multifokálním

postižením centrálního a často současně i periferního nervového systému (např. kombinace encefalomyelitidy a senzorické neuronopatie). Nejčastěji přidružené protilátky jsou anti-Hu a anti-CV2. Dalšími vysoce rizikovými syndromy jsou limbická encefalitida, rychle progredující cerebelární syndrom (tj. subakutní cerebelární degenerace) obvykle sdružená s anti-Yo a anti-Tr(DNER), opsoklonus-myoklonus (OMS), charakterizovaný chaotickými sakadickými očními pohyby, myoklonem, mozečkovými příznaky a encefalopatií (obvykle sdružený u dětí s neuroblastomem a u dospělých s karcinomem prsu a protilátkami anti-Ri) a konečně senzorická neuronopatie, gastrointestinální pseudoobstrukce a Lambert-Eatonův myastenický syndrom.

U středně rizikových syndromů se nádory nacházejí v menším procentu případů. Obvykle se příznaky rozvíjí během méně než tří měsíců, nalézáme imunopatii v likvoru nebo zánětlivé změny na MR mozku. Patří sem NMDAR encefalitida, GABAAR encefalitida, encefalitida sdružená s protilátkami proti metabotropním glutamátovým receptorům typu 5 (mGluR5 encefalitida), kmenová encefalitida, Morvanův syndrom a stiff-person syndrom (SPS). Podrobný popis jednotlivých paraneoplastických syndromů přesahuje rámec tohoto člán-

Tab. 3. Diagnostická kritéria pro paraneoplastické neurologické syndromy (PNS); v daném případě jsou přiřazeny body dle míry klinického a laboratorního podezření a podle přítomnosti nádoru; podle celkového počtu bodů je přiřazena diagnóza jednoznačného, pravděpodobného, možného PNS, případně je PNS vyloučen (v dané chvíli)

	Body
Míra klinického podezření	
Vysoce rizikové fenotypy	3
Středně rizikové fenotypy	2
Dobře definovaný fenotyp bez epidemiologické vazby k malignitě	0
Míra laboratorního podezření	
Vysoce rizikové protilátky (nádory > 70 %)	3
Středně rizikové protilátky (nádory u 30–70 %)	2
Nízce rizikové protilátky (nádory < 30 %)	0
Nádorové onemocnění	
Přítomno, konzistentní s klinickým fenotypem (a protilátkou, je-li přítomna), nebo nekonzistentní, ale prokázána exprese cílového antigenu	4
Nekonzistentní s klinickým fenotypem, nebo nepřítomno, ale sledování < 2 roky	1
Nepřítomno, sledování ≥ 2 roky	0
Diagnóza	
Jednoznačný PNS: ≥ 8	
Pravděpodobný PNS: 6–7	
Možný PNS: 4–5	
Nejedná se o PNS: ≤ 3	

ku, odkazujeme proto na vynikající souborné články, např. Graus, 2021.

Nádory sdružené s PNS jsou často malé a jejich odhalení vyžaduje podrobná vyšetření. Pouhé vyšetření rtg srdce a plic a sonografie břicha není dostačující. Onkoscreening by měl být přizpůsoben předpokládanému nádoru (dle klinického fenotypu, rizik). Celotělové ¹⁸F-FDG-PET/CT má velmi dobrou pozitivní i negativní prediktivní hodnotu a je z hlediska onkoscreeningu metodou volby. Některé nádory jsou ale PET negativní (např. teratomy). Je proto vhodné celotělové PET/CT doplnit u žen o gynekologické vyšetření včetně ultrazvukového vyšetření a následně MR pánve, u mužů o ultrazvukové vyšetření testes a vyšetření AFP, β-HCG v séru. V případě nedostupnosti PET/CT je vhodné vyšetření CT plic, břicha a malé pánve se stejnými doplňujícími vyšetřeními jako v předchozím případě. Je-li přítomen vysoce rizikový fenotyp nebo protilátka, měl by být onkoscreening opakován každých 4–6 měsíců minimálně do 2 let.

3. Vybrané autoimunitní encefalitidy

3. 1. Anti-NMDAR encefalitida

Encefalitida s protilátkami proti NR1 podjednotce glutamátových N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDAR encefalitida)

má prevalenci asi 0,6 na 100 000 (Dubey) a patří tak mezi nejčastější AIE. Postihuje převážně mladé ženy a děti, ale výjimečně se může rozvinout i u mužů a u starších pacientů. Patogenní protilátky svou vazbou na cílový epitop způsobují internalizaci NMDAR receptorů. Úbytek NMDAR receptorů vede k nerovnováze mezi excitací a inhibicí a sekundárnímu ovlivnění dalších neuromediátorových systémů. Při odstranění patogenních protilátek dochází mechanismy receptorového traffickingu k obnově funkčních NMDA receptorů na membráně a k remisi onemocnění.

Klinický obraz NMDAR encefalitidy je charakteristický. Přibližně u čtvrtiny pacientů předchází rozvoji neurologických příznaků nespecifické virové onemocnění, febrilie, či vakcinace. Po několika dnech až týdnech se dostávají psychiatrické příznaky: mánie či deprese, často s psychotickými rysy. Psychotická produkce může zahrnovat paranoidní bludy a halucinace. Tyto projevy jsou doprovázené buď výraznou iritabilitou a agitací, nebo naopak behaviorálním útlumem, který může přejít až do obrazu maligní katatonie. Mohou se střídát epizody akineze a agitace a byla popsána přítomnost paradoxních reakcí na zevní stimuly. U dětí je na počátku onemocnění v popředí většinou porucha chování s agresí a agitací, úzkostné stavy, zmatenost, regres řeči

a dalších dříve nabytých schopností. V úvodní fázi NMDAR encefalitidy mohou být pacienti hospitalizováni na psychiatrických odděleních. K psychiatrickým příznakům se u 76–82 % pacientů (zejména dospělých) v dalším průběhu přidávají epileptické záchvaty. Převažují záchvaty generalizované tonicko-klonické (53 % pacientů) a fokální s poruchou vědomí (10 %), relativně častý je též výskyt SE (cca 6 % pacientů). Může být přítomna autonomní dysfunkce (69 %) a pacienti jsou ohroženi poruchami srdečního rytmu a iktální asystolií během záchvatu. Někteří pacienti mohou vyžadovat dočasnou kardiostimulaci. Dalším charakteristickým projevem NMDAR encefalitidy jsou extrapyramidové příznaky (až 89 % pacientů). U dětí mohou být extrapyramidové poruchy hybnosti prvním příznakem onemocnění. Nejčastěji se vyskytují orofaciální dyskineze s grimasováním, pohyby připomínajícími přežvykování, či prudkým svíráním a otevíráním úst vedoucím často k poranění rtů, jazyka či zubů. Z dalších příznaků byly popsány mimovolní choreoatetoidní pohyby končetin a pánve, choreatické pohyby prstů připomínající hru na klavír, dystonické postury končetin, nucené stáčení očí či tzv. „ocular dipping“, myoklonus, tremor a balismus. Diferenciálně diagnosticky je třeba brát v úvahu možnou polékovou etiologii dyskinez. U 45–69 % pacientů se následně dostavuje porucha vědomí a centrální hypoventilace. Medián doby od vzniku příznaků k umělé plicní ventilaci je 8 týdnů (2–40 týdnů). V této fázi onemocnění bývají pacienti hospitalizováni na neurologických JIP či ARO. Průběh NMDAR encefalitidy bývá protražovaný a dlouhodobá intenzivní péče s sebou přináší řadu rizik.

Diagnóza se opírá o přítomnost anti-NMDAR protilátek v likvoru. Až 95 % pacientů s NMDAR encefalitidou má abnormní nález v likvoru. Lymfo-monocytární pleocytóza se vyskytuje u 68–91 % pacientů (v rozmezí 5–380 buněk v µl, medián 32 buněk v µl). Pravděpodobnost zachycení pleocytózy je nejvyšší na počátku onemocnění. Později je častější přítomnost intratékální produkce IgG a oligoklonálních IgG páسů. Lymfo-monocytární pleocytóza se

může znovu objevit v případě relapsu encefalidity. Nález na MR mozku je u 45–89 % pacientů normální. U zbývajících pacientů jsou přítomny diskrétní, nespecifické abnormality, zahrnující zvýšení signálu na T2-vážených obrazech a FLAIR mediotemporálně, extratemporálně kortikálně, v oblasti mozečku, bazálních ganglií, mozkového kmene, hypotalamu, corpus callosum či multifokálně. Hlavní přínos MR mozku u pacientů s podezřením na NMDAR encefalitudu spočívá ve vyloučení jiné etiologie (Tab. 1).

Specifickou situací je v současnosti již dobře známý rozvoj sekundární NMDAR encefalidity po proběhlé herpetické encefalitidě (HSE). Na rozdíl od pravého relapsu HSE nebývají v tomto případě na MR přítomny nové nekrotické léze a v mozkomíšním moku nedetekujeme DNA herpes simplex viru (HSV), ale naopak přítomnost anti-NMDAR protilátek.

NMDAR encefalitida je ve 26–58 % sdružena s ovariaálním teratomem. U dětí mladších 12 let jsou nádory přítomny méně často. Teratomy se kromě ovaria mohou vzácněji vyskytovat i v jiných lokalizacích a mohou být mikroskopické (viz 5. 1). U mužů byly v jednotlivých případech NMDAR encefalidity nalezeny malobuněčný karcinom plic a teratom varlat.

Léčba NMDAR encefalidity spočívá, kromě léčby přidružených symptomů, v agresivní imunoterapii. Zahajujeme obvykle pulzem i. v. methylprednisolonu (5 g i. v. během 5 dní) s následným p. o. taperem prednisolonem a obvykle navazujeme intravenózními imunoglobuliny (IVIg v dávce 5 × 0,4 g/kg/den), nebo eliminační metodou (plazmaferéza – PLEX, případě je-li dostupná IgG imunoabsorpce, 5 sezení). Současně by měl probíhat intenzivní oncoscreening s cílem brzkého odhalení případného teratomu. Je-li léčba kortikoidy a IVIG (PLEX) neúspěšná, je vhodné po jejím ukončení přejít k léčbě cytostatiky (rituximab – RTX – v dávce 375 mg/m² týdně po 4 týdny, nebo 2 × 1 g v odstupu 14 dnů). V případě neúspěchu je indikována léčba cyklofosfamidem (často v kombinaci s RTX). V případě refrakterní NMDAR encefalidity se používají experimentální postupy, v poslední době se prosazuje např. bortezumib. V případě

úspěšné léčby se doporučuje pokračovat v kortikoterapii s postupným snižováním dávky z původních 60–80 mg prednisonu denně po 10 mg týdně na dávku 10 mg denně. Vzhledem k riziku relapsu encefalidity doporučuje řada autorů pokračovat v imunoterapii ještě 1 rok po ukončení akutní léčby. Pro tuto udržovací léčbu lze použít prednison, kombinaci prednisonu s azathioprinem, monoterapii azathioprinem či mykofenolát mofetil. V případě relapsu encefalidity je možné vrátit se k plné dávce kortikoterapie, případně podat novou kúru léčby 1. linie.

Při včasné diagnóze, rychlém zahájení agresivní imunoterapie a léčby případného tumoru je prognóza NMDAR encefalidity příznivá, a to jak z hlediska přežití, tak i výsledného funkčního stavu. Téměř polovina pacientů se uzdraví ad integrum. Naopak u neléčených nebo nedostatečně léčených případů byla pozorována značně vysoká mortalita (podle různých studií 7–25 %). Mohou se vyskytovat relapsy encefalidity (viz výše) nebo rozvoj jiného autoimunitního onemocnění nervového systému (tzv. overlap syndromy).

3. 2. Anti-LGI1 encefalitida

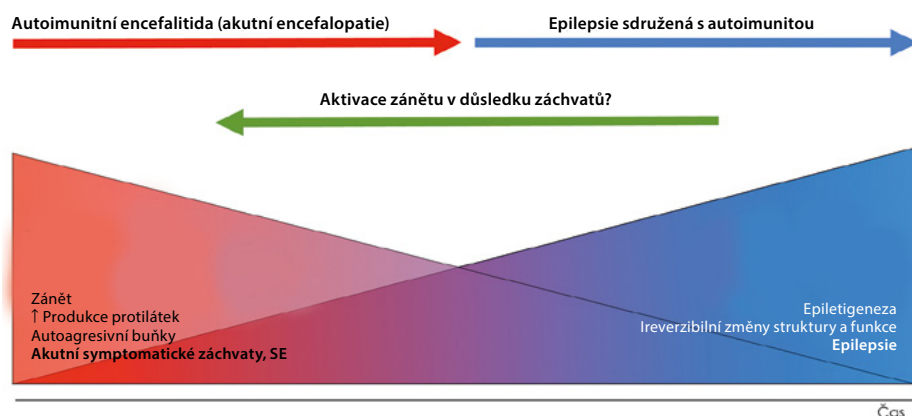
Encefalitida s protilátkami proti leucine-rich glioma-inactivated proteinu 1 (LGI1 encefalitida) má prevalenci asi 0,7 na 100 000 (Dubey, 2018) tedy podobnou jako NMDAR encefalitida. LGI1 encefalitida postihuje nejčastěji muže v 6. dekádě. Kromě klasické triády příznaků LE (porucha krátkodobé paměti, psychiatrické příznaky, epileptické záchvaty) se u více než poloviny případů vyskytuje hyponatremie, podmíněná syndromem inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). U 40 % pacientů se na samém počátku onemocnění vyskytují faciobrachiální dystonické záchvaty (FBDS). Ty jsou charakterizovány mimovolními krátkými spazmy v oblasti mimického svalstva a svalstva končetin – typická je krátká unilaterální tonická grimasa doprovázená abdukci a flexí ipsilaterální horní končetiny. FBDS se mohou dostavovat v sériích, často jsou jich desítky za den. Vzhledem k tomu, že jsou FBDS v některých případech doprovázeny iktálním

vzorcem v EEG, jedná se pravděpodobně o epileptické záchvaty a nikoli o dystonické projevy. FBDS velmi dobře reagují na léčbu kortikoidy, zatímco protizáchvatová léčba bývá neúčinná. Na MR mozku jsou u LGI1 encefalidity přítomny typické signálové změny, zánětlivý obraz v likvoru naopak často chybí. LGI1 encefalitida je obvykle neparaneoplastická, ale v malém procentu se nádor může vyskytnout (nejčastěji nemalobuněčný karcinom plic a thymom). I když je efekt imunoterapie u tohoto onemocnění poměrně dobrý, encefalitida může relabovat, zvláště je-li iniciální léčba nedostatečně agresivní.

3. 3. Anti-IgLON5 syndrom

Novou klinickou jednotkou na poli AIE je neurologický syndrom asociovaný s protilátkami proti Ig-Like Domain-Containing Proteinu 5 (Anti-IgLON5 syndrom) (Gaig, 2017; 2021). Jedná se o onemocnění ležící na pomezí mezi autoimunitou a neurodegenerací. Pro onemocnění diagnostické anti-IgLON5 protilátky jsou však patogenní a způsobují internalizaci cílového proteinu. Největší popsaná kohorta 53 pacientů s anti-IgLON5 pochází z celonárodního německého registru AIE GENERATE. Jednalo se častěji o muže v 5.–7. deceniu. Klinicky se anti-IgLON5 syndrom projevuje nestabilitou při chůzi, ataxií, extrapyramidovými příznaky zahrnujícími choreu, orofaciální dyskineze, nebo naopak bradykinezi, rigiditu, dystonie, tremor, mnohdy bulbární příznaky a kognitivní deficit. Charakteristicky se u těchto pacientů vyskytují poruchy spánku ve smyslu obstrukční spánkové apnoe se stridorem (nikoli chrápáním), nepřítomnost atonie v REM spánku a různé parasomnie. V diferenciální diagnostice jsou na prvním místě zvažovány extrapyramidové poruchy a neurodegenerativní onemocnění z okruhu demence s Lewyho tělisky, progresivní supranukleární obrny, kortikobazální degenerace aj. Je velmi důležité na toto onemocnění pomyslet, zvláště v přítomnosti kombinace nově rozvinutého kognitivního deficitu, ataxie, dyskineze a charakteristických projevů spánkové apnoe, protože až u 41 % pacientů je pozorována příznivá odezva na imunoterapii.

Obr. 5. Akutní symptomatické záchvaty u AIE a epilepsie sdružená s autoimunitou



Tab. 4. Záchvaty a epilepsie u pacientů s autoimunitními encefalitidami

Antigen	Záchvaty	Riziko epilepsie
NMDAR	≈ 75 %	< 5 %
AMPA	≈ 30–40 %	< 5 %
GABABR	90–95 %	< 5 %
GABAAR	88 % (48 % SE)	? ≈ 20–30 %
LG1	40–50 % FBDS + (multi)fokální záchvaty a FBTCS	≈ 15 % (HS)
CASPR2	54 % celkem (24 % jako 1. příznak)	? ≈ <10 %

Zkratky: AMPAR – protilátky proti receptoru α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionové kyseliny, CASPR2 – contactin-associated protein 2, FBDS – faciobrachialní dystonické záchvaty, FBTCS – fokální záchvaty s rozvojem do bilaterálních tonicko-klonických záchvatů, GABAAR – receptor pro γ -aminomáselnou kyselinu typu A, GABABR – receptor pro γ -aminomáselnou kyselinu typu B, HS – hipokampální skleróza, LG1 – leucin-rich glioma inactivated protein 1, NMDAR – N-methyl-D-aspartátový receptor, SE – status epilepticus

4. Záchvaty a epilepsie sdružená s autoimunitním onemocněním CNS

Epileptické záchvaty a status epilepticus (SE) jsou častým a nezdá se být prvním klinickým projevem autoimunitní encefalitidy (Tab. 4). Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE) ve své poslední revizi klasifikace epilepsií uvádí imunitní etiologii („immune etiology“) jako jednu z možných příčin epilepsie (Schaeffer, 2017). Pro epileptické záchvaty u pacientů s pozitivitou antineurálních protilátek se proto v předchozích letech vžil termín „autoimunitní epilepsie“. Tento termín však není správný, protože zahrnuje jak pacienty s akutními symptomatickými záchvaty v rámci akutní fáze AIE, tak pacienty s epilepsií bez encefalopatie s pozitivitou protilátek. Zahrnutí velkého počtu pacientů v akutní fázi AIE do studií zabývajících se „autoimunitní epilepsií“ vedlo ke zkreslení výsledků, ať už stran zastoupení konkrétních typů protilátek, efektu léčby nebo prognózy.

V současné době se proto doporučuje dělení na 1) akutní symptomatické záchvaty v rámci AIE a 2) epilepsii sdruženou

s autoimunitou („autoimmune-associated epilepsy“, AAS) (Steriade, 2020). Akutní symptomatické záchvaty vznikají u AIE přímým patogenním působením protilátek a autoagresivních buněk, podílet se však mohou i jiné mechanismy zánětu, porucha hematoencefalické bariéry apod.

Pacienti s AAS byli popsáni na základě studií zabývajících se výskytem protilátek v neselektovaných kohortách pacientů s epilepsií. Termín „epilepsie sdružená s autoimunitou“ oproti termínu „autoimunitní epilepsie“ lépe akcentuje myšlenku, že u pacientů s epilepsií a současnou pozitivitou protilátek se mohou na vzniku záchvatů a epilepsie podílet různé (nejen autoimunitní) mechanismy (Obr. 5). Pacienti s AAS mají častěji obraz temporální epilepsie (TLE), vyskytuje se u nich častěji hipokampální skleróza (HS) na MR mozku a bývají častěji farmakorezistentní.

Prevalence AAS v kohortách pacientů s epilepsií se podle různých studií pohybuje v širokém rozpětí 5–35 %, v praxi však mezi 5–10 % (cca 10 % u dětí) (Elisak, 2018). AAS představuje asi 5 % TLE neznámé etiologie, častější je výskyt protilátek u de novo rozvi-

nuté TLE u pacientů nad 50 let bez časných rizikových faktorů a dále u žen mladších a středního věku s přidruženými autoimunitními onemocněními nebo pozitivní rodinnou anamnézou těchto autoimunit.

Mohou se vyskytovat určité charakteristické fenotypy, např. TLE s pozitivitou anti-GAD65 (TLE-GAD). TLE-GAD postihuje nejčastěji ženy mladšího a středního věku s anamnézou DM 1. typu (a dále také tyreopatie, nebo polyglandulárního autoimunitního syndromu), u kterých se náhle bez zjevné příčiny rozvíjí TLE, obvykle s doprovodnými psychiatrickými a kognitivními příznaky různé tíže. U malé části pacientů s TLE-GAD se mohou vyskytovat tzv. muzikogenní záchvaty (tj. temporální záchvaty vyvolané aktivní produkcí nebo imerzivním poslechem hudby) (Falip, 2018). Pro stanovení diagnózy anti-GAD asociované autoimunity je nutná přítomnost protilátek anti-GAD65 v séru ve vysokém titru (> 10 000 IU/ml v séru či > 100 IU/ml v likvoru metodou ELISA a metodou RIA > 20 nmol/l v séru – viz oddíl Laboratorní biomarkery – antineurální protilátky u autoimunitních onemocnění CNS). Nízké titry anti-GAD65 jsou nespecifické (vyskytují se u 1 % zdravých kontrol a u až 80 % pacientů s DM 1. typu) (Saiz, 2008). Optimální je nejen vyšetření titru anti-GAD65 v séru metodou RIA nebo ELISA, ale ještě potvrzení positivity další metodou (např. immunoblot, tkáňové řezy). Imunologická léčba anti-GAD asociované autoimunity bývá úspěšná pouze tehdy, je-li indikována velmi časně po vzniku symptomů. U pacientů s TLE trvající mnoho let a až pozdě zjištěnou pozitivitou anti-GAD65 jsou již autoimunitní mechanismy méně aktivní a efekt imunoterapie většinou minimální. Otázka epileptochirurgie u těchto pacientů je sporná a hojně diskutovaná.

Jinou charakteristickou situací může být de novo vzniklá TLE u seniora bez dalších vyvolávajících faktorů. Zde je třeba myslet jednak na anti-LG1 autoimunitu, ale také na možnou paraneoplastickou etiologii (ať už sdruženou s vysoce rizikovými protilátkami – např. anti-Hu, Ma2, CV2 – tak bez těchto protilátek). K rozvoji TLE u seniorů může docházet i z jiných, např. vaskulárních či neurodegenerativních příčin, nicméně

v případě dysimunitní etiologie je možné účinně terapeuticky zasáhnout pomocí imunomodulační léčby. Ve srovnání s TLE non-autoimunitní etiologie jsou u těchto pacientů častěji popisovány záchvaty s autonomními symptomy, např. pilomotorické záchvaty (anti-Ma2, anti-LGI1), lateralizované iktální pocení (anti-Ma2), iktální bradykardie/asystolie. Dále je obvyklejší perisylvická iktální semiologie (např. multimodální sensorické aury a suprasylvické šíření s klonickými záškuby v oblasti obličeje, iktální sensorická afázie, iktální vertigo).

U dětí je charakteristickým představitelem epilepsie sdružené s autoimunitou Rasmussenova encefalitida – popis tohoto syndromu však přesahuje rámec tohoto článku.

Složitou otázkou je výběr vhodných kandidátů pro testování protilátek mezi pacienty s epilepsií. Bylo navrženo několik skórovacích systémů, které by v tomto rozhodování měly být nápomocné, např. tzv. Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms (ACES) skóre, jehož součástí jsou následující položky: 1) autoimunitní komorbidita, 2) změna chování, 3) kognitivní zhoršení, 4) porucha řeči, 5) autonomní příznaky, 6) T2-hyperintenzní změny mediotemporálně na MR mozku. Za přítomnost každé položky získá pacient 1 bod. V případě skóre 3 a více bodů je senzitivita a specifická (pro nález pozitivní protilátek) 100%, resp. 84,9% (de Bruijn, 2021). Je však znovu třeba zdůraznit, že u řady pacientů s AAS (po-

dobně jako u pacientů s AIE) jsou protilátky negativní a v případě silného klinického podezření je nutné jednak cíleně pátrat po případném tumoru a dále, v mnohých případech, i otestovat efekt imunoterapie.

5. Základní principy léčby autoimunitních encefalitid

Léčbu AIE lze rozdělit na symptomatickou terapii, imunoterapii a onkologickou léčbu (u paraneoplastických syndromů). Symptomatická léčba ovlivňuje příznaky onemocnění (epileptické záchvaty a SE, psychiatrické příznaky, extrapyramidové projevy, poruchy spánku, vegetativní příznaky, bolest, spasticitu aj.), z nichž některé mohou být pro pacienta život ohrožující. Pozornost je třeba věnovat nežádoucím účinkům této léčby, které mohou klinický obraz samotné AIE ovlivnit. Imunoterapii lze rozdělit na léčebné postupy 1. a 2. linie. Léčba první linie zahrnuje kortikosteroidy (KS), intravenózní imunoglobuliny (IVIg) a eliminační metody. V současné době neexistují randomizované studie srovnávající účinnost IVIg nebo eliminačních metod. Racionálním přístupem je volba takové léčby, se kterou má dané pracoviště dostatečné zkušenosti, aby bylo minimalizováno riziko komplikací. Léčba 2. linie zahrnuje cytostatika, zejména rituximab (RTX) a cyklofosfamid (CFM). Rozhodneme-li se zahájit imunoterapii, je třeba učinit tak co nejdříve a léčit agresivně. Nedostatečná léčba, či její oddálené zahájení zhoršuje u řady syndromů prognózu

a zvyšuje riziko relapsů. Zároveň je ale třeba respektovat rizika léčby (zvláště v podobě infekčních komplikací) a přístup diferencovat podle jednotlivých typů AIE a dle konkrétního pacienta. Anti-NMDAR encefalitida je příkladem onemocnění, u něhož je oprávněn agresivní přístup. Naproti tomu u klasických paraneoplastických syndromů zpravidla dostává léčba KS, přičemž hlavní důraz je kladen na brzké odhalení okultního tumoru, pokud není znám, a zahájení onkologické léčby. Větší problém než indikace imunoterapie činí zpravidla rozhodnutí o jejím vysazení. Vysazení udržovací léčby u LE nebo NMDAR encefalitidy v remisi lze zvažovat přibližně za rok od navození remise, za předpokladu, že u pacienta nejsou přítomny nové nebo fluktuující neurologické příznaky. I po vysazení je však nutné vždy pacienta nadále sledovat. Pro správné vedení léčby je důležité objektivní hodnocení klinického stavu, a to jak na počátku léčby, tak během pravidelných kontrol. Kognitivní výkon a psychiatrické příznaky je nutné kvantifikovat pomocí některé ze screeningových škál (Montreal Cognitive Assessment – MoCA, Mini Mental Status Examination – MMSE, Beckova škála deprese aj.), dle možností též neuropsychologickým vyšetřením. Soběstačnost lze kvantifikovat pomocí modifikovaného skóre dle Rankinové (mRS) nebo Karnofského skóre. Vzhledem k vzácnému výskytu AIE je, zvláště v komplikovaných případech, vhodná konzultace léčby na některém ze specializovaných pracovišť.

LITERATURA

- Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:757-768;
- de Bruijn MAAM, Bastiaansen AEM, Mojzisova H, et al. Antibodies Contributing to focal epilepsy signs and symptoms score. *Ann Neurol*. 2021; 89: 698-710
- Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83:166-77.
- Elisak M, Krysl D, Hanzalova J, et al. The prevalence of neural antibodies in temporal lobe epilepsy and the clinical characteristics of seropositive patients. *Seizure*. 2018;63:1-6. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.009. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30391660.
- Falip M, Rodriguez-Bel L, Castaňer S, et al. Musicogenic reflex seizures in epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Acta Neurol Scand*. 2018;137:272-6. 10.1111/ane.12799.
- Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, et al. Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurol*. 2023;80(1):30-39. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4251. PMID: 36441519; PMID: PMC9706400.

- Gaig C, Compta Y, Heidebreder A, et al. Frequency and Characterization of Movement Disorders in Anti-IgLON5 Disease. *Neurology*. 2021;97:e1367-1381. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012639>.
- Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*. 2017;88:1736-43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003887>.
- Grüter T, Möllers FE, Tietz A, et al. Clinical, serological and genetic predictors of response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease. *Brain*. 2022;awac090. <https://doi.org/10.1093/brain/awac090>.
- Gable MS, Gavali S, Radner A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1421-9.
- Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(10):557-66.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; published online Feb 19. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).

- Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1014; 30.
- Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2018;25:1011-1016.
- Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1014.
- Guasp M, Guasp M, Giné-Servén E, et al. Clinical, Neuroimmunologic, and CSF Investigations in First Episode Psychosis. *Neurology*. 2021;97:e61-75.
- Krysl D, Elišák M: Minimografie autoimunitní encefalitidy. *Cesk Slov Neurol N*. 2015;78/111(1):7-23.
- Lee W-J, Lee H-S, Kim D-Y, et al. Seronegative autoimmune encephalitis: clinical characteristics and factors associated with outcomes. *Brain*. Epub 2022.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:157-65.

20. Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, et al. Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1088.

21. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxy-

lase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131:2553-63. 10.1093/brain/awn183.

22. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.

23. Steriade C, Britton J, Dale RC, et al. Acute symptomatic

seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61(7):1341-51.

24. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114-28.

5. NEURO- MUSKULÁRNÍ FÓRUM

NEUROMUSKULÁRNÍ SEKCE ČNS



21.–22. 9. 2023

Hotel Kraskov
Třemošnice-Starý Dvůr

VÍCE INFORMACÍ NA
www.kongresneurologie.cz



Autoimunitní onemocnění s dominujícím postižením bílé hmoty mozku

MUDr. Martin Elišák, Ph.D., MUDr. Hana Mojžišová, doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Leukoencefalopatie mohou představovat v řadě případů obtížný diagnostický problém. Při diagnostice je nutné se zaměřit zejména na léčitelné příčiny. Kromě cévních, infekčních a autoimunitních ale narůstá i počet léčitelných genetických onemocnění. V případě autoimunitních encefalopatií se v posledních letech zlepšila diagnostika a léčba, díky čemuž mohou být pacienti rychleji a účinněji léčeni. Byť stále zůstává mnoho nevyřešených otázek ohledně přesného mechanismu, jakým imunitní systém napadá mozkovou tkáň, lepší pochopení těchto mechanismů umožňuje cílené zvolení imunoterapie i zabránění možnému zhoršení nemoci nesprávnou léčbou. Cílem článku je upozornit na vzácnější zánětlivé autoimunitní leukoencefalopatie s dominujícím postižením mozku se zaměřením na cíle a mechanismy imunitní reakce a napomoci s často obtížnou diagnostikou těchto onemocnění.

Klíčová slova: autoimunitní leukoencefalopatie, diferenciální diagnostika, vaskulitidy CNS, astrocytopatie, zánětlivé vaskulopatie, demyelinizační onemocnění.

Autoimmune leukoencephalopathies with predominant brain involvement

Leukoencephalopathies can be difficult to diagnose. Diagnosis must focus on treatable causes. However, in addition to vascular, infectious and autoimmune causes, there are an increasing number of treatable genetic disorders. In the case of autoimmune encephalopathies, diagnosis and treatment have improved in recent years, allowing patients to be treated more quickly and effectively. Although there are still many unanswered questions about the mechanism by which the immune system attacks brain tissue, a better understanding of this mechanism will enable targeted immunotherapy to be chosen and prevent the possible worsening of the disease if the wrong treatment is applied. The aim of this article is to highlight the rarer inflammatory autoimmune leukoencephalopathies with predominant brain involvement, focusing on the targets and mechanisms of the immune response, and to help in the often difficult diagnosis of these entities.

Klíčová slova: autoimmune leukoencephalopathy, differential diagnosis, CNS vasculitis, astrocytopathy, inflammatory vasculopathies, demyelinating diseases.

Úvod

Kromě roztroušené sklerózy (RS), nejčastějšího autoimunitního postižení bílé hmoty centrálního nervového systému (CNS), byla popsána celá řada vzácnějších zánětlivých autoimunitních leukoencefalopatií, které lze klasifikovat více způsoby.

Nové poznatky umožňují přechod od spíše popisných klinicko-radiologických jednotek (ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitida, tumoriformní demyelinizační léze) ke klasifikaci zaměřené na patofyziologický mechanismus (onemocnění sdružená s protilátkami proti MOG či AQP4). Problémem zůstává fakt, že přesná patofyziologie je známá

pouze v části případů a imunopatologické mechanismy se mohou lišit i u jednotek s obdobným klinickým fenotypem (například u tumoriformních demyelinizačních lézí se může jednat o první projev roztroušené sklerózy, ale mohou být i projevem astrocytopatie sdružené s AQP4 nebo projevem MOG asociovaného onemocnění). Nesprávná klasifikace na základě klinicko-radiologického fenotypu může mít za následek i nevhodně zvolenou léčbu – např. fingolimod nebo natalizumab užívané v léčbě roztroušené sklerózy mohou zhoršovat průběh astrocytopatií sdružených s AQP4 (Bonnar et al., 2021), naopak interferony beta mohou zhoršovat průběh neurolupusu (Javed et Reder, 2006).

Autoimunitní reakce může být zaměřena primárně na specifické antigeny na povrchu astrocytů (AQP4, GFAP), oligodendrocytů (MOG), ale i cévní stěny (vaskulitidy, Susacův syndrom). Cílové epitopy bývají často lokalizovány ve více typech buněk CNS, což je jednou z příčin často variabilního fenotypu a multisystémového postižení CNS – např. u NMDAR či CV2 je přednostním cílem zánětu epitop neuronů, ale může docházet k ovlivnění těchto cílů exprimovaných na oligodendrocytech, což se v menšině případů projevuje možným překryvem encefalitidy a demyelinizace (Titulaer et al., 2014).

U některých jednotek hraje v patogenezi dominantní úlohu přítomnost přímo pato-



MUDr. Martin Elišák, Ph.D.
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
martin.elisak@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):180-186

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2023

genních protilátek (AQP4); protilátky mohou být specifickým i senzitivním diagnostickým biomarkerem bez přímé patogenity, můžeme se setkat s nízkým výskytem protilátek nejasného významu (AECA u Susacova syndromu) nebo protilátky nejsou detekovatelné. U určitých jednotek (zánět sdružený s cerebrální amyloidovou angiopatií nebo onemocněním sdružených s IgLON5) dochází k rychlému překryvu neurodegenerace a autoimunity.

Kromě chorob postihujících výhradně CNS, mohou být autoimunitní leukoencefalopatie způsobeny i postižením bílé hmoty v důsledku systémových autoimunit (typicky systémového lupus erythematoses); vzácněji mohou být i paraneoplastické.

U většiny jednotek dochází k postižení více částí CNS, v textu se zaměřujeme převážně na projevy postižení bílé hmoty mozku.

1. Autoimunitní astrocytopatie

1. 1. Cerebrální postižení v rámci neuromyelitis optica spectrum disorder s pozitivitou anti-AQP4

Cerebrální postižení je nejzávažnější jádrovou klinickou charakteristikou neuromyelitis optica spectrum disorder (Wingerchuk et al., 2015).

Tento klinický syndrom ale splňuje kritéria autoimunitní encefalopatie a naznačuje, že zejména při současné přítomnosti obvyklých klinických či MR projevů, které nacházíme u NMOSD, by mělo být vyšetření AQP4 zvažováno v diagnostickém algoritmu pacienta s podezřením na autoimunitní encefalopatii.

Klinicky se projevuje difúzními příznaky encefalopatie (zejména kvalitativní/kvantitativní porucha vědomí, poruchy kognice), epileptickými záchvaty a někdy příznaky postižení diencefala nebo mozkového kmene. Kromě klinického cerebrálního syndromu a positivity AQP4 pro splnění kritérií NMOSD musí být na MR typické léze – rozsáhlé jednostranné nebo oboustranné subkortikální léze, difúzní postižení corpus callosum nebo dlouhých kortikospinálních drah a periependymální, často sytící se léze v mozковém kmeni a hypotalamu v okolí třetí komory (Wingerchuk et al., 2015). S AQP4 mohou být asociovány také tumoriformní léze (Nakayama et al., 2021) a subkortikální léze s MR obrazem obdobnému syndromu zadní reverzibilní encefalopatie (Magana et al., 2009).

AQP4 jsou specifickým i senzitivním biomarkerem, i při užití fixovaných cell-based assays s průměrnou senzitivitou 76,7 % a falešně pozitivním nálezem v 0,1 % (Wingerchuk et al., 2015).

V případech počáteční seronegativity může dojít k serokonverzi v dalším průběhu onemocnění, raritně byla popsána i izolovaná pozitivita AQP4 v likvoru (McKeon et al., 2011). Byť seropozitivita AQP4 zvyšuje riziko relapsu (Weinschenker et al., 2006), sledování jejich titru se v klinické praxi běžně neuvádí, protože AQP4 mohou zůstat pozitivní i v době remise onemocnění.

1. 2. GFAP astrocytopatie

Na rozdíl od AQP4 s poměrně dobře charakterizovanými sdruženými syndromy a jejich prokázané přímé patogenitě je úloha GFAP nejistá. Spojení GFAP v mozkomíšním moku se subakutní formou meningoencefalopatie bylo potvrzeno ve více sledováních (Dalmau et Graus, 2022). Histopatologické nálezy prokázaly u těchto pacientů perivaskulární zánětlivý infiltrát B a T buněk spolu s aktivací mikroglie, ale nepotvrdily selektivní úbytek astrocytů (lorio et al., 2018). U části pacientů s GFAP astrocytopatií se můžeme setkat i s pozitivitou dalších antineurálních protilátek. Tato pozorování tedy zatím nepotvrzují, že astrocyt je primárním cílem autoimunitní odpovědi.

Klinický obraz může být variabilní, nejčastěji se setkáváme s obrazem meningoencefalopatie, mozečkového postižení, optické neuritidy i polyneuropatie. Vodítkem k diagnóze může být perivaskulární radiální sycení, z dalších MR nálezu nacházíme periventrikulární T2 hyperintenzity, postižení mozkového kmene, meningeální sycení a reverzibilní léze splenium corporis callosi. Paraneoplastických bývá přibližně čtvrtina případů. Onemocnění dobře odpovídá na imunoterapii, průběh bývá často monofázický (Gravier-Dumoncau et al., 2022). GFAP astrocytopatie byla pozorována i jako nežádoucí účinek dacilizumabu ve studiích léčby roztroušené sklerózy (Luessi et al., 2018).

2. Autoimunitní se zaměřením proti epitopům oligodendrocytů

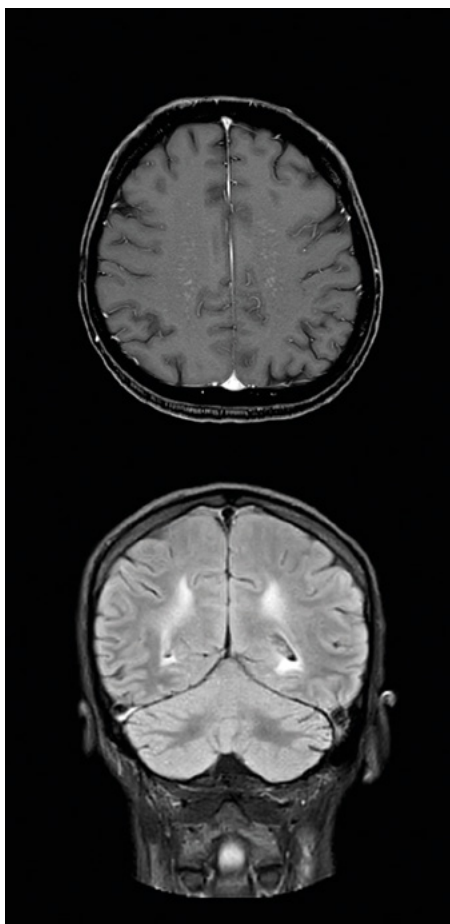
2. 1. Onemocnění asociovaná s MOG (MOG-AD – myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease)

Cerebrální postižení v rámci MOG-AD zahrnuje akutní diseminovanou encefalomyelitidu ADEM, cerebrální kortikální encefalopatii, kmeno-

Tab. 1. Klinické jednotky dle dominujícího cíle autoimunitního zánětu a patofyziologické dělení dle významu protilátek s příklady klinických jednotek

Autoimunitní leukoencefalopatie postihující výlučně CNS
Neznámý jeden cílový antigen
■ Roztroušená skleróza
Zaměřené proti astrocytům
■ Neuromyelitis optica spectrum disorder
■ GFAP astrocytopatie
Zaměřené proti oligodendrocytům
■ MOG asociovaná onemocnění
■ NMDAR encefalopatie*
■ CV2 asociovaná encefalomyelitida*
Zánětlivé vaskulopatie
■ Primární angiitida CNS
■ Susacův syndrom
■ Zánětlivá mozková amyloidová angiopatie
Postižení bílé hmoty CNS v rámci systémové autoimunity
■ Neurolypus
■ Neurosarkoidóza
<i>*primárně postihující neuronální epitopy, ale přítomny i na oligodendrocytech, možné projevy demyelinizace</i>
Patofyziologické dělení dle významu protilátek s příklady klinických jednotek
Přímo patogenní protilátky, výrazná úloha B-buněčné imunity
■ AQP4 u NMOSD
Často asociované protilátky bez jejich přímé patogenicity, výrazná úloha T-buněčné imunity
■ CV2 u paraneoplastické encefalomyelitidy
Protilátky asociované vzácněji, jejich význam nejasný, výrazná úloha T-buněčné imunity
■ AECA u Susacova syndromu
Bez detekce protilátek
■ Zánětlivá mozková amyloidová angiopatie

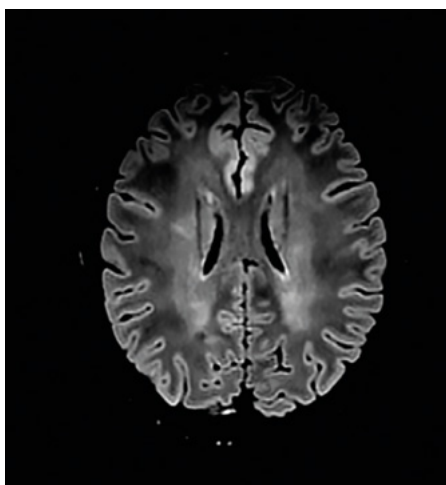
Obr. 1. GFAP astrocytopatie. Difuzní změny v sekvencích FLAIR v bílé hmotě a s tečkovitým syčením gadoliniem u pacienta s GFAP astrocytopatií



vé a mozečkové postižení nebo asymptomatické léze v bílé hmotě u pacientů s jinými projevy MOG-AD, jako je myelitida či optická neuritida. U pacientů s myelitidou nebo optickou neuritidou ale může být naopak nález na MR mozku normální v 47–68 % případů (Banwell et al., 2023). Mozkové léze u pacientů s MOG-AD bývají bilaterální, rozsáhlé, špatně ohraničené, často se současným postižením šedé hmoty. Klasické léze obvyklé u roztroušené sklerózy (malé, ovoidní T2-hyperintenzivní léze v juxtakortikální oblasti a periventrikulární bílé hmotě) a přetrvávající T1-hypointenzní léze jsou u pacientů s MOG-AD raritní (Jurynczyk et al., 2017).

Testování anti-MOG může být obtížné. Komerčně dostupné kity cell-based assay s fixovanými buňkami mají oproti živým buňkám nižší specificitu i senzitivitu (Gastaldi et al., 2020). Problematická je i verifikace další detekční metodou, MOG nejsou pozitivní na tkáňových řezech. Přetrvávající pozitivita MOG ve vyšších titrech je jednoznačným rizikovým faktorem

Obr. 2. MOG encefalitida. Difuzní neohraničené změny ve FLAIR sekvencích u pacientky s MOG encefalitidou



relapsu MOGAD (Gastaldi et al., 2022) a může být jedním z vodítek v pokračování imunoterapie v období klinické remise.

2. 2. Další

Kromě MOG-AD existují nejméně dva další neurologické syndromy spojené s protilátkami, které se zaměřují také na oligodendrocyty jako součást imunitního útoku, který je ale přednostně zaměřen proti neuronům: NMDAR encefalitida a paraneoplastická encefalomyelitida s protilátkami proti CV2 (nazývanými také collapsing response-mediator protein 5 nebo CRMP5).

3. Zánětlivé vaskulopatie

3. 1. Vaskulitidy centrálního nervového systému

Vaskulitidy jsou skupinou onemocnění s širokým spektrem klinických obrazů, které mohou postihnout i tepny zásobující mozek. Zánětlivě změněná cévní stěna ohrožuje distální tkáň ischemií (okluze cévy, embolizace) nebo může v místě poškození méně často dojít k ruptuře cévy a krvácení. Klinicky lze vymezit tři základní obrazy manifestace CNS vaskulitid: 1. akutní teritoriální ischemická CMP, postižení velkých tepen s typickým obrazem podle postiženého povodí, ale často s doprovodnými atypickými příznaky v předchorobí (cefalea, encefalopatie nebo epileptické záchvaty); 2. „atypická roztroušená skleróza (MS-plus)“ při postižení malých tepen s relabujícím remitujícím průběhem s pro RS netypickými příznaky (epileptické záchvaty, bolesti hlavy); 3. akutní encefalopatie s progresující poruchou vědomí.

Etiologicky jsou vaskulitidy velmi heterogenní skupinou. Zánětlivé postižení cévní stěny vyskytující se alespoň v některé fázi onemocnění je jediným jednotčím prvkem vaskulitid, ale v patogenezi vaskulitid se uplatňují všechny základní autoimunitní mechanismy protilátkové i buněčné imunity. Postižení CNS může být jediným projevem (primární angitidy CNS), manifestací systémové autoimunity (Behcetova), nebo parainfekční.

Současná nomenklatura vaskulitid (Chapel Hill Consensus) třídí vaskulitidy podle kalibru postižených tepen jako hlavního kritéria, které je doplněné pozitivitou některých biomarkerů (ANCA, imunokomplexy), orgánovou lokalizací postižení nebo výskytem pravděpodobné příčiny (Jennette et al., 2016). Detailnější popis jednotlivých jednotek včetně diagnostických kritérií přesahuje rozsah článku, pro zájemce odkazujeme na článek z Neurologie pro praxi z 6/2015.

3. 1. 1. Primární angitida CNS (PACNS)

Incidence PACNS je nízká, odhadovaná roční incidence je 2,4 případů na milion. Diagnóza vyžaduje rozsáhlý panel pomocných vyšetření včetně biopsie mozku. V retrospektivním přehledu Mayo Clinic bylo za období 29 let identifikováno pouze 163 dospělých pacientů s PACNS (Salvarani et al., 2015). Nejčastější první příznaky pacientů jsou: bolest hlavy, kognitivní deficit, perzistující neurologický ložiskový nález nebo epileptický záchvat. Celkové příznaky (únava, artralgie, úbytek váhy nebo teploty) se vyskytovaly na rozdíl od systémových vaskulitid u méně než 10 % pacientů. Imunologický screening (RF, ANA, ANCA, ENA, LA a komplement) byl v normě, sedimentace byla zvýšená u 18 % a CRP u 33 % pacientů. V tomto souboru byla diagnóza potvrzena digitální subtrakční angiografií (DSA) bez provedení biopsie u 50 %, DSA s negativní biopsií u 14 %, pozitivní DSA i biopsií u 5 %, pozitivní biopsií s negativní DSA u 10 % a jenom pozitivní biopsií bez provedení DSA u 21 % pacientů. Způsob potvrzení diagnózy (biopsií nebo angiografií) vyplývá z kalibru majoritně postižených cév: postižení malých tepen lze prokázat pouze biopsií, naopak postižení velkých cév je prokazatelné angiograficky (biopsie velkých mozkových tepen by navíc vedla k ohrožení pacienta).

Tab. 2. Diagnostická kritéria Susacova syndromu (Kleffner et al., 2016)

1. Klinické a MR známky postižení CNS.
2. Potvrzení postižení sítnice, a to i při absenci zrakových příznaků, průkazem uzávěrů větvi sítnicových tepen pomocí fluorescenční angiografie nebo poškozením odlišných vnitřních vrstev sítnice pomocí optické koherentní tomografie.
3. Nově vzniklý tinnitus, ztráta sluchu a/nebo periferní vestibulární syndrom, doložené audiogramem nebo jiným specifickým testem, který hodnotí funkci vnitřního ucha.

Jistý Susacův syndrom – splnění všech 3 kritérií.

Pravděpodobný Susacův syndrom – splnění 2 kritérií.

Možný Susacův syndrom – podezření na syndrom, ale nesplňující kritéria.

Jsou popsány tři histopatologické nálezy. U dospělých pacientů je nejčastější granulomatózní vaskulitida charakterizovaná přítomností dobře vytvořených granulomů a vícejaderných obrovských buněk a fokálním poškozením cévní stěny. Druhým obrazem je vaskulitida spojená s lymfocytárními cévními infiltráty spolu s plazmatickými buňkami. Nejméně častým nálezem je nekrotizující vaskulitida s fibrinoidní nekrózou a akutním neutrofilním zánětem podobným tomu, který se vyskytuje u polyarteritis nodosa. S žádným ze tří neuropatologických nálezů nejsou spojeny žádné charakteristické klinické nebo zobrazovací znaky (Miller et al., 2009). Byť se vzácně (~5 %) u pacientů s PACNS vyskytuje postižení míchy, izolované postižení míchy před rozvojem dalších příznaků CNS je výjimečné (Salvarani et al., 2008).

Obraz PACNS se pak i klinicky dá rozdělit na dvě podskupiny – formy onemocnění: „malotepenná“ a „velkotepenná“ PACNS. Malotepenná varianta je v úvodu charakteristická kognitivním deficitem, velkotepenná varianta má častěji jako první příznak akutní iktus s perzistujícím ložiskovým nálezem. Byť velkotepenná varianta má horší prognózu, obě varianty jsou závažné s nutností dlouhodobé kombinace imunoterapie a antitrombotické léčby.

3. 2. Susacův syndrom

Susacův syndrom je vzácná autoimunitní vaskulopatie vedoucí k mikrovaskulární trombóze, klinicky se nejvíce manifestující v mozku, sítnici a vnitřním uchu (Egan, 2019). Přesná patogeneze není známá, v histopatologickém průkazu není průkaz vaskulitických změn. Předpokládá se, že se jedná o T buněčně zprostředkovanou zánětlivou endotelopatii. Byť se u části pacientů vyskytují protilátky proti buňkám endotelu (AECA), jedná se o menšinu pacientů (Jarius et al., 2014). Pokud jsou zvířecí modely buněk endotelu vystaveny oligoklonálně expandovaným CD8 + pozitivním T lymfo-

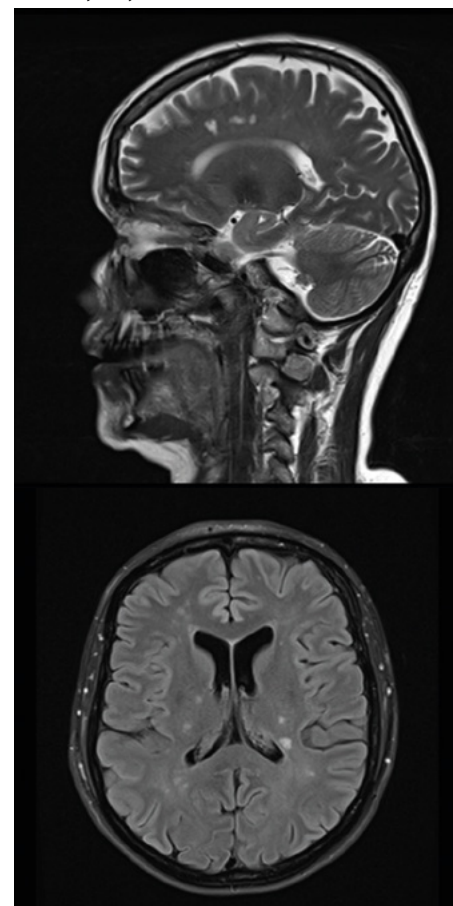
cytům od pacientů, dochází k jejich apoptóze vedoucí k mikrovaskulárnímu postižení obdobnému u pacientů se Susacovým syndromem (Gross et al., 2019).

Z neurologických příznaků 76 % pacientů trpí encefalopatií, současné zrakové a/nebo sluchové potíže, které by měly vést k této diagnóze, se vyskytují pouze u 13 % pacientů (Dörr et al., 2013). Příznaky zahrnují bolesti hlavy, rychlý pokles kognitivních funkcí, zmatenost, změny chování a/nebo fokální neurologické příznaky. MR mozku ukazuje mnohočetné hyperintenzivní léze bílé hmoty v sekvencích FLAIR/T2 s charakteristickým rysem „lézí připomínajících sněhovou kouli“ nebo „děr“ v centrální části corpus callosum, u části pacientů nalézáme i syčení mening.

Pacienti s diagnózou možného Susacova syndromu (podezření na syndrom, ale nesplňují diagnostická kritéria) vyžadují pečlivé sledování, protože Susacův syndrom se může rozvinout až v dalším průběhu (Kleffner et al., 2016) a u těchto pacientů je vhodné zahájení (často) kombinované imunoterapie. Neúplně vyjádřený Susacův syndrom může být i jednou z příčin nízké prevalence – od prvních popisů v 70. letech 20. století bylo celosvětově hlášeno přibližně 400 případů a většina našich současných znalostí je založena na kazuistikách nebo malých sériích případů. Jak prevalenci ovlivní nedávno navržená zjednodušení těchto kritérií – s tím že pro diagnózu by mohl stačit obvyklý MR a fluorescenční angiografický nález na sítnici (Egan, 2019) – je otázkou dalšího výzkumu.

3. 3. Zánětlivá mozková amyloidová angiopatie

Ukládání amyloidu beta ve stěnách malých až středně velkých mozkových a leptomeningeálních tepen je častým nálezem u starších pacientů a častou příčinou intracerebrálních hematomů. Zánětlivá mozková amyloidová angiopatie je z velké části reverzibilní zánětlivá

Obr. 3. Susacův syndrom. Změny v corpus callosum v T2 sekvencích a „léze obdobné sněhovým vločkám“ ve FLAIR sekvencích u pacientky se Susacovým syndromem

vaskulopatie reagující na imunoterapii. Existují dvě rozpoznávané histopatologicky charakterizované varianty: zánět spojený s mozkovou amyloidovou angiopatií a angiitida spojená s A beta.

Věk pacientů bývá vyšší než 40 let. V klinickém obrazu dominuje encefalopatie rozvinutá v řádu dnů – týdnů, spolu s fokálními neurologickými příznaky, epileptickými záchvaty a bolestí hlavy. Diagnóza vyžaduje přítomnost unifokálních nebo multifokálních hyperintenzních lézí T2 nebo FLAIR v bílé hmotě, které jsou obvykle asymetrické a zasahují do bezprostředně sousedící subkortikální oblasti. Tyto léze mohou být spojeny s mírným leptomeningeálním nebo parenchymovým zesílením nebo vykazovat expanzivní chování. Kromě toho musí MR mozku prokázat mnohočetné kortikální a subkortikální krvácení (macrobleeds a/nebo microbleeds).

Odpověď na imunoterapii bývá příznivá, ale při vysazování existuje riziko relapsu až 25 %. Dlouhodobá prognóza doposud nebyla popsána, stejně jako není jasný vliv této prodělané zánětlivé komplikace na četnost následných hemoragií či rozvoj demence.

Tab. 3. Diagnostická kritéria pravděpodobně zánětlivé mozkové amyloidové angiopatie (dle Auriel et al., 2016)

1. Věk > než 40 let
2. Minimálně jeden z následujících klinických příznaků*
a. bolest hlavy b. kvantitativní porucha vědomí c. psychiatrické příznaky d. fokální neurologické příznaky, epileptické záchvaty
3. MR s unifokálními nebo multifokálními lézemi bílé hmoty, asymetrické a zasahují do bezprostředně přilehlé subkortikální bílé hmoty
4. MR s přítomností nejméně jedné ze známek krvácení
a. kortiko-subkortikální hemoragické změny b. cerebrální macrobleeds c. cerebrální microbleeds d. kortikální sideróza
5. Nepřítomnost nádorové, infekční nebo jiné vysvětlující příčiny

* nesmí být přímým projevem mozkového krvácení

4. Onemocnění v rámci systémové autoimunity

4. 1. Neurolupus

V klinické praxi se setkáváme s pacienty bez anamnézy známého systémového lupus erythematoses (SLE), u nichž máme podezření, že neuropsychiatrické příznaky jsou první klinickou manifestací SLE, nebo s pacienty se známým SLE, u nichž máme podezření na rozvoj neurolupusu.

Přibližně u 20 % pacientů s anamnézou neurolupusu byly tyto příznaky prvním projevem SLE (Joseph et al., 2007). Pacienti by kromě obvyklých příznaků neurolupusu měli splnit diagnostická kritéria SLE, která ale nemusí být současně přítomna od počátku onemocnění (Aringer et Johnson, 2021). Nejvýraznější komplikací je, že různí autoři přiřazují k diagnóze neurolupusu příznaky různé závažnosti a ve všech pracích nebyly dostatečně zváženy faktory extracerebrální etiologie postižení CNS (metabolické a další), respektive nežádoucí účinky léčby (např. psychotický stav vyvolaný kortikoidy). V roce 1999 bylo American College of Rheumatology navrženo 12 příznaků postižení CNS (Nomenclature and ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE, 1999). Zejména u subjektivních příznaků (bolest hlavy, afektivní či úzkostná porucha, kognitivní deficit) validační studie ukázala nízkou specifitu (46 %). To vyvolalo pochybnosti, zda jde o přímý důsledek SLE (Ainiala et al., 2001).

I patofyziologický průkaz neurolupusu bývá obtížně určitelný, setkáváme se s více možnými mechanismy postižení CNS (trombotické změny,

zánětlivé změny, postižení mozku v důsledku extracerebrálních příčin). I u cerebrovaskulárního postižení, jako nejčastějšího projevu neurolupusu (20 % případů), není ve většině případů základním mechanismem vaskulitida, ale vaskulopatie v důsledku trombóz malých tepen (Hanly et al., 1992). Byť některé práce naznačují možnost patogenních protilátek, u pacientů s lupusem a podezřením na autoimunitní neuropsychiatrické příznaky doposud nikdy nebyly v séru či mozkomíšním moku detekovány protilátky reagující s neuropilem mozku nebo povrchovými antigeny kultivovaných neuronálních kultur (Dalmau et Graus, 2022). Demyelinizační syndrom je dle klasifikace ACR jedním ze vzácných projevů neurolupusu. V metaanalýze z roku 2017 bylo popsáno 104 pacientů se SLE a demyelinizačním syndromem s odhadovanou prevalencí 1,3 %, z čehož ale více než 60 % pacientů tvořili pacienti s NMOSD (Piga et al., 2017). V práci, kde byli pacienti s NMOSD vyloučeni, byl popsán výskyt demyelinizace u 3,7 %, z nichž bylo 46,2 % hodnoceno jako přímý projev neurolupusu a 53,8 % překryv roztroušené sklerózy a neurolupusu. V této studii se pacienti s roztroušenou sklerózou odlišovali zejména v přítomnosti diseminace v prostoru na MR, vyšší mírou neurologického postižení a mírný průběhem SLE (Nikolopoulos et al., 2022). Ve studii porovnávací nálezy na MR u pacientů s nově diagnostikovaným neurolupusem byl u pacientů se zánětlivými lézemi dle MR nalezena korelace s nízkou hladinou komplementu v séru, a tedy předpokládanou aktivitou SLE (Sarbu et al., 2015). Neexistuje jediný klinický příznak, test nebo zobrazovací metoda, které by spolehlivě odlišily demyelinizaci spojenou

se SLE od RS. Diagnóza se tedy stanovuje na základě kombinace příznaků, zobrazovacích a laboratorních testů. Jako vodítka pro stanovení diagnózy směrem k SLE, a nikoli k RS, se uvádí řada příznaků (postižení ledvin, livedo reticularis, kožní vyrážka, artritida, myalgie, bolest hlavy, meningismus, cerebrovaskulární příhoda, rekurentní spontánní potrat nebo trombotické příhody). Malé multifokální léze bílé hmoty lze na MR mozku pozorovat jak u SLE i RS, zatímco přítomnost protáhlých ovoidních lézí („Dawsonovy prsty“) a „černých děr“ je typičtější pro RS. V téže linii přítomnost demyelinizačních lézí bez příznaků SLE, stejně jako oligoklonálních pášů v mozkomíšním moku, favorizuje diagnózu RS. Přítomnost ANA bývá příznivější pro diagnózu SLE, ale lze ji nalézt u 2,5–8,1 % pacientů s RS; totéž se vyskytuje u protilátek sdružených s antifosfolipidovým syndromem (APS), které byly zjištěny u 2–44 % pacientů s RS (Theodoridou et Settas, 2008). Mezi nejvýznamnější laboratorní markery možného postižení CNS jsou některými autory řazeny nízká hladina komplementu, lupus antikoagulans, anti-Ro/SSA protilátky, anti-dsDNA a anti-Sm protilátky (Zardi et al., 2018).

Z postižení mozku jsou nejčastější projevy cerebrovaskulární, z dominujícího autoimunitního postižení je nutné vyloučit překryv s další autoimunitou CNS, typicky NMOSD. Identifikace dominujícího imunopatologického mechanismu má i terapeutické konsekvence – při trombotických změnách je zásadní antitrombotická léčba, při detekci patogenních protilátek (AQP4) léčba zaměřená proti B buněčné imunitě. Naopak léčba interferony při mylné diagnóze roztroušené sklerózy může zhoršovat průběh SLE (Checa et al., 2013).

4. 2. Neurosarkoidóza

Nervový systém je postižen u 5–10 % pacientů se sarkoidózou, ale u 50 % z nich se neurologické příznaky objevují dříve než systémové (Fritz et al., 2016). Sarkoidóza představuje unikátní imunopatologický mechanismus s nálezem typických epitelioidních granulomů charakterizovaných směsí T lymfocytů, makrofágů a mnohojaderných obrovských buněk bez výrazné nekrózy. Postižení bílé hmoty je vzácné, nacházíme ho spíše v souvislosti s meningoencefalitickým postižením při leptomeningeálním nodulárním syfením, které představuje přibližně

Tab. 4. Příznaky postižení CNS v rámci neurolupusu (volně dle Sanna et al., 2003)

1. Aseptická meningitida
2. Cerebrovaskulární postižení
3. Demyelinizační syndrom
4. Bolest hlavy
5. Chorea
6. Myelopatie
7. Epileptický záchvat
8. Akutně vzniklá kvantitativní porucha vědomí
9. Úzkostná porucha
10. Kognitivní porucha
11. Afektivní porucha
12. Psychóza

Tučně zvýrazněné symptomy popisovány alespoň u 10 % pacientů; kurzívou uvedeny méně specifické symptomy

16 % případů (Kidd, 2018). Typické příznaky jsou spíše projevem postižení mening s postižením okolního mozkového parenchymu (bolestmi hlavy, zmateností, ospalostí, záchvaty a kognitivními poruchami), při postižení zadní jámy způsobuje u některých pacientů mozečkovou ataxii, diplopii, ztrátu sluchu, vertigo a další kranální neuropatie, hydrocefalus a diabetes insipidus). V diferenciální diagnostice je kromě výše diskutované GFAP astrocytopatie nutné zvažovat i IgG4 asociovaná onemocnění, kde je ale postižení bílé hmoty ještě raritnější (Lu et al., 2014).

Tab. 5. Nález a rozsah vyšetření u získaných leukoencefalopatií

	MR mozku	Likvor	OCB	Specifické vyšetření	Poznámka
NMOSD	<ul style="list-style-type: none"> rozsáhlé jednostranné nebo oboustranné subkortikální léze, difúzní postižení corpus callosum nebo dlouhých kortikospinálních drah a periependymální, často sytící se léze v mozkovém kmeni a hypotalamu v okolí třetí komory tumoriformní PRES like 	<ul style="list-style-type: none"> 50 % (cave eozinofily, neutrofilie) 	<ul style="list-style-type: none"> < 40 % 	<ul style="list-style-type: none"> anti-AQP4 sérum 	<ul style="list-style-type: none"> cerebrální příznak nejvzácnějším projevem – vždy pátrat po dalších jádrových příznacích
GFAP astrocytopatie	<ul style="list-style-type: none"> perivaskulární radiální enhancement, meningeální syčení periventrikulární T2 hyperintenzity reverzibilní spleniální léze 	<ul style="list-style-type: none"> 88–98 % 	<ul style="list-style-type: none"> 50–70 % 	<ul style="list-style-type: none"> anti-GFAP sérum i likvor 	<ul style="list-style-type: none"> cílené vyšetření GFAP t. č. není v ČR dostupné
MOG-AD	<ul style="list-style-type: none"> bilaterální, rozsáhlé, špatně ohraničené, často se současným postižením šedé hmoty tumoriformní 	<ul style="list-style-type: none"> 50 % (12 % více než 100%) 	<ul style="list-style-type: none"> 20 % 	<ul style="list-style-type: none"> anti-MOG sérum (vzácně izolované likvor) 	
PACNS					
Malotepenná	syčení plen (74 %), menší počet mozkových ischemií (34 %)	70 %		mozková biopsie	lepší prognóza
Velkotepenná	akutní ischemie (66 %), často i ve více povodích	40 %		digitální substrakční angiografie	horší prognóza
Susacův syndrom	<ul style="list-style-type: none"> léze připomínající sněhovou kouli paprscité léze v corpus callosum syčení mening 			<ul style="list-style-type: none"> fluorescenční angiografie audiometrie elektronystagmografie 	
Zánětlivá mozková amyloidová angiopatie	<ul style="list-style-type: none"> unifokální nebo multifokální léze bílé hmoty, asymetrické a zasahující do bezprostředně přilehlé subkortikální bílé hmoty známky hemoragie 	<ul style="list-style-type: none"> NA 	<ul style="list-style-type: none"> NA 	<ul style="list-style-type: none"> není 	
Neurolupus	<ul style="list-style-type: none"> obraz nemoci velkých tepen – mozkové infarkty v oblasti velkých tepen respektující teritoria velkých tepen obraz nemoci malých tepen – malé subkortikální infarkty, lakuny, mikrokrvácení a atrofie mozku zánětlivý obraz – T2/FLAIR hyperintenzivní léze zahrnující šedou nebo bílou hmotu, obvykle středně velké, špatně definované, bez distribuce cévního území, s možným mass efektem 	<ul style="list-style-type: none"> 22 % 	<ul style="list-style-type: none"> 22 % (CAVE zrcadlový obraz) 	<ul style="list-style-type: none"> ANA > 1 : 80 	

Poznámka – kromě výše uvedených vyšetření u nejasných lézí v bílé hmotě lze z neinvazivních vyšetření v dif. dg. zvážit:

- metabolický screening: krevní obraz, vitamin B₁₂/homocystein / kyselina methylmalonová, elektrolyty, jaterní enzymy, thyroideální hormony, lipidogram, vitamin E / hladina mědi / ceruloplazmin, laktát, amoniak
 - screening systémových/orgánově specifických autoimunit: ANA, ENA, ANCA, AECA, dsDNA, lupus antikoagulans, hladina komplementu, hladina imunoglobulinů, ELFO, serum ACE
 - screening infekčních nemocí: serologie syphilis, HIV, hepatitidy B a C, JCV PCR u rizikových pacientů
 - cytoflow likvoru
 - antineurální protilátky: NMDAR, CV2
 - transkraniální USG
 - celotělové FDG PET/CT: postižení velkých tepen v rámci vaskulitidy, FDG viabilní neoplazie, uzlinový syndrom (latentní neurosarkoidóza?)
- Další vyšetření (rozšířený metabolický screening, celogenomové testování) po multiooborové konzultaci

Zkratky neuvedené za článkem:

- dsDNA – protilátky proti dvouvláknové DNA
- FDG PET/CT – fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie
- HIV – Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti
- JCV – John Cunningham virus
- NA – není k dispozici
- OCB – oligoklonální pásy
- PRES – posterior reversible encephalopathy syndrom
- USG – ultrasonografie

Závěr

Diagnostika autoimunitních leukoencefalopatií se opírá o syntézu klinických projevů, typických MR náleží, známek zánětu v mozkomíšním moku či bioptickém vzorku a v některých případech o přítomnost specifických biomarkerů, typicky autoprotilátek. Byť klinický fenotyp může být u jednotlivých jednotek obdobný, rozšíření diagnostických metod (detailnější speciální rezonanční protokoly, nové biomarkery, jako například autoprotilátky) a lepší pochopení imunopatologických mechanismů může napomoci v lepší diagnostice a cílenější léčbě pacientů a určení prognostických variant. Příkladem je například NMOSD původně považovaná za podtyp roztroušené sklerózy, kdy ale popis AQP4 a další projevů prokázal, že patofyziologický mechanismus, a i vhodná

léčba jsou odlišné. Objevení MOG u pacientů s fenotypem obdobným NMOSD bylo jedním z kroků v oddělení i těchto případů jako MOG asociovaných onemocnění s odlišnými algoritmy léčby a i prognózy. Tyto příklady demonstrovují nutnost sledování klinických a MR odlišností u pacientů s postižením bílé hmoty často s nutností použití širokého spektra diagnostických metod a výzkumu mechanismů a příčin těchto odlišností.

Seznam zkratk (řazeno abecedně)

ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitida
AECA – protilátky proti endoteliálním buňkám (antiendothelial cell antibodies)
ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)

APS – antifosfolipidový syndrom

AQP4 – protilátky proti aquaporinu 4

CNS – centrální nervový systém

CV2 – protilátky proti CV2/CRMP5

ENA – protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (Extractable Nuclear Antigen)

GFAP – protilátky proti gliálnímu fibrilárnímu acidickému proteinu

MOG – protilátky proti myelin-oligodendrocytovému glykoproteinu

MR – magnetická rezonance

LA – lupus antikoagulans

NMOSD – neuromyelitis optica spectrum disorder

NMDAR – protilátky proti Na N-metyl-D-asparátovému receptoru

RF – revmatoidní faktor

RS – roztroušená skleróza

SLE – systémový lupus erythematosus

LITERATURA

- Ainiala H, Hietajarju A, Loukka J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;45(5):419-23.
- Aringer M, Johnson SROV. New lupus criteria: a critical view. *Current opinion in rheumatology*. 2021;33(2):205-210.
- Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of Clinoradiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA neurology*. 2016;73(2):197-202.
- Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet neurology*. 2023;23(3):268-282. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8.
- Bonnan M, Berthelot E, Cabre P. Multiple sclerosis-like NMOSD patients suffer severe worsening of status after fingolimod initiation. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021;52:102975.
- Checa CM, Cohen D, Bollen ELE, et al. Demyelinating disease in SLE: Is it multiple sclerosis or lupus? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013;27(3):405-24.
- Dalmau J, Graus F. Autoimmune Encephalitis and Related Autoimmune Disorders of the Central Nervous System. 2022; XXXXXXX.
- Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(6):307-16.
- Egan RA. Diagnostic Criteria and Treatment Algorithm for Susac Syndrome. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2019;39(1):60-67.
- Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*. 2016;16(1):220.
- Gastaldi M, Scaranzin S, Jarius S, et al. Cell-based assays for the detection of MOG antibodies: a comparative study. *Journal of neurology*. 2020;267(12):3555-3564.
- Gastaldi M, Foaiddelli T, Greco G, et al. Prognostic relevance of quantitative and longitudinal MOG antibody testing in patients with MOGAD: a multicentre retrospective study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2022;94(3):201-210.
- Gravier-Dumonceanu A, Ameli R, Rogemond V, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity: A French Cohort Study. *Neurology*. 2022;98(6):e653-e668.
- Gross CC, Meyer C, Bhatia U, et al. CD8 T cell-mediated endotheliopathy is a targetable mechanism of neuro-inflammation

- in Susac syndrome. *Nature communications*. 2019;10(1):5779.
- Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(5):732-741.
- Iorio R, Damato V, Evoli A, et al. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;89(2):138-146.
- Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11:46.
- Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 110(1): 35-36. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005. 08. 011.
- Jennette JC, Charles Jennette J, Falk RJ, et al. Nomenclature of Vasculitides: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference. *Systemic Vasculitides: Current Status and Perspectives*. 2016;15-28.
- Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology*. 2007;69(7):644-654.
- Jurynczyk M, Geraldies R, Probert F, et al. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*. 2017;140(3):617-627.
- Kidd DP. Sarcoidosis of the central nervous system: clinical features, imaging, and CSF results. *Journal of neurology*. 2018;265(8):1906-1915.
- Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2016;87(12):1287-1295.
- Luessi F, Engel S, Spreer A, et al. GFAP IgG-associated encephalitis upon daclizumab treatment of MS. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2018;5(5):e481.
- Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, et al. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA neurology*. 2014;71(6):785-793.
- Magana SM, Mattiello M, Pittock SJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2009;
- McKeon A, Pittock SJ, Lennon VA. CSF complements serum for evaluating paraneoplastic antibodies and NMO-IgG. *Neurology*. 2011;XXXX
- Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, et al. Biopsy Findings in Primary Angiitis of the Central Nervous System. *American Jour-*

nal of Surgical Pathology. 2009;33(1):35-43.

29. Nakayama M, Naganawa S, Ouyang M, et al. A Review of Clinical and Imaging Findings in Tumefactive Demyelination. *AJR. American journal of roentgenology*. 2021;1-12.

30. Nikolopoulos D, Kitsos D, Papathanasiou M, et al. Demyelinating Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: Data From the 'Attikon' Lupus Cohort. *Frontiers in Neurology*. 2022;13. DOI: 10.3389/fneur.2022.889613.

31. Nomenclature AADHCONNL and ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE (1999) The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & Rheumatism*.

32. Piga M, Chessa E, Peltz MT, et al. Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: Do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(3):244-252.

33. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, et al. Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology*. 2008;70(24):2394-400.

34. Salvarani C, Brown RD, Christianson T, et al. An Update of the Mayo Clinic Cohort of Patients With Adult Primary Central Nervous System Vasculitis. *Medicine*. 2015;94(21):e738.

35. Sanna G, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *The Journal of rheumatology*. 2003;30:985-92.

36. Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P, et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: Systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(2):153-9.

37. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *Postgraduate Medical Journal*. 2008;84(989):127-32.

38. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Annals of neurology*. 2014;75(3):411-428.

39. Weinschenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Annals of Neurology*. 2006;59(3):566-9.

40. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.

41. Zardi EM, Giorgi C, Zardi DM. Diagnostic approach to neuropsychiatric lupus erythematosus: what should we do? *Postgraduate medicine*. 2018;130(6):536-547.

Onemocnění s dominujícím postižením mozkového kmene a mozečku

prof. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Neurologická klinika Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Paraneoplastické, autoimunitní a idiopatického syndromy mozkového kmene a mozečku jsou nejčastěji paraneoplastického původu a rozvoj v jejich diagnostice a léčbě souvisí s objevením onkoneurálních protilátek a protilátek proti povrchovým antigenům struktur nervového systému a s využitím zobrazovacích metod. Znalost klinických obrazů umožňuje včasnou diagnostiku a v některých případech i úspěšnou léčbu.

Klíčová slova: paraneoplastické, autoimunitní a idiopatické syndromy, mozeček, mozkový kmen.

Neurological disorders predominantly involving brainstem and cerebellum

Paraneoplastic, autoimmune and idiopathic syndromes of brainstem and cerebellum are usually of paraneoplastic origin. The diagnostics are based on the detection of onconeural antibodies, neural cell surface antibodies and imaging methods. The early diagnosis is based on the index of clinical suspicion and enables effective treatment in some cases.

Key words: idiopathic, autoimmune and paraneoplastic syndromes, cerebellum, brainstem.

Úvod

Paraneoplastické, autoimunitní a idiopatické syndromy mozkového kmene a mozečku se objevují buď izolovaně, nebo jako součást širšího postižení nervového systému. V případě paraneoplastických syndromů nacházíme asociaci s řadou onkoneurálních protilátek a protilátek proti povrchovým antigenům struktur nervového systému a s různými tumory. V současnosti jsou používána nová diagnostická kritéria pro paraneoplastické neurologické syndromy rozdělující paraneoplastické syndromy na neurologické fenotypy, tzv. high-risk phenotypes, intermediate-risk phenotypes a na přítomnost protilátek v kategoriích high risk antibody (> 70 % asociováno s nádorem), intermediate risk antibody (30–70% asociace s nádorem) a low risk antibody (< 30 % asociace s nádorem) (Graus, 2021). Relativně lokalizovaným syndromem

s postižením mozkového kmene je syndrom opsoklonus-myoklonus v dětství a v dospělosti. V případě mozečkového postižení je nejčastějším a typickým onemocněním syndrom paraneoplastické mozečkové degenerace a mozečková ataxie s anti-GAD protilátkami. Znalost klinické symptomatologie uvedených syndromů umožňuje včasnou diagnostiku a v některých případech překvapivě dobré terapeutické výsledky

Autoimunitní a paraneoplastické kmenové encefalitidy

Autoimunitní kmenové encefalitidy paraneoplastického původu jsou obvykle součástí encefalomyelitidy. Kmenová encefalitida se často prezentuje okohybnými poruchami a bulbárními symptomy (dysartrií a dysfagií), někdy je doprovázena mozečkovými příznaky

a abnormálními pohyby. Pokud se kmenová encefalitida vyskytuje společně s limbickou encefalitidou a anti-Ma2 protilátkami, bývá obvykle spojena s přítomností testikulárního nebo plicního nádoru, obvykle nemalobuněčného nádoru plic (NSCLC – non-small cell lung cancer). Kmenová encefalitida doprovázená postižením diencefalických struktur a přítomností anti-Ma2 protilátek se klinicky projevuje nadměrnou denní spavostí, narkolepsií, bulimií, hypertermií a endokrinními poruchami. (Dalmau, 2004). Kmenová encefalitida bývá také asociována s protilátkami anti-Hu, anti-Ri u malobuněčného karcinomu plic (SCLC – small cell lung cancer). V literatuře byl popsán soubor 22 pacientů s izolovanou kmenovou encefalitidou s přítomností anti-Hu protilátek. V tomto souboru 11 pacientů vykazovalo dysfunkci medulla oblongata s příznaky dysfagie, dysartrie a centrální hypoventilace. Šest



prof. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.
Neurologická klinika Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno
stourac.pavel@fnbrno.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):187-192

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 4. 2023

pacientů mělo pontinní příznaky – diplopii, nystagmus a ataxii při chůzi. U 5 pacientů byl nalezen pontomezencefalický syndrom s diplopií. Iniciální vyšetření nukleární magnetickou rezonancí bylo v normě, u 2 pacientů byla přítomna lehká pleocytóza v likvoru (Saiz, 2009). Kmenová encefalitida s hluchotou je spojena s protilátkami proti KLHL11 (Kelch-like Protein 11) a testikulárním karcinomem nebo teratomem (Mandel-Brehm, 2019).

Neparaneoplastické autoimunitní kmenové encefalidity se mohou objevit v rámci roztroušené sklerózy, neuromyelitis optica, MOG-asociované encefalidity, GFAP (glial fibrillary acidic protein) relabující meningoencefalidity, akutní diseminované encefalomyelitidy (ADEM), Bickerstaffovy kmenové encefalidity, syndromu CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids), neurologických komplikací systémových onemocnění pojiva a vaskulitidy (Zoghaib, 2021).

Roztroušená skleróza je chronické demyelinizační onemocnění CNS s častým postižením mozku jako iniciálním příznakem, až ve 20 % případů. Ovšem vzhledem k rozsáhlému postižení jiných subsystémů CNS je nutné pomýšlet na RS spíše v rámci diferenciální diagnostiky postižení mozku. Mezi uvedené příznaky zahrnujeme diplopii, poruchy motoriky v oblasti obličeje, dále internukleární oftalmoplegii a oboustrannou trigeminální neuralgii se senzitivním deficitem. Může být přítomna i dysartrie jako projev léze medulla oblongata. I když uvedené příznaky se mohou objevit jako iniciální, často jsou projevem ataky v rámci již diagnostikovaného onemocnění na základě mezinárodních diagnostických kritérií a nálezů na MRI mozku a zánětlivých změn v mozkomíšním moku.

Neuromyelitis optica a anti-MOG asociované onemocnění

NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorder) je zánětlivé demyelinizační onemocnění CNS asociované s protilátkami proti aquaporinu-4 (AQP4). Léze jsou predominantně lokalizované ve zrakových nervech, míše, diencefalu, periventrikulárních strukturách a částech mozku. U 73–90 % pacientů s NMOSD jsou v séru přítomné AQP4 protilátky (AQP4+Ab NMOSD), zatímco 42 %

séronegativních pacientů (AQP4-Ab NMOSD) má přítomné anti-MOG protilátky. Anti-MOG demyelinizační onemocnění postihuje zejména myelinové obaly a oligodendrocyty. Klinické příznaky zahrnují encefalomyelitidu, recidivující optickou neuritidu, myelitidu a kmenové syndromy.

Autoimunitní (GFAP – gliální fibrilární acidický protein) astrocytopatie

Jedná se o nedávno popsanou autoimunitní astrocytopatii postihující CNS pod obrazem relabující meningoencefalomyelitidy s přítomností anti-GFAP-IgG v séru nebo likvoru. Klinické příznaky zahrnují encefalopatii, křeče, meningismus a psychiatrické symptomy. GFAP astrocytopatie může být paraneoplastického původu a je nutné pátrání po tumoru. Kmenový syndrom není dominantní, ačkoliv kmenové léze na MRI jsou popisovány. Byly však popsány ojedinělé asociace s anti-MOG-IgG, anti-AQP4 a anti-GFAP-IgG protilátkami v séru a likvoru a kmenovým syndromem.

Akutní diseminovaná encefalomyelitida/akutní hemoragická encefalitida

Akutní diseminovaná encefalitida (ADEM) je monofázické demyelinizační onemocnění CNS, často spouštěné infekcí nebo vakcinací. ADEM je často spojena s infratentoriálním postižením zejména u dětí s příznaky ataxie, okohybné poruchy a dysartrie. Anti-MOG protilátky bývají přítomné u dětí ve 40 % případů. MRI léze jsou charakteristicky lokalizované v mozku s klinickým korelátem, i když izolovaná kmenová léze je výjimečná. Málo častou variantou ADEM je akutní hemoragická leukoencefalitida, častější u dospělých, která se může prezentovat jako izolovaný kmenový syndrom se závažnou prognózou.

Bickerstaffova kmenová encefalitida

Bickerstaffova kmenová encefalitida je onemocnění charakterizované ataxií, poruchou vědomí/hypersomnolencí a symetrickou oftalmoplegií spojenou s tvorbou anti-GQ1b protilátek. Případně další symptomy zahrnu-

jí zornicové abnormality, obličejové dysesezie a bulbární parézy až u 50 % pacientů. Onemocnění má monofázický průběh se subakutním začátkem. Onemocnění někdy předchází infekce a v MRI obraze se objevují T2 abnormality v mozku. V léčbě se používají intravenózní imunoglobuliny event. v kombinaci s kortikoidy. Prognóza onemocnění je obvykle příznivá.

CLIPPERS

CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) je málo časté chronické zánětlivé onemocnění CNS charakterizované kmenovým postižením s dobrou klinickou a radiologickou odpovědí na léčbu steroidy. Klinicky se manifestuje subakutním začátkem s mozečkovými a kmenovými příznaky, jako jsou ataxie, dysartrie, diplopie a postižení lícního a trojklaného nervu. Další nespecifické kmenové příznaky zahrnují poruchy chuti, okohybné abnormality, nystagmus, léze hlavových nervů, singultus a nauzeu. Při nepřítomnosti sérových a likvorových biomarkerů je diagnostika CLIPPERS založena na radiologickém nálezů a vyloučení dalších onemocnění. MRI prokazuje charakterický enhancující nález v kmeni, mozečku a míše. V likvoru nalézáme ojediněle lehkou pleocytózu, hyperproteinurachii a oligoklonální pásy. Charakteristickým rysem je dobrá odpovídatost na kortikoterapii s rychlým ústupem radiologické a klinické symptomatologie.

Onemocnění pojivové tkáně a vaskulitidy

Kmenový syndrom může být přítomný u mnoha systémových autoimunitních onemocnění. Behçetova choroba je charakterizována diagnostickou triádou: orálními ulceracemi, genitálními ulceracemi a uveitidou. Postižení CNS je charakteristicky lokalizované do oblasti mesencefalicko-diencefalické junkce. Klinické příznaky zahrnují motorické a senzitivní příznaky a ataxii. V likvoru nacházíme lehkou pleocytózu a hyperproteinurachii. Další systémové vaskulitidy mohou postihovat CNS, např. eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (Churg-Strauss syndrom), polyarteritis nodosa a granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomató-

za). Na rozdíl od Behçetovy choroby však tato onemocnění jen zřídka postihují mozkový kmen.

Některá systémová onemocnění pojiva mohou být také spojena s příznaky postižení mozkového kmene, např. Sjögrenův syndrom a systémový lupus erythematosus (SLE) (Zoghaib, 2021).

Izolovaný idiopatický a paraneoplastický syndrom opsoklonus – myoklonus

Opsoklonus je příznak charakterizovaný mimovolními, arytmiickými vícesměrnými a vysokoamplitudovými, sakadovými pohyby očních bulbů. Často jsou tyto pohyby doprovázeny mrkáním a přetrvávají i ve spánku, což lze pozorovat i při zavřených očích (Wong, 2007). Opsoklonus je často doprovázen myoklonem, což jsou krátké mimovolní svalové záškuby, které mohou postihovat trup, končetiny, bránici, larynx, farynx a měkké patro a nejsou spojeny se změnami vědomí (Shibasaki, 2005). Mozečková ataxie často doprovází tyto oční pohyby a myoklony. Syndrom opsoklonus-myoklonus se vyskytuje u dětí i dospělých a je označován jako idiopatický nebo paraneoplastický.

Syndrom opsoklonus-myoklonus u dětí

Pro toto onemocnění je používáno několik termínů nejčastěji však syndrom opsoklonus-myoklonus, někdy opsoklonus-myoklonus-ataxie (OMAS), event. syndrom „tančících očí“ – dancing eye syndrome. Incidence je cca 0,27/1 milion dětí (Hasegawa, 2015). Průměrný věk vzniku OMAS je 18 měsíců s tím, že tento průměrný věk výskytu se neliší u paraneoplastického a idiopatického syndromu. Převážná většina případů se objevila před pátým rokem věku (Pranzatelli, 2018). OMAS zahrnuje syndromy někdy i pouze s ataxií. Paraneoplastická varianta je asociována s neuroblastomem ve 26–44 % případů (Tate, 2005). OMAS se iniciálně může klinicky projevit jako akutní mozečková ataxie asociovaná s infekcemi, jako jsou varicella zoster nebo *Mycoplasma pneumoniae* a s následným rozvojem opsoklonu/myoklonu. Behaviorální změny zahrnují poruchy spánku, iritabilitu a pláč. Aktuálně je pro diagnózu OMAS vyžadováno

splnění alespoň 3 ze 4 následujících kritérií: 1) opsoklonus, 2) ataxie nebo myoklonus, 3) behaviorální změny nebo poruchy spánku, 4) neuroblastom (Matthay, 2004). Neuroblastom je přítomný v 73 % a je nejčastějším typem nádoru následovaný ganglioneuroblastomem (22 %) a ganglioneuromem (4 %) (Pranzatelli, 2017). V současné době nemáme spolehlivé biomarkery pro diagnostiku, avšak nacházíme zánětlivý nález v mozkomíšním moku s lehkou pleocytózou a oligoklonální IgG pásy v likvoru u 58 % pacientů s OMAS. Neurologické příznaky předcházejí v 50 % případů diagnostiku tumoru (Tate, 2005). Diagnostika je provedena vyšetřením nukleární magnetickou rezonancí (MRI), kde můžeme detekovat hyperintenzity v oblasti mozkového kmene a mozečku a zánětlivý nález v likvoru (Hayward, 2001). V diagnostice neuroblastomu je nejcitlivější metodou celotělová magnetická rezonance zaměřená na hrudník a břišní dutinu, v případě negativního prvního nálezu je doporučeno vyšetření opakovat po 6 měsících. Léčba neuroblastomu spočívá v operačním řešení a v některých případech je podávána chemoterapie. Výjimečná spontánní remise u OMAS, chronický relabující průběh, riziko trvalého neurologického deficitu a průkaz podporující autoimunitní příčinu se staly důvodem pro využití imunoterapie. Imunoterapie zahrnuje ACTH (adrenokortikotropní hormon), kortikosteroidy, plazmaferézu, intravenózní imunoglobuliny, rituximab a cyklofosfamid. Z prognostického hlediska OMAS diagnostikovaný v dětství se upravuje relativně dobře ohledně motorických funkcí, ale často přetrvává významný kognitivní a behaviorální deficit. Přítomnost nebo nepřítomnost neuroblastomu neovlivňuje výsledný neurologický stav (De Grandis, 2009).

Syndrom opsoklonus-myoklonus u dospělých

Paraneoplastický opsoklonus-myoklonus syndrom (OMS) se vyskytuje i u dospělých pacientů a nejčastěji je spojen s výskytem malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic a dále ve spojitosti s karcinomem prsu, močového měchýře, štítné žlázy a Hodgkinova lymfomu. Někteří z těchto pacientů mohou mít přítomny onkoneurální protilátky anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri a opsoklonus je zde součástí širšího postižení v rámci paraneoplastického

neurologického syndromu. U mladých žen se může syndrom opsoklonus-myoklonus vyskytnout s přítomností teratomu bez identifikovatelných autoprotiáltek v tomto případě s dobrou úzdravou po imunoterapii a odstranění nádoru (Dalmau J, 2020). Klinické a laboratorní nálezy vedou k názoru, že idiopatické a paraneoplastické OMS u dospělých jsou imunitně zprostředkované (tzv. immune-mediated disease) často s akutním nebo subakutním začátkem, s přítomností pleocytózy v mozkomíšním moku a odpovědí na imunoterapii. Sekční nálezy prokazují perivaskulární lymfatické infiltráty, méně však neuronální degeneraci a lymfocytární infiltráty, což naznačuje významnější patogenetickou roli protilátek spíše než mechanismy cytotoxických T lymfocytů. V posledních letech byl proveden výzkum ohledně možného výskytu protilátek proti neuronálním povrchovým antigenům. Onkoneurální protilátky, nejčastěji anti-Ri v asociaci s karcinomem prsu se vyskytly u 11 % pacientů s OMS. Protilátky proti povrchovým neuronálním antigenům se vyskytly rovněž u 11 % pacientů s OMS, nejčastěji se jednalo o anti-glycinové protilátky ve spojitosti s karcinomem plic. V ojedinělých případech se jednalo o protilátky rovněž proti povrchovému epitopu nazvanému human natural killer 1 (HNK-1) v asociaci s plicním karcinomem. Pacienti s idiopatickým OMS odpovídají lépe na léčbu a mají méně relapsů než pacienti s paraneoplastickým OMS (Armangue, 2016). Léčba a prognóza se zásadně neliší od léčby v pediatrii, někteří pacienti mohou dosáhnout spontánní remise nebo relabujícího průběhu, avšak mnozí pacienti nereagují na léčbu vůbec a příznaky přetrvávají až do smrti.

Autoimunitní mozečkové syndromy

Rychle progredující mozečkový syndrom (paraneoplastická mozečková degenerace)

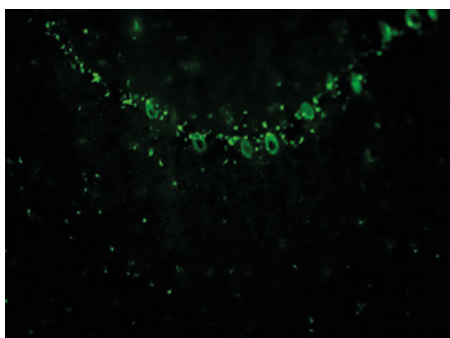
Paraneoplastická mozečková degenerace (PCD – paraneoplastic cerebellar degeneration) je jedním z nejčastějších paraneoplastických neurologických syndromů. Je způsobena onkoneurálními protilátkami, které vedou k destrukci Purkyňových buněk mozečku. PCD postihuje méně než 1 % pacientů s nádory (Fanous, 2015). Onkoneurální protilátky reagují s anti-

Tab. 1. Asociace paraneoplastických protilátek a tumorů u PCD (Ragia A. NCBI Bookshelf, 2022)

Onkoneurální protilátky	Asociované tumory
Anti-Yo	Karcinom prsu a ovaríí
Anti-Hu	SCLC, karcinom prostaty, seminom
Anti-Ri	SCLC, karcinom prsu a ovaríí
Anti-Tr	Hodgkinův lymfom
Anti-VGCC	SCLC, lymfom
Anti-Ma2	Testikulární karcinom, SCLC
Anti-CRMP5/CV2	SCLC, tymom
Anti-mGluR1	Hodgkinův lymfom

Zkratky: anti-VGCC – anti-voltage gated calcium channel antibodies, protilátky proti kalciovým napěťovým kanálům, CRMP5 – collapsin response mediator protein 5, anti-mGluR1 – metabotropic glutamate receptor 1, anti-mGluR1 – metabotropní glutamátový receptor 1, SCLC – small cell lung cancer, malobuněčný karcinom plic

Obr. 1. Anti-Yo protilátky lokalizované intracelulárně v cytoplasmě Purkyňových buněk mozečku u syndromu paraneoplastické cerebelární degenerace (archiv autora)



genem exprimovaným v buňkách tumoru a v Purkyňových buňkách mozečku, a tyto protilátky zahrnují anti-Yo (PCA-1), anti-Hu, anti-Ri, anti-Tr, anti-VGCC, anti-Ma, anti-CRMP5/CV2, anti-mGluR (metabotropní glutamátový receptor) (Afzal, 2015). Mozečkový syndrom vzniká subakutně a může začínat prodromálními symptomy jako u virového onemocnění a často i nauzeou, zvracením a závratěmi. Tyto příznaky jsou zpravidla následovány těžkou ataxií, diplopií, dysartrií a dysfagií rozvíjející se v řádu dnů až týdnů s následným těžkým reziduálním cerebelárním syndromem. Asociace s některými dalšími mimomozečkovými příznaky, jako jsou pocit rozmazaného vidění, oscilopsie a tranzitorní myoklonus, jsou obvyklé a nevylučují uvedenou diagnózu. Počátek mozečkových příznaků často předchází diagnózu nádorové-

ho onemocnění měsíce až roky. Pacienti s podezřením na PCD jsou vyšetřeni zobrazovacími metodami (CT /MRI) k vyloučení tumoru, ischemie a hemorhagie mozkové a s progresí PCD se postupně objevuje mozečková atrofie, i když v počátku onemocnění je MRI obraz mozečku v normě. Pozitronová emisní tomografie slouží k detekci případné skryté malignity. V mozkomíšním moku bývá přítomna lehká pleocytóza a lehká proteinorhachie s oligoklonálními IgG pásy, nález však může být i negativní. V případě onkoneurálních protilátek je obvykle dostatečně průkazná detekce v séru, u protilátek proti povrchovému antigenům je obvykle nutný i průkaz v likvoru. Pokud se nepodaří prokázat tumor, je nutné vyšetření opakovat v průběhu prvních dvou let onemocnění.

Léčba PCD je zaměřena zejména na časnou diagnostiku a léčbu nádoru (Shamsili, 2003) s tím, že malignita se objeví nejpozději do dvou resp. pěti let. Imunoterapie zahrnuje kortikoidy, intravenózní imunoglobuliny, plazmaferézu, cyklofosfamid, takrolimus a rituximab (Keime-Guibert, 2000). V diferenciální diagnostice je třeba vyloučit demyelinizační onemocnění včetně sclerosis multiplex, autoimunitní onemocnění včetně GAD asociované mozečkové degenerace, sarkoidózu, systémový lupus erythematosus, Behčetovu chorobu, atypické CNS infekce, Jakob-Creutzfeldtovu chorobu a PML – progresivní multifokální leukoencefa-

lopatii. Z metabolických onemocnění deficit vitamínu B₁₂, Wernickeovu encefalopatii a celiakii (Aly, 2022).

Autoimunitní syndrom – mozečková ataxie s přítomností protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (glutamate acid decarboxylase – GAD)

GAD (dekarboxyláza kyseliny glutamové) sestává z izomerů GAD-65 a GAD-67, které jsou kódovány dvěma odlišnými geny. Asociované neurologické syndromy zahrnují Stiff-person syndrom (SPS) a jeho varianty, mozečkovou ataxii, epilepsii a limbickou encefalitidu (Graus 2020). U všech těchto syndromů byla prokázána dysfunkce GABAergního transmitterového systému. Přítomnost anti GAD protilátek by měla být prokázána vždy v séru a v mozkomíšním moku. Progresivní mozečková ataxie s GAD se někdy překrývá se symptomy Stiff-person syndromu (Hayward, 2001). Paraneoplastický původ je výjimečný, někdy však spojený s výskytem karcinomu plic, tymomem a karcinomem prsu. Autoimunitní tyreoiditida, perniciozní anémie a vitiligo jsou uváděny jako časté komorbidity uvedené progresivní mozečkové ataxie. V diferenciální diagnostice je nutné odlišit málo častou glutenovou ataxii.

Závěr

Autoimunitní, paraneoplastické a idiopatické syndromy mozku a mozečku jsou heterogenní skupinou onemocnění obvykle vyžadující i rozsáhlou diferenciální diagnostiku. Vzhledem k dobré odpovědi některých z nich na léčbu kortikoidy, imunosupresivy a imunomodulačními léky je však včasná a správná diagnostika v klinické praxi nezbytná.

Tato práce byla podpořena MZČR, RVO (FNBr, 65269705) a projektem MUNI / A / 1325/2019.

LITERATURA

- Afzal S, Recio M, Shamim S. Paraneoplastic cerebellar ataxia and the paraneoplastic syndromes. *Proc.* 2015;28(2):217-220. (PMC free article PMC 4365125).
- Aly R, Emmady DP. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Stats Pearl Publishing* 2022 ID NBK560638, PMID : 32809473
- Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus – Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):417-424.
- Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2 associated encephalitis. *Brain.* 2004;127:1831-1844.
- Dalmau J, Rosenfeld RM. Paraneoplastic Neurological Syndromes in *Abeloff's Clinical Oncology* (Sixth Edition), 2020.
- De Grandis E, Parodi S, Conte M, et al. Long-term follow-up of neuroblastoma associated opsoclonus-myoclonus – ataxia syndrome. *Neuropediatrics.* 2009;40(3):103-111.
- Fanous I, Dillon P. Paraneoplastic neurological complications of breast cancer. *Exp Hematol Oncol.* 2015;5:29.
- Graus F, Vogrig A, Muniz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1014.
- Graus A, Saiz J, Dalmau GAD. Antibodies in neurological disorders – insights and challenges. *Nature Reviews.* 2020; 16:353-36.
- Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto, M.A. nation wide survey of opsoclonus – myoclonus syndrome in Japanese children. *Brain Dev.* 2015;37(7):656-660.

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 cladribinem 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 cladribinem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, aktivní malignita, 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 kojených dětí je kojení během léčby přípravkem MAVENCLAD® a 1 týden po poslední dávce kontraindikováno. **Uchování:** 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 krabice 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.

HLAVNÍ TÉMA

ONEMOCNĚNÍ S DOMINUJÍCÍM POSTIŽENÍM MOZKOVÉHO KMENE A MOZEČKU

11. Hayward K, Jeremy RJ, Jenkins S, et al. Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus – ataxia syndrome: relationship to MRI findings and antineuronal antibodies. *J Pediatr*. 2001;139:552-559.

12. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):479-82.

13. Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma associated paraneoplastic encephalitis. *N Eng J Med*. 2019;381:47-54.

14. Matthay KK, Blaes F, Hero B, et al. Opsoclonus myoclo-

nus syndrome in neuroblastoma. *Cancer Lett*. 2005;275-282.

15. Pranzatelli MR, Tate ED, Mc Gee NR. Demographic, clinical and immunological features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome: a cross sectional study. *Fron Neurol*. 2017;8:153-158.

16. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Multifactorial analysis of opsoclonus – myoclonus syndrome etiology („Tumor“ vs. „No Tumor“) in a cohort of 356 US children. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e27097.

17. Saiz A, Bruna J, Stourac P, et al. Anti-Hu associated brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:404-407.

18. Shibasaki H. Electrophysiological studies of myoclonus.

Muscle and Nerve. 2005;31:157-174.

19. Shamsili S, Grefkens J, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003;126:1409-18.

20. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiological trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2005;22(1):8-19.

21. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:25-31.

22. Zoghaib R, Sreij A, Maalouf N, et al. Autoimmune brainstem encephalitis: An illustrative case and a Review of the Literature. *J. Clin. Med*. 2021;10:2970. <https://doi.org/10.3390/jcm10132970>.

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

teva



Autoimunitní myelitidy

doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Autoimunitní myelitidy reprezentují etiologicky heterogenní skupinu zánětlivých postižení míchy s akutním či subakutním začátkem. Pro správnou diagnostiku je zásadní zhodnocení objektivního nálezu a neodkladné provedení zobrazovacích vyšetření (MR míchy a mozku, při její kontraindikaci alespoň CT). Nezastupitelnou roli hraje vyšetření mozkomíšního moku (zejména k rozhodnutí o infekční či jiné etiologii), případně další pomocná vyšetření včetně stanovení orgánově specifických i nespecifických autoprotilátek. Po vyloučení infekční etiologie jsou zvažovány autoimunitní záněty postihující CNS (roztrošená skleróza, neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra, onemocnění asociované s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu, systémová onemocnění pojiva a další) včetně paraneoplastických myelopatií a neurosarkoidózy. V některých případech je potřeba doplnit i onkoskrínink. I přes rozsáhlé vyšetření zůstává u části etiologie neznámá (idiopatické myelitidy).

Klíčová slova: myelitida, autoimunitní onemocnění, roztrošená skleróza, neuromyelitis optica.

Autoimmune myelitis

Autoimmune myelitis represents an etiologically heterogeneous group of inflammatory disorders of the spinal cord with acute or subacute onset. For a correct diagnosis, evaluation of objective findings and urgent imaging examinations (MRI of the spinal cord and brain, or at least CT if contraindicated) are essential. The examination of cerebrospinal fluid (especially to decide on infectious or other etiology), or other auxiliary examinations including determination of organ-specific and non-specific autoantibodies, plays an indispensable role. Once an infectious etiology has been ruled out, autoimmune inflammations affecting the CNS (multiple sclerosis, neuromyelitis optica and diseases of its broader spectrum, diseases associated with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, systemic connective tissue diseases, and others), including paraneoplastic myelopathies and neurosarcoidosis, are considered. In some cases, oncoscreening should be added. Despite extensive investigation, the etiology remains unknown in some cases (idiopathic myelitis).

Key words: myelitis, autoimmune disease, multiple sclerosis, neuromyelitis optica.

Úvod

Myelitidy představují etiologicky heterogenní skupinu zánětlivých onemocnění míchy s akutním či subakutním začátkem. Klinicky se projevují kombinací různých neurologických obtíží, typicky projevy svalové slabosti, senzitivních obtíží a autonomních symptomů. Základní diagnostická rozvaha v případě objektivního nálezu míšních syndromů kompatibilních s akutní myelopatií by vždy měla

zahrnovat rozlišení kompresivní versus nekompresivní příčiny obtíží (Obr. 1). V tomto bodě má klíčové postavení zobrazovací vyšetření – magnetická rezonance (MR) míchy (Wattjes et al., 2021) či CT myelografie u pacientů s kontraindikací k MR vyšetření. Po vyloučení zřejmých kompresivních myelopatií a vaskulární etiologie zůstává myelitida další diagnostickou možností míšních syndromů. V diagnostickém procesu mají

nezastupitelné místo také doplnění MR mozku, vyšetření likvoru a sérologické testy k případnému vyloučení či upřesnění infekčního agens, doplnění evokovaných potenciálů, popř. při kombinaci myelitidy s optickou neuritidou i optická koherenční tomografie, při podezření na vaskulární etiologii i angiografie.

Diagnostická kritéria pro transverzální myelitidy (idiopatické nebo spojené s jiným



doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd Univerzita Karlova v Praze,

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

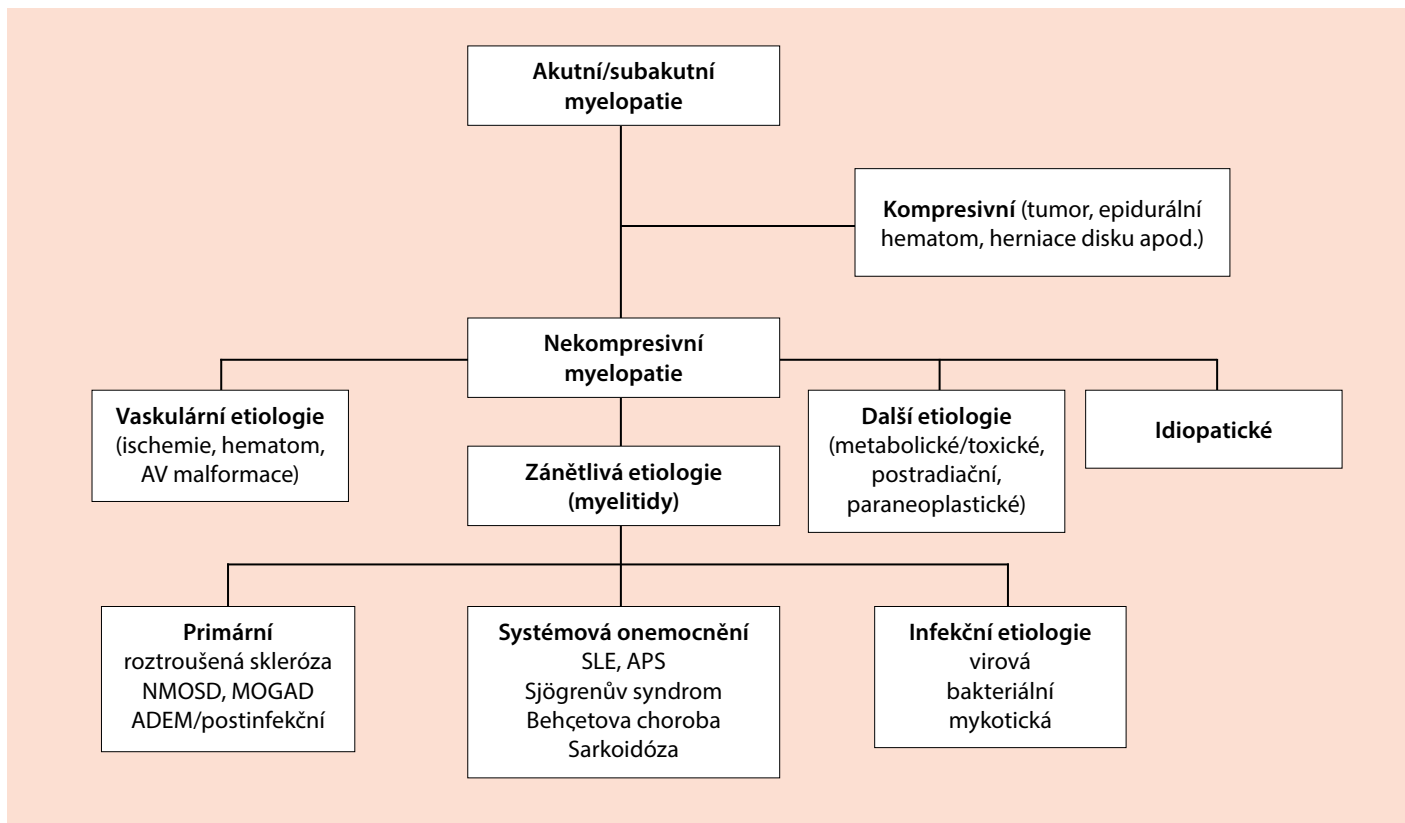
dana.horakova@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):193-199

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 4. 2023

Schéma 1. Zjednodušený algoritmus vyšetření akutních myelopatií. V prvním kroku je nutné vyloučení kompresivní etiologie. V případě nálezu myelopatie se syčením kontrastní látkou a/nebo pozitivního zánětlivého nálezu v likvoru doplňujeme další vyšetření k určení etiologie myelitidy (stanovení autoprotilátek, vyloučení infekčního agens pomocí sérologických a molekulárně genetických metod či kultivace, doplnění MR mozku, evokovaných potenciálů apod.) (volně převzato dle (Marignier, 2021))



onemocněním) byla navržena již v r. 2002 (Barnes et al., 2002). Tato kritéria ve zkratce vyžadují – odpovídající klinickou bilaterální míšní symptomatologii, která se rozvíjí v průběhu 4 hodin až 21 dnů (interval 4 hodin byl navržen z důvodu odlišení akutního infarktu míchy, který má náhlý začátek). Aktivní zánětlivý proces musí být potvrzen přítomností zánětlivých znaků v mozkomíšním moku (pleocytóza či intratékální syntéza imunoglobulinů) nebo vychytáváním kontrastní látky na MR. Diagnózu transverzální myelitidy vylučuje/zpochybňuje anamnéza ozáření míchy v průběhu posledních 10 let, jasná distribuce léze v oblasti povodí přední spinální arterie, abnormální průtok na povrchu míchy odpovídající arteriovenózní malformaci.

Dělení myelitid dle etiologie zahrnuje zánětlivá onemocnění – infekční, idiopatické myelitidy (= diagnóza per exclusionem, kde i přes rozsáhlé diagnostické úsilí nebylo nalezeno jiné onemocnění), myelitidy vázané na jiná onemocnění, ke kterým patří zejména roztroušená skleróza (RS), neuro-myelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (NMOSD), onemocnění asociovaná

s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD) a dále skupina systémových autoimunitních onemocnění – systémový lupus erythematoses (SLE), Sjögrenův syndrom, antifosfolipidový syndrom, Behçetova nemoc a další. Nelze opomenout také skupinu postinfekčních a postvaccinačních myelitid, neurosarkoidózu a paraneoplastická poškození míchy (Passeri et al., 2022).

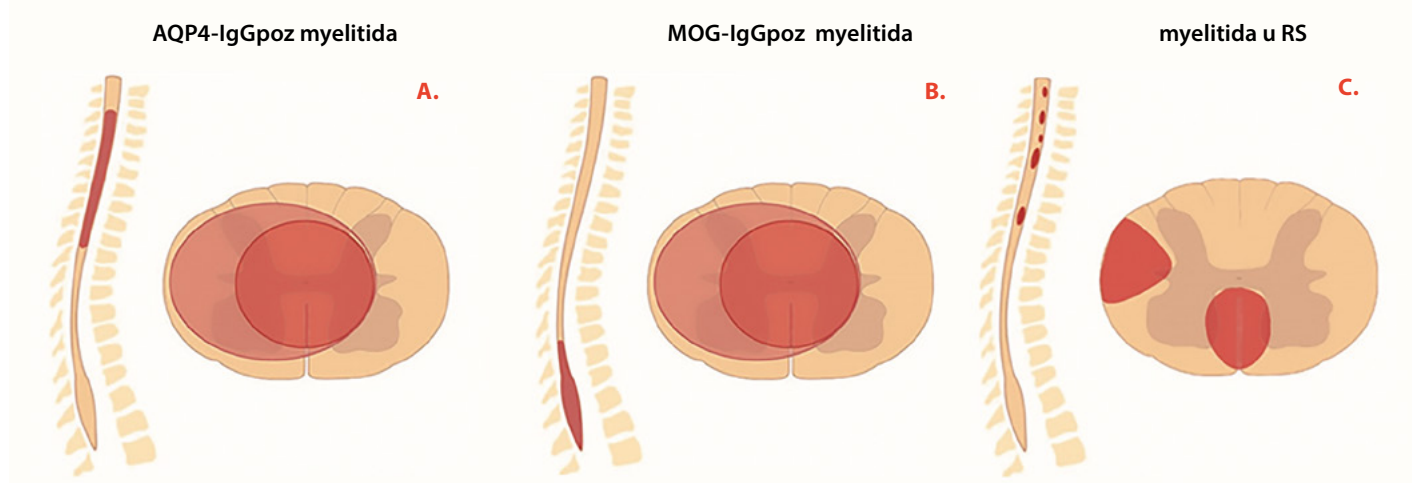
Určitým pomocným vodítkem v diferenciální diagnostice je dělení podle délky léze na: 1. longitudinálně extenzivní transverzální myelitidu (LETM), při které vidíme léze dosahující minimálně délky 3 obratlových segmentů (typické léze pro časnou fázi NMOSD) a 2. léze kratší s délkou 1 až 2 obratlových segmentů („short transverse myelitis – sTM“) typicky u RS. Na transverzálních řezech hodnotíme plochu poškození a lokalizaci ložiska (dominantně postihující bílou, popř. převážně šedou hmotu míšni, nebo jejich kombinace) (Obr. 2).

Níže budou probrány hlavní klinické jednotky, které je nutné v rámci diferenciální diagnostiky autoimunitních myelitid zvažovat.

Roztroušená skleróza

Míšní postižení je u RS (Havrdová et al., 2013) častým projevem, často se vyskytuje již v úvodu onemocnění jako první příznak, kdy hovoříme o klinicky izolovaném syndromu. Vzhledem k četnosti výskytu RS (prevalence v České republice je asi 190–220 pacientů/ 100 000) se s touto etiologií myelitidy neurolog setkává často. První příznaky nemoci se projevují nejčastěji mezi 20. až 40. rokem života. Vlastní léze u RS jsou typicky v rozsahu 1–2 míšni segmenty, asymetrické, často v dorzolaterální oblasti, zejména v krční (postižení až v 60 %) a hrudní míše (Obr. 2C). V akutní fázi bývá syčení po podání kontrastní látky, enhancement je typicky prstenčitý nebo nodulární. Klinicky se projevují většinou jako inkompletní míšni léze s projevy centrální parézy, senzitivními obtížemi (velmi typické jsou Lhermittův příznak a pocity „obručového“ sevření), neurogenní poruchy sfinkterů. K diagnóze většinou vede nález na MR mozku (hyperintenzity v typické lokalizaci na FLAIR nebo T2 vážených obrazech) a nález intratékální syntézy imunoglobulinů G (IgG) nebo oligoklonálních pásů (OCB) při izoelek-

Obr. 1A–C. Schematické znázornění myelitid v sagitálních a transverzálních řezech. A. typická longitudinálně extenzivní myelitida (LEMT) u pacienta s pozitivitou AQP4-IgG; B. opět LETM, nicméně v distálních částech míchy, na transverzálních řezech s výrazným postižením šedé hmoty; C. myelitida u pacientů s RS postihující převážně bílou hmotu, na sagitálních řezech lze vidět fokální krátké léze (adaptováno dle (Vaněčková, 2020))



trické fokuzaci v mozkomíšním moku. V atace nacházíme také mírnou lymfocytární pleocytózu.

S protilátkami asociované myelitidy

Do této skupiny řadíme různé jednotky.

Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra

NMOSD s pozitivitou protilátek proti akvaporin-4 (AQP4-IgG) je závažné onemocnění, které je dnes řazeno mezi autoimunitně podmíněné astrocytopatie. Akvaporin 4 je lokalizovaný zejména v oblasti výběžků astrocytů a po navázání AQP4-IgG na jejich cílový epitop dochází ke spuštění zánětlivé kaskády zahrnující systémovou aktivaci komplementu, zániku astrocytů a sekundární demyelinizaci (Zekeridou et Lennon, 2015). Odhadovaná prevalence tohoto onemocnění v ČR je 1 na 100 tis. obyvatel s převážným postižením žen v poměru 8 : 1. Medián počátku nemoci je okolo 38. roku života. Myelitida bývá typicky prvním příznakem onemocnění u pacientů starších 50 let a je provázena závažným neurologickým deficitem, i přes adekvátní akutní terapii (Nytrová et al., 2015).

Klinicky jsou pro NMOSD typické relapsy optické neuritidy (ON) a myelitidy, buď izolovaně, nebo souběžně. Ataky jsou většinou těžké s reziduem a mohou vést v krátké době k závažnému neurologickému postižení. Kmenová symptomatologie zahrnuje především syn-

drom area postrema (APS) – obtížně řešitelnou nauzeu, vomitus a singultus (Shosha et al., 2018) apod. Hypotalamické obtíže (polyurie, nadměrná denní spavost, hypotermie, narkolepsie) či postižení sluchu jsou u indoevropské populace relativně vzácné (Wingerchuk et al., 2015).

Pro diagnostiku je významné vyšetření protilátek v séru. Standardem je stanovení na buňkách transfekovaných AQP4 (tzv. cell based assay – CBA) pomocí metody nepřímé imuno-fluorescence. Specifita je téměř 100 %, senzitivita vyšší než 80 %. Na MR míchy jsou typické léze delší než 3 segmenty (LETM) s centrálním postižením šedé hmoty (Obr. 2A), v akutní fázi často hypointenzní na T1 a s enhance-mentem. Po léčbě kortikoidy nebo s odstupem času může dojít postupně k mírné regresii nebo fragmentaci původních míšních T2 lézí, které pak mohou připomínat ložiska RS. Postupně dochází u většiny pacientů k rozvoji významné míšní atrofie. Na MR mozku proti tomu bývá v úvodu nález buď negativní, nebo jsou ložiska v atypické lokalizaci (periependymální oblast Sylviova akveduktu, kolem III a IV komory, někdy zasahující i do oblasti hypotalamu, v oblasti prodloužené míchy často navazující na ložisko míšní, typicky s postižením area postrema, někdy i rozsáhlé edematózní léze supratentoriálně). Nález v likvoru závisí na době odběru – v atace bývá zvýšená koncentrace bílkoviny (s maximem kolem 1–2 g/l) s významnou pleocytózou typicky s přítomností neutrofilních a eozinofilních granulocytů, oproti tomu v remisi se nález upravuje, koncentrace

bílkoviny a cytologický nález bývají v normě. Na rozdíl od RS bývá pozitivita oligoklonálních páسů asi ve 30 % případů a může časem vymizet (Nytrová et al., 2015).

V rámci stanovení diagnózy NMOSD vycházíme z kritérií mezinárodního panelu odborníků z roku 2015 (Wingerchuk et al., 2015). Mezi klíčové klinické charakteristiky patří optická neuritida (ON), akutní myelitida a syndrom area postrema. V případech séropozitivity AQP4-IgG můžeme pak stanovit diagnózu NMOSD. V případě myelitidy s nálezem LETM na MR míchy a negativitě těchto protilátek jsou vyžadovány další podmínky (např. symptomatologie z jiné lokality – ON, APS či jiný kmenový syndrom a naplnění MR kritérií). Asi u 15 % pacientů nacházíme na MR míchy sTM, což může vést k nesprávnému stanovení diagnózy RS.

Až 40 % pacientů s NMOSD trpí současně jiným autoimunitním onemocněním, nejčastěji se jedná o SLE, antifosfolipidový syndrom, Sjögrenův syndrom, ale i thyreoiditidu, revmatoidní artritidu či myastenii gravis apod. (Nytrová et al., 2015). U méně než 5 % pacientů je etiologie paraneoplastická.

Onemocnění asociované s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD)

Akutní myelitida patří mezi projevy MOGAD, což je relativně nově popsané získané demyelinizační onemocnění CNS, které může mít monofázický i relabující průběh. Vymezení tohoto onemocnění souvisí

s rozvojem diagnostických autoprotilátek pomocí výše zmíněných CBA, kdy pouze protilátky vázající se na antigeny v přirozené konformaci (konkrétně v membráně transferované buňky) mají klinický význam. Celosvětově je předpokládána incidence 1,4 až 3,6 na 1 milion obyvatel, ale toto číslo bude narůstat se zlepšením diagnostiky. Není zde jasná převaha postižení žen. Klinické projevy závisí na věku manifestace obtíží. Pro děti do 11 let věku je typická akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM), v některých případech následovaná optickou neuritidou. Naopak v dospělosti je typická optická neuritida, v některých případech bilaterální. Pro myelitidu je charakteristické postižení conus medullaris s klinickým projevem sfinkterové a erektilní dysfunkce, léze se ovšem mohou vyskytovat i v jiném úseku míchy. Myelitida může probíhat izolovaně, nebo jako součást ADEM či souběžně s optickou neuritidou. Na MR míchy nalézáme u 60–80 % pacientů LETM, na rozdíl od AQP4-IgG zprostředkované myelitidy (Obr. 2B) však nedochází časem k atrofii míchy. U 1/3 pacientů jsou na axiálních řezech míchy zřetelné T2 hyperintenzity v šedé hmotě ve tvaru písmene H. Vzácněji se popisuje syčení zadních kořenů míšních (Fadda et al., 2021). Asi u 10 % těchto myelitid nenacházíme korelát na MR míchy, zejména v úvodu obtíží. V porovnání s RS je tíže závažnější, ale v porovnání s NMO je zde lepší úprava včetně odpovědi na léčbu kortikosteroidy. Reziduálně mohou zejména přetrvávat sfinkterové obtíže. Recentně byla mezinárodním panelem odborníků publikována kritéria pro MOGAD, kde v případě myelitidy může být diagnóza MOGAD stanovena u sérových titrů MOG-IgG > 100. U nižších hodnot ≥ 10 ale < než 100 je potřeba alespoň jedno z následujících podpůrných MR nebo klinických kritérií: 1. LETM; 2. centrální míšní léze nebo léze šedé hmoty míšní ve tvaru písmene H na axiálních řezech; 3. léze conus medullaris. Dále se doporučuje vyloučení jiných možných diagnóz, a to zejména RS. Pacienti s MOGAD mohou mít také na MR mozku přítomny T2 hyperintenzity, ale typicky nemají korelát na T1 vážených obrazech.

Přítomnost OCB v likvoru je u MOGAD vzácná (< 10 % případů), bývá vyšší zastoupení elementů > 50/1 µl. Klinické projevy se

Tab. 1. Přehled nejčastějších autoprotilátek cílících na nukleární a cytoplazmatické antigeny u paraneoplastických myelopatií často sdruženými s příznaky postihující centrální i periferní nervový systém

Autoprotilátka	Asociace s nádorovým onemocněním	Četnost asociovaných myelopatií	Neurologické příznaky kromě myelopatie
Amfifyzin-IgG	malobuněčný karcinom plic a karcinomy prsu	24 %	periferní neuropatie, encefalopatie, kmenové sy, encefalomyelitida s rigiditou, cerebelární sy, opsoklonus-myoklonus, pruritus, vzácně Stiff-man sy
CRMP-5/CV2-IgG	malobuněčný karcinom plic, thymom	16 %	periferní a autonomní neuropatie, extrapyramidové příznaky, kraniální neuropatie včetně ztráty chuti a čichu, radikuloplexopatie
ANNA-1 (Hu)-IgG	malobuněčný karcinom plic	11 %	neuropatie, dysmotilita GIT, LE, cerebelární sy, myopatie, radikulopatie
ANNA-2 (Ri)-IgG	karcinomy plic a prsu	18 %	kmenové příznaky (opsoklonus/myoklonus, kraniální neuropatie, trismus), cerebelární sy, neuropatie
ANNA-3-IgG	malobuněčný karcinom plic	18 %	periferní neuropatie, cerebelární sy, LE, kmenové příznaky
Ma1-IgG	karcinomy plic a prsu, NHL, germinální nádory	4 %	cerebelární/kmenové sy, LE, polyneuropatie, extrapyramidové příznaky, myelopatie
Ma 2 (Ta)-IgG	nádory testes a extragonadální germinální nádory, NHL, tumory ovarií	3 %	LE, cerebelární/kmenové sy, extrapyramidové příznaky, narkolepsie, polyneuropatie
PCA-1 (Yo)-IgG	ovariální tumory, karcinomy prsu	5 %	cerebelární sy u minority pacientů izolovaně periferní neuropatie

ANNA-1 – antineuronal nuclear antibody, type 1; ANNA-2 – antineuronal nuclear antibody, type 2; ANNA-3 – antineuronal nuclear antibody, type 3; CRMP5 – collapsin response mediator protein 5; IgG – imunoglobulin G; GIT – gastrointestinální trakt, LE – limbická encefalitida; NHL – Non-Hodgkinův lymfom; PCA-1 – Purkinje cell antibody, type 1; Yo/CDR2 – cerebellar degeneration protein 2; sy – syndrom (volně adaptováno dle (Flanagan, 2016))

mohou rozvíjet i po vakcinaci (do měsíce od očkování). Průběh může být monofázický nebo remitentní (zejména u pacientů s přetrvávající séropozitivitou) (Passeri et al., 2022). Relapsy izolované myelitidy jsou vzácné. Reboundy onemocnění se však vyskytují při rychlém snižování kortikosteroidů, doporučuje se proto ve srovnání s RS pomalý taper kortikosteroidů (v řádu měsíců). Pokud jsou u pacientů přítomny MOG-IgG v séru v nízkém titru, ale klinickým průběhem, nálezem na MR mozku a míchy, včetně pozitivitu OCB v likvoru, splňují kritéria pro RS, pak pozitivita těchto protilátek nemá klinický význam. Stanovení MOG-IgG není indikováno u všech pacientů s podezřením na demyelinizační onemocnění CNS, ale ze-

jména na základě klinického obrazu a nálezů v likvoru či na MR mozku/míchy.

Skupina paraneoplastických myelopatií

Mezi nejčastější autoprotilátky asociované s paraneoplastickou etiologií míšního postižení řadíme protilátky proti protein mediátoru odpovědi na kolapsin 5 (CRMP5) a amfifyzin, kde průběh je variabilní od akutního až po chronický. Přehled nejčastějších jednotek podává tabulka 1. V případě chronického průběhu může dojít k chybnému stanovení diagnózy primárně progresivní RS. Klinicky mohou být i příznaky postižení jiné části CNS nebo PNS, jedná se zejména o asociaci s bolestivou neuropatií a cerebelární ataxií. V likvoru

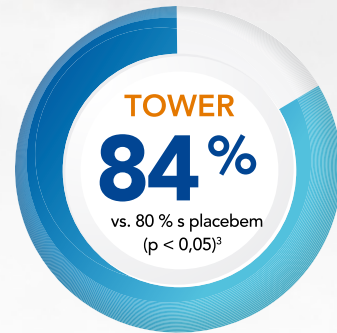
Jednou denně

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, menorigie, 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.

často nacházíme cytoproteinovou asociaci. Na MR typicky bývá LETM, většinou se selektivním postižením zadních nebo laterálních provazců, asi v polovině případů je spojeno se syčením kontrastní látkou.

Relativně nově popsanou skupinou je astrocytopatie asociovaná s GFAP-IgG, u kterých myelopatie bývá prvním příznakem asi v 10 % případů, někdy je součástí rozvinuté meningoencefalomyelitidy, jejímž dominantním nálezem na MR mozku je periventrikulární, lineární, radiální enhancement na MR mozku na sagitálních řezech. V likvoru bývá syndrom cytoproteinové asociace s hypoglykorachií (Flanagan et al., 2017; Passeri et al., 2022).

Samostatnou, nově popsanou jednotkou jsou pak myelitidy indukované terapií inhibitory kontrolních bodů („immune checkpoint inhibitors“, ICI). K inhibitorům kontrolních bodů patří léky (monoklonální protilátky, např. pembrolizumab, nivolumab), které blokují některé proteiny (označované jako kontrolní body), které jsou exprimovány zejména T lymfocyty a některými nádorovými buňkami (Picca et al., 2021). Jsou používány v nádorové terapii, protože potencují imunitní odpověď proti tumoru tím, že blokují signální dráhy zodpovědné za inhibici T lymfocytů (např. CTLA4 – „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“; PD-1 „programmed death-ligand 1“). I když neurologické komplikace léčby jsou naštěstí relativně vzácné, bývají závažné. Vyskytují se v průměru po 7. cyklu léčby. Myelitidy bývají často pod obrazem transverzální míšní léze a vyžadují kromě terapie kortikoidy i druhou linii léčby (např. plazmaferézy, IVIG). Na MR bývá obraz LETM s nepravidelným syčením kontrastní látkou.

Systémová autoimunitní onemocnění

Myelitidy v rámci systémových autoimunitních onemocnění bývají nejčastěji referovány u SLE a antifosfolipidového syndromu, byly ale také popsány u Behčetovy nemoci, Sjögrenova syndromu, revmatoidní artritidy či ankylozující spondylitidy. U těchto myelitid je vždy potřeba vyloučit, zda se nejedná o koincidenci dvou onemocnění (např. s NMOSD), nebo jde o komplikaci základního onemocnění. Je potřeba pátrat po systémových projevech jako artralgie,

příznaky sicca syndromu, Raynaudova fenoménu, livedo retikularis a dalších příznacích typických pro systémová onemocnění pojiva. V diagnostickém procesu je potřeba doplnit vyšetření autoprotilátek (ANA, ENA včetně typizace, APLA, dsDNA protilátek atd.) a vždy je potřeba i vyšetření AQP4-IgG.

Často se může jednat o imunosuprimované jedince a na místě je i rozsáhlejší testování v rámci infekční etiologie myelitidy.

Rozvoj myelitidy může být i nežádoucím účinkem samotné léčby systémového autoimunitního onemocnění (např. anti-TNF terapie zvyšuje riziko demyelinizačního onemocnění CNS) (Rimkus et al., 2021).

Systémový lupus erythematoses

Neuropsychiatrické příznaky u SLE jsou relativně časté, kvůli vysoké variabilitě a často malé specifitě neurologických příznaků je ovšem stanovení přesné prevalence a incidence obtížné, hodnoty prevalence jsou dle různých prací popisovány mezi 12–95 % (Kampylafka et al., 2013). Typicky se jedná o postižení mozku – aseptickou meningitidu nebo vaskulární postižení (vaskulitidu, ischemickou cévní mozkovou příhodu). Oproti tomu myelitida je relativně vzácná, je popisována kolem 2–3 % případů, často ale jako první příznak onemocnění. Přehledový článek z roku 2014 (Li et al., 2014) popisuje dominantní postižení u žen (80 %), častěji v aktivní fázi nemoci, až u 1/3 případů se ale myelitida vyskytla v remisi nemoci.

Behčetova choroba

Behčetova choroba (Al-Araji et Kidd, 2009) je systémová vaskulitida postihující malé cévy. Etiologie nemoci není známá. Vyskytuje se převážně v asijské populaci, největší prevalence byla popsána v Turecku. Onemocnění začíná většinou mezi 30. až 50. rokem, častěji u mužů (poměr muži : ženy 2 : 1). Typickými příznaky nemoci je triáda: uveitidy, opakované aftózní vředy ústní dutiny a genitální vředy. Postižení CNS je popisováno asi u 10 % nemocných a zahrnuje zejména meningoencefalitidy (u 75 %) a myelitidy (u 10 %). Myelitida může být i první manifestací choroby, v tom případě může pomoci při diagnóze právě anamnestický údaj o výskytu opakovaných uveitid či ulcerací.

Na MR míchy jsou typické T2 hyperintenzní léze přesahující dva segmenty, nález na MR mozku je méně častý. V likvoru je typicky pleocytóza, zvýšená sedimentace svědčí pro systémový zánět. Alela HLAB51 je silně asociována s Behčetovou chorobou nezávisle na geografickém regionu či etnicitě a toto genetické testování je dostupné.

Sjögrenův syndrom

Je autoimunitní onemocnění postihující buňky slinných, slzných a dalších žláz (slinivka břišní, žlázy v genitální oblasti, příušní žláza). Tomu odpovídají i symptomy – sucho v ústech (xerostomie), poruchy polykání, páchnoucí dech, větší kazivost zubů, vysychání očí (xeroftalmie) s pocitý pálení a nesnášenlivosti slunečního záření. Onemocnění se projevuje zejména v 5. až 6. dekádě, s jednoznačně častějším výskytem u žen. Postižení CNS je popisováno u 25–30 % nemocných, myelitidy (Hermisson et al., 2002) jsou ovšem vzácné (pouze asi 1 % postižených). Bývají dlouhé, expanzivně se chovající centrální T2 hyperintenzní léze, popisovány jsou ale i kratší multifokální léze.

Neurosarkoidóza

Neurosarkoidóza je granulomatózní multisystémové onemocnění neznámé etiologie. Projevuje se zejména bilaterální hilovou lymfadenopatií a plicními infiltráty, očními a kožními lézemi. Postižení CNS se odhaduje asi u 5–10 % pacientů, dominantně s postižením mozku, kde probíhá nejčastěji pod obrazem meningitidy, kraniálních neuropatií, encefalopatie či tumoriformních lézí. Při míšním postižení se většinou jedná o subakutní nebo chronický průběh. Na MR míchy asi u 45 % pacientů s myelidou nacházíme LETM s nepravidelným enhancementem včetně syčení leptomening, které může přetrvávat i přes terapii kortikosteroidy několik týdnů až měsíců. Na transverzálních řezech nacházíme tzv. příznak trojzubce. Méně často mohou být přítomny krátké tumoriformní léze, byly popsány ale i kratší multifokální léze bez enhancementem (Passeri et al., 2022). Definitivní diagnóza sarkoidózy je většinou stanovena až na základě biopsie, která prokáže neka-seifikující granulomy. Biopsie je prováděna z dostupných hrudních uzlin, při izolovaném postižení míchy je někdy nutné provést i míšní

biopsii (Sohn et al., 2014). Novým krevním markerem je chitotriosidáza, což je protein secernovaný aktivovanými makrofágy, který je zvýšen u aktivní sarkoidozy.

Postinfekční a postvakcinační myelitidy

K rozvoji příznaků u těchto myelitid dochází během 6–28 dnů od infektu (nejčastěji virového) nebo od očkování. Může se manifestovat samostatně, nebo jako součást ADEM. Pro diagnózu svědčí anamnéza infekčního onemocnění v kombinaci s laboratorním průkazem infekčního agens (kultivačním, serologickým nebo PCR). V případě postinfekční, případně postvakcinační myelitidy (např. očkování proti vzteklině, poliomyelitis, covidu-19 apod.) (Hosseini et Askari, 2023; McAlpine et Zubair, 2023), předpokládáme tři hlavní mechanismy – molekulární mimikry (imunitní odpověď je zaměřená proti strukturám CNS, které jsou podobné antigenům strukturám na povrchu mikrobů), mikrobiální superantigeny, jež se váží na povrch T buněk a způsobují jejich polyklonální aktivaci a dominantně humorální postižení s polyklonální aktivací B buněk a ukládáním imunokomplexů. Nález na MR jsou nespecifické, většinou dlouhé T2 hyperintenzní léze se syćením po podání kontrastní látky na T1 váženém obraze. Dominantně

bývá postižení šedé hmoty. Lepší prognózu mají postinfekční myelitidy s krátkými fokálními lézemi dominantně v bílé hmotě. Vždy je však potřeba vyloučit některou z výše uvedených diagnóz, protože infekce či vakcinace mohou být nespecifickým induktorem prvních atak konkrétních onemocnění.

Základní terapeutická doporučení

Základní terapeutické cíle u autoimunitních myelitid jsou: 1. maximální snížení neurologického deficitu v rámci akutní terapie; 2. zabránit dalšímu relapsu udržovací/chronickou léčbou a 3. minimalizovat vedlejší účinky léčby.

Akutní terapii v naprosté většině případů zahajujeme pulzním podáním kortikosteroidů v podobě methylprednisolonu v dávce 1 g/den – v celkové dávce 3–5 g následované postupným snižováním kortikosteroidů. Rychlost snižování výrazně závisí na diagnostickém zařazení myelitidy. Pokud není efekt, tak zejména u pacientů s NMOSD přistupujeme bezprostředně po potvrzení diagnózy k zahájení plazmaferéz, popř. se podávají i vysokodávkované imunoglobuliny. U myelitid, které jsou projevem chronických onemocnění, zahajujeme chronickou, nejčastěji imunomodulační či imunosupresivní léčbu specifickou pro danou diagnózu (více infor-

mací o aktuálních doporučeních u RS a NMOSD viz (Šťastná et al., 2023; Vachová, 2020), což také např. umožňuje i úpravou dávek chronické kortikoterapie. U pacientů s paraneoplastickou etiologií myelitidy je potřeba provést onkologický skrínink a případně zahájit onkologickou léčbu. Je však potřeba mít na paměti, že neurologické obtíže mohou předcházet manifestaci tumoru o měsíce až roky, což znamená pravidelné opakování těchto vyšetření.

Závěr

Pouze včasná a správná diagnostika myelitid s adekvátním nasazením terapie může ovlivnit často negativní prognózu pacientů. Akutní terapie zahrnuje především kortikosteroidy a případně zahájení aferetických metod. Diagnostické zařazení myelitidy ovlivní i rychlost snižování dávek kortikosteroidů a dlouhodobé nasazení imunomodulační nebo imunosupresivní léčby.

Práce byla podpořena projektem Národní ústav pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU; výzkumovým programem Karlovy univerzity: Cooperatio Neuroscience a projektem Všeobecné fakultní nemocnice v Praze MZ ČR-RVO-VFN64165.

LITERATURA

- Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Beçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):192-204. doi:10.1016/S1474-4422(09)70015-8.
- Barnes G, Benjamin S, Bowen JD, et al. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology.* 2002;59(4):499-505. doi:10.1212/WNL.59.4.499.
- Fadda G, Alves CA, O'Mahony J, et al. Comparison of Spinal Cord Magnetic Resonance Imaging Features Among Children With Acquired Demyelinating Syndromes. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.28871.
- Flanagan EP. Autoimmune myelopathies. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:327-351. doi:10.1016/B978-0-444-63432-0.00019-0.
- 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(2):298-309. doi:10.1002/ANA.24881.
- Havrdová E, Bláhová Dušánková J, Gál O, et al. Roztroušená Skleróza. Mladá Fronta, a. s., 2013. ISBN 978-80-204-3154-7.
- Hermissin M, Klein R, Schmidt F, et al. Myelopathy in primary Sjögren's syndrome: diagnostic and therapeutic aspects. *Acta Neurol Scand.* 2002;105(6):450-453. doi:10.1034/J.1600-0404.2002.01167.X.
- Hosseini R, Askari N. A review of neurological side effects of COVID-19 vaccination. *Eur J Med Res.* 2023;28(1). doi:10.1186/s40001-023-00992-0.
- Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One.* 2013;8(2). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0055843.
- Li XY, Xiao P, Xiao HB, et al. Myelitis in systemic lupus erythematosus frequently manifests as longitudinal and sometimes occurs at low disease activity. *Lupus.* 2014;23(11):1178-1186. doi:10.1177/0961203314541690.
- Marignier R. Acute and subacute myelopathy. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(5):557-566. doi:10.1016/J.NEUROL.2020.08.003.
- McAlpine LS, Zubair AS. Neurological sequelae of vaccines. *Neurological Sciences. Published online.* 2023. doi:10.1007/s10072-022-06581-z.
- Nytrová P, Kleinová P, Preiningerová Lízrová J, et al. Neuro-myelitis optica a poruchy jejího širšího spektra - Retrospektivní analýza klinických a paraklinických nálezů. *Cesk Slov Neurol N.* 2015;78(1):72-77. doi:10.14735/AMCSNN201572.
- Passeri M, Matthews E, Kammeyer R, Piquet AL. Update in autoimmune and paraneoplastic myelopathies: Newly described antigen targets and antibody testing. *Front Neurol.* 2022;13:1653. doi:10.3389/FNEUR.2022.972143/BIBTEX.
- Picca A, Berzero G, Bihan K, et al. Longitudinally Extensive Myelitis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Neurology – Neuroimmunology Neuroinflammation.* 2021;8(3). doi:10.1212/NXI.0000000000000967.
- Rimkus CM, Schoeps VA, Boaventura M, et al. Drug-related demyelinating syndromes: understanding risk factors, pathophysiological mechanisms and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55. doi:10.1016/J.MSARD.2021.103146.
- Shosha E, Dubey D, Palace J, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology.* 2018;91(17):E1642-E1651. doi:10.1212/WNL.00000000000006392.
- Sohn M, Culver DA, Judson MA, et al. Spinal cord neuro-sarcoidosis. *Am J Med Sci.* 2014;347(3):195-198. doi:10.1097/MAJ.0B013E3182808781.
- Šťastná D, Menkyová I, Horáková D. Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? *Neurol. praxi.* 2023;24(1):40-44. doi:10.36290/NEU.2022.068.
- Vachová M. Long-term therapy and symptomatic treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Cesk Slov Neurol N.* 2020;83(116):S62-S67. doi:10.14735/amcsnn2020S62.
- Vaněčková M. Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Cesk Slov Neurol N.* 2020;83(116):S20-S30. doi:10.14735/AMCSNN2020S20.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-670. doi:10.1016/S1474-4422(21)00095-8.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729.
- Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation.* 2015;2(4). doi:10.1212/NXI.0000000000000110.

Laboratorní biomarkery – antineurální protilátky u autoimunitních onemocnění CNS

MUDr. Hana Mojžišová, MUDr. Martin Elišák, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Antineurální protilátky patří mezi biomarkery autoimunitních onemocnění CNS. Řadíme mezi ně protilátky proti intracelulárním a povrchovým neurálním antigenům, samostatně lze vyčlenit protilátky proti gliálním antigenům. Možnosti jejich diagnostiky jsou široké, interpretace výsledku jejich vyšetření však není vždy jednoduchá. Vzhledem k možnosti falešné positivity i negativity se doporučuje používat pro každou protilátku dvě metody detekce a protilátky vyšetřovat jak v séru, tak v likvoru. Diagnóza by se však vždy měla opírat o syntézu jednotlivých klinických i laboratorních nálezů. V případě nejasných nálezů (negativita protilátek při významném klinickém podezření nebo pozitivita protilátek s klinicky neobvyklými příznaky) je vhodné konzultovat referenční laboratoře.

Klíčová slova: autoimunitní encefalitida, antineurální protilátky cell-based assay, tkáňové řezy, line blot.

Laboratory biomarkers – neural antibodies in autoimmune diseases of the central nervous system

Neural antibodies belong to biomarkers of autoimmune disorders of CNS. They include antibodies against intracellular and surface neural antigens, with a separate category of glial antigens. Diagnostic possibilities are broad, interpretation of the results is, however, not always simple. As there is a possibility of false positive and negative results, the recommendation is to use two different methods of detection and examine both serum and cerebrospinal fluid samples. Diagnosis should always be based on a synthesis of clinical and laboratory findings. In case of inconclusive results (negative antibodies in a clear clinical suspicion or positive antibodies with atypical clinical findings), reference laboratory should be consulted.

Key words: autoimmune encephalitis, neural antibodies, cell-based assay, tissue-based assay, line blot.

Úvod

Antineurální protilátky jsou biomarkerem některých autoimunitních onemocnění CNS – zejména autoimunitních encefalitid (AIE), ale například i stiff-person syndromu, rychle progresujícího mozečkového syndromu, MOGAD (onemocnění asociovaných s protilátkami proti myelin-oligodendrocytárnímu glykoproteinu), neuromyelitis optica spectrum disorder a anti-GFAP (gliální fibrilární acidický protein) astrocytopatie. U části se předpokládá přímá patogenita, u části hrají patogenní roli jiné složky imunity. Pozitivita protilátek je důležitá jak pro diagnostiku, tak pro určení

prognózy, a to včetně asociace s tumorem. Byť antineurální protilátky představují užitečný biomarker, interpretace jejich positivity či negativity může být v některých případech obtížná. Nesprávná diagnostika může vést k poškození pacienta, ať už neposkytnutím adekvátní léčby v případech falešně negativních výsledků, nebo rizikem postižení pacienta nežádoucími účinky imunoterapie u falešné positivity. Cílem článku je upozornit na úskalí diagnostiky a správnou interpretaci výsledků provedených vyšetření. Vzhledem k rozsahu tématu se zaměříme na protilátky zaměřené selektivně proti epitopům v centrálním

nervovému systému, nebudeme pojednávat o protilátkách sdružených se systémovými autoimunitami (lupus, vaskulitida a další).

Historie

První antineurální protilátky byly nalezeny v roce 1965, ale až v roce 1986 byly popsány jako anti-Hu, podle příjmení prvního pacienta (Graus et al., 1986). Postupně byly popsány i další asociované s intracelulárními antigeny (Tab. 1). Důležitým mezníkem byla detekce prvních protilátek proti povrchovým antigenům – anti-VGKC (napětově řízený draslíkový kanál) protilátek (Buckley et al., 2001). Dalším



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

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):200-205

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2023

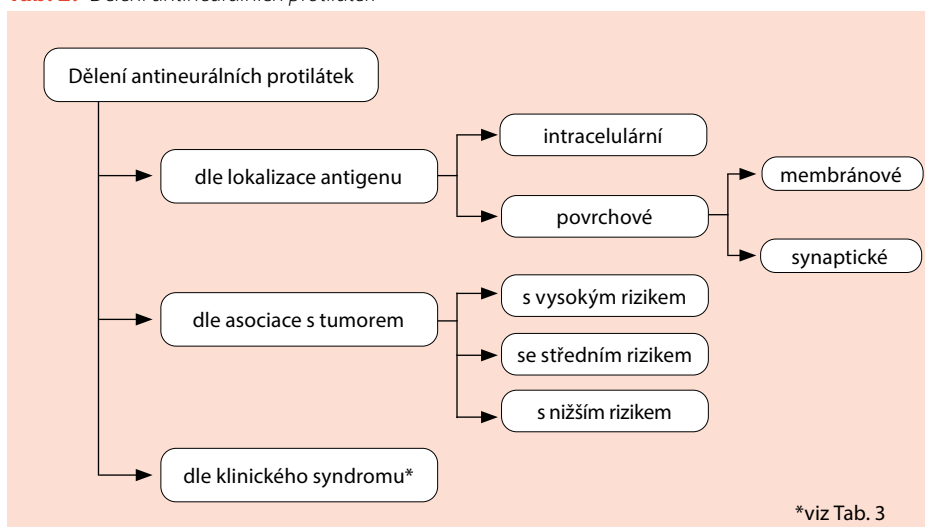
Článek přijat k publikaci: 19. 4. 2023

Tab. 1. Cílové antigeny antineurálních protilátek (Dalmau et Graus, 2022)

IC neuronální Ag	Membránový neuronální Ag	Synaptický neuronální Ag	Gliální Ag
Hu (ANNA1)	NMDAR	LGI1	MOG
CV2 (CRMP5)	AMPA	CASPR2	AQP4
SOX1	GluK2R	DPPX	GFAP
Yo (PCA1)	GABAaR	Neurexin3a	
Ri (ANNA2)	GABAbR	IgLON5	
Amphiphysin	mGluR1	SEZ6L2	
Tr/DNER	mGluR2	VGCC	
Ma/Ma2	mGluR5		
KLHL11	DR2		
PCA2	GlyR		
GAD			
gephyrin			

Zkratky: IC – intracelulární, Ag – antigen, ANNA – antineurální nukleární protilátka, CRMP5 – collapsin response-mediator protein-5, SOX1 – sex determining region box protein, PCA – protilátka proti cytoplasmě Purkyňových buněk, DNER – Delta and Notch-Like epidermal Growth Factor-related Receptor, KLHL11 – kelch-like protein 11, GAD – dekarboxyláza kyseliny γ -amino máselné, AMPAR – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionátový receptor, GluK2R – glutamát kainátový receptor podjednotky 2, GABAR – receptory γ -amino máselné kyseliny, mGluR – metabotropní glutamátový receptor, DR2 – dopaminový receptor 2, GlyR – glycinový receptor, LGI1 – leucine-rich glioma inactivated protein 1, CASPR2 – contactin associated protein-2, DPPX – Dipeptidyl-Peptidase-Like Protein-6, SEZ6L2 – seizure related 6 homolog like 2, VGCC – napětově řízený vápníkový kanál

Pozn. tučně zvýrazněné protilátky jsou v době vydání článku vyšetřitelné v ČR

Tab. 2. Dělení antineurálních protilátek

*viz Tab. 3

významným krokem byl popis anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartát receptor) protilátek, který nastartoval intenzivní zájem vědecké komunity o problematiku AIE (Dalmau et al., 2006). První protilátky proti gliálním antigenům – anti-AQP4 (akvaporin-4) byly popsány v roce 2004 (Lennon et al., 2004), anti-MOG byly popsány v roce 2007 (O'Connor et al., 2007) a anti-GFAP až v roce 2016 (Fang et al., 2016). Pouze část z toho času známých protilátek je v současné době možné vyšetřit v ČR (Tab. 1).

Klasifikace protilátek

Anti-neurální protilátky lze dělit (Tab. 2): 1) dle lokalizace cílového antigenu na protilátky proti intracelulárním a povrchovým

antigenům. U většiny intracelulárních antigenů se předpokládá dominující patogenní role cytotoxických T buněk a protilátky se považují jen za epifenomén. Na druhé straně stojí protilátky proti povrchovým, tedy synaptickým a membránovým antigenům, kde je prokázána jejich přímá patogenní role (Dalmau et Graus, 2022). Další dělení protilátek je 2) dle jejich asociace s tumorem na vysoce rizikové, intermedieálně rizikové a s nižším rizikem (Graus et al., 2021). Poslední dělení je 3) dle klinického syndromu, eg. jiné protilátky jsou asociovány se syndromem limbické encefalitidy než s rychle progredujícím mozečkovým syndromem (Abboud et al., 2021). Toto ilustruje jednu z problematik diagnostiky – klinicky

obdobný syndrom může být sdružen s více odlišnými protilátkami, a naopak jednotlivá protilátka může způsobovat fenotypově odlišné syndromy (Tab. 3).

Detekční metody

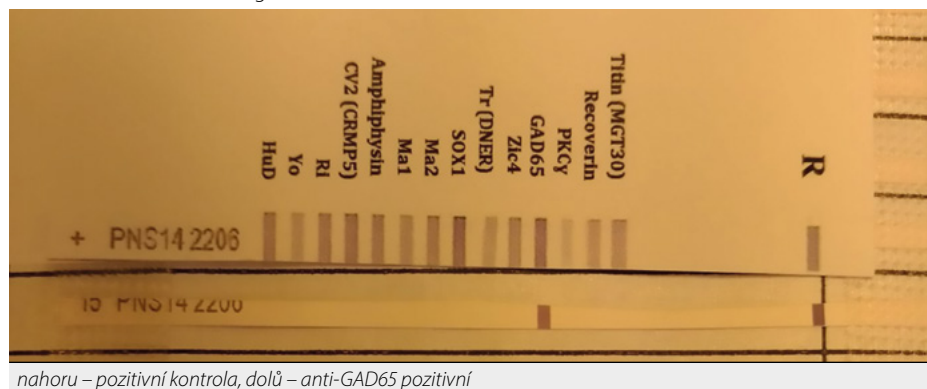
Metody detekce se liší dle typu protilátky. První skupinou jsou protilátky proti intracelulárním antigenům. Výhodou těchto protilátek je, že se vážou i na lineární epitopy. Tím pádem pro vazbu protilátky nemusí být jejich antigeny v nativní konformaci (tj. 3D strukturu) a je možné využít jejich linearizovanou (2D) formu, což je významně jednodušší (Ricken et al., 2018). Pro tento účel se používají imunoblotty (Western blot anebo line blot) (Obr. 1), pro detekci anti-GAD protilátek také enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), radioimmunoassay (RIA) či cell-based assay (CBA) (Muñoz-Lopetegui, 2020). Při imunoblotových technikách se používají kity ve formě diagnostických proužků obsahující purifikované proteiny, které jsou inkubovány se vzorkem séra nebo likvoru (Déchelotte et al., 2020). Slouží k detekci protilátek proti konkrétním antigenům, tedy v případě přítomnosti protilátky vůči danému antigenu je zabarven příslušný proužek (Ricken et al., 2018).

Další metodou pro detekci protilátek proti intracelulárním antigenům jsou paraformaldehydem fixované tkáňové řezy (tissue-based assay, fTBA) (Ances et al., 2005). Jedná se o velmi tenké řezy tkání (hipokampů, mozečků ale i extraneurální tkáni) laboratorních zvířat (např. potkan), které jsou permeabilizovány, a je tedy umožněn průnik protilátek dovnitř buněk (Ricken et al., 2018). Vzorek pacienta je inkubován s tkání a v případě přítomnosti antineurálních protilátek se tyto navážou v příslušných oblastech. Poté se vzorek promyje, aplikuje se protilátka proti lidskému imunoglobulinu G a aplikují se látky, které barevně vizualizují tyto protilátky. U pacienta s přítomností antineurálních protilátek tedy dochází ke „specifickému“ barvení tkáňového řezu, u negativy dochází k nevýraznému nespecifickému barvení pozadí (Obr. 2). Tímto vyšetřením nelze prokázat konkrétní protilátku, k tomu slouží výše

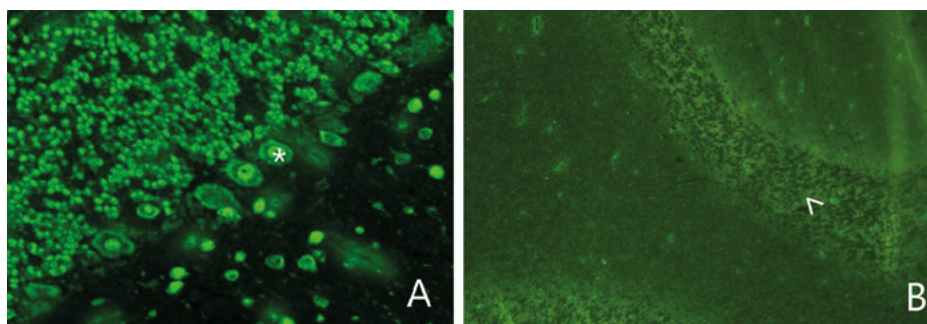
Tab. 3. Klinické syndromy postihující CNS a s nimi sdružené antineurální protilátky (volně dle Graus et al., 2016; Graus et al., 2021; Abboud et al., 2021)

Syndrom	Obvyklé příznaky	Sdružené protilátky	Riziko tumoru	Asociované tumory	Další specifika
NMDAR encefalitida	změna chování až psychóza poruchy řeči epileptické záchvaty dyskineze (typické cirkumorální) kvalitativní porucha vědomí dysautonomie	NMDAR	38 %	teratom u mladých žen, u mužů či dětí < 12 let i jiné	poměrně častá izolovaná pozitivita v likvoru normální/nеспецифický nález na MR extreme delta brushes na EEG
difuzní kortikální encefalitida	změna chování, epileptické záchvaty, multifokální neurologické příznaky	GFAP GABAAR MOG mGluR1	24 % 50 % raritní 50 %	různé (popsáno málo pacientů) maligní thymom teratom Hodgkinský lymfom	
limbická encefalitida	epileptické záchvaty, změny chování, porucha paměti	Hu (ANNA-1) Ma2 GAD65 AMPAAR GABABR LGI1 CASPR2 GlyR DPPX	85 % > 75 % < 15 % > 50 % > 50 % < 10 % < 30 % < 10 % < 10 %	SCLC, NSCLC a další neuroendokrinní karcinom testes, NSCLC SCLC, neuroendokrinní, maligní thymom SCLC, neuroendokrinní, maligní thymom SCLC neuroendokrinní, maligní thymom maligní thymom maligní thymom, Hodgkinský lymfom B lymfomy	možné další příznaky z postižení dalších částí nervového systému dle typu protilátek T2 hyperintenzita na MR meziotemporálně (bilat. či unilat.)
kmenová encefalitida	okohybné poruchy, bulbární příznaky, diencefalické postižení (spavost, hyperfagie, hypertermie, endokrinní poruchy)	Ma2 Hu Ri	> 75 % 85 %	NSCLC, nádory varlat SCLC, NSCLC a další neuroendokrinní	
rychle progredující mozečkový syndrom	těžký oboustranný mozečkový syndrom rozvinutý za méně než 3 měsíce (vzácně unilaterální, akutní či naopak chronický průběh)	Yo (PCA-1) SOX1 Ri (ANNA-2) Tr (DNER) mGluR1 GAD65	> 90 % > 90 % > 70 % > 90 % 50 % < 15 %	karcinom prsu, karcinom vaječníku SCLC karcinom prsu, karcinom plic Hodgkinův lymfom Hodgkinův lymfom	
stiff person syndrom	bolestivé svalové křeče (spontánní nebo vyvolané činností či vnějšími smyslovými podněty) ve spojení s trvalou ztuhlostí v důsledku koaktivace agonistických a antagonistických svalů	GAD65 amphiphysin GlyR	< 15 % 80 %	SCLC, neuroendokrinní, maligní thymom SCLC, karcinom prsu	možné varianty stiff limb, další sdružené syndromy s GAD (temporální epilepsie, mozečkové...)
Morvanův syndrom	encefalopatie (hl. změny chování, halucinace, dysautonomie a poruchy spánku) s hyperexcitabilitou periferních nervů	CASPR2 LGI1	< 30 % < 10 %	maligní thymom neuroendokrinní, maligní thymom	častá porucha spánku agrypnia excitata
izolovaná myelopatie	paraparéza, hranice čítí, sfinkterová porucha	CV2 amphiphysin	> 80 % 80 %	SCLC, maligní thymom SCLC, karcinom prsu	MR míchy longitudinálně rozsáhlé, symetrické abnormality bílé nebo šedé hmoty často seronegativní
neuromyelitis optica spectrum disorder	myelitida, optická neuritida, syndrom area postrema, akutní kmenový syndrom, narkolepsie a diencefalické syndromy	APQ4	< 5 %	adenokarcinomy	MR léze postihující oblasti s expresí AQP4 (viz Doporučené postupy pro diagnostiku NMOSSD)
MOG asociovaná onemocnění	monofázická nebo recidivující akutní optická neuritida, myelitida, kmenová, difuzní/kortikální encefalitida	MOG	raritní	teratom	
IgLON5 asociované onemocnění	kombinace příznaků – porucha spánku (parasomnie v REM i non-REM fázi, insomnie), porucha stability chůze, kmenové symptomy, extrapyramidové poruchy, kognitivní deficit, centrální hypoventilace, dysautonomie, hyperexcitabilita periferních nervů	IgLON5	?	?	starší věk oproti jiným autoimunitním postižením (kolem 60 let věku) možný chronický, progredientní i relaps remitentní průběh

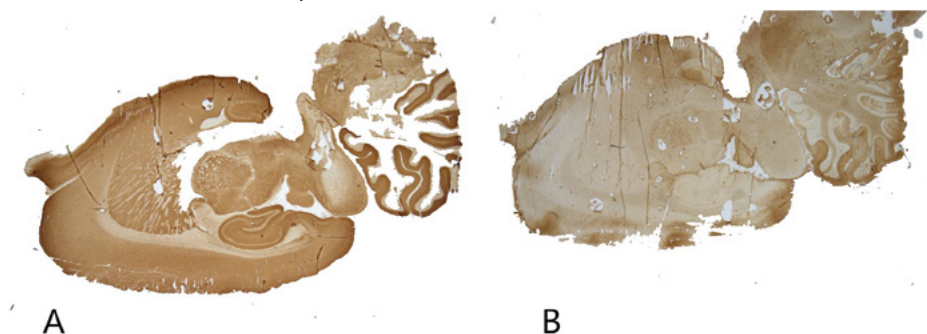
Zkratky: AQP4 – aquaporin 4; CASPR2 – contactin-associated protein-like 2; DPPX – dipeptidyl peptidase-like protein; GABAAR – gamma-aminobutyric acid-A receptor; GAD – dekarboxyláza kyseliny glutamové (glutamic acid decarboxylase); GFAP – glial fibrillary acidic protein; GlyR – glycine receptor; LE – limbic encephalitis; LGI1 – leucine-rich glioma-inactivated protein 1; mGluR1 – metabotropic glutamate receptor type 1; MOG – myelin oligodendrocyte glycoprotein; NMDAR – NMDA receptor; SCLC – malobuněčný karcinom (small-cell lung cancer); SPS – stiff-person syndrom

Obr. 1. Line-blot (ravo diagnostika, PNS14), sérum

nahoru – pozitivní kontrola, dolů – anti-GAD65 pozitivní

Obr. 2. Fixované tkáňové řezy (FTBA) (Euroimmun, Lübeck)

A – mozeček, pozitivní, anti-Hu, * – Purkyňova buňka, B – mozeček, negativní, sérum, ^ – granulární vrstva mozečku, fluoresceinem značené sekundární protilátky proti lidskému IgG, ředění 1 : 10, zvětšení 200x

Obr. 3. Nefixované tkáňové řezy (nTBA)

A – pozitivní anti-LGI1, B – negativní kontrola, sérum, ředění 1 : 200, sekundární protilátka goat anti-human IgG, značení avidin-biotin komplex, vizualizace diaminobenzidin

uvedený line blot. Výrazně ale zvyšuje senzitivitu (zachytí i vzácnější protilátky) a slouží k verifikaci výsledku na line blotu, vyšetření s možnou falešnou pozitivitou.

Druhou skupinou jsou protilátky proti povrchovým antigenům. Jejich detekce je komplikovanější vzhledem k nutnosti zachovat antigeny v jejich nativní konformaci. Standardně se v rutinní diagnostice využívají CBA. Jedná se o laboratorně kultivované buňky, do kterých je vložena DNA kódující daný protein, např. NMDAR (N-methyl-D-aspartát receptor), který pak tyto buňky vystavují na svém buněčném povrchu, a to v zachovalé třírozměrné struktuře. Vazba protilátky je také detekována barvením (fluorescenčně

značenou sekundární protilátkou). Další metodou, obdobně k protilátkám proti intracelulárním antigenům, jsou tkáňové řezy s nefixovanou tkání (nTBA) (Ances et al., 2005). Princip je obdobný, ale povrch buněk není narušen, a tak jsou tyto řezy optimalizovány k detekci protilátek proti povrchovým antigenům. Tyto nTBA nejsou komerčně dostupné a používají se jenom ve výzkumných laboratořích jako experimentální „research use only“ (RUO) metoda. Okrajově je nutné zmínit, že existují i další specializované metody detekce, např. neurální buněčné kultury, imunoprecipitace a hmotnostní spektrometrie (Ricken et al., 2018), tyto však jsou dostupné

jen v zahraničních laboratořích a jejich popis přesahuje rozsah článku.

Specifickou skupinou jsou protilátky proti MOG a AQP4 (obě patří mezi protilátky proti gliálním antigenům), jejich diagnostice již byl v české literatuře věnován dostatečný prostor, a proto čtenáře odkazujeme na vhodný zdroj (Nytrová et Král, 2020).

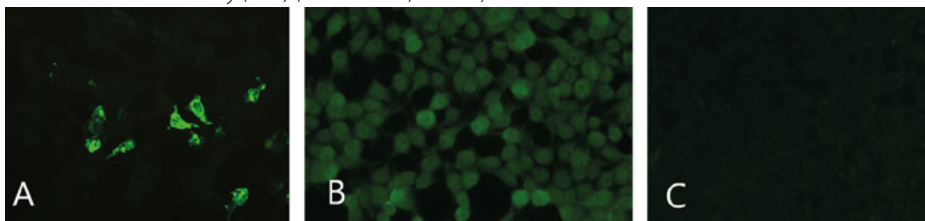
Výše uvedené metody mají však více úskalí. Jak již bylo uvedeno v tabulce 1, ne všechny protilátky je možné v ČR vyšetřit. Problémem tkáňových řezů je, že homologie neurálních proteinů mezi zvířaty a člověkem není stoprocentní – například anti-GlyR a anti-MOG protilátky nejsou na výše uvedených tkáňových řezech detekovatelné. Interpretace line blotu není náročná ve smyslu odlišení negativity a pozitivity, semikvantitativní hodnocení (+, ++, +++) je však velmi subjektivní. Na druhé straně u CBA hrozí nesprávná interpretace výsledků – zejména hodnocení nespecifického signálu tzv. „svítící pozadí“ séra (jiných protilátek přítomných v séru) jako pozitivita pro danou protilátku (Obr. 4) (Höftberger et al., 2012).

Proto je hlavně u izolované séropozitivity nutná obezřetnost. U tkáňových řezů je hodnocení také subjektivní a zejména hraniční séropozitivita by měla také být brána s opatrností. Navíc, je to metoda časově náročná a interpretace je mnohdy složitá – záleží od zkušeností daného hodnotitele s touto metodou.

Specifická

I když specifická metody detekce protilátek pomocí CBA v likvoru je velmi vysoká, u sérových protilátek tomu tak není. Například izolovaná séropozitivita anti-NMDAR protilátek IgG metodou CBA byla popsána např. u narkolepsie-kataplexie a Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (Armangue, Santamaria et Dalmau, 2015; Mackay et al., 2012). Dále specifická stanovení některých protilátek významně záleží na jejich titru. Typickým příkladem jsou protilátky proti CASPR2, kde nízké titry (< 1 : 200) jsou považovány za klinicky nesignifikantní (Bien et al., 2017). Z našich zkušeností je nejčastěji jako mylně klinicky signifikantní hodnocena séro-

Obr. 4. Cell-based assay (CBA) (Euroimmun, Lübeck)



A – pozitivní anti-NMDAR sérum, B – negativní anti-NMDAR sérum („svítící pozadí“), C – negativní sérum, metoda CBA, fluoresceinem značené sekundární protilátky proti lidskému IgG, ředění 1 : 10, zvětšení 200x

Tab. 4. Zásady a časté chyby při vyšetření a interpretaci antineurálních protilátek (volně dle Flanagan et al., 2020 a Graus et al., 2021)

Zásady
✓ odebrat vzorky před zahájením imunoterapie
✓ testovat párově sérum a likvor (protilátky proti povrchovým antigenům mohou být pozitivní pouze v likvoru, pozitivita v likvoru zvyšuje specifitu)
✓ potvrdit pozitivitu protilátek pomocí dvou samostatných testovacích technik (zvláště důležité, pokud je k dispozici pouze sérum, titer protilátek je nízký a/nebo výsledek neodpovídá klinickému fenotypu)
✓ pokud je komerční testování negativní, zvážit odeslání do výzkumné laboratoře k testování protilátek, které nejsou komerčně dostupné nebo pro které nebyl cílový antigen ještě stanoven
Chyby
× negativita protilátek nevylučuje autoimunitní/paraneoplastické postižení nervového systému
× sériové testování protilátek a sledování titrů není příliš užitečné, rozhodnutí o následné léčbě se nejlépe činí na základě klinického stavu, nikoliv sérologického stavu

pozitivita anti-CASPR2 v nízkých titrech 1 : 10, přičemž většina laboratoří bohužel výsledek udává jen kvalitativně (bez titru). Tato pozitivita, zejména u neobvykle sdružených příznaků (epilepsie, izolovaný kognitivní deficit), sama o sobě nemůže sloužit jako potvrzení diagnózy autoimunitního onemocnění CNS. Poslední z protilátek proti povrchovým antigenům, které je nutno zmínit, jsou protilátky proti VGKC. Tyto byly později prokázány jako nespecifické – ukázalo se, že cílovými antigeny epitopy VGKC komplexu jsou asociované proteiny LGI1 a CASPR2 (Michael, Waters et Irani, 2020). Jejich pozitivita bez positivity LGI1 či CASPR2 není specifická.

U protilátek proti intracelulárním antigenům metodou line blot je specifita této metody nízká (Déchelotte et al., 2020; Graus et al., 2021). V případě jejich positivity je nutné pečlivě zvážit, zda je v souladu s klinickým obrazem (viz Graus et al., 2021). Pokud nikoliv, jedná se nejspíše o pozitivitu nespecifickou neboli klinicky irelevantní.

U anti-GAD protilátek je z hlediska diagnostiky postižení CNS klinicky významný až jejich vyšší titer. Za klinicky významný se považuje titer > 10 000 IU/ml v séru či > 100 IU/ml v likvoru metodou ELISA a metodou RIA > 20 nmol/l v séru (Muñoz-Lopetegui et al., 2020; Pittock et al., 2006). Nižší titry se totiž vyskytují u 1 % zdravých kontrol a u až

80 % pacientů s diabetes mellitus 1. typu (Saiz et al., 2008).

Poslední problematikou, kterou je nutno zmínit, je, že protilátky jiných tříd – IgA, IgM, nejsou považovány za specifické (Hara et al., 2018). V ČR ale jejich diagnostika není dostupná, a tedy klinický dopad je toho času minimální.

Senzitivita

U některých protilátek má vyšší diagnostickou senzitivitu stanovení v séru, u části v likvoru (Dalmau, Geis et Graus, 2017). U protilátek proti intracelulárním antigenům, kdy jejich produkce je předpokládána v periférii na základě stimulace imunity nádorem, je typickou pozitivita v séru, a naopak izolovaná pozitivita v likvoru je extrémně vzácná. Z protilátek proti povrchovým antigenům je typicky u anti-NMDAR až u 13 % izolována pozitivita v likvoru, naopak u protilátek proti LGI1 je až polovina pacientů izolovaně séropozitivní (Gresa-Arribas et al., 2014; Sonderer A van et al., 2016). Anti-AQP4 je doporučeno stanovovat jen v séru, anti-MOG v séru a při negativitě ale silném klinickém podezření i v likvoru (Nytrová et Král, 2020). Právě pro zvýšení senzitivity slouží detekce protilátek pomocí TBA (Ricken et al., 2018). Další možnosti zvýšení senzitivity je využití in-house neboli research use only CBA (McCracken et al., 2017).

V ČR toto vyšetření výzkumného charakteru jako doplněk schválených metod pro in vitro diagnostiku není v současné době dostupné.

Význam sledování titrů protilátek v průběhu onemocnění

Antineurální protilátky dle současných znalostí slouží jako diagnostický biomarker, ale ve většině případů nejsou vhodným markerem sledování vývoje onemocnění či efektu léčby. U anti-NMDAR encefalidity se nedoporučuje řídit léčbu na podkladě titrů v séru či v likvoru (Dalmau et Graus, 2022). Můžeme se setkat s přetrvávající pozitivitou anti-NMDAR i několik let po proděláním onemocnění jako „antigenní jizvy“ – cílem léčby tedy rozhodně není navození séronegativity. Odlišná situace se zdá být ale například u anti-MOG, kde titry protilátek v době remise určují riziko relapsu (Gastaldi et al., 2022).

Současná doporučení pro vyšetření neurálních protilátek

U diagnostiky autoimunitních onemocnění CNS mimo klinický obraz typický pro MOGAD a NMOSD (kdy využíváme jen specifické kity pro MOG a AQP4) je doporučováno u protilátek jak proti intracelulárním, tak proti membránovým a synaptickým antigenům používat dvojí metody detekce ke zvýšení senzitivity i specifity (Storstein et al., 2011; Déchelotte et al., 2020). Tedy u protilátek proti intracelulárním antigenům line-blot/ELISA/RIA v kombinaci s fTBA, u protilátek proti povrchovým antigenům CBA s nTBA. V praxi však v době diagnostiky nevíme, kde se antigen nachází a je doporučeno využívat co nejširší dostupné spektrum metod (Tab. 4).

Z naší praxe lze uvést několik příkladů. Například u jednoho pacienta byl nalezen hraniční titer protilátek proti NMDA v likvoru metodou CBA, vyšetření likvoru pomocí TBA však bylo negativní. Kombinace positivity jedné a negativity druhé metody vede k závěru, že se jedná o klinicky nesignifikantní nález vyšetření CBA. U tohoto pacienta byly ve spolupráci se zahraniční laboratoří stanoveny anti-GFAP protilátky. Lze tedy předpokládat, že pozitivita anti-NMDAR byla buď zkrřížená (částečnou reaktivitou anti-GFAP protilátek na CBA pro NMDAR), nebo byly sice přítom-

ny anti-NMDAR protilátky, které ale neměly patogenní roli. Opačným příkladem z praxe může být „seronegativní“ autoimunitní encefalitida, u které jsme až vyšetřením nTBA nově zavedeným do praxe našli pozitivitu dosud neznámých protilátek v likvoru i séru.

Dále je nutné zdůraznit, že výsledky je nezbytné hodnotit v klinickém kontextu. Izolovaná pozitivita protilátky (zejména v séru) detekovaná jednou metodou při absenci typických klinických příznaků by neměla vést k terapeutickému zásahu, pravděpodobně se jedná o falešnou pozitivitu (Armangue, Santamaria et Dalmau, 2015). Ke zhodnocení korelace nálezu protilátky

s klinickým obrazem slouží diagnostická kritéria. V roce 2016 byl vypracován konsenzus pro diagnostiku autoimunitních encefalitid (zejména s protilátkami proti povrchovým antigenům) (Graus et al., 2016). Výhodou těchto kritérií je, že přesně definují i možnou a pravděpodobnou autoimunitní encefalitidu s negativitou protilátek. Opět tedy zdůrazňujeme, že negativita protilátek nevylučuje AIE. V roce 2021 byla také aktualizována doporučení pro diagnostiku paraneoplastických neurologických syndromů, kdy jsou nově protilátky rozděleny na vysoce rizikové (> 70% asociace s tumorem), intermediál-

ně rizikové (30–70% asociace s tumorem) a s nižším rizikem, konkrétní protilátky najdou zájemci v uvedeném literárním zdroji (Graus et al., 2021).

Závěr

V našem článku jsme se zabývali detekcí antineurálních protilátek. Jak je patrné, možnosti diagnostiky jsou široké. Diagnostická doporučení zahrnují jak pro neurální intracelulární i povrchové antigeny používat dvě metody, aby se zamezilo falešné pozitivitě či negativitě. Taktéž je důležité vyšetřit vzorek séra i likvoru ke zvýšení senzitivity.

LITERATURA

1. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):757-768. doi:10.1136/jnnp-2020-325300.
2. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005;128(8):1764-1777. doi:10.1093/brain/awh526.
3. Armangue T, Santamaria J, Dalmau J. When a serum test overrides the clinical assessment. *Neurology*. 2015;84(13):1379-1381. doi:10.1212/WNL.0000000000001425.
4. Bien CG, Mirzadjanova Z, Baumgartner C, et al. Anti-contactin-associated protein-2 encephalitis: relevance of antibody titres, presentation and outcome. *Eur J Neurol*. 2017;24(1):175-186. doi:10.1111/ene.13180.
5. Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):73-78. doi:10.1002/ana.1097.
6. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017;97(2):839-887. doi:10.1152/physrev.00010.2016.
7. Dalmau J, Graus F. Autoimmune Encephalitis and Related Disorders of the Nervous System. Cambridge University Press. 2022, 676 s. ISBN 978-1108583510.
8. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25-36. doi:10.1002/ana.21050.
9. Déchelotte B, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, et al. Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurology – Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020;7(3):e701. doi:10.1212/nxi.0000000000000701.
10. Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. *Jama Neurol*. 2016;73(11):1297. doi:10.1001/jamaneurol.2016.2549
11. Gastaldi M, Foidelli T, Greco G, et al. Prognostic relevance of quantitative and longitudinal MOG antibody testing in patients with MOGAD: a multicentre retrospective study. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. Published online 2022;jnnp-2022-330237. doi:10.1136/jnnp-2022-330237.
12. Graus F, Elkon KB, Cordon-Cardo C, et al. Sensory neuropathy and small cell lung cancer Antineuronal antibody that also reacts with the tumor. *Am J Medicine*. 1986;80(1):45-52. doi:10.1016/0002-9343(86)90047-1.
13. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurology*. 2016;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
14. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurology – Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2021;8(4):e1014. doi:10.1212/nxi.0000000000001014.
15. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurology*. 2014;13(2):167-177. doi:10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
16. Hara M, Martinez-Hernandez E, Ariño H, et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology*. 2018;90(16):e1386-e1394. doi:10.1212/WNL.0000000000005329.
17. Höftberger R, Dalmau J, Graus F. Clinical neuropathology practice guide 5-2012: Updated guideline for the diagnosis of anti-neuronal antibodies. *Clin Neuropathol*. 2012;31(5):337-341. doi:10.5414/np300545.
18. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):2106-2112. doi:10.1016/S0140-6736(04)17551-x.
19. Mackay G, Ahmad K, Stone J, et al. NMDA receptor autoantibodies in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol*. 2012;259(9):1979-1981. doi:10.1007/s00415-012-6489-3.
20. McCracken L, Zhang J, Greene M, et al. Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis. *Neurology Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017;4(6):e404. doi:10.1212/nxi.0000000000000404.
21. Michael S, Waters P, Irani SR. Stop testing for autoantibodies to the VGKC-complex: only request LGI1 and CASPR2. *Pract Neurology*. 2020;20(5):377-384. doi:10.1136/practneurol-2019-002494.
22. Muñoz-Lopez A, Buijn MAAM de, Boukhrissi S, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment. *Neurology – Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020;7(3):e696. doi:10.1212/nxi.0000000000000696.
23. Nytrová P, Král V. Neuromyelitis optica spectrum disorders – laboratory examination. *Česká Slovenská Neurologie Neurochir*. 2020;83/116(Suppl1):S31-S36. doi:10.14735/amsn-2020s31.
24. O'Connor KC, McLaughlin KA, Jager PLD, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med*. 2007;13(2):211-217. doi:10.1038/nm1488.
25. Pittock SJ, Yoshikawa H, Ahlskog JE, et al. Glutamic Acid Decarboxylase Autoimmunity With Brainstem, Extrapyramidal, and Spinal Cord Dysfunction. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9):1207-1214. doi:10.4065/81.9.1207.
26. Ricken G, Schwaiger C, Simoni DD, et al. Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol*. 2018;9:841. doi:10.3389/fneur.2018.00841.
27. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131(Pt 10):2553-2563. doi:10.1093/brain/awn183.
28. Sonderer A van, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis. *Neurology*. 2016;87(14):1449-1456. doi:10.1212/WNL.0000000000003173.
29. Storstein A, Monstad SE, Haugen M, et al. Onconeural antibodies: Improved detection and clinical correlations. *J Neuroimmunol*. 2011;232(1-2):166-170. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.10.009.

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost siponimodu u pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou: analýza základních dat studie EXPAND a její extenze

doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Siponimod významně snižuje riziko potvrzené progresie disability, zhoršení kognitivního výkonu, snižuje riziko relapsů a příznivě ovlivňuje parametry magnetické rezonance hodnocené pomocí atrofie mozku či zánětlivých ložisek u pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou. Data z pětileté extenze studie EXPAND podporují význam časně detekce sekundárně progresivní roztroušené sklerózy a tedy včasného zahájení léčby siponimodem.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, siponimod, sekundární progresie, EXPAND.

Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data

Siponimod significantly reduced the risk of confirmed disability progression, worsening in cognitive processing speed, relapses, and magnetic resonance imaging measures of brain atrophy and inflammation in secondary progressive multiple sclerosis patients. Data from the 5-year extension of the EXPAND study support the importance of early detection of secondary progressive multiple sclerosis and thus early initiation of siponimod treatment.

Key words: multiple sclerosis, siponimod, secondary progression, EXPAND.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které je svými klinickými projevy značně heterogenní. Výsledky klinických studií a výzkumů potvrzují, že časnou diagnostikou a léčbou RS v iniciálních stadiích onemocnění lze významně zpomalit její progresi, zachovat dlouhodobě funkčnost a bránit trvalému poškození nervových struktur (Tintoré, 2008). Právě pokrok v pochopení patogenetických mechanismů nemoci umožňuje zavádění nových léků.

V patogenezi roztroušené sklerózy sehrává hlavní roli autoimunitní imunopatologická reaktivita. U postiženého jedince dojde v centrálním nervovém systému k uvolnění autoantigenů. Hematoencefalická bariéra se stává prostupná pro lymfocyty a mononukleární fagocyty, které migrují do centrálního nervového systému (CNS), kde vzniká s podílem buněčných struktur demyelinizační léze. Na magnetické rezonanci se tato aktivita projevuje vznikem nových, gadolinium-enhancujících, hyperintenzivních lézí. Hlavním terčem poškozujícího zánětu jsou imunodominantní epitopy strukturálních molekul myelinu (Krejssek et al., 2002).

Sebeпоškozující zánět mozku a míchy je přítomen nejen u relaps-remitentní RS (RR RS), ale také u sekundárně-progresivní RS (SP RS), ačkoli rozsah zánětu CNS klesá s věkem a délkou onemocnění. Předpokládá se, že periferní imunitní reakce zaměřené na CNS ovlivňují RR RS, zatímco imunitní reakce v CNS dominují u SP RS (Correale et al., 2017), což bývá některými autory označeno jako kompartmentalizace zánětu (Lassmann, 2014).

U pacientů s preexistujícím poškozením mozku přesahujícím jejich funkční rezervní kapacitu je neurodegenerace spojena s progresivním zhoršováním klinického stavu (Lassmann, 2018). Patologické procesy, které



doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.
 Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové
zbysekpavelek@email.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):206-211
 Článek přijat redakcí: 21. 10. 2022
 Článek přijat k publikaci: 13. 1. 2023

se potenciálně podílejí na smrti neuronů, zahrnují akumulaci železa, mitochondriální dysfunkci, aktivaci mikroglie či oxidativní stres (Witte et al., 2014; Mahad et al., 2015).

SP RS je charakterizována postupně narůstající disabilitou bez tendence k úpravě. SP RS ovlivňuje každodenní aktivity a schopnost práce. Vede ke snížení schopnosti chůze: > 90 % pacientů se SP RS vyžaduje do 3 let od začátku progresu pomoc při chůzi (Scalfari et al., 2014). Až 80 % pacientů se SP RS má kognitivní poruchu (Papathanasiou et al., 2014). Nemocní popisují zhoršení vizuálních funkcí, funkcí horních končetin, častěji se vyskytují deprese, bolest, únava a močová inkontinence (Gross et Watson, 2014; Beiske et al., 2007).

Siponimod

Siponimod je perorální selektivní modulator receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P₁ a S1P₅). Receptory S1P hrají významnou roli v imunitním systému i v CNS. Receptor S1P₁ je všudypřítomný, jedná se o dominantní receptor na lymfocytech a nervových buňkách. Distribuce receptoru zahrnuje S1P₅ slezinu, trakty bílé hmoty CNS (oligodendrocyty) a hematoencefalickou bariéru (Chun et al., 2002). Receptor S1P₁ (in vivo) ovlivňuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin, funkci astrocytů a mikroglie, embryonální kardiovaskulární a neuronální vývoj, vazomotorický tonus a endoteliální bariéry. Receptor S1P₅ má potenciální účinek na myelinizaci a ovlivňuje prostupnost hematoencefalické bariéry (Strub et al., 2010).

Siponimod inhibuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin a tím i vstup do CNS (Behrangi et al., 2019). Reverzibilní sekvence lymfocytů v lymfoidních tkáních vede ke snížení počtu lymfocytů v periferní krvi. V důsledku této skutečnosti je omezena recirkulace T lymfocytů do CNS. Ke snížení počtu lymfocytů v krvi dochází během šesti hodin po první dávce. U pacientů s genotypem CYP2C9*1/*1 nebo *1/*2 dosahuje při dávce siponimodu 2 mg denně pokles lymfocytů hodnoty odpovídající 20–30 % před léčbou. K úpravě počtu lymfocytů dochází u 90 % pacientů do 10 dnů od ukončení léčby. Siponimod prochází snadno hematoencefalickou bariérou a preklinická data ukazují, že může mít protizánětlivý účinek i přímo v rámci CNS (Kappos et al., 2018). Pacienti homozy-

gotní pro CYP2C9*3 (genotyp CYP2C9*3*3, přibližně 0,3 až 0,4 % populace) nesmí být siponimodem léčeni. Užití siponimodu u těchto pacientů vede k podstatně zvýšeným plazmatickým hladinám siponimodu. Doporučená udržovací dávka je 1 mg denně u pacientů s genotypem CYP2C9*2*3 (1,4–1,7 % populace) a s genotypem *1*3 (9–12 % populace) kvůli vyloučení zvýšené expozice siponimodu.

Indikace

Siponimod je dle rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv od 1. února 2021 v indikaci SP RS hrazen v České republice z prostředků z veřejného zdravotního pojištění. Siponimod je určen pro léčbu dospělých pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou splňující všechna tato kritéria:

- vstupní hodnota EDSS 4–6,5,
- prokázaná progresie disability o minimálně 1 stupeň EDSS u pacientů se vstupní hodnotou EDSS do 5,5 či o 0,5 stupně u pacientů se vstupní hodnotou EDSS nad 5,5,
- minimální doba trvání progresu disability 6 měsíců nezávisle na relapsech,
- aktivní onemocnění, s prokázanými relapsy (v průběhu předchozích 2 let před zahájením léčby siponimodem) nebo zánětlivou aktivitou na MR mozku (tj. Gd-enhancující T1 léze nebo nová nebo zvětšující se T2 léze).

Při přetrvávající klinické aktivitě onemocnění (více než 1 relaps) je možné přehodnotit průběh nemoci a pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou eskalační linie léčby RRRS, která nebyla použita v předchozí linii léčby. Léčba není dále hrazena při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS 7,0 a více.

Hrazená léčba siponimodem se může na Slovensku indikovat u pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou s aktivním onemocněním projevujícím se relapsy (minimálně jedna zdokumentovaná a léčená ataka za poslední rok) nebo zánětlivou aktivitou na zobrazovacích vyšetřeních (1 T1 Gd+ léze nebo více T2 lézí) nebo prokázanými neurodegenerativními změnami (progrese atrofie mozku potvrzená volumetrií více jako 0,4 % za rok nebo plazmatická hladina neurofilament \geq 10 pg/ml v předcházejícím roce),

příčemž jejich neurologický deficit je do 5,5 EDSS včetně.

Další léčba není hrazenou léčbou, pokud je zjištěno alespoň jedno z těchto kritérií:

- a) v průběhu 12 měsíců nezměněný nebo zvýšený počet relapsů jako na předcházející léčbě,
- b) zvýšení EDSS o jeden stupeň v průběhu jednoho roku,
- c) přibudou-li 2 a více T2 hyperintenzivní léze nebo 1 a více gadolinem zvýrazňujících se T2 lézí za předcházejících 12 měsíců léčby,
- d) EDSS 6,5 a více.

Klinické studie

Expand

Zásadních výstupů bylo dosaženo v multicentrické, placebem kontrolované, dvojité zaslepené mezinárodní studii fáze III – EXPAND, která srovnávala účinnost siponimodu oproti placebo. Doba trvání studie byla u jednotlivých pacientů variabilní (medián doby trvání studie byl 21 měsíců, rozmezí: 1 den až 37 měsíců) (Kappos et al., 2018).

Tříměsíční potvrzená progresie disability

Primárním cílem studie bylo vyhodnotit dobu do potvrzené tříměsíční progresu disability (CDP) hodnocené na základě EDSS (Expanded Disability Status Scale). CDP byla definována jako zvýšení skóre EDSS o 1 bod při výchozím skóre 3,0–5,0 nebo o 0,5 bodu při výchozím skóre 5,5–6,5 potvrzené při plánované kontrolní návštěvě minimálně po 3 měsících. Siponimod u pacientů se SP RS signifikantně snížil tříměsíční a šestiměsíční CDP v porovnání s placebem. Při zhodnocení studijní populace bylo prokázáno snížení rizika CDP o 21 % po 3 měsících (hazard ratio (HR): 0,79; 95% confidence interval (CI): 0,65–0,95; p = 0,013) a 26% snížení rizika po 6 měsících (HR: 0,74; 95% CI 0,60–0,92; p = 0,0058) (Kappos et al., 2018).

Parametry magnetické rezonance

Siponimod rovněž příznivě ovlivňoval parametry magnetické rezonance. Léčba siponimodem oproti placebo vedla k význam-

nému snížení počtu gadolinium enhancing lézí a objemu T2 lézí v porovnání s placebem (86% snížení gadolinium enhancing lézí a až 79% snížení objemu T2 lézí). Siponimod zmírnil u pacientů se SP RS ztrátu celkového objemu mozku v porovnání s placebem (relativní snížení atrofie oproti placebo dosahovalo 23 %) (Kappos et al., 2018).

Kognitivní funkce

Kognitivní funkce byly hodnoceny pomocí testu SDMT (Symbol Digit Modalities Test). Za klinicky významnou se považovala změna v hrubém skóre SDMT o > 4 body nebo o > 10 %. Léčba siponimodem u pacientů se SP RS pozitivně ovlivnila rychlost kognitivního zpracování v porovnání s placebem (signifikantní snížení rizika zhoršení kognitivních funkcí o 25 %) (Kappos et al., 2018).

Nežádoucí účinky

K nejčastějším nežádoucím účinkům léku patří bolest hlavy a hypertenze. Dalšími častými nežádoucími účinky byly elevace jaterních enzymů, herpes zoster, makulární edém a lymfopenie stupně 4 (počet lymfocytů pod 200 buněk/mm³).

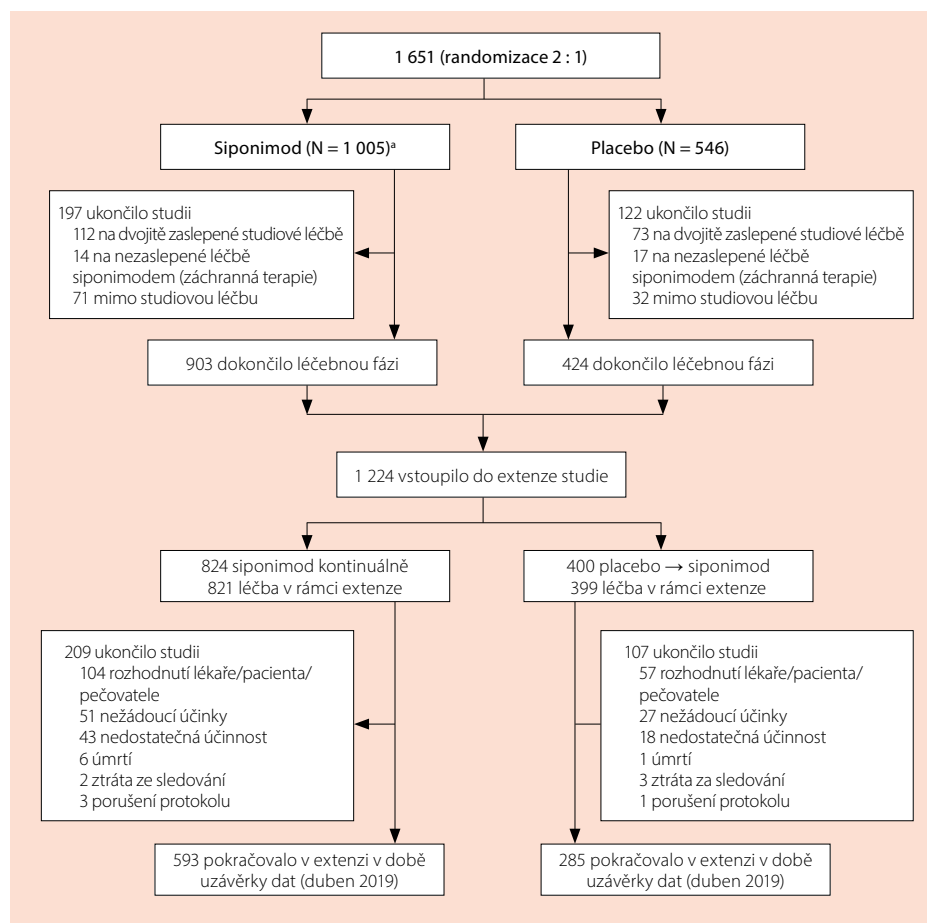
Open label extenze studie

V open label extenzi (OLE) studie byli všichni pacienti léčeni siponimodem (pacienti, kteří byli v CORE fázi studie na placebo, byli převedeni na siponimod v extenzi). Bylo provedeno porovnání účinnosti a bezpečnosti mezi časnou iniciací terapie siponimodem (CORE-Siponimod → Extenze Siponimod) a pozdní iniciací terapie siponimodem (CORE-Placebo → Extenze Siponimod). Schéma klinické studie je představeno obrázkem 1 (Cree et al., 2022).

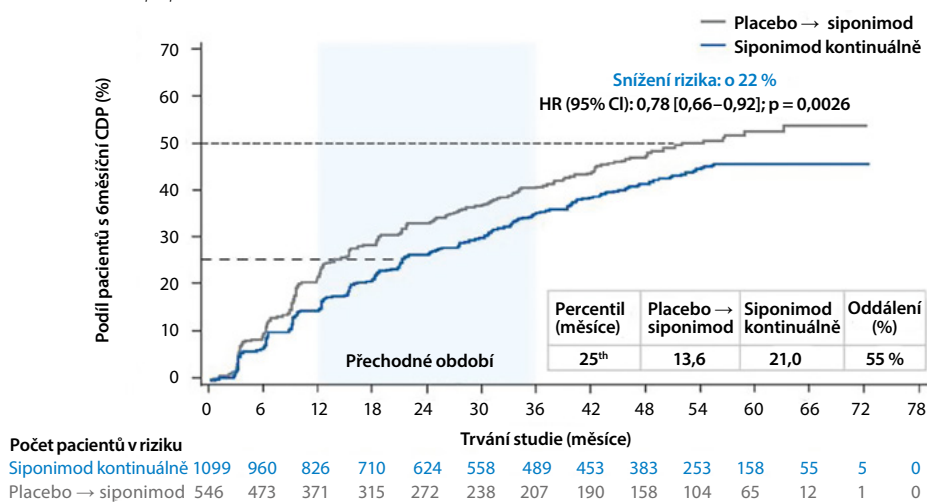
Výsledky studie a hodnocení

Čas do šestiměsíční CDP byl vyhodnocen pomocí EDSS, a to každé tři měsíce v core části studie, v OLE fázi v prvním roce každé tři měsíce a následně v půlročních intervalech. Čas do potvrzení poklesu kognitivní výkonnosti (CPS) (≥ 4 body) byl zhodnocen testem SDMT (Symbol Digit Modalities Test) provedeným v úvodu klinické studie a následně v pravidelných šestiměsíčních

Obr. 1. Z 1 651 účastníků, kteří byli randomizováni: 1 646 dostalo ≥ 1 dávku randomizované léčby (siponimod 2 mg nebo placebo) v hlavní části a bylo zahrnuto do analýzy; do OLE fáze vstoupilo 1 224 účastníků; a 1 220 obdrželo ≥ 1 dávku siponimodu v OLE fázi



Obr. 2. Kaplan-Meierovo grafické znázornění šestiměsíční CDP zahrnující data z core fáze a extenze studie (celková populace)



intervalech. AAR (roční počet relapsů) byl hodnocen dle potvrzených relapsů (Cree et al., 2022).

Šestiměsíční potvrzená progresivní disability

Riziko šestiměsíční CDP bylo signifikantně sníženo o 22 % u pacientů s čas-

nou iniciací siponimodu oproti pacientům s pozdní iniciací siponimodu (HR (95% CI): 0,78 (0,66–0,92) p = 0,0026) (Obr. 2).

U pacientů s aktivní SP RS bylo riziko šestiměsíční CDP sníženo o 29 % (HR (95% CI): 0,71 (0,57–0,90) p = 0,0044) (Obr. 3). Pacienti s aktivní SP RS byli definováni jako pacienti s relapsy v průběhu dvou let



JE NA ČASE ZPOMALIT SEKUNDÁRNÍ PROGRESI.

JE ČAS PRO MAYZENT¹

PRVNÍ A JEDINÁ PERORÁLNÍ LÉČBA SPECIFICKY INDIKOVANÁ PRO SPMS S AKTIVNÍM ONEMOCNĚNÍM^{1,2}



Selektivní mechanismus účinku cílicí na zánět s vlivem na neurodegenerativní procesy^{1,5}



Setrvalá účinnost po dobu 5 let prokázaná v extenzi studie EXPAND demonstruje benefit včasného zahájení léčby přípravkem MAYZENT⁶



Zpomalení progresie disability a pozitivní ovlivnění kognitivních funkcí^{1,5,8}



Ověřený bezpečnostní profil a rychlá reverzibilita účinku^{1,2}



46%

SNÍŽENÍ

roční četnosti relapsů^{1,7*}



85%

SNÍŽENÍ

v počtu T1 Gd+ lézí^{1,7*}



25%

SNÍŽENÍ RIZIKA

4bodového zhoršení v testu SDMT^{1,5**}



31%

SNÍŽENÍ RIZIKA

3měsíční potvrzené progresie disability^{1,7*}

37%

SNÍŽENÍ RIZIKA



23%

SNÍŽENÍ

celkové atrofie mozkové tkáně^{1,2**}

* u pacientů se SPMS s aktivním onemocněním
** u celkové populace pacientů se SPMS

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychle 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 • MAYZENT 0,25 mg potahované tablety, *MAYZENT 1 mg potahované tablety*, MAYZENT 2 mg potahované tablety • Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje siponimodum et acidum fumaricum odpovídající siponimodu 0,25 mg, *1 mg* nebo 2 mg. **Indikace:** Přípravek Mayzent je indikován k léčbě dospělých pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (SPMS) s aktivním onemocněním doloženým relapsy nebo zánětlivou aktivitou pomocí zobrazovacích metod. **Dávkování:** Před zahájením léčby musí být u pacienta zjištěn genotyp CYP2C9 kvůli zjištění typu metabolizéra CYP2C9. Pacienti s genotypem CYP2C9 *3* *3* nesmí siponimodum užívat. Léčbu je nutné zahájit titračním balením, iniciace trvá 5 dní. Léčba začíná dávkou 0,25 mg jednou denně ve dnech 1 a 2, následovaná dávkou 0,5 mg v den 3, 0,75 mg v den 4, a 1,25 mg v den 5, aby bylo u pacienta dosaženo předepsané udržovací dávky siponimodu počínaje dnem 6. U pacientů s genotypem CYP2C9 *2* *3* nebo *1* *3* je doporučená udržovací dávka 1 mg denně, u pacientů s ostatními genotypy CYP2C9 je 2 mg. Přípravek Mayzent se užívá jednou denně. Pokud během prvních 6 dnů léčby pacient zapomene užít denní titrační dávku, je nutné znovu zahájit léčbu novým titračním balením. Pokud dojde k vymeňování dávkách během udržovací léčby, je nutné užít předepsanou dávku v následující plánovanou dobu, následující dávka se nesmí zdvojnásobovat. Pokud jsou během udržovací léčby vymeňovány 4 nebo více po sobě jdoucích denních dávek, je nutné léčbu siponimodem znovu zahájit s novým titračním balením. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na arasidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku. Syndrom imunodeficiency. Progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo kryptokoková meningitida v anamnéze. Aktivní maligní onemocnění. Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). Pacienti, kteří prodělali během předchozích 6 měsíců infarkt myokardu (IM), nestabilní anginu pectoris, infarkt/transitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci), nebo srdeční selhání (třída III/IV dle New York Heart Association (NYHA). Pacienti s atrioventrikulární (AV) blokádou druhého stupně Mobitz II, AV blokádou třetího stupně, sino-atriální srdeční blokádou nebo sick-sinus syndromem v anamnéze, pokud nemají kardiostimulátor. Pacienti homozygotní pro genotyp CYP2C9 *3* (CYP2C9 *3* *3*) (slabí metabolizéři). Během těhotenství nebo u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění / varování:** Infekce: Před zahájením léčby má být k dispozici aktuální kompletní krevní obraz. *Je doporučeno kontrolovat krevní obraz 3 až 4 měsíce po zahájení léčby a poté alespoň jednou ročně, a v případě známek infekce*. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je třeba zvážit přerušení léčby siponimodem. Pacienti se známkami a příznaky odpovídajícími kryptokokové meningitidě (CM) mají být neprodleně diagnosticky vyšetřeni. Do vyloučení CM musí být léčba siponimodem přerušena. Pokud je diagnostikována CM, je nutné zahájit odpovídající léčbu. Lékáři musí věnovat pozornost klinickým příznakům nebo nálezům na magnetické rezonanci (MRI) naznačujícím možnost progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Pokud existuje podezření na PML, musí být do vyloučení PML léčba siponimodem přerušena. *Herpetická virová infekce. Případy herpetické virové infekce (včetně meningitidy nebo meningoencefalitidy způsobené virem varicella zoster (VZV)) se vyskytly při užívání siponimodu kdykoliv v průběhu léčby. Pokud se objeví herpetická meningitida nebo meningoencefalitida, musí být léčba siponimodem přerušena a je nutné nasadit vhodnou léčbu příslušné infekce*. Pacienti bez lékařem potvrzené anamnézy planých neštovic nebo zdokumentované úplné vakcinace proti VZV mají být před zahájením terapie siponimodem vyšetřeni na přítomnost protilátek proti VZV. U pacientů, u kterých se rozvinou příznaky ukazující na latentní poškození, mají být zkontrolovány hladiny jaterních enzymů a siponimod má být vysazen, pokud se potvrdí významné poškození jater. **Kožní neoplazmata:** *Baziliom (BCC) a další kožní novotvary, včetně spinocelulárního karcinomu (SCC), byly hlášeny u pacientů užívajících siponimod, zejména u pacientů s delší dobou léčby*. U všech pacientů se doporučuje při zahájení léčby vyšetření kůže a poté každých 6 až 12 měsíců s přihlídnutím ke klinickému posouzení. *Při delším trvání léčby musí být prováděna pečlivá kožní vyšetření*. Pacienti mají být upozorněni, aby okamžitě hlásili jakékoli podezřelé kožní léze svému lékaři. **Neobčekané neurologické nebo psychiatrické příznaky/známky:** Pokud se u pacienta léčeného siponimodem objeví jakékoliv neočekávané neurologické nebo psychiatrické známky/příznaky nebo zrychlené neurologické zhoršení stavu, je nutné neprodleně neurologické posazení v období 1 týden před očkovaním a až do 4 týdnů po očkovaní. Vzhledem k významnému zvýšení expozice siponimodu se nedoporučuje současné užívání siponimodu a léčivých přípravků, které způsobují středně silnou inhibici CYP2C9 a středně silnou nebo silnou inhibici CYP3A4. Siponimod lze kombinovat s většinou typů induktorů CYP2C9 a CYP3A4. Nicméně s ohledem na očekávaný pokles expozice siponimodu, je nutné zvážit vhodnost a možný prospěch léčby, pokud je siponimod kombinován se silnými induktory CYP3A4/ středně silnými induktory CYP2C9 (např. karbamazepin) u všech pacientů bez ohledu na genotyp nebo se středně silnými CYP3A4 induktory (např. modafinil) u pacientů s genotypem CYP2C9 *1* *3* nebo *2* *3*. **Těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby žen ve fertilním věku musí být k dispozici negativní výsledek těhotenského testu. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně deseti dnů od poslední dávky siponimodu. Pokud žena otěhotní během léčby, musí být siponimod vysazen. Siponimod nemá být užíván během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Bolest hlavy, hypertenze, zvýšené hodnoty jaterních funkčních testů. Časté: Herpes zoster, melanocytový nevus, bazocelulární karcinom, lymfopenie, závrat, záchvaty křečí, třes, makulární edém, bradykardie, atrioventrikulární blokáda (první a druhého stupně), nauzea, průjem, bolest končetin, periferní otok, astenie, snížené hodnoty plicních funkčních testů. *Méně časté: Spinocelulární karcinom* *Není známo: Kryptokoková meningitida* **Podmínky uchovávaní:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Mayzent 0,25 mg: PA/AI/PVC/AI blistery v titračním balení (pouzdro) obsahujícím 12 potahovaných tablet nebo v balení obsahujícím 84 nebo 120 potahovaných tablet. *Mayzent 1 mg: PA/AI/PVC/AI blistery v balení obsahujícím 28 nebo 98 potahovaných tablet*. Mayzent 2 mg: PA/AI/PVC/AI blistery v balení obsahujícím 14, 28 nebo 98 potahovaných tablet. *Na trhu nemusí být všechny velikosti balení*. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** *EU/1/19/1414/001-008*. **Datum registrace:** 13.1.2020. **Datum poslední revize textu SPC:** 12.01.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Reference: 1. SPC Mayzent. 2. Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018; 3391: 1263–1273. 3. Behrangi N, et al. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. Cells 2019, 8(1), 24; <https://doi.org/10.3390/cells8010024>. 4. Arnold DL, et al. Efficacy of siponimod on cortical grey matter and thalamic volume in patients with secondary progressive multiple sclerosis: results of the EXPAND study. Poster presented at the 35th ECTRIMS September 11–13, 2019; Stockholm, Sweden. 5. Penner KI, et al. Effect of siponimod on cognitive processing speed in SPMS patients with active and non-active disease. Poster Presentation at the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, MSVirtual2020, September 11–13, 2020. Poster Nr. 0806. 6. Giovannoni G, et al. Sustained reduction of disability and cognitive decline with long-term siponimod treatment in patients with active SPMS: EXPAND data up to 5 years. Poster Presentation at the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, MSVirtual2020, September 11–13, 2020. Poster Nr. 0238. 7. Gold R, Kappos L, Bar-Or A, et al. Efficacy of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: the EXPAND study subgroup analysis. Poster presented at: 35th Congress of the European. 8. Benedict RH, Cree B, Tomic D, et al. Impact of siponimod on cognition in patients with secondary progressive multiple sclerosis: phase 3 EXPAND study results. Poster presented at: AAN Meeting, April 26, 2018; Los Angeles, USA. Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; September 11–13, 2019; Stockholm, Sweden.

před vstupem do core fáze studie a/nebo ≥ 1 gadolinium enhancující léze při vstupní magnetické rezonanci.

Parametry magnetické rezonance

Po 60 měsících sledování pacientů v OLE fázi byl celkový pokles objemu mozku (kumulativní změna oproti vstupnímu vyšetření: $-1,62\%$ vs. $-1,76\%$; $p < 0,05$) a pokles objemu thalamu (kumulativní změna oproti vstupnímu vyšetření: $-2,68\%$

vs. $-3,48\%$; $p < 0,0001$) snížen u nemocných s časnou iniciací siponimodu oproti nemocným s pozdní iniciací siponimodu. Switch na siponimod z placebo v OLE fázi snížil redukci objemu mozku tak, že již nebyl významný statistický rozdíl mezi skupinami po pěti letech léčby (Obr. 4) (Cree et al., 2022).

Roční počet relapsů

Dle výsledků CORE studie a OLE fáze siponimod signifikantně snižuje riziko AAR

($52,0\%$, $p < 0,0001$) ve skupině s časnou iniciací siponimodu oproti skupině s pozdní iniciací siponimodu (Obr. 5) (Cree et al., 2022).

Kognitivní výkonnost

Riziko šestiměsíčního potvrzení CPS bylo sníženo o 23% (HR (95% CI): $0,77$ ($0,65-0,92$)) ($p = 0,0047$) u pacientů s časnou iniciací siponimodu oproti pacientům s pozdní iniciací siponimodu.

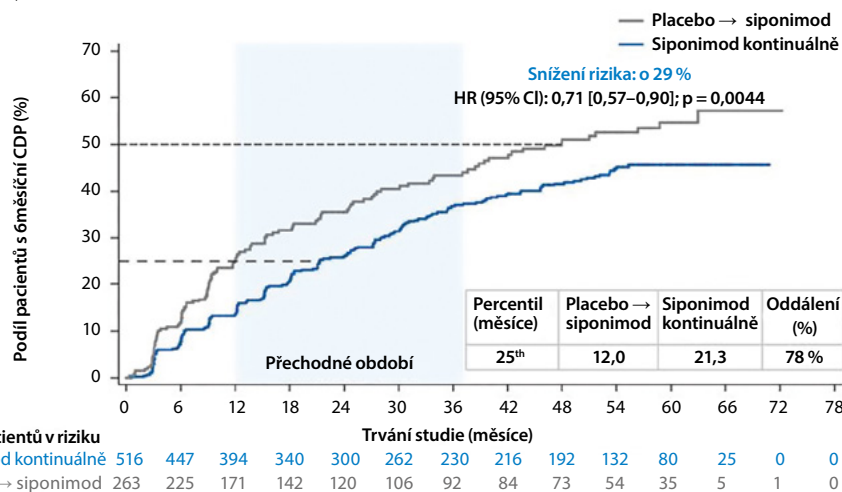
U pacientů s aktivní SP RS bylo riziko šestiměsíčního poklesu kognitivního výkonu sníženo o 33% ve skupině s časnou iniciací siponimodu oproti skupině s pozdní iniciací siponimodu (HR (95% CI): $0,67$ ($0,53-0,86$)) ($p = 0,0018$).

U nemocných s neaktivní SP RS bylo riziko šestiměsíčního poklesu kognitivního výkonu sníženo o $12,3\%$, avšak nesignifikantně (HR (95% CI): $0,88$ ($0,68-1,14$)) (Cree et al., 2022).

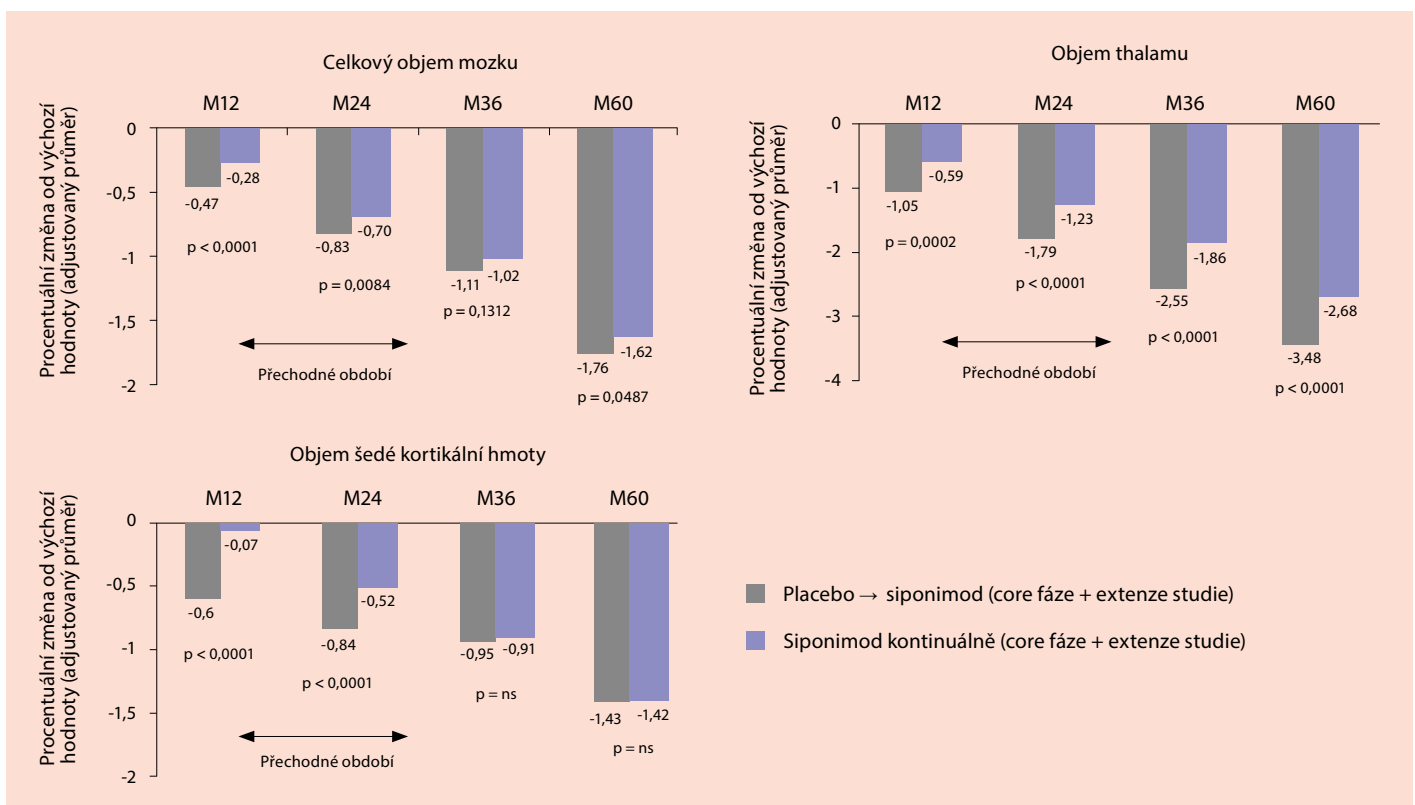
Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky se nelišily od zaznamenaných v základní studii EXPAND a zahrnovaly bolesti hlavy, hypertenzi, nazofaryngitidu, infekce močových

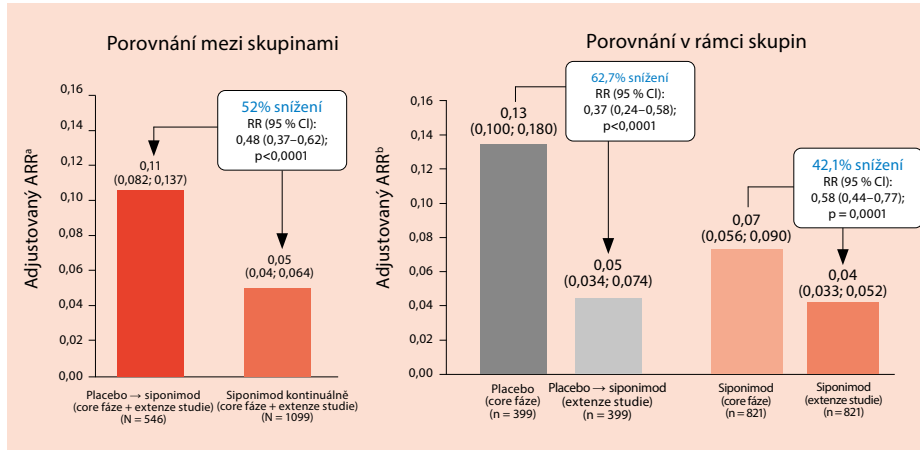
Obr. 3. Kaplan-Meierovo grafické znázornění šestiměsíční CDP zahrnující data z core fáze a extenze studie (populace s aktivní SP RS)



Obr. 4. Kumulativní znázornění změny objemu mozku od zahájení léčby v průběhu terapie u včasné zahájené léčby siponimodem oproti pozdně zahájené léčbě siponimodem



Obr. 5. Vyšší profit v parametru ARR byl zaznamenán u pacientů, kterým byla terapie SP RS zahájena již v CORE fázi siponimodem



cest či horních dýchacích cest. V OLE fázi studie EXPAND byl zaznamenán vyšší výskyt bazaliomu. Dlouhodobá léčba siponimodem nevedla k vyššímu riziku hypertenze, bradyarytmie či infekce VZV (varicella-zoster virus). Nebyl zaznamenán případ PML (progressivní multifokální leukoencefalopatie), avšak byl hlášen jeden případ kryptokokové meningitidy.

LITERATURA

1. Beiske AG, Naess H, Aarseth JH, et al. Nordic SPMS study group. Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(3):386-92.
2. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells.* 2019;8(1):24.
3. Correale J, Gaitan MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain.* 2017;140(3):527-546.
4. Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler.* 2022;28(10):1591-1605.
5. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US

Závěr

Trvalá a konzistentní účinnost podporuje důležitou roli siponimodu v dlouhodobé léčbě SP RS. Analýza základní studie EXPAND a její extenze prokázala setrvalou účinnost siponimodu po dobu více než 5 let (rozmezí: 0,2–5,1 měsíce) na všechny požadované klinické výstupy a výsledky magnetické rezonance. Ve skupině s časnou iniciací siponimodu se

příznivý vliv na celkový objem mozku a objem thalamu, na nárůst objemu lézí T2 a aktivitu nových/zvětšujících se lézí T2 dokonce zvyšoval v průběhu OLE fáze. Při srovnání CORE fáze studie a její extenze docházelo v průběhu OLE fáze u pacientů s pozdní iniciací siponimodu ke snížení ztráty objemu mozku a thalamu (58–85% snížení). Roční průměr celkového objemu T2 lézí a kumulativního počtu nových/zvětšených T2 lézí byl redukován o 94% a 73%. Léčba siponimodem byla obecně dobře tolerována, i s relativně starší a více postiženou populací hodnocenou v této studii ve srovnání se studiemi jiných modulátorů receptoru S1P u pacientů s relabující RS. Přetrvávající rozdíly ve výsledcích studie (jak z hlediska klinických, tak paraklinických parametrů) ukazují na význam časného zahájení léčby siponimodem, a tedy nutnost časně a správně diagnostiky SP RS.

Grantová podpora:

Práce byla částečně podpořena granty FN HK 00179906 a výzkumným projektem PROGRES Q40/15.

survey. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1349-1357.

6. Chun J, Goetzl EJ, Hla T, et al. XXXIV. Lysophospholipid receptor nomenclature. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):265-9.
7. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al.; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-1273.
8. Krejssek J, Kopecký O, Taláb R. Immunopatogeneze roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi.* 2002;3(5):236-24.
9. Lassmann H. Multiple sclerosis: lessons from molecular neuropathology. *Exp Neurol.* 2014;262(pt A):2-7
10. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:3116.
11. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183-193.

12. Papathanasiou A, Messinis L, Georgiou VL, Papathanasopoulos P. Cognitive impairment in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients: efficacy of a computerized cognitive screening battery. *ISRN Neurol.* 2014;2014:151379.
13. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(1):67-75.
14. Strub GM, Maceyka M, Hait NC, et al. Extracellular and intracellular actions of sphingosine-1-phosphate. *Adv Exp Med Biol.* 2010;688:141-55.
15. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol.* 2008;255(Suppl. 1):37-43.
16. Witte ME, Mahad DJ, Lassmann H, van Horssen J. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Trends Mol Med.* 2014;20(3):179-187.

36.

ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

29.11.–1.12.
2023

Aldis
Hradec Králové

www.mhconsulting.cz

CentrālĀ neurogĚnnĀ hypertermia

MUDr. Veronika Kissiová

Neurologické oddelenie, NsP Š. Kukuřu Michalovce, Svet zdravia, a. s., Michalovce

Horúčka je častým javom na neurologických jednotkách intenzívnej starostlivosti. Etiologicky najčastejšie ide o infekčnú príčinu, v menšej miere prichádzajú následne do úvahy neinfekčné príčiny, ako trombembolizmus, medikamentózne navodený stav, postoperačné príčiny a v neposlednom rade centrālĀ neurogĚnnĀ hypertermia. Ide o diagnózu *per exclusionem*, ktorá doteraz nemá štandardizované diagnostické kritériá ani liečbu. Rovnako tak nie je úplne objasnený ani patomechanizmus jej vzniku. Článok sa zaoberá prehľadom dostupných údajov o fyziológii termoregulácie, predostiera predpokladaný patofyziologický pôvod danej entity (s dôrazom na problematiku z pohľadu neurológa), zmieňuje sa o prejavoch a dôsledkoch ochorenia, napokon uvádza stručný prehľad možností liečby vrátane off-label preparátov.

Kľúčové slová: centrālĀ neurogĚnnĀ hypertermia, CMP, hypotalamus, termoregulácia.

Central neurogenic hyperthermia

Fever is a common phenomenon within neurological intensive care units. Etiologically, it is most often an infectious cause, to a lesser extent, non-infectious causes come into consideration such as thromboembolism, medically induced condition, post-operative causes and, last but not least, central neurogenic hyperthermia. This is a diagnosis *per exclusionem*, which does not yet have standardized diagnostic criteria or treatment. Likewise, the pathomechanism of its formation is not fully clarified. The article deals with an overview of available data from the physiology of thermoregulation, lays out the presumed pathophysiological background of the given entity (with an emphasis on the issue from the neurologist's point of view), mentions the symptoms and consequences of the disease, and finally gives a brief overview of treatment options, including off-label preparations.

Key words: central neurogenic hyperthermia, stroke, hypothalamus, thermoregulation.

Úvod

Horúčka je relatívne častým javom u pacientov na intenzívnych lôžkach. Odhadovaná všeobecná incidencia horúčky neinfekčnej etiológie na jednotkách neurologickej intenzívnej starostlivosti je okolo 23 %, na jednotkách neurochirurgickej intenzívnej starostlivosti ešte vyššia, okolo 47 %. Najväčší počet tvoria pacienti so SAK (subarachnoidálnym krvácaním), nasleduje traumatické poškodenie mozgu, spontánna intraparenchymová hemorágia a ischemická CMP (cievna mozgová príhoda) (Goyal et al., 2020). S ohľadom na trend starnutia populácie, polypragmáziu, polymorbiditu a labilitu

termoregulačných mechanizmov u starších osôb možno do budúcnosti očakávať nárast počtu týchto pacientov (Weber et al., 2018).

Elevácia telesnej teploty má do určitej miery protektívne účinky v boji proti infekciám, avšak pri vyšších hodnotách vedie k poškodzovaniu a vyčerpaniu organizmu, nevynímajúc cerebrálne funkcie. Je dôležité diferencovať febrilitu infekčnej a neinfekčnej etiológie, predovšetkým v snahe vyhnúť sa nadužívaniu antibiotickej medikácie. Najčastejšími príčinami febrilit sú sepsa, nežiaduce účinky farmakoterapie a jej vzájomných interakcií, venózný trombembolizmus či postoperačný stav. V diferenciálnej diagnostike

však netreba opomenúť ani entitu, ako je centrālĀ neurogĚnnĀ hypertermia. Ide o klinický stav charakterizovaný zvýšenou telesnou teplotou pri absencii infekčného ochorenia a prítomnosti termoregulačného defektu bez zmeny referenčného bodu telesnej teploty. Ide o diagnózu *per exclusionem* (Rango et al., 2012).

Článok prináša prehľad aktuálne dostupných literárnych údajov o predpokladanej patogenéze, rizikových faktoroch, dôsledkoch febrilit na mozgové funkcie, o charakteristických prejavoch centrālĀ hypertermie a napokon sa zmieňuje o možnostiach liečby vrátane využitia off-label preparátov. Vzhľadom na nedostatok podobných zdrojov v česko-slovenskej



MUDr. Veronika Kissiová

Neurologické oddelenie; NsP Š. Kukuřu Michalovce, Svet zdravia, a. s.
veronika.kissiova@svetzdravia.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):212-217

Článok prijat redakci: 20. 12. 2022

Článok prijat k publikaci: 7. 3. 2023

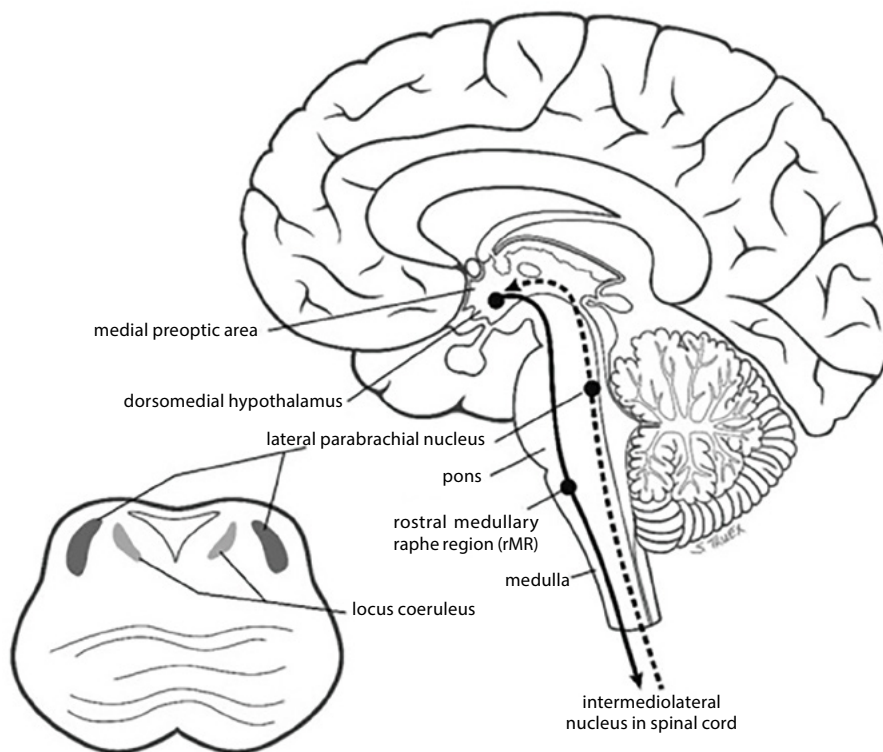
literatúre boli podkladom takmer výhradne zahraničné prehľadové články a kazuistické publikácie. Aktuálne nie sú dostupné žiadne štandardizované diagnostické ani terapeutické postupy, v článku však uvádzame niektoré odporúčania rôznych autorov vrátane odporúčaní ESO (European Stroke Organisation).

Stručný prehľad fyziológie termoregulácie a vzniku horúčky

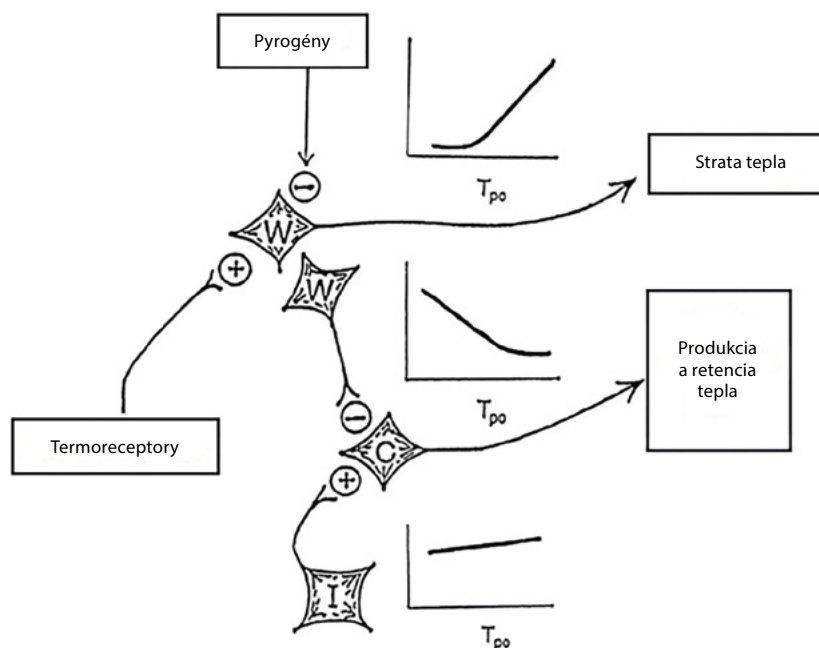
Telesná teplota je kontrolovaná hierarchicky usporiadanými štruktúrami rôznych častí nervového systému, počnúc hypotalamom, mozgovým kmeňom a miechou (Obr. 1). Preoptická oblasť hypotalamu funguje ako koordinačné centrum. Obsahuje skupiny neurónov citlivo reagujúcich na jemné zmeny teploty hypotalamu a telesného jadra, informácie však dostáva aj zo vzdialených termoreceptorových štruktúr kože a miechy prostredníctvom somatosenzorického systému, v neposlednom rade jeho činnosť ovplyvňuje pôsobenie exogénnych a endogénnych pyrogénov. Takýmto spôsobom preoptické neuróny porovnávajú a integrujú informácie z centrálnych aj periférnych častí nášho tela (Boulant, 2000).

Zmienené subpopulácie neurónov sú schopné meniť frekvenciu akčných potenciálov, resp. frekvenciu neuronálnych výbojov v závislosti od teploty okolia. Analogicky k tomu sa delia na tzv. termosenzitívne neuróny (tvoria dve tretiny, zvyšovaním telesnej teploty sa zvyšuje frekvencia ich výbojov, spúšťajú mechanizmy vedúce k tepelným stratám) a neuróny senzitivné na chlad (tvoria jednu tretinu, ich frekvencia výbojov sa zvyšuje pri znižovaní telesnej teploty, spúšťajú mechanizmy vedúce k tvorbe a retencii tepla), niektorí autori uvádzajú aj existenciu tzv. termoinsenzitívnych neurónov, ktorých frekvencia výbojov nie je ovplyvnená teplotnými zmenami (Boulant, 2000). Referenčná hodnota telesnej teploty pre tieto neuronálne skupiny sa označuje ako tzv. „ T_{set} = set point“ (Meier et al., 2016). Pri tejto teplote, ktorá je okolo 37 °C, dochádza k vzájomnému vyváženiu excitačne a inhibične pôsobiacich synaptických interakcií v spleti termosenzitívnych a termoinsenzitívnych neurónov, následne vplývajúci na ďalšie efektorové neuróny. Pri hodnotách telesnej teploty nad tento bod

Obr. 1. Schéma strategických oblastí hypotalamu a mozgového kmeňa s účasťou na termoregulácii (Samudra et Figueroa, 2016)



Obr. 2. Vzájomné interakcie neurónov predného hypotalamu. V jednotlivých grafoch je znázornený vzájomný vzťah medzi frekvenciou neuronálnych výbojov jednotlivých populácií (vertikálne rameno) a teplotou v preoptickej oblasti hypotalamu (horizontálne rameno). Táto schéma predstavuje iba časť Hammelovho modelu (upravené podľa Boulant, 2000)



W – termosenzitívne neuróny, C – neuróny senzitivné na chlad, I – termoinsenzitívne neuróny, + – excitačné pôsobenie, – – inhibičné pôsobenie

prevážia excitačne pôsobiace signály, ktoré následne spúšťajú kaskádu efektorových mechanizmov vedúcich k tepelným stratám. Podrobnejší opis vzájomných interakcií je nad rámec tejto publikácie a čitateľov odkazujeme

na tzv. Hammelov model regulácie hypotalamického referenčného bodu telesnej teploty (Obr. 2) (Boulant, 2006).

Množstvo exogénnych aj endogénnych pyrogénov je schopných iniciovať kaskádu

udalostí s produkciou cytokínov, ako IL-1, IL-6, TNF-alfa, schopných prestupu cez hematoencefalickú bariéru v oblasti organum vasculosum laminae terminalis, následne viesť k aktivácii enzýmu COX-2 a k tvorbe prostaglandínu E2, ktorý pôsobí na termosenzitívne neuróny v preoptickej oblasti hypotalamu a vedie tak k prestaveniu referenčnej teploty a vzniku horúčky (Goyal et al., 2020).

Ovplyvnenie termosenzitívnych neurónov vyvoláva v organizme viacero odziev zameraných na zvýšenie (resp. zníženie) telesnej teploty. Následnými efektorovými mechanizmami zabezpečujúcimi ochranu pred podchladením organizmu sú behaviorálne zmeny vedúce k redukcii energetických strát, kožná vazokonstrikcia, piloerекcia, netriašková termogenéza v hedom tukovom tkanive a triaška kostrového svalstva. Kutánnā vazokonstrikcia sa kontroluje vplyvom na sympatikové premotorické neuróny v rostrálnej ventromediálnej časti miechy. Triaška je vyvolaná aktiváciou tzv. triaškových premotoneurónov v raphe pallidus (kľúčové jadro pre termoreguláciu v rostrálnej ventromediálnej časti miechy) a následne ich excitačným účinkom na alfa a gama motoneuróny v predných rohoch miechy. Termogenéza v hedom tukovom tkanive prebieha prostredníctvom jeho schopnosti generovať teplo na základe vysokej respiračnej kapacity mitochondrií (Morrison et al., 2011). Inervované je nižšie uvedeným komplexným systémom. Eferentné dráhy z preoptickej oblasti hypotalamu pôsobia prostredníctvom GABA signalizácie inhibične na ventromediálne jadro hypotalamu. Signály z tohto jadra následne smerujú naprieč periakveduktálnou sivou hmotou, inhibične pôsobiacimi centrami v kaudálnej časti mezencefalu, cez nucleus raphe, nucleus olivaris inferior až k intermediolaterálnym neurónom miechy asociovaným zo sympatikovým systémom. Cez tento systém sa dostávajú k BAT tonické inhibičné stimuly, ktoré napomáhajú k udržiavaniu termoneutrality. Procesy a mechanizmus energetického metabolizmu hnedého tukového tkaniva je už nad rámec tejto publikácie. V experimentálnych modeloch prerušenie spojenia medzi pontinnou oblasťou a miechou eliminovalo práve vyššie spo-

menuté inhibične pôsobiace descendentné signály a viedlo tak k zvýšenej termogenéze v hedom tukovom tkanive (Widyantara et al., 2021).

Patofyziológia centrálnej hypertermie a účinky hypertermie na mozgové tkanivo

S centrálnou neurogennou hypertermiou sa môžeme stretnúť najmä u pacientov s ischemickou a hemoragickou CMP, traumatickým poškodením mozgu, menej u pacientov s intrakraniálnym nádorom. Existujú hypotézy, podľa ktorých poškodenie ktorejkoľvek časti nervového systému zúčastňujúce sa termoregulačnej homeostázy, zahŕňajúc kožné termoreceptory, miechu, mozgový kmeň až hypotalamus, môže spôsobiť neurogennu hypertermiu (Honig et al., 2015). Porucha v priebehu centrálnych termoregulačných dráh môže vzniknúť v dôsledku priamej deštrukcie ischemiou/hemorágiou/kontúziou/nádorom aj nepriamo kompresiou v dôsledku expanzívneho správania patologickej lézie. Ďalším možným mechanizmom je dysfunkcia v sérotonínergickom alebo dopamínergickom systéme – pretože sérotonínergický systém je asociovaný s generovaním tepla a dopamínergický systém s autonómnymi a endokrinnými regulačnými mechanizmami, pričom inhibícia dopamínergických neurónov obvykle vedie k zvýšeniu telesnej teploty. Hypertermiu nachádzame ako súčasť symptómov neuroleptického malígneho syndrómu a sérotonínového syndrómu (Park et al., 2021). V dôsledku priamych alebo nepriamych mechanizmov kranio cerebrálnej traumy môže dochádzať k poškodeniu produkcie hypofyzárnych hormónov, pričom najčastejšie je referovaný deficit tvorby rastového hormónu, ktorého nedostatok môže znížením schopnosti potenia viesť k hypertermii (Goyal et al., 2020).

V ischemizovaných oblastiach mozgu môže navyše dôjsť k up-regulácii proinflamačných génov, taktiež aktivované leukocyty z periférnej cirkulácie produkujú prozápalové cytokíny (obzvlášť TNF-alfa, IL-1beta a IL-6, ktoré majú aj pyrogénne účinky), pričom kaskáda takto spustených

zmien vyvoláva vznik sterilného zápalového procesu sprevádzaného lokálnym zvýšením teploty (Zaremba, 2004).

Ojedinelé kazuistiky rozvoja centrálnej hypertermie boli dokumentované aj u pacienta s predpokladanou deštrukciou predného hypotalamu po úspešne vyliečenej tuberkulózne meningitíde či u pacienta s gelastickou epilepsiou (Zawadzka et al., 2017).

Medzi potvrdené rizikové faktory rozvoja centrálnej neurogénnej hypertermie patria: rozsah hemorágie/ischémie, prítomnosť hemocefalu, vazospazmy pri SAK, tumory diencefala a sella turcica. V prípade poranení miechy je vyššie riziko pri cervikálnej a torakálnej lokalizácii poškodenia, pri mozgových úrazoch je to prítomnosť difúzneho axonálneho poškodenia a kontúzie frontálnych lalokov (Meier et al., 2016; Goyal et al., 2020). Sung et al. (2019) analyzovali lokalizáciu CMP u 74 pacientov s centrálnou hypertermiou. Najväčšie percento tvorili pacienti s kmeňovou hemorágiou (64 %), následne s putamino-talamickou hemorágiou (24 %), cerebelárnou hemorágiou (4 %), v menšom zastúpení boli pacienti s veľkou kortikálnou ischemiou, oklúziou arteria basilaris a izolovanou intraventrikulárnou hemorágiou. Súhrnný prehľad špecifických rizikových faktorov uvádza tabuľka 1.

Za fyziologických okolností má mozog o 0,5 – 1 °C vyššiu teplotu ako telesné jadro a postihnuté oblasti mozgu môžu mať následkom dočasnej hyperaktivity dokonca teplotu ešte o 2 °C vyššiu (Marehbian et al., 2017). Teplota mozgu je ovplyvňovaná mozgovým metabolizmom, prietokom krvi a telesnou teplotou (Rango et al., 2012), pričom jej hodnota ovplyvňuje fyziologické cerebrálne pochody. Zvýšenā mozgovā a/alebo telesnā teplota môže sekundárne spôsobiť poškodenie mozgu, zvýšiť intrakraniálny tlak, redukovať mozgovú perfúziu, zhoršiť mozgový edém, zvýšiť pomer hladín laktát/pyruvát, viesť k akumulácii glutamátu a glycínu s excitotoxickými vplyvmi (Birg et al., 2021; Zaremba 2004). Ďalej zvyšuje produkciu CO₂, spotrebu O₂, vyvoláva acidózu, spôsobuje dysfunkciu iónových kanálov, zvyšuje priestupnosť bielkovín cez poškodenú hematoencefalickú bariéru (Zawadzka et al., 2017). Hypertermia je nezávislým prediktorom horšieho výsledného

Tab. 1. Jednotlivé neurologické ochorenia a ich vzťah k centrálnej hypertermii (upravené podľa Goyal et al., 2020)

Ochorenie	Predpokladaný patomechanizmus	Rizikové faktory
Traumatické poranenie mozgu	<ul style="list-style-type: none"> deficit rastového hormónu priame poškodenie hypotalamickej oblasti úrazom alebo nepriame hypoxiou a zvýšeným intrakraniálnym tlakom 	<ul style="list-style-type: none"> difúzne axonálne poškodenie poškodenie frontálnych lalokov nízka hodnota GCS v úvode úrazu fraktúra v tesnej blízkosti hypotalamickej oblasti
Hemoragická CMP	<ul style="list-style-type: none"> priame poškodenie termoregulačného centra poškodenie inhibičných dráh mozgového kmeňa 	<ul style="list-style-type: none"> hemocefalus veľkosť hemorágie stredočiarový presun poškodenie bazálnych ganglií a talamu
Ischemická CMP	<ul style="list-style-type: none"> poškodenie termoregulačného centra v hypotalame indukcia prozápalovej reakcie s tvorbou endogénnych pyrogénov 	<ul style="list-style-type: none"> veľkosť ischemie oklúzia arteria basilaris
SAK	<ul style="list-style-type: none"> intenzívna aktivácia sympatikového systému s periférnou vazokonstrikciou dráždivý vplyv krvných zrazenín v supraselárnej cisterne 	<ul style="list-style-type: none"> množstvo krvi v subarachnoidálnom priestore hemocefalus vazospazmy
Nádory	<ul style="list-style-type: none"> zápalová odozva v leptomeningoch spôsobená nádorom alebo jeho nekrotickými produktami priame poškodenie hypotalamickej oblasti 	<ul style="list-style-type: none"> lokalizácia nádoru v oblasti selárnej, diencefalickej a intraventrikulárnej

Tab. 2. Pravdepodobnosť diagnózy centrálnej neurogéennej hypertermie pri rôznych kombináciách prediktívnych premenných (Hocker et al., 2013)

Negatívna hemokultúra	Absencia infiltrátov na RTG pľúc	SAK, tumor, intraventrikulárna hemorágia	Horúčka v priebehu prvých 72 h	Pravdepodobnosť
				.09
				.13
				.19
				.22
				.24
				.33
				.38
				.42
				.46
				.58
				.61
				.65
				.75
				.81
				.90

Tab. 3. Vzťah medzi telesnou teplotou a pulzovou frekvenciou (upravené podľa Goyal, 2020)

Telesná teplota (°F)	Telesná teplota (°C)	Očakávaná pulzná frekvencia	Relatívna bradykardia
106	41,1	150	< 140
105	40,5	140	< 130
104	40,0	130	< 120
103	39,4	120	< 110
102	38,8	110	< 100

stavu a vyššej mortality u pacientov s ischemickou aj hemoragickou CMP (Campos et al., 2013). Sung et al. (2009) analyzovali pacientov s CMP a centrálnou hypertermiou, pričom

zistili, že úroveň 30-dňovej mortality sa zvyšovala s maximálnou telesnou teplotou: u pacientov s febrilitami medzi 39 – 40 °C to bolo 56 %, pri teplote 40 – 41 °C 61 %, pri 41 – 42 °C

bola mortalita 88 % a pri teplote nad 42 °C bola 100 %.

Diagnostika, klinické prejavy a rizikové faktory

Neexistujú štandardizované diagnostické kritériá neurogéennej hypertermie, avšak väčšina autorov sa riadi nasledujúcimi znakmi: neprítomná infekcia a/alebo febrilné stavy aspoň týždeň pred infultom (mysliac tým CMP, úraz, pozn. autora), rozvoj febrilit nad 38,3 °C po danom infulte, vylúčená infekčná etiológia febrilného stavu (Park et al., 2021).

Charakteristickou črtou centrálnych febrilit je rýchly nástup (v priebehu prvých 72 hodín od počiatku ochorenia), negatívne mikrobiologické vyšetrenia, neprítomnosť zápalových infiltrátov na RTG pľúc, neprimerane vysoké hodnoty teploty a ich perzistencia, málo afebrilných periód, žiadna alebo minimálna diurnálna fluktuácia, relatívna bradykardia, absencia výraznejšieho potenia. Prítomnosť vyššie spomenutých nálezov a súčasnej intrakraniálnej lézie (spontánnej alebo traumatickej) predpovedá s 90% pravdepodobnosťou diagnózu centrálnej neurogéennej hypertermie (Tab. 2) (Goyal et al., 2020; Hocker et al., 2013). Pod pojmom perzistencia sa myslí pretrvávanie vysokých teplôt počas niekoľkých hodín viac po sebe nasledujúcich dní. Pojem relatívna bradykardia zase označuje stav, pri ktorom je pulzová frekvencia pacienta nižšia než prislúchajúca očakávaná hodnota pri febrilitách, s výnimkou pacientov užívajúcich betablokátory, s AV blokádou či implantovaným kardiostimulátorom (tabuľka 3). Tento stav s veľkou pravdepodobnosťou poukazuje na možnosť centrálnej neurogéennej, eventuálne medikamentózne navodenej hypertermie (Goyal et al., 2020).

Pri centrálne vyvolanej hypertermii netreba opomenúť ešte jednu entitu s výskytom vysokých teplôt, avšak s rozdielnym nástupom a dĺžkou trvania, rovnako tak aj pridruženými ostatnými prejavmi. Ide o tzv. paroxyzmálnu sympatikovú hyperaktivitu (PSH), charakterizovanú epizodickým výskytom tachykardie, hypertenzie, potenia, hypertermie, tachypnoe a decerebračného posturovania, často v nadväznosti na externý stimul. Vo väčšine prípadov sa vyvíja u pacientov po závažnejšom traumatickom poškodení mozgu, menej

často pri postanoxickej encefalopatii, CMP, hydrocefale, nádoroch. Celkový výskyt paroxysmov môže pretrvávajúť aj niekoľko mesiacov po inzulte. Prvotne predpokladané epileptogénne mechanizmy v patofyziológii procesu sa nepotvrdili. Aktuálne hypotézy predpokladajú fokálnym a/alebo difúznym insultom navodené prerušenie spojenia kraniálnych inhibičných centier (najmä v inzule a cingulárnom kortexe, hypotalame, diencefale, mozgovom kmeni) a v tej spojitosti vzniknutú hyperaktivitu kaudálne lokalizovaných spinálnych excitačných okruhov. Väčšina PSH paroxysmov začína ako odozva na stimuly, ako je bolesť, pohyb alebo retencia moču (Meyfroidt et al., 2017). Liečebne sa využívajú podobné off-label preparáty ako pri centrálnej neurogénej hypertermii.

Liečba

Manažment elevovanej telesnej teploty, obzvlášť pri vyšších hodnotách, si vyžaduje kombinovaný prístup s využitím fyzikálnych aj farmakologických metód. Podobne ako je to pri diagnostike neurogénej hypertermie, neexistujú oficiálne odporúčania ani v prípade terapeutických postupov.

Z fyzikálnych metód chladenia sa využívajú rôzne druhy chladných obkladov, podložiek, prikrývkov, podávanie chladených roztokov, výplach telesných dutín studenými roztokmi či novšie endovaskulárne systémy chladenia (Scaravilli et al., 2011; Samudra et al., 2016). Fyzikálne metódy redukcie telesnej teploty majú veľkú nevýhodu v indukcii triašky. Triaška spolu s vazokonstrikciou je odpoveďou organizmu na nižšiu okolitú teplotu, než je nastavená referenčná hodnota v hypotalame. Triaška je pre pacienta na neurointenzívnom lôžku ďalšou záťažou už aj tak v mimoriadne stresovej situácii. Spôsobuje dramatický nárast pokojového energetického výdaja, zvyšuje produkciu CO₂ a konzumpciu O₂. Nekontrolovaná triaška tak eliminuje benefit externých metód chladenia. Efekt redukcie triašky preukázal buspiron (aktiváciou hypotalamických mechanizmov straty tepla) či magnézium (podporuje kožnú vazodilatáciu a relaxáciu hladkého svalstva) (Scaravilli et al., 2011).

Pretože horúčka je spôsobená zvýšenou koncentráciou a účinkami prostaglandínov na neuronálne subpopulácie hypotalamu, v te-

rapeutických postupoch sa používa blokáda spomenutého procesu – najčastejšie paracetamol a nesteroidné antiflogistiká (Meier et al., 2016). Efektivita týchto tradičných antipyretík klesá v prípade poškodenia termoregulačných štruktúr mozgu, ako je to pri centrálnej hypertermii (Scaravilli et al., 2011).

V literatúre sú kazuistické príspevky o pozitívnom terapeutickom efekte bromokriptínu, amantadínu, dantrolenu či propranololu (Agrawal et al., 2007). Ďalšie kazuistiky uvádzajú dobrý účinok morfinu a chlórpromazínu v liečbe neurogénej hypertermie (Goyal et al., 2020).

Baklofén je agonista GABA receptorov a predpokladá sa jeho inhibičný mechanizmus pôsobenia na oblasť nucleus raphe, čo vedie v konečnom dôsledku k zníženej termogenéze v hedom tukovom tkanive. Pri chlórpromazíne sa predpokladá jeho schopnosť zlepšiť termoregulačnú labilitu. Literárne údaje referujú aj o efekte rastového hormónu, pravdepodobne v súvislosti s ovplyvnením schopnosti potenia (Widyantara et al., 2021). Mechanizmus účinku bromokriptínu predpokladá pôsobenie na dopamínové D2 receptory v hypotalame (Ge et al., 2020). Vzhľadom na zistenú zvýšenú koncentráciu glutamátu v mozgu počas hypertermie u pacientov s ischemickou CMP a jeho predpokladaný excitotoxický účinok sa jedným z ďalších sľubných terapeutických cieľov javí jeho medikamentózna redukcia (Campos et al., 2013).

Autori Samudra et Figueroa (2016) sa vo svojej kazuistike zmieňujú o 54-ročnej pacientke s akútnou pontinnou hemorágiou, u ktorej sa na 7. deň hospitalizácie vyvinula postupne progredujúca elevácia telesnej teploty, ktorá nereagovala na žiadnu liečbu vrátane konvenčných antipyretík, externého chladenia, bolusov chladených roztokov, dantrolenu a bromokriptínu. Po dvoch dňoch neúspešnej liečby došlo k úmrtiu pacientky.

Autori Lee et al. (2014) podávali u pacientky s predpokladanou centrálnou neurogénnou hypertermiou pri akútnej pontinnej hemorágii baklofén v dennej dávke 30 mg, po troch dňoch navýšili dávku na 60 mg. Pri uvedenej liečbe došlo postupne v priebehu niekoľkých dní k stabilnej pretrvávajúcej normotermii, bez výraznejších nežiaducich účinkov baklofenu.

Park et Hwang (2021) opisujú prípad 35-ročného pacienta s akútnou hemorágiou v oblasti bazálnych ganglií s nutnosťou kraniotómie a evakuácie v dôsledku expanzívneho správania, u ktorého sa adekvátna kontrola febrilit dosiahla až pri dávke baklofenu 90 mg/deň.

Ge et Luan (2020) publikovali prípad pacientky s kraniocerebrálnym poranením s hemato-kontúznym ložiskom T-P I.sin. s potrebou dekompresívnej kraniektómie. V liečbe neurogénných febrilit využili bromokriptín v úvodnej dennej dávke 3 × 5 mg, pre nedostatočný efekt ju postupne navýšili na maximálnych 6 × 5 mg/deň. Liek po priebežnom neúspešnom pokuse o vysadenie napokon aplikovali po období viac ako 50 dní. Počas podávania maximálnych dávok bromokriptínu pozorovali nežiaduce účinky v podobe bradykardie a hypotenzie, ktoré si intermitentne vyžadovali podávanie atropínu a vazopresorov.

Podobného pacienta s hemato-kontúznymi ložiskami F-T I.dx. publikovali Garg et al. (2019). V liečbe využili propranolol v dávke 2 × 10 mg, o tri dni navýšili dávku na 3 × 10 mg. Po dosiahnutí niekoľkodňovej stabilnej normotermie až s prechodom do hypotermie liek na 10. deň podávania vysadili, pričom opätovný vzostup teploty už nepozorovali.

Vo svetovej literatúre nachádzame aj publikácie o využití terapeutickú hypotermie. Včasné podávanie paracetamolu afebrilným pacientom s CMP nepreukázalo signifikantný efekt v prevencii hypertermie ani v zlepšení morbidity a mortality (Zaremba, 2004). V odporúčaniach publikovaných ESO nachádzame kapitolu, ktorá sa venuje problematike manažmentu telesnej teploty u pacientov s ischemickou CMP, pochádza z roku 2015. Autori konštatujú, že na základe vtedy dostupných údajov z rôznych analýz a klinických štúdií nemožno stanoviť definitívne odporúčania v manažmente hypertermie u pacientov s akútnou ischemickou CMP na zlepšenie morbidity, mortality a výsledného deficitu, avšak za racionálnu považujú voľbu redukcie telesnej teploty so zreteľom na možné riziká pôsobenia zvýšenej telesnej teploty na organizmus. Zároveň neodporúčajú u pacientov s normotermiou preventívne podávanie antipyretík, rovnako ani indukcii hypotermického stavu. Záverom konštatujú, že aktuálne dostupné dáta o manažmente telesnej teploty u pa-

cientov s CMP sú limitované, z toho dôvodu je sila odporúčaní nízka (Ntaios et al., 2015).

Záver

Kontrola zvýšenej telesnej teploty je veľmi dôležitá z hľadiska negatívneho dopadu febrilit na mozgovú činnosť a činnosť celého orga-

nizmu. Manažment centrálnej hypertermie zahŕňa multimodálny prístup, avšak doteraz neexistujú oficiálne, štandardizované a všeobecne záväzné odporúčania pre jeho diagnostiku a liečbu. Cieľom nášho prehľadového článku bolo oboznámiť čitateľov s problematikou tejto relatívne málo zmieňovanej diagnózy, infor-

movat o zmysle a potrebe adekvátnej terapie elevovanej telesnej teploty s ohľadom na výsledný stav pacientov na neurointenzívnych lôžkach. Článok by mohol podnetom a inšpiráciou na hlbšie študovanie ďalších možností liečby, eventuálne na tvorbu diagnostických štandardov.

LITERATÚRA

1. Agrawal A, Timothy J, Thappa A. Neurogenic fever. *Singapore Med J.* 2007;4(6):492-494.
2. Birg T, et al. Brain Temperature Influences Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion After Traumatic Brain Injury: A CENTER-TBI Study. *Neurocrit Care.* 2021;35(3):651-661.
3. Boulant JA. Role of the Preoptic-Anterior Hypothalamus in Thermoregulation and Fever. *CID.* 2000;31(Suppl. 5):157-161.
4. Boulant JA. Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation. *J Appl Physiol.* 2006;100(4):1347-1354.
5. Campos F, Sobrino T, Vieites-Prado A, et al. Hyperthermia in human ischemic and hemorrhagic stroke: similar outcome, different mechanisms. *PLOS ONE.* 2013;8(11):e78429.
6. Garg M, et al. Neurogenic fever in severe traumatic brain injury treated with propranolol: a case report. *Neurol India.* 2019;67:1097-1099.
7. Ge X, Luan X. Uncontrolled central hyperthermia by standard dose of bromocriptine: A case report. *World J Clin Cases.* 2020;8(23):6158-6163.
8. Goyal K, Garg N, Bithal P. Central fever: a challenging clinical entity in neurocritical care. *J Neurocrit Care.* 2020;13(1):19-31.
9. Hocker SE, Tian L, Li G, et al. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol.* 2013;70(12):1499-

- 1504.
10. Honig A, Michael S, Eliahou R, et al. Central fever in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: predicting factors and impact on outcome. *BMC Neurology.* 2015;15(6).
11. Lee HCh, Kim JM, Lim JK, et al. Central hyperthermia treated with baclofen for patient with pontine hemorrhage. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(2):269-272.
12. Marehbian J, Greer MD. Normothermia and Stroke. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(4).
13. Meier K, Lee K. Neurogenic Fever: Review of Pathophysiology, Evaluation and Management. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2017;32(2):124-129.
14. Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol.* 2017;16(9):721-729.
15. Morrison S, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci.* 2011;16(1):74-104.
16. Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. 2015;10:941-949.
17. Park JJ, Hwang S. Central hyperthermia due to intracerebral hemorrhage treated with baclofen: A case report. *The Nerve.*

- 2021;7(2):103-105.
18. Rango M, Arighi A, Airaghi L, et al. Central hyperthermia, brain hyperthermia and low hypothalamus temperature. *Clin Auton Res.* 2012;22(6):299-301.
19. Samudra N, Figueroa S. Intractable Central Hyperthermia in the Setting of Brainstem Hemorrhage. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2016;6(2):98-101.
20. Scaravilli V, Tincher G, Citerio G. Fever Management in SAH. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):287-294.
21. Sung C, Lee T, Chu N. Central Hyperthermia in Acute Stroke. *Eur Neurol.* 2009;62(2):86-92.
22. Weber P, Meluzinová H, Prudius D, Bieláková K. Poruchy termoregulace a jejich význam ve vyšším věku. *Vnitř Lék.* 2018;64(11):107-113.
23. Widyantara IW, Dewi VT. A review of the role and mechanisms of action of baclofen in the management of central hyperthermia. *Ro J Neurol.* 2021;20(4):434-437.
24. Zaremba J. Hyperthermia in ischemic stroke. *Med Sci Monit.* 2004;10(6):148-153.
25. Zawadzka M, Szmuda M, Mazurkiewicz-Beldzinska M. Thermoregulation disorders of central origin – how to diagnose and treat. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2017;49(3):227-234.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology

Trendy v léčbě migrény

3

2022

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



Ovlivnění progresu roztroušené sklerózy pomocí terapie zaměřené na B lymfocyty

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Monoklonální protilátky proti CD20+ lymfocytům představují vysoce účinnou léčbu roztroušené sklerózy rychlým potlačením aktivity podmíněné hlavně zánětlivými ději. Progresivní složka onemocnění představuje terapeuticky obtížnější problém – dochází ke kompartmentalizaci zánětu za hematoencefalickou bariéru, zánět se stává difuzní, úlohu hrají degenerativní procesy. Byť nejlepší účinek léčby je při jejím co nejčasnějším zahájení, u části pacientů může být přítomna progresie od počátku onemocnění, nebo jsou diagnostikováni v pokročilé fázi choroby. Deplece CD20+ lymfocytů může i u těchto pacientů progresi oddálit anebo zpomalit. Cílem článku je shrnout patofyziologii, možnosti ovlivnění progresu deplecí B lymfocytů, výsledky klinických studií a budoucí směry léčby progresivní roztroušené sklerózy.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, progresie, monoklonální protilátky proti CD20+ lymfocytům.

B-cell targeted therapy to impact the progression of multiple sclerosis

Monoclonal antibodies against CD20+ lymphocytes represent a highly effective treatment of multiple sclerosis by rapidly suppressing activity conditioned mainly by inflammatory processes. The progressive component of the disease presents a therapeutically more difficult problem - inflammation compartmentalizes beyond the blood-brain barrier, inflammation becomes diffuse, and degenerative processes play a role. Although the best effect of treatment is when it is started as early as possible, some patients may have progression from the beginning of the disease or are diagnosed at an advanced stage of the disease. Depletion of CD20+ lymphocytes may delay or slow progression in these patients. The aim of this article is to summarize the pathophysiology, the possibilities of influencing the progression of B lymphocyte depletion, the results of clinical trials and future directions in the treatment of progressive multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, progression, monoclonal antibodies against CD20+ lymphocytes.

Úvod

Léčba deplety CD20+ lymfocytů představuje vysoce účinnou léčbu (HET – High Efficacy Treatment) roztroušené sklerózy (RS). Díky novým úhradovými kritériím můžeme v Česku u pacientů s nepříznivými prognostickými faktory (přítomnost T1 Gd+ a/nebo infratentoriální a/nebo spinální léze) HET léčbu relaps remitentní (RR) RS zahájit. Časně zahájení léčby DMT (disease modifying therapy) umožňuje snížit počet relapsů i přítomnosti nových ložisek na

magnetické rezonanci (MR), ale i oddálit nástup a zpomalit sekundární progresi. Byť již ze zkušeností s prvními DMT užívanými v léčbě RS víme, že ovlivnění progresivní RS je obtížnější než ovlivnění relabující formy, CD20 deplety přinesly první pozitivní výsledky – ocrelizumab dosud jako jediné DMT prokázal účinnost v léčbě pacientů s primárně progresivní RS a subanalýzy naznačují částečnou účinnost i v pozdějších fázích RR RS s rizikem přechodu v sekundární progresi.

Současný pohled na rozvoj postižení u pacientů s roztroušenou sklerózou

RS probíhá buď pod obrazem relapsů u RR formy, u progresivních forem dochází ke zhoršování postižení i bez závislosti na relapsech. K pozvolnému rozvoji progresu dochází i u zejména neléčených pacientů s původně relaps remitentní formou – takzvaná sekundární progresie. U přibližně 15 % pacientů nepředchází progresi relapsy a pozvolné zhoršování postižení je přítomno od počátku takzvaná pri-



MUDr. Martin Elišák, Ph.D.
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
martin.elisak@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):218-221

Článek přijat redakcí: 7. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2023

mární progresse. Histopatologické nálezy ale ukazují, že primárně a sekundárně progresivní formy se od sebe odlišují málo (Correale et al., 2017). Tato pozorování reflektují upravená kritéria, která obě formy zahrnují do kategorie progresivní RS (Lublin et al., 2014). Byť tedy rozlišení mezi primárně progresivní a sekundárně progresivní RS již není nezbytné, je zejména z důvodu designu lékových studií a úhradových kritérií léčby v praxi stále užíváno.

V preklinické fázi RS je nyní dle konceptu outside-inside předpokládáno, že prvotní příčinou je autoimunitní zánět dominantně proti myelinu, který začíná v periférii (hl. v drénujících lymfatických uzlinách, kde jsou antigeny z CNS prezentovány imunitním buňkám). Následně tyto stimulované autoagresivní buňky infiltrují CNS a spolu s aktivovanými mikroglie působí akutní fokální zánět v CNS vedoucí k demyelinizaci bílé hmoty, která se již projevuje na MR lézi a/nebo klinickým relapsem. Na MR se tyto zánětlivé plaky manifestují novými gadolinium enhancujícími lézemi (většina těchto lézí se následně přemění na T2 hyperintenzní, resp. T1 hypointenzní v případě ztráty neuropilu) (Kuhlman et al., 2023) a v některých případech i klinickým relapsem. Tyto děje jsou označovány jako aktivita – rezonanční, resp. klinická.

Postižení u pacientů s RS není způsobeno pouze následky relapsů při nedostatečné reparaci po fokálních zánětu. Dochází také k progresi nezávislé na relapsech (PIRA – Progression Independent of Relapse Activity). Akutní zánětlivé děje v plakách neodezní přibližně u 20 % lézí. Zánět se také stává organizovanějším, o čemž svědčí nahromadění paměťových buněk CD8+ a populací monocytů, které podporují zánětlivé změny v astrocytech a mikroglie. Tyto charakteristiky jsou výrazné u smíšených aktivních a neaktivních lézí (termín, zahrnující dřívější popisy chronických aktivních, doutnajících a pomalu se rozšiřujících lézí), které mohou být identifikovatelné na MR – té léze s paramagnetickým okrajem způsobeným fagocyty s obsahem železa na okraji léze. Dále dochází ke shlukování v leptomeningách podobných terciárním lymfatickým centrům, difuzní aktivaci mi-

kroglia a tvorbě multifokálních mikroglialních nodulů i v extralezionální bílé hmotě (Kuhlman et al., 2023).

U pacientů s RS se setkáváme s variabilním fenotypem. PIRA se může objevit již v časných fázích RR RS – ve studii zahrnující 5 169 pacientů došlo během doby sledování ($11,5 \pm 5,5$ roku) k PIRA u 27,6 % a ke zhoršení souvisejícímu s relapsem u 17,8 % pacientů. Další expozice DMT byla spojena s nižším rizikem PIRA i zhoršení souvisejícího s relapsem (Portaccio et al., 2022). Byť se tedy s PIRA můžeme u některých pacientů setkat již v počátku onemocnění, tato pozvolná změna charakteristik zánětu (zánět je více difuzní a “kompartimentalizován” za HEB hematoencefalickou bariéru) je v průběhu progresse RS stále výraznější. Zánět je nejen příčinou akutního poranění tkáně, ale přetrvávající zánětlivé děje mohou potenciálně také bránit regeneraci.

Úloha B buněčné imunity v patogenezi RS se dostává stále více do popředí, B buňky představují pro T lymfocyty partnery v obousměrné komunikaci nezbytné pro jejich funkci v periférii i CNS (Hohlfeld et al., 2016). CD20 se nevyskytuje výhradně u B lymfocytů, ale je přítomen i na podskupině (méně než 10 %) T buněk (Meinl et Hohlfeld, 2021). Byť je přítomnost oligoklonálních pásů v likvoru pro RS typická a vyskytuje se v 90–95 % případů, přímá patogenita těchto oligoklonálních protilátek je minimálně sporná (Obermeier et al., 2008). Hlavní úloha B lymfocytů je zřejmě v jejich dalších funkcích, jako je prezentace antigenu T lymfocytům a produkce různých cytokinů a chemokinů.

Kromě zánětlivých poškozují CNS i děje degenerativní. Dochází k dysfunkci iontových kanálů na postižených axonech, metabolickým změnám; oxidační stres a mitochondriální dysfunkce přispívají k poškození glií a neuronů a ztrátě funkce neuronální sítě (Kuhlman et al., 2023). Jelikož jediná léčba je v současné době imunoterapie, i v případě progresivní RS máme zřejmě omezené „časové okno“ odpovědi na léčbu.

Možnosti sledování progresse

Ke sledování progresse onemocnění jsou používány klinické testy, speciální MR pro-

tokoly a biochemické markery, event. další (Filippi et al., 2020).

Z klinických škál se rutinně užívá EDSS (expanded disability status scale). U progresse je užíván termín potvrzené progresse postižení (confirmed disability progression – CDP). Samotná CDP měřená pouze EDSS má ale omezenou prediktivní hodnotu (Healy et al., 2021) Při samotném měření EDSS může být nízká míra shody jednotlivých hodnotitelů, při EDSS > 4 je závislost hodnocení výlučně na hybnosti. Klinické hodnocení bývá tedy rozšířeno o testy k měření funkce horních končetin pomocí Nine Hole Peg Test (9HPT); funkce dolních končetin pomocí testů chůze (T25WF – Timed 25 Foot Walk Test), krátké kognitivní testy, jako je Symbol Digit Modality Test (SDMT). Problematické je ve studiích často užití doby do první progresse. Tento přístup nezohledňuje následné, v průběhu studie opakované příhody progresse, čímž potenciálně chybí celkový účinek léčby (Wolinsky et al., 2018).

Z MR protokolů se zdají být perspektivní měření atrofie mozku, zejména šedé hmoty, míra myelopatie objemu thalamu a přítomnost paramagnetického okraje lézí (Filippi et al., 2020).

Sérové hladiny lehkých řetězců neurofilament (sNfL) jsou spojeny s mírou EDSS a jsou vyšší u pacientů s progresivní než RR RS (Filippi et al., 2020). V kohortách pacientů s RR a progresivní RS byly vyšší výchozí hladiny sNfL spojeny, vyšším skóre EDSS za 5 let, CDP a konverzí do sekundární progresse za 5 let (Disanto et al., 2017). Použití sNfL jako biomarkeru progresse brání několik faktorů – vyšší hladiny sNfL jsou spojeny s vyšším věkem a aktivitou onemocnění, léčba hladiny sNfL významně snižuje a nejsou k dispozici normativní údaje všech věkových skupiny (Preziosa et al., 2020).

V roce 2018 byl navržen koncept „no evidence of progression or active disease“ (NEPAD) (Wolinsky et al., 2018), definovaný jako absence MR aktivity, relapsů a progresse definované EDSS a 9HPT a T25WF.

Účinek ocrelizumabu na ovlivnění progresse

Ocrelizumab ve studiích OPERA u pacientů s relaps remitentní RS snížil riziko CDP

o 46 % ve srovnání s interferonem beta-1a (IFN) (Hauser et al., 2017). Otevřená fáze těchto studií prokázala lepší efekt časného nasazení ocrelizumabu – tito pacienti měli v 7,5 letech sledování o 23 % nižší riziko CDP oproti pacientům, kteří zahájili léčbu IFN a po dvou letech byli převedeni na ocrelizumab (Giovannoni et al., 2021). Byť všechna data ukazují, nejlepší výsledek je při co nejčasnějším zahájení, v subanalýze studií OPERA byl prokázán vyšší účinek ocrelizumabu i v podskupině pacientů s vyšším rizikem počínající sekundární progresse s aktivitou. U pacientů s iniciální EDSS ≥ 4 prokázal snížení rizika CDP (hodnoceného pomocí EDSS, T25FW a 9HPT) o 26,9 % u ocrelizumabu oproti 16,6 % u IFN (Kappos et al., 2018).

Ocrelizumab je doposud jediný lék schválený na základě výsledků studie ORTARIO k léčbě primárně progresivní RS. Zde byl sledován efekt ocrelizumabu oproti placebo v časně fázi onemocnění – podíl pacientů s CDP se snížil o 24 % ve srovnání s placebem, byl pozorován menší objem T2 lézí u pacientů léčených ocrelizumabem (minus 92 % oproti placebo) a snížil i míru mozkové atrofie ve srovnání s placebem (Montalban et al., 2017). I u pacientů s primárně progresivní RS byla účinnost nejvyšší v podskupině < 40 let a s MR aktivitou (Turner et al., 2019). Pozitivní efekt časného nasazení ocrelizumabu u pacientů s primárně progresivní RS přetrvával i po 8 letech léčby (Wolinski et al., 2022). Byť při použití konceptu NEPAD na výsledky studie ORTARIO u většiny pacientů došlo ke klinické progresi nebo k projevům aktivity onemocnění, léčba ocrelizumabem toto riziko snižovala trojnásobně – od počátku do 120. týdne si 29,9 % a 42,7 % pacientů léčených ocrelizumabem ve srovnání s 9,4 % a 29,1 % pacientů léčených placebem udrželo NEPAD (Wolinsky et al., 2018).

V analýze opakovaných potvrzených progresí otevřených stadií studií OPERA a ORTARIO byl efekt na snížení rizika opakovaných progresí přítomný u pacientů s primárně progresivní i RR RS. V průběhu 8 let léčby byla míra opakované progresse postižení ve všech ukazatelích nižší u pacientů, kteří zahájili léčbu ocrelizumabem dříve, oproti těm, u nichž byla léčba odložena. I u pacientů, kteří přešli z komparátoru na ocrelizumab, se následně vyskytla

míra opakovaných příhod progresse podobná jako u pacientů, kteří byli nepřetržitě léčeni ocrelizumabem (Kappos et al., 2022).

Otázky dalšího výzkumu

Nejvýraznější efekt ocrelizumabu při časném nasazení lze vysvětlit deplecí CD20+ lymfocytů v periferní krvi ve fázi onemocnění, kdy jsou aktivované periferní imunitní buňky rekrutovány do CNS (Fereidan-Esfahani et al., 2015). V pozdějších progresivních stadiích při probíhající kompartmentalizaci zánětu za HEB lze tedy předpokládat nižší efekt deplece CD20+ lymfocytů v periferní krvi. Některá výše uvedená pozorování ale naznačují možný, byť nižší, efekt i v těchto stadiích, který lze částečně vysvětlit pozorovaným poklesem B lymfocytů v mozkomíšním moku i perivaskulárních prostorech i při periferní depleci (Martin et al., 2009). Přestup protilátek proti CD20+ lymfocytům přes neporušenou HEB je ale nepravděpodobný (Rubenstein et al., 2003). Logickým terapeutickým přístupem by tedy mohlo být intratékální podávání monoklonálních protilátek proti CD20+ lymfocytům. Ve studii s intratékálním podáváním rituximabu u pacientů s primárně progresivní RS s MR průkazem leptomeningeálního kontrastního zesílení došlo ke snížení periferních B buněk a přechodnému snížení B buněk v likvoru, ale nedošlo ke snížení výskytu enhancujících leptomeningeálních infiltrátů (Bhargava et al., 2019). Perspektivní by mohlo být i využití „malých molekul“ s lepším průnikem přes HEB studie s inhibitory Bruton's tyrosine kinázy (BTK). BTK je cytoplazmatická kináza exprimovaná v B lymfocytech a myeloidních buňkách, ale ne v T lymfocytech a natural killers buňkách. Např. fenebrutinib je v současné době zkoumán ve studii fáze III u primárně progresivní RS (NCT04544449).

Ačkoli současné režimy dávkování pro RS vedou k téměř úplné depleci cirkulujících B buněk, je zřejmá rozdílná kinetika rekonstituce B buněk závislá na dávce. Jednou z možných interpretací je, že téměř úplná periferní deplece B lymfocytů může být doprovázena různým stupněm deplece ve tkáních, imunitních buněčných nikách nebo oddělených kompartmentech, jako je

CNS (Bar-Or et al., 2021) Ocrelizumab prokázal vysokou účinnost na zastavení aktivity v dávce 600 mg. Při analýze podskupin byl statisticky významný rozdíl v ovlivnění progresse u pacientů s nižší hmotností, tedy pacientů, kteří měli vyšší hladiny ocrelizumabu (Hauser et al., 2023). Mechanismus tohoto efektu je nejasný. Ocrelizumab způsobuje rychlou depleci CD20+ lymfocytů v periferní krvi do dvou týdnů, což vede k rychlému potlačení aktivity – rezonanční do 4 týdnů, klinické do 8 týdnů (Barkhof et al., 2019). Byť při intervalu 26 týdnů dojde k replaci těchto B-lymfocytů v periferní krvi pouze u 5 % pacientů a medián opětovného doplnění na dolní hranici normy je 72 týdnů po ukončení podávání. Situace v jiných tělesných kompartmentech (zejména v CNS) je méně jasná. Odlišná dynamika repopulace B lymfocytů a omezený přístup monoklonálních protilátek do těchto tkání však může ovlivnit klinickou účinnost a mohla by souviset s kumulativním působením v čase na B lymfocyty v krvi a tkáních, protože deplece B lymfocytů se při opakovaném podávání ocrelizumabu stává ve tkáních výraznější.

Různé faktory, jako je dávka (resp. hmotnost), genotyp Fc-gamma receptoru (Anolik et al., 2003) a způsob podání (intravenózní/subkutánní), mohou ovlivnit farmakokinetiku a farmakodynamiku ocrelizumabu. Výzkum vyšších dávek ocrelizumabu a jejich účinnosti a bezpečnosti stále probíhá.

Závěr

V současné době je deplece B lymfocytů pomocí monoklonálních protilátek proti CD20+ lymfocytům účinnou léčebnou strategií zejména v počátečních fázích roztroušené sklerózy, vliv této léčby na progresi onemocnění je limitován. U pacientů s progresivní formou onemocnění může léčba protilátkami proti CD20+ lymfocytům oddálit nástup invalidity, ale není schopna zcela potlačit rozvinuté zánětlivé a degenerativní procesy v mozku a míše. V současné době můžeme nejlépe pomoci pacientům co nejčasnějším zahájením HET. Výzkum se zaměřuje na nové léky, které by mohly účinněji ovlivnit zánětlivé změny probíhající za HEB, možné interindividuální rozdíly v dáv-

kování CD20+ depleční terapie. Je otázkou, zda lze komplexní interakci mezi zánětlivými a neurodegenerativními procesy adekvát-

ně řešit monoterapií záměřenou na zánět. V budoucnu by se mělo uvažovat o kombinované terapii zahrnující imunoterapii, ale

také strategie remyelinizace nebo neuroprotektivní léčby, která nám v současné době chybí (Havla et Hohlfeld, 2022).

LITERATURA

1. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of Fc-gammaRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(2):455-459.
2. Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS, et al. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93(19):e1778-e1786.
3. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, et al. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS drugs*. 2021;35(9):985-997.
4. Bhargava P, Wicken C, Smith MD, et al. Trial of intrathecal rituximab in progressive multiple sclerosis patients with evidence of leptomeningeal contrast enhancement. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;30:136-140.
5. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain: a journal of neurology*. 2017;140(3):527-546.
6. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2017;81(6):857-870.
7. Fereidan-Esfahani M, Brück W, Weber MS. Targeting Central Nervous System B Cells in Progression of Multiple Sclerosis: Is Intrathecal Anti-CD20 a Therapeutic Option? *JAMA neurology*. 2015;72(12):1407-1408.
8. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, et al. Identifying Progression in Multiple Sclerosis: New Perspectives. *Annals of neurology*. 2020;88(3):438-452.
9. Giovannoni G, Kappos L, de Seze J, et al. Long-Term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability Progression after 7.5 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in the OPERA OLE. ECTRIMS 2021.
10. Hauser SL, Kappos L, Montalban, et al. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. ECTRIMS 2021.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):221-234.
12. Hauser SL, Bar-Or A, Weber MS, et al. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2023;10(2):e20094. DOI: 10.1212/NXI.000000000200094.
13. Havla J, Hohlfeld R. Antibody Therapies for Progressive Multiple Sclerosis and for Promoting Repair. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics*. 2022;19(3):774-784.
14. Healy BC, Glanz BI, Swallow E, et al. Confirmed disability progression provides limited predictive information regarding future disease progression in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal – experimental, translational and clinical*. 2021;7(2): 2055217321999070.
15. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, et al. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet neurology*. 2016;15(3):317-331.
16. Kappos L, Hartung HP, Hauser SL, et al. Eight-Year Analyses of Repeated Confirmed Disability Progressions in the OPERA I/II and ORATORIO Studies and Their Open-Label Extensions. ECTRIMS 2022.
17. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) (EN-CORE). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2018;89(6):A25.2-A25.
18. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet neurology*. 2023; 22(1):78-88.
19. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(3): 278-286.
20. Martin M del P, Cravens PD, Winger R, et al. Depletion of B lymphocytes from cerebral perivascular spaces by rituximab. *Archives of neurology*. 2009;66(8):1016-1020.
21. Meinl E, Hohlfeld R. CD20 T Cells as Pathogenic Players and Therapeutic Targets in MS. *Annals of neurology*. 2021;90(5): 722-724.
22. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):209-220.
23. Montalban X, Matthews PM, Simpson A, et al. Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: a systematic review. *Annals of clinical and translational neurology*. 2023;10(3):302-311.
24. Obermeier B, Mentele R, Malotka J, et al. Matching of oligoclonal immunoglobulin transcriptomes and proteomes of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Nature medicine*. 2008;14(6):688-693.
25. Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M, et al. Progression independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain: a journal of neurology*. 2022;145(8):2796-2805.
26. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Current state-of-art of the application of serum neurofilaments in multiple sclerosis diagnosis and monitoring. *Expert review of neurotherapeutics*. 2022;20(8):747-769.
27. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood*. 2003;101(2):466-468.
28. Turner B, Cree BAC, Kappos L, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2019;266(5):1182-1193.
29. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Annals of neurology*. 2018;84(4):527-536.
30. Wolinsky JS, Vermersch P, Hartung HP, et al. Sustained Reduction in 48-Week Confirmed Disability Progression in Patients with PPMS Treated with Ocrelizumab in the ORATORIO OLE: 8-Year Follow-Up. ECTRIMS 2022.

Připravujeme do příští Neurologie pro praxi

2023

4

- **Hlavní téma** – Paroxysmální neepileptické stavy v neurologii
- **Přehledové články** – Nejčastější chyby v diagnostice roztroušené sklerózy, Vaskulární epilepsie, Fyzikální příčiny profesionálních neuropatií, Kognitivní deficit u chronických migreniků
- **Z pomezí neurologie** – Současná doporučení pro využití MR u onemocnění roztroušené sklerózy v klinické praxi
- **Sdělení z praxe** – Progresivní multifokální leukoencefalopatie jako prvotní oportunní infekce u pacienta s AIDS, Tuberkulom, nebo tuberkulózní absces?, Funkční tiková porucha: hromadná nákaza ze sociálních sítí?

... a spoustu dalších zajímavých témat

▼
VYJDE
V ZÁŘÍ

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Odhodlejte se posunout vpřed

DaTSCAN™

JOFLUPAN-(¹²³I)

Bliže k podstatě věci

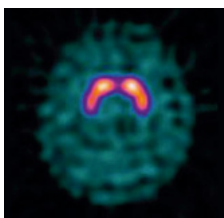


Zpřesněte stanovení diagnózy vizualizací DaT

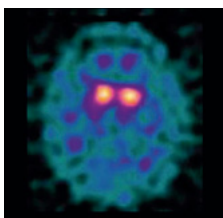
DaTSCAN odhaluje základní funkci mozku

DaTSCAN umožňuje již od roku 2000 časnou a přesnou diagnózu na základě stanovení ztráty dopaminu¹⁻⁴

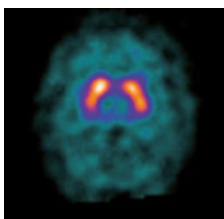
DaTSCAN je analog kokainu značený radioaktivním jódem ¹²³I, který se váže s vysokou afinitou k dopaminovým transportérům na presynaptických neuronech⁴



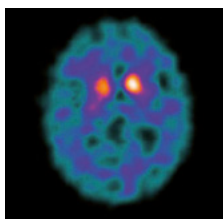
normální náález:
zdravé osoby, ET, polékové PS, vaskulární PS



patologický náález:
idiopatická PN, PS





normální náález:
zdravé osoby, AN



patologický náález:
DLB, demence při PN nebo PS

Doporučení:

-  Dopaminergní SPECT doporučuje EFNS při diferenciální diagnostice degenerativního parkinsonismu a ET⁵
-  Dopaminergní SPECT doporučuje EFNS a konsorzium DLB při diferenciální diagnostice degenerativní AN a DLB⁶⁻⁷

Použitá literatura: 1. Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG. *Mov Disord* 2000; 15: 503-510. 2. McKeith IG a kol. *Lancet Neurol* 2007; 6(4): 305-313. 3. Tinelli M a kol. The value of early diagnosis and treatment in Parkinson's disease. March 2016. Dostupné z: <http://www.braincouncil.eu/wp-content/uploads/2016/11/Parkinson-report-2016-1.pdf> [Dostupné dne: 09/06/2017]. 4. DaTSCAN Souhrn údajů o přípravku (CZ), GE Healthcare, 28.ledna 2021. 5. Berardelli A a kol. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16-34. 6. Hori J a kol. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1236-1248. 7. McKeith IG a kol. *Neurol* 2005; 65(16): 1863-1872.

Snímky z vyšetření použitého pro diferenciální diagnostiku AN vs. DLB

Snímky jsou otištěny s laskavým svolením Birmingham City Hospital a Southampton General Hospital, Spojené království.

Poznámka: DaTSCAN není schopen rozlišit mezi PN, MSA a PSP. DaTSCAN není schopen rozlišit DLB

od demence způsobené Parkinsonovou nemocí.

AN: Alzheimerova nemoc; DaT: dopaminový transportér; DLB: demence s Lewyho tělisky; ET: esenciální tremor;

EFNS: Evropská federace neurologických společností; MSA: mnohočetná systémová atrofie; PN: Parkinsonova nemoc;

PSP: progresivní supranukleární obrna; SPECT: Jednofotonová emisní výpočetní tomografie

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU DaTSCAN™ (Ioflupanum (¹²³I)) (74 MBq/ml injekční roztok)

Před předepsáním věnujte pozornost místnímu schválenému souhrnu údajů o přípravku. Bližší informace jsou dostupné také na vyžádání.

SLOŽENÍ 2,5ml injekční lahvička obsahuje 185 MBq joflupanu-(¹²³I) k času kalibrace. 5ml injekční lahvička obsahuje 370 MBq joflupanu-(¹²³I) k času kalibrace. **Pomocná látka se známým účinkem** Tento léčivý přípravek obsahuje 39,5 g/l ethanolu. **TERAPEUTICKÉ**

INDIKACE Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům. DaTSCAN je indikován pro zjišťování ztráty funkčních zakončení dopaminergních neuronů ve striatu. • U dospělých pacientů s klinicky nejasným parkinsonským syndromem, aby se mohlo rozlišit mezi esenciálním tremorem a parkinsonským syndromem spojeným s idiopatickou Parkinsonovou chorobou, mnohočetnou systémovou atrofií a progresivní supranukleární paralyzou. DaTSCAN není schopen rozlišovat mezi Parkinsonovou chorobou, mnohočetnou systémovou atrofií a progresivní supranukleární paralyzou. • Jako pomůcka pro rozlišení pravděpodobné demence s Lewyho tělisky a Alzheimerovy choroby u dospělých pacientů. DaTSCAN není schopen rozlišovat demenci s Lewyho tělisky od demence způsobené Parkinsonovou chorobou.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ Před podáním má být dostupné vhodné vybavení pro resuscitaci. DaTSCAN se má používat pouze u pacientů na doporučení lékařů zkušených v léčbě pohybových poruch a/nebo demence. Klinické účinky byly prokázány v rozmezí 111 až 185 MBq. Nepřekračujte 185 MBq a nepoužívejte při aktivitě nižší než 110 MBq. Pacientům musí být před injekcí provedena blokáda štítné žlázy. Bezpečnost a účinnost přípravku DaTSCAN u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. DaTSCAN se používá bez ředění. K minimalizaci možné bolesti v místě vpichu během podání je doporučena pomalá intravenózní injekce (15 až 20 sekund) do žíly na paži. Zobrazení SPECT se provádí za 3-6 hodin po injekci. **KONTRAINDIKACE** Těhotenství a hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ** Jestliže se objeví hypersenzitivní reakce, je potřeba podávání léčivého přípravku okamžitě přerušit a, pokud je to nutné, začít s intravenózní léčbou. Musí být dostupné léčivé přípravky a vybavení k resuscitaci.

Toto radiofarmakum může být dodáváno, používáno a podáváno jen oprávněnými osobami v určeném zdravotnickém zařízení. Jeho příjem, skladování, používání, přeprava a likvidace se řídí předpisy a příslušnými oprávněními místních kompetentních oficiálních úřadů. Vystavení každého pacienta ionizujícímu záření musí být opodstatněné na základě jeho pravděpodobného přínosu. U pacientů se závažnou poruchou ledvin nebo jater nebyly studie provedeny. Vzhledem k chybějícím údajům není DaTSCAN doporučen u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou ledvin nebo jater. Obsahuje 39,5 g/l (5% objemových) ethanolu až do 197 mg na dávku. To je škodlivé pro osoby trpící alkoholizmem. Na všechny tyto informace by se mělo přihlížet u vysoce rizikových skupin pacientů s onemocněním jater či epilepsií. Snímky pořízené za použití přípravku DaTSCAN jsou vyhodnocovány vizuálně na základě vzhledu striatu. Vizualní interpretaci může jako doplněk pomoci semikvantitativní hodnocení. Semikvantifikace má být použita pouze jako doplněk k vizuálnímu hodnocení po přijetí opatření uvedených ve schváleném souhrnu údajů o přípravku. Konečné posouzení má vždy zohlednit vizuální hodnocení i semikvantitativní výsledky. **INTERAKCE** Žádné studie interakcí nebyly u lidí provedeny. Joflupan se váže na dopaminové přenašeče. Léčivé přípravky vázající se na dopaminové přenašeče s vysokou afinitou mohou ovlivňovat diagnózu s využitím přípravku DaTSCAN. Patří mezi ně amfetamin, benztropin, bupropion, kokain, mazindol, methylfenidát, fentermin a sertralin. Mezi léčivé přípravky, které při klinických potřebách neovlivňují zobrazování pomocí přípravku DaTSCAN, patří amantadin, benzhexol, budipin, levodopa, metoprolol, pramidon, propranolol a selegilin. Nepředpokládá se, že antagonisté dopaminu a antagonisté působící na postsynaptické dopaminové receptory ovlivní zobrazení s využitím přípravku DaTSCAN, a proto se v případě potřeby nemusí vysazovat. Při studiích na zvířatech se ukázalo, že mezi léčivé přípravky, které neovlivňují zobrazování s využitím přípravku DaTSCAN, patří pergolid. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ** Ženy ve fertilním věku: Je-li nezbytné podat radioaktivní léčivý přípravek ženě ve fertilním věku, je vždy nutné vyloučit těhotenství. Žena, které vnechala menstruace, by měla být považována za těhotnou, dokud se neprokáže opak. Existují-li pochybnosti, je důležité, aby uspokojivého zobrazení bylo dosaženo za minimální expozice radioaktivitou. Měly by se zvažovat alternativní metody bez ionizujícího záření.

Radionuklidová vyšetření způsobují u těhotných žen radiační dávku pro plod. Podání 185 MBq joflupanu-(¹²³I)) má za následek absorbovanou dávku na dělohu 3,0 mGy. Není známo, zda se joflupan-(¹²³I)) vylučuje do mateřského mléka. Je-li podání kojící matce nutné, je třeba kojení na 3 dny přerušit a nahradit je náhradní výživou. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY** V souvislosti s přípravkem DaTSCAN jsou rozpoznány následující nežádoucí účinky: Časté nežádoucí účinky zahrnují bolest hlavy. Méně časté zahrnují zvýšenou chuť k jídlu, závratě, mravenčení (parestezie), dysgeuzii, vertigo, nauzeu, sucho v ústech, bolest v místě injekce (intenzivní bolest nebo pocit pálení po podání do malých žil). S neznámou frekvencí dochází k výskytu hypersenzitivit, erytému, pruritu, vyrážky, kopřivky, hyperhidrózy, dyspnoe, zvracení, snížení krevního tlaku a pocitu horka. Expozice ionizujícímu záření je spojena s vyvoláním malignity a s možností vývoje vrozených vad. Vzhledem k tomu, že při podání maximální doporučené aktivity 185 MBq je účinná dávka 4,63 mSv, je výskyt těchto nežádoucích příhod málo pravděpodobný.

ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. **DOZIMETRIE** Efektivní dávka (E) po podání 185 MBq injekce přípravku DaTSCAN je pro 70kg jedince 4,63 mSv. **PŘEDÁVKOVÁNÍ** Podpořte časté močení a defekaci.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI GE Healthcare B.V., De Rondom 8, 5612 AP, Eindhoven, Nizozemsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO** EU/1/00/135/001 (2,5 ml) a EU/1/00/135/002 (5 ml).

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU** 28. 1. 2021

Hlášení podezření na nežádoucí účinky je důležité, umožňují sledovat poměr přínosů a rizik. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby tato podezření hlásili na adresu: SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10; web: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Místní zastoupení: M.G.P. spol. s r.o., Kvitková 1575, 760 01 Zlín, Česká republika, Tel. +420 577 212 140, www.mgp.cz

© GE, 2021
GE, GE monogram a DaTSCAN jsou ochranné známky GE.

08-2021 MB003583/OS CZECH REPUBLIC

Subkutánní forma levodopy – nová intervenční terapie Parkinsonovy nemoci

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.¹, MUDr. Petra Havránková, Ph.D.², doc. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.³

¹I. neurologická klinika LF MU FN u sv. Anny v Brně

²Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

³Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Po více než 50 let od zahájení klinického použití levodopy nebyl k dispozici minimálně invazivní způsob podání, který by umožnil udržení stabilní hladiny v těle pacienta. To se nyní změnilo díky fosforylované levodopě, tzv. foslevodopě, kterou lze kvůli zvýšené rozpustnosti ve vodě podávat podkožně pomocí připojené pumpy. Díky subkutánnímu podání se očekává značné rozšíření tohoto léčebného postupu do klinické praxe. Autoři v článku shrnují aspekty vývoje uvedeného léku a shrnují dostupné praktické klinické informace.

Klíčová slova: levodopa, foslevodopa, LCIG, Parkinsonova nemoc, subkutánní infuze.

Subcutaneous form of levodopa – new device assisted treatment of Parkinson's disease

More than 50 years since the first clinical use of levodopa there has been no mini-invasive way of administration which would maintain a stable level of levodopa in patients's body. This has now changed with phosphorylated levodopa, so called phospholevodopa which is soluble in water and therefore can be injected subcutaneously using a pumps. Owing to the subcutaneous application this therapeutic method is expected to spread into clinical practice. The authors summarise the aspects of the development and clinical information of the drug.

Key words: levodopa, foslevodopa, LCIG, Parkinson's disease, subcutaneous infusion.

Úvod

Uplynulo již více než 200 let od chvíle, kdy James Parkinson publikoval svoji první esej o „shaking palsy“, a tím začal psát příběh Parkinsonovy nemoci (PN) a jejích pacientů (Parkinson, 1817). V posledních letech je patrný výrazný nárůst incidence PN ve světě (Dorsey et al., 2018), což má celospolečenský dopad. Můžeme jen diskutovat, zda se jedná o reálný nárůst incidence, nebo spíše jen o důsledek lepší diagnostiky.

Diagnostika i léčba Parkinsonovy nemoci prodělala velmi bouřlivý rozvoj. Za revoluční okamžik lze pokládat počátek podávání levodopy v léčbě Parkinsonovy nemoci v 60. letech minulého století (Birkmayer et Hornykiewicz, 1961). Levodopa podávaná

perorálně zůstává pro svoji účinnost a dobrou toleranci stále zlatým standardem v léčbě Parkinsonovy nemoci jak v iniciačních, tak i v pokročilých stádiích nemoci (Group, P.D.M.C. et al., 2014).

V posledních desetiletích máme u pacientů v pokročilém stadiu nemoci, kde jsou vyčerpány perorální možnosti léčby, možnost zvážit některou z intervenčních metod léčby. V současné době se jedná o léčbu hlubokou mozkovou stimulací nebo léčbu pumpovými systémy, mezi které patří podkožní podávání agonistů dopaminu (apomorfín – Dacepton) či duodenojejunální podávání samotné levodopy/karbidopy, tj. LCIG (levodopa-carbidopa intestinal gel) (Duodopa), či v kombinaci s entakapone, tj. LECIG (levodopa-entacapone-carbidopa

intestinal gel) (Lecigimon) via PEG-J (perkutánní gastrostomie s jejunální sondou).

Dosud chyběla forma levodopy, kterou by bylo možné podávat jinak než enterálně, ta se objevuje až nyní (Rosebraugh et al., 2021). Tato forma podání se jeví jako velmi slibná metoda léčby pro pacienty v pokročilém stadiu nemoci, navíc je minimálně invazivní a vzhledem k podkožnímu podání není léčba spojena s žádným chirurgickým zákrokem.

Farmakokinetika s. c. formy a údaje z dosavadních publikovaných studií

Kapalnou lékovou formu levodopy vhodnou k subkutánnímu podání nebylo jednoduché vyvinout kvůli její omezené roz-



doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.
I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
marek.balaz@fnusa.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):223-226

Článek přijat redakcí: 17. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2023

pustnosti ve vodě. Při hledání vhodného typu dobře rozpustného proléčiva přišla řada na vysoce rozpustné fosforylované formy levodopy – foslevodopy a foskarbidopy, které při téměř fyziologickém pH umožňují podávání koncentrovaného roztoku léčiva v neiritující subkutánní formě. Naopak klasická levodopa a karbidopa je nejlépe rozpustná při kyselém pH a při pH 7,4 je její rozpustnost významně nižší (Rosebraugh et al., 2021).

Kromě rozpustnosti byla testována také stabilita produktu a míra konverze fosfátové formy na aktivní léčivo (levodopa/karbidopa). Byla zjištěna velmi dobrá stabilita látky s dekompozicí menší než 2 % v průběhu jednoho roku. V průběhu preklinického testování byla prokázána vysoká rozpustnost, akceptovatelná stabilita a vhodná farmakokinetika foslevodopy a foskarbidopy. Klinické studie nejdříve u zdravých dobrovolníků a poté u pacientů potvrdily příznivý bezpečnostní profil a farmakokinetické vlastnosti u zkoušených infuzních režimů. Zpočátku byly zkoumány různé poměry foslevodopy a foskarbidopy – 4 : 1, 10 : 1 a 20 : 1, než došlo díky farmakokinetickým studiím u zdravých dobrovolníků ke stanovení poměru použitého v nynějším přípravku Duodopa SC, tedy 20 : 1, který stran biologické dostupnosti nejvíc odpovídá poměru 4 : 1 levodopy a karbidopy v perorální formě (Rosebraugh et al., 2021).

V počátcích klinického výzkumného programu dostávali zdraví dobrovolníci infuzi s. c. foslevodopy/foskarbidopy po dobu až 72 hodin, přičemž byla zjištěna stabilní dávka po cca 12 hodinách (Rosebraugh et al., 2021). U pacientů s Parkinsonovou nemocí s motorickými fluktuacemi je žádoucí dosáhnout rychlé úlevy od motorických příznaků, proto bylo přistoupeno k podávání nasycovací dávky v úvodu léčby, která je plánovaná jako 24hodinová infuze. Nasycovací dávka následovaná kontinuálním podáním foslevodopy/foskarbidopy umožnila dosáhnout stabilních hodnot levodopy/karbidopy už po dvou hodinách jak u zdravých dobrovolníků, tak i ve skupině pacientů s Parkinsonovou nemocí. Stabilní farmakokinetický profil hladiny levodopy byl konzistentní s profilem hladin levodopy, která byla dosažena po podání levodopa/karbidopa intestinálního gelu (Rosebraugh et al., 2021);

Rosebraugh et al., 2021 b; Rosebraugh et al., 2022; Othman et al., 2017).

Nežádoucí účinky byly srovnatelné ve skupinách užívajících perorální tabletovou formu levodopy/karbidopy nebo levodopa/karbidopa intestinální gel a subkutánní foslevodopy/foskarbidopy s výjimkou nežádoucích účinků subkutánní formy, které zahrnovaly navíc hlavně reakce v místě infuze. Tyto kožní reakce, projevující se většinou dobře rozpoznatelnými známkami zánětu (tj. zarudnutí, otok a méně často bolest a zblednutí), byly však hodnoceny jako mírné závažnosti (Rosebraugh, 2022). Mírná bolest v místě infuze při podání nasycovací dávky byla hlášena do 30 minut po zahájení. Vzhledem k již zmiňovanému 24hodinovému podávání subkutánní infuze foslevodopy/foskarbidopy se neočekává, že tento nežádoucí účinek bude omezovat použití této terapie (Rosebraugh, 2021). Je však třeba vyzdvihnout důležitost edukace o aseptických technikách a správném použití infuzní soupravy, což je zásadní pro zajištění celkově pozitivní zkušenosti pacienta s léčbou a minimalizaci kožních reakcí. Nutno je také dodat, že uvedená data pocházejí z farmakokinetických studií fáze 1 na zdravých dobrovolnících a pacientech s Parkinsonovou nemocí. Detailní hodnocení bezpečnostního profilu subkutánní foslevodopy/foskarbidopy jde nad rámec tohoto článku a čtenáře odkazujeme na aktuální znění souhrnu údajů o přípravku Duodopa SC.

Očekávaný klinický přínos subkutánně podávané foslevodopy

Přínos tohoto způsobu terapie očekáváme u pacientů v pokročilé fázi PN, jejichž příznaky dobře odpovídají na dopaminergní terapii, nicméně jsou ve fázi motorických fluktuací, které významně ovlivňují kvalitu jejich života a které již není možné optimálně kompenzovat úpravami dávkovacích schémat perorální léčby (Wright et Waters, 2013). Na rozdíl od jiných léčebných alternativ pokročilého stadia PN není tento způsob léčby omezen věkem pacienta a lze ji použít i u pacientů s lehkým nebo mírným kognitivním deficitem, lehkou psychotickou symptomatikou a lehkou nebo středně těžkou depresivní symptomatikou. Jedná se o faktory, které

ostatní způsoby terapie limitují, případně jsou jejich jednoznačnými kontraindikacemi. Podávání levodopy, resp. foslevodopy pomocí podkožní infuze navíc představuje minimálně invazivní metodu, z čehož plyne významně nižší riziko závažnějších komplikací. Zahájení terapie je snadné, nevyžaduje žádný neurochirurgický nebo gastroenterologický zákrok a v případě potřeby lze tuto léčbu snadno a okamžitě ukončit. Velkou výhodou je možnost 24hodinového podávání preparátu umožňujícího kontrolu nočních akinezí, které jsou jedním z faktorů významně limitujících kvalitu spánku pacienta.

Léčba kontinuální subkutánní infuzí proléčiv levodopy/karbidopy je tak určena pro každého pacienta v pokročilé fázi PN s výjimkou těch s těžkým kognitivním deficitem, a to z důvodu zvýšeného rizika nechtěné manipulace s pumpou případně jehlou v místě inserce. Významnějšími kontraindikacemi mimo již známé kontraindikace levodopy/karbidopy by pak mohlo být závažnější kožní onemocnění postihující kožní kryt (Soileau et al., 2022) na břiše v oblasti zavádění infuze či chronická antikoagulační terapie nebo závažnější poruchy krevní srážlivosti, které s sebou nesou riziko tvorby podkožních hematomů. Pacient, u něhož je zvažován tento způsob léčby, by měl mít samozřejmě motivované rodinné zázemí, případně možnost pečovatелů, kteří zajistí dohled nad obsluhou pumpy a zaváděním infuze a budou v kontaktu s pracovníky specializovaného centra, které bude léčbu pacientovi zajišťovat. Očekává se, že bude stačit jeden vpich injekčního subkutánního vstupu každé tři dny. Tekutina s obsahem foslevodopa/foskarbidopa není citlivá na světlo a při pokojové teplotě vydrží přípravek až 28 dní.

Orientační výpočet dávky subkutánní foslevodopy/foskarbidopy

Jeden mililitr podkožně podávaného roztoku bude obsahovat 240 mg foslevodopy a 12 mg foskarbidopy. Jedna lahvička přípravku obsahuje 10 ml roztoku. Foslevodopa má odlišnou molekulovou hmotnost oproti levodopě, jejich poměr je přibližně 1,41 : 1, proto dávka foslevodopy není ekvivalentem



MANAGE-PD

**Nástroj pro správné
načasování změn
v léčbě Parkinsonovy nemoci.**

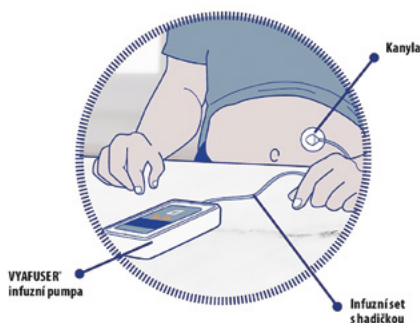


**Parkinson's
Foundation**

abbvie

Použití nástroje je určeno výhradně pro licencované zdravotnické pracovníky v České republice a není nabízen jako lékařské doporučení pro konkrétního pacienta. Nástroj není určen pro pacienty. O vhodné péči o pacienta a možnostech léčby může rozhodovat pouze zdravotnický pracovník, který uplatňuje nezávislý klinický úsudek s ohledem na jedinečné vlastnosti každého pacienta. V případě, že budete postupovat ve Vaší praxi s použitím nástroje MANAGE-PD, prosíme, vezměte na vědomí, že tak činíte výhradně na svou vlastní odpovědnost. Z tohoto důvodu AbbVie s.r.o. nenesou odpovědnost za jakoukoli újmu, hmotnou či nemohotnou, vzniklou v přímé či nepřímé souvislosti s použitím tohoto nástroje. **Pokud z jakéhokoli důvodu s tímto ujednáním nesouhlasíte, prosíme, nástroj MANAGE-PD nepoužívejte.**

Obr. 1. Systém infuzní pumpy k subkutánní aplikaci foslevodopy/foskarbidopy



dávky levodopy. Vzhledem k udávanému poměru 240 mg foslevodopy odpovídá přibližně 170 mg levodopy. Nicméně je nutné uvést, že biologická dostupnost foslevodo-

py při podkožním podání je cca o 8 % vyšší než u enterálně podávané levodopy.

Pokud bychom chtěli provést srovnání mezi účinností podkožně podávané foslevodopy a LCIG, je možné považovat použití jedné lahvičky podkožní foslevodopy (2 400 mg foslevodopy, v přepočtu 1 700 mg levodopy) za srovnatelné účinné jako použití jedné kasety LCIG (2 000 mg levodopy) denně i přes rozdílný způsob a dobu aplikace, protože kontinuální subkutánní podávání 24 hod. může vést k zajištění výhodnější tonické dopaminergní stimulace i při podávání nižších denních dávek levodopy, tj. není nutno podávání večerních dávek perorální levodopy jako v případě intestinálního gelu (Rosebraugh et al., 2022)

a zároveň je možné očekávat nižší rychlost infuze v průběhu nočního podávání.

Závěr

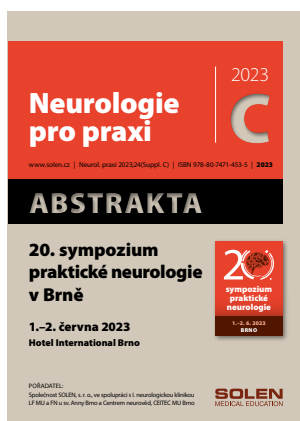
Duodopa SC tvoří spolu s přenosnou infuzní pumpou a pomocných infuzních částí aplikační systém (Obr. 1) pro řízené subkutánní podávání roztoku obsahujícího proléčiva foslevodopu a foskarbidopu. Získání certifikátu shody (CE) pro infuzní pumpu se očekává na podzim letošního roku. Kvůli snadnému subkutánnímu podání jsou klinická očekávání spojená s použitím tohoto léčebného postupu velmi optimistická.

Práce byla podpořena společností Abbvie.

LITERATURA

1. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson akinesia. *Wien Klin Wochenschr.* 1961;73:787-8.
2. Dorsey ER, et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons, Dis.* 2018;8(s1):S3-S8.
3. Group P. D.M.C., et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9949):1196-205.
4. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14:223-236.
5. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* 2021;90(1):52-61.
6. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/foscarbidopa is well tolerated and maintains stable levodopa and carbidopa exposure following subcutaneous infusion. *J Parkinsons, Dis.* 2021;11(4):16951702.b.
7. Othman AA, Rosebraugh M, Chatamra K, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel pharmacokinetics: lower variability than oral levodopa-carbidopa. *J Parkinsons, Dis.* 2017;7:275-278.
8. Rosebraugh M, Stodtmann S, Liu W, et al. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;97:68-72.
9. Soileau MJ, Alfred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21:1099-109.
10. Wright BA, Waters CH. Continuous dopaminergic delivery to minimize motor complications in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(6):719-729.

» VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



ON-LINE SBORNÍK ABSTRAKT
Z 20. SYMPOZIA PRAKTICKÉ NEUROLOGIE
 1.–2. 6. 2023
 Hotel International Brno

Cytologie mozkomíšního moku v diagnostice neurologických chorob

RNDr. Kateřina Klíčová

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

Analýza mozkomíšního moku představuje důležitou součást diagnostiky řady chorob a je využívána napříč mnoha lékařskými obory. Změny, které probíhají v centrální nervové soustavě, se odráží ve složení mozkomíšního moku. Za účelem analýzy likvoru je využíváno široké spektrum laboratorních metod, jednou z nich je i analýza cytologická. Cytologie likvoru umožňuje v poměrně krátkém časovém úseku a s běžnými prostředky získat cenné informace o procesech odehrávajících se v centrální nervové soustavě vyšetřovaného pacienta. Kvantitativní i kvalitativní cytologie je jednoduchá a technicky nenáročná metoda, je však zapotřebí zkušeného cytologa.

Klíčová slova: mozkomíšní mok, cytologie, historie.

Cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of neurological diseases

Cerebrospinal fluid analysis is an important part of the diagnosis of many diseases and is used across many medical disciplines. The changes that take place in the central nervous system are reflected in the composition of the cerebrospinal fluid. A wide range of laboratory methods is used for cerebrospinal fluid analysis, one of which is cytological analysis. Cerebrospinal fluid cytology makes it possible to obtain valuable information about the processes taking place in the central nervous system of the examined patient in a relatively short period of time and with common means. Quantitative and qualitative cytology is a simple and technically undemanding method, but an experienced cytologist is needed.

Key words: cerebrospinal fluid, cytology, history.

Úvod

Analýza mozkomíšního moku má nezapomenutelnou roli v diagnostice řady poruch centrální nervové soustavy (CNS) – od zánětů, autoimunitních onemocnění, subarachnoidálního krvácení až po nádorové infiltrace CNS. Kvalitativní a kvantitativní cytologie má svá specifika, především v preanalytické fázi, tj. zejména nutnost rychlého zpracování a limitovaný objem vzorku. Avšak při dodržení postupů a v kontextu s paralelním vyšetřením může zásadním způsobem přispět ke stanovení diagnózy patologických stavů v CNS.

Mozkomíšní mok je většinou málo buněčný biologický materiál. V cytologii likvoru se

nejčastěji setkáváme s mononukleáry – lymfocyty a monocyty, které jsou přítomny až v 80 % případů. U některých diagnóz je cytologický obraz typický. Jedná se např. o purulentní (hnisavý) zánět, kde pozorujeme charakteristickou záplavu neutrofilních granulocytů. Počet buněk je při této diagnóze vysoký – jedná se o stovky, tisíce až desetitisíce polymorfonukleárů s cca 90% převahou nad mononukleáry. U hnisavých zánětů je stěžejní včasná diagnostika. Kromě výrazně zvýšených hodnot proteinorachie a nízké glykorachie dochází také k výrazným metabolicko-energetickým změnám s rozvojem anaerobního metabolismu. U serózního zá-

nětu pozorujeme v cytologickém preparátu převahu lymfocytů. U ostatních biochemických parametrů se setkáváme pouze se zvýšenou proteinorachií, hodnoty glykorachie jsou normální. Při subarachnoidálním krvácení pozorujeme erytrofágy a hemosiderofágy, přičemž hemosiderofágy jsou typické pro starší krvácení. Pozorujeme produkty rozpadu hemoglobinu – fialové hrudky hemosiderinu a žluté krystaly hematoidinu. U čerstvého krvácení pozorujeme erytrofágy. Stěžejním biochemickým vyšetřením pro analýzu krvácení je spektrofotometrie, kterou je nutné provést co nejrychleji po odběru (Zeman, 2018).



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

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):227-230

Článek přijat redakcí: 4. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 11. 9. 2022

Nádorová onemocnění představují jednoznačně nejnáročnější problematiku cytologie mozkomíšního moku. Pro následnou léčbu nádorového procesu je klíčové potvrzení nádorové buněčné populace v mozkomíšním moku. Méně než 10 % primárních nádorů CNS metastazuje likvorovými cestami a způsobuje neurologické příznaky (DeAngelis, 1998). Nádorové buňky vykazují celou řadu typických morfologických znaků. K obvykle uváděným kritériím patří především polymorfie buněk, polymorfie jader, četná jádérka, velké buňky, vícejaderné elementy, značná velikost jader oproti objemu cytoplazmy, časté mitózy a bazofilie cytoplazmy. Maligní elementy se v likvoru objevují v přítomnosti metastáz do mozku či do páteřního kanálu. Méně častým nálezem jsou maligní elementy v likvoru u primárních nádorových procesů CNS. U některých karcinomů bez metastáz je také možné zachytit ojediněle nádorové buňky. Abychom zjistili, o jaký typ nádoru se jedná, musí být vzorek podroben dalšímu imunocytochemickému vyšetření za účelem specifické analýzy pro přesnější detekci. Bližší diagnostika je možná při použití specifických monoklonálních protilátek (Dušková et Sobek, 2017).

Historie objevu mozkomíšního moku

O existenci tekutiny, která obklopuje mozek, věděli lékaři již ve starověku, avšak první, kdo pravděpodobně objevil mozkomíšni mok, byl egyptský lékař Imhotep 3000 let př. n. l. V letech 460–375 př. n. l. popsal Hippokrates „vodu“ obklopující mozek. Zřejmě z důvodu specifického způsobu provádění pitvy neměli lékaři možnost zkoumat mozkomíšni mok až do 16. století. Důkazy o existenci mozkomíšního moku jsou připisovány Emanuelu Swedenborgovi (1688–1772). Své poznatky a vyjádření shrnul v rukopise, pro který však nenašel vydavatele. Rukopis byl objeven ve Stockholmu o jeden a půl století později, obsahoval komentáře k subarachnoidálnímu prostoru a arachnoidální membráně (Hajdu, 2003).

Další důležitá osoba spjatá s historií objevu mozkomíšního moku je německý profesor Heinrich Irenaeus Quincke (1842–1922), který provedl lumbální punkci u pacienta s hydrocefalem v roce 1891. Zabýval se také složením

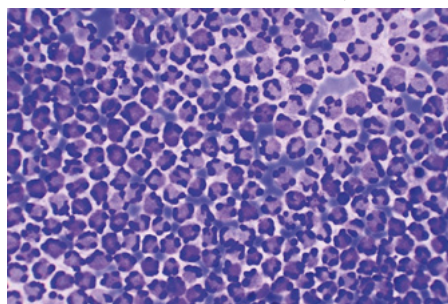
mozkomíšního moku, ve kterém stanovil počet buněk, celkovou bílkovinu a přítomnost bakterií. První úplný popis chemického složení likvoru byl poskytnut v roce 1911, což bylo asi o 20 let později od prvního Quinckeho popisu, lékařem a chemikem Williamem Mestrezatem (1883–1928). První významná diagnostická hodnota biochemické analýzy likvoru byla navržena v roce 1893 Ludwigem Lichtheimem (1845–1928), který zaznamenal, že hladina glukózy je snižena u bakteriální a tuberkulózní meningitidy. Později s rozvojem mikrobiologie a zlepšováním technik barvení se diagnostika neustále vyvíjela (Cozanitis, 2012; Marsala et al., 2015; Sourkers, 2002).

Cytologické nálezy v mozkomíšním moku

Purulentní záněty

Purulentní meningitida (PM) je akutní infekční život ohrožující onemocnění CNS. Zavedením sulfonamidů a antibiotik do léčebné praxe dramaticky poklesla smrtnost tohoto onemocnění. Přesto 15–30 % pacientů má smrtelný průběh a přibližně stejný podíl pacientů je poznamenán trvalými následky. Incidence je 2–6 případů na 100 tisíc obyvatel. Mezi příznaky purulentní meningitidy patří bolest hlavy, horečky, zvracení, meningeální příznaky a porucha vědomí. K nejčastějším původcům se řadí *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* a *Haemophilus influenzae* typ b. Charakteristický cytologický nálezy v likvoru svědčící pro PM zahrnuje stovky, tisíce až desetitisíce polymorfonukleárů s cca 90% převahou nad mononukleáry (Obr. 1). Likvor je opalescentní, zakalený a charakteristická je vysoká proteinurie (nad 1 g/l), nízká glykorachie (často pod 2 mmol/l) a elevace laktátu (Džupová et al., 2010; Havránek et al., 2009). Diagnostický proces u PM musí být

Obr. 1. Obraz purulentní meningitidy

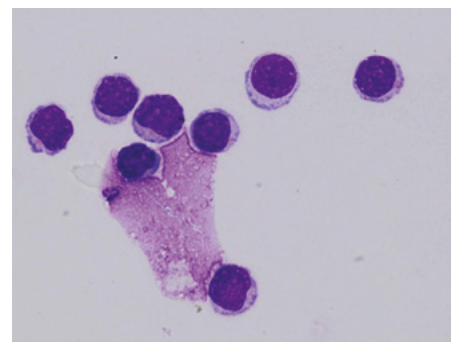


rychlý a empirická antibiotická léčba by měla být zahájena ihned při podezření na PM (Rožnovský, 2013). PM se zřídka vyskytuje také u nejmladších věkových skupin, u kterých dochází k častým komplikacím a mortalita je vysoká. V případech přežití se setkáváme s trvalým neurologickým postižením, jako je např. porucha hybnosti, hydrocefalus, psychomotorické postižení, poruchy sluchu atd. (Blechová, 2006).

Serózní záněty

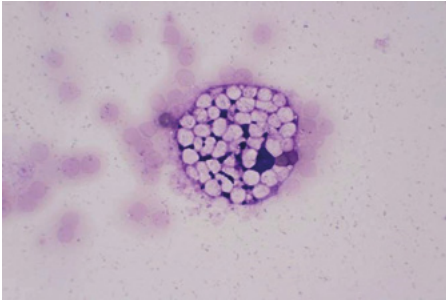
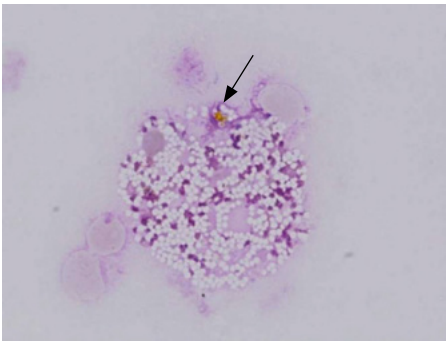
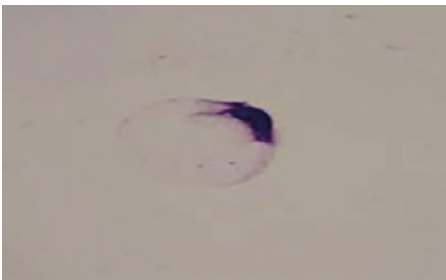
S nehnisavými neboli serózními záněty CNS se setkáváme častěji než s PM. Na rozdíl od PM nemají až na výjimky velkou úmrtnost, avšak následky mohou být také velmi závažné. Většina nehnisavých zánětů je virového původu, výjimkou však není ani bakteriální (*Borelia burgdorferi*) nebo velmi vzácně parazitární etiologie. Průběh nehnisavých neuroinfekcí nebývá tak dramatický jako u hnisavých neuroinfekcí. Při laboratorním vyšetření likvoru se setkáváme s proteinocytologickou asociací. V cytologickém preparátu pozorujeme převahu lymfocytů (Obr. 2). V základním vyšetření likvoru je většinou lehce zvýšená bílkovina, hladina glukózy je normální (Roháčková, 2006).

Obr. 2. Obraz serózního zánětu



Subarachnoidální krvácení

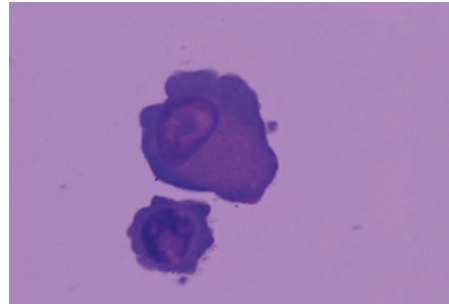
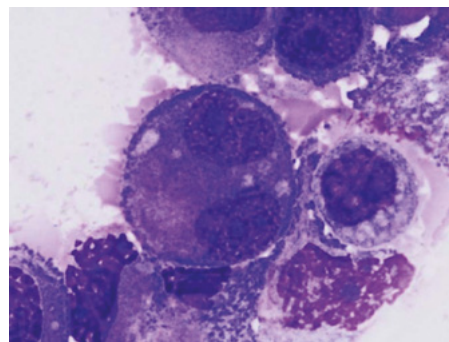
Subarachnoidální krvácení (SAK) je život ohrožující stav, jehož nejčastější příčinou je ruptura aneuryzmatu. S traumatickým SAK se setkáváme při kontuzi mozku. K častým příznakům patří náhle vzniklá bolest hlavy a porucha vědomí. V analýze mozkomíšního moku je důležité odlišit SAK od arteficiální příměsi erytrocytů. Důležité je také spektrofotomerické vyšetření, které musí být provedeno co nejdříve po odběru. V praxi je doporučeno, aby byl vzorek doručen do laboratoře tak rychle, jak je to možné, a měl by

Obr. 3. Erytrofág – čerstvé krvácení**Obr. 4.** Hemosiderofág – starší krvácení (šipkou označen žlutý krystal hematoidinu)**Obr. 5.** Buňka tvaru pečetního prstenu – může dosahovat velikosti až 100 µm, bazofilní lem, světlá cytoplazma a periferně uložené jádro

být zcentrifugován maximálně do hodiny po odběru. Po 4–6 hod. po průniku krve do subarachnoidálního prostoru dochází k aktivaci monocytů a následné fagocytóze erytrocytů. Nález erytrofágů v cytologickém preparátu svědčí pro recentní SAK (Obr. 3). Následně makrofágy degradují hemoglobin na hemosiderin, který je přítomen od 4.–5. dne od počátku SAK a může být přítomen i po několika týdnech. Hematogenní pigment hematoidin může být přítomen od 14. dne a tvoří typické žluté krystaly (Obr. 4) (Kalina, 2011; Brož et al., 2013).

LITERATURA

1. Blechová Z. Hnisavé meningitidy nejmladších věkových skupin. *Neurol. praxi.* 2006;3:131-133.
2. Brož P, Ženková J, Řezáčová K. Vyšetření mozkomíšního moku v diagnostice subarachnoidálního krvácení. *Klin Biochem Metab.* 2013;21(42):220-225.
3. Cozaniotis DA. Heinrich Irenaeus Quincke (1842–1922): The Nobel Prize but for the problem of age. *Presse Med.* 2012;42(Pt 1):464-470.

Obr. 6. Nádorové buňky (diagnóza – karcinom prsu)**Obr. 7.** Nádorové buňky (diagnóza – karcinom žaludku)

Cytologie v diagnostice roztroušené sklerózy

U pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) bývá přítomna lehká lymfocytárně-monocytární pleocytóza $6-10 \times 10^6/l$. V cytologickém preparátu nacházíme kromě klidových forem lymfocytů a monocytů také tyto elementy se známkami aktivace, plazmatické buňky a velmi vzácně buňky tvaru pečetního prstenu (Obr. 5). Plazmatické buňky jsou posledním stupněm vývoje B-lymfocytů produkujícím protilátky. V období ataky se můžeme setkat v menší míře i s neutrofilními a eozinofilními granulocyty. Diagnózu demyelinizace však nevyklučuje ani normální cytologický obraz (Sobek, 2017; Sládková et Mareš, 2015).

Ve výzkumu Zemana et al. (2001) byly zjištěny také další statisticky významné nálezy v cytologii u různých podskupin RS. Jednalo se například o vyšší prevalenci lipofágů a lymfocytů a nižší prevalenci pleocytózy v CSF u těžce postižených pacientů. U léčených pacientů

byl nalezen nižší počet buněk, nižší prevalence pleocytózy v CSF, nižší poměr lymfocytů/monocytů. U pacientů RS s onemocněním delšího trvání byla vyšší prevalence zralých plazmatických buněk a lipofágů (Zeman et al., 2001).

Cytologie v diagnostice nádorů

Kvalitativní cytologie likvoru přispívá k časné diagnóze a následné léčbě nádorové infiltrace CNS. I přes rychlý rozvoj zobrazovacích metod má stanovení přítomnosti nádorových buněk v mozkomíšním moku svůj význam. Klasická morfolgie bývá doplněna metodami imunohistochemie s použitím monoklonálních protilátek proti nádorovým antigenům, popř. metodami molekulární genetiky. Vzhledem k původu jsou cytologické nálezy s nádorovými buňkami rozdělovány na primární a metastazující nádory a dále nádorové metastazující buňky na metastázy solidních tumorů a metastázy hematologických onemocnění. Schopnost nádorových buněk separovat se a migrovat do likvoru závisí na stupni malignity, na přítomnosti limitujících faktorů v transportních cestách a na lokálních podmínkách (Štourač et al., 2009). Důležitá cytologická kritéria maligních buněk jsou abnormální velikost s polymorfními jádry, viditelná jadérka, atypická mitóza, vysoký poměr jádro – cytoplazma, intenzivně bazofilní cytoplazma (Obr. 6, 7) (Torzewski et Lackner, 2016).

Závěr

Cytologie mozkomíšního moku má svou nezastupitelnou roli v diagnostice některých onemocnění. Cytologická analýza likvoru představuje zlatý standard každé likvorové laboratoře. Spolehlivá likvorová diagnostika však není postavena pouze na určení hodnot jednoho či více laboratorních parametrů, ale úspěšně ji lze provádět pouze na základě znalosti podstaty procesů odehrávajících se za příslušných okolností v CNS (Dušková et Sobek, 2018).

4. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol.* 1998;38(2-3):245-252.
5. Dušková J, Sobek O. Assisting the neurologist in diagnosis of CNS malignancies. *Brain Behav.* 2017:e00805. <https://doi.org/10.1002/brb3.805>.
6. Dušková J, Sobek O. Cytologické vyšetření mozkomíšního moku. *Česk Patol.* 2018;55(3):145-157.
7. Džupová O, Polívková S, Smíšková S, Beneš J. Epidemiologické, klinické a laboratorní charakteristiky purulentní meningitidy u dospělých pacientů. *Klin Mikrobiol Inf Lek.* 2010;16(2):61-67.
8. Hajdu Sl. A note from history: Discovery of the cerebrospinal fluid. *Ann Clin Lab Sci.* 2003;33(3):334-336.
9. Havránek J, Schejbalová M, Dedek V, et al. Purulentní meningitidy v dětském věku. *Pediatr. praxi.* 2009;10(1):20-24.
10. Kalina M. Příčiny, klinický obraz a diferenciální diagnos-

tika spontánního intracerebrálního krvácení. *Neurol. praxi.* 2011;12(2):80-83.

11. Marsala SZ, Gioulis M, Pistacchi M. Cerebrospinal fluid and lumbal puncture: the story of a necessary procedure in the history of medicine. *Neurol. Sci.* 2015;36(6):1011-1015.

12. Roháčková H. Hnisavé a nehnisavé záněty centrální nervové soustavy. *Neurol. praxi.* 2006;3:128-130.

13. Rožnovský L. Neuroinfekce v intenzivní péči. *Neurol. praxi.* 2013;14(5):252-256.

14. Sládková V, Mareš J. ZAM zdravotnictví a medicína (online), 2015. <https://zdravi.euro.cz>.

15. Sobek O. Doporučené postupy, indikace a možnosti likvorové diagnostiky u roztroušené sklerózy a optické neuromyelitidy. *Multiple Sclerosis News.* 2017;3(1):6-11.

16. Sourkars TL. William Mestrezat (1883–1928): Oenologist, physician, neurochemist. *J Med Biogr.* 2002;10(3):141-145.

17. Štourač P, Bednářová J, Čermáková Z. Význam cytologie mozkomíšního moku v diagnostice nádorových onemoc-

nění nervového systému. *Neurol. praxi.* 2009;10(5):294-296.

18. Torzewski M, Lackner K. Cerebrospinal fluid cytology: a highly diagnostic method for the detection of diseases of the central nervous system. *Laboratoriums Medizin.* 2016;40(3):1-7.

19. Zeman D, Adam P, Kalistová H, et al. Cerebrospinal fluid cytologic findings in multiple sclerosis. A comparison between patient subgroups. *Acta Cytologica.* 2001;45(1):51-59.

20. Zeman D. Praktický průvodce laboratorním vyšetřením likvoru. Univerzita Palackého v Olomouci, 2018.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2023

PŘEDNÁŠKY

- **Bezpečnost vysoce účinných DMD v léčbě RS** – doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.
- **Postavení selektivní imunorekonstituce v léčbě relabující RS**
prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
- **Glymfatický systém CNS aneb lekce z neurobiologie na AAN 2022**
MUDr. Jana Lízrová Preiningerová, Ph.D.
- **Poruchy chůze ve stáří** – MUDr. Hana Brožová, Ph.D.
- **Změny kognice ve stáří: jak poznat, že stárneme normálně, a jak stárnout úspěšně** – doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.
- **Závratě a posturální instabilita ve stáří** – MUDr. Jiří Polívka, CSc., MUDr. Pavel Potužník, Ph.D., Ing. Jiří Polívka, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
Neurologická klinika, FN Olomouc

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET
KREDITŮ **2**

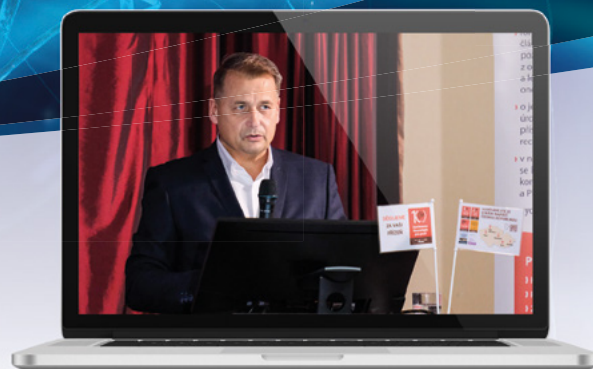
Registrace
ZDARMA

TERMÍN

červen 2023
až květen 2024
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER

MERCK



20

symposium praktické neurologie

1.–2. 6. 2023
BRNO

Letošní 20. ročník Symposia praktické neurologie navštívilo přes 300 odborníků



Letošní jubilejní 20. ročník Symposia praktické neurologie zahájil prezident akce **prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN.**



Ve čtvrtek v podvečer jsme pro vás připravili stejně jako v předchozích letech **soutěžní blok kazuistik**, do kterého se se svými sděleními přihlásilo celkem pět mladých lékařů. Jako **nejlepší sdělení účastníci Symposia zvolili práci MUDr. Martiny Petrášové** (uprostřed) z FN Brno „Od ložiska roztroušené sklerózy k anaplastickému astrocytomu: příběh diagnostického úskalí“.



Letošní ročník Symposia navštívilo přes 300 odborníků, kteří diskutovali nejen v rámci odborného programu, ale také v kuloárech. Celé Sympozium se neslo v duchu milých setkání.



Hojně navštíveným byl blok přednášek o **neuropsychiatrii a neuropsychologii pod vedením MUDr. Terezy Uhrové, Ph.D.** Přednáška o elektrokonvulzivní terapii jako léčebné modalitě u status epilepticus a téma psychopatologie doprovázející cévní mozkovou příhodu vzbudily bouřlivou diskusi.



Ani letošní ročník Symposia nebyl ochuzen o předání **Ceny Arnolda Picka za nejlepší sdělení z praxe publikované v Neurologii pro praxi**. Cenu Arnolda Picka za rok 2022 získal **MUDr. Tomáš Bauer** (vpravo) a jeho publikace „Rodina s hereditární transthyretinovou amyloidózou“.



Závěr pátečního programu byl věnován kontroverzi „**Je alfa-synuklein vhodným příštím cílem pro léčbu Parkinsonovy nemoci?**“, ve které **diskutovala MUDr. Kristína Kulcsárová, Ph.D.**, z Košic (vlevo) s **doc. MUDr. Petrem Duškem, Ph.D.** (vpravo), z Prahy. Všichni účastníci symposia mohli svůj názor k této problematice vyjádřit hlasováním.

2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023

Zavzpomínejte s námi na 20 let
Symposia praktické neurologie

Zavzpomínejte s námi na předchozí ročníky Symposia praktické neurologie ve fotogalerii.

Základní informace o akci

Termín: 1.– 2. 6. 2023

Místo konání: Hotel International, Brno

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

Registrovaní účastníci: 303

Odborný program

- › Funkční neurologické poruchy
- › Vrozené vady
- › Neuropsychiatrie a neuropsychologie
- › Spánek
- › Z historie neurologie
- › Soutěžní blok kazuistik
- › Nervosvalová onemocnění u dětí
- › Léčitelná extrapyramidová vzácná onemocnění
- › Kontroverze
- › Je alfa-synuklein vhodným příštím cílem pro léčbu Parkinsonovy nemoci?

Těšíme se na viděnou na 21. sympoziu praktické neurologie v Brně ve dnech 6.–7. 6. 2024.

ZLATÍ PARTNEŘI



STŘÍBRNÍ PARTNEŘI



Děkujeme všem partnerům za spoluúčast na realizaci tohoto Symposia.

Vzácný syndrom, kde multioborová spolupráce pacientce významně pomohla

Vítězná kazuistika soutěžního bloku kazuistik na 10. konferenci Neurologie pro praxi v Plzni (25.–26. 1. 2023)

MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D.¹, Dr. Evgeni D. Kavrakov²

¹Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň

²Neurologické oddělení, Karlovarská krajská nemocnice, Karlovy Vary

Prezentujeme případ pacientky s těžkou chronickou polyneuropatií (trvajícím 3 měsíce), lymfadenopatií, organomegalií, hypertrichózou a jinými projevy, u které proběhlo diagnostické upřesnění a terapie. Stav pacientky vyžadoval konzultace s neurologem, hematologem, oftalmologem, rehabilitačním lékařem a infektologem. Na začátku u ní bylo zvažováno onemocnění typu klasické chronické demyelinizující polyneuropatie (CIDP) vzhledem k relevantnímu klinickému nálezu. Léčba intravenózními imunoglobuliny nevedla k signifikantní klinické regresi projevů polyneuropatie. Později bylo zjištěno, že se jedná o syndrom POEMS – vzácná diagnóza, kde je hematologické vyšetření klíčové. Tento akronym znamená Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes. U naší pacientky jsme skutečně pozorovali každý z těchto 5 symptomů. Na konci neurologické manifestace výrazně regredovaly po specializované terapii v rámci fakultní hematologické kliniky (včetně autologní transplantace kmenových buněk). Kvalita života pacientky je t. č. dostatečně dobrá, jinými slovy invalidizace téměř zmizela díky multioborové spolupráci. Jsou zde diskutovány různé podrobnosti z diagnostického procesu při syndromu POEMS, který obsahoval v tomto případě hospitalizaci na našem neurologickém oddělení. Diskuze léčby syndromu je také součástí tohoto článku. Syndrom POEMS je vzácné onemocnění s komplexní patogenezi a s postižením různých orgánů, u kterého neurolog hraje důležitou roli při diferencially-diagnostickém upřesnění.

Klíčová slova: POEMS, CIDP, autologní transplantace kmenových buněk, multioborová spolupráce.

A rare syndrome where our multidisciplinary approach significantly helped the patient

In this case report we present the diagnostic process and treatment of a patient with severe chronic polyneuropathy (lasting around 3 months), lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, hypertrichosis and other symptoms. The patient's condition required consultations with a neurologist, a hematologist, an ophthalmologist and also with a rehabilitation specialist and infectologists. The diagnose classic chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) was considered in the beginning due to relevant clinical manifestations. Intravenous immunoglobulins did not lead to significant clinical improvement of the polyneuropathy. Afterwards, it was found that our patient suffers from POEMS syndrome – a rare diagnosis where the hematological examination is crucial. This acronym means Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes. Our patient did exhibit all five of those symptoms. In the end, the neurological manifestations improved significantly after specialized treatment (including autologous transplantation of stem cells). The patient's quality of life improved, i.e. disability disappeared almost completely thanks to multidisciplinary care. We discuss different aspects of the diagnostic process in POEMS syndrome which included hospitalization in our neurology clinic. The treatment plan is also presented here. POEMS syndrome is a rare and complex disease where the neurologist plays an important role in the differential diagnostic clarification.

Key words: POEMS, CIDP, autologous stem cell transplantation, multidisciplinary care.

Prezentujeme kazuistiku 42leté pacientky vietnamského původu. Pacientka byla referována akutně na Neurologickém oddělení v Karlovarské krajské nemocnici v září 2021 pro slabost dolních končetin a pocit mravenčení na všech končetinách. Stěžovala si na ne-



Dr. Evgeni D. Kavrakov
Neurologické oddělení, Karlovarská krajská nemocnice, Karlovy Vary
e.kavrakov@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):232-235
Článek přijat redakcí: 9. 12. 2022
Článek přijat k publikaci: 6. 2. 2023

schopnost chůze, na podlamování kolen a na progredující slabost akrálních částí končetin. Obtíže trvaly zhruba 2 týdny, mírnější potíže s chůzí vnímala již od začátku července 2021. Na začátku obtíží nevěnovala pozornost. Vyhledala lékaře až v okamžiku, kdy už celý týden nebyla schopna jít na toaletu bez pomoci rodiny. Je nutné zdůraznit, že tato pacientka byla v první polovině září 2021 dimitována z oddělení ORL v Karlových Varech, kde proběhla extirpace zvětšené lymfatické uzliny supraklavikulárně vpravo s biopsií. Výsledek biopsie tehdy ještě nebyl k dispozici. Od srpna 2021 byla sledovaná na hematologické ambulanci pro suspekci na lymfoproliferativní onemocnění. CT krku a hrudníku s kontrastní látkou ukázalo mnohočetné sklerotické léze ve skeletu velikostí do 10 mm, s kompletní sklerotizací obratlového těla Th1. Vyšetření proběhlo před prvním kontaktem s neurologem. Laboratorní vyšetření prokázalo malé množství paraproteinu. Na ultrasonografii dutiny břišní byla nalezena hepatosplenomegalie. Dle dokumentace byla diagnóza chronické hepatitidy B (známá již od roku 2010). V září 2021 jsme při prvním neurologickém vyšetření registrovali těžký deficit.

Z objektivního nálezu při vyšetření v Karlovarské nemocnici

Při vědomí, orientovaná všemi kvalitami. Hlavové nervy: bez poruch. Horní končetiny (HKK): motorika v ramenních kloubech bez oslabení, stisk symetrický, přiměřený, síla extenze prstů HKK bez oslabení, hypestezie od loketní oblasti dolů, oboustranně, bez těžké hypotrofie, reflexy C5/C6 výrazně snížené bilaterálně. Dolní končetiny (DKK): síla flexe a extenze v kyčelních kloubech = 4+/5 oboustranně, motorika v kolenních kloubech byla vleže v širší normě, reflexy L2/S2 nevybavné opakovaně (i po relaxaci). Taktilní cití: od kolena dolů hypestezie nebo dysestezie, nelze přesně zjistit rozsah ani druh postižení. Lasegue – negativní. Akrálně: síla dorzální flexe = 2/5 vlevo, = 1/5 vpravo. Síla plantární flexe = 2/5 oboustranně. Není schopná samostatné chůze, necítí podlahu po vertikalizaci s dopomocí. Byla schopná vertikalizace pouze s pomocí dvou osob. Byla pozorována nestabilita stoje (ne pouze akrálně, ale i v kolenních

kloubech, i když vleže nebyla motorika v kolenním kloubu porušena). Docházelo k podlamování v kolenou a současně byla popsána i senzorická ataxie. Vibrační cití na končetinách: anestezie od kolen distálně, symetricky. Byla přivezena na vozíku. Je nutné doplnit, že byla přítomná i hypertrichóza.

Syndromologická diagnóza byla v neurologické ambulanci stanovena jako „subakutní polyneuropatie všech končetin bez poruch hlavových nervů“. Zde zdůrazníme, že diagnostika polyneuropatie není vždy jednoduchý úkol (Ambler, 2013). Během hospitalizace v Karlových Varech byla kontaktována hematoložka, která zvažovala lymfoproliferativní onemocnění. Později bylo zjištěno, že ve druhé polovině května 2021 měla pacientka poprvé v životě přechodné brnění levé ruky od zápěstí dolů a občasné brnění v chodidlech oboustranně. V květnu 2021 měla dojem, že to jsou nezávažné potíže. Obtíže přičítala stresu, ve skutečnosti šlo ale o první manifestace tohoto onemocnění.

Během hospitalizace na Neurologickém oddělení bylo provedeno vyšetření páteře pomocí nativního vyšetření MR v rozsahu od C7 po S1. Byl nalezen patologický obraz kompletní sklerotické transformace těla Th1, bez myelopatie v rozsahu vyšetření. Doplněné CT mozku bylo s normálním nálezem. Byla provedena lumbální punkce. Na základě likvorologického nálezu bylo možné potvrdit naši klinickou suspekci na zánětlivou polyneuropatii: celková bílkovina byla výrazně zvýšená (2,76 g/l při normě naší laboratoře do 0,47 g/l), počet leukocytů v likvoru byl v normě, kromě toho byla nalezena velmi významná elevace orosomukoidu v likvoru (35 mg/l), vyšetření likvoru na borreliu bylo negativní. V krvi byla prokázána negativita anti-GAD a také anti-MAG, dále byly negativní i protilátky IgG a IgM proti gangliosidům v krvi (konkrétně GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GQ1b, GT1b). V elektromyografii dominoval obraz těžké motorické polyneuropatie na DKK bez akutní axonopatie, dále nerovnoměrné postižení senzitivních nervů. Postižení senzitivních nervů bylo mírnější oproti postižení nervů motorických. V oblasti PHK byl konstatován inkompletní blok vedení *n. ulnaris*, s těžkou demyelinizací (teoreticky však nelze vyloučit preexistující chronickou kompresi

nervu v kubitálním tunelu) a kromě toho i lehké demyelinizační postižení na ostatních nervech HKK. F-vlna byla výrazně prodloužená v oblasti pravého *n. peroneus* (75,4 ms) a pouze minimálně v oblasti levého. F-vlna nebyla vůbec výbavná v oblasti levého *n. tibialis*. Bylo nalezeno i výrazné prodloužení DML u *n. peroneus* a *n. tibialis*, v oblasti *n. medianus* a *n. ulnaris* byly DML v normě. Závěr z našeho EMG vyšetření byl: senzomotorická demyelinizační polyradikuloneuropatie s převahou postižení na motorických nervech. Doporučena byla léčba i. v. imunoglobuliny.

Během hospitalizace na Neurologickém oddělení byl registrován definitivní výsledek biopsie.

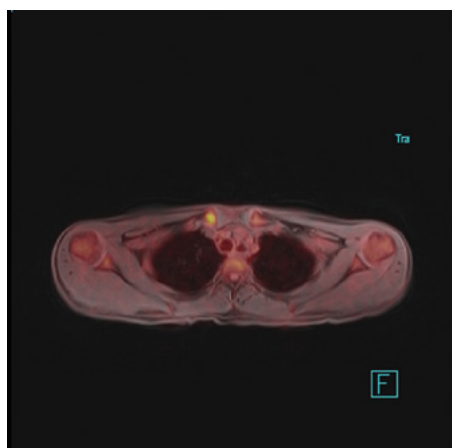
Závěr patologů po konzultaci s vyšším pracovištěm

Lymfatická uzlina s parakortikální klonální plazmocytózou (IgG lambda). Diferenciálně diagnosticky byla zvažována infiltrace lymfatické uzliny plazmocytomem (plazmocytárním myelomem), případně enormně plazmocyticky diferencovaný B-lymfom – např. lymfom marginální zóny nebo MALT-lymfom, který se však jevil jako nepravděpodobný, neboť diagnostická kritéria tohoto lymfomu nebyla splněna. Dále klonální benigní plazmocytóza lymfatické uzliny a vzácně i klonální plazmocytóza u plazmocelulární varianty Castlemanovy choroby.

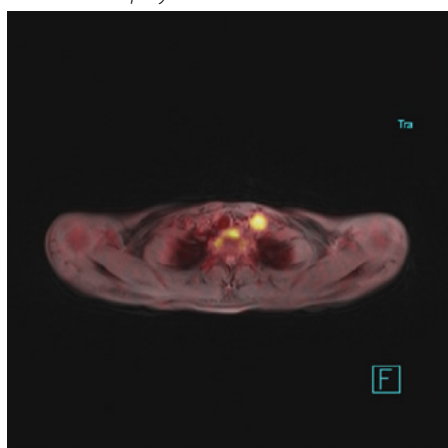
Po aplikaci 90 g Kiovigy během 5 dnů došlo jen k velmi mírné regresi neurologického deficitu. Bylo domluveno konzilium s onkologem v Plzni. Proběhlo infektologické konzilium pro neléčenou hepatitidu, byla zahájena terapie Entecavirem. Následně byla přeložena na oddělení akutní rehabilitace v Karlovarské krajské nemocnici.

V říjnu 2021 byl stav pacientky opakovaně konzultován s neurologem. Během pobytu na rehabilitačním oddělení došlo k mírnému subjektivnímu zlepšení soběstačnosti pacientky. Ergoterapeutem byla edukována, jak zvládat různé činnosti s paraparézou. Nicméně přetrvával těžký deficit na DKK akrálně (s omezením pohybu na invalidní vozík). Proběhlo mimo jiné oční konzilium pro potíže se zrakem trvající dva měsíce. Oftalmolog našel retinopatii vpravo bez specifikace, co se týče etiologie očního postižení.

Obr. 1. PET CT s 18 fluorodeoxyglukózou; metabolicky aktivní postižení pravé klíční kosti a sternu



Obr. 2. PET CT s 18 fluorodeoxyglukózou; metabolicky aktivní postižení jedné uzliny v oblasti vnitřní skalenové skupiny vlevo



Tab.1. Syndrom POEMS – smysl akronymu

Polyneuropathy	průkaz polyneuropatie včetně EMG
Organomegaly	organomegalie, adenomegalie
Endokrinopathy	průkaz endokrinologické poruchy
Monoclonal gammopathy	monoklonální gamapatie
Skin changes	kožní změny

Hematoonkologická klinika v Plzni vyjádřila suspekci na POEMS syndrom. Právě tam byla zahájena specializovaná hematologická léčba – viz dále v textu. Na konci října 2021 byla naše pacientka propuštěna domů z rehabilitačního oddělení. Při dimisi z rehabilitačního oddělení jsme pozorovali progresi objektivního nálezu ve srovnání se stavem z konce září (plegie dorzální flexe oboustranně, nebyla schopná udělat více než jeden krok, kromě toho referovala dysestezii celých DKK od Th12 dolů).

V listopadu 2021, tři týdny po propuštění z rehabilitačního oddělení, byla rehospitalizovaná a proběhla další telefonická konzultace s hematoložkou v Plzni. Objektivně byla na konci listopadu nalezena progresie proximální parézy v oblasti DKK – konkrétně síla flexe a extenze v kyčelním kloubu vlevo byla = 4/5, vpravo = 3/5, síla extenze v kolenních kloubech byla = 2/5 oboustranně. Kontrolní oftalmologické konzilium vyloučilo zhoršení již známé retinální patologie.

Péče poskytnutá Hematoonkologickým oddělením ve FN Plzeň

Na Hematoonkologickém oddělení v Plzni byla zajištěna vysoce specializovaná péče.

Ve druhé polovině září 2021 byla na naše pracoviště referována 41letá pacientka s těžkým neurologickým deficitem (výše specifi-

kovaný) pro lymfadenomegalií krčních uzlin se suspektním nálezem lymfomu v histologii odebrané krční uzliny. Doplněno bylo komplexní hematologické vyšetření, kde byla zjištěna paraproteinemie IgG lambda v kvantitě 7,9 g/l, z volných lehkých řetězců dominující lambda řetězec v kvantitě 167,3 mg/l, kappa pak 45,2 mg/l (ratio 3,7). V krevním obraze byla jen mírná trombocytóza – 490 tis., ostatní nálezy v normě. V biochemickém nálezů bylo pozorováno jen zvýšení celkové bílkoviny na 85,8 g/l, ostatní nálezy v normálních hodnotách. Doplněno bylo ještě PET CT vyšetření, kde byla metabolická aktivita patrná v uzlinách vnitřní scalenové oblasti, pak v pravé klíční kosti, sternu a oblasti Th1/2. Proběhlo vyšetření hormonů štítné žlázy, kde byly nalezeny vyšší hodnoty TSH při mírné struma nodosa. Po kompletaci výsledků byl případ hodnocen jako POEMS syndrom se splněním všech kritérií – senzomotorická demyelinizační polyneuropatie + lymfadenomegalie s hepatomegalií + struma nodosa s vyšším TSH + monoklonální paraprotein + vícečetná sklerotická ložiska skeletu + skin changes ve smyslu hypertrichózy. Vyšetření kostní dřeviny nebylo provedeno pro výraznou poruchu hybnosti a obtížnou domluvu k tomuto výkonu. Jelikož docházelo klinicky k další progresi neurologického nálezu, bylo rozhodnuto o zahájení hematologické léčby. Z možností

léčby (alkylační látky, proteasomové inhibitory, imunomodulační léčba) byla zvolena léčba (Dispenzieri, 2012) s lenalidomidem a kortikoidy s myšlenkou následné autologní transplantace (Baa et al., 2021). Byla zahájena terapie lenalidomidem 10 mg jednou denně vždy 3 týdny, pak týden pauza a dexametasonem 20 mg tbl jednou týdně. Celkem byly podány 4 cykly, poslední cyklus byl zahájen v lednu 2022. Klinický nálezy se mírně zlepšil, pacientka byla schopná již chůze s pomocí na krátkou vzdálenost a výrazně zregredovalo brnění konečků prstů DKK i HKK. Laboratorně došlo k poklesu paraproteinu na 2,8 g/l, celkově tedy o 65 %. Jednalo se o dosažení parciální remise. Následným krokem byla mobilizační chemoterapie vysocedávkovaným cyklofosfamidem (CPA) – na začátku března 2022 byla podána dávka 1,5 g/m² (celkem podáno 2 g CPA). Od následujícího dne byly podávány růstové faktory G-CSF. CPA tolerovala. V polovině března 2022 došlo k dostatečnému vyplavení periferních progenitorových CD 34 buněk, které byly úspěšně odebrány, cestou zavedeného centrálního žilního katétru do v. femoralis – celkem odebráno 11,03 × 10⁶/kg. Jde o množství dostatečné pro provedení až dvou autologních transplantací. K vlastní autologní transplantaci byla pozvána na konci března 2022. Při přijetí byla v dobrém celkovém stavu, soběstačná, mobilní na invalidním vozíku, ale s pomocí schopna krátké chůze, subj. bez zásadních obtíží, klinicky přítomna levostranná krční lymfadenopatie 3 × 2 cm. Jako předtransplantační příprava byl použit vysocedávkovaný melphalan – dávka 140 mg/m² – celkem 260 mg melphalanu. Autologní transplantace byla provedena v dubnu 2022 – podána polovina původně naseparovaného a kryokonzervovaného autologního transplantátu s obsahem 2,33 × 10⁶/kg nukleárních buněk a 5,82 × 10⁶/kg CD34 pozitivních buněk. Převod štěpu proběhl bez komplikací. Během pobytu nedošlo k žádným zásadním komplikacím. Po chemoterapii došlo k úplné regresi krční lymfadenopatie. Pro chronickou hepatitidu B s pozitivním PCR testem byla léčená entecavirem. První kontrola po transplantaci proběhla v druhé polovině května 2022 s výrazným zlepšením klinického stavu, pacientka již zvládala chůzi s pomocí lépe než vstupně, doma plně

soběstačná, uzliny neznatelné, v krvi hodnota M proteinu nízká – jen 1,2 g/l, hodnoty hormonů štítné žlázy úplně v normě. Poslední kontrola v rámci tohoto pracoviště vzhledem k datu vytvoření kazuistiky proběhla v srpnu 2022 s dalším zlepšením stavu s trvajícím velmi dobrou parciální remisí, paraprotein jen 1 g/l. V dalším horizontu je plánováno sledování klinického stavu, hodnot paraproteinu a kontrolní PET vyšetření.

Diskuze

POEMS je vzácný syndrom (prevalence 0,2–0,3/100 000 lidí), jehož klinický obraz obsahuje postižení různých orgánů: polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny (skin). Jedná se o multisystémové onemocnění s autoimunitní složkou. V patogenezi tohoto onemocnění vždy důležitou roli hraje monoklonální buněčná plazmocytární proliferace. V našem případě se neurologické symptomy objevily na úplném začátku onemocnění, krátce před rozvojem lymfadenopatie. Stav naší pacientky vyžadoval multioborovou spolupráci (konzultace s neurologem, hematologem, patologem, rehabilitačním lékařem, oftalmologem). Z hlediska kožních symptomů se u pacientky vyskytla pouze hypertrichóza. Endokrinologické vyšetření nebylo provedeno. Během hospitalizace v Plzni byla při laboratorním screeningu zjištěna elevace hodnoty TSH. Lze zdůraznit, že

pacientka neabsolvovala vyšetření pohlavních hormonů či hormonů nadledviny. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) může být důležitým markerem u tohoto onemocnění, však v tomto případě hladina VEGF měřena nebyla (z organizačních důvodů).

Na začátku diagnostického pátrání (září 2021) neurolog zvažoval diagnózu CIDP (Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) na základě anamnézy a klinických projevů polyneuropatie. Kromě toho přítomnost hepatitidy B v lékařské dokumentaci také může vést ke suspekci na diagnózu CIDP s hepatitidou B jako trigger. Byl zvažován mimo jiné i možný vliv očkování proti covidu-19, které absolvovala v dubnu 2021. Při prvním vyšetření na neurologii v Karlových Varech vznikla otázka, zda se nemohlo jednat o postvakcinační syndrom Guillain-Barré s transformací do CIDP. V této situaci neurolog ani neměl ještě k dispozici výsledky biopsie z lymfatické uzliny. Nicméně byl klinicky důležitý nálezn v oblasti páteře (viz výše) a následně byl pozorován minimální efekt terapie i. v. imunoglobuliny. Na základě těchto skutečností bylo v tomto případě zřejmé hledat jinou diagnózu než CIDP. Bereme na vědomí, že ve vědecké literatuře se mluví o refrakterní formě CIDP (Godil et al., 2020). U této nemocné po hematologické léčbě (viz výše) došlo k výrazné regresi neurologického deficitu. Polyneuropatie byla jen jed-

ním z projevů tohoto vzácného onemocnění, ale pro pacientku byla subjektivně nejtěžší symptom. U pacientky nebyly respirační obtíže, které jsou asociované s horší prognózou (Allam et al., 2008). I v jiných státech byly popsány případy POEMS, u kterých na začátku neurologové uvažovali o CIDP, ale skutečně se jednalo o POEMS, kdy hematologická terapie také pomohla (Li et al., 2017). Dodali bychom mimo jiné, že syndrom POEMS by mohl postihnout i dětského pacienta (Sevketoglu et al., 2008). Po dimisi z hematologického oddělení bylo pacientce doporučeno kontrolní neurologické vyšetření na oddělení v Karlových Varech. Nicméně, krátce potom nám pacientka oznámila, že na kontrolu nepřijde, protože se cítí velmi dobře. Místo dalších vyšetření se rozhodla odletět na dovolenou do Asie.

I když se nejedná o časté onemocnění, tento syndrom by měl být součástí širší diagnostické rozvahy v případě polyneuropatie. Některé publikace informují o tom, že na začátku diagnostického pátrání může být skutečně obtížné odlišit CIDP od syndromu POEMS (Chow et al., 2018). Naše zkušenost se tomu podobá. Závěrem bychom zdůraznili, že multioborová spolupráce této pacientce významně pomohla. Naše pacientka bude nadále sledována ve Fakultní nemocnici v Plzni, kde na jaře 2023 má proběhnout kontrolní hematologické konzilium.

LITERATURA

- Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, Dispenzieri A. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome: a retrospective review of 137 patients. *Chest*. 2008;133(4):969-74. doi: 10.1378/chest.07-1800. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18198255.
- Ambler Z. Poruchy periferních nervů, vyd. Triton 2013 467 s.
- Baa AK, Chellapuram SK, Sharma A, et al.; for ALLMS Myeloma Group. Poems syndrome: consolidation with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(10):2597-2599. doi: 10.1038/s41409-021-01395-7. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34226668.
- Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood*. 2012;119(24):5650-8. doi: 10.1182/blood-2012-03-378992. Epub 2012 Apr 30.
- Godil J, Barrett MJ, Ensrud E, et al. Refractory CIDP: Clinical characteristics, antibodies and response to alternative treatment. *J Neurol Sci*. 2020;418:117098. doi: 10.1016/j.jns.2020.117098. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32841917.
- Chow F, Darki L, Beydoun SR. The Challenge of Distinguishing POEMS from Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – Importance of Early Recognition and Diagnosis of POEMS Published Online: July 30th 2018 US *Neurology*. 2018;14(2):94-7. doi: https://doi.org/10.17925/USN.2018.14.2.94.
- Li Y, Valent J, Soltanzadeh P, et al. Diagnostic challenges in POEMS syndrome presenting with polyneuropathy: a case series. *J Neurol Sci*. 2017;378:170-174. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.019. Epub 2017 May 11. PMID: 28566158.
- Sevketoglu E, Hatipoglu S, Ayan I, et al. Case report: POEMS syndrome in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(3):235-8. doi: 10.1097/MPH.0b013e31815f88da. PMID: 18376288.



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY



**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

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

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY



Neurologové se ptají

? Má význam pro profylaxi migrény B₂?

Migréna je časté neurologické onemocnění, postihující dospělé i děti. Bolest hlavy při migréně je často silná a špatně snášená i vzhledem k doprovodným vegetativním příznakům, jako je precitlivělost na zrakové i sluchové podněty, na vůně i pachy, nevolnost a někdy i zvracení. Někteří pacienti ale mají problém s tak zvanou „chemií“, chtěli by raději najít alternativní způsob léčby migrény. Proto se s dotazy na možnost užití vitaminů v praxi setkáváme.

Vitaminy obecně jsou pacienty posuzovány jako přírodní léčivo, i když jsou vyráběné stejně jako klasické léky ve farmaceutických závodech. Užití vitaminů, pokud by bylo efektivní, má také výhodu, že je dobře tolerováno s minimem vedlejších účinků léčby a není drahé. A dospělí by je rádi viděli jako účinné i pro léčbu dětí s migrénou.

Práce na toto téma v časopisech jsem našla jen z doby před více než 10 lety, tedy v letech 1996 až 2010, publikace na toto téma z pozdějších let jsem již nedohledala.

Riboflavin nebo vitamin B₂ je kofaktorem, který má vliv na mitochondriální funkce a byl prokázán určitý terapeutický efekt riboflavinu u dětí s mitochondriálními onemocněními. Aby tohoto cíle bylo dosaženo, byly užity vysoké dávky riboflavinu. V patogenezi migrény dle autorů Barbiroliho a Montagna z roku 1992 je možno zvážit úlohu riboflavinu jako kofaktoru v oxidativním mechanismu, protože je pre-

kurzorem flavinových komponent zapojených v elektronickém transportu a vzniku energie v mitochondriích. Z tohoto autoři usuzují, že nízké hladiny riboflavinu mohou být spojeny s mitochondriální dysfunkcí u migréniků. Několik studií se zabývalo účinností a tolerabilitou riboflavinu v prevenci migrény u dospělých (Schoenen et al., 1998; Boehnke et al., 2004) i u dětí a adolescentů (Condo et al., 2009; Mac Lennan et al., 2008).

Studie Schoenena (1998) u dospělých je založena rovněž na možnosti deficitu mitochondriálního energetického metabolismu, což může hrát roli v patogenezi migrény. V předchozí otevřené studii autoři zjistili, že vysoké dávky riboflavinu byly účinné v profylaxi migrény dospělých, nebylo však srovnání s placebem. Nyní porovnávali riboflavin (400 mg) a placebo u 55 pacientů s migrénou v randomizované studii trvající 3 měsíce. Analýza výsledků léčby dokládá, že riboflavin byl lepší než placebo ve snížení frekvence záchvatů ($p = 0,005$) a dnů bolesti hlavy ($p = 0,012$). Vyskytly se tři menší nežádoucí příhody, dvě ve skupině s riboflavinem (průjem a polyurie) a jedna ve skupině s placebem (křeče v břiše). Žádná nežádoucí příhoda nebyla vážná. Pro svou určitou účinnost, vynikající snášenlivost a nízkou cenu byl riboflavin doporučen jako zajímavá možnost profylaxe migrény. Jedná se však o práci z roku 1998, novější práci na toto téma jsem nenašla, ani případné srovnání riboflavinu s profylaxi, považovanou za účinnou (u nás to jsou topiramát, valproová kyselina, blo-

kátory kalciových kanálů, betablokátory, antidepresiva).

Mac Lennan (2008) a spolupracovníci publikovali studii o efektu vysoké dávky riboflavinu (nejméně 200 mg denně) v prevenci migrény u dětí a dospívajících. Výsledky ale neukázaly zásadní rozdíl mezi riboflavinem a placebo skupinou, možná i proto, že placebo efekt zde byl vysoký. Následující otevřená retrospektivní studie u dětí s migrénou ukázala větší efekt u chlapců než u dívek. Ani randomizovaná Maiselova studie kombinace riboflavinu, magnézia a hluchavky nenalezla rozdíl mezi vysokou dávkou riboflavinu a kombinací nízké dávky riboflavinu s dalšími komponenty.

Studie Bruijina (2010), která prezentovala výsledky randomizované dvojité slepé placebem kontrolované studie efektivity střední dávky riboflavinu (50 mg) v prevenci migrény u školních dětí neprokázala rozdíl ve frekvenci migrén, tíži atak a délce jejich trvání mezi skupinou s riboflavinem a skupinou na placebo.

Závěrem lze tedy na otázku efektu riboflavinu v léčbě migrény odpovědět, že nebyl prokázán statisticky významný vliv nízkých ani vysokých dávek riboflavinu na průběh migrény – ani na frekvenci atak, ani na délku či intenzitu jednotlivých atak u dětí a dospívající mládeže. U dospělých byla publikována jedna studie, kdy byl prokázán lepší výsledek pro riboflavin než pro placebo, studie riboflavinu proti profylaktické léčbě s prokázáním efektem však již provedena a publikována nebyla.



MUDr. Jolana Marková, FEAN
Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha
jolana.markova@ftn.cz

Cit. zkr. *Neurol. praxi.* 2023;24(3):237
Článek přijat redakcí: 27. 4. 2023

Neurologové se ptají

? Budeme moci předepisovat „atomoxetin“?

Léčivý přípravek atomoxetin (na trhu existuje několik generik) je v současnosti hrazen dle platného indikačního omezení SÚKL: Atomoxetin do síly 60 mg je hrazen u dětí a mladistvých k léčbě hyperkinetické poruchy při neúčinnosti nebo nevhodnosti léčby methylfenidátem. Atomoxetin v síle 40 mg a 60 mg je hrazen rovněž u dospělých pacientů pouze jako

iniciační dávka a představuje celkovou denní dávku. Úvodní dávka se má udržovat minimálně 7 dní před titrací dávky směrem nahoru, a to podle klinické odpovědi a snášenlivosti.

Specializace předepisujícího lékaře: psychiatrie, dětská a dorostová psychiatrie, gerontopsychiatrie.

U přípravku je uveden symbol „E“, což znamená, že nelze jeho preskripci přenést na jinou odbornost, než je uvedena v indikačním omezení.

Neurologové tedy zatím atomoxetin předepisovat nemohou – rozšíření odborností

vindikačním omezení by muselo proběhnout formou správního řízení SÚKL, které může iniciovat buď držitel registrace léku, plátcí ZP, nebo samotný SÚKL. ČNS není účastníkem správního řízení a nemůže tyto změny úhrady ani oficiálně iniciovat (pouze se k nim může vyjádřit, pokud by již správní řízení probíhalo, nebo se zkusit domluvit s některým z přímých účastníků – viz výše). Pokud je mi známo, návrh na změnu indikačního omezení atomoxetinu zatím nikdo nepodal.



MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D., FESO
Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava
skodao@nemji.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):238
Článek přijat redakcí: 20. 4. 2023

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



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

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:** Přídavná léčba fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsi 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 hypersomnie, 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.

