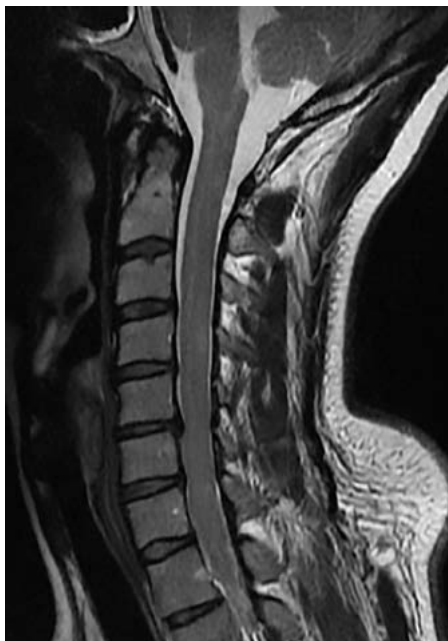


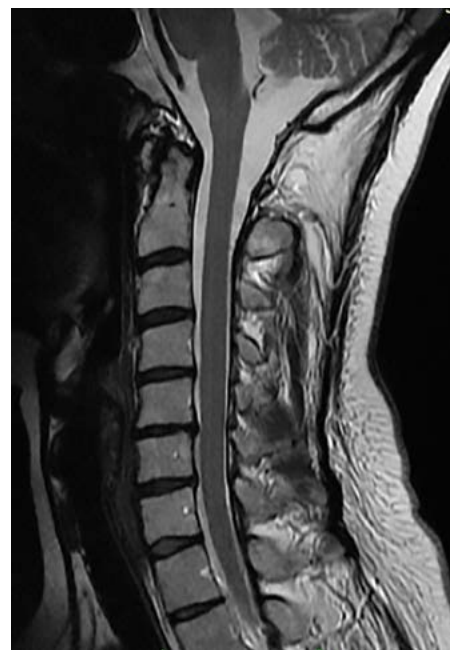
Obr. 1. Vstupní magnetická rezonance krční páteře s rozsáhlou hyperintenzní signálovou změnou na T2 vážených snímcích v celé krční intumescenci, svědčící pro myelitidu (LETM)



Obr. 2. Kontrolní magnetická rezonance krční páteře po 2 týdnech, kde je patrný ústup zánětlivých změn v krční intumescenci (T2 vážené snímky)



Obr. 3. Kontrolní magnetická rezonance krční páteře po 2,5 měsících s normalizací míšních struktur v oblasti krční intumescence (T2 vážené snímky)



(Opdivo, v dávce 1 mg/kg). Po roce léčby jí byl přidán do kombinace ipilimumab (Yervoy, v dávce 3 mg/kg). Po čtyřech kombinovaných dávkách se objevilo rozmazané vidění, únava, pocit „bolestivé obruče“ na hrudi a mírná bolest v šíji s projekcí do malíků. V objektivním neurologickém nálezů jsme vstupně našli pouze blok krční páteře a zvýšené šlachové okosticové reflexy na horních i dolních končetinách. Provedli jsme vyšetření mozku a krční páteře magnetickou rezonancí. Na mozku jsme našli velmi diskrétní postižení bílé hmoty periventrikulárně při frontálním rohu vlevo. Na míše byl překvapivý nález dlouhé myelitidy po Th10, s maximem v oblasti krční intumescence, charakteru LETM (Obr. 1). Kombinovanou léčbu ICI jsme okamžitě vysadili. Klinické obtíže pacientky byly naštěstí velmi malé a byly v diskrepanci s rozsáhlým radiologickým nálezem. Doplnili jsme vyšetření mozkomíšního moku s nálezem cytoproteinové asociace (celková bílkovina – CB 1,45 g/l, elementy – lymfocyty a monocyty 168/μl). Oligoklonální protilátky, protilátky proti AQP4 a anti-MOG byly negativní. Nalezli jsme PCR HHV6 s pozitivitou v signifikantní kvantitě. U pacientky byla negativní integrace DNA HHV6 v genomu (provedeno ze vzorku nehtu). HSV a VZV bylo negativní.

Na základě těchto nálezů jsme stav uzavřeli jako oportunní infekci HHV 6 a imunitně zprostředkovanou meningoencefalomyelitidu u nemocné léčené kombinovanými ICI. Za hospitalizace jsme podali vysoké dávky gancikloviru intravenózně (5 mg/kg po 12 hodinách), s dobrou klinickou i morfológickou odezvou obtíží (Obr. 2). V kontrolním likvorologickém odběru byl příznivý nález s poklesem CB a buněk, PCR HHV 6 bylo negativní.

Po skončení antivirové terapie jsme dále podali perorální prednisolon v dávce 1 mg/kg váhy (70 mg) s postupným snižováním na dávku 20 mg denně. Klinický obraz se ještě dále výrazně zlepšil, zcela odezněly parestezie na hrudi a v končetinách. Po 2,5 měsících jsme prokázali výrazný ústup ložiskových změn na magnetické rezonanci (Obr. 3).

BRAF a MEK inhibitory

Další slibnou cílenou léčebnou možností, která v současné době patří k moderní léčbě metastazujícího melanomu, je využití inhibitorů mutované BRAF kinázy (BRAF inhibitory) a inhibitorů MEK kinázy (MEK inhibitory). K BRAF inhibitorům patří vemurafenib, dabrafenib, encorafenib. Skupinu MEK inhibitorů tvoří kobimetinib, trametinib, binimetinib. Zhruba polovina kožních

melanomů má somatickou aktivační mutaci genu pro kinázu BRAF, jejíž blokáda BRAF inhibitory vede k rychlé regresi nádorové masy. Bohužel během několika měsíců se objevuje rezistence a dochází k další progresi nádoru. Proto se k léčbě přidávají MEK inhibitory, a tím je signální kaskáda Ras-Raf-MEK-ERK blokována na dvou místech. Tato léčiva jsou vysoce účinná, mají však řadu nežádoucích účinků. Nejčastěji je popisováno kožní postižení, kdy se během terapie vyskytuje zvýšená fotosenzibilizace, exantémy, suchá kůže, svědění, alopecie, keratodermie apod.

Postižení nervového systému

Z neurologického hlediska bylo zatím hlášeno minimum nežádoucích účinků. V literatuře je pouze jedna práce o neurotoxicitě s postižením periferního nervového systému v rámci léčby BRAF a MEK inhibitory pro BRAF aktivované nádory (Picca et al., 2022). Jde o data z francouzské farmakovigilanční databáze, ve které bylo identifikováno 15 pacientů s neuropatiemi. Šest z nich mělo axonální polyneuropatii v závislosti na délce nervových vláken (length-dependent axonal polyneuropathy), a to s postižením zejména senzitivních vláken dolních končetin. U dvou nemocných byl proveden odběr mozkomíšního moku; u jednoho pacienta