

byla nalezena zvýšená CB, u druhého bylo zvýšení počtu lymfocytů (uzavíráno jako aseptická meningitida). Pouze jeden pacient byl léčen kortikosteroidy, ostatní dostávali symptomatickou terapii. U devíti pacientů se rozvinula převážně demyelinizační polyradikuloneuropatie s hypestezií, slabostí a ataxií, u čtyř nemocných bylo také postižení hlavových nervů. Obtíže se objevily s mediánem 5 měsíců od začátku léčby BRAF a MEK inhibitory (rozmezí 1–10 měsíců). Všichni nemocní měli senzitivní obtíže, 7 osob mělo slabost, u 5 osob byla přítomná ataxie. Postižení hlavových nervů měli 4 pacienti (léze lícního nervu, dysfagie, diplopie, hypestezie v oblasti n. trigemini). U 5 nemocných byl abnormální nález v likvoru (zvýšená CB, zvýšení počtu lymfocytů). Pacienti byli léčeni intravenózními imunoglobuliny, vysokodávkovanými kortikosteroidy, výměnnou plazmaferézou a symptomaticky. Následně bylo sledováno 9 nemocných, kdy u dvou nemocných došlo do 4 měsíců k normalizaci klinického stavu, u 3 osob bylo zlepšení částečné a 4 nemocní se nezlepšili.

Diagnostika a léčba

Tyto polyneuropatie, které vznikají v důsledku kauzální léčby BRAF a MEK inhibitory u maligních nádorů, jsou naštěstí vzácné. Důležité je okamžité vysazení protinádorové léčby, stanovení diagnózy s vyloučením jiné etiologie (magnetická rezonance, odběr mozkomíšního moku). Zánětlivý nález v likvoru by měl vést k nasazení imunomodulační léčby (kortikosteroidy, intravenózní imunoglobuliny, výměnná plazmaferéza), i když zatím není dostatek důkazů o efektivitě této terapie (Picca et al., 2022).

Kazuistika 2

Zde zmiňujeme případ 34letého pacienta s maligním melanomem, který mu byl resekován na levém spánku. O rok později se objevila lymfadenopatie v krční oblasti, kde byl nález 3 pozitivních uzlin (BRAF+) ze 49 uzlin. Dermatoonkologem byla hned poté nasazena perorální terapie BRAF inhibitorem – dabrafenib (Tafinlar) a MEK inhibitorem – trametinib (Mekinist). Léčba velmi dobře účinkovala. Po 9 měsících užívání se u pacienta objevilo leh-

Tab. 1. Vybrané hodnoty likvorologického vyšetření v čase

Likvorologické vyšetření	vyšetření	vyšetření (za 12 dní)	vyšetření (za 26 dní)
Celková bílkovina (v g/l)	1,76	2,0	0,80
Elementy/μl (lymfocyty, monocyty)	268	1432	120
CXCL 13 (v pg/ml)	452	146	neprovedeno

čí periferní postižení levého lícního nervu. Za 3 týdny se přidala akrální parestezie a hypestezie na nohách, akrální slabost dolních končetin, hůře se mu chodilo. Anamnesticky nepředcházela žádná viróza. Objektivně neurologicky jsme našli známky senzitivně-motorické neuropatie na dolních končetinách s motorickým deficitem akrálně, areflexií na dolních končetinách, oboustrannou punčochovitou hypestezií. Léčba inhibitory BRAF a MEK byla okamžitě vysazena. Vyšetření EMG prokázalo těžkou senzitivně-motorickou převážně axonální neuropatii, s prodlouženou distální latencí n. peroneus, n. tibialis a n. suralis, zpomalením rychlosti vedení v kmeni, s výrazně nízkými amplitudami motorických a senzitivních odpovědí, bez výrazných bloků vedení, s obtížně diferencovatelnými F vlnami. V jehlové EMG byl v distálních svalech dolních končetin nález akutních denervačních změn (pozitivní ostré vlny a fibrilační potenciály). Provedli jsme likvorologické vyšetření (Tab. 1), kde v prvním odběru byl obraz serózního zánětu s CB 1,76 g/l, 268 elementů/μl (lymfocyty), s elevací CXCL13 (452 pg/ml, norma do 20) a pozitivitou PCR EBV a HHV7, což jsme zatím nehodnotili jako herpetickou ani borreliovou infekci. Klinický obraz pacienta se zhoršoval, přidávala se výrazná slabost dolních končetin. Po 12 dnech jsme provedli další odběr mozkomíšního moku, kde došlo ke zvýšení CB na 2 g/l, zvýšil se počet elementů > 400/μl, objevil se ale pokles CXCL13 (146 pg/ml) a výrazný pokles virové nálože HHV7, bylo negativní PCR EBV a nízké hodnoty interleukinů (IL-6 a IL-8). Na základě klinického, laboratorního a EMG nálezu jsme stanovili diagnózu polyneuropatie s aseptickou (lymfocytární) meningitidou v rámci neurotoxického působení léčby melanomu inhibitory BRAF a MEK, nejspíše s imunitně podmíněným podílem. Pacientovi jsme hned podali celkem 5 g methylprednisolonu (1 g po dobu 5 dní). Stav pacienta se stabilizoval, ale nedošlo k výraznému zlepšení. Proto jsme pokračovali v léčbě výměnnými

plazmaferézami (podali jsme je 4x, neboť pak se u pacienta vyvinul hyperkoagulační stav a další podávání nebylo možné). Po terapii plazmaferézami došlo k výraznému zlepšení svalové síly, odezněly parestezie a dysestezie, zmírnilo se postižení lícního nervu (pacient udával až 70% zlepšení po terapii). V dalším kontrolním odběru (za 26 dní od prvního odběru) již došlo k poklesu CB na 0,8 g/l, poklesl i počet elementů na 120 el/μl, nadále byla nízká hodnota IL-6 a IL-8, objevila se lehká elevace IL-10. Pacienta jsme propustili s dávkou 20 mg prednisonu. Do dvou měsíců od začátku potíží došlo zcela k ústupu neurologických obtíží, na kontrolním EMG bylo patrné zlepšení vodivosti motorickými i senzitivními vlákny, ale přetrvávalo lehčí zpomalení distálních latencí vyšetřených motorických a senzitivních nervů na dolních končetinách společně s nízkou amplitudou, v jehlové EMG již nebyla patrná spontánní abnormální aktivita, objevily se regenerační neurogenní motorické jednotky.

Závěr

V současné době se v léčbě nádorových onemocnění objevují stále účinnější léčebné strategie, které však s sebou přinášejí i nové nežádoucí účinky. K nim patří imunitně zprostředkované nežádoucí účinky ICI, které se z velké míry týkají nervového systému. Dalšími léčivými, která potenciálně mohou vést k postižení nervového systému, zřejmě také na imunitním podkladě, jsou inhibitory BRAF a MEK, jež se například používají v léčbě metastazujícího melanomu. Znalost imunitně podmíněných nežádoucí účinků je nutná pro rychlou diagnostiku a léčbu těchto pacientů. Nutností je okamžité vysazení protinádorové léčby. Důležitá je také multioborová spolupráce, zejména s onkologií, dermatologií, internistami, revmatologií a dalšími lékaři.

Podpořeno Výzkumným záměrem UK
Cooperatio 38, Neuroscience.