

Neurologie pro praxi

2024

1

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 25 | 2024

HLAVNÍ TÉMA – PRIONOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Lidské prionové nemoci v ČR: 22 let zkušeností Národní referenční laboratoře pro diagnostiku lidských prionových chorob

Trendy vo výskytu Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby na Slovensku v rokoch 2007–2022

Pokrok v intravitální laboratorní diagnostice prionových onemocnění: vysoce citlivá a specifická detekce prionů v mozkomíšním moku pomocí RT-QuIC

Creutzfeldtova-Jakobova choroba v severnej časti stredného Slovenska: retrospektívna analýza súboru pacientov v rokoch 2006 až 2023

Fenokopie Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

Komorbidní Creutzfeldtova-Jakobova choroba jako diagnostická svízel: kazuistické sdělení kombinace čtyř různých neurodegenerací a pokročilých vaskulárních změn

Kanibalové, pomalé viry, Nobelova cena a hošiči: příběh Daniela Carletona Gajduseka (1923–2008), laureáta Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii (1976) a doktora honoris causa Univerzity Komenského v Bratislavě (1996)

SDĚLENÍ Z PRAXE

Pacient s myopatií... nebo ne?

Muž, který se nemohl ponořit – kazuistika pacienta s typickým průběhem pozdní formy Pompeho nemoci

...

OD 1. 12. 2023 HRAZENÁ ZE ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ!

MÉNĚ ZÁCHVATŮ, VÍČ ČASU NA HRANÍ.

FINTEPLA - NOVÝ STANDARD
KONTROLY ZÁCHVATŮ
PŘI SYNDROMU DRAVETOVÉ

Fintepla[®] ▼
(fenfluramin)
2,2 mg/ml perorální roztok

Mnohé rodiny žijící se syndromem Dravetové mohou zapomenout na koncept „běžného“ života. Frekvence a závažnost záchvatů znamená, že vztahy se těžko udržují, což vede k sociální izolaci dítěte i jeho rodičů.¹

Fintepla ▼ nabízí naději na svobodu od záchvatů, která by mohla potenciálně otevřít úplně nový svět těm, kteří žijí se syndromem Dravetové.



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

Zkrácená informace o přípravku

Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok. Složení: Jeden ml obsahuje fenfluraminum 2,2 mg (ve formě fenfluraminu hydrochloridum). **Indikace:** Léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové a Lennoxovým-Gastautovým syndromem jako přidatná terapie k dalším antiepileptikům u pacientů od 2 let. **Dávkování:** Podávání přípravku Fintepla má zahájit a dohlížet na něj lékař se zkušenostmi v léčbě epilepsie. **Syndrom Dravetové: Pediatrická populace (děti od 2 let) a dospělá populace: Bez stiripentolu:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Se stiripentolem:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - udržovací dávka 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - neuplatňuje se, maximální doporučená dávka - 17 mg (8,6 mg dvakrát denně, tj. 4,0 ml dvakrát denně). **Lennoxův-Gastautův syndrom:** Počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (udržovací dávka) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně. Plicní arteriální hypertenze. Období 14 dnů od podání inhibitorů monoaminoxidázy kvůli zvýšenému riziku serotoninového syndromu. **Zvláštní upozornění a opatření při používání: Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně a plicní arteriální hypertenze.** Vzhledem k hlášeným případům onemocnění srdečních chlopní, které mohly být způsobeny fenfluraminem ve vyšších dávkách podávaným k léčbě obezity u dospělých, se musí provádět monitorování srdce pomocí echokardiografie - více viz SmPC. **Snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti.** Tělesnou hmotnost pacienta je třeba sledovat. Byl vytvořen program kontrolovaného přístupu za účelem 1) zabránění použití mimo indikaci ke kontrole tělesné hmotnosti u obézních pacientů a 2) potvrzení, že předepisující lékaři byli informováni o nutnosti pravidelného monitorování srdce u pacientů užívajících přípravek Fintepla. **Somnolence.** Fenfluramin může způsobit somnolenci. **Sebevražedné chování a myšlenky.** U některých pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. **Serotoninový syndrom.** Stejně jako u jiných serotoninergních látek se může při léčbě fenfluraminem objevit serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zejména při souběžném užívání dalších serotoninergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů); látek, které narušují metabolismus serotoninu, jako jsou MAOI; nebo antipsychotik, která mohou ovlivnit serotoninergní neurotransmiterové systémy. **Zvýšená frekvence záchvatů.** Stejně jako u jiných antiepileptik může při léčbě fenfluraminem dojít ke klinicky významnému zvýšení frekvence záchvatů, které může vyžadovat úpravu dávky fenfluraminu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo ukončení léčby fenfluraminem, pokud je poměr přínosů a rizik nepříznivý. **Cyproheptadin.** Cyproheptadin je silný antagonist serotoninových receptorů, a proto může snížit účinnost fenfluraminu. **Glaukom.** Fenfluramin může způsobit mydriázu a může urychlit rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem. U pacientů s akutním snížením zrakové ostrosti ukončete léčbu. Zvažte ukončení léčby, jestliže se objeví bolest oka a není možné zjistit jiný důvod. **Účinek induktorů CYP1A2 a CYP2B6.** Souběžné podávání se silnými

induktory CYP1A2 nebo CYP2B6 sníží plazmatické koncentrace fenfluraminu, což může snížit účinnost fenfluraminu - více v SPC. **Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6.** Zahájení souběžné léčby může mít za následek zvýšenou expozici fenfluraminu. Je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků a může být zapotřebí snížit dávku. Interakce: Farmakodynamické interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém zvyšují riziko zhoršeného útlumu centrálního nervového systému. Více informací viz SmPC. **Interakce:** Farmakodynamické interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém zvyšují riziko zhoršeného útlumu centrálního nervového systému. Více informací viz SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Fintepla v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Nebyly zaznamenány žádné účinky fenfluraminu na lidskou fertilitu při klinických dávkách až 104 mg/den. **Nežádoucí účinky: Syndrom Dravetové: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, horečka, únava, snížená hladina glukózy v krvi, abnormální echokardiogram, časté: bronchitida, abnormální chování, agresivita, agitace, insomnie, výkyvy nálad, ataxie, hypotonie, letargie, epileptický záchvat, status epilepticus, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina prolaktinu k krvi. **Lennoxův-Gastautův syndrom: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, zvracení, únava, časté: bronchitida, chřipka, pneumonie, epileptický záchvat, status epilepticus, letargie, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, zvýšená hladina prolaktinu v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pád. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření: do 3 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Chraňte před chladem nebo mrazem. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Lahvička obsahující 60 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 120 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 250 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 360 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Belgie **Registrační číslo:** EU/1/20/1491/001-004. **Datum revize textu:** 31. 8. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčby epileptických záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Přípravek Fintepla je předepisován a vydáván v souladu s programem kontrolovaného přístupu k přípravku Fintepla.

Reference

1. Lagae L, Irwin J, Gibson E, Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2019;65:72-79.

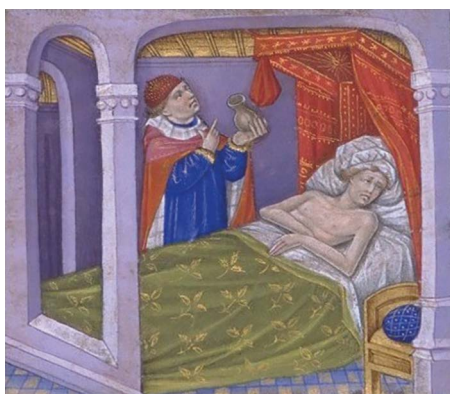


Inspired by patients.
Driven by science.

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

středověká medicína v Evropě nebyla optimální, spíš asi jen slabá. Ženy často umíraly po porodech kvůli infekcím. Děti se často nedožily dospělosti. Riskantně probíhala chirurgie, například amputace, často se umíralo. Francouzští a angličtí králové se dotýkali nemocných – většinou šlo o tuberkulózu – s představou, že je uzdraví. Podobně církve prosazovala modlitby – za nemocemi stál Bůh – avšak často byla proti jiným postupům. Evropští lékaři používali rostliny s představou, že nemocné vyléčí, až do 15. století (viz obrázek). Sředověcí lékaři sledovali barvu moči (viz druhý obrázek), aby diagnostikovali nemoc. V 11. století vznikly lékařské školy v Oxfordu a Paříži. Od 12. století pak začaly vznikat další lékařské školy, asi nejznámější byla tehdy jihoitalská medicína v Salerno, kde působili Italové, Arabové, Židé. Škola totiž nebyla podřízena církvi...

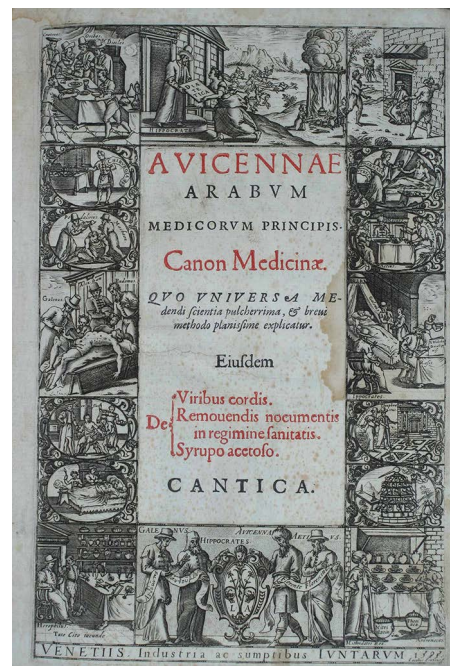
Ale medicína existovala i mimo Evropu. V muslimských státech, tehdy expanzivních a bohatých, byli lékaři podporováni. V tehdejší arabské litera-



tuře byly publikovány historické medicínské texty – popisovaly Hippokrata, Galena, Dioscorida... Mezopotamská medicína byla asi ve středověku nejlepší – brala v potaz medicínu řeckou, římskou, perskou... ale také medicínské tradice například z Indie. Muslimové dobyli řadu oblastí, kde se setkali s místními lékaři, kteří jim dodávali informace, ty pak dále použili. Progrese byla také v chirurgii, operovalo se. Kupodivu pracovali také s oftalmologií (viz výše).

K nejznámějším lékařům a filozofům, kteří pracovali s medicínou, patřili Al-Razi a Ibn Sina (Avicenna). Jejich knihy měly výrazný dopad na islámskou medicínu. Avšak nejenom. Od 12. století se muslimské knihy překládaly do latiny a rozšiřovaly po Evropě. Prováděli to Židé, kteří znali jak arabštinu, tak hebrejštinu a evropské jazyky. Ve 13. století byla takto přeložena encyklopedie medicíny, jejímž autorem byl Al-Zahrawi, známý jako otec chirurgie. Publikace Kánonu medicíny od Avicenny byla přeložena na přelomu 12. a 13. století. Nebylo to jednoduché, antisemitismus byl v Evropě velmi rozšířený, ale v roce 1220 se lékařská fakulta v Montpellier otevřela Židům. Když v roce 1394 byli Židé z Francie vyhnáni, otevřela se pro ně univerzita v Padově.

Zdá se také, že arabské medicínské informace byly podstatné i pro židovské lékaře, zatímco evropští lékaři se s nimi seznamovali až postupně. Kooperace mezi židovskými lékaři a křesťanskými pacienty nebyla jednoduchá, ale nakonec se mnozí na židovské lékaře obrátili. Velký problém nastal po začátku evropského moru roku 1346, kdy se tvrdilo, že za něj mohou Židé (což byl samozřejmě nesmysl,



mor do Evropy přinesli námořníci z Asie). Židé byli tehdy někdy upalováni, avšak řada Evropanů-křesťanů věděla, že židovští lékaři jsou často nejlepší, a nechala se jimi léčit. Ke kvalitativní změně medicíny v Evropě došlo pak až v době renesance, od konce 15. a počátku 16. století. Objevila se jména, která uznáváme i dnes: Vesalius, Paracelsus, Harvey, Fracastoro, Paré...

Na vaše příspěvky se i s redakční radou těší

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



předseda redakční rady

SLOVO ÚVODEM

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

HLAVNÍ TÉMA – PRIONOVÁ ONEMOCNĚNÍ

- 8** prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D., FESO, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
Prionová onemocnění
- 9** MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D., prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
Lidské prionové nemoci v ČR: 22 let zkušeností Národní referenční laboratoře pro diagnostiku lidských prionových chorob
- 15** RNDr. Dana Žáková, Ph.D., PhDr. Martin Štelzer, MUDr. Alžbeta Janáková, Ing. Silvia Koščová, Mgr. Katarína Melicherová, Ing. Zuzana Szarvasová, MUDr. Girma Belay, CSc.
Trendy vo výskyte Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby na Slovensku v rokoch 2007–2022
- 19** prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D., FESO, doc. MUDr. Štefan Sivák, Ph.D., MUDr. Pavol Skáčik
Humánne príonové ochorenia – „state of the art“ 2023
- 26** doc. Ing. Karel Holada, Ph.D., RNDr. Tibor Moško, Ph.D., Mgr. Soňa Baranová, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
Pokrok v intravitální laboratorní diagnostice prionových onemocnění: vysoce citlivá a specifická detekce prionů v mozkomíšním moku pomocí RT-QuIC
- 30** MUDr. Pavol Skáčik, prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D., FESO, doc. MUDr. Štefan Sivák, Ph.D., RNDr. Dana Žáková, Ph.D., MUDr. Alžbeta Janáková, MUDr. Marián Kyčina, Mgr. Erika Hlavatá, Mgr. Martina Danišková
Creutzfeldtova-Jakobova choroba v severnej časti stredného Slovenska: retrospektívna analýza súboru pacientov v rokoch 2006 až 2023

» **NEUROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 25, 2024, ČÍSLO 1** » **TIRÁŽ**

Předseda redakční rady: prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN **Místopředseda redakční rady:** prof. MUDr. Pavol Traubner, Ph.D.

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, Ph.D., MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., MUDr. Pavel Rössner, Ph.D., prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., prof. MUDr. MATEJ ŠKORVÁNEK, Ph.D.

Širší redakční rada: doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., doc. MUDr. Hana Brožová, Ph.D., MUDr. Milošlav Dvorák, Ph.D., doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., prof. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D., prof. MUDr. Peter Kukumberg, Ph.D., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marušič, 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, Ph.D., prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, Ph.D., doc. MUDr. Pavel Šiarnik, Ph.D., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., prof. MUDr. Stanislav Šutovský, Ph.D., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., prof. MUDr. Peter Valkovič, Ph.D., 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

Citační zkratka: Neurol. praxi.

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

Časopis je excerpován do:
EBSCO, Bibliographia Medica Českoslovača.

Články prochází dvojistou recenzí. Vydavatel nenesе odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce. Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otisknutí rukopisu není právní nárok.

Předplatné šesti čísel časopisu včetně supplementu na rok 2024.

ČR: tištěná 1 980 Kč, elektronická 1 188 Kč.

Objednávky na www.solen.cz →
předplatne@solen.cz
nebo 585 204 335.

SR: tištěná 36€, elektronická 24€.

Objednávky na www.solen.sk →
předplatne@solen.sk
nebo (00421) 252 632 409.



25 SOLEN
let s vámi

MAVENCLAD®
cladribine tablets

Léčba relabující roztroušené sklerózy*

**PRO ŠIROKOU
POPULACI PACIENTŮ**

MAVENCLAD® je hrazen¹:

- **u nově diagnostikovaných pacientů**
- **při eskalaci z DMT 1. linie při MR nebo klinické aktivitě**
- **při pokračování v léčbě po 4. roce od jejího zahájení**
- **při změně léčby z jiného vysoce účinného DMT**



*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, Sp. zn.: SUKL524549/2023, rozhodnutí ze dne 3. 7. 2023; ² MAVENCLAD EU SmPC DMT - léky ovlivňující průběh onemocnění, MR - magnetická rezonance

Zkrácená informace o přípravku MAVENCLAD® (cladribin)

Název přípravku a složení: MAVENCLAD® 10 mg tablety. Jedna tableta obsahuje cladribin 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 podávaná 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 imunodeficiency, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení léčby cladribinem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době

imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, aktivní malignitida, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min), těhotenství a kojení. **Těhotenství a kojení:** Zkušenosti získané u člověka s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA naznačují, že cladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrozené 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 krabičky a upevněný do dětského bezpečnostního vnějšího obalu. **Velikost balení:** 1, 4, 5, 6, 7 nebo 8 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Registrační čísla:** EU/1/17/1212/001, 002, 003, 004, 005, 006. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 11/2023. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Předpředepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o.

Na Hřebeněch II 1718/10, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 272 084 211 | www.merck.cz | www.medimerck.cz

HLAVNÍ TÉMA – PRIONOVÁ ONEMOCNĚNÍ

- 36** prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN, MBA, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D., MUDr. Kruznev Singh Nijhar, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN
Fenokopie Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci
- 41** MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D., MUDr. Jan Waishaupt, doc. Ing. Karel Holada, Ph.D., prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
Komorbidní Creutzfeldtova-Jakobova choroba jako diagnostická svízel: kazuistické sdělení kombinace čtyř různých neurodegenerací a pokročilých vaskulárních změn
- 45** prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D., prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN, MBA, MUDr. Lucie Tučková, MUDr. Dominik Hraboš, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO
Kanibalové, pomalé viry, Nobelova cena a hošící: příběh Daniela Carletona Gajduseka (1923–2008), laureáta Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii (1976) a doktora honoris causa Univerzity Komenského v Bratislavě (1996)

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 53** MUDr. Martin Elišák, Ph.D.
Ocrelizumab – co víme, co můžeme zlepšit nyní a co v budoucnu
- 57** MUDr. Jolana Mračková, Ph.D., MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.
Migréna a onemocnění s ní související
- 62** MUDr. Martin Elišák, Ph.D.
Ofatumumab v klinické praxi

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 66** doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.
Buprenorfin jako novinka v léčbě chronické bolesti

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 71** MUDr. Jana Junkerová, MUDr. Eva Kovalová, MUDr. Martin Sabela
Pacient s myopatií... nebo ne?
- 74** MUDr. Lívie Mensová, MUDr. Daniel Baumgartner
Muž, který se nemohl ponořit – kazuistika pacienta s typickým průběhem pozdní formy Pompeho nemoci

- léčí příčinu
- viditelně mění životy pacientů^{1,2}

První a jediný schválený IgG Fc fragment pro léčbu generalizované myasthenia gravis u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům^{2,3}

Zkratky: Fc = fragment krystalizovatelné oblasti; IgG = imunoglobulin G.

Reference: 1. Howard JF et al. Lancet Neurol 2021;20(7):526-536. 2. Vyvgart EMA SmPC <https://www.ema.europa.eu/>. 3. Wolfe GI et al. J Neurol Sci 2021;430:118074.

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Zkrácená informace o přípravku Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok▼, Vyvgart 1 000 mg injekční roztok▼

Název přípravku: Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučená dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. • **Nežádoucí účinky:*** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, bronchitida, myalgie, bolest hlavy spojená s výkonem. **Není známo (z dostupných údajů nelze určit):** anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** Koncentrát v jednodávkových 20 ml skleněných injekčních lahvičkách s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Název přípravku: Vyvgart 1 000 mg injekční roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml (180 mg/ml). • **Léková forma:** injekční roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. • **Nežádoucí účinky:*** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích, reakce v místě injekce. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, bronchitida, myalgie. **Není známo (z dostupných údajů nelze určit):** anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** 5,6 ml roztoku v 6 ml skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Informace o všech přípravcích Vyvgart:

• **Účinná látka:** efgartigimod alfa • **Terapeutická indikace:** Přidatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR). • **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití:*** **Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myasthenia gravis (MGFA)** – Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. **Infekce** – Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. **Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce*** – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. Pokud se objeví reakce, infuze má být na základě závažnosti reakce podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce*** – Byly hlášeny reakce na injekci, jako je vyrážka nebo svědění. Pacienti mají být po dobu 30 minut po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na injekci. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Imunizace*** – U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby podávány kdykoli podle potřeby. **Imunogenita*** – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly zjištěny u 35 % pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 20 % pacientů léčenými intravenózní lékovou formou. **Léčba imunosupresivou a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zrušení nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. • **Lékové a jiné interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Fertilita, těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor. Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Předpokládá se, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek a potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, proto se očekává snížení pasivní ochrany novorozence. O léčbě těhotných a kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky. • **Inkompatibility:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v SmPC. • **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** argenx BV, Industriestraat-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgie • **Registrační číslo:** EU/1/22/1674/001, EU/1/22/1674/002 • **Datum první registrace:** 10. srpna 2022 • **Datum revize textu:** 11/2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který naleznete na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtete Souhrn údajů o přípravku.

*Prosím, všimněte si změny v informacích o přípravku.

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

CZ-VV-003-04/2023-R03, datum přípravky: 11/2023

Prionová onemocnění

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO¹, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.² – editoři hlavního tématu

¹Neurologická klinika JLF UNM, Martin

²Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha

Milí čtenářky, milí čtenáři,

dostává se Vám do rukou speciální číslo Vašeho oblíbeného časopisu věnované prionovým onemocněním. Jde o nemoci, s nimiž se ve své každodenní praxi setkáte jen zřídka, proto je důležité o nich vědět vše podstatné. A to Vám právě přinese přečtení vybraných prací pokrývajících veškeré stupně šedi prionóz, ač článků není padesát. Kromě přehledové práce shrnující „state-of-the-art“ současné diagnostiky prionových nemocí najdete v tomto čísle rovněž souhrny mnohaleté činnosti referenčních diagnostických pracovišť z České republiky i Slovenska **včetně výrazných ročních výkyvů počtu**

nemocí. Podrobné zkušenosti s testováním ultrasenzitivní metodou zvanou RT-QuIC, která v civilizovaných zemích patří ke standardům diagnostiky, nicméně v ČR je dostupná bohužel zatím pouze v experimentálním režimu, bez úhrady zdravotních pojišťoven, Vám zprostředkuje kolektiv autorů z Prionové laboratoře 1. LF UK v Praze. Navíc jsou přidány instruktivní a velmi zajímavé kazuistiky demonstrující jednak, co mohou prionová onemocnění napodobit, druhak že prionové neštěstí nechodí samo po horách, ale i v podhůří Krkonoš se může kombinovat s jinými nemocemi. Součástí tohoto čísla je i historický exkurz věnovaný Danielu Carletonu Gajduskovi, nositeli Nobelovy

ceny na poli prionových onemocnění, impresivní a zároveň kontroverzní osobnosti neurověd druhé poloviny minulého století, **při příležitosti 100. výročí jeho narození** s bohatou obrazovou dokumentací včetně málo vídaných fotografií pořízených přímo Gajduskem na ostrově Papua Nová Guinea. Dá se s trochou nadsázky říci, že se v tomto čísle dozvíte vše, co jste kdy chtěli vědět o prionových nemocech a báli se zeptat. Pokud nějaká otázka přesto zůstane nezodpovězena, jistě Vám na ni autoři prací rádi odpoví e-mailem. Přeji pěkné počtení.

prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
radoslav.matej@ftn.cz

Vážené kolegyně, vážení kolegovia,

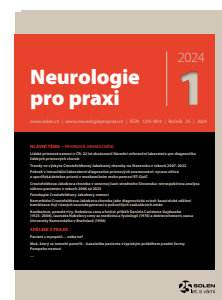
dostáváte do rúk prvé číslo NPP v roku 2024. V hlavnej téme predstavujeme „Prionové ochorenia“, ktoré boli predmetom záujmu NPP ešte v roku 2007. V obsahu figuruje pestrá ponuka 8 článkov pokrývajúcich re-

latívne celý diapazón problematiky a teda predpokladám, že čitateľ nájde potrebné informácie. Veľká vďaka patrí spolueditorovi hlavnej témy prof. Matějovi, ktorého príhovor povedal s láskavým nadhľadom všetko podstatné zo strany editorov. Možno iba doplním poznámku, že okrem rýdzo

praktických informácií články obsahujú aj mierne hlbší pohľad do odbornej problematiky prionóz, keďže je NPP aj informačným zdrojom pre postgraduálnu neurologickú výchovu.

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO
kurca@mfn.sk

www.neurologiepropraxi.cz



Lidské prionové nemoci v ČR: 22 let zkušeností Národní referenční laboratoře pro diagnostiku lidských prionových chorob

MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D.¹, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.^{1,2,3}

¹Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha

²Ústav patologie FNKV, Praha

³Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Lidská prionová onemocnění (TSE) jsou skupinou progresivních fatálních neurodegenerativních onemocnění způsobených agregací patologicky konformovaného prionového proteinu v nervové tkáni. Vzhledem k riziku přenosu podléhají aktivní surveillance – v České republice jsou data centralizována v Národní referenční laboratoři pro diagnostiku prionových chorob (NRL) při Ústavu patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN.

Veškeré případy klinicky možné či pravděpodobné TSE jsou podrobeny povinné pitvě na pracovišti NRL dle standardizovaného protokolu. Od začátku existence NRL v roce 2001 do roku 2022 bylo v ČR potvrzeno 361 případů sporadických či genetických TSE, včetně 10 vzácných případů Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkerova syndromu (GSS). Od ledna 2007 v rámci NRL navíc běží celosvětově unikátní projekt testování mozkové tkáně všech dárců rohovky pro zvýšení bezpečnosti korneálních transplantací. Všechny 7 950 doposud vyšetřených vzorků mozkové tkáně dárců rohovky bylo negativních na přítomnost depozit patologicky konformovaného prionového proteinu.

Klíčová slova: lidská prionová onemocnění, prionózy, TSE, PrP, Creutzfeldtova-Jakobova choroba, Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom.

Human prion diseases in the Czech Republic: 22 years of experience of the National Reference Laboratory for the Diagnosis of Prion Diseases

Human prion diseases (TSEs) are a group of progressive fatal neurodegenerative diseases caused by aggregation of pathologically conformed prion protein in nervous tissue. Due to the risk of transmission, they are subject to active surveillance – in the Czech Republic, the data are centralized in the National Reference Laboratory for the Diagnosis of Prion Diseases (NRL) at the Institute of Pathology and Molecular Medicine of the Third Faculty of Medicine of Charles University and FTN.

All cases of clinically possible or probable TSEs are subjected to a mandatory autopsy at the NRL according to a standardized protocol. Since the beginning of the NRL in 2001 to 2022, 361 cases of sporadic or genetic TSEs were confirmed in the Czech Republic, including 10 rare cases of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSS). Since January 2007, the NRL has been running a globally unique project to test the brain tissue of all corneal donors to increase the safety of corneal transplants. All 7950 samples of corneal donor brain tissue examined were negative for the presence of deposits of pathologically conformed prion protein.

Key words: human prion diseases, prionoses, TSE, PrP, Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Autoři prohlašují, že výzkum byl proveden bez jakýchkoli obchodních nebo finančních vztahů, které by mohly být vykládány jako potenciální střet zájmů.

Tato studie vznikla za podpory MZ ČR–DRO: Koncepční rozvoj výzkumné organizace, Všeobecná Fakultní nemocnice Praha (VFN, 00064165); Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha (TUH, 00064190); Agentura pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví (NU23-04-00173); Univerzity Karlovy (Projekt Cooperatio Medicínská diagnostika) a projektu Národní ústav pro neurologický výzkum LX22NPO5107.

Consent for publication:

Data byla analyzována s ohledem na soukromí pacientů se souhlasem Etické komise Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze a Fakultní Thomayerovy nemocnice, č. G-19-18 získané 26. června 2017.

Authors' contribution:

The authors contributed to the paper as follows: N.J. design, original draft and final manuscript preparation; R.M. conception, supervision of the project, review and editing. Both authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):9-14

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.002>

Článek přijat redakcí: 16. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 8. 1. 2024

MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D.

nikol.jankovska@ftn.cz

Přehled lidských prionových onemocnění

Prionové choroby jsou přenosné, progresivní, fatální neurodegenerativní poruchy spojené s agregací patologicky konformovaného prionového proteinu (PrP^{Sc}) (Baiardi et al., 2023). Lidské transmisivní spongiformní encefalopatie (TSE) zahrnují Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu (CJD), Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS), kuru a fatální familiární insomni (FFI) (Asher et Gregori, 2018). Podrobnější informace o klinických aspektech prionových onemocnění a jejich klinické diagnostice přináší článek Humánne priónové ochorenia – „state of the art“ 2023, který je součástí tohoto čísla Neurologie pro praxi (Kurča et al., 2024).

Laboratorní diagnostický proces a diferenciální diagnostika

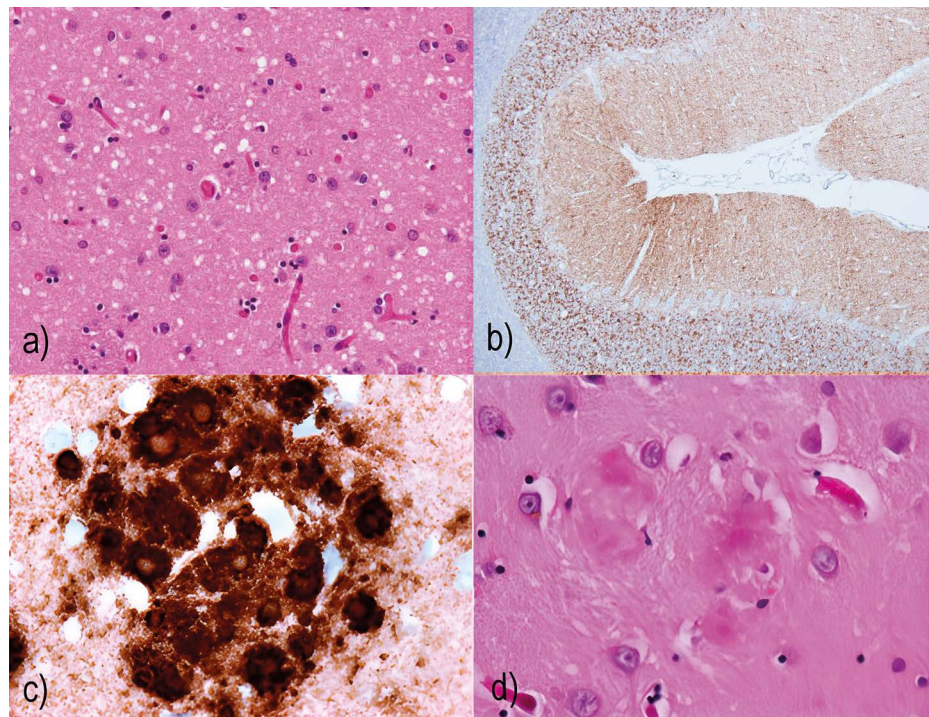
Diagnostický proces

RT-QuIC a analýza 14-3-3 v mozkomíšním moku (CSF) patří mezi dnes již rutinně užívané biomarkery k potvrzení diagnózy pravděpodobné CJD. Kompletní definitivní diagnóza prionové choroby má tři složky – neuropatologickou, imunologickou (western blot) a molekulárně genetickou. Pouze kombinace těchto přístupů může poskytnout definitivní diagnózu sporadického nebo genetického prionového onemocnění.

Protein 14-3-3

Protein 14-3-3 je v mozku exprimován ve vysokém množství. Je lokalizován v cytoplazmatickém kompartmentu, intracelulárních organelách a v plazmatické membráně neuronů (Sato et al., 2010). Jeho detekce v CSF je součástí diagnostických kritérií WHO pro pravděpodobnou sCJD (Hermann et al., 2021). Přestože existuje sedm izoform proteinu 14-3-3, jen čtyři z nich byly detekovány v CSF pacientů se sCJD a pouze dvě (β- a γ-izofорма) se zdají být vhodnými biomarkery pro diferenciální diagnostiku (Foote et Zhou, 2012). Protein 14-3-3 obecně ukazuje na rychle probíhající destrukci neuronů u řady progresivních neurologických poruch, není tedy pro sCJD zcela specifický (Cuadrado-Corrales et al., 2006). Celkový protein (t)-tau rovněž může odrážet neuronální destrukci a má se za to,

Obř. 1. (a) Nález spongiformní dystrofie typický pro mozkový a/nebo mozečkový kortex a/nebo subkortikální šedou hmotu. (b) Difúzní synaptické pozitivita PrP^{Sc} v mozečku pacienta se sCJD patrné v imunohistochemickém průřezu protilátkou klonu 12F10. (c) + (d) Multicentrická plaka – charakteristický nález u pacientů s GSS s typickou denzní pozitivitou imunohistochemického průřezu v reakci s protilátkou klonu 6H4 (c) a v přehledném zvětšení v barvení hematoxylinem a eosinem (d)



že koreluje s rychlostí axonální degenerace (Skillbäck et al., 2014).

Protože hladiny t-tau jsou u pacientů s prionovými onemocněními dramaticky zvýšené, porovnávali jsme ROC křivky 14-3-3β, t-tau a jejich kombinace u prionových vs. neprionových neurodegenerativních onemocnění. Přítomnost 14-3-3β byla stanovena pomocí standardizovaného protokolu western blot (používaného všemi laboratořemi pro diagnostiku CJD) a podle standardů EURO-CJD s přísnou kontrolou kvality. Provedli jsme standardizovanou kvalitativní analýzu western blot pro 14-3-3p v duplikátech. Hladiny t-tau byly měřeny pomocí komerčně dostupných souprav ELISA (INNOTEST hTAU Ag, kat. #80323, Innogenetics/FUJIREBIO a Total-Tau ELISA, kat. #EQ 6531-9601-L, EUROIMMUN) podle pokynů výrobců.

Při porovnání positivity 14-3-3 a hladin t-tau u prionových vs. neprionových onemocnění pomocí ROC křivek byly hodnoty AUC 0,738 a 0,927 (obě p < 0,0001). Pro pozitivitu 14-3-3 u prionových onemocnění byla senzitivita 63,1 % a specifita 81,1 %. Pro t-tau byla hraniční hodnota stanovena na 1 200 pg/ml, se senzitivitou 87,5 % a spe-

specificitou 91,5 %. Když byly obě proměnné brány současně, AUC byla 0,909 (p < 0,0001), což poskytlo nejvyšší citlivost (93,2 %), ale nejnižší specifitu (66,7 %). Naše výsledky ukazují, že hladiny t-tau i hladiny t-tau kombinované s pozitivitou 14-3-3 fungují pro detekci probíhající prionové choroby spolehlivěji než samotná pozitivita 14-3-3, kterou jsme popsali a využívali dříve. Pozitivita 14-3-3 je však stále jediným proteinovým markerem WHO diagnostických kritérií (Rohan et al., 2015). Celkové hladiny tau mohou být užitečným nástrojem v diferenciální diagnostice sCJD, a proto by měly být stanovovány spolu s 14-3-3, zvláště pokud RT-QuIC není k dispozici (Brůžová et al., 2021).

RT-QuIC

Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) se používá k prokázání schopnosti PrP^{Sc} (přítomného v CSF) iniciovat přeměnu konformace fyziologického PrP^C na patologický PrP^{Sc}, v němž převládá konformace β-skládaného listu s výraznou tendencí k agregaci v reálném čase. Zobrazení se provádí vazbou na thioflavin T, který emituje fluorescenci, kterou lze okamžitě de-

tekovat. Metoda byla představena v roce 2010 a umožnila detekci malých množství PrP^{Sc} přibližně do 90 hodin (Green, 2019) s vysokou mírou specifity i senzitivity (100% specifita, 95,8% diagnostická senzitivita), čímž se odlišuje od jiných biomarkerů v CSF (Orrú et al., 2015). Druhá generace RT-QuIC (nazývaná QuIC CSF nebo IQ-CSF), která využívá jako substrát trunkovaný křecčí PrP, si zachovává specifitu 98–100 %, reakční doba se však zkracuje na 30 hodin (Wilham et al., 2021). Kromě toho má RT-QuIC schopnost detekovat PrP^{Sc} ve vzorcích čichové sliznice nebo v biopsii kůže. RT-QuIC umožňuje přesnou a rychlou diagnostiku, což hraje významnou roli v diagnostice léčitelných onemocnění klinicky imitujících TSE. Tato metoda však dosud nebyla zavedena do rutinní klinické praxe a v ČR zůstává dostupná pouze pro vědecko-výzkumné účely. Podrobnější popis zkušeností s RT-QuIC v ČR je součástí článku Pokrok v intravitální laboratorní diagnostice prionových onemocnění: vysoce citlivá a specifická detekce prionů v mozkomíšním moku pomocí RT-QuIC v tomto čísle Neurologie pro praxi (Holada et al., 2024).

Definitivní diagnóza

Definitivní diagnóza TSE je založena na průkazu PrP^{Sc} v mozkové tkáni obvykle z pitvy mozku (WHO, 2003). Biopsie mozku intra vitam by měla být vyhrazena pro hledání léčitelných příčin progresivní demence. Po potvrzení prionové choroby western blotem a imunohistochemickými metodami je rutinně prováděno molekulárně genetické testování zaměřené na detekci polymorfismů kodonu 129 a případných mutací v genu *PRNP* u genetických forem. Přes negativní rodinnou anamnézu má v ČR asi 16 % prionových onemocnění dědičný podklad (Jankovská et al., 2021).

Western blot

Western blot je citlivější a rychlejší metodou než metody imunohistochemické. Doba fixace celého mozku trvá asi 3–4 týdny, teprve poté lze provést neuropatologické vyšetření. Doba od pitvy k definitivní diagnóze, včetně vyloučení dalších možných neurodegenerativních onemocnění, je tedy kolem šesti týdnů, nicméně může trvat i déle. Western blot umožňuje prokázat přítom-

nost PrP^{Sc} druhý den po pitvě. Při western blotu se rutinně analyzuje frontální lalok, přičemž tato analýza poskytuje základní informaci o přítomnosti PrP^{Sc} a dokáže rozlišit jeho typy (1, 2, 1 + 2 nebo 3). Pro úplné informace o variantě PrP^{Sc} je nutné doplnit další vyšetřovací metody.

Western blot v předtransplantačním testování dárců rohovky

Vzhledem k tomu, že sítnice a zrakový nerv jsou prodloužením centrálního nervového systému, WHO je řadí do kategorie I: vysoce infekční tkáň. V ČR se ročně provede přibližně 500 transplantací rohovky a od ledna 2007 je povinné testování všech dárců rohovky na PrP^{Sc} s cílem zvýšit bezpečnost těchto transplantací. Pro detekci PrP^{Sc} v mozkové tkáni metodou western blot je rutinně analyzován frontální lalok, kompletní neuropatologické vyšetření se u dárců rohovky běžně neprovádí. Až na několik případů CJD nebyl přenos jiných neuropatologií zaznamenán (Armitage et al., 2009).

Všechna vyšetření provádí výhradně imunologická laboratoř v NRL spolupracující se všemi očními bankami v ČR. Během let 2007–2023 bylo otestováno 7 950 vzorků; všechny byly negativní, u 4 bylo podezření na přítomnost PrP^{Sc}, ale po dalším vyšetřování byly také shledány negativními. Sledovatelnost dárců prostřednictvím Národního registru dárců a Národního transplantačního registru po dobu 30 let je garantována zákonem o transplantacích (Sbírka Zákonů, 2019). Dle našich znalostí je ČR jedinou zemí na světě, kde legislativa vyžaduje western blot testování mozkové tkáně u každého dárce oční tkáně (Jirsová et al., 2010). Na Slovensku, kde gCJD tvoří 74,2 % případů (Mitrová et Belay, 2002) oproti 16,28 % v ČR, je stanovení genotypu kodonu 129 spolu s detekcí mutace *E200K* metodou volby pro testování dárců rohovky (Mitrová et al., 2011).

Imunohistochemie

Imunohistochemické vyšetření pomáhá znázornit distribuci PrP^{Sc} v různých částech mozku a mikromorfologii imunoreaktivních struktur, jelikož PrP^{Sc} se může vyskytovat

ve formě plak, plakám podobných struktur nebo difuzních synaptických depozit. Podle kritérií WHO stačí k potvrzení definitivní diagnózy prionové choroby jedna z výše uvedených metod, nicméně se doporučuje kombinace obou.

Genetické testování

Mezi diagnostikovanými případy v ČR je distribuce polymorfismů na kodonu 129: 60 % methioninová homozygotita (MM), 24 % methionin/valinová heterozygotita (MV) a 16 % valinová homozygotita (VV); přibližně 16 % případů souvisí s dědičnými mutacemi v genu *PRNP*. Společný kódující polymorfismus na kodonu 129 v *PRNP* mezi methioninem a valinem (c.385 A>G) hraje kritickou roli v individuální náchylnosti k prionovým onemocněním, přičemž homozygoté (tj. MM nebo VV) jsou vystaveni vyššímu riziku. Snazší dimerizace a oligomerizace PrP^{Sc} u MM či VV homozygotů ve srovnání s heterozygoty je důležitým faktorem v patogenezi prionových onemocnění.

Po světě bylo popsáno přibližně 50 mutací genu *PRNP*. Nejčastější mutace genu *PRNP* v české populaci je *E200K*, následována mutacemi *D178N*, *R208H*, *P102L*, a také delece či inzerce (del/ins) v repetitivní sekvenci. Obecná penetrance těchto mutací se zvyšuje s věkem a v některých populacích dosahuje po 85. roce věku 100 %; v jiných populacích, například na Slovensku nebo v Itálii, je penetrance odhadována okolo 60 % (Mitrová et Belay, 2002).

Mutace *E200K* je nejrozšířenější v ČR (42 případů), stejně jako na Slovensku, odkud byla do ČR importována.

Mutace *D178N* byla nalezena u 5 pacientů. Klinický fenotyp byl v těchto případech ovlivněn polymorfismem na kodonu 129, protože mutace *D178N* s VV polymorfismem na kodonu 129 vyvolává gCJD. Pokud by byl na kodonu 129 přítomen MM polymorfismus, rozvinula by se fatální familiární insomnie, která ovšem nebyla v ČR nikdy zastižena.

Mutace *P102L* byla nalezena v 9 případech, přičemž nebyly pozorovány žádné klinicky specifické příznaky odlišující tuto mutaci od ostatních, nicméně byl v ČR

popsán jeden případ GSS s touto mutací klinicky mimikující gCJD (Rusina et al., 2013).

Mutace R208H je velmi vzácná, v České republice s ní žije jen jedna rodina, jejichž klinické projevy mimikují progresivní supranukleární paralýzu (Matěj et al., 2012).

Del/ins dvou nebo více oktapeptidových repetit jsou považovány za patogenní, protože inserce oktapeptidových repetit zvyšuje rychlost tvorby PrP^{Sc} rezistentního vůči proteáze. Klinický fenotyp pacientů je vysoce variabilní a často se v něm mísí rysy CJD a GSS onemocnění. Pacienti s inserčními mutacemi obvykle vykazují známky onemocnění v raném věku, trvající několik let. Některé případy postrádají specifické histopatologické změny. Molekulární podklad pro tuto fenotypovou heterogenitu zůstává nevysvětlený, ale zdá se, že závisí na velikosti inserce páru bází a polymorfismu kodonu 129.

Diferenciální diagnóza

U pacientů s klinickým podezřením na TSE někdy bývá zjištěna jiná etiologie jejich obtíží – z neurodegenerativních chorob se povětšinou jedná o jejich komorbidity vyvolávající atypický klinický průběh onemocnění. V tabulce 1 jsou shrnuty neuropatologické diagnózy, které byly klinicky hodnoceny jako možná CJD.

Lidská prionová onemocnění v ČR v letech 2001–2022 – výsledky celostátního průzkumu

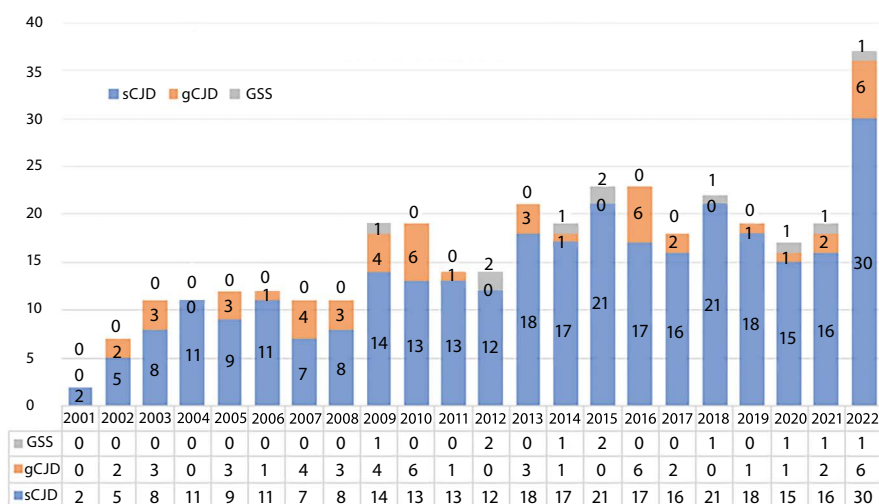
Počty zjištěných případů

Autoptické vyšetření všech podezření na prionová onemocnění je v ČR povinné a řídí se hygienicko-epidemiologickou surveillance. Veškerá získaná klinická data případů možných prionových chorob, které jsou následně potvrzeny neuropatologicky, imunologicky a geneticky, jsou uložena v NRL prionových chorob v Ústavu patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze. Klinicky suspektní neurodegenerace tvoří asi třetinu pitev provedených na ústavu. NRL je jediným referenčním centrem pro neuropatologickou verifikaci prionových onemocnění v ČR, takže

Tab. 1. Definitivní neuropatologické diagnózy neprionových onemocnění u případů klinicky referovaných jako možná CJD

Neurodegenerativní nemoci (často komorbidní)	Alzheimerova nemoc	112
	Frontotemporální demence	75
	Demence s Lewyho tělísky	48
	Progresivní supranukleární paralýza	11
	Multisystémová atrofie	4
	Kortikobazální degenerace	2
	Parkinsonova nemoc	1
Neuroinfekce a autoimunitní záněty	Encefalitidy	27
	Maligní/Marburgova roztroušená skleróza	2
Ischemické a anoxické postižení	Subkortikální vaskulární demence	8
	Post-anoxická encefalopatie	9
Tumory	Primární CNS lymfom	8
	Gliomatóza	1
	Karcinóza mening	2
	Metastatický karcinom	3
Metabolické encefalopatie	Wernicke-Korsakoff	5
Další	Subdurální hematom	2

Graf 1. Počty diagnostikovaných pacientů s TSE v České republice mezi lety 2001–2022



získaná data představují oficiální výsledky dozoru nad prionovými onemocněními u nás a sestávají z definitivně neuropatologicky potvrzených případů.

Od roku 2001 do roku 2022 bylo definitivně potvrzeno celkem 361 případů prionových onemocnění, z toho 301 případů sCJD, 50 případů gCJD a 10 případů GSS, což odpovídá celkové prevalenci přibližně 15,69 případů za rok. V ČR nebyla nikdy potvrzena vCJD ani FFI. Ne všechny případy klinicky vedené jako možná/pravděpodobná CJD byly potvrzeny jako definitivní CJD, tudíž bylo identifikováno mnoho dalších diagnostických entit, včetně (většinou komorbidních) neurodegenerací, nádorů či autoimunitních poruch, které mohou CJD svým klinickým fenotypem obrátně napodobit.

Je patrná tendence zvyšující se prevalence TSE díky optimalizaci diagnostických metod a intra vitam konzultacím poskytovaným Neurologickou klinikou Fakultní Thomayerovy nemocnice neurologickým pracovištěm po celé ČR. Rostoucí prevalenci dobře ilustruje fakt, že za prvních deset let (2001–2010) existence NRL bylo diagnostikováno 115 případů lidských prionových onemocnění, z toho 88 bez dědičného pozadí, zatímco během následujících deseti let (2011–2020) počet potvrzených případů TSE vzrostl na 190 se 168 sporadickými případy, tj. o 90,91 %. V uplynulém roce dokonce vzrostl počet zastižených případů na rekordních 37 (Graf 1).

Incidence se v jednotlivých regionech pohybuje od 1,0 do 2,4 případů na milion

Obr. 2. Incidence případů TSE v jednotlivých krajích na 100 000 obyvatel

obyvatel, což je v souladu s celosvětovými údaji. Rozdíly mezi jednotlivými regiony většinou nejsou výrazné a korelují s přítomností specializovaných neurologických center v dané oblasti (Obr. 2). Věkové rozmezí v našem souboru pacientů je 39–87 let u GSS, 46–74 let u gCJD a 40–87 let u sCJD, což odpovídá mediánu věku 60,5 let u GSS, 56,5 let u gCJD a 67 let u sCJD. Pacienti se sporadickou formou mají tedy vyšší střední věk než pacienti s geneticky podmíněnými TSE.

CJD a komorbidita

Existuje mnoho záznamů dokazujících, že CJD se velmi často vyskytuje v komorbiditě s jinými neurodegenerativními onemocněními. Kovacs et al. uvádějí, že nejčastější komorbidita u sCJD jsou tauopatie, tj. primární tauopatie související s věkem (PART), tau astrogliopatie související se stárnutím (ARTAG) a nemoc argyrolinových zrn (AGD) (Kovacs et al., 2017). Tyto nálezy potvrzuje i naše zkušenost – v české kohortě se vyskytuje 62 % pacientů sCJD nebo gCJD s komorbidní tauopatií (nejčastěji PART), další častou

komorbiditou je Alzheimerova choroba, přičemž komorbidních CJD s Alzheimerovou chorobou je dvakrát více než případů „čistě“ CJD. Mezi méně časté kombinace patří CJD a fontotemporální lobární degenerace či CJD a demence s Lewyho tělísky. Z naší pilotní studie zkoumající genetické pozadí různých komorbidit u 215 případů CJD nevyplývaly žádné podstatnější genetické souvislosti, které by předurčovaly pacienty k určitému typu komorbidity (Parobková et al., 2020).

Závěr

V současné době je epidemiologická surveillance prionových onemocnění v ČR na úrovni srovnatelné s ostatními vyspělými zeměmi a na špičce v systematickém screeningu PrP^{Sc} v mozkové tkáni všech dárců rohovky – transplantační zákon, který tento screening nařizuje, je světovým unikátem. Větší povědomí klinických lékařů i rutinní využívání magnetické rezonance a analýzy mozkomíšního moku vedly ke zvýšení zá-

chytu lidských prionových onemocnění na dvojnásobek. V České republice je 16,28 % případů podmíněných dědičně, následná genetická konzultace s příbuznými zemřelých pacientů se tak stala důležitou součástí komplexního přístupu k postiženým rodinám. Přestože v ČR nebyla zjištěna iatrogenní ani variantní CJD, jejich riziko stále přetrvává především v souvislosti s nárůstem miniinvasivních neurochirurgických výkonů a možným přenosem prostřednictvím na přítomnost PrP^{Sc} netestovaných krevních derivátů. Dlouholeté zkušenosti NRL a neuropatologická zpětná vazba poskytovaná různým nemocnicím, které pacienty s možnou CJD indikovaly k pitvě, postupně přispívají k lepší informovanosti a znalosti o diagnostických klinických kritériích i biomarkerech lidských prionových chorob. V České republice však dosud chybí standardizované vyšetřování vysoce citlivým testem RT-QuIC, který je sice dostupný v rámci vědecko-výzkumných projektů v Prionové laboratoři 1. LF UK, nicméně jeho zavedení do rutinní praxe je základní podmínkou dalšího rozvoje a zpřesňování laboratorní diagnostiky lidských TSE.

Poděkování

Velké poděkování zaslouží všichni současní i minulé pracovníci NRL, zejména její emeritní vedoucí MUDr. František Koukolík, Dr.Sc, FCMA, vedoucí klinické báze NRL, a přednosta Neurologické kliniky 3. LF UK a FTN prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., a všichni spolupracující zdravotničtí pracovníci z neurologických, psychiatrických, geriatrických a dalších oddělení podílející se na funkčnosti surveillance lidských TSE v ČR.

LITERATURA

- Armitage W, Tullo A, Ironside J. Risk of Creutzfeldt–Jakob disease transmission by ocular surgery and tissue transplantation. *Eye*. 2009;23:1926–1930. doi: 10.1038/eye.2008.381.
- Asher DM, Gregori L. Human transmissible spongiform encephalopathies: Historic view. *Handb. Clin. Neurol.* 2018;153:1–17. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00001-5.
- Baiardi S, Mammanna A, Capellari S, et al. Human prion disease: molecular pathogenesis, and possible therapeutic targets and strategies. *Expert Opin Ther Targets*. 2023;1–14. doi: 10.1080/14728222.2023.2199923.
- Bruzova M, Rusina R, Stejskalova Z, et al. Autopsy-diagnosed neurodegenerative dementia cases support the use of cerebrospinal fluid protein biomarkers in the diagnostic work-up. *Sci Rep*. 2021;11(1):10837. doi: 10.1038/s41598-021-90366-5.
- Cuadrado-Corralles N, Jiménez-Huete A, Albo C, et al. Impact of the clinical context on the 14-3-3 test for the diagnosis of sporadic CJD. *BMC Neurol*. 2006;6:25. doi: 10.1186/1471-2377-6-25.
- Foot M, Zhou Y. 14-3-3 proteins in neurological disorders. *Int J Biochem Mol Biol*. 2012;3(2):152–64.
- Green AJE. RT-QuIC: A new test for sporadic CJD. *Pract. Neurol*. 2019;19:49–55. doi: 10.1136/practneurol-2018-001935.
- Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):235–246. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30477-4. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021;20(4):e3.
- Holada K, Moško T, Baranová S, et al. Pokroky v intravitální laboratorní diagnostice prionových onemocnění: vysoce
- citlivá a specifická detekce prionů v mozkomíšním moku pomocí RT-QuIC. *Neurol. praxi*. 2024;25(1):.
- Jankovska N, Rusina R, Bruzova M, et al. Human Prion Disorders: Review of the Current Literature and a Twenty-Year Experience of the National Surveillance Center in the Czech Republic. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(10):1821. doi: 10.3390/diagnostics11101821.
- Jirsova K, Krabcova I, Novakova J, et al. The assessment of pathogenic prions in the brains of eye tissue donors Cesk Slov Neurol: 2-years experience in the Czech Republic. *Cornea*. 2010;29:996–999. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181cc7b37.
- Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. EURO-CJD. Genetic prion disease: The EURO-CJD experience. *Hum. Genet*. 2005;118:166–174. doi: 10.1007/s00439-005-0020-1.

HLAVNÍ TÉMA

LIDSKÉ PRIONOVÉ NEMOCI V ČR: 22 LET ZKUŠENOSTÍ NÁRODNÍ REFERENČNÍ LABORATOŘE PRO DIAGNOSTIKU LIDSKÝCH PRIONOVÝCH CHOROB

13. Kovacs GG, Rahimi J, Ströbel T, et al. Tau pathology in Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain Pathol.* 2017;27:332-344. doi: 10.1111/bpa.12411.

14. Kurča E, Sivák Š, Skáčik P. Humánne priónové ochorenia – „state of the art“ 2023. *Neurol. praxi.* 2024;25(1): v tisku.

15. Matěj R, Kovacs GG, Johanidesová S, et al. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with R208H mutation presenting as progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 2012;27:476-479. doi: 10.1002/mds.24002.

16. Mitrová E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: Characterization and development. *Acta Virol.* 2002;46:31-39.

17. Mitrová E, Cernák A, Slivarichová D, et al. Experience with preventive genetic testing of corneal donors in Slovakia. *Cornea.* 2011;30:987-990. doi: 10.1097/ICO.0b013e-3182035a1.

18. Orrú CD, Groveman BR, Hughson AG, et al. Rapid and sensitive RT-QuIC detection of human Creutzfeldt-Jakob

disease using cerebrospinal fluid. *mBio.* 2015;6:e02451-14. doi: 10.1128/mBio.02451-14.

19. Parobkova E, van der Zee J, Dillen L, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and Other Proteinopathies in Comorbidity. *Front. Neurol.* 2020;11:596108. doi: 10.3389/fneur.2020.596108.

20. Rohan Z, Smetakova M, Kukul J, et al. Proteinase-activated receptor 2 and disease biomarkers in cerebrospinal fluid in cases with autopsy-confirmed prion diseases and other neurodegenerative diseases. *BMC Neurol.* 2015;31:50. doi: 10.1186/s12883-015-0300-x.

21. Rusina R, Fiala J, Holada K, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P102L pathogenic mutation presenting as familial Creutzfeldt-Jakob disease: A case report and review of the literature. *Neurocase.* 2013;19:41-53. doi: 10.1080/13554794.2011.654215.

22. Satoh K, Tobiume M, Matsui Y, et al. Establishment of a standard 14-3-3 protein assay of cerebrospinal fluid

as a diagnostic tool for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lab. Invest.* 2010;90:1637-1644. doi: 10.1038/labinvest.2009.68.

23. Sbírka Zákonů: Předpis 97/2019 Sb. [Cit. 8. 8. 2023] Available from: <https://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?cz=97&r=2019>.

24. Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, et al. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: Results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol.* 2014;71:476-483. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6455.

25. Wilham JM, Orrú CD, Bessen RA, et al. Rapid end-point quantitation of prion seeding activity with sensitivity comparable to bioassays. *PLoS Pathog.* 2021;6:e1001217. doi: 10.1371/journal.ppat.1001217.

26. World Health Organization WHO Manual for Surveillance of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies, Including Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. World Health Organization. 2003. [Cit. 8. 8. 2023] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42656>.

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**

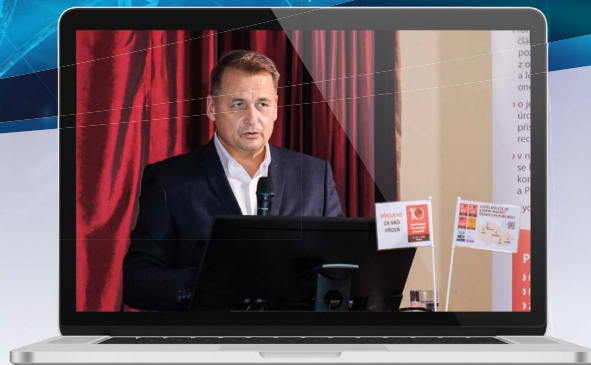
Registrace
ZDARMA

TERMÍN

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

ZLATÝ
PARTNER

MERCK



Trendy vo výskyte Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby na Slovensku v rokoch 2007–2022

RNDr. Dana Žáková, PhD., PhDr. Martin Štelzer, MUDr. Alžbeta Janáková, Ing. Silvia Koščová, Mgr. Katarína Melicherová, Ing. Zuzana Szarvasová, MVDr. Girma Belay, CSc.

Oddelenie pre prionové choroby, Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity Bratislava

Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJch) je rýchlo progredujúce neliečiteľné neurodegeneratívne ochorenie, ktoré patrí do skupiny prionových chorôb. Predkladaná práca sa zameriava na výskyt jednotlivých foriem CJch na Slovensku a analyzuje trendy ochorenia v priebehu rokov 2007 – 2022. V danom období bolo vyšetrených spolu 6 685 vzoriek (3 127 vzoriek krvi, 3 155 vzoriek likvoru, 403 vzoriek mrazeného aj fixovaného mozgového tkaniva). Diagnóza CJch bola potvrdená v 287 prípadoch. Genetická forma ochorenia (gCJch) s mutáciou E200K na prionovom géne tvorila 74 % všetkých prípadov, sporadická forma CJch (sCJch) sa vyskytla v 26 %. Incidencia ochorenia má pri oboch formách CJch stúpajúci trend, v porovnaní s predchádzajúcimi časovými úsekmi je nárast incidence štatisticky výrazne signifikantný ($p > 0,001$). Práca dokumentuje aj nárast veku postihnutých osôb, pri sCJch je priemerný vek 65,3 roka, v prípade gCJch (61,9 roka) je vekový nárast štatisticky signifikantný ($p = 0,003$). Analýza výskytu ochorenia z geografického hľadiska signalizuje pretrvávajúci zvýšený výskyt gCJch v Žilinskom a Banskobystrickom kraji, sCJch sa v zvýšenej miere vyskytuje v Bratislavskom, Trenčianskom a Banskobystrickom kraji.

Kľúčové slová: prionové choroby, Creutzfeldtova-Jakobova choroba, mutácia E200K, polymorfizmus M129V, incidencia CJch.

Trends in the occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia in the years 2007–2022

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is rapidly progressive, incurable neurodegenerative disorder which belongs to the group of prion diseases. The presented study focuses on the occurrence of each form of CJD in Slovakia and analyses its trends during the years 2007–2022. A total of 6685 samples (3127 blood samples, 3155 cerebrospinal fluid samples, 403 samples of frozen and fixed brain tissue) were examined in the given period. The final diagnosis of CJD was confirmed in 287 cases. The genetic form of the disease with E200K mutation on the prion gene was encountered in 74 % of all cases, 26 % was the sporadic form of CJD. Incidence of the disease has an increasing trend in both forms of CJD, compared to earlier periods. The increase in incidence is statistically significant ($p > 0.001$). This study also documents the increase in age of diseased persons, the average age at onset sCJD was 65.3 years, in the case of gCJD the age increase is statistically significant (61.9 years, $p = 0.003$). Analysis of the occurrence of the disease from geographical point of view shows constant increased occurrence of gCJD in Žilina and Banská Bystrica regions. Sporadic CJD has increased occurrence in Bratislava, Trenčín and Banská Bystrica regions.

Key words: Prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, E200K mutation, M129V polymorphism, CJD incidence.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

DZ – supervised the study, analysed the data and wrote the manuscript; MS and AJ – analysed the data; SK, KM and ZS – performed analyses; All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):15-18
<https://doi.org/10.36290/neu.2023.078>

Článek přijat redakcí: 26. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2023

RNDr. Dana Žáková, PhD.

dana.zakova@szu.sk

Úvod

Prionové ochorenia sú smrteľné, neliečiteľné a zároveň prenosné degeneratívne ochorenia centrálného nervového systému postihujúce ľudí aj zvieratá. Patologický glykoproteín PRION (PrP^{Sc}), prítomný v každom postihnutom organizme (Prusiner, 2001), má svojho fyziologického predchodcu, bunkový prionový proteín (PrP^C), zakódovaný v prionovom *PRNP* géne, ktorý sa u človeka nachádza na 20. chromozóme. Mechanizmus patogenézy ochorenia, dôvod, prečo sa konformačnou zmenou z normálneho bunkového proteínu vytvorí v organizme patologický prion, v súčasnosti stále nie je známy. Najčastejšou ľudskou prionovou chorobou je Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJch).

Creutzfeldtova-Jakobova choroba má dva varianty:

- klasický variant,
- nový variant (vCJch) súvisiaci s epidémiou bovinnej spongiformnej encefalopatie – choroby „šialených kráv“ (Will et al., 1996).

Klasický variant CJch sa vyskytuje nezávisle od spomínanej zoonotickej nákazy. Prvýkrát bol opísaný už v roku 1920 a známe sú jeho tri formy:

- sporadická forma (sCJch) – pri sCJch nie je známa príčina premeny normálneho bunkového prionového proteínu na patologický prion, vo svete tvorí táto forma 85 % všetkých ľudských CJch (Ladogana et al., 2005),
- genetická forma (gCJch) – v tomto prípade je ochorenie asociované s mutáciami génu pre prionový proteín, celosvetovo tvorí 10 – 15 % prípadov (Masters et al., 1979; Pocchiari, 1994; Alperovitch et al., 2002; Kovacs et al., 2005),
- iatrogénna forma (iCJch) – ide o horizontálny interhumánny prenos, ochorenie sa preniesie na zdravého človeka napr. počas chirurgických operácií v dôsledku kontaminácie chirurgických nástrojov alebo kontaminovaného tkaniva, orgánov pri transplantáciách (Brown et al., 2000; Will, 2003).

Klinický obraz CJch sa začína prejavovať zmenami nálad, poruchami spánku, pridáva sa postupný rozvoj demencie a ataxie. Niekedy

možno pozorovať somatické (strata telesnej hmotnosti), ako aj psychické príznaky (depresia). V priebehu niekoľkých týždňov sa vyvinie ťažká demencia s poruchami rovnováhy, chôdze, zraku. Ochorenie sa v dôsledku pridruženej infekcie, najčastejšie pľúc alebo obličiek, do niekoľkých mesiacov od prvých príznakov končí smrťou.

Klinické fenotypy ľudských prionových chorôb sa líšia a táto variácia je čiastočne určená polymorfizmom na kodóne 129 génu pre prionový proteín, ktorý môže mať homozygotnú (na oboch alelách je prítomný metionín Met/Met alebo valín Val/Val) alebo heterozygotnú (metionín/valín) formu. Homozygotita Met/Met je spojená so skrátenou inkubačnou lehotou a zvýšenou citlivosťou na iCJch, sCJch a vCJch (Palmer et al., 1991; Collinge et al., 1991; Prowse et MacGregor, 2002).

CJch sa vyskytuje zriedkavo na celom svete, evidovaní sú približne 1 – 2 pacienti na milión obyvateľov ročne. Ako už bolo spomenuté vyššie, najrozšírenejšou formou vo svete je sporadická forma, pri ktorej nie je známa príčina vzniku – premeny normálneho bunkového prionového proteínu na patologický prion.

Na Slovensku je situácia diametrálne odlišná. Výskyt ochorenia charakterizuje unikátny ložiskový, výrazne zvýšený nález genetických prípadov, ktoré majú mutáciu prionového génu na kodóne 200 (Mitrová et Belay, 2002). Mutácia sa označuje skratkou E200K, keďže pri nej dochádza k substitúcii kyseliny glutámovej (E) za lyzín (L).

Pacienti a metódy

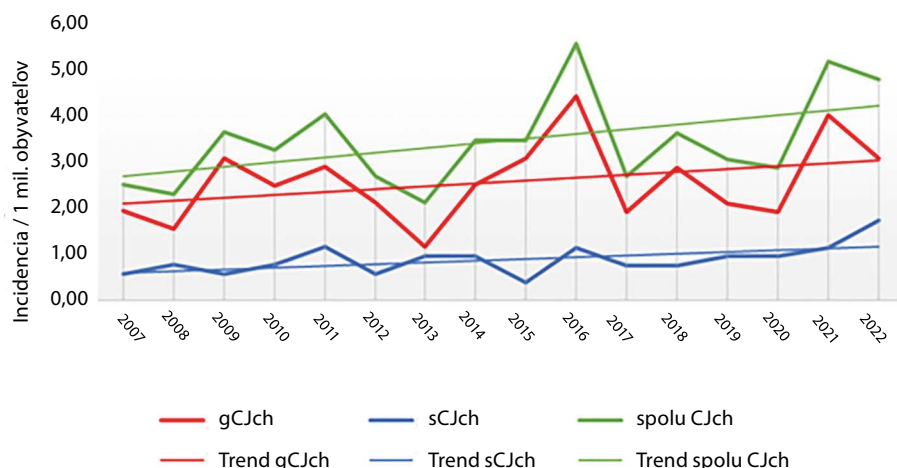
Prospektívne vyšetrenie CJch na Slovensku sa vykonáva od roku 1973. Vzorky periférnej krvi a likvoru klinicky suspektných pacientov sú zasielané z neurologických a infekčných kliník do Národného referenčného centra pre prionové choroby a pomalé vírusové neuroinfekcie, ktoré je súčasťou Oddelenia pre prionové choroby LF SZU v Bratislave. V rokoch 2007 – 2022 bolo vyšetrených 3 127 vzoriek krvi a 3 155 vzoriek mozgovomiechového moku. V prípade úmrtia pacienta so suspektnou CJch bolo do NRC pre prionové choroby zasielané mrazené a fixované tkanivo CNS na definitívnu laboratórnu diagnostiku. V rokoch 2007 – 2022 bolo v rámci definitívnej diagnostiky vyšetrených 403 vzoriek.

Vzorky krvi boli podrobené molekulárno-biologickej analýze na detekciu mutácie E200K. Z krvi suspektných CJch pacientov bola izolovaná DNA fenol-chloroformovou extrakciou. Po získaní genomickej DNA bol kódujúci úsek *PRNP* génu (Mendelian Inheritance in Man – MIM kód génu: 176640) cielelne amplifikovaný metódou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). PCR produkt bol následne štiepený špecifickými reštrikčnými endonukleázovými enzýmami (New England BioLabs): BsmAI na detekciu bodovej mutácie na kodóne 200.

Vo vzorkách likvoru bola stanovovaná prítomnosť proteínu 14-3-3 biochemickou metódou western blot. Proteín 14-3-3 patrí do skupiny mozgovoderivovaných proteínov. Vyskytuje sa prevažne v neurónoch, zapája sa do regulácie bunkového cyklu a apoptózy. Prítomnosť proteínu 14-3-3 v likvore je spojená s poškodením nervových buniek, a teda stanovenie špecifickej izoformy v likvore je charakteristické pre rôzne neurodegeneratívne ochorenia – je to marker smrti nervovej bunky. Ide o nešpecifickú, no senzitivnú metódu, ktorú Svetová zdravotnícka organizácia zaraďuje medzi diagnostické kritériá pravdepodobnej Creutzfeldtvej-Jakobovej choroby.

Metóda je založená na elektroforetickom delení proteínov (SDS/PAGE – sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis) na základe rôznej molekulovej hmotnosti, ich preblotovaní z gélu na PVDF (polyvinylidénfluoridový) membránu a následnej detekcii po inkubácii v primárnej, sekundárnej protilátke a chemiluminiscenčnom substráte.

Definitívna diagnostika zahŕňa histopatologické, imunohistochemické a biochemické vyšetrenie mozgového tkaniva. Histopatologická diagnostika, t.j. hodnotenie mikroskopických zmien a lézií v cieľovom orgáne – CNS, je najstaršia diagnostická metóda animálnych aj ľudských prionových chorôb. Vo fixovanom mozgovom tkanive bol vyhľadávaný histopatologický nález typický pre prionové ochorenie: spongióza neuropilu, astrocytóza (hypertrofia a hyperplázia astrocytov) a zánik neurónov, všetko primárne v sivej hmote mozgu. Následne sa prítomnosť PrP^{Sc} vo fixovanom tkanive detegovala špecifickými diagnostickými

Graf 1. Ročná incidencia CJch na Slovensku v rokoch 2007 – 2022 prepočítaná na milión obyvateľov

metódami imunohistochemicky a v zmrazenom tkanive biochemicky – metódou western blot. Do roku 2010 sa definitívna diagnóza potvrdila aj vizualizáciou vláknitých fibríl SAF (scrapie asociovaných fibríl) v mozgovom tkanive za pomoci elektrónového mikroskopu.

Štatistické spracovanie. Na vyhodnotenie trendov bol použitý Jonckheereov-Terpstrov test a Kuskalov-Wallisov H test s Bonferroniho korekciou hladiny významnosti.

Výsledky

Počet pacientov s Creutzfeldtovou-Jakobovou chorobou

V rokoch 2007 – 2022 bola definitívna diagnóza Creutzfeldtvej-Jakobovej choroby stanovená u 287 pacientov. Genetická forma ochorenia spojená s mutáciou E200K PRNP génu tvorila 74 % všetkých prípadov (213 pacientov), sporadická forma CJch bola diagnostikovaná v 26 % (74) pacientov.

Incidencia CJch

Prepočty ročného výskytu CJch na milión obyvateľov na Slovensku v sledovanom období rokov 2007 – 2022 vrátane naznačenia dlhodobého smerovania (vo forme lineárnej trendovej čiary) sú graficky znázornené v Grafe 1.

Pohlavie. Z celkového množstva 287 CJch pacientov bolo 43 % (124) mužov a 57 % (163) žien. Podobné percentuálne zastúpenie s prevahou žien sa zaznamenalo aj v prípade jednotlivých foriem CJch. Pri genetickej forme muži tvorili 42 % prípadov, pri sporadickej forme 46 %. Zistené rozdiely nie sú po prepo-

čte na percentuálne zastúpenie mužov a žien v populácii štatisticky významné.

Vek. Pri genetickej forme CJch je v slovenskom súbore pacientov priemerný vek 61,9 rokov (29 – 85), u mužov je to 60,3 u žien 63,2. V prípade sporadickej formy ochorenia je priemerný vek 65,3 rokov (47 – 79), u mužov 63,7 a u žien 66,6. Pri oboch formách zaznamenávame zvyšovanie veku postihnutých pacientov, v prípade genetickej formy je stúpanie veku štatisticky významné ($p = 0,003$).

Geografický výskyt genetickej CJch.

Zvýšený výskyt gCJch v porovnaní s celoslovenským priemerom bol v sledovanom období zaznamenaný v Žilinskom kraji (3x zvýšený výskyt) a Banskobystrickom kraji (1,6x vyšší výskyt). Rozdiel vo výskyte gCJch v Žilinskom kraji v porovnaní s ostatnými krajinami (okrem Banskobystrického kraja) je štatisticky významný.

Geografický výskyt sporadickej CJch.

Najvyšší výskyt sCJch bol zaznamenaný v Bratislavskom kraji (1,39x zvýšený výskyt v porovnaní s celoslovenským priemerom), v Trenčianskom a Banskobystrickom kraji bol slovenský priemer prekročený 1,25krát.

Diskusia

Creutzfeldtova-Jakobova choroba postihuje celosvetovo 1,67 pacienta na milión obyvateľov ročne. Početnú prevahu má sporadická forma s ročnou incidenciou 1,39 CJch/milión obyvateľov, uvedená forma tvorí 85 % všetkých prípadov (Ladogana et al., 2005). Na Slovensku bol už v minulosti zaznamenaný vysoký výskyt genetickej formy ochorenia, ktorá

sa spája s prítomnosťou mutácie E200K PRNP. Tento súbor pacientov tvoril 65 % všetkých prípadov ochorenia na Slovensku (Mitrová et Belay, 2002).

Z výsledkov predkladanej práce vyplýva, že percento genetickej formy sa zvýšilo zo 65 % v roku 2002 na súčasných 74 %. V rokoch 2007 – 2022 sme zaznamenali stúpajúci trend incidence CJch na Slovensku pri sporadickej aj genetickej forme ochorenia (Graf 1). Porovnanie súčasnej incidence CJch s hodnotami zaznamenanými v predchádzajúcich časových obdobiach (Mitrová et Belay, 2002; Mitrová et al., 2007) signalizuje štatisticky významný nárast výskytu ochorenia pri oboch formách ($p > 0,001$). Tento znepokojujúci nález má viaceré možné vysvetlenia.

Významnú úlohu pravdepodobne zohrávajú klinickí pracovníci, ktorí pri diferenciálnej diagnostike rýchlo progredujúcich neurodegeneratívnych ochorení myslia čoraz častejšie aj na toto zriedkavé ochorenie. Počet vyšetovaných pacientov každým rokom narastá, v sledovanom období sa tento počet viac ako stonásobil (v roku 2007 bolo na Oddelení pre prionové choroby LF SZU v Bratislave vyšetovaných 213 biologických vzoriek suspektných pacientov, v roku 2022 tento počet vzrástol na 680). Môžeme teda predpokladať, že dochádza k lepšiemu zachytávaniu pacientov s prionovým ochorením.

Ďalším dôležitým faktorom, ktorý môže vplývať na rast incidence ochorenia v populácii, je starnutie obyvateľstva. Pri starnutí obyvateľstva sa mení veková štruktúra a zvyšuje sa počet ľudí v rizikovej vekovej skupine, v ktorej sa zvykne ochorenie najčastejšie manifestovať. Štatistický úrad Európskej únie (Eurostat, 2017) predpokladá, že v roku 2050 budú až takmer jednu tretinu európskej populácie tvoriť 60- a viacročníci. Ide teda o dlhodobý proces, ktorého vplyv na výskyt neurodegeneratívnych ochorení bude pravdepodobne neustále narastať.

Úlohu vo vysokej incidencii CJch na Slovensku môže zohrávať aj distribúcia polymorfizmu M129V PRNP v populácii. Najpočetnejšiu skupinu (48 %) tvoria homozygoti Metionín/Metionín, ktorí preukazujú vyššiu náchylnosť na vznik ochorenia, ide o nešpecifické genetické riziko (Yong-Chan Kim et Byung-Hoon Jeong, 2021). Porovnaním

výsledkov našich populačných štúdií z rokov 2006, 2011 a 2021 (Mitrova et al., 2006; Mitrova et al., 2011; Kosorinová et al., 2021) vidíme, že sa distribúcia jednotlivých foriem polymorfizmu v slovenskej populácii časom nemení. Napriek tomu však najpočetnejšia homozygotná skupina môže prispievať k zvyšovaniu incidencie CJch na Slovensku v nadväznosti na už spomenuté starnutie obyvateľstva, prípadne v spojitosti s ďalším rizikovým faktorom – zvyšovaním počtu operácií.

Prionové choroby sú prenosné ochorenia. Ako už bolo v úvode spomenuté, pri iatrogénnej forme CJch ide o prenos ochorenia na zdravého človeka napr. počas chirurgických výkonov prostredníctvom kontaminovaných chirurgických nástrojov, no známe sú aj prípady prenosu ochorenia po transplantácii rohovky, dura mater a liečbe rastovým hormónom humánneho pôvodu (Bernoulli et al., 1977; Duffy et al., 1974; Ishida et al., 2005). Šírenie ochorenia počas chirurgických výkonov umožňujú výnimočné fyzikálno-chemické vlastnosti patologického prionu, konkrétne jeho vysoká odolnosť voči dekontaminačným postupom a zároveň vysoká príľnavosť k povrchu oceľových chirurgických nástrojov (Murdoch et al., 2006). Vzhľadom na to, že počet operácií neustále stúpa, nie je možné vylúčiť, že sa na zvyšujúcom výskyte CJch na

Slovensku podieľajú aj iatrogénne prípady. Iatrogénnu formu CJch nedokážeme odlíšiť od iných foriem ochorenia, preto môže zostať nerozpoznaná. Tento predpoklad podporujú aj štúdie z rokov 2007 a 2015 (Mitrova et al., 2007; Štelzer et al., 2015), ktoré zaznamenali signifikantne vyšší počet operácií v súbore pacientov so sporadickou CJch, aj keď do dnešného dňa nemáme v SR dokázaný výskyt iatrogénnej nákazy. Situáciu na Slovensku v zmysle prevencie pred iatrogénnou formou CJch komplikuje existencia genetickej rizikovej skupiny, ktorú tvoria asymptomatickí nosiči mutácie E200K. Rozšírenie mutácie v slovenskej populácii nie je známe. Čiastočnú informáciu o jej výskyte sme získali realizáciou populačnej štúdie v roku 2021 (Kosorinová et al., 2021), keď bola analyzovaná DNA 2 915 novorodencov, u 13 z nich bola dokázaná prítomnosť CJch špecifickej mutácie E200K. Chýbajú nám však aj poznatky, ako dlho pred klinickou manifestáciou choroby môže dôjsť k horizontálnemu šíreniu CJch. Nevieme, aká je penetrancia mutácie, teda u koľkých nosičov sa ochorenie v priebehu života skutočne vyvinie. To sú všetko otázky, ktoré sa budeme snažiť v nasledujúcom období realizáciou epidemiologických štúdií zodpovedať.

Výsledky práce dokumentujú aj zvyšujúci sa vek postihnutých pri oboch formách CJch (61,9 gCJch, 65,3 sCJch), v prípade genetic-

kej formy je nárast štatisticky signifikantný ($p = 0,003$). Dôvod nám nie je známy, možný je vplyv zdravšieho životného štýlu, zmeny v stravovacích návykoch, zníženej environmentálnej záťaže, kvalitnejšej zdravotnej starostlivosti spojenej s kvalitnejšou prevenciou a diagnostikou s využívaním citlivejších diagnostických metód.

Na skvalitnenie laboratórnej diagnostiky CJch sa pripravuje aj naše pracovište. V súčasnosti zavádzame novú citlivú diagnostickú metódu RT-QuIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion) na dôkaz prítomnosti patologického prionu v likvore (a v tkanive CNS). Pred jej uvedením do praxe bude ale nevyhnutné metódu najprv akreditovať a následne uzatvoriť zmluvy so zdravotnými poisťovňami na úhradu výkonu z verejného zdravotného poistenia. Rovnako budeme postupovať aj pri zaviedenej metóde stanovenia biomarkerov proteínu tau, fosforylovanej formy proteínu tau a beta amyloidu ELISA metódou, ktorá je veľmi nápomocná pri diferenciálnej diagnostike neurodegeneratívnych ochorení.

Práca bola podporená poskytnutím dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva SR na podporu zdravia pacientov so zriedkavými chorobami v Slovenskej republike (S25443-2021-OVV1) a vnútorným grantom Slovenskej zdravotníckej univerzity (02/2022-SVG1).

LITERATÚRA

- Alperovitch A, Zerr I, Windl O, et al. Genetic epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe. *Rev Neurol*. 2002;157:633-7.
- Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of CJD. *Lancet*. 1977;1:478-47.
- Brown P, Preece M, Brandel JP, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology*. 2000;55:1075-81.
- Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1991;337:1441-1442.
- Duffy P, Wolf J, Collins, et al. Possible person-to-person transmission of CJD. *New Engl Med J*. 1974;299:692-693.
- Eurostat [online]. 2017. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics>.
- Ishida C, Okida S, Kitamoto T, et al. Involvement of peripheral nervous system in human prion disease including dural draft associated CJD. *J Neurol*. 2005;252:325-329.
- Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol*. 2005;4:635-42.
- Kovacs G, Piopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EUROCJD experience. *Hum Genet*. 2005;118(2):166-74.
- Kosorinová D, Belay G, Zakova Slivarichova D, et al. Genetic Risk Factors of Creutzfeldt-Jakob Disease in the Population of Newborns in Slovakia. *Pathogens*. 2021;10(4):435.
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005;64:1586-91.
- Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol*. 1979;5:177-88.
- Mitrova E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: Characterization and development. *Acta virologica*. 2002;46:31-39.
- Mitrova E, Cernak A, Zakova -Slivarichova D, et al. Experience With Preventive Genetic Testing of Corneal Donors in Slovakia. *Cornea*. 2011;30(9):987-90.
- Mitrova E, Mayer V, Jovankovicova V, Slivarichova D, et al. Creutzfeldt-Jakob disease risk and PRNP codon 129 polymorphism: necessity to revalue current data. *European Journal of Neurology*. 2005;12(12):998-1001, doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01110.x.
- Mitrova E, Wsólóvá L, Janáková A. Riziko horizontálneho šírenia Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby z pohľadu novších poznatkov. *Neurol. praxi*. 2007;3:155-158.
- Murdoch H, Taylor D, Dickinson J, et al. Surface decontamination of surgical instruments: An ongoing dilemma. *J Hospit Infect*. 2006;63:432-438.
- Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, et al. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*. 1991;352:340-342.
- Pocchiari M. Prions and related neurological diseases. *Mol Aspects Med*. 1994;15:195-291.
- Prowse CV, MacGregor IR. Mad cows and Englishmen: an update on blood and vCJD. *Vox Sang*. 2002;83:341-349.
- Prusiner SB. Shattuck lecture -neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med*. 2001;344:1516-26.
- Štelzer M, Wsólóvá L, Mitrová E. Analýza možnej iatrogénnej a profesionálnej nákazy u pacientov s CJch na Slovensku – štúdia prípadov a kontrol. *Neurológia*. 2015;10(1):10-13.
- Yong-Chan K, Byung-Hoon J. The First Meta-Analysis of the M129V Single-Nucleotide Polymorphism (SNP) of the Prion Protein Gene (PRNP) with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Diseases. *Cells*. 2021;10(11):3132.
- Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull*. 2003;66:255-65.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996;347:921-5.

Humánne priónové ochorenia – „state of the art“ 2023

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO, doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD., MUDr. Pavol Skáčik

Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Humánne priónové ochorenia (PO) predstavujú osobitnú skupinu letálnych neurodegeneratívnych ochorení. Hlavným zástupcom je Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD), ktorá je prototypom rýchlo sa rozvíjajúcej demencie. Článok pojednáva o klinických a genetických korelátoch CJD s dôrazom na identifikáciu genetických foriem vrátane genetického poradenstva. Pri získaných PO je zaujímavým faktom ukončenie výskytu kuru a nového variantu CJD, keď ciele epidemiologické opatrenia viedli k prerušeniu vzorca prenosu patologického priónového proteínu (PrP^{Sc}). Zo zriedkavých genetických PO rozoberáme vzácne diagnostikovanú Gerstmannovu-Sträusslerovu-Scheinkerovu chorobu (GSS), ako aj unikátnu fatálnu familiárnu insomniu (FFI). Cieľom príspevku je podať aktuálne informácie o humánných PO.

Kľúčové slová: priónové ochorenia, Creutzfeldtova-Jakobova choroba, kuru, Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkerova choroba, fatálna insomniá.

Human prion diseases – state of the art 2023

Human prion diseases are a distinct group of fatal neurodegenerative diseases. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), a prototype of rapidly developing dementia, is the main representative. The article deals with the clinical and genetic correlates of CJD with an emphasis placed on the identification of genetic forms, including genetic counselling. In the case of acquired prion diseases, an interesting fact is the cessation of occurrence of kuru and variant CJD when targeted epidemiological measures have resulted in disrupting the transmission pattern of the pathological prion protein (PrP^{Sc}). As far as rare genetic prion diseases are concerned, the rarely diagnosed Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS) as well as the unique fatal familial insomnia are discussed (FFI). The aim of the paper is to provide current information on human prion diseases.

Key words: prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, fatal insomnia.

Úvod

Priónové ochorenia (PO) predstavujú osobitnú kategóriu veľmi zriedkavých smrteľných neurodegeneratívnych jednotiek. V minulosti sa niektoré z nich (Creutzfeldtova-Jakobova choroba, kuru a scrapie oviec a kôz) považovali za netypické infekčné jednotky spôsobené tzv. pomalými vírusmi (Hunter, 1972). Hádanku vyriešil prelomovou prácou pred 40 rokmi profesor Stanley B. Prusiner (Prusiner, 1982)

opisom príčiny scrapie, ktorou boli proteínové častice nízkej molekulovej hmotnosti pomenované „prions“ (proteinaceous infectious particles), pričom pojem infekčný bol neskôr nahradený termínom prenosný (transmisibilný). Prenos jednotlivých PO vo vertikálnej alebo horizontálnej línii (aj medzi rôznymi biologickými druhmi) podlieha presným, ale nie detailne známym pravidlám a je dnes už čiastočne objasnený.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

EK – 90 %; ŠS – 5 %; PS – 5 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):19-25

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.005>

Článok prijat redakci: 26. 9. 2023

Článok prijat k publikaci: 21. 1. 2024

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO

kurca@unm.sk

Patogenéza

Neuropatologický nález napr. pri CJD je charakterizovaný spongiformnými zmenami v sivej hmote, gliózou (osobitne hypertrofickou astrocytózou), rarefakciou neuropilu, stratou neurónov a depozitmi priónového proteínu (PrP) (Iwasaki, 2017). Kým priónová „infekčnosť“ a propagácia už má nejaké vysvetlenia, tak mechanizmy, ktorými PrP^{Sc} spôsobuje poškodenie neurónov a neuropatologické zmeny, zostávajú nejasné. Zdá sa, že práve oligomerné pravdepodobne neinfekčné formy patologicky konfigurovaného PrP (krátke fibrily) sú zodpovedné za neurotoxicitu (Chiesa et al., 2003).

Gén priónového proteínu sa označuje skratkou *PRNP*. Je umiestnený na krátkom ramienku 20. chromozómu (Obr. 1), pričom translačný proces podlieha jednému RNA exónu. To má za následok, že nie je možné alternatívne spajovanie úsekov RNA a štandardne vzniká PrP ako polypeptíd s 253 aminokyselinami. Fyziologický solubilný PrP^C je 32 kDa veľký glykofosfatidylinozitolom ukotvený povrchový membránový glykoproteín exprimovaný v mnohých tkanivách, v najvyššej miere však v CNS. PrP plní fyziologické funkcie v nervovom systéme (rast axónov, diferenciácia neuronálnych a gliových elementov). PrP sa zároveň pripisujú patologické mechanizmy pri neurodegeneráciách, ale napr. aj v onkogenéze (Grimaldi et al., 2022). PrP je u cicavcov stabilne exprimovaný a medzidruhová homogenita PrP sa pohybuje v rozpätí 92,9 – 99,6 % zhody sekvencie aminokyselín (Schätzl et al., 1995). Miera zhody štruktúry PrP je podľa všetkého rozhodujúca pri možnosti prenosu PO z jedného na druhý biologický druh (tzv. prelomenie medzidruhovej bariéry). Rovnako je potrebné zdôrazniť, že genetický model myši neschopnej syntézy PrP (PrP knock-out mice) nerozvinie scrapie ani po intracerebrálnej inokulácii dostatočného množstva PrP^{Sc} (Sailer et al., 1994). Pojem infekčnosť býva v súvislosti s PO spájaný aj s mechanizmom, ktorým dochádza ku konverzii fyziologického rozpustného PrP^C na patologický nerozpustný PrP^{Sc}. Jeden z modelov procesu konverzie hovorí, že jeden PrP^{Sc} vytvorí s jedným PrP^C heterodimér. Ich vzájomná interakcia má za následok zmenu terciárnej stereoštruktúry rozpustného PrP^C na nerozpustný PrP^{Sc} (tzv. zmena z α -helixu na β -helix) (Obr. 2). Tento proces sa opakuje

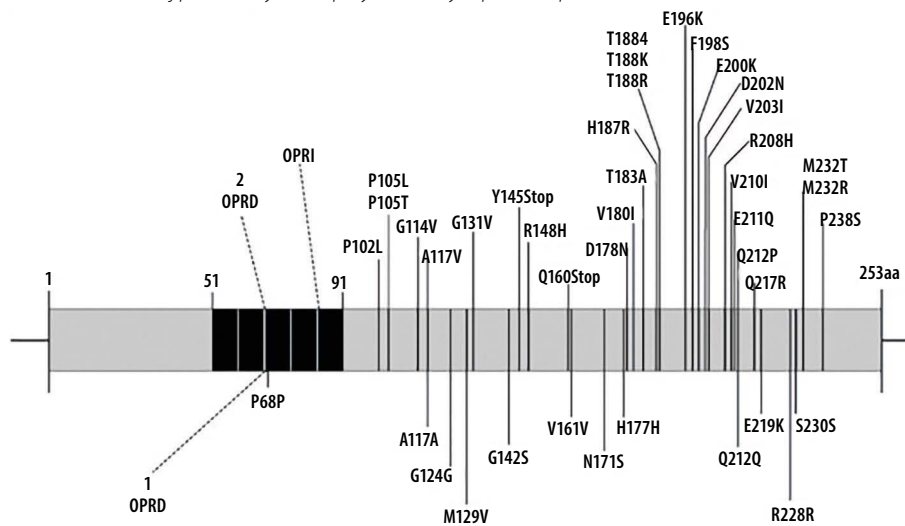
a množstvo PrP^{Sc} rastie geometrickým radom (Joshi et Ahuja, 2023). Proces konverzie sa môže spustiť vniknutím nadprahového množstva PrP^{Sc} do zdravého organizmu (najnižšia prahová dávka je pri priamej intracerebrálnej inokulácii). Konverzia na PrP^{Sc} je možná aj extracerebrálne (sekundárne lymfatické orgány, krv, svaly). PrP^{Sc} sa šíri v organizme centripetálnym smerom, do CNS aj periférnym nervovým systémom. Druhou možnosťou sú mutácie *PrP* génu, ktoré podmieňujú spontánnu alebo uľahčujú podmienenú konverziu PrP^C na PrP^{Sc}.

Poznáme viaceré molekulové mechanizmy neurotoxicity PrP^{Sc}. Napr. PrP^{Sc} viazaný z vonkajšej strany na bunkovú membránu vyvoláva fosforyláciu PERK (eukaryotický translačný iniciačný faktor 2 alfa kinázy 3) so znížením translačných procesov a tým proteosyntézy, alebo ovplyvnením NMDA receptora spôsobuje nadmerný

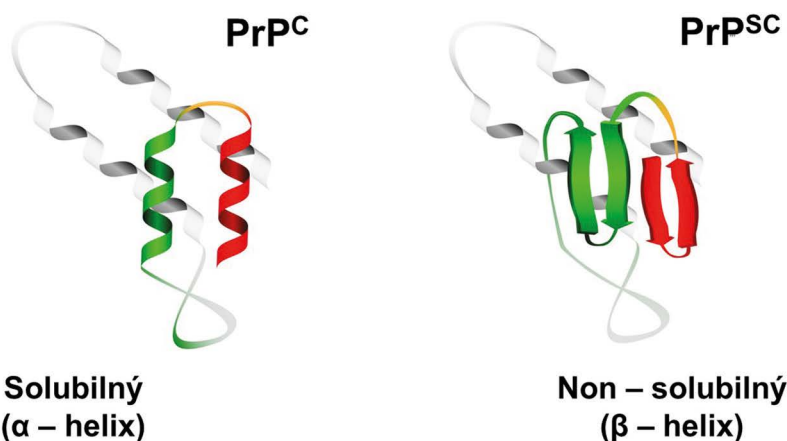
influx Ca²⁺ s rozvratom aktínového cytoskeletu a kolapsom bunky (Mercer et Harris, 2022). Neuróny s nadprahovým množstvom PrP^{Sc} sú aj cieľom astrocytov a buniek mikroglie (vrodenná imunita), ktoré spôsobujú ich nekrozu. Zároveň je potrebné uviesť, že organizmus prirodzene toleruje PrP^C, ako aj sekvenčne rovnaký PrP^{Sc} a tým nevzniká výraznejšia zápalová reakcia (získaná imunita).

V súčasnosti hovoríme aj o tzv. prion-like neurodegeneráciách. Sú charakterizované akumuláciou deformovaných proteínov, ktorá má za následok úbytok neurónov a tvorbu plakov. Patrí sem Alzheimerova choroba (amyloid- β), Parkinsonova choroba (α -synukleín), Huntingtonova choroba (huntingtín) a najnovšie aj guamský komplex (amyo-trofická laterálna skleróza + parkinsonizmus a demencia), ktorý je charakterizovaný ako

Obr. 1. Gén priónového proteínu schématicky. V hornej polovici sú zobrazené vybrané patogénne mutácie a v dolnej polovici vybrané polymorfizmy (upravené podľa Mead, 2006)



Obr. 2. Schematické zobrazenie PrP^C a PrP^{Sc} (upravené podľa <https://www.shutterstock.com/image-vector/prion-composed-protein-misfolded-form-prions-126252041>)



zvláštne dvojité PO s agregátmi tau proteínu aj amyloidu- β (Condello et al., 2022). Spoločným znakom je, že terciárna stereoštruktúra patologických proteínov s tendenciou k agregácii až tvorbe plakov obsahuje mnoho β -helixov. Postupne narastá aj evidencia o tom, že interakcia PrP s amyloidom- β , tau a α -synukleínom je dôležitá v generovaní toxicity pri Alzheimerovej a Parkinsonovej chorobe (Corbett et al., 2019).

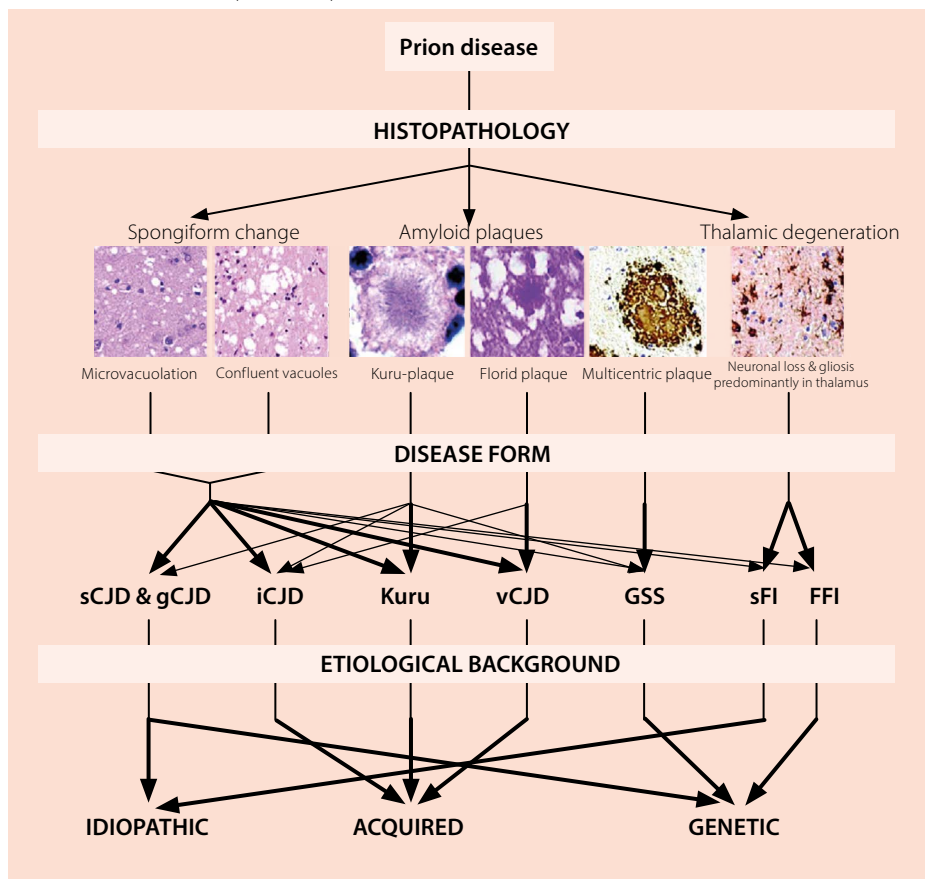
Diagnostický algoritmus

Ako modelový prípad PO uvedieme diagnostiku Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby (CJD), čo je jednoznačne najčastejšia humánna priónóza. Zakladá sa na klinickom obraze a ďalších pomocných vyšetreniach. Nenahraditeľným hlavným klinickým príznakom je rýchlo progredujúca kognitívna porucha. Vedľajšie klinické príznaky sú štyri (1. myoklonus, 2. zrakové a/alebo mozočkové príznaky, 3. pyramídový a/alebo extrapyramídový syndróm a 4. akinetický mutizmus), pričom na stanovenie pravdepodobnej diagnózy sú potrebné dva spolu s jedným patologickým nálezom z trojice pomocných vyšetrení (proteín 14-3-3 v likvore, typické EEG alebo typické MR mozgu) (NCJDRSU, 2020). V poslednom období v hodnotení MR mozgu narástol okrem charakteristických hyperintenzívnych lézií v T2 a FLAIR význam poškodenia viditeľného vo vážení DWI (Jesuthasan et al., 2022).

Priamy dôkaz PrP^{Sc} v likvore a prípadne v iných tkanivách (výter z nosa) umožňuje relatívne nová metodika „real time quaking induced conversion“ (RT-QuIC). Metodika má vysokú presnosť (napr. Rhoads a kolektív udávajú senzitivitu 93 % a špecificitu 99 %) (Rhoads et al., 2020) a pozitívny nález spolu s klinickým obrazom progresívneho neuropsychiatrického syndrómu taktiež umožňuje stanoviť diagnózu pravdepodobnej CJD. Novým užitočným markerom na stanovenie rozpadu tkaniva CNS (okrem proteínu 14-3-3) je aj koncentrácia sérových alebo likvorových neurofilamentových ľahkých reťazcov (NfL).

Neoddeliteľnou súčasťou diagnostického procesu je vylúčenie alternatívnych ochorení vysvetľujúcich klinický stav alebo prípadné zistenie duálnej patológie. Diagnóza definitívnej CJD nevyhnutne vyžaduje okrem progresívneho neuropsychiatrického syndrómu neuropa-

Obr. 3. Kontinuum PO (prevzaté s povolením z Kovacs et Budka, 2009)



tologickú konfirmáciu spongiformnej encefalopatie spolu s imunocytochemickým potvrdením PrP^{Sc} (Hermann et al., 2021). Genetické formy CJD vyžadujú potvrdenie vybraných génových polymorfizmov. Iatrogénne formy CJD vyžadujú vierohodné potvrdenie spôsobu prenosu PrP^{Sc} do organizmu pacienta (v prípade nového variantu CJD to pochopiteľne nemusí byť možné). Senzitivita revidovaných diagnostických kritérií NCJDRSU významne vzrástla v porovnaní s predtým používanými bez ovplyvnenia ich špecificity (Watson et al., 2022).

Klinické a genetické koreláty PO

Poznáme humánne a zvieracie PO. Humánne predstavuje hlavný zástupca CJD, ďalej podstatne menej často diagnostikovaná Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkerova choroba (GSS) a unikátna fatálna familiárna insomnia (FFI). K najznámejším zvieracím priónózam patrí scrapie oviec a kôz, bovinná spongiformná encefalopatia (BSE) a „chronic wasting disease“ jelenej zveri (CWD). V severnej Amerike a v severnej Európe je CWD na vzostupe (najmä horizontálne šírenie v stádach orofekálnym a orourinálnym mechanizmom),

takže sa dokonca uvažuje o vývoji plošne aplikovateľnej vakcíny vo voľnej prírode (Napper et Schatzl, 2023).

Z hľadiska etiopatogenetického poznáme tri základné typy PO: sporadické, genetické a získané formy. Uvádza sa, že približne 85 % sú sporadické prípady, 10 – 15 % sú genetické formy a zvyšné prípady sú získané. Medzi sporadické formy patrí sporadická CJD (sCJD), sporadická fatálna insomnia (sFI) a veľmi zriedkavo diagnostikované prionopatie s variabilnou senzitivitou k proteázam (variably protease sensitive prionopathy – VPSPR). Ich diagnostika je prakticky možná iba histopatologicky. Genetické formy predstavuje genetická CJD (gCJD), GSS a FFI. K získaným formám radíme kuru, iatrogénnu CJD (iCJD) a nový variant CJD (vCJD) (Appleby et Shetty et Elkasaby, 2022). Niektorí autori dokonca hovoria o kontinuu PO s histopatologickou, klinickou a etiologicko-genetickou charakteristikou (Obr. 3).

Sporadické PO

Klinický obraz, laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia sporadickej CJD (sCJD) sú opísané v odstavci diagnostického algoritmu.

Dominantným príznakom je syndróm rýchlo sa rozvíjajúcej demencie. Vznik neprehliadnuteľnej kognitívnej poruchy je niekedy taký rýchly (až v 5 % prípadov), že vzniká dojem náhleho cievného mozgového príhody (Joshi et Ahuja, 2023). V tzv. západných krajinách a v Číne je priemerné prežívanie 7,1 mesiaca a úmrtnosť do jedného roka od vzniku 78,5 % (Chen et al., 2013). Japonská populácia je rozdielna, s najdlhším prežívaním 17,4 mesiaca a ročnou úmrtnosťou 46 % (Nagoshi et al., 2011). Najdlhšie prežívanie pacienta na Slovensku, ale s gCJD, bolo 13 mesiacov (Drobný et al., 2004). Priemerný vek vzniku sCJD je okolo 60 rokov. Podstatou sCJD je stochastický model endogénnej produkcie PrP^{Sc} a neschopnosti cerebrálnych bunkových systémov patologickú bielkovinu odstrániť. Sporadická CJD môže byť spôsobená aj somatickými mutáciami génu *PrP*. Okrem stúpajúceho veku sú s rizikom vzniku ochorenia spojené niektoré polymorfizmy génu *PrP*.

Kľúčovým sa nateraz javí byť kodón 129, kde sa nachádza buď metionín (M), alebo valín (V). V tejto pozícii sú tri možné kombinácie: MM, MV a VV. V zdravej kaukazskej populácii sa uvádza distribúcia 51 % MV, 37 % MM a 12 % VV (Collinge et Palmer et Dryden, 1991). Homozygotnosť kodónu 129 je výrazne zastúpená (hlavne homozygotnosť MM) v skupine pacientov so sCJD. Okrem zvýšeného rizika vzniku ovplyvňuje kodón 129 aj fenotypovú expresiu ochorenia. Heterozygotní pacienti majú pomalšiu neurologickú deterioráciu a dlhšie trvanie sCJD v porovnaní s homozygotmi VV a s homozygotmi MM, ktorí predstavujú najagresívnejší klinický variant sCJD (Mead et al., 2016). Štruktúra kodónu 129 môže slúžiť ako parciálny prediktor vývoja ochorenia. V zdravej ázijskej populácii je kodón 129MM dominantne zastúpený (viac ako 90 %) a nie je opísaná žiadna jeho príčinná súvislosť so vznikom sCJD. Väčšina prípadov VPSPR je naopak 129 homozygotná VV (viac ako 65 %). V ázijskej populácii boli zistené (aj keď zatiaľ nedostatočne dokázané) informácie o polymorfizmoch kodónu 219, ktoré majú protektívny účinok pred sCJD (Jeong et al., 2004).

Pri kombináciách polymorfizmu 129 s typom PrP (typ 1 alebo typ 2 podľa Western blot analýzy) dostaneme 6 molekulových podtypov sCJD (MM1, MV1, VV1, MM2, MV2, VV2). Tieto sa navzájom odlišujú klinickou

prezentáciou, vekom vzniku, trvaním ochorenia, výsledkami pomocných vyšetrení, ako aj neuropatologickým vzorcom.

Ďalej sa skúmala aj genetická súvislosť sCJD mimo génu *PrP*. Použili sa techniky GWAS (genetic wide association studies). Niektoré štúdie mali redukovanú výpovednú hodnotu z dôvodu počtu probandov. Najväčšia štúdia s 5 208 pacientmi dokázala súvislosť sCJD s génmi *STX6* a *GAL3ST1* (Jones et al., 2020). Na vznik a vývoj sCJD majú nevyhnutne vplyv aj epigenetické faktory (Hernaiz et al., 2022).

Získané PO

Kuru opísali Gajdusek a Zigas ako endemické ochorenie národa Fore (Papua-Nová Guinea) (Gajdusek et Zigas, 1959). Horizontálny prenos ochorenia bol podmienený rituálnym endokanibalizmom. Klinický obraz pozostával z ťažkého mozočkového syndrómu (kuru – triasť sa) so štádiom, keď bol pacient ešte schopný postoja a chodiť, nasledovalo štádium sediaceho a nakoniec iba ležiaceho pacienta. Neurologické poškodenie sa z mozočka postupne rozšírilo do ďalších oblastí CNS a ochorenie končilo v priemere po 12 mesiacoch letálne. V úvodných štádiách chýbala kognitívna porucha. Pozoruhodná bola aj pohlavná a veková distribúcia chorých. 60 % tvorili dospelé ženy, 2 % dospelí muži a zvyšok tvorili deti a adolescenti obidvoch pohlaví. Toto bolo podmienené skutočnosťou, že rituálny endokanibalizmus prebiehal pod patronátom žien, s ktorými žili všetky deti a dospievajúce ženy. Muži a chlapci starší ako 7 rokov boli komunitne oddelení a týchto obradov (a konzumácie) sa väčšinou nezúčastňovali. Veková distribúcia chorých bola od 4 do 60 rokov (Liberski et al., 2019). Posledné úmrtie na kuru bolo hlásené v roku 2005 (Alpers, 2008). Štátne opatrenia na odstránenie kanibalizmu boli (podľa všetkého) úspešné a kuru sa považuje za eradikované ochorenie. Osoby s alelou 129 V boli odolnejšie proti vzniku kuru. V skupine homozygotov 129MM, ktorí nerozvinuli ochorenie, bol zistený protektívny polymorfizmus G127V (Asante et al., 2015).

Ako iatrogénnu CJch (iCJch) označujeme ochorenie u pacientov s typickým klinickým obrazom CJch, na ktorých bolo PO prenesené horizontálnym spôsobom jedným z nasledu-

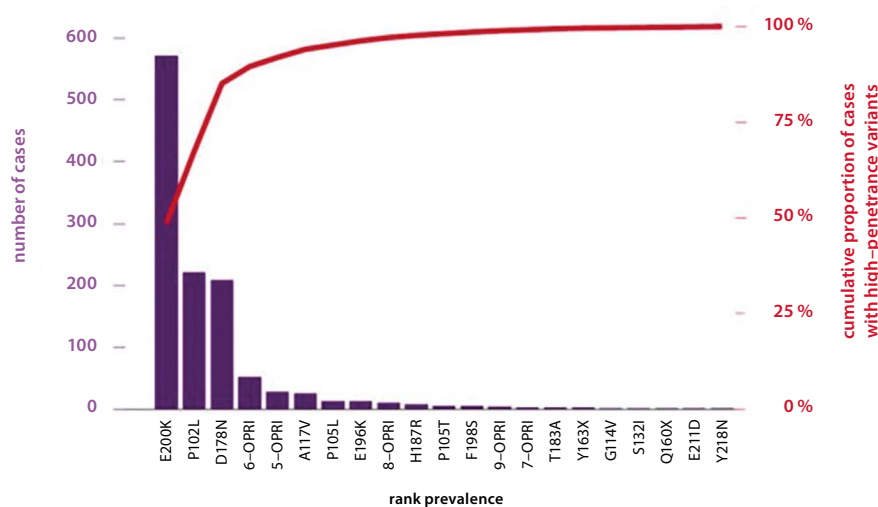
júcich známych mechanizmov: hypofyzárne hormonálne extrakty, korneálne transplantáty a transplantáty dura mater odobraté z kadáverov a kontaminované neurochirurgické inštrumentárium (vrátane intracerebrálnych elektród).

Osobitný typ získaného PO predstavuje nový variant CJch (vCJch), ktorý vznikol preložením medzidruhovej bariéry (t.j. prenosom zvieracej prionózy BSE na človeka) konzumáciou kontaminovaných hovädzích produktov. Laická verejnosť hovorí opakovane o konzumácii hovädzieho mäsa (steaky), ale reálny transmisibilný potenciál majú výrobky obsahujúce signifikantné množstvá nervového a lymfatického tkaniva chorých zvierat. vCJch je teda antropozoonóza vyvolaná zvieracím PrP^{Sc}. Unikátnym poznáním je, že práve z osôb s nerozpoznaným vCJch bolo PO horizontálne prenesené na ďalších ľudí kontaminovanými krvnými derivátmi (Ironsides, 2006). Klinicky sa vCJch prejavuje včasnými psychiatrickými príznakmi a neuropatickou bolesťou, neskôr všetci pacienti manifestovali mozočkovú ataxiu. Priemerný vek vzniku sa udáva 29 rokov a demencia je príznakom pokročilejších štádií ochorenia, nie iníciaľneho. Priemerné obdobie prežívania bolo 14 mesiacov. Z pomocných vyšetrení MR mozgu obsahovalo špecifický pulvinarový príznak. Izolácia PrP^{Sc} bola možná aj z tonzíl. Takmer všetci pacienti s vCJch boli homozygoti 129MM. Napriek tomu existujú nekroptické indície, že klinicky asymptomatické osoby alebo pacienti s diagnózou možnej sCJch nesúci v pozícii 129 MV alebo 129VV môžu byť zdrojom prenosu vCJch na ďalších ľudí (oni sami sú pred typickou manifestáciou ochorenia úplne alebo čiastočne chránení zložením kodónu 129) (Peden et al., 2004).

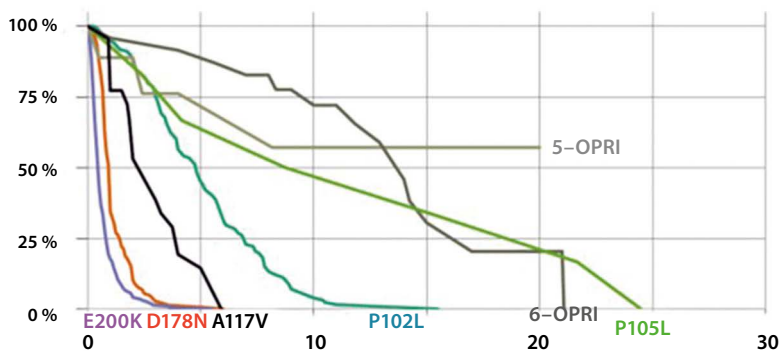
Genetické PO

Genetické PO sú podmienené zmenami v géne *PrP* na chromozóme 20p13. Rozlišujeme tri základné typy génovej zmeny: „missense“ mutácie, inzercie alebo delécie oktapeptidového úseku (OPRI – octapeptide repeat insertions, OPRD – octapeptide repeat deletions) a „non sense“ mutácie (tzv. stop kodón). Nateraz je opísaných viac ako 60 rôznych mutácií. Štyri z nich (E200K, D178N, P102L a A117V) spôsobujú nadpolovičnú väčšinu všetkých genetických PO. Vysoká pene-

Obr. 4. Genetické PO: počty prípadov v závislosti od frekvencie a penetrancie jednotlivých mutácií (prevzaté s povolením z Goldman et Vallabh, 2022)



Obr. 5. Dĺžka prežívania pacientov s genetickými PO podľa typu mutácie (prevzaté s povolením z Goldman et Vallabh, 2022)



trancia je preukázaná v skupine variantov (E200K, D178N, P102L, A117V, 6-OPRI, 5-OPRI a P105L) (Obr. 4). Na druhej strane spektra patogénnych variantov sú mutácie V210I, V180I a M232R, ktorých penetranciu charakterizuje celoživotné riziko v rozpätí 0,1 – 10,0 % (Obr. 5). Konfigurácia v kodóne 129 podobne ako pri sporadických a získaných PO ovplyvňuje riziko vzniku a rýchlosť progresie genetických PO, na druhej strane sa nezdá, že by ovplyvňovala vek vzniku ochorenia. Fenomén anticipácie nebol pri genetických PO potvrdený (ani v prípadoch OPRI). Zmeny génu *PrP* sú unifikujúcim faktorom genetických PO. V kontraste s tým je fenotypová klinická heterogenita manifestácie jednotlivých ochorení. Z historického hľadiska rozpoznávame tri klasické fenotypy (gCJD, GSS a FFI). Reálna prax nám ukazuje prekrývanie sa týchto typov. Rôzne prezentácie nie sú dané iba rôznymi mutáciami, ale sú bežné aj v jednej postihnutej rodine alebo dokonca u jednovaječných dvojčiat (Appleby et Shetty et Elkasaby, 2022). V každom prípade

je možné klinický fenotyp rozdeliť aj podľa trvania ochorenia na rýchlo progredujúce varianty (približne 2/3 PO, smrť do 2 rokov od vzniku, najčastejšie mutácie E200K a D178N) a pomaly progredujúce varianty (GSS a varianty OPRI) (Obr. 5).

Klinické prejavy gCJD sú prakticky totožné so sCJD. Nález na MR mozgu a pozitívita RT-QuIC v likvore umožňujú vo veľkej väčšine prípadov stanoviť diagnózu. FFI je spôsobená mutáciou D178N – podmienkou ale je alela 129M. Je totiž kuriozitou, že mutácia D178N s homozygotnou konšteláciou 129VV zapríčiňuje typický fenotyp gCJch. FFI a GSS majú nižšiu záchytnosť typickej patológie v MR obraze a pri RT-QuIC testoch. Táto skutočnosť sťažuje ich diagnostiku.

FFI je extrémne zriedkavá (celosvetovo opísaných asi 50 rodín) autozómovo dominantne dedičná prionóza (poznáme aj sporadickú formu – sFI) charakterizovaná včasnou poruchou spánku, dennou únavou až zneschopňujúcou vyčerpanosťou, úzkosťou, ha-

lucináciami, paranoidnými bludmi a vegetatívou nestabilitou (tachykardia, kolísavá arteriálna hypertenzia, záchvaty potenia, poruchy dýchania). Postupne sa zvyrazňuje kognitívna porucha, pridáva sa dyzartria, dysfágia a ataxia a ochorenie končí smrteľne v priemere po 18 mesiacoch od vzniku. Agresívny variant má v pozícii 129 konfiguráciu MM. V diagnostike môžu byť prínosné metodiky, ktoré potvrdia hypometabolizmus v oblasti talamu (SPECT, PET) (Cracco et Appleby et Gambetti, 2018). Cílené genetické testovanie a autopsia mozgu diagnostickú záhadu vyriešia, ak sa k týmto vyšetreniam pristúpi.

GSS je ochorenie s autozómovo dominantným vertikálnym prenosom, pričom kauzálnou príčinou sú mutácie génu *PrP*. Viac ako 80 % prípadov spôsobuje mutácia P102L (veľká časť prípadov sú spontánne mutácie génu), ale známy je aj celý rad ďalších (napr. P105L, P105S, A117V, G131V, A133V, Y145X). Klasický fenotyp tvorí mozočková ataxia s poruchou postoja a chôdze, postupne sa rozvíja kognitívna porucha a dementný syndróm. Klinický obraz dopĺňa extrapyramídový syndróm a spasticita dolných končatín (Rusina et al., 2013). Tesař a kolektív porovnali 7 vlastných pacientov s 87 ďalšími z literatúry (všetci mutácia P102L) a dospeli k záveru, že v súbore existujú 4 klinické fenotypy: klasický, GSS s areflexiou a parestéziami, GSS s „čistou“ demenciou a CJch-like GSS (Tesař et al., 2019). Priemerné trvanie tejto relatívne pomaly sa rozvíjajúcej prionózy je 47 – 59 mesiacov. Z vyššie uvedených dôvodov zohráva v stanovení diagnózy veľmi dôležitú úlohu genetické testovanie a autopsia mozgu.

Klinické prejavy OPRI závisia od počtu opakovaní. Penetrancia sa zvyšuje s počtom opakovaní. Nižší počet opakovaní (menej ako 8) charakterizuje skorší vznik ochorenia a fenotyp gCJch. Vyšší počet opakovaní (viac ako 8) charakterizuje skôr fenotyp GSS a dlhší priebeh ochorenia. Variabilita je však napriek týmto orientačným pravidlám veľká. Sú opísané aj 1-OPRD a 2-OPRD. Prvá oktadecia sa považuje za benígny polymorfizmus a druhá za vzácny patogénny variant (Ladogana et Kovacs, 2018).

Tzv. stop kodón mutácie spôsobujú vznik skrátenej verzie *PrP^{Sc}*, ktorá sťažuje membránové ukotvenie proteínu. Patologickým substrátom je hlavne amyloidová angiopa-

tia a klinicky ide o nešpecifické kognitívne poruchy niekedy pod obrazom Alzheimer-like alebo FTLD-like demencie (Y145X, Y160X, Y226X). Zaujímavosťou je mutácia Y163X, ktorá spôsobuje amyloidovú motorickú a senzitivnu neuropatiu a chronické hnačky spolu s močovou dysfunkciou. Demencia sa manifestuje v neskorom štádiu až 20 rokov trvajúcej choroby. Vykazuje príbuzné črty s familiárnou amyloidovou polyneuropatiou (Mead et al., 2013).

Genetické poradenstvo

Genetické vyšetrenie je možné urobiť pri autopsii, alebo ešte počas života pacienta. Genetické formy PO sú obvyčajne identifikované a v konkrétnej rodine známe. Samozrejme to tak nemusí byť vždy. Mutácie s nízkou penetranciou, chybná diagnostika rodinných príslušníkov, predčasná smrť nositeľov znaku z iných príčin, zatajenie biologického otcovstva, ako aj chýbajúce informácie v rodinnej anamnéze môžu zabrániť stanoviť diagnózu genetického PO.

V prípade potvrdeného genetického PO pacienta (alebo sú v rodine aspoň dve osoby s diagnostikovaným PO) je nevyhnutné ponúknuť členom rodiny (hlavne prvostupňovým príbuzným) možnosť genetického poradenstva. Nie každý má záujem o genetické poradenstvo. Informácia o vlastnom genetickom statuse (som alebo nie som nositeľom patogénnej mutácie) môže byť prospešná pri plánovanom rodičovstve, preventívnom vysporiadaní majetkových a iných rodinných a osobných záležitostí alebo iba pre vnútorný pocit človeka, ktorý jednodu-

cho chce poznať skutočnosť. Na druhej strane sú ľudia, ktorí sa takejto informácii a priori bránia, a je to ich právo. Tretia skupina sú osoby, ktoré mentálne nezvládnu skutočnosť, že sú nositeľmi genetického znaku smrteľného neurodegeneratívneho ochorenia, a reagujú závažným psychiatrickým stavom až s potenciálom suicidálneho konania.

Pred samotným genetickým testovaním jedinec absolvuje neurologické a psychiatrické vyšetrenie a samozrejme obsiahly pohovor, v ktorom sa mu predložia a detailne vysvetlia všetky aspekty problému, aby sa mohol sám následne zodpovedne rozhodnúť. Je žiadúce, aby pri rozhovoroch bol prítomný aj ďalší rodinný príslušník. Treba poskytnúť aj dostatočný čas (aj niekoľko týždňov až mesiacov) na prijatie rozhodnutia. Ideálnym výsledkom poradenstva je pre danú mutáciu špecifická informácia o klinickom obraze ochorenia, priemernom veku jeho vzniku, typickom vývoji a predpokladanom trvaní a samozrejme penetrancii genetického znaku (Goldman et Vallabh, 2022).

Pri plánovanom rodičovstve je možnosť genetického testovania in utero (amniocentéza) s prípadným umelým prerušením tehotenstva v prvom trimestri alebo je alternatívou tzv. predimplantačná genetická diagnostika s in vitro fertilizáciou.

Terapia PO

Komplexná ošetrovateľská starostlivosť je samozrejmosťou akonáhle pacienti stratia sebestačnosť v základných každodenných

činnostiach a následne sa stávajú imobilnými. Symptomatická farmakologická liečba príznakového spektra je rovnako štandardom.

Kauzálna a/alebo patogenetická terapia CJD bola predmetom malého počtu klinických štúdií. Hlavným problémom je vždy malý počet disponibilných pacientov a extrémne rýchla progresia ochorenia. Bez signifikantného prínosu prebehli štúdie s quinacrinom, pentosan polysulfátom, flupirtinóm a doxycyklinóm (Shim et Sharma et An, 2022).

Určité nádeje sa vkladali do pomerne nového perorálneho oligomerného inhibítora agregácie proteínov s prienikom cez hematoencefalickú bariéru „anle138b“, klinická štúdia vykonaná na myšacom modeli genetického PO síce preukázala redukcii priónových depozitov, ale neovplyvnila prežívanie laboratórných zvierat (Vallabh et al., 2023). Určité pozitívne výsledky boli zaznamenané pri ovplyvnení TSE experimentálnych myší a makakov podávaním syntetických chaperónov (Yamaguchi et al., 2019). Plne humanizovaná anti-PrP^C monoklonová protilátka s vnútrožilovým podaním (IgG₄ k isotype; PRN100) bola vyskúšaná na 6 pacientoch s pravdepodobnou CJD, pričom v 2 prípadoch ukázala nekropsia mozgu redukcii priónovej záťaže v porovnaní s neliečenými mŕtvymi kontrolami. Zároveň PRN100 ukázal priaznivý bezpečnostný profil a ďalšie pokračovanie klinického skúšania tejto monoklonovej protilátky sa očakáva (Mead et al., 2022).

LITERATÚRA

- Alpers MP. Review. The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to its end. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363(1510):3707-13. doi: 10.1098/rstb.2008.0071.
- Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. *Front Neurol.* 2022;13:1003056. doi: 10.3389/fneur.2022.1003056.
- Asante EA, Smidak M, Grimshaw A, et al. A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease. *Nature.* 2015;522(7557):478-81. doi: 10.1038/nature14510.
- Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1991;337(8755):1441-2. doi: 10.1016/0140-6736(91)93128-v.
- Condello C, Ayers JJ, Dalgaard CL et al. Guam ALS-PDC is a distinct double-prion disorder featuring both tau and Aβ prions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120(13):e2220984120. doi: 10.1073/pnas.2220984120.
- Corbett GT, Wang Z, Hong W, et al. PrP is a central player in toxicity mediated by soluble aggregates of neurodegeneration-causing proteins. *Acta Neuropathol.* 2020;139(3):503-526. doi: 10.1007/s00401-019-02114-9.
- Cracco L, Appleby BS, Gambetti P. Fatal familial insomnia

- and sporadic fatal insomnia. *Handb Clin Neurol.* 2018;153:271-299. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00015-5.
- Drobný M, Voško MR, Kurča E, et al. Prolonged course of Creutzfeldt-Jakob disease with excessive central nervous system degeneration. *Acta Clin Croat.* 2004;43:33-38.
- Gajdusek DC, Zigas V. Kuru; clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *Am J Med.* 1959;26(3):442-69. doi: 10.1016/0002-9343(59)90251-7.
- Goldman JS, Vallabh SM. Genetic counseling for prion disease: Updates and best practices. *Genet Med.* 2022;24(10):1993-2003. doi: 10.1016/j.gim.2022.06.003.
- Grimaldi I, Leser FS, Janeiro JM, et al. The multiple functions of PrP^C in physiological, cancer, and neurodegenerative contexts. *J Mol Med (Berl).* 2022;100(10):1405-1425. doi: 10.1007/s00109-022-02245-9.
- Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(3):235-246. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30477-4.
- Hernaiz A, Toivonen JM, Bolea R, et al. Epigenetic Changes

- in Prion and Prion-like Neurodegenerative Diseases: Recent Advances, Potential as Biomarkers, and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(20):12609. doi: 10.3390/ijms232012609.
- Hunter GD. Scrapie: a prototype slow infection. *J Infect, Dis.* 1972;125(4):427-40. doi: 10.1093/infdis/125.4.427.
- Chiesa R, Piccardo P, Quaglio E, et al. Molecular distinction between pathogenic and infectious properties of the prion protein. *J Virol.* 2003;77(13):7611-22. doi: 10.1128/jvi.77.13.7611-7622.2003.
- Chen C, Wang JC, Shi Q, et al. Analyses of the survival time and the influencing factors of chinese patients with prion diseases based on the surveillance data from 2008–2011. *PLoS One.* 2013;8(5):e62553. doi: 10.1371/journal.pone.0062553.
- Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl:8-15. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01195.x.
- Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology.* 2017;37:174-188. doi: 10.1111/neup.12355.
- Jeong BH, Nam JH, Lee YJ, et al. Polymorphisms of the prion protein gene (PRNP) in a Korean population. *J Hum Genet.* 2004;49(6):319-324. doi: 10.1007/s10038-004-0150-7.
- Jesuthasan A, Sequeira D, Hyare H, et al. Assessing

initial MRI reports for suspected CJD patients. *J Neurol*. 2022;269(8):4452-4458. doi: 10.1007/s00415-022-11087-x.

21. Jones E, Hummerich H, Viré E, et al. Identification of novel risk loci and causal insights for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a genome-wide association study. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):840-848. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30273-8.
22. Joshi T, Ahuja N. The Prion Basis of Progressive Neurodegenerative Disorders. *Interdiscip Perspect Infect, DIS*. 2023;2023:6687264. doi: 10.1155/2023/6687264.
23. Kovacs GG, Budka H. Molecular pathology of human prion diseases. *Int J Mol Sci*. 2009;10:976-999. doi:10.3390/ijms10030976.
24. Ladogana A, Kovacs GG. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;153:219-242. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00013-1.
25. Liberski PP, Gajos A, Sikorska B, et al. Kuru, the First Human Prion Disease. *Viruses*. 2019;11(3):232. doi: 10.3390/v11030232.
26. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(3):273-81. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201544.
27. Mead S, Burnell M, Lowe J, et al. Clinical trial simulations based on genetic stratification and the natural history of a functional outcome measure in Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Neurol*. 2016;73:447-55. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4885.
28. Mead S, Gandhi S, Beck J, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1904-14. doi: 10.1056/NEJMoa1214747.
29. Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-

-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. *Lancet Neurol*. 2022;21(4):342-354. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00082-5.

30. Mercer RCC, Harris DA. Mechanisms of prion-induced toxicity. *Cell Tissue Res*. 2023;392(1):81-96. doi: 10.1007/s00441-022-03683-0.
31. Nagoshi K, Sadakane A, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Duration of prion disease is longer in Japan than in other countries. *J Epidemiol*. 2011;21(4):255-62. doi: 10.2188/jea.je20100085.
32. Napper S, Schatzl HM. Oral vaccination as a potential strategy to manage chronic wasting disease in wild cervid populations. *Front Immunol*. 2023;14:1156451. doi: 10.3389/fimmu.2023.1156451.
33. National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit (NCJDRSU) [online]. [cit. 27. 4. 2020]. Dostupné na: https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria_0.pdf.
34. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*. 2004;364(9433):527-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16811-6.
35. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982;216(4542):136-44. doi: 10.1126/science.6801762.
36. Rhoads DD, Wrona A, Foutz A, et al. Diagnosis of prion diseases by RT-QuIC results in improved surveillance. *Neurology*. 2020;95(8):e1017-e1026. doi: 10.1212/WNL.0000000000010086.
37. Rusina R, Fiala J, Holada K, et al. Gerstmann-Sträussler-

-Scheinker syndrome with the P102L pathogenic mutation presenting as familial Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and review of the literature. *Neurocase*. 2013;19(1):41-53. doi: 10.1080/13554794.2011.654215.

38. Sailer A, Büeler H, Fischer M, et al. No propagation of prions in mice devoid of PrP. *Cell*. 1994;77(7):967-8. doi: 10.1016/0092-8674(94)90436-7.
39. Schätzl HM, Da Costa M, Taylor L, et al. Prion protein gene variation among primates. *J Mol Biol*. 1995;245(4):362-74. doi: 10.1006/jmbi.1994.0030.
40. Shim KH, Sharma N, An SSA. Prion therapeutics: Lessons from the past. *Prion*. 2022;16(1):265-294. doi: 10.1080/19336896.2022.2153551.
41. Tesar A, Matej R, Kukal J, et al. Clinical Variability in P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome. *Ann Neurol*. 2019;86(5):643-652. doi: 10.1002/ana.25579.
42. Vallabh SM, Zou D, Pitstick R, et al. Therapeutic Trial of anle138b in Mouse Models of Genetic Prion Disease. *J Virol*. 2023;97(2):e0167222. doi: 10.1128/jvi.01672-22.
43. Watson N, Hermann P, Ladogana A, et al. Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2146319. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46319.
44. Yamaguchi K, Kamatari YO, Ono F, et al. A designer molecular chaperone against transmissible spongiform encephalopathy slows disease progression in mice and macaques. *Nat Biomed Eng*. 2019;3(3):206-219. doi: 10.1038/s41551-019-0349-8.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2023

PŘEDNÁŠKY

- **Indukční léčba RS, včasné nasazení vysoce účinné terapie**
MUDr. Marta Vachová
- **Co se děje při imunorekonstituci – nové detailní poznatky**
MUDr. Veronika Tichá, Ph.D.
- **MR v prognóze a monitoraci aktivity u RS pacientů**
prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.
- **Kdy je čas na imunorekonstituční léčbu?** – MUDr. Marta Vachová
- **TOS – anatomie, klinika, diferenciální diagnostika** – MUDr. Tomáš Bauer
- **TOS – klinické vyšetření, EMG, konzervativní léčba**
MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA

ODBORNÝ GARANT: MUDr. Marta Vachová

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Neurologickým oddělením
s RS centrem, Nemocnice Teplice, o. z. –
Krajská zdravotní, a. s., Teplice.

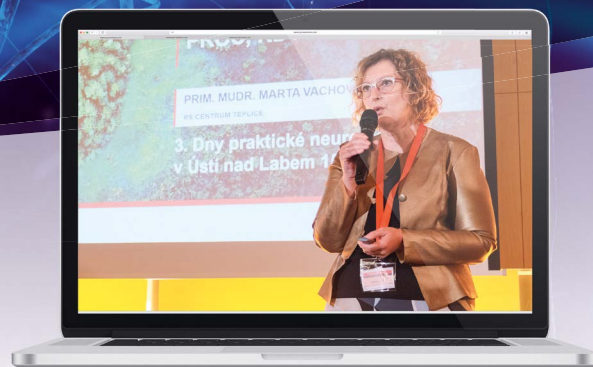
POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
prosinec 2023
až listopad 2024
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER

MERCK



Pokrok v intravitální laboratorní diagnostice prionových onemocnění: vysoce citlivá a specifická detekce prionů v mozkomíšním moku pomocí RT-QuIC

doc. Ing. Karel Holada, Ph.D.¹, RNDr. Tibor Moško, Ph.D.¹, Mgr. Soňa Baranová¹,
prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.²

¹Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova Praha

²Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. lékařská fakulta a Fakultní Thomayerova nemocnice, Univerzita Karlova Praha

Diagnostika prionových onemocnění je obtížná vzhledem k jejich heterogenitě a překryvu klinických příznaků s jinými neurodegenerativními chorobami. Dopusud dostupné diagnostické metody neměly dostatečnou citlivost a specifitu. V roce 2018 byla do diagnostických kritérií (WHO) zařazena metoda RT-QuIC (Real Time Quacking Induced Conformation assay), která využívá pro detekci prionů jejich schopnost agregovat nativní rekombinantní prionový protein. Agregace je sledována v reálném čase pomocí fluorescenční sondy. Metoda je extrémně citlivá a specifická. Naše výsledky potvrzují, že umožňuje detekci prionů v mozkomíšním moku pacientů za jejich života, krátce po objevení příznaků onemocnění.

Klíčová slova: Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, priony, diferenciální diagnostika, neurodegenerativní onemocnění, amyloid.

Progress in intravital laboratory diagnostics of prion diseases: highly sensitive and specific detection of prions in cerebrospinal fluid using RT-QuIC

Diagnosics of prion diseases is difficult due to their heterogeneity and overlap of clinical symptoms with other neurodegenerative disorders. Till now utilized diagnostics methods did not have sufficient sensitivity and specificity. In 2018 WHO diagnostic criteria were updated by the inclusion of RT-QuIC assay (Real Time Quacking Induced Conformation), which utilizes the ability of prions to aggregate native recombinant prion protein for their detection. The aggregation is monitored in real time using fluorescent probe. The assay is extremely sensitive and specific. Our results confirms that it allows detection of prions in cerebrospinal fluid of living patients shortly after the appearance of symptoms.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, prions, differential diagnostics, neurodegenerative diseases, amyloid.

Laboratorní diagnostika prionových nemocí

Lidská prionová onemocnění mohou mít sporadickou, genetickou a infekční etiologii. Nejčastějším prionovým onemocněním je sporadická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc

(CJN, cca 85 % případů), která se dále dělí na 6 subtypů lišících se rychlostí progresu a neuropatologickým postižením mozku. Existuje více než 30 známých mutací genu pro prionový protein spojených s genetickými prionovými nemocemi (cca 15 % pří-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Podpořeno grantem AZV NU21-04-0053 a projektem Národní ústav pro neurologický výzkum LX22NPO5107.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

KH – interpretace výsledků a sepsání textu, TM – vývoj metody a revize textu, SB – analýza vzorků a revize textu, RM – neuropatologická diagnostika a revize textu

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1)26-29

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.079>

Článek přijat redakcí: 27. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 12. 2023

doc. Ing. Karel Holada, Ph.D.

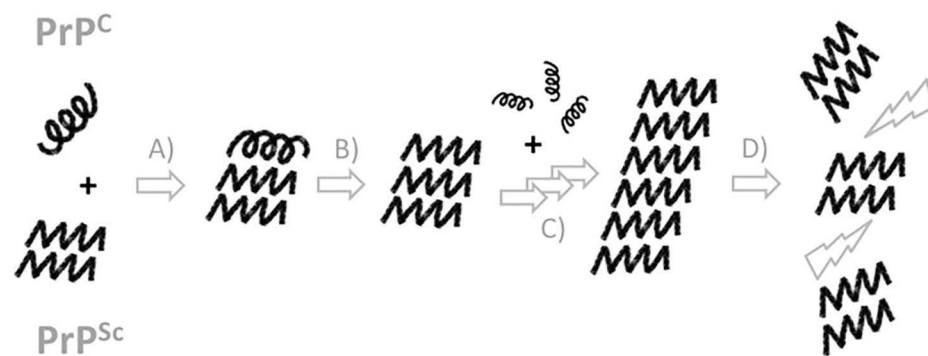
karel.holada@lf1.cuni.cz

padů), opět různorodými, co se příznaků týká. Prionová onemocnění lze navíc přenést v rámci invazivních lékařských zákroků (Watson, 2021) a mohou se pak projevit u pacientů netypického stáří. Na přelomu století vzbudila velké obavy nová varianta CJN způsobená konzumací potravin kontaminovaných priony bovinní spongiformní encefalopatie, která postihovala především mladé a měla opět odlišné příznaky (Watson, 2021). Diagnostika prionových nemocí je tak díky relativní vzácnosti a vysoké heterogenitě jejich klinického obrazu obtížná a zejména na počátku klinických příznaků může docházet k záměně s jinými neurodegenerativními onemocněními. Proto se pro zpřesnění klinické diagnózy CJN využívají pomocná vyšetření, která zahrnují nález vysokých hladin proteinu 14-3-3 a nově i tau v mozkomíšním moku, typický elektroencefalografický záznam periodických trifázických vln a zvýšení intenzity signálu některých oblastí mozku při magnetické rezonanci (Jankovská, 2021). Zvýšené hladiny 14-3-3 a tau lze však nalézt i u jiných stavů spojených s rychlým rozpadem neuronů. Typický elektroencefalogram bývá přítomen jen u části pacientů a navíc až v pozdní fázi onemocnění. Hodnocení obrazu magnetické rezonance vyžaduje zkušenost a nález zvýšené intenzity signálu nebývá u všech pacientů vyjádřen stejně. Žádná z těchto metod tak není dostatečně citlivá a specifická, aby umožnila definitivní potvrzení diagnózy prionového onemocnění za života pacienta, a ta je potvrzena až pitevním neuropatologickým vyšetřením mozkové tkáně.

Detekce prion konvertující aktivity v patientských vzorcích

Desítky let trvající výzkum věnovaný hledání více specifického biomarkeru prionových onemocnění velký pokrok nepřinesl a metody zaměřené na přímou detekci patologického prionového proteinu (PrP^{Sc} či PrP^{TSE}) v patientských vzorcích selhávaly kvůli jeho nízkým hladinám a neschopnosti těchto metod ho odlišit od vysokých hladin univerzálně přítomného normálního buněčného prionového proteinu (PrP^C). Zásadního pokroku v diagnostice bylo dosaženo až po objasnění mechanismu replikace prionů

Obr. 1. Mechanismus propagace prionů



Prionová infekční částice tvořená oligomerem patologického prionového proteinu PrP^{Sc} se naváže na normální buněčný prionový protein PrP^C (A). Fyzickým kontaktem dochází ke změně alfa helikální konformace PrP^C na patologickou, bohatou na strukturu beta skládaného listu (B). Opakování procesu vede k růstu agregátu PrP^{Sc} za vzniku amyloidové fibrily (C). Rozštěpení fibrily uvolňuje další prionové infekční částice schopné měnit konformaci PrP^C (D). Hromadění patologického PrP^{Sc} v mozkové tkáni následně spouští rychle postupující neurodegenerativní změny.

a zopakování tohoto procesu v laboratorních podmínkách (Soto, 2011). Priony jsou infekční proteinové částice, které na rozdíl od virů a bakterií postrádají specifickou nukleovou kyselinu (DNA či RNA). Priony jsou přítomné ve tkáních pacientů nezávisle na tom, zda má prionové onemocnění sporadickou, genetickou či infekční etiologii. Informace potřebná pro množení prionů je nesena tvarem molekuly patologického prionového proteinu tvořícího infekční částici. Prionovou infekční částicí si můžeme představit jako organizovaný agregát (oligomer) molekul patologického prionového proteinu, který se od buněčného prionového proteinu liší sekundární strukturou obsahující vysoký podíl struktur beta skládaného listu. Tento oligomer PrP^{Sc} má schopnost při kontaktu s PrP^C měnit jeho nativní alfa helikální strukturu na patologickou a připojit takto pozměněnou molekulu ke stávajícímu agregátu. Dochází tak k postupnému růstu agregátů PrP^{Sc} za vzniku amyloidových fibril. Rozlomení amyloidových fibril pak umožní vznik nových infekčních částic (Obr. 1).

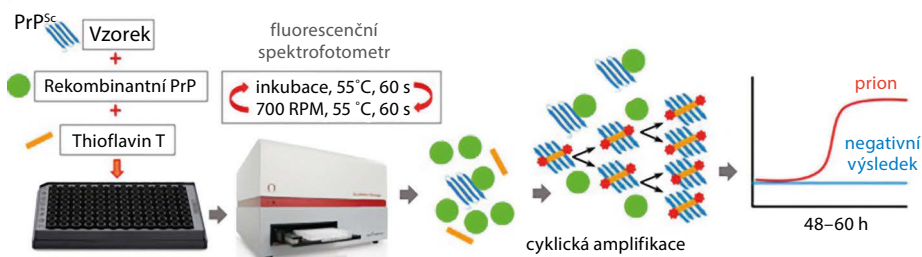
Zásadní pokrok v diagnostice přinesly až metody zaměřené na detekci schopnosti prionů měnit konformaci a agregovat normální prionový protein. K průlomům došlo na konci minulého století, kdy se skupině Claudia Sota pomocí techniky zvané „Protein Misfolding Cyclic Amplification“ (PMCA) podařilo mnohonásobně zvýšit množství infekčního PrP^{Sc} ve studovaném vzorku (Soto, 2011). Metoda byla založena na

inokulaci normálního mozкового homogennátu malým množstvím vzorku obsahujícím priony a následným střídáním fází inkubace a sonikace. Inkubace vedla k růstu agregátu PrP^{Sc} a sonikace k jejich rozštěpení a tvorbě nových infekčních částic. Proces se cyklicky opakoval až několik týdnů. Vznikající PrP^{Sc} byl infekční a jeho přítomnost se detekovala pomocí western blotu po ukončení amplifikace. Metoda PMCA byla sice velmi citlivá, ale díky použití sonikace obtížně standardizovatelná a pro použití v diagnostice pomalá. Změnu této situace přinesl „Real-Time Quaking-Induced Conversion assay“ (RT-QuIC) vyvinutý skupinou Byrona Caughey (Orrú, 2015). Metoda RT-QuIC využívá jako substrát pro detekci prion konvertující aktivity v patientských vzorcích v bakteriích připravený nativní prionový protein. Opět dochází ke střídání fází inkubace a fragmentace. V průběhu inkubace rekombinantní prionový protein po kontaktu s PrP^{Sc} a změně struktury agreguje a tvorba agregátů je sledována pomocí fluorescenční sondy Thioflavinu T. Vznikající fibrily jsou následně fragmentovány intenzivním třepáním a jejich fragmenty iniciují změnu konformace a agregaci dalšího nativního substrátu (Obr. 2). Dochází tak k velké amplifikaci fluorescenčního signálu, který je sledován v reálném čase, podobně jako u kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR). Metoda RT-QuIC je extrémně citlivá, schopná detekovat femtogramová (10⁻¹⁵ g) množství patologického prionového proteinu ve vzorku. Vysoká

HLAVNÍ TÉMA

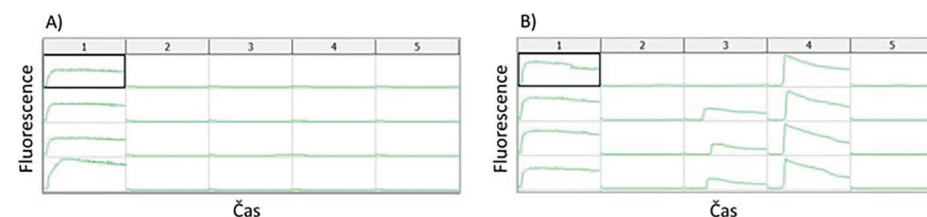
POKROK V INTRAVITÁLNÍ LABORATORNÍ DIAGNOSTICE PRIONOVÝCH ONEMOCNĚNÍ: VYSOCE CITLIVÁ A SPECIFICKÁ DETEKCE PRIONŮ V MOZKOMÍŠNÍM MOKU POMOCÍ RT-QUIC

Obr. 2. Princip vyšetření mozkomíšního moku pomocí RT-QuIC na přítomnost prionů



Malé množství vzorku moku pacienta získaného lumbální punkcí se přidá k reakční směsi obsahující rekombinantní prionový protein (PrP) a fluorescenční indikátor Thioflavin T. Destička s napipetovanými vzorky se inkubuje ve fluorescenčním spektrofotometru za pravidelného střídání inkubační fáze a fáze intenzivního třepání. Ve vzorku přítomný patologický prionový protein (PrP^{Sc}) mění konformaci rekombinantního PrP a vznikající agregáty PrP váží Thioflavin T, který po navázání produkuje fluorescenci. Třepání rozlamuje vznikající agregáty za vzniku nových agregačních center a dochází tak k amplifikaci signálu.

Obr. 3. Záznam RT-QuIC vyšetření mozkomíšního moku pacientů na přítomnost prion konvertující aktivity



Negativní výsledek (A), pozitivní výsledek (B). Vzorky jsou vyšetřovány v kvadruplikátu (sloupce). 1 – pozitivní kontrola (mozkový homogenát pacienta se sporadickou CJN, typ MM1), 2 – negativní kontrola (pufr), 3 – mok pacienta (10x ředění), 4 – mok pacienta (neředěný), 5 – negativní kontrola (pufr). Reakce probíhala po dobu 60 hodin za teploty 55 °C, střídání 60 s inkubace v klidu s 60 s intenzivního třepání (700 RPM). Pacient B) je pozitivní ve 3 ze 4 jamek u 10x ředěného likvoru a ve 4 ze 4 jamek u likvoru neředěného.

specifita RT-QuIC je zajištěna nutností vysoké podobnosti aminokyselinové sekvence rekombinantního substrátu s priony přítomnými ve tkáních pacientů. Agregáty jiných amyloid tvořících proteinů (tau, alfa synuklein atd.) změnu tvaru rekombinantního prionového proteinu neindukují. Tyto vlastnosti umožňují detekci prionů v mozkomíšním moku a dalších tkáních pacientů za jejich života, krátce po objevení příznaků onemocnění. V případě využití mozkomíšního moku či stěru čichové sliznice se dosahuje často více než 95% senzitivity a téměř 100% specifity. Vznikající agregovaný rekombinantní protein navíc není infekční a tak se snižuje i riziko profesionální nákazy pracovníků v laboratoři. Výjimečné vlastnosti RT-QuIC vedly k jeho nedávnému zařazení do nových WHO diagnostických kritérií pro sporadickou CJN (Jankovská, 2021). K diagnóze pravděpodobné CJN tak nově stačí přítomnost neuropsychiatrického onemocnění a pozitivní RT-QuIC.

Dostupnost prionového RT-QuIC v České republice

Vyšetření RT-QuIC není v současné době dostupné komerčně, ale pouze v rámci probíhající výzkumné studie na našem pracovišti.

Naše laboratoř ve spolupráci s Národní referenční laboratoří lidských prionových onemocnění a skupinou Jiřího Šafaře (Western Case Reserve University, Cleveland, Ohio) zavedla do praxe druhou generaci prionového RT-QuIC testu. Pomocí archivních vzorků mozkomíšního moku a mozkové tkáně jsme ověřili schopnost zavedené metody detekovat všechny typy prionových onemocnění, které se vyskytují v České republice (Moško, 2021). V pilotní studii jsme navíc zjistili, že priony lze detekovat i v kůži většiny zemřelých CJN pacientů (Baranová, 2023). Aktuálně probíhá otevřená prospektivní studie, ve které ve spolupráci s klinickými neurologickými pracovišti ověřujeme diagnostickou spolehlivost metody RT-QuIC u žijících pacientů s podezřením na prionové onemocnění. Studie je otevřena pro všechny neurologické kliniky. V případě podezření na prionové onemocnění je standardně indikována diagnostická lumbální punkce pro stanovení přítomnosti proteinu 14-3-3 eventuálně dalších markerů, jako je tau protein. Při zájmu o provedení RT-QuIC vyšetření na priony je možné po získání informovaného souhlasu zaslat malý alikvot (0,5–1 ml) odebraného likvoru na naše pracoviště. Podrobnosti k transportu lze získat

mailem od autora tohoto článku. Případně lze kontaktovat pracovníky NRL, kteří z alikvotu mozkomíšního moku určeného pro analýzu proteinu 14-3-3 zajistí dopravu vzorku do prionové laboratoře. Likvor nesmí mít příměs krve, proto není vhodné použít jeho první podíl, což je ale stejné pravidlo, které platí pro vyšetřování přítomnosti proteinu 14-3-3. Mozkomíšní mok se do transportu uchovává v lednici a transport probíhá za chladu. V případě nutnosti je možné mok zmrazit a uchovávat zmrazený. Vzorky se vyšetřují v kvadruplikátu, a to jak neředěné, tak 10x ředěné, aby se eliminoval vliv případných inhibitorů RT-QuIC reakce. Za pozitivní se považuje vzorek, který dá pozitivní reakci minimálně ve 2 jamkách ze 4. Z doposud vyšetřených 52 vzorků mozkomíšního moku bylo 16 RT-QuIC pozitivních. Z těchto 16 pacientů již bylo 10 neuropatologicky verifikováno a ve všech případech byla přítomnost prionového onemocnění neuropatologicky potvrzena. Příklady záznamu pozitivního a negativního RT-QuIC testu jsou na obrázku 3. Bohužel většina RT-QuIC negativních případů nebyla následně nekropticky verifikována, tudíž v naší prospektivně vyšetřené kohortě nejsme schopni určit přesnou senzitivitu a specifitu s ohledem na potenciální falešně negativní případy. Určitě by bylo vhodné všechny případy vyšetřené RT-QuIC následně neuropatologicky analyzovat. Výsledky prospektivní studie by měly posloužit jako podklad pro jednání se zdravotními pojišťovnami a ministerstvem pro získání úhrady vyšetření.

RT-QuIC – budoucnost laboratorní diagnostiky neurodegenerativních proteinopatií?

Metoda RT-QuIC představuje naději pro výrazné zrychlení pravděpodobné diagnózy prionového onemocnění, a tím otevírá možnost pro budoucí aplikaci v současnosti vyvíjených terapeutických postupů. Nicméně již nyní může včasná diagnóza prionového onemocnění omezit počet nadbytečných vyšetření a umožnit rychlé nasazení paliativní péče. To ve svém důsledku zvyšuje kvalitu života pacienta i jeho blízkých a vede k úspoře nákladů na zdravotní péči. Sledování přítomnosti prion konvertující aktivity u bezpřízna-

kových pacientů s mutací prionového genu by mohlo v budoucnu posloužit jako marker progresu onemocnění a indikovat nasazení terapie. Naopak u pacientů zařazených do experimentálních terapeutických studií by sledování prion konvertující aktivity v mozkomíšním moku mohlo přinést informaci o účinnosti použité intervence. Budoucnost metody RT-QuIC však netkví jen v diagnostice prionových onemocnění. Přesvědčivé množství studií publikovaných v renomovaných časopisech prokázalo, že mechanismus templátem indukované změny konformace je společný všem neurodegenerativním proteinopatiím, včetně Alzheimerovy choroby a Parkinsonovy nemoci (Nascar, 2023). Mechanistická podob-

nost propagace všech amyloid tvořících patologických proteinů umožnila vývoj RT-QuIC testu nejen pro synukleinopatie a tauopatie, ale již byla publikována i jeho varianta pro TDP-43 a amyloid beta (Coys, 2022). Publikované metody většinou opět dosahují velmi vysoké senzitivity a specifity. To umožňuje použít pro diagnostiku různé typy vzorků od mozkomíšního moku, výtěru čichové sliznice, bioptického vzorku kůže či střeva a nově byla publikována i varianta testu umožňující RT-QuIC pro synukleinopatie z krve. RT-QuIC pozitivita bývá u pacientů zachycena často již v prodromálním stadiu onemocnění, někdy i roky před jeho plnou manifestací. Vysoká heterogenita neurodegenerativních pro-

teinopatií a velmi častá přítomnost komorbidit však ztěžují interpretaci dosažených výsledků a další standardizaci zaváděných metod. Nicméně se dá předpokládat, že podobně jako u prionových onemocnění dojde v průběhu několika let k zavedení robustních klinicky využitelných RT-QuIC testů pro detekci patologických forem proteinů, které umožní jejich citlivou a spolehlivou detekci u žijících pacientů, a to již na počátku jejich potíží. Detekce konformace měnící aktivity přítomné v patientských vzorcích pomocí RT-QuIC by se tak měla stát důležitým doplňkem zaváděných zobrazovacích metod schopných vizualizace amyloidových depozit v mozku pacientů.

LITERATURA

1. Baranová S, Moško T, Brůžová M, et al. Detection of prions in matching post-mortem skin and cerebrospinal fluid samples using second-generation real-time quaking-induced conversion assay. *Sci Rep.* 2023 (under revision).
 2. Coys T, Mead S. The Future of Seed Amplification Assays and Clinical Trials. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:872629. doi: 10.3389/fnagi.2022.872629. PMID: 35813946; PMCID: PMC9257179.
 3. Jankovska N, Rusina R, Bruzova M, et al. Human Prion Disorders: Review of the Current Literature and a Twenty-Year Experience of the National Surveillance Center in the Czech Republic. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(10):1821. doi: 10.3390/

diagnostics11101821. PMID: 34679519; PMCID: PMC8534461.

4. Moško T, Galušková S, Matěj R, et al. Detection of Prions in Brain Homogenates and CSF Samples Using a Second-Generation RT-QuIC Assay: A Useful Tool for Retrospective Analysis of Archived Samples. *Pathogens.* 2021;10(6):750. doi: 10.3390/pathogens10060750. PMID: 34199205; PMCID: PMC8231989.

5. Naskar S, Gour N. Realization of Amyloid-like Aggregation as a Common Cause for Pathogenesis in Diseases. *Life (Basel).* 2023;13(7):1523. doi: 10.3390/life13071523. PMID: 37511898; PMCID: PMC10381831.

6. Orrú CD, Groveman BR, Hughson AG, et al. Rapid and

sensitive RT-QuIC detection of human Creutzfeldt-Jakob disease using cerebrospinal fluid. *mBio.* 2015;6(1):e02451-14. doi: 10.1128/mBio.02451-14. PMID: 25604790; PMCID: PMC4313917.
 7. Soto C. Prion hypothesis: the end of the controversy? *Trends Biochem Sci.* 2011;36(3):151-8. doi: 10.1016/j.tibs.2010.11.001. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21130657; PMCID: PMC3056934.

8. Watson N, Brandel JP, Green A, et al. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(6):362-379. doi: 10.1038/s41582-021-00488-7. Epub 2021 May 10. PMID: 33972773; PMCID: PMC8109225.

NEUROLOGIE PRO PRAXI VYHLAŠUJE SOUTĚŽ NA ROK 2024



CENA ARNOLDA PICKA

za nejlepší sdělení z praxe
publikované v časopise
Neurologie pro praxi

Redakční rada časopisu Neurologie pro praxi vyhlásila soutěž o nejlepší prakticky orientovanou práci nebo příspěvek z praxe (kazuistiku, videokazuistiku) publikovaný v roce 2024 na stránkách časopisu Neurologie pro praxi.

Všechny práce publikované v časopise Neurologie pro praxi v roce 2024 budou do soutěže zahrnuty automaticky.

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

Cena Arnolda Picka za rok 2024 bude předána na
22. sympoziu praktické neurologie (Brno, červen 2025)

Více informací o sympoziu na
www.kongresneurologie.cz

Creutzfeldtova-Jakobova choroba v severnej časti stredného Slovenska: retrospektívna analýza súboru pacientov v rokoch 2006 až 2023

MUDr. Pavol Skáčik¹, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO¹, doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD.¹, RNDr. Dana Žáková, PhD.², MUDr. Alžbeta Janáková², MUDr. Marián Kyčina³, Mgr. Erika Hlavatá⁴, Mgr. Martina Danišková⁵

¹Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

²Oddelenie priónových chorôb, SZU, Bratislava

³Neurologické oddelenie, Dolnooravská nemocnica s poliklinikou, Dolný Kubín

⁴Oddelenie epidemiológie, RÚVZ, Martin

⁵Oddelenie epidemiológie, RÚVZ, Dolný Kubín

Úvod: Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD) je smrteľné rýchlo progredujúce neurodegeneratívne ochorenie patologicky charakterizované spongiformnou vakuolizáciou tkaniva mozgu. Slovenská republika predstavuje z celosvetového hľadiska krajinu s ojedinele vysokým výskytom CJD.

Materiál a metodika: V našej práci sme realizovali retrospektívnu analýzu súboru pacientov s CJD za časové obdobie takmer 18 rokov (2006 až 2023). Analyzovali sme demografické údaje, epidemiologickú anamnézu, klinický priebeh ochorenia a výsledky pomocných vyšetrení.

Výsledky: Po splnení vstupných kritérií sme definovali súbor 56 pacientov s definitívnou alebo pravdepodobnou diagnózou ochorenia. V 18 prípadoch išlo o pravdepodobnú formu ochorenia (bez histopatologickej konfirmácie, ale so 100,0% E200K pozitivitou). V našom súbore takmer úplne dominovala genetická forma CJD (96,4 % prípadov). Zvyšok predstavovala sporadická forma. Ochorenie sa vyskytovalo hlavne vo veku 50 až 70 rokov a ženy boli postihnuté častejšie ako muži. Klinický obraz sme rozdelili do štyroch fenotypov – cerebelárny, kognitívny, behaviorálny a atypický.

Záver: Štúdia potvrdzuje extrémne vysoký výskyt CJD v severnej časti stredného Slovenska. V prípadoch s definitívnou diagnózou (histopatologicky potvrdenou) presvedčivo dominuje genetická forma CJD. Sú prezentované aj ďalšie demografické, epidemiologické, klinické a paraklinické koreláty CJD.

Kľúčové slová: Creutzfeldtova-Jakobova choroba, humánne priónové ochorenia, syndróm rýchlo progredujúcej demencie, Slovenská republika.

Creutzfeldt-Jakob disease in the northern part of central Slovakia: a retrospective analysis of a patient cohort in the years 2006 to 2023

Introduction: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a fatal, rapidly progressive neurodegenerative disease, pathologically characterized by spongiform vacuolation of brain tissue. From the global perspective, the Slovak Republic is a country with exceptionally high rates of CJD.

Material and methods: In the present study, we conducted a retrospective analysis of a cohort of CJD patients over a period of time of nearly 18 years (2006 to 2023). Demographic data, epidemiological history, clinical course of the disease, and results of auxiliary tests were analysed.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

PS – 50 %; EK – 20 %; ŠS – 5 %; DŽ – 5 %; AJ – 5 %; MK – 5 %; EH – 5 %; MD – 5 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):30-35

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.006>

Článek přijat redakcí: 23. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 26. 1. 2024

prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D., FESO
kurca@unm.sk

Results: After meeting the inclusion criteria, we defined a cohort of 56 patients with a definitive or probable diagnosis of the disease. In 18 cases, there was the probable form of the disease (without histopathological confirmation, but with 100.0% positivity in E200K). Our cohort was almost completely predominated by the genetic form of CJD (96.4% of cases). The remainder was the sporadic form. The disease mostly occurred at the age of 50 to 70 years old, with females being affected more frequently than males. The clinical presentation was divided into four phenotypes: cerebellar, cognitive, behavioural, and atypical.

Conclusion: The study has confirmed extremely high rates of CJD in the northern part of central Slovakia. In cases with a definitive diagnosis (confirmed histopathologically), the genetic form of CJD predominates clearly. Additional demographic, epidemiological, clinical, and paraclinical correlates of CJD are also presented.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, human prion diseases, rapidly progressive dementia syndrome, Slovak Republic.

Úvod

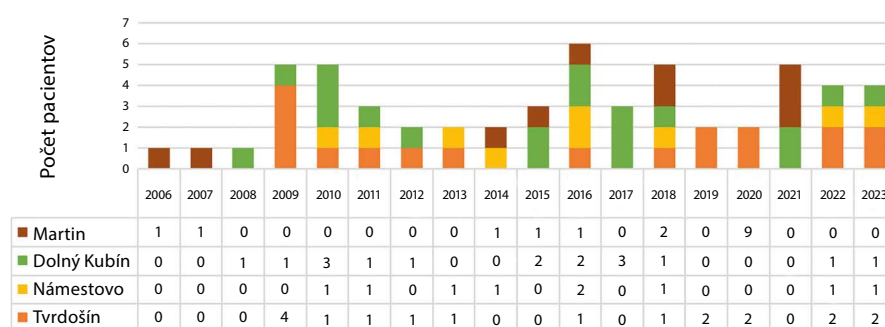
Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD) je najčastejšie humánne priónové ochorenie. Ide o smrteľnú neurodegeneratívnu nozologickú jednotku charakterizovanú klinicky rýchlo progredujúcou demenciou s ďalšími pridruženými neurologickými a/alebo psychiatrickými príznakmi. Histopatologicky je pre CJD typický masívny úbytok neurónov s hromadením patologického priónového proteínu a spongiformnou vakuolizáciou, odiaľ pochádza aj pomenovanie spongiformná encefalopatia. Približne 85 % CJD sú sporadické prípady a 10 – 15 % sú genetické formy s možným familiárnym výskytom. Slovenská republika má niekoľkonásobne vyššiu incidencia CJD v porovnaní s celosvetovým priemerom (Mitrová et al., 1991).

Genetická forma, ktorá je na Slovensku dominantná, vzniká na podklade patogénnej mutácie génu *PRNP* (aktuálne je známych do 60 rôznych mutácií). Na Slovensku dominuje bodová mutácia E200K, pri ktorej nastáva výmena aminokyseliny glutamátu za lyzín. Penetrancia tejto mutácie v slovenskej populácii je približne 70 % (Lloyd et al., 2013; Gao et al., 2019).

Materiál a metódi

Uskutočnili sme retrospektívnu analýzu dát pacientov, ktorým bola v štyroch okresoch severného Slovenska (Tvrdošín, Námestovo, Dolný Kubín, Martin) stanovená definitívna alebo pravdepodobná diagnóza CJD podľa aktuálnych diagnostických kritérií (NCJDRSU, 2020). Údaje o pacientoch sme získali zo zdravotnej dokumentácie z nasledujúcich pracovísk: 1. Neurologická klinika JLF UK a UNM v Martine; 2. Neurologické oddelenie, Dolnooravská nemocnica s poliklinikou v Dolnom Kubíne; 3. Oddelenie priónových

Graf 1. Výskyt CJD v rokoch 2006 až 2023 v sledovaných okresoch severnej časti stredného Slovenska



chorôb, SZU v Bratislave; 4. Oddelenie epidemiológie RÚVZ v Dolnom Kubíne; 5. Oddelenie epidemiológie RÚVZ v Martine.

Výsledky

V časovom období rokov 2006 až 2023 (takmer 18 rokov) bola v okresoch Tvrdošín, Námestovo, Dolný Kubín a Martin stanovená diagnóza pravdepodobnej alebo definitívnej CJD v 56 prípadoch. V jednotlivých okresoch bol zaznamenaný nasledovný počet prípadov: Dolný Kubín (19), Tvrdošín (18), Martin (10) a Námestovo (9). Z toho bolo 33 žien a 23 mužov. Ženy boli postihnuté 1,43x častejšie ako muži. Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy bol 61 rokov (SD ± 9,95 rokov). Najmladší pacient mal 37 rokov a najstarší 83 rokov.

Pozitívnu rodinnú anamnézu sme zistili celkovo v 18 prípadoch. Všetci títo pacienti mali mutáciu E200K a polymorfizmus na kodóne 129 bol v 16 prípadoch MM a v 2 prípadoch MV (definitívna CJD bola histopatologicky potvrdená v 9 prípadoch). V 12 prípadoch išlo o jedného príbuzného s pravdepodobnou alebo definitívnou formou. V 6 prípadoch sme zistili výskyt CJD u dvoch alebo viacerých členov rodiny.

Epidemiologická analýza 10 pacientov z okresu Martin ukázala, že pôvod alebo predkov z regiónu Oravy malo až 6 pacientov. Jedna pacientka má sestru s potvrdenou mutáciou

E200K a 129MM, ktorá bola v tom čase asymptomatická. Ďalšia pacientka má druhostupňového príbuzného (sesternicu) s CJD. Zvyšní 2 pacienti mali sporadickú formu ochorenia.

Definitívna forma CJD bola pitvou potvrdená v 38 prípadoch z celkového súboru 56 pacientov, z toho v 36 prípadoch (94,7%) to bola genetická forma CJD a v 2 prípadoch (5,3 %) sporadická forma (sporadická forma bola potvrdená iba v jednom zo štyroch okresov – v Martine). V 18 prípadoch sa pitva neuskutočnila. V tejto skupine pacienti spĺňali klinické kritériá pre pravdepodobnú diagnózu CJD. Mutácia E200K bola zistená vo všetkých 18 prípadoch (100,0 %). Z toho 4 pacienti mali polymorfizmus na kodóne 129 MV a 14 pacientov malo konfiguráciu MM. Z uvedeného vyplýva, že táto skupina pacientov mala genetickú formu ochorenia vo všetkých prípadoch.

Priemerné trvanie od vzniku prvých ťažkostí do neurologického vyšetrenia bolo 54,1 dní (od 5 do 270 dní). Priemerné trvanie CJD od jeho vzniku do úmrtia bolo 5,3 mesiacov (SD ± 3,35 mesiacov). Pacienti prežili v 5 prípadoch viac ako 11 mesiacov a 1 jeden pacient zomrel až 14 mesiacov od začiatku ochorenia.

Zastúpenie jednotlivých objektívnych neurologických príznakov a syndrémov pri vstupnom vyšetrení vidíme v Grafe 3. V štádiu úplne rozvinutého ochorenia bola prítomná

kombinácia ťažkého dementného syndrómu, pyramidového syndrómu (kvadraparéza/kvadruplégia) spolu s extrapyramídovým a cerebelárnym syndrómom. Myoklonus sa v úvode manifestoval u 6 pacientov a v ďalších 16 prípadoch sa vyskytol v priebehu choroby. Epileptické záchvaty sme zistili v 7 prípadoch z 56 pacientov.

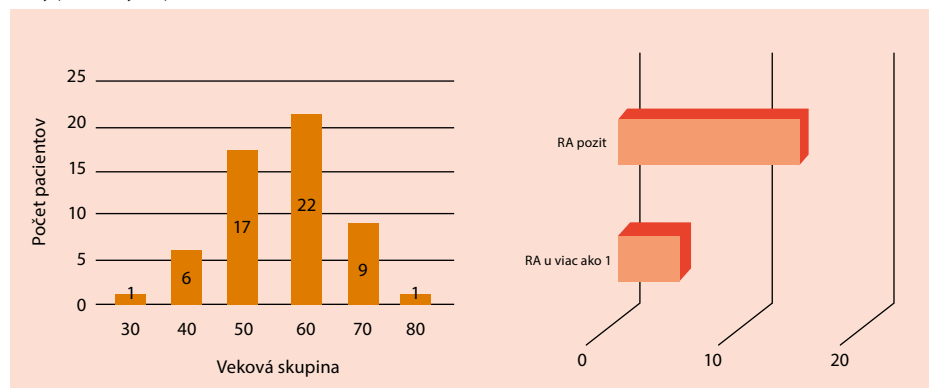
Podľa dominujúcich objektívnych klinických príznakov (resp. syndrémov) v rozvinutom štádiu ochorenia sme pacientov rozdelili do troch základných fenotypov: 1. cerebelárny (18 pacientov), 2. kognitívny (17 pacientov) a 3. behaviorálny (14 pacientov). Štvrtý fenotyp sme označili ako atypický (7 pacientov). Skupina pacientov s atypickým priebehom CJD sa vyznačovala najmä tým, že v 6 prípadoch vznikli príznaky náhle (tzv. stroke-like onset), a to 4x hemiparéza a 2x ataxia postoja a chôdze. V 1 prípade CJD začínala niekoľko týždňov trvajúcou izolovanou fokálnou dystóniou pravej hornej končatiny.

Výšetrenie likvoru ukázalo patologickú hodnotu proteínu 14-3-3 v 35 prípadoch (62,5 %). DNA analýza potvrdila mutáciu E200K v 54 prípadoch (96,4 %). Polymorfizmus na kodóne 129 bol v 45 prípadoch MM (80,0 %) a v 11 prípadoch MV (20,0 %). EEG vyšetrenie ukázalo špecifickú patológiu (trifázické výboje) v 45 prípadoch (80,3 %). MR vyšetrenie mozgu potvrdilo patologický nález v zmysle CJD u 21 pacientov z 24 vyšetrených (87,5 %). Malý počet MR vyšetrení bol podmienený nedostupnosťou MR prístroja v celom regióne Oravy.

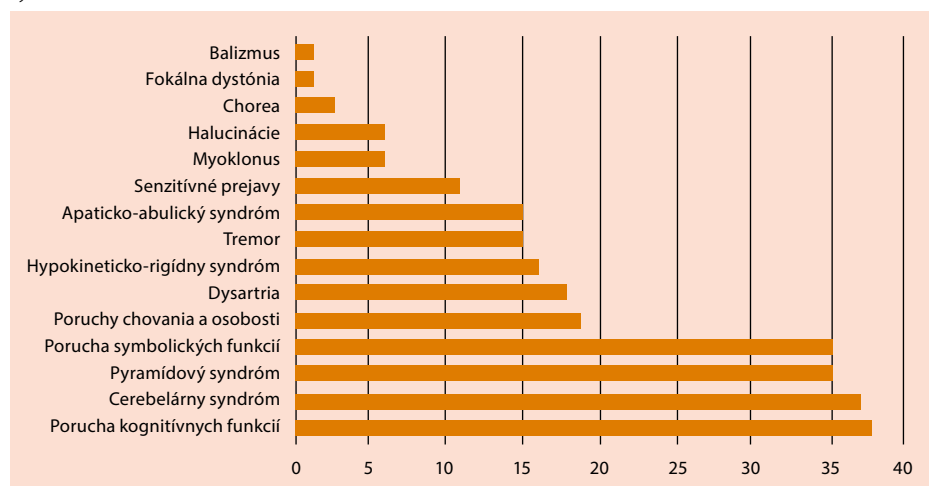
Diskusia

V našej práci sme sledovali výskyt CJD v časovom období takmer 18 rokov v severnej časti stredného Slovenska. Podarilo sa nám identifikovať 56 pacientov s touto diagnózou. Definitívna diagnóza CJD bola pitvou (histopatologicky) potvrdená v 38 prípadoch (z toho v 94,7 % išlo o genetickú formu). Potvrďuje sa tým skutočnosť, že Slovensko sa celosvetovo zaraďuje ku krajinám s najvyšším výskytom genetickej CJD (Mitrová et Belay, 2002). Zvyšných 18 pacientov spĺňalo diagnostické kritériá pre pravdepodobnú CJD (bez histopatologickej konfirmácie) rovnako s absolútnou dominanciou genetickej

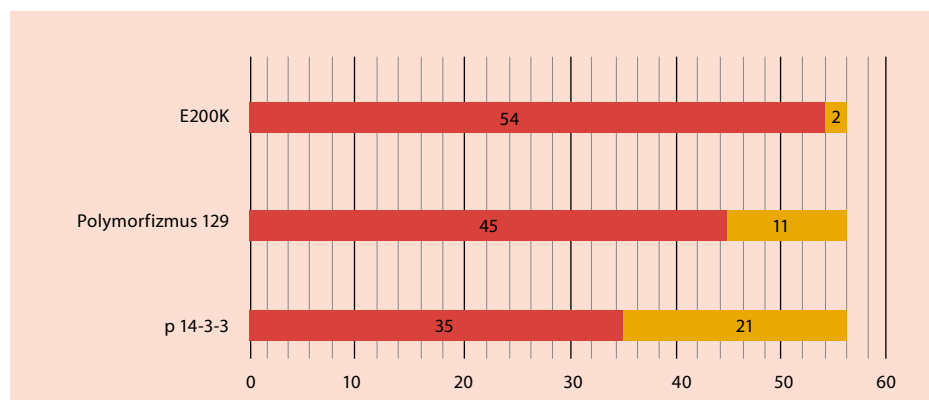
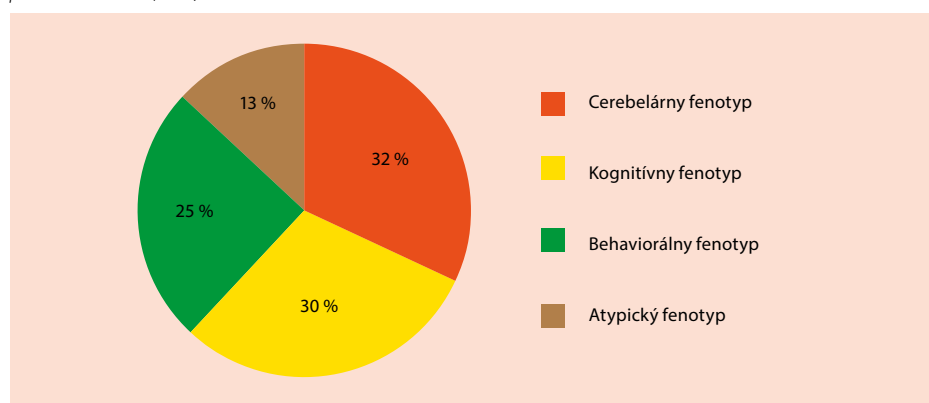
Graf 2. Zastúpenie CJD podľa vekovej skupiny (vľavo). Zastúpenie CJD s pozitívnou rodinnou anamnézou (RA) a zastúpenie v prípadoch výskytu CJD u najmenej 2 členov rodiny (prvostupňový alebo druhostupňový príbuzný) (vpravo)



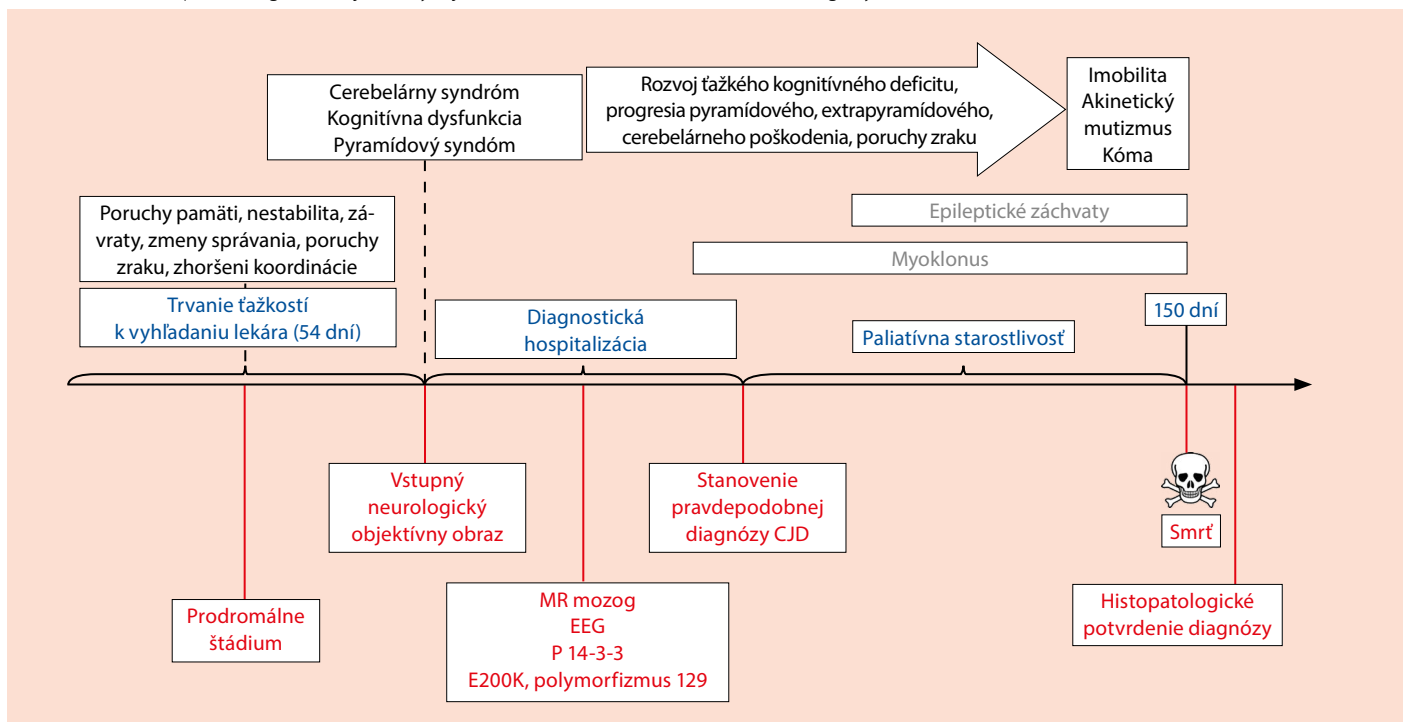
Graf 3. Zastúpenie objektívnych klinických príznakov (alebo syndrémov) pri vstupnom neurologickom vyšetrení



Graf 4. Zastúpenie jednotlivých klinických fenotypov CJD (hore). Výsledky DNA analýzy a vyšetrenia proteínu 14-3-3 (dole)



Obr. 1. Časová os priebehu genetickej CJD. Vývoj klinického obrazu (horná časť) a neurologický manažment (dolná časť)



formy (mutácia E200K potvrdená v 18 prípadoch – 100,0 %).

Obyvateľstvo SR má zvýšené špecifické riziko CJD (patogénna mutácia E200K), ako aj nešpecifické riziko CJD (polymorfizmus M129V). Z geografického aspektu ide o teritoriálne nerovnomernú distribúciu zvýšeného rizika so známym „clusterom“ v severnej časti stredného Slovenska (dominantne región Oravy). V práci (Kosorínová et al., 2021) analyzovali celorepublikový genetický súbor 2 915 novorodencov. Výsledky ukázali 13 nositeľov E200K (9 z regiónu Orava) a rozloženie polymorfizmu M129V bolo nasledovné (MM 48 %, MV 44 % a VV 8 %). Pri predpokladanej penetrancii mutácie E200K až 70 % môže byť v budúcnosti symptomatických 9 jedincov (sú údaje o vzostupe penetrancie v závislosti od veku). Uvedené informácie majú význam v genetickom poradenstve alebo pri možnom budúcom objave preventívneho terapeutického zásahu.

Incidenca CJD v severnej časti stredného Slovenska bola 12,7/1 000 000/rok. V regióne Oravy je to až 16,6/1 000 000/rok, pričom globálna incidencia ochorenia sa pohybuje v priemere medzi 1,0 – 2,0/1 000 000/rok (Uttley et al., 2020). Pomerne vysoký výskyt CJD v okrese Martin (región Turiec) – incidencia 6,1/1 000 000/rok – je možné dať do vzťahu aj s geografickou blízkosťou regiónu Orava. Až 7 pacientov s genetickou formou malo po-

zitívnu rodinnú alebo migračnú anamnézu (v zmysle priameho prepojenia s Oravou). Zo zvyšných 3 pacientov mali 2 sporadickú formu CJD a 1 genetickú formu CJD. Analýza výskytu CJD na východnom Slovensku v rokoch 2004 – 2016 ukázala 29 prípadov (z toho 78,0 % genetickej CJD s mutáciou E200K a až v 38,0 % s rodinným výskytom) (Feketeová et al., 2018). Trend rastu výskytu genetickej formy CJD s mutáciou E200K je pozorovaný v SR dlhodo- bo. V roku 1990 bola incidencia 0,75/1 000 000 a v roku 2018 už 2,75/1 000 000 obyvateľov (Kosorínová et al., 2021).

Nárast výskytu CJD je opísaný aj celosvetovo. Evidentná je závislosť od starnutia populácie (uvádza sa vzostup populácie staršej ako 60 rokov o 34 % do roku 2030), ale zásadný význam má aj zlepšenie diagnostiky CJD (povedomie odbornej, ale aj laickej verejnosti o ochorení, ako aj dostupnosť sofistikovaných diagnostických metód) (Nishimura et al., 2020). Regionálne zvýšenie výskytu CJD môže byť charakteristické pre tzv. izolovane žijúce populácie (s možnosťou „inbreeding“ a „genetic shift“) (Maďar et al., 2003). Medzi možné exogénne rizikové faktory vzniku CJD v našich podmienkach bola zaradená napr. aj nadmerná expozícia vybraným kovom, resp. vzostup tzv. nerovnováhy alebo indexu Mn/Cu. Vyšetrenie obsahu Mn a Cu v mozgu zomretých osôb s CJD ukázalo významný vzostup Mn

a normálnu koncentráciu Cu, teda nárast číselnej hodnoty indexu Mn/Cu (Slivarichová et al., 2011).

Väčšina geneticke podmieneňch foriem CJD vzniká na podklade bodových mutácií a sú autozómovo dominantne dedičné. Najčastejšou genetickeou mutáciou (haplotypom) v SR je mutácia E200K s polymorfizmom na kodóne 129MM. Táto genetickeá CJD je klinicky takmer neodlíšiteľná od fenotypov sporadickej formy CJD (Goldfarb et al., 1990; Kovacs et al., 2011; Lloyd, Mead et Collinge, 2013). Mutácia E200K (výmena glutamátu za lyzín) predstavuje najčastejšiu mutáciu v Európe, zatiaľ čo napríklad v Ázii sú častejšie mutácie D178N a T188K (Gao et al., 2019). Celkovo sú opísané tri haplotypy mutácie E200K. Ide o stredomorský (pôvod z regiónu dnešného Španielska – rozšírený pri masívnej migrácii sefardských Židov v závere 15. storočia), západoeurópsky a východoeurópsky, ktorý dominuje na Slovensku (pôvod z Rumunska a Ruska počas migrácie obyvateľstva v 13. až 16. storočí). Východoeurópsky haplotyp charakteristický pre slovenskú populáciu bol opísaný aj v jednej poľskej rodine (Lee et al., 1999). V našom súbore pacientov bol polymorfizmus 129MM v 45 prípadoch (80,0 %) a v 11 prípadoch bol MV (20,0 %). Mutácia E200K bola pozitívna u 54 pacientov z 56 – 96,4 %. V 2 prípadoch bola mutácia E200K negatívna (polymorfizmus kodónu 129 bol MM) a bola potvrdená sporadická forma CJD.

Klinický obraz CJD je charakterizovaný rýchlo progredujúcou deterioráciou kognitívnych funkcií s postupným rozvojom ťažkého dementného syndrómu a 100% mortalitou (Manix et al., 2015). Stanovenie diagnózy CJD podlieha presne definovaným kritériám (NCJDRSU, 2020). V našom súbore boli pacienti vyšetrení neurológom v priemere 54,1 dní (SD ± 13,8 dní) od vzniku prvých príznakov. Priemerné trvanie ochorenia od prvých príznakov do exitus letalis bolo 5,3 mesiacov (SD ± 3,4 mesiaca). V ojedinelých prípadoch môže ochorenie trvať dlhšie – v našom súbore bol jeden pacient, ktorý prežil 14 mesiacov od vzniku ťažkostí a ktorý spĺňal diagnostické kritériá pre možnú CJD. Následne bola histopatologicky potvrdená genetická forma s haplotypom E200K a 129MM. V práci Browna a kolektívu (Brown et al., 1984) bolo až 10 % pacientov s prežívaním viac ako 2 roky (familiárny výskyt CJD, mladší pacienti). Genetická forma CJD (haplotyp E200K a 129M) je spájaná s prežívaním od 1 mesiaca do 111 mesiacov (9 rokov) v izraelskej populácii (Ladogana et Kovacs, 2018).

Na základe prevládajúceho objektívneho neurologického poškodenia sme definovali štyri klinické obrazy: behaviorálny fenotyp, kognitívny fenotyp, cerebelárny fenotyp a atypický fenotyp. Pochopiteľne stanovenie diagnózy pri vstupnom neurologickom vyšetrení je takmer nemožné – polymorfne subjektívne ťažkosti a rôzne vyjadrený objektívny nález neumožňujú rýchlu a presnú diagnostickú úvahu. Avšak extrémne rýchly vývoj a progresia stavu v horizonte týždňov až niekoľko málo mesiacov nás dovedie k diferenciálnej diagnostike syndrómu rýchlo sa rozvíjajúcej demencie. Tento proces je neodkladný (potreba vylúčiť reverzibilné a terapeuticky

ovplyvniteľné stavy) a CJD predstavuje jednu z hlavných možných diagnóz. Nasleduje akinetický mutizmus, kvadruparéza s pripútaním na lôžko a vznik kvantitatívnej poruchy vedomia. S jej prehlbovaním pomerne rýchlo dochádza k úmrtiu na základe centrálného zlyhania vitálnych funkcií (alebo v dôsledku komplikácií základného ochorenia) (Bregman et al., 2023).

Pozornosť si zaslúži skupina pacientov, u ktorých primárna prezentácia ochorenia a/alebo jeho ďalší vývoj v určitom období nie je pre CJD charakteristický (Drobný et al., 1991). V našom súbore to bolo 14,0 % prípadov. V prvom rade sú to pacienti s náhle vzniknutým ložiskovým neurologickým deficitom, ktorý nastoľuje podozrenie na akútnu vaskulárnu príčinu. Hemiparézu ako úvodný príznak CJD sme zaznamenali v 4 prípadoch (Damato et al., 2014; Bae et al., 2021). K ďalším opísaným ložiskovým príznakom podozrivým z cievej etiológie patrí izolovaná fatická porucha alebo centrálna lézia nervus facialis (Oliveira et Dias et Brás Marques, 2021). Rovnako môže ísť o akútne vzniknutú ataxiu postoja a chôdze s paleocerebelárnym syndrómom, pri ktorej myslíme na CMP vo vertebrobazilárnom povodí (Xu et Zhao, 2020; Barnwal et al., 2022). Príkladom je pacientka z nášho súboru, ktorá bola prijatá pre akútny paleocerebelárny syndróm. MR mozgu ukázalo nález suspektný z opakovaného (kardio)embolizmu, ale DWI váženie bolo bez známok hyperakútnej cievej lézie. Kardioskriening odhalil intermitentnú fibriláciu predsieni. Rýchly nástup a rozvoj demencie s extrapyramídovým a pyramídovým syndrómom a kvadrupoškodením nás navedol zvažovať CJD. Nakoniec bola stanovená definitívna diagnóza genetickej formy

CJD. Ďalej sú publikované aj kazuistiky náhle vzniknutých amnestických syndrómov, pri ktorých je v širšej diferenciálnej diagnostike taktiež CJD (Vakilian et Fekri et Farahmand, 2019). Epileptické záchvaty predstavujú extrémne zriedkavú primárnu manifestáciu CJD. V neskoršom priebehu ochorenia je ich výskyt častý, obvyčajne pod obrazom generalizovaných epileptických záchvatov (Katsikaki et al., 2021). Jeden pacient z nášho súboru bol prijatý pre prvý generalizovaný epileptický záchvat. Nasledoval rýchly rozvoj demencie a exitus letalis. Post mortem bola stanovená diagnóza CJD. V priebehu CJD sa epileptické záchvaty vyskytli v našom súbore v 12,5 % prípadov. Poškodenie extrapyramídového systému je rovnako pri CJD veľmi časté, obvyčajne pod obrazom myoklonu, tremoru alebo choreatických hyperkinéz (Gurram et al., 2023). Zaujímavý je prípad našej pacientky s úvodnou diagnózou izolovanej fokálnej dystónie pravej hornej končatiny. V priebehu dvoch mesiacov stav pokročil do ťažkej demencie s paleocerebelárnym syndrómom a o ďalší mesiac pacientka zomiera.

Záver

CJD predstavuje najčastejšie smrteľné humánne priónové ochorenie. V severnej časti stredného Slovenska má extrémne vysokú incidenciu s takmer úplnou dominanciou genetickej formy CJD v histopatologických vzorkách pacientov s týmto ochorením. Klinický obraz a vývoj je prakticky neodlíšiteľný od sporadických foriem CJD a manifestuje v úvodných, ale aj pokročilejších štádiách zaujímavú a nezanedbateľnú variabilitu.

LITERATÚRA

1. Bae MJ, Kang IH, Hur YR, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Syndrome Misdiagnosed as Recurrent Stroke: A Case Report. *Ann Geriatr Med Res.* 2021;25(2):133-136. doi: 10.4235/agmr.21.0030.
2. Barnwal S, Jha G, Sola SC, et al. Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report and Literature Review for Understanding the Big Picture. *Cureus.* 2022;14(11):e31303. doi: 10.7759/cureus.31303.
3. Bregman N, Shiner T, Kavé G, et al. The natural history study of preclinical genetic Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD): a prospective longitudinal study protocol. *BMC Neurol.* 2023;23(1):229. doi: 10.1186/s12883-023-03193-8.
4. Brown P, Rodgers-Johnson P, Cathala F, et al. Creutzfeldt-Jakob disease of long duration: clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann*

5. Damato V, Cuccagna C, Costantini EM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease manifesting as stroke mimic in a 78-year-old patient: pitfalls and tips in the diagnosis. *J Neurol Sci.* 2014;346(1-2):343-4. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.026.
6. Drobný M, Krajnak V, Svaleková A, et al. Creutzfeldt-Jakob disease – clinical picture analysis. *Eur J Epidemiol.* 1991;7(5):511-6. doi: 10.1007/BF00143131.
7. Feketeová E, Jarčuškova D, Janáková A, et al. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Eastern Slovakia from 2004 to 2016. *Cent Eur J Public Health.* 2018;26(Suppl):S37-S41. doi: 10.21101/cejph.a5277.
8. Gao LP, Shi Q, Xiao K, et al. The genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation: analysis of clinical, genetic and laboratory features of 30 Chinese patients. *Neurol.* 1984;16(3):295-304. doi: 10.1002/ana.410160305.

9. Goldfarb LG, Mitrová E, Brown P, et al. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet.* 1990;336(8713):514-5. doi: 10.1016/0140-6736(90)92073-q.
10. Gurram S, Holla VV, Sharma P, et al. Spectrum and Pattern of Movement Disorders in Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2023;3(13):14. doi: 10.5334/tohm.753.
11. Katsikaki G, Dagklis IE, Angelopoulos P, et al. Atypical and early symptoms of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: case series and review of the literature. *Int J Neurosci.* 2021;131(9):927-938. doi: 10.1080/00207454.2020.1759594.
12. Kosorinova D, Belay G, Zakova D, et al. Genetic Risk Factors of Creutzfeldt-Jakob Disease in the Population

of Newborns in Slovakia. *Pathogens*. 2021;10(4):435. doi: 10.3390/pathogens10040435.

13. Kovacs GG, Seguin J, Quadrio I, et al. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease associated with the E200K mutation: characterization of a complex proteinopathy. *Acta Neuropathol*. 2011;121(1):39-57. doi: 10.1007/s00401-010-0713-y.

14. Ladogana A, Kovacs GG. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2018; 153: 219-242. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00013-1.

15. Lee HS, Sambuughin N, Cervenakova L, et al. Ancestral origins and worldwide distribution of the PRNP 200 K mutation causing familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Hum Genet*. 1999;64(4):1063-70. doi: 10.1086/302340.

16. Lloyd SE, Mead S, Collinge J, et al. Genetics of prion diseases. *Curr Opin Genet Dev*. 2013;23(3):345-51. doi: 10.1016/j.gde.2013. 02. 012.

17. Mad'ar R, Maslenová D, Ranostajová K, et al. Analysis of unusual accumulation of Creutzfeldt-Jakob disease cases in Orava and Liptov regions (northern Slovak fo-

cus) 1983-2000. *Cent Eur J Public Health*. 2003;11(1):19-22.

18. Manix M, Kalakoti P, Henry M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015;39(5):E2. doi: 10.3171/2015. 8. FOCUS15328.

19. Mitrova E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development. *Acta Virol*. 2002;46(1):31-9.

20. Mitrova E, Brown P, Hroncova D, et al. Focal Accumulation of Creutzfeldt-Jakob Disease in Slovakia: retrospective investigation of a new rural familial cluster. *Eur J Epidemiol*. 1991;7(5):487-489. doi: 10.1007/BF00143126.

21. National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit (NCJDRSU). [cit. 27 April, 2020]. Available online: https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria_0.pdf.

22. Nishimura Y, Harada K, Koyama T, et al. A nationwide trend analysis in the incidence and mortality of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan between 2005 and 2014. *Sci Rep*. 2020;10(1):15509. doi: 10.1038/s41598-020-72519-0.

23. Oliveira R, Dias M, Brás Marques I. Doença de Creutzfeldt-

-Jakob: Apresentação Atípica de uma Doença Muito Rara [Creutzfeldt-Jakob Disease: Atypical Presentation of a Very Rare Disease]. *Acta Med Port*. 2021;34(9):619-623. doi: 10.20344/amp.13117.

24. Slivárichová D, Mitrová E, Ursínyová M, et al. Geographic accumulation of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia – environmental metal imbalance as a possible cofactor. *Cent Eur J Public Health*. 2011;19(3):158-64. doi: 10.21101/cejph.a3667.

25. Uttley L, Carroll C, Wong R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(1):e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.

26. Vakilian A, Fekri M, Farahmand H. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting with Dementia and Mimic a Stroke During One Year: Case Report and Review of Literatures. *Galen Med J*. 2019;1;8:e1357. doi: 10.31661/gmj.v8i0.1357.

27. Xu Z, Zhao Y. A Creutzfeldt-Jakob disease case misdiagnosed with acute cerebral infarction and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2020;19;8(12):3311-3315. doi: 10.1002/ccr3.3388.

ON-LINE KURZ

Úskalí klasické imunosupresivní léčby

OBSAH KURZU

- ▶ **Současná a nová léčba myastenie gravis: praxe a výzvy**
MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA, MUDr. Magda Horáková
- ▶ **Eculizumab v terapii thymom-asociované myastenie**
MUDr. Magda Horáková, MUDr. Viktória Kokošová, prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA
- ▶ **Kazuistika k diskuzi** – MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.
- ▶ **Farmakorezistentní myastenik s thymomem** – MUDr. Jana Junkerová
- 📖 **Novinky v léčbě myasthenia gravis** – MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Neurologickou klinikou LF MU
a FN Brno, Neuromuskulárním centrem ERN

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
listopad 2023
až říjen 2024
dostupný na
online.solen.cz



Fenokopie Creutzfeldtova-Jakobovy nemoci

prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN, MBA¹, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.²,
MUDr. Kruznev Singh Nijhar¹, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN¹

¹Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN Praha

Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJD) může mít velmi různorodou klinickou manifestaci. Zároveň stále přibývá neuropatologických důkazů o narůstajícím množství případů, jejichž obraz splňuje klinická diagnostická kritéria „možné“ CJD, ale ve skutečnosti se o toto onemocnění nejedná; tyto tzv. fenokopie neboli „mimics“ CJD jsou nejčastější příčinou diagnostických omylů. Diferenciální diagnostika CJD je široká a zahrnuje řadu potenciálně léčitelných stavů; může se jednat o nejrůznější autoimunitní, infekční, nádorová a toxicko-metabolická postižení CNS. Nejčastěji se s fenokopie CJD potkáváme v případech neurodegenerativních onemocnění, u kterých je tato atypická manifestace v drtivé většině případů spojena s přítomností tzv. „mixed pathology“, smíšené patologie. I z tohoto důvodu se v budoucnosti nepochybně neobejdeme bez spolehlivých biomarkerů schopných detekce relevantních typů neurodegenerativních procesů v mozku.

Klíčová slova: Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, fenokopie CJD, smíšené patologie.

Creutzfeldt-Jakob disease phenocopy

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) may have very heterogeneous clinical manifestations. At the same time, there is increasingly more neuropathological evidence of a growing number of cases whose presentation meets the clinical diagnostic criteria for possible CJD, but it is, in fact, not this disease; these CJD phenocopies, or mimics, are the most frequent cause of diagnostic error. The differential diagnosis of CJD is broad, encompassing a number of potentially treatable conditions; they can include various autoimmune, infectious, cancerous, and toxic-metabolic CNS disorders. CJD phenocopies are most commonly encountered in the case of neurodegenerative diseases in which this atypical manifestation is associated, in the vast majority of cases, with the presence of mixed pathology. It is also for this reason that, in the future, we will certainly not do without reliable biomarkers capable of detecting relevant types of neurodegenerative processes in the brain.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, CJD phenocopy, mixed pathologies.

Úvod

Prionová onemocnění představují skupinu rychle progredujících, fatálních neurodegenerativních onemocnění, která jsou spojena s akumulací patologicky konformovaného prionového proteinu (PrP^{Sc}) v mozkové tkáni. Tato skupina chorob je značně heterogenní co do příčin, klinických obrazů, histopatologických nálezů i délky trvání onemocnění. Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJD) je jedním ze „subtypů“ lidských prionových one-

mocnění, a v rámci této jednotky je rozlišováno několik forem podle vyvolávající příčiny. Nejčastěji se jedná o formu sporadickou (sCJD), která tvoří přibližně 85 %, vzácněji se setkáváme s formou geneticky vázanou (gCJD), iatrogenní (iCJD) nebo variantní (vCJD) (Collinge, 2001).

Klinické znaky CJD

Sporadická CJD se manifestuje obvykle mezi 55.–75. rokem. Typický klinický obraz sCJD je

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

KM – 50 %, RM – 30 %, KSN – 10 %, PK – 10 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):36-40
<https://doi.org/10.36290/neu.2023.085>

Článek přijat redakcí: 20. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 22. 12. 2023

prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN, MBA
katerina.mensikova@fnol.cz

charakterizován kombinací kognitivního deficitu, psychiatrické symptomatiky ve formě bludů, halucinací či deliria, mozečkové symptomatiky, myoklonu, pyramidových a extrapyramidových příznaků, které rychle, většinou v horizontu několika měsíců, progredují do obrazu akinetického mutismu. V některých případech může být začátek onemocnění atypický; tyto atypické iniciální klinické prezentace mohou zahrnovat izolovanou progredující poruchu kognitivních funkcí, která bývá přítomna v 15 % případů CJD a může být mylně považována za jinou neurodegenerativní demenci. Progredující mozečková ataxie bez významného kognitivního deficitu nebo myoklonu tvoří přibližně 10 % případů CJD, nejčastěji souvisí s iCJD, ale může vyvolat podezření na nejrůznější postižení mozečku nebo mozkového kmeně: vaskulární, nádorová, paraneoplastická nebo zánětlivá. Diferenciálně diagnostické rozpaky může činit iniciální postižení zraku s poruchou zrakově-prostorové orientace, hemianopsií, skotomy a zrakovými halucinacemi postupně progredujícími do korové slepoty; tento průběh je charakteristický pro tzv. Heidenhainovu variantu CJD. Časná manifestace může zahrnovat rovněž nejrůznější psychiatrické projevy, jako jsou změny nálady, osobnostní změny nebo paranoidní chování a vést k podezření na rozvíjející se psychiatrické onemocnění. Vzácně byly popsány případy, kdy úvodní projevy CJD napodobovaly cévní mozkovou příhodu nebo kortikobazální syndrom (Mead et Rudge, 2017).

Klinická diagnostika onemocnění vychází z klinických diagnostických kritérií (National CJD Research & Surveillance Unit, 2017), na základě kterých je možné stanovit klinickou diagnózu sCJD s přesností na úrovni „možné“ nebo „pravděpodobné“. Klinická diagnostická kritéria zahrnují kromě nezbytných klinických příznaků i nálezy některých paraklinických vyšetření. K těmto se řadí nález periodických trifázických vln v elektroencefalografickém (EEG) záznamu, přítomnost proteinu 14-3-3 v mozkomíšním moku (CSF), nález při vyšetření mozku pomocí magnetické rezonance: hyperintenzity v ncl. caudatus nebo putamen, případně v kortikálních oblastech na DWI a FLAIR

Tab. 1. Nejčastější příčiny fenokopí Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

Imunitně navozené procesy	Autoimunitní encefalitidy (NMDAR encefalitida a VGKC-LGI1 encefalitida) Primární angitida CNS Neurosarkoidóza Paraneoplastické mozečkové degenerace Hashimotova encefalitida Granulomatóza s polyangiitidou
Mozkové neoplazie	Primární lymfom CNS Infiltrace leptomening lymfomem Maligní gliomy Leptomeningeální karcinomatóza Metastatický rozsev adenokarcinomu
Infekční onemocnění CNS	Mykotické infekce Parazitární infekce
Toxicko-metabolické syndromy	Jaterní encefalopatie Wernickeho encefalopatie
Neurodegenerativní onemocnění CNS	Alzheimerova nemoc Vaskulární demence Demence s Lewyho tělísky Mesiální temporální skleróza Smíšené patologie neurodegenerativní, věkově vázané a vaskulární

Zkratky: NMDAR encefalitida = autoimunitní encefalitida asociovaná s protilátkami proti NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptoru; VGKC-LGI1 encefalitida = limbická encefalitida asociovaná s LGI1 (leucine-rich glioma inactivated 1) protilátkami proti proteinům komplexu napětově řízeného kaliového kanálu (voltage-gated potassium channel; VGKC)

sekvencích. Relativní novinkou je pozitivní nález při vyšetření CSF či dalších tkání metodou RT-QuIC (Real-time quaking-induced conversion), pokud je toto vyšetření k dispozici (National CJD Research & Surveillance Unit, 2017).

Fenokopie CJD

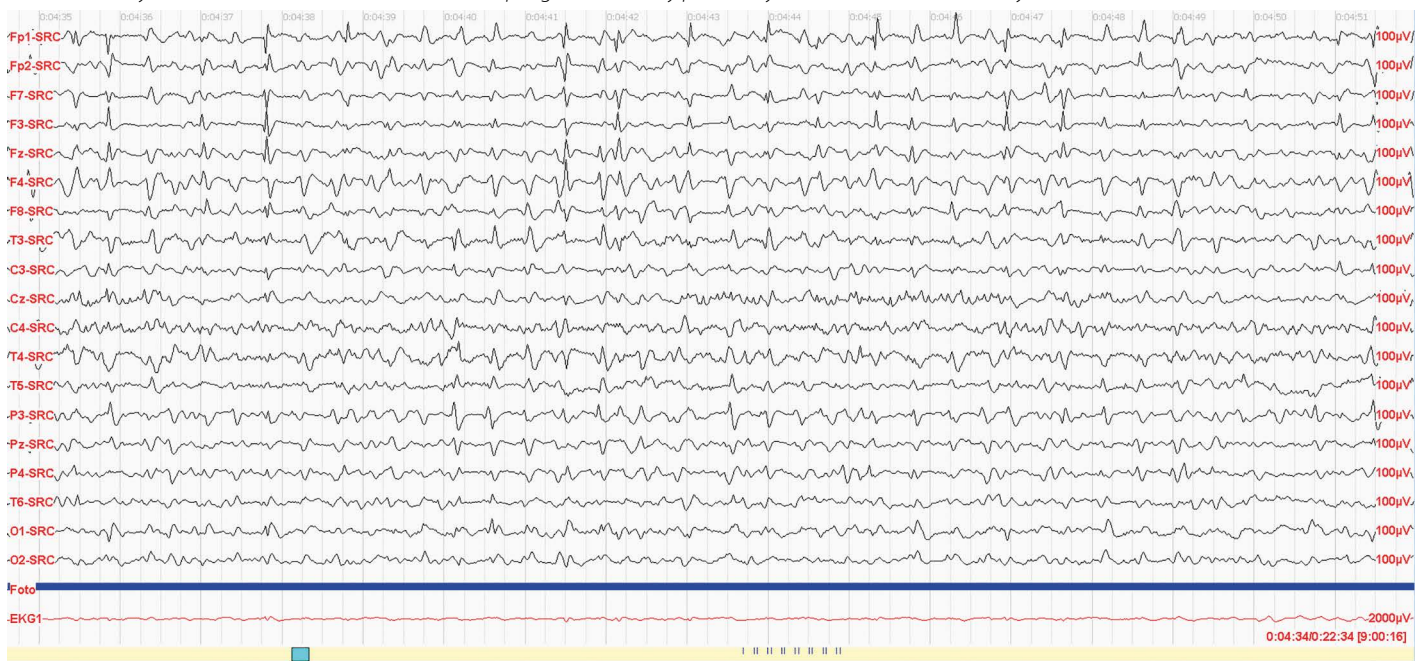
Díky výsledkům retrospektivních klinicko-patologických analýz přibývá důkazů o narůstajícím množství případů, jež jsou diagnostikovány jako CJD, ale ve skutečnosti se o toto onemocnění nejedná. Důvodů může být několik, z těch hlavních jsou udávány především rostoucí povědomí o spongiformních encefalopatiích a nadměrné spoléhání se na pozitivitu vyšetření hladiny proteinu 14-3-3 v mozkomíšním moku. Nejčastějším důvodem je ale patrně množství „neprionových“ poruch způsobujících rychle progredující kognitivní deficit, který v případě přítomnosti abnormalit některého z paraklinických vyšetření (zejména charakteristického EEG nálezu, positivity proteinu 14-3-3, nebo nálezu na MR mozku) může vést k diagnostickým rozpakům. Takový pacient „de facto“ splňuje klinická diagnostická kritéria „možné“ CJD (Chitravas et al., 2011).

Diferenciální diagnostika těchto stavů je široká a zahrnuje i řadu potenciálně léčit-

ných onemocnění. Mezi hlavními „mimics“ CJD jsou uváděny imunitně navozené procesy (Mahad et al., 2005; Gerschwind et al. 2008; Chitravas et al., 2011; Yoo et Hirsch, 2014; Maat et al., 2015; Mead et Rudge, 2017; Liu et al., 2020). Další poměrně širokou skupinu CJD „mimics“ tvoří mozkové neoplazie (Sanz et al., 2014; Rudge et al., 2018; Amano et al., 2021; Lazar et al., 2022; Rusina et al., 2021). Klinický obraz CJD byl popsán i v souvislosti s některými infekčními onemocněními CNS a častou příčinou mohou být i toxicko-metabolické poruchy (Stone et al., 2008; Chitravas et al., 2011; Kimura et al., 2021; Lazar et al., 2022). Přehled nejčastějších klinických stavů jako příčin fenokopí CJD je uveden v tabulce č. 1.

Více než 50 % případů „mimics“ CJD tvoří neurodegenerativní onemocnění. V klinické praxi se často setkáváme se zhoršením klinického stavu doprovázeného rychlou progresí kognitivního deficitu v důsledku interkurentní infekce. Některé z dalších příznaků, které jsou součástí klinického obrazu CJD, mohou být navozeny změnou medikace; tak mohou např. tricyklická antidepresiva způsobit rozvoj myoklonu nebo antiepileptika rozvoj ataxie. Pokud nejsou k dispozici anamnestické údaje o přítomnosti dřívějších klinických projevů daného onemocnění, může být výsledný klinický obraz zdrojem myl-

Obř. 1. EEG vyšetřeni s hrubě abnormním záznamem pro generalizovaný periodický vzorec charakteru trifázických vln



Obř. 2. EEG vyšetřeni opakovaně po 2 dnech s hrubě abnormním záznamem pro generalizovaný periodický vzorec charakteru trifázických vln

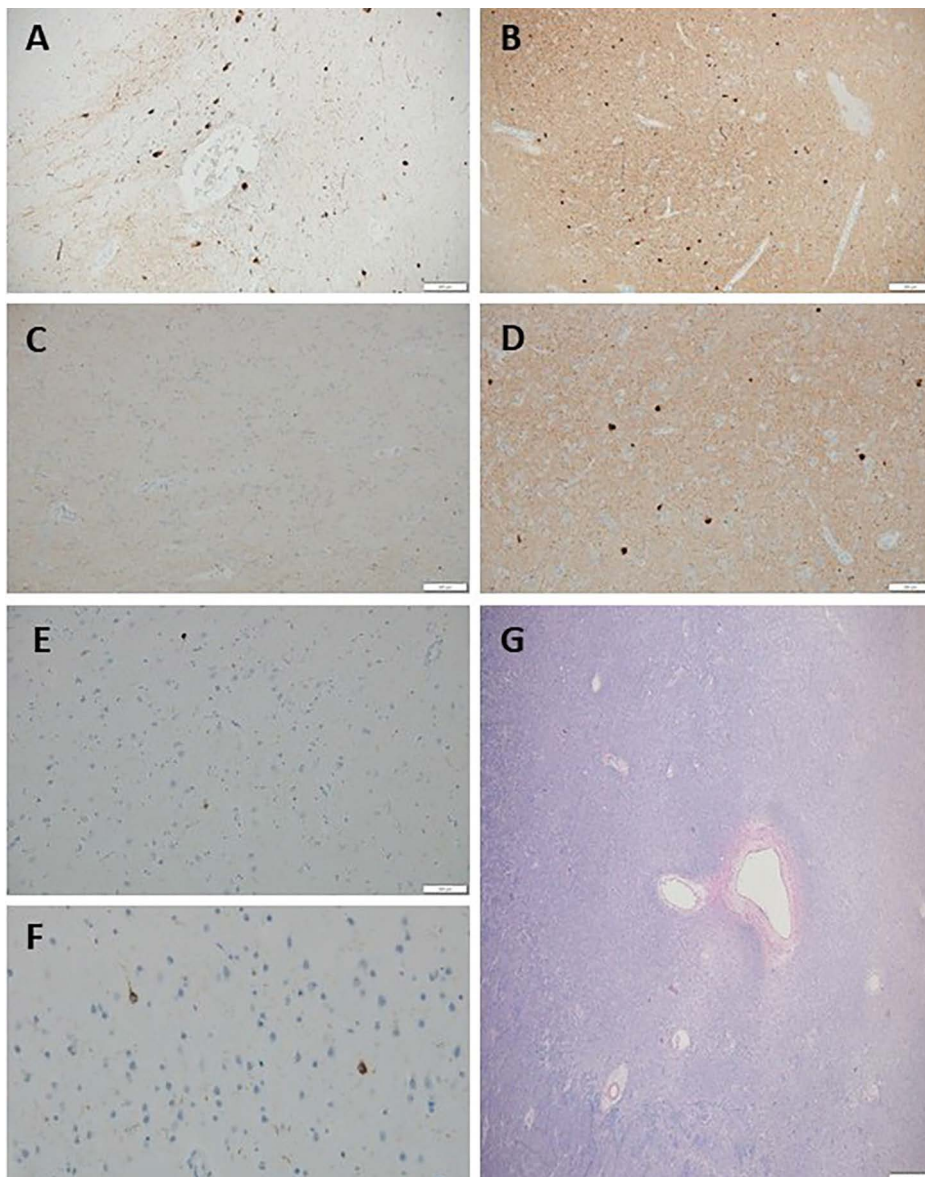


né diagnostické úvahy o možné CJD (Mead et Rudge, 2017). Neuropatologicky verifikované diagnózy případů klinicky diagnostikovaných jako „možná“ CJD odpovídaly nejčastěji Alzheimerově nemoci, následované vaskulární demencí, méně častěji pak meziální temporální skleróze nebo difúzní nemoci s Lewyho tělisky (Tschampa et al., 2001; Rudge et al., 2018). Důležitým faktorem, který může hrát roli v rozvoji klinické manifestace těchto chorob imitujících CJD, je přítomnost smíšené patologie, v anglické literatuře označované termínem „mixed pathologies“. Jedná se o současnou přítom-

nost více neurodegenerativních proteinopatií a/nebo dalšího typu patologie, ať už věkově vázané, nebo vaskulární, v mozkové tkáni jednoho pacienta (Forrest et Kovacs, 2023). Tento fenomén se stal aktuálním v poslední dekádě v souvislosti s rozvojem imunohistochemických neuropatologických technik a jejich zavedením do rutinní histopatologické diagnostiky. Imunohistochemická diagnostika v rámci neuropatologického vyšetřeni mozkové tkáně je v současnosti prováděna se zaměřením na detekci přítomnosti všech potenciálních patologických proteinů asociovaných s neurodegenerací. S přibýva-

jícím množstvím neuropatologických nálezů a retrospektivních klinicko-patologických korelací jednotlivých případů je zřejmé, že výskyt smíšených patologií je mnohem častější, než se dříve předpokládalo; navíc narůstá s věkem. Smíšené patologie modifikují klinické obrazy onemocnění a v řadě případů jsou příčinou chybných klinických diagnóz. Obecně platí, že smíšené patologie snižují práh pro rozvoj kognitivního deficitu, zvyšují riziko demence a jsou spojeny s rychlou progresí onemocnění (Forrest et Kovacs, 2023). Jako jeden z příkladů uvádíme kauzistiku pacientky s neurodegenerativním

Obr. 3. Neuropatologický nález smíšené patologie: Lewyho tělíčka a Lewyho neurity v imunohistochemické reakci s protilátkou proti α -synukleinu v substantia nigra (A), amygdale (B), bílé hmotě (C) a parietálním laloku (D). Depozita tau proteinu v imunohistochemickém vyšetření monoklonální protilátkou proti tau proteinu (klon AT8) v amygdale (E) a v limbickém systému (F), výrazné vaskulární změny v bílé hmotě (G).



onemocněním, u které po několikaletém standardním průběhu onemocnění došlo k nečekanému zvratu, rozvoji nových příznaků a rychlé progresi stavu, které vedly k podezření na „možnou“ CJD.

Kazuistika

Jednalo se o 75letou ženu, v jejíž osobní anamnéze byla přítomna pouze hyperlipidemie, rodinná anamnéza byla ve vztahu k neurologickým onemocněním nevýznamná.

Průběh onemocnění

Pacientka byla od 67 let sledována a léčena pro Parkinsonovu nemoc, její stav byl dlouhodobě dobře kompenzován na kom-

binované léčbě L-DOPA a dopaminovým agonistou. Po 5 letech průběhu onemocnění došlo k rozvoji „on-off“ fluktuací hybnosti. Tyto byly zpočátku řešeny úpravou perorální medikace, po dalších 11 měsících bylo pro jejich neuspokojivou kompenzaci indikováno zahájení léčby kontinuálními podkožními infuzemi apomorfínu; dávka byla postupně titrována do výše 45 mg/12 hodin. Tato terapie měla velmi dobrý efekt na motorické potíže, pacientka byla po celou dobu od začátku onemocnění bez významnějšího kognitivního deficitu a dojížděla na pravidelné kontroly každé 3 měsíce. Po dalších přibližně dvou letech průběhu onemocnění se začaly objevovat

příznaky kognitivní dysfunkce, přestávala zvládat běžné denní úkony, potřebovala pomoc při hygieně, při jídle apod. Tyto příznaky poměrně rychle progredovaly, v průběhu dalších 2 měsíců došlo k rozvoji halucinací, stav si vyžádal hospitalizaci. Neuropsychologickým vyšetřením byla detekována středně těžká demence, MMSE 17/30bb. Bylo indikováno ukončení léčby apomorfinovými infuzemi a zahájení léčby kontinuálním intrajejunálním podáváním L-DOPA. Tato změna terapie se pro opakované komplikace při zavedení PEG nezdařila, pacientka byla ponechána na perorální léčbě a propuštěna do domácí péče. Za necelé čtyři týdny byla pro další progresi potíží znovu hospitalizována. Při přijetí byla přítomna somnolence, celková rigidita, dysfagie a byly pozorovány myoklonické záškuby ve svalech horních a dolních končetin. Pro elevaci zánětlivých markerů byla zahájena léčba antibiotiky. Zánětlivé markery postupně klesly k normálním hodnotám, nicméně stav dále rychle progredoval až do obrazu akinetického mutismu. Bylo provedeno opakované EEG vyšetření s hrubě abnormním záznamem pro generalizovaný periodický vzorec charakteru trifázických vln (Obr. 1 a 2). MR mozku a vyšetření CSF nebyly pro celkový stav pacientky provedeny. Po 10 dnech hospitalizace došlo po celkově 7 měsících od prvních údajů o příznacích svědčících pro kognitivní deficit k úmrtí pacientky. Vzhledem k podezření na CJD bylo indikováno histopatologické vyšetření mozkové tkáně v Národní referenční laboratoři lidských transmisivních spongiformních encefalopatií a CJD při Ústavu patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN v Praze.

Neuropatologické vyšetření

Komplexním neuropatologickým vyšetřením mozkové tkáně bylo vyloučeno prionové onemocnění. Nález odpovídal kombinovanému postižení mozku spočívajícímu v současné přítomnosti plně vyvinuté neurodegenerativní proteinopatie ze skupiny synukleinopatií (Obr. 3 A–D), věkově vázaných onemocnění ze skupiny FTLD (frontotemporální lobární degenerace) s tau-pozitivními inkluzemi (FTLD-tau)

(Obr. 3E, F) a pokročilých vaskulárních změn (Obr. 3G). Bližší charakteristiky patologických změn jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Závěr

Klinická manifestace CJD může být značně heterogenní. V diferenciální diagnostice je vždy nutné mít na paměti existenci fenokopií tohoto onemocnění, protože se v řadě případů může jednat o potenciálně léčitelné stavy. Tyto mohou zahrnovat autoimunitní, infekční, nádorová a toxicko-metabolická postižení CNS. V případě rychle progredujícího kognitivního deficitu je nutné myslet i na skupinu neurodegenerativních one-

Tab. 2. Patologické změny identifikované histopatologickým vyšetřením mozkové tkáně

1.	Plně vyvinutá nemoc s Lewyho tělísky v neokortikálním stupni vývoje (Braak 6, McKeith III) s méně obvyklým postižením bílé hmoty (Obr. 3 A–D)
2.	Změny odpovídající vývoji onemocnění ze skupiny FTLD-tau s maximem v mezencefalu a limbickém kortexu, spočívající v kombinaci věkově vázaných tauopatií ARTAG, AGD a PART (Obr. 3E, F)
3.	Pokročilé vaskulární změny asociované se základními neurodegenerativními onemocněními kombinované s angiosklerotickou encefalopatií (Obr. 3G)

Zkratky: FTLD-tau = frontotemporální lobární degenerace s tau-pozitivními inkluzemi; ARTAG = věkově vázaná astroglialní tauopatie; AGD = demence s argyrolinými zrny; PART = primární věkově vázaná tauopatie

mocnění se „smíšenou patologií“ („mixed pathology“), které jsou obecně příčinou rychlejšího progresu onemocnění a atypických klinických obrazů, včetně klinické manifestace napodobující CJD (Forrest et Kovacs, 2023). Zlepšení diferenciální diagnostiky těchto nemocí do budoucna umožní pouze poznatky

získané detailními neuropatologickými vyšetřeními mozkové tkáně s následnými restrospektivními klinicko-patologickými korelacemi spolu s intenzivním výzkumem zaměřeným na identifikaci biomarkerů umožňujících validní detekci relevantních typů patologických procesů v centrální nervové soustavě.

LITERATURA

1. Amano R, Tsukada S, Kosuge S, et al. Paraneoplastic Hashimoto's encephalopathy associated with Lymphomatosis cerebri with periodic synchronous discharges resembling Creutzfeldt-Jakob disease. *Front Neurol.* 2021;12:701178. doi: 10.3389/fneur.2021.701178.

2. Collinge J. Prion disease of humans and animals: their causes and molecular basis. *Ann Rev Neurosci.* 2001;24:519-550. doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.519.

3. Forrest SL, Kovacs GG. Current concepts of mixed pathologies in neurodegenerative diseases. *Can J Neurol Sci.* 2023; 50(3):329-345. doi: 10.1017/cjn.2022.34.

4. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol.* 2008;65:1341-1346. doi: 10.1001/archneur.65.10.1341.

5. Geschwind MD, Shu H, Haman A, et al. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol.* 2008;64:97-108. doi: 10.1016/j.ncl.2007.04.001.

6. Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 2011;70(3):437-444. doi:10.1002/ana.22454.

7. Imperiale D, Taraglio S, Atzori C, et al. Multifocal necrotizing leukoencephalopathy mimicking sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Neurol.* 2008;59(6):327-329. doi: 10.1159/000121425.

8. Kimura M, Kimura H, Ishikawa H, et al. Hepatic encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease on laboratory, physiological and imaging evaluations. *Am J Case Rep.* 2021; 22:932958. doi: 10.12659/AJCR.932958.

9. Lazar EB, Porter AL, Prusinski CC, et al. Improving early recognition of Creutzfeldt-Jakob disease mimics. *Neurol Clin Pract.* 2022;12(6): 406-413. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000907.

10. Liu J, Chen L, Yang J, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis mimicking sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Front Neurol.* 2020;11:593680. doi: 10.3389/fneur.2020.593680.

11. Maat P, Beukelaar JW, Jansen C, et al. Pathologically confirmed autoimmune encephalitis in suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015; 2(6):e178. doi: 10.1212/NXI.0000000000000178.

12. Mahad DJ, Staugaitis S, Ruggieri P, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. *J Neurol Sci.* 2005;228:3-5. doi: 10.1016/j.jns.2004.08.

13. Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. *Pract Neurol.* 2017;17:113-121. doi: 10.1136/practneurol-2016-001571.

14. National CJD Research & Surveillance Unit. Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease. Published January

2017. Accessed December 28, 2021. Available from: <https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria.pdf>.

15. Rudge P, Hyare H, Green A, et al. Imaging and CSF analyses effectively distinguish CJD from its mimics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(5):461-466. doi:10.1136/jnnp-2017-3168538.

16. Rusina R, Krajcovicova L, Srpova B, et al. Metastatic intracranial spread of adenocarcinoma mimicking Creutzfeldt-Jakob disease in two cases. *Rev Neurol.* 2021;177(8):1006-1008. doi: 10.1016/j.neurol.2020.12.009.

17. Sanz ER, Cabeza MA, Portugal FS, et al. Lymphomatosis cerebri mimicking iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ Case Rep.* 2014. doi: 10.1136/bcr-2013-201246.

18. Stone R, Archer JS, Kiernan M. Wernicke's encephalopathy mimicking variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurosci.* 2008;15(11):1308. doi: 10.1016/j.jocn.2007.05.022.

19. Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, et al. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:33-39. doi: 10.1136/jnnp.71.1.33.

20. Yoo JY, Hirsch LJ. Limbic encephalitis associated with anti-voltage gated potassium channel complex antibodies mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(1): 79-82. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5179.

Připravujeme do příští Neurologie pro praxi

2024

2

- **Hlavní téma** – Markery demence
- **Přehledové články** – Spinální endoskopia – nový štandard ošetrenia výhrezu disku drierkovej chrbtice, Chirurgická terapie spontánní intrakraniální hypotenze
- **Z pomezí neurologie** – Novinky v použití tapentadolu v léčbě akutní a chronické bolesti
- **Sdělení z praxe** – Ataxie telangiektázie aneb život v nerovnováze, Adherence v léčbě roztroušené sklerózy: kazuistiky tří pacientek na vysoce účinné terapii ocrelizumabem
- **Od symptomu k diagnóze** – Stereotypie
... a spoustu dalších zajímavých témat

VYJDE
V DUBNU

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Komorbidní Creutzfeldtova-Jakobova choroba jako diagnostická svízel: kazuistické sdělení kombinace čtyř různých neurodegenerací a pokročilých vaskulárních změn

MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D.¹, MUDr. Jan Waishaupt², doc. Ing. Karel Holada, Ph.D.³,
prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.^{1,4,5}

¹Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha

²MMN Jilemnice, a. s., Jilemnice

³Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK Praha, Praha

⁴Ústav patologie FNKV, Praha

⁵Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD) je nezvratně smrtící onemocnění zapříčiněné patologicky konformovaným prionovým proteinem. Ač se může vyskytovat i v mladším věku, v překvapivě vysokém procentu ji u všech věkových kategorií nacházíme v komorbiditě s dalšími neuropatologickými jednotkami. To může v řadě případů měnit typické klinické obtíže pacientů, a tím výrazně znesnadňovat klinickou diagnostiku. Předkládáme kazuistiku 75leté pacientky, u níž byla definitivním neuropatologickým vyšetřením odhalena kombinace sporadické Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby, plně vyvinuté demence s Lewyho tělísky, plně vyvinuté pozdní formy Alzheimerovy choroby, frontotemporální lobární degenerace s převahou rysů věkově vázané astrogliální tauopatie a relativně pokročilého vaskulárního postižení. Přestože jsou komorbidity jiných neurodegenerativních onemocnění u CJD časté, v tomto případě se jednalo o velmi neobvyklou kombinaci vícera vyvinutých entit.

Klíčová slova: Creutzfeldtova-Jakobova choroba, PrP, prionózy, prionová onemocnění, komorbidní neurodegenerace.

Comorbid Creutzfeldt-Jakob disease as a diagnostic difficulty: a case report of combination of four different neurodegenerations with advanced vascular changes

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is an irreversibly fatal disease caused by a pathologically conformed prion protein. Although it can also occur at a younger age, it is found in a surprisingly high percentage in all age groups in comorbidity with other neuropathological entities. In many cases, the comorbidities can change the typical clinical symptomatology of patients and thus significantly complicate clinical diagnosis. We present the case report of a 75-year-old female patient, in whom definitive neuropathological examination revealed a combination of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, fully developed dementia with Lewy bodies, fully developed Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration with predominance of features of age-related astroglial pathology, and relatively advanced vascular dementia. Although comorbidities of other neurodegenerative diseases are common in CJD, in this case it was a very unusual combination of multiple developed neurodegenerations.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, PrP, prionoses, prion diseases, comorbid neurodegenerations.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

Data byla analyzována se souhlasem Etické komise Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze a Fakultní Thomayerovy nemocnice, č. G-19-18 získané 26. června 2017.

Conflict of interest and financial support:

Autoři prohlašují, že výzkum byl proveden bez jakýchkoli obchodních nebo finančních vztahů, které by mohly být vykládány jako potenciální střet zájmů.

Consent for publication:

Případ je součástí studie vzniklé za podpory MZ ČR–DRO: Koncepční rozvoj výzkumné organizace, Všeobecná Fakultní nemocnice Praha (VFN, 00064165); Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha (TUH, 00064190); Agentury pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví (NU23-04-00173); Univerzity Karlovy (Projekt Cooperatio Medicínská diagnostika) a projektu Národní ústav pro neurologický výzkum (LX22NPO5107).

Authors' contributions:

The authors confirm contribution to the paper as follows: paper conception and design – R.M.; data collection – N.J., J.W., K.H.; draft manuscript preparation – N.J., J.W., K.H. Review and editing – R.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):41-44

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.001>

Článek přijat redakcí: 27. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2024

MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D.

nikol.jankovska@ftn.cz

Úvod

Nejběžnější z lidských prionových chorob – Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD), se může vyskytovat ve formě „čisté“ neurodegenerace obsahující v mozkové tkáni pouze depozita patologicky konformovaného prionového proteinu, nicméně v překvapivě vysokém procentu ji neuropatologicky diagnostikujeme v kombinaci s různými doprovodnými neurodegenerativními onemocněními. V předchozí rozsáhlé studii korelující klinické, neuropatologické, molekulárně-genetické, imunologické a MRI výsledky všech neuropatologicky potvrzených případů CJD v České republice za posledních 10 let jsme prokázali, že samotných CJD bez komorbidní entity bylo v souboru čítajícím 215 pacientů jen 11 %. Dále se v české kohortě vyskytovaly případy s komorbidní tauopatií různého typu a pokročilostí v 63 %, u 20 % případů byla nalezena Alzheimerova choroba (AD) v různém stupni vývoje, 3,3 % případů jevílo frontotemporální lobární degeneraci a 2,3 % některou ze synukleinopatií (Jankovská et al., 2021).

Komorbidity mohou výrazně znesnadňovat správnou klinickou diagnózu CJD, na druhou stranu z detailně analyzovaných vyšetření provedených ante mortem je možné jednotlivá přidružená neurodegenerativní onemocnění odhalit. Z hodnocení komorbidních podskupin například vyplývá, že případy CJD s komorbidními tauopatiemi jsou častěji spojeny s putaminálními hyperintenzitami na MRI, nebo že ve skupině CJD/AD je významně vyšší věk nástupu onemocnění, přítomna je výrazná atrofie hipokampu na MRI a nízké hladiny β -amyloidu v mozkomíšním moku (Jankovská et al., 2021).

Kazuistika

Klinický obraz

Pacientka byla ve svých 75 letech přijata na Neurologické oddělení MMN, a. s., pro týden trvající zhoršení hybnosti pravostranných končetin a lehkou dysbazií. Šlo o její druhou hospitalizaci, předchozí byla roku 2011 pro pravostrannou faciobrachiiální parézu na podkladě cerebrální ischemie, výsledné reziduum bylo funkčně nevýznamné.

Aktuální ložiskový neurodeficit byl rovněž lehký – pokles pravého ústního koutku a lehké

oslabení pravostranných končetin s dystaxií a pozitivitou pyramidových iritačních jevů na pravé dolní končetině. Dysbазie byla těžší, než by odpovídalo prosté paréze, charakter nebyl specifický, nejvíce připomínal chronickou cerebrovaskulární encefalopatii. Verbální projev byl při příjmu fluentní, přiléhavý a pacientka byla zcela orientovaná. Nepovšimli jsme si žádného výrazněji zřejmého kognitivního deficitu, ten ale nebyl verifikován kognitivními testy. Pravostranná hemiparéza postupně progredovala do těžkého stupně spolu s nezvykle časnou a těžkou spasticitou, kterou pacientka vnímala jako velmi bolestivou při jakémkoliv manipulaci.

Sedmý den hospitalizace se u pacientky v nočních hodinách rozvinul hyperkinetický amentní stav vyžadující fyzické omezení kurty i nasazení neuroleptik (kvetiapin a tiaprid). Ani po zvládnutí situace však pacientka už nikdy nebyla plně orientovaná, v úvodu pouze dezorientovaná časem, v průběhu dalších dvou týdnů, již byla dezorientovaná všemi kvalitami kromě osoby.

Na konci druhého týdne hospitalizace se objevují obtíže při verbálním projevu, který je pro anomii nonfluentní, pacientka navíc neudrží pozornost a téma v průběhu rozhovoru opakovaně opouští, zabíhá do líčení, které nemá smysluplný rámec ani pointu, stále však je schopna vyhovět pokynům a odpovědět na krátké dotazy, je ploše euforická. Nově si všímáme mnestického deficitu na úrovni všípivosti, dodatečného doplnění cíleného vyšetření s možností kvantifikace však toho času již nebyla schopna.

Počátkem čtvrtého týdne se objevují zrakové halucinace a nepřiměřené úlekové reakce provokované i prostým tichým oslovením, porucha řeči má již prvky expresivní dysfázie s častými parafáziemi a je stále hůře srozumitelná. Tou dobou je nemocná zcela apatická a abulická, spasticita je patrná oboustranně.

Ve čtvrtém týdnu hospitalizace také pozorujeme klonické záškuby pravostranných končetin. Dle rodiny pacientka udávala záškuby podobné myokloniím již na podzim roku 2022, tedy zhruba půl roku před přijetím. Uvedený motorický projev nebyl tehdy objektivizován, přesto se souvislost se zjištěným onemocněním nabízí. Jako protizáchvatová léčba byl zvolen valproát.

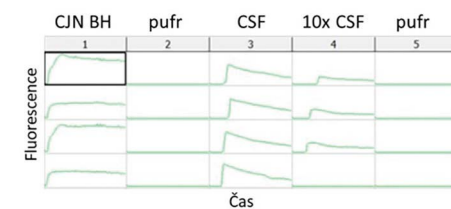
Pět týdnů od přijetí je pacientka somnolentní, odpoví vzácně a nepřiléhavě, nevyhoví žádným pokynům. Propuštěna je do hospicové péče, kde po týdenním pobytu umírá.

Výsledky vyšetřovacích metod

Na EEG byl od počátku hospitalizace obraz pomalé aktivity v rámci nespecifické encefalopatie a současně byly zaznamenány trifázické vlny, přičemž nález v průběhu hospitalizace progredoval. MRI mozku zobrazilo perigrální hyperintenzity bifrontálně, v oblasti gyrus cinguli vlevo a kortikálně na konvexitách bilaterálně (cortical ribbon sign).

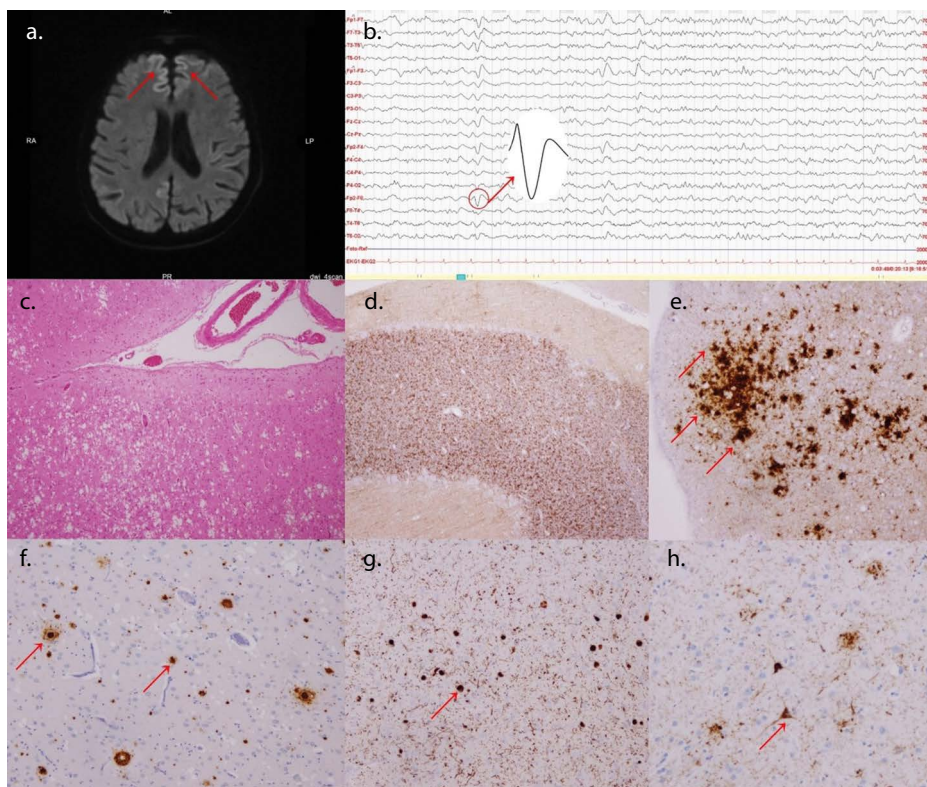
Vyšetření mozkomíšního moku prokázalo elevaci destrukčních markerů, zatímco protein 14-3-3 byl negativní. Vysoký tau protein a snížený β -amyloid by mohly svědčit pro Alzheimerovu nemoc. Vzhledem k možnosti vyšetřit mozkomíšní mok ultrasenzitivní metodou RT-QuIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion) (Green, 2019; Brůžová et al., 2021) v Prionové laboratoři 1. lékařské fakulty Karlovy Univerzity jsme se rozhodli nezvyklý obraz verifikovat i touto metodou v experimentálním režimu. Výsledek vyšetření prokázal jasnou přítomnost prion konvertující aktivity v mozkomíšním moku pacientky. Test byl pozitivní ve všech 4 jamkách u neředěného moku a ve 3 ze 4 jamek u moku 10 \times zředěného (Obr. 1). Pozitivita metody nás vedla k vyslovení diagnózy pravděpodobně Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci.

Obr. 1. Analýza mozkomíšního moku pacientky na přítomnost prionů pomocí metody RT-QuIC



Vzorky se vyšetřují v kvadruplikátu. Sloupec 1 obsahuje pozitivní kontrolu, mozkový homogenát pacienta s MM1 typem CJD naředěný 10⁻⁶. Sloupce 2 a 5 jsou negativní kontrola, fosfátový pufr. Sloupec 3 obsahuje mozkomíšní mok pacientky (CSF). Sloupec 4 obsahuje 10 \times naředěný mok pacientky (10 \times CSF). Priony přítomné ve vzorku vedou k agregaci nativního rekombinantního prionového proteinu, která je monitorována v reálném čase pomocí fluorescenční sondy po dobu 48 hodin. Nárůst fluorescence značí přítomnost prionů. Výsledek vyšetření je považován za pozitivní, pokud alespoň ve 2 ze 4 jamek s nenaředěným likvorem přesáhne fluorescence experimentálně stanovenou prahovou hodnotu.

Obr. 2. (a) MRI mozku zobrazující perigranulární hyperintenzity bifrontálně, v oblasti gyrus cinguli vlevo a kortikálně na konvexitách bilaterálně (tzv. cortical ribbon sign). (b) EEG zobrazující obraz pomalé aktivity v rámci nespecifické encefalopatie s výskytem trifázických vln. (c) Nápadná spongiformní degenerace vyjádřená ve všech kortikálních vrstvách, místy vytvářející až klastry opticky prázdných prostor. (d) Imunohistochemické vyšetření protilátkou proti PrP odhalující disperzní synaptickou pozitivitu patologicky konformovaného prionového proteinu v oblasti mozečku. (e) „Plakám-podobné“ struktury zobrazené protilátkou proti PrP v oblasti temporálního závitu. (f) Pro Alzheimerovu chorobu diagnostické neuritické non-cored i cored plaky (plaky bez jader i s jádry) ožřejmené pomocí imunohistochemické reakce s protilátkou proti amyloid- β peptidu v oblasti bazálních ganglií. (g) Lewyho tělíska a Lewyho neurity prokázané imunohistochemickou reakcí s protilátkou proti alfa-synukleinu, demonstrováno na odběru z amygdaly. (h) Neurofibrilární klubka ožřejmená v průřezu monoklonální protilátkou proti tau proteinu (klon AT8) v parahipokampálním závitu



Neuropatologický nálezn

Hmotnost mozku byla 1 240 g. Bloky pro neuropatologické vyšetření byly odebrány dle standardizovaného protokolu (Netherlands Brain Bank) z obou hemisfér, frontální, parietální a okcipitální kůry, hipokampální formace včetně dolního temporálního a parahipokampálního závitu vlevo i vpravo, nucleus basalis Meynerti, gyrus cinguli, amygdaly, talamu a hypotalamu na úrovni corpus mammillare, kmene na úrovni substantia nigra v několika rovinách, locus coeruleus, oblongaty na úrovni dolních oliv, bulbus olfactorius, vermis a hemisfér mozečku, bílé hmoty čelní, temenní a týlní vlevo z centrum semiovale, stejně jako z krční míchy.

Ve vyšetřených oblastech mozku byla kromě edému a dalších sekundárních a agonálních změn patrná velmi výrazná angiosklerotická encefalopatie – tyto změny byly vyjádřeny ve striatu i globus pallidus, nacházely se však rovněž v mezencefalu a pontinních strukturách. Ve

všech korových oblastech byla zřejmá poměrně výrazná spongiformní encefalopatie, která byla patrná i ve striatu a mozečku (jak v neo-, tak v paleocerebelárních oblastech), neokortikálně spongiformní změny vytvářely až klastry opticky prázdných prostor. Numerická atrofie neuronů byla dosti výrazná, s fokálně zřejmou izomorfní astroglíózou. Imunohistochemické vyšetření protilátkou proti PrP (klony 12F10 a 6H4) odhalilo disperzní synaptickou pozitivitu ve všech vyšetřených oblastech, v neokortikálních oblastech dokonce hustou perivakuolární/pachy pozitivitu s různě početnými „plakám-podobnými“ strukturami. Ty byly nalezeny i ve striatu, mozečku a limbickém systému. Postižení primární a asociální zrakové kůry bylo zřejmé jak ve standardním barvení hematoxylinem-eosinem, tak v imunohistochemickém průřezu přítomnosti prionového proteinu.

Impregnace solemi stříbra prokázala nadprahový výskyt senilních plak pozitivních i v imunohistochemické reakci s protilátkou

proti amyloid- β peptidu. Plaky se nacházely v hojném počtu v bazálních gangliích a mezencefalických strukturách, v mozečkové kůře přítomny nebyly. Tato reakce ožřejmila nepřítomnost amyloidové angiopatie cévních struktur, bez zřetelného okolního krvácení.

Evidentní byla velmi početná neurofibrilární klubka ožřejmená v průřezu monoklonální protilátkou proti tau proteinu (klon AT8) s postižením hipokampu a parahipokampálního závitu, méně početně byly zastoupeny v kůře temporální, parietální a jen zcela diskretní pozitivita byly nalezeny v oblasti okcipitálního kortexu včetně ojedinělých deposit v primární zrakové kůře. V imunohistochemické reakci s touto protilátkou byly navíc přítomné ojedinělé „tufted“ astrocyty (do češtiny možno přeložit jako „šťápaté“) a gliální i cytoplazmatické neuronální inkluze, neurofibrilární klubka a různě četná „threads“ (vlákna) v amygdale, méně v substantii nigra a v locus coeruleus. Tau-pozitivní inkluze různých typů byly zastíženy jednotlivě i ve striatu. Balonově degenerované neurony či přesvědčivé astrocytární plaky nalezeny nebyly. Tau protein pozitivní struktury byly však přítomné rovněž v mezencefalu. Některé elementy nabývaly až charakteristik „ramifikovaných“ („rozvětvených“) astrocytů a gliálních fibrilárních deposit. Postižení paleocerebella nebylo prakticky patrné.

Lewyho tělíska byla zastížena místy ve zvýšeném počtu stejně jako Lewyho neurity prokazatelné v imunohistochemické reakci s protilátkou proti alfa-synukleinu. Za použití této protilátky byla nalezena též velmi početná Lewyho tělíska a Lewyho neurity v hipokampální formaci, gyrus cinguli a masivně v amygdale, početně byla i v neokortexu temporálním, méně často ve frontální a parietální kůře.

V corpora mammillaria byla patrná mírně asymetrická atrofie se sekundární gliózou a nevýraznou neovaskularizací bez čerstvého krvácení. Celkově vzhledem k asymetrii obraz neodpovídal chronické Wernickeově encefalopatii, nálezn byl proto hodnocen jako součást vaskulárního postižení.

V bílé hmotě byl patrný palor a různě pokročilá leukoencefalopatie nejspíše v souvislosti se základním onemocněním.

HLAVNÍ TÉMA

KOMORBIDNÍ CREUTZFELDTOVA-JAKOBOVA CHOROBA JAKO DIAGNOSTICKÁ SVÍZEL: KAZUISTICKÉ SDĚLENÍ KOMBINACE ČTYŘ RŮZNÝCH NEURODEGENERACÍ A POKROČILÝCH VASKULÁRNÍCH ZMĚN

Imunologické vyšetření mozkové tkáně metodou western blot prokázalo přítomnost patologického prionového proteinu typu 2 dle Parchiho (Parchi et al., 1996). Molekulárně genetické vyšetření genu prionového proteinu neprokázalo patogenní variaci, na 129. kodonu byla nalezena homozygotita MM.

Případ byl neuropatologicky uzavřen jako krajně neobvyklá kombinace komplexního kombinovaného postižení mozku ve formě plně vyvinutého prionového onemocnění typu Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci, sporadická forma, histotyp MM2, plně vyvinuté korové choroby s Lewyho tělísky v difuzním neokortikálním stupni vývoje (Braak 6, McKeith III), (Weisman et al., 2007; McKeith et al., 2017), plně vyvinutého neokortikálního stadia pozdní formy

Alzheimerovy nemoci (ve skórování dle NIA A3B3C3) (Montine et al., 2012; Hyman et al., 2012) s vývojem onemocnění ze skupiny frontotemporálních lobárních degenerací s tau pozitivními inkluzemi (FTLD-tau/tauopatie), jehož zařazení je svízelné – převažovaly rysy na věk vázaných tauopatií, zejména nemoci s argyrofilními zrny (AGD) (Kovacs, 2017), ale i věkově vázané astroglialní tauopatie (ARTAG) (Kovacs et al., 2017) v kombinaci s pokročilými vaskulárními změnami.

Závěr

CJD se vyskytuje samostatně, bez dalších přidružených neurodegenerací, pouze v malém procentu případů. Ve zbylých téměř 90 % případů se kliničtí lékaři mohou

potýkat s variabilitou klinických příznaků často podmíněných symptomy dalších komorbidních neuropatologií. Ty také mohou interferovat s výsledky všech typů vyšetření včetně výsledků laboratorních metod. Většinou jsou neuropatologicky prokázány jednotlivé komorbidní neurodegenerace a/nebo přidružené vaskulární změny. V tomto zcela neobvyklém případě však byla podrobným neuropatologickým vyšetřením odhalena kombinace 3 přidružených neurodegenerativních entit spolu s vaskulárními změnami. Pro některé z nich svědčila i paraklinická vyšetření, rozhodujícím vyšetřením v takto komplikovaném případě však byla metoda RT-QuIC, která je v České republice dostupná stále pouze v experimentálním režimu.

LITERATURA

1. Autopsy Netherlands Brain Bank. [Cit. 13. 11. 2023]. Available from: <https://www.brainbank.nl/brain-tissue/autopsy/>.
2. Bruzova M, Rusina R, Stejskalova Z, et al. Autopsy-diagnosed neurodegenerative dementia cases support the use of cerebrospinal fluid protein biomarkers in the diagnostic work-up. *Sci Rep.* 2021;11(1):10837. doi: 10.1038/s41598-021-90366-5.
3. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol.* 2019;19(1):49-55. doi: 10.1136/practneurol-2018-001935.
4. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):1-13. doi: 10.1016/j.jalz.2011.10.007.
5. Jankovska N, Rusina R, Keller J, et al. Biomarkers Analysis

and Clinical Manifestations in Comorbid Creutzfeldt-Jakob Disease: A Retrospective Study in 215 Autopsy Cases. *Biomedicine.* 2022;10(3):680. doi: 10.3390/biomedicine10030680.

6. Kovacs GG. Tauopathies. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:355-368. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00025-0.
7. Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, et al. Aging-related tau astroglial pathology (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol.* 2016;131(1):87-102. doi: 10.1007/s00401-015-1509-x.
8. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89(1):88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.

9. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging; Alzheimer's Association. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012;123(1):1-11. doi: 10.1007/s00401-011-0910-3.
10. Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 1996;39:767-778.
11. Weisman D, Cho M, Taylor C, et al. In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution. *Neurology.* 2007 Jul 24;69(4):356-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000266626.64913.0f.

37. ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

27.-29. 11. 2024 | CLARION CONGRESS HOTEL OSTRAVA

ČESKÁ
NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

SLOVENSKÁ NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

www.csns2024.cz

Těšíme se na setkání s Vámi
v listopadu 2024 v Ostravě!



Kanibalové, pomalé viry, Nobelova cena a hošáci: příběh Daniela Carletona Gajduseka (1923–2008), laureáta Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii (1976) a doktora honoris causa Univerzity Komenského v Bratislavě (1996)

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN¹, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.^{2,3}, prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN, MBA¹, MUDr. Lucie Tučková^{1,4}, MUDr. Dominik Hraboš^{1,4}, prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D., FESO⁵

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

²Ústav patologie, 3. lékařská fakulta Karlovy Univerzity a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. lékařská fakulta Karlovy univerzity a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

⁴Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

⁵Neurologická klinika Jesseniovej lékařské fakulty UK a UN, Martin, Slovensko

Daniel Carleton Gajdusek by se právě dožil sta let. Potomek přistěhovalců (otec Slovák, matka Maďarka) v první generaci se narodil v New Yorku a vystudoval medicínu na prestižních vysokých školách, stejně tak dosáhnul postgraduálního doktorátu. Po armádní službě pracoval v Austrálii, kde se dozvěděl o existenci zvláštního fatálního neurologického onemocnění na ostrově Nová Guinea. Uskutečnil tam bez váhání výpravu (doprovázen místním úředním lékařem Vincentem Zigasem), během které popsal kuru; studiu této nemoci potom věnoval řadu let. Podařilo se mu prokázat její infekční původ transferem na primáty, jako první na šimpanze. Původce nemoci byl objeven a pojmenován prion až Stanleyem Prusinerem, pětadvacet let po Gajdusekově objevu. Gajdusek i Prusiner obdrželi za objevy spojené s prionovými onemocněními Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství, a to v letech 1976 a 1997. Gajdusek se později věnoval i studiu endemického onemocnění manifestujícího se amyotrofickou laterální sklerózou a parkinsonismem s demencí v jižní části východní Nové Guiney. Doma, ve Spojených státech, pracoval v NINCDS v Bethesdě a přijímal stážisty z celého světa. Ve věku 75 let byl obviněn z pohlavního zneužívání tří nezletilých mladíků, původně dětí, které adoptoval a přivezl z Tichomoří do USA, aby nabyly řádného vzdělání; celkem těchto dětí adoptoval 55. Byl odsouzen k osmnácti měsícům vězení; po propuštění odcestoval do Evropy, kde strávil zbytek života, zemřel ve věku 85 let v Norsku.

Klíčová slova: D. C. Gajdusek, kuru, prionová onemocnění.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

PK, RM, KM, LT, DH, EK – conceptualisation, writing of the first draft; KM – references evaluation; DH – illustrations, copyright negotiations; RM, KM, EK – final critical reading

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):45-52

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.012>

Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2024

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN
petr.kanovsky@fnol.cz

HLAVNÍ TÉMA

KANIBALOVÉ, POMALÉ VIRY, NOBELOVA CENA A HOŠČÍ: PŘÍBĚH DANIELA CARLETONA GAJDUSEKA (1923–2008), LAUREÁTA NOBELOVY CENY ZA MEDICÍNU A FYZIOLOGII (1976) A DOKTORA HONORIS CAUSA UNIVERZITY KOMENSKÉHO V BRATISLAVĚ (1996)

Cannibals, slow viruses, Nobel Prize and young lads: the story of Daniel Carleton Gajdusek (1923–2008), laureate of the Nobel Prize in Physiology or Medicine (1976) and honorary doctor of Comenius University in Bratislava (1996)

Daniel Carleton Gajdusek would turn 100 years old this year. A first-generation descendant of immigrants (father Slovak, mother Hungarian), Gajdusek was born in New York and studied medicine at prestigious universities, and earned a postgraduate degree as well. After serving in the military, he worked in Australia where he learned about the existence of a strange, fatal neurological disease in New Guinea. Without hesitation, he undertook an expedition there (accompanied by the district medical officer Vincent Zigas) during which he described kuru; he then devoted many years to the study of this disease. He managed to demonstrate its infectious origin by transfer to primates, initially to chimpanzees. The disease's causative agent was discovered and named prion by Stanley Prusiner, only twenty-five years after Gajdusek's discovery. Gajdusek and Prusiner were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine for their discoveries associated with prion diseases in the years 1976 and 1997, respectively. Later on, Gajdusek studied an endemic disease manifested by amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism with dementia in the southern part of eastern New Guinea. At home, in the United States, he worked at the NINCDS in Bethesda and accepted interns from all over the world. When he was 75 years old, he was accused of molesting three minor boys, originally children he had adopted and brought with him from the Pacific to the United States to obtain proper education; a total of 55 children had been adopted by him. He was sentenced to eighteen months in prison; after his release, he left for Europe where he spent the rest of his life, dying at the age of 85 years in Norway.

Key words: D.C. Gajdusek, kuru, prion diseases.

Dětství a mladá léta

Daniel Carleton Gajdusek se narodil 9. září 1923 v Yonkers ve státě New York. Jeho otec Karol Gajdúšek, rodem Slovák, pocházel z Búdöskö v župě Poszony (dnes Lázne Smrdáky v Trnavském kraji), pracoval v Americe jako řezník. Rodiče Gajdusekovy matky byli etnickí Maďari a pocházeli z Debrecenu. Rodiny obou Gajdusekových rodičů byli protestanti kalvínské církve (Goudsmit, 2009; Roos, 2015).

Gajdusek vystudoval biologii, chemii a fyziku na University of Rochester, kde promoval v roce 1943; medicínu studoval na Harvardu, doktorem medicíny byl promován v roce 1946. Postgraduální studium absolvoval na Columbia University, CalTech a znovu na Harvardu, jeho školiteli byli tři laureáti Nobelovy ceny: Linus Pauling, Max Delbrück a John Enders (Roos, 2015). V roce 1951 byl povolán do armády a ustanoven virologem ve Walter Reed Army Medical Research Center and Graduate School, které vedl Joseph Smadel. Poté, co absolvoval vojenskou službu, se stal hostujícím výzkumníkem ve Walter and Elisa Hall Institute of Medical Research v Melbourne v Austrálii (Tower, 1977; Roos, 2015).

Kuru

Melbourne bylo místo, kde se poprvé dozvěděl o existenci „podivného“ onemocnění na ostrově Nová Guinea a odkud také začala

jeho cesta k Nobelově ceně. V roce 1956, když v Melbourne pracoval na imunologických studiích hepatitidy, se potkal s doktorem Royem Scraggem, ředitelem zdravotního úřadu v Port Moresby, administrativním centru Papuy Nové Guiney. Doktor Scrag Gajduseka informoval o dopisu Vincenta Zigase, vládního úředního lékaře v Kainantu, ve kterém úřady informoval o existenci zvláštního onemocnění, které domorodci nazývali „kuru“ a které se zdálo být častou (a z epidemiologického hlediska významnou) příčinou úmrtí příslušníků domorodých kmenů, které žily v oblasti východní Guinejské vysočiny (Eastern Highlands).

Gajduseka tato informace mimořádně zaujala. Spojil se s doktorem Zigasem a o rok později, začátkem roku 1957, spolu podnikli výpravu do této oblasti, kde se první běloši, australští prospektoři, objevili až na začátku dvacátých let minulého století (na západní Vysočině dokonce až v polovině třicátých let dvacátého století).

Gajdusek se Zigasem byli domorodými průvodci dovedeni do oblasti, obývané kmenem jižních Fore. Z dochovaných záznamů a z korespondence, kterou Gajdusek stále udržoval s Josephem Smadlem, je zřejmé, že oba byli ohromeni četností a tíží neznámého onemocnění, které u Foreů postihovalo jen ženy a děti obého pohlaví, a taktéž ženy, které se do kmene přivdaly z jiných kmenů: „I am in one of the most remote,

Obr. 1. Daniel Carleton Gajdusek (1923–2008)

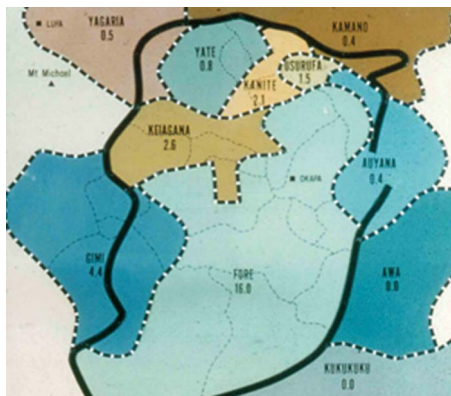


Obr. 2. Carleton Gajdusek a Vincent Zigas vyšetřují pacienty ve vesnici kmene jižních Fore během první výpravy na Novou Guineu v roce 1957 (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



recently opened regions of New Guinea (in the Eastern Highlands), in the center of tribal groups of cannibals, only contacted in the last ten years and controlled for five years – still

Obr. 3. Gajdusekovy mapy z prvního reportu o kuru, dokumentující rozšíření nemoci ve vesnicích jižních Fore a území sousedních kmenů – jazykových skupin (převzato z Gajdusek et Zigas 1959, ref. 13)



Obr. 4. Gajdusekův snímek oběti kuru těsně před zahájením rituálního endokanibalismu (převzato z Liberski 2019, ref. 38)



Obr. 5. Gajdusekův snímek pacientů Fore a jejich ošetřovatelů před „domem nemocných“, nemocné jsou pouze ženy a děti (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



spearing each other as of a few days ago, and only a few weeks ago cooking and feeding the children the body of a kuru case, the disease I am studying. This is a sorcery-induced disease, according to the local population, and that it has been the major disease problem of the region, as well as a social problem for the past five

Obr. 6. Gajdusekův snímek domorodé léčby ženy Fore postižené kuru; muž držící pacientku za hlavu je domorodý šaman (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



Obr. 7. Gajdusekův snímek pacientky v terminálním stadiu kuru (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



Obr. 8. Zigasův snímek oběti kuru, připravované pro pohřební rituál (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



years is certain. It is so astonishing an illness that clinical description can only be read with skepticism, and I was highly skeptical until two days ago, when I arrived and began to see the cases on every side...“ (Roos, 2015).

Kuru znamená v jazyce kmene Fore „třásti se“ ve smyslu třesavky při horečce nebo při pocitu chladu. Domorodci výzkumníkům většinou udávali, že onemocnění se v kmeni vyskytuje „už dlouho, hodně dlouho“, ale při cíleném dotazování bylo patrné, že incidence nemoci stoupala až v posledních desítkách let a že v mladých letech nejstarších příslušníků kmene se prakticky nevyskytovalo (Gajdusek et Zigas, 1957; Zigas et Gajdusek, 1957; Aguzzi et al., 2003; Beasley, 2004; 2006; 2008; 2009).

Gajdusek se Zigasem detailně propátrali oblast kmene Fore a sousední oblasti osídlené dalšími kmeny. Záhy zjistili, že nemoc postihuje ženy a děti pouze u kmenů jazykové skupiny Fore a sousedních jazykových skupin, které si s Fore vyměňovaly ženy: Auiana, Awa, Usurufa,

Kanite, Keigana, late, Kamano a Kimi. Sousední kmény, kde se kuru nemocní Fore neusazovali sňatkem nebo adopcí, byly ušetřeny (např. Anga, které od území Fore oddělovala pouze nevelká řeka Lamari).

Kuru se zřejmě poprvé objevilo na počátku dvacátého století, jak zaznamenala Shirley Lindenbaum, a to ve vesnici Uwami, obývané kmenem Keigana (Lindenbaum, 1979). Odsud se rozšířilo do vesnice Awande, obývané severními Fore, se kterými měli Keigana četné sociální kontakty: sing-sing, rituální hostiny, rituální koitus, iniciační rity a kmenové války. Během dalších dvaceti let se rozšířilo dále do vesnic severních Fore – Kasokana a Miarasa, a o deset let později je již dokumentováno u jižních Fore ve vesnicích Wanikanto a Kamira (Gajdusek et Zigas, 1961a; 1961 b; 1961c; 1981; Matthews, 1967a; 1967 b; Matthews et al., 1968; Asher et al., 2008; Alpers et al., 2008). Toto pomalé šíření nemoci bylo inkonzistentní s Bennetovou genetickou hypotézou a nasvědčovalo spíše „pomalé infekci“. Fore žili v osadách, jež při kmenových válkách byly spojenecké a ve kterých nikdy nesídlilo více než 1 000 lidí; kauzální mutace by se prozradila mnoha způsoby (Bennet et al., 1958; Bennet et al., 1959).

Kuru se stalo endemickým ve všech vesnicích, kde se objevilo, a hyperendemické bylo ve vesnicích jižních Fore. Ve všech těchto vesnicích byl praktikován rituální kanibalismus (ve skutečnosti endokanibalismus), při kterém bylo v průběhu smutečního obřadu úplně zkonsumováno tělo zemřelého ženami a dětmi z maternálního rozrodu. Tento rituální endokanibalismus dokumentovala etnoložka Shirley Lindenbaum v době, kdy kuru zkoumal Gajdusek (Lindenbaum, 1979; 2001; 2004; 2008). Patrně jako první západní badatel detailně popsala celý proces: „When a body was considered for human consumption, none of it was discarded except the bitter gall bladder. In the deceased's old sugarcane garden, maternal kin dismembered the corpse with a bamboo knife and stone axe. They first removed hands and feet, then cut open the arms and legs to strip the muscles. Opening the chest and belly, they avoided rupturing the gall bladder, whose bitter content would ruin the meat. After severing the head, they fractured the skull to remove the brain. Meat, viscera, and brain were all eaten. Marrow was

Obr. 9. Titulní strana prvního reportu o existenci kuru (Gajdusek et Zigas 1957, ref. 12)

974 THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Nov. 14, 1957

SPECIAL ARTICLE

DEGENERATIVE DISEASE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEW GUINEA*

The Endemic Occurrence of "Kuru" in the Native Population

D. C. GAJDUSEK, M.D.,† AND V. ZIGAS, M.D.‡

PORT MORESBY, TERRITORY OF PAPUA AND NEW GUINEA

DURING the past two years' service as medical officer of the Kainantu Sub-District, Eastern Highlands of the Australian Trust Territory of New Guinea, one of us (V.Z.) has had the opportunity of observing in the inhabitants of the mountain-dissected highlands some 30 to 50 miles southeast of Kainantu (Fig. 1) an unusually high incidence of a syndrome similar to paralysis agitans affecting children and adults, predominantly females, in natives of the recently controlled Forei linguistic and cultural group and in their neighbors of the Keiagana, Kanite, Kimi, Usurufa and Auiyana linguistic groups. During the past three months an intensive clinicopathological and epidemiologic study of the strange "epidemic" has been conducted by us with the support and assistance of the Department of Public Health of the Australian Trust Territory of New Guinea, and this study is continuing. The current report of our preliminary findings is based on the careful study of 114 cases of this new disease, which the local populace know by the name of "kuru," a word that also has the meaning "to be afraid" and "to shiver," in Fore. These clinical observations, along with further epidemiologic study, suggest a possible genetic etiology or, at least, hereditary predisposition for this unusual condition. Thus, it seems most closely related to the ill defined group of hereditary neurologic degenerative disorders of the central nervous system, particularly to the cerebellar and spinal ataxias, such as hereditary spinal and cerebellar ataxia (Friedreich's ataxia), hereditary cerebellar ataxia with spasticity (Marie's ataxia), olivocerebellar and olivopontocerebellar atrophy and parenchymatous cerebellar degeneration, and to the heredodegenerative disorders of the basal ganglia that include paralysis agitans (Parkinson's disease), hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) and Huntington's chorea.

CLINICAL DESCRIPTION

The illness runs an afebrile course and is characterized by the insidious onset of ataxia, which becomes progressively more severe and is soon accompanied by a fine tremor involving the trunk, head and ex-

trémities. Both involuntary tremor and ataxia increase, the tremors assuming a character typical of paralysis agitans, with exaggeration during voluntary motor activity or fatigue, subsidence during rest and disappearance during sleep. There is no evidence of pyramidal-tract damage. The reflex pattern usually remains normal, with no extensor plantar response or sustained ankle clonus, although occasional patients demonstrate a symmetrical hyperactivity of tendon jerks, and others show hypoactive responses. No sensory changes appear, nystagmus is not present, there is no greenish-yellow pigmentation at the sclero-



FIGURE 1. Location of the Kuru Region in the Southern Portion of the Eastern Highlands of New Guinea.

corneal border (Kayser-Fleischer rings), and the optic fundi remain normal. No evidence of systemic disease, particularly liver involvement, can be found.

Involuntary tremors, ataxia and inco-ordination continue to increase in severity for one to three months from their onset — an occasional case runs a more slowly progressive course — by which time the patient usually requires the support of a stick for walking. A month or two later the patient is no longer able to walk or stand at all without considerable support, and equilibrium in the sitting posture is soon thereafter impaired (Fig. 2 and 3). Intelligence remains normal during the early months of illness, but speech slowly becomes blurred and slurred and finally no longer intelligible. Together with this dysarthria, a

sucked from cracked bones, and sometimes the pulverized bones themselves were cooked and eaten with green vegetables. In North Fore but not in the South, the corpse was buried for several days, then exhumed and eaten when the flesh had 'ripened' and the maggots could be cooked as a separate delicacy" (Lindenbaum, 1979).

Kuru „in natura“ poprvé viděli australští prospektóři, jmenovitě Ted Ubank, v roce 1936. Koncem třicátých a začátkem čtyřicátých let minulého století se trvale zvyšuje počet zlatokopů, kteří navštívili severní hranici regionu, kde se kuru vyskytovalo, a nemocné viděli; zároveň detailně poznali praktiky ri-

tuálního endokanibalismu. Antropologové, manželé Berndtovi, se setkali s nemocnými kuru v roce 1952 (Berndt, 1953). V roce 1955 referovali o existenci kuru australští vládní komisaři a v roce 1956 napsal do Port Moresby o kuru doktor Zigas; v roce 1957 potom spolu Gajdusekem zahájili systematický výzkum.

V šedesátých letech byl Gajdusek tázán, zda bylo již v padesátých letech předpokládáno, že vektorem kuru je zmíněný rituální endokanibalismus. Jeho odpověď byla tato: „Anyone would come to the conclusion that a disease endemic among cannibals must be spread by eating corpses“. Hypotéza o kanibalismu jako cestě přenosu nemoci nebyla

Obr. 10. Gajdusekův snímek z vesnice jižních Fore v roce 1957, dívka uprostřed snímku má na hlavě omentum (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



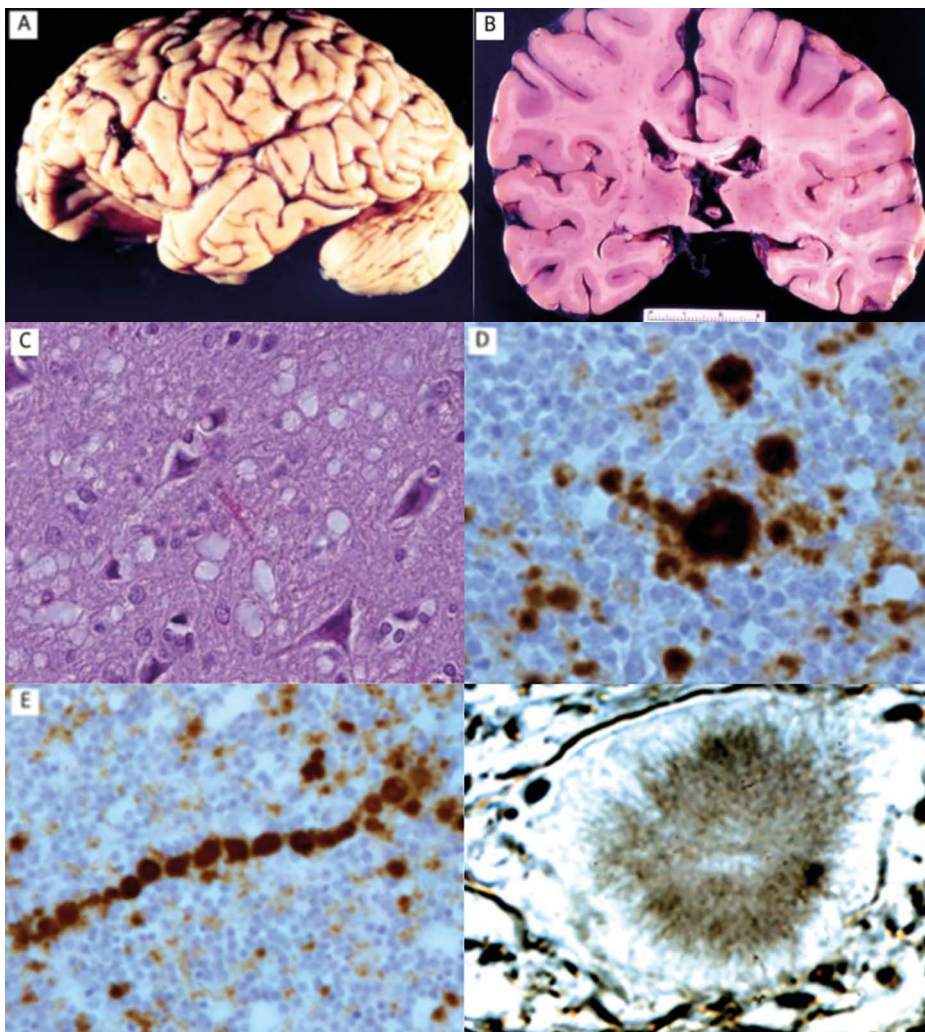
Obr. 11. Náves ve vesnici západních Fore více než 50 let po zahájení Gajdusekova a Zigasova výzkumu (spoluautorka článku právě váhá, zda přijme pozvání obyvatel vesnice k obědu); foto ©Petr Kaňovský



nikdy nijak zpochybňována a byla považována za důvěryhodnou, potvrzena byla ovšem až v roce 1965 přenosem kuru na šimpanzy. V kmeni Fore panovalo přesvědčení, že onemocnění kuru je výsledkem čarodějnictví. Pokud byl takový „čaroděj“ označen a „odhalen“, byl rituálně ubit a sněden. Vzhledem k tomu, že čarodějové bývali výlučně muži, srovnávala tato praktika mírně „sex ratio“ obětí kuru.

Gajdusek a Zigas o kuru informovali ihned po návratu z výpravy, článek vyšel 14. listopadu 1957 v New England Journal of Medicine. V článku Gajdusek uvádí, že původ kuru je naprosto nejasný, s výjimkou důvodné domněnky, že nemá postinfekční etiologii. Etiologie kuru tedy nebyla známa, ale environmentální přenos agens (dosud neznámého) byl předpo-

Obr. 12. Makroskopický obraz ozřejmuje povšechnou nespécifickou atrofii (A), která je patrná i na koronárním řezu v barvení hematoxylinem a eosinem (B). Mikroskopicky je v mozku ve standardním barvení patrná různě výrazná numerická atrofie regresivně změněných neuronů doprovázená reaktivní astroglíózou (C). Charakteristickým obrazem jsou různě početná amyloidová depozita – kuru plaky – pozitivní v průkazu patologické formy prionového proteinu (D), někdy s tendencí se lineárně šířit podél neuritu (E). Dystrofické neurity jsou patrné v okolí plak (F) (převzato z Hainfellner et al., Brain Pathol. 1997, a Liberski 2019, ref. 38)



kládán, stejně jako že se jedná o onemocnění infekční. Žádné nálezy, včetně patologických, v té době však nespécificky pro přítomnost zánětu v nervové soustavě. Žádnou stopu nepřinesly ani genetické studie. Všechny pokusy o přenesení (inokulaci) kuru na obvyklá laboratorní zvířata byly neúspěšné.

V červenci 1959, když byl opět na výzkumu v novoguinejské džungli, dostal Gajdusek dopis od amerického veterináře, působícího v Anglii, Williama Hadlowa z Comptonu u Newbury v Berkshire. Doktor Hadlow v něm Gajduska informoval o analogiích mezi kuru a scrapie, progresivním neurodegenerativním onemocněním ovcí a koz, jež bylo endemické ve Spojeném království a bylo známo již od 18. století, a které se podařilo experimentálně přenést již v roce 1936: „I've been impressed

with the overall resemblance of kuru and an obscure degenerative disorder of sheep called scrapie [...]. The lesions in the goat seem to be remarkably like those described for kuru. However, aside from this aspect of the diseases, other features appear to have much in common. All this suggests to me that an experimental approach similar to that adopted for scrapie might prove to be extremely fruitful in the case of kuru. [...] because I've been greatly impressed by the intriguing implication, I've submitted a letter to The Lancet.“ Hadlow později zdůraznil, že jej na patologickém obraze kuru upoutaly zejména změny, které zaznamenal u scrapie před 40 lety: intracelulární vakuoly, které byly u scrapie popsány ve skutečnosti již Besnoitem et al. v roce 1898 (Hadlow, 1959).

Obr. 13. Historický snímek D. C. Gajduseka spolu s Evou Mitrovou a Michalem Drobným ve „staré“ posluchárně Neurologické kliniky JLF a UN v Martině v roce 1996, kdy byl Gajdusekovi udělen čestný doktorát UK v Bratislavě; foto © Egon Kurča



Obr. 14. Stanley Prusiner (uprostřed) po své přednášce o prionech na Heinrich-Heine Universität v Düsseldorfu v srpnu 2018 během své poslední návštěvy v Evropě před pandemií covidu-19 ©HHU Düsseldorf, Germany



Gajdusek v roce 1959 odpověděl toto: „As you may have been able to gather from our articles on kuru, we are pursuing the matter of possible infectious etiology extensively – I am, in fact, a virologist by training. However, we have thus far had poor luck with inoculation experiments and the possibility of doing more extensive inoculation work has, until now, been small. We are, however, proceeding accordingly at the present time and frozen and fresh material is being injected into a number of animal hosts during this year's work on kuru. In your note to The Lancet, which I am deeply grateful to you for bringing to my attention, I note that you probably have not seen our extensive pathological description of kuru which includes some features which were little stressed in the report you have quoted.“ Po poukazu na podobnost se scrapie nabralo pátrání po příčině kuru již určitý směr. Vzhledem k tomu, že scrapie se opakovaně podařilo inokulací přenést z ovcí na jiné kopytníky, Gajdusek navrhl jako první model pro experimentální model kuru šimpanze, výsledky publikoval v letech 1966 a 1967 (Gajdusek et al., 1964; 1966; 1967). Potom následovaly úspěšné

experimenty s přenosem na další primáty (Gajdusek et Gibbs, 1971; 1972).

Kuru se neurologicky manifestovalo jako neodvratitelně fatální progresivní cerebelární ataxie doprovázená třesem trupu, choreou a athetózou s variabilní distribucí; klinická symptomatika a její progrese byly významně uniformní. Postiženy byly pouze ženy a děti. Kognitivní deteriorace nebyla většinou významněji přítomna, mírné známky kognitivní poruchy bývaly přítomny až v pozdních stádiích nemoci. Nápadné byly emoční změny: euforie a kompulzivní smích (což vedlo k označení nemoci také jako „*laughing death*“); výjimečně bývala přítomna deprese. Tři klinická stadia kuru byla označena v angličtině a pidgin takto: 1. ambulatorní – *wokabaut yet*; 2. sedavé – *sindaun pinis*; 3. terminální – *slip pinis*. Poměrně záhy bylo kuru také studováno patologicky. První report o morfologickém korelátu onemocnění publikovali Klatzo a Gajdusek již v roce 1959 (Klatzo et Gajdusek, 1959). Mírná atrofie a nevýrazné makroskopické změny byly v kontrastu s dramatickým mikroskopickým obrazem, zřetelná byla zejména různě výrazná numerická atrofie regresivně změněných neuronálních struktur, typicky v mozečku a bazálních gangliích. Patrná byla proliferace mikroglie a také výrazná reaktivní astroglie. Kolísavě nápadná spongiformní dystrofie se nelišila od případů Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci. Nápadným nálezem byla také přítomnost amyloidových depozit vytvářejících plaky různé velikosti oválného či kulovitěho tvaru s denzním jádrem a periferním „halo“. Tyto struktury se vyskytovaly zejména v mozečku a striatu, ale bylo možné je pozorovat s různou denzitou i v mozkové kůře, thalamu a v bazálních gangliích. Tyto plaky jsou histochemicky pozitivní v PAS, alcianové modři a konžské červení, jen částečně při impregnaci solemi stříbra. Po objevu imunohistochemických metod byla prokázána depozita patologicky změněného prionového proteinu nejen v samotných plakách, ale i difúzně synapticky a perineuronálně; ultrastrukturální studie pomocí elektronové mikroskopie ukazují uspořádání amyloidních fibril v plakách s dystrofickými neurity cirkulárně v jejich okolí.

V roce 1961 Gajdusek na konferenci na Havaji pronesl přednášku s názvem „**Kuru:**

an appraisal of five years of investigation“. V rámci této přednášky konstatoval: „*In spite of all the genetic evidence, both the pathological picture and the epidemiological peculiarities of the disease persistently suggest that some yet-overlooked, chronic, slowly progressive, microbial infection may be involved in kuru pathogenesis... It continues to suggest the possibility that in man there may be infections analogous to the slow infections of the nervous system of animals which were intensively studied by Björn Sigurdsson, the Icelandic investigator who formulated the concept of slow virus infections...*“ Tato přednáška předešla výše zmíněný první průkaz možného přenosu na primáty o čtyři roky. Je rovněž zajímavým faktem, že prvním onemocněním, jehož patofyziologie byla přirovnávána ke kuru, byl Gerstmannův-Strausslerův-Scheinkerův syndrom popsaný v Rakousku Seitelbergerem již v roce 1961, Gajdusek s Neumanem ji zmínili již v práci z roku 1964 (Seitelberger, 1961; Neuman et al., 1964). První práce o úspěšném přenosu Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci mezi primáty (resp. na jiné primáty, jednalo se o šimpanze) byla publikována v roce 1968, a přelomový článek o „pomalé infekci“ jako příčině této choroby vyšel ve Science v roce 1969 (Gibbs et al., 1968; 1969). V této době již byla všechna tato podobná onemocnění považována za některou z forem „spongiformní encefalopatie“ (Gibbs et Gajdusek, 1971).

V roce 1974 byl Gajdusek za výzkum transmisních spongiformních encefalopatií nominován na laureáta Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii, Karolinska Institutet spolu se Švédskou královskou akademií nominaci přijaly a Gajdusek Nobelovu cenu obdržel v roce 1976 (Gajdusek, 1977). V roce 1982 izoloval Stanley Prusiner agens, předpokládané Gajdusekem a Gibbem jako vektor spongiformních encefalopatií, a pojmenoval jej **prion** (Prusiner, 1982a; 1982 b). V roce 1997 obdržel za formulaci prionové teorie Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii (Prusiner, 1998). V roce 2002 obdržel Nobelovu cenu za chemii Kurt Wüthrich, švýcarský chemik, který se věnoval zkoumání molekulárních struktur za použití magnetické rezonance, a pomocí této metody

detailně popsal mj. strukturu prionového proteinu (Wüthrich, 2003). A tak je kuru, bizarní endemické onemocnění kanibalů z novoguinejské Vysočiny, patrně jedinou chorobou na světě, na základě jejíhož výzkumu byly uděleny tři Nobelovy ceny.

Amyotrophic lateral sclerosis/ Parkinsonism – Dementia Complex (ALS/PDC) of West Papua

V roce 1962, když rozšiřoval území, na kterém pátral po přítomnosti kuru nebo dalších neurologických onemocnění, navštívil Gajdusek i jižní pobřeží Nové Guiney v oblasti západní poloviny ostrova, který tehdy náležel Nizozemí. V rámci komunisty globálně mohutně podporovaného osvobozenického a dekolonizačního procesu, kdy se Nizozemí vzdalo svých asijských kolonií, připadla podivuhodně tato část ostrova novodobým kolonizátorům: Indonésii. Nyní se nazývá West Papua – Irian Jaya.

Gajdusek v té době již věděl o endemickém výskytu ALS/PDC komplexu na ostrově Guam, a místními orgány provincie Irian Jaya byl zpraven o výskytu podobného onemocnění na území obývaném kmeny Jakai a Ayuju, v pidgin bylo onemocnění označováno jako „**lumpu**“. Gajdusek se výzkumu ALS/PDC na Irian Jaya věnoval celkem 18 let. Dohromady 6 výzkumných výprav do této jižní části Nové Guiney se uskutečnilo v letech 1962–1980 (1962, 1974, 1976, 1978, 1979 a 1980), Gajdusek zde zkoumal toto onemocnění v populaci čítající celkem 7 000 příslušníků obou kmenů. Během výprav identifikovali extrémně vysokou incidenci amyotrofické sklerózy (ALS) a Parkinsonovy nemoci (PD), anebo kombinace obou poruch samostatně nebo s demencí (PD/D). Prevalence ALS byla 100x vyšší než v běžné evropské nebo americké populaci. Celkem identifikovali 97 nemocných s ALS, 17 nemocných s PD, 86 nemocných s kombinací ALS/PD a 17 nemocných s kombinací PD/D. O výsledcích prvního výzkumu informoval Gajdusek hned v roce 1963 v článku uveřejněném v New England Journal of Medicine, tehdy však pouze o existenci ALS; jiné fenotypy této endemické neurodegenerace při první výpravě neviděl (Gajdusek, 1963). Parkinsonský fenotyp „lumpu“ a fe-

notyp se symptomatikou parkinsonismu a demence identifikovali se Salazarem až při výpravách v sedmdesátých letech dvacátého století (Gajdusek et Salazar, 1982). Gajdusekova skupina věnovala také velkou pozornost pátrání po původu těchto endemických neurodegenerativních onemocnění. Znali tzv. cykasovou teorii z ostrova Guam a japonského poloostrova Kii, ale zjistili, že domorodci cykas neznají; ani oni sami na území obou kmenů žádné cykasy neobjevili. Pátrali tedy po přítomnosti jiné neurotoxické noxy, především zkoumali obsah různých látek v půdě a ve vodě místních řek. Nenalezli však žádný důvěryhodný důkaz o přítomnosti specifické noxy.

O velké důkladnosti a pečlivosti, s jakými Gajdusekův tým dokumentoval klinické charakteristiky „lumpu“, svědčí tabulky, které tvořily součást seminální práce o „lumpu“, publikované v *Neurology* v roce 1982. Mimořádná pozornost byla věnována důkladnému klinickému vyšetření, jak je patrné ze sloupce Ver., prakticky všechny pacienty (v tomto případě s fenotypem PDD) vyšetřoval Gajdusek osobně (Gajdusek et Salazar, 1982). V letech 1987 a 1990 pátral po příčině „lumpu“ v jihovýchodní části Irian Jaya tým Petera Spencera a Valerie Palmer, renomovaných neurotoxikologů z Portlandu. V rámci tohoto neurotoxikologického výzkumu prováděli i konfirmační epidemiologickou studii prevalence a incidence ALS/PDC ve stejné oblasti jako Gajdusekova skupina, tj. v povodí řeky Digul a jejích přítoků Mappi, Obaa, Edera, Bangi, Passue, Dumut, Sebu a Kia. Portlandský tým se už cíleně soustředil na přítomnost známých neurotoxických nox, jako je přítomnost rostlin z čeledi *Annonaceae sp.* a *Cycas sp.* (Spencer et al., 1987). Překvapivě však portlandský tým zjistil, že prevalence a incidence „lumpu“ v dané oblasti doznala významných změn ve srovnání s lety, kdy ve stejné oblasti a stejných vesnicích prováděl průzkum Gajdusekův tým. Tento výrazný pokles obou parametrů dávali do souvislosti se dvěma faktory: politikou „přesídlení“ indonézké vlády, která obměnila složení obyvatelstva těchto vesnic, a ústupem praktik lidového léčitelství, ke kterým patřila lokální léčba otevřených ran obklady z kůry či dužiny cykasů, na rozdíl od Gajduseka totiž objevili v oblasti cykasy. Jak píše Spencer, byli domorodci přímo dovedeni v hloubi pralesa k mohutnému cykasu, o kterém domorodci

údajně věděli, že jeho semena jsou jedovatá. Výše zmíněná hypotéza byla Spencerem formulována v roce 2005 a beze změny ji zastává dodnes (Spencer et al., 2005).

Pravděpodobně však nejdůkladnějším a nejvíce systematickým výzkumem skutečného stavu prevalence a incidence „lumpu“ na jihovýchodě Nové Guiney prováděl japonský tým z Kyota, jehož výpravy do oblasti proběhly v letech 2001–2012. Tento tým replikoval metodologii Gajdusekových studií a výzkum probíhal v identických vesnicích v oblasti. Autoři potvrdili Spencerem udávaný pokles incidence a prevalence „lumpu“, jež však i tak byly u obou fenotypů (ALS i PD/D) výrazně vyšší než je globální průměr v běžné populaci. Nepotvrdili (i při cíleném dotazování) Spencerem udávanou praktiku lidového léčitelství za použití dužiny cykasových plodů; zda pozorovali ve volné přírodě cykasové rostliny, neuvádějí (Okumiya et al., 2014). Spencer výsledky skupin z Kyota komentoval v rozsáhlém review, kterým zavedl zastřešující termín „Western Pacific ALS/PDC“, a snesl další důkazy o vzájemném vztahu expozice cykasovým toxinům a neurodegenerace (Spencer, 2022). Gajdusek reagovat nemohl, neboť v době publikace výsledků japonských „survey“ byl již šest let po smrti.

Hošící

V roce 1996 byl Gajdusek v USA obviněn z pohlavního zneužívání mladistvých, kterého se měl dopouštět na chlapcích, které přivážel ze svých výprav na Novou Guineu. Celkem v Tichomoří adoptoval 55 dětí (52 chlapců a 3 dívky), kterým poskytl ubytování ve svém domě a vzdělání na amerických školách. Z 52 hochů svědčil proti Gajdusekovi jeden.

V režimu „*plea bargain*“ byl Gajdusek odsouzen na 18 měsíců do vězení „minimum security prison“, a v takovémto zařízení u Baltimoru strávil většinu let 1997 a 1998, po propuštění ihned odcestoval do Evropy. Léta trávil v Amsterdamu, zimy v norském Tromsø. Udržoval velmi čilý korespondenční styk s kolegy ze „starých dob“, několik měsíců trávil každý rok cestováním a přednášením v Číně. Celou dobu evropského exilu si dopisoval s Oliverem Sacksem, s frekvencí jednoho dopisu týdně (Sacks, 2009).

Gajdusek zemřel ve svém hotelovém pokoji v Tromsø pravděpodobně 12. prosince 2008, jeho tělo bylo personálem nalezeno o dva dny později.

Post skriptum

Gajdusekova příslušnost do slovenské (a nepochybně i československé) „vědecko-společenského“ okruhu byla otevřeně vítána prakticky po celou dobu jeho vědecké kariéry. Jeho spolupracovníky se stali Larisa Červenáková, původně pracovnice Slovenské akademie věd (Červenáková et al., 1998), a mezinárodně uznávaný neurovědec českého původu Jiří Šafář, který po skončení Gajdusekovy odborné kariéry zamířil za Stanleyem Prusinerem do Kalifornie (Safar et al., 1993). V roce 1996 udělila (na návrh Jesseniovej lékařské fakulty, který iniciovali prof. Drobný a dr. Mitrová) Gajdusekovi čestný doktorát Univerzity Komenského v Bratislavě (Značka -am- 2008).

Gajdusekův životopisec, profesor psychiatrie na Columbia University Robert Klitzman, který byl Gajdusekovým doktorandem na Nové Guineji (Klitzman et al., 1984; Klitzman, 2001), řekl Donaldu McNeilovi, autorovi Gajdusekova nekrologu v *New York Times*, že „jeho (Gajdusekův) mozek pracoval rychleji a na mnohem vyšší úrovni, než u kohokoliv jiného, koho jsem v životě potkal“ (McNeil, 2008).

Jaap Goudsmit v nekrologu uveřejněném v *Nature* použil pro Gajduseka slova „nejbizarnější z potulných lovců mikrobů“ (Goudsmit, 2009). Oliver Sacks označil Gajduseka za „jednoho z nejmimořádnějších lékařů – přírodovědců našich dob“ (Sacks, 2009).

Nedlouho před smrtí Gajdusek souhlasil s osobním interview pro film, který pro BBC4 natáčel švédský režisér Bosse Lindquist; premiéra díla s názvem „*The Genius and The Boys*“ proběhla až po Gajdusekově skonu 1. června 2009. Celý film lze (po přihlášení) shlédnout na YouTube na odkazu <https://www.youtube.com/watch?v=4Ox-ppDxzSww>.

Poděkování

Autoři děkují za poskytnutí informací a za laskavou recenzi pracovní verze textu prof. Dr. Jirimu Safarovi z Case Western Reserve University v Clevelandu, USA.

LITERATURA

1. Aguzzi A, Heikenwalder M. Prion diseases: cannibals and garbage piles. *Nature*. 2003;423:127-129.
2. Alpers MP, Gajdusek DC. Changing pattern of kuru: epidemiological changes in the period of increasing contact of the Fore people with western civilization. *Am J Trop Med Hyg*. 1965;14:852-879.
3. Alpers MP. The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to the end. *Phil Trans R Soc B*. 2008;363:3707-3713.
4. Asher DM. Kuru: memories of the NIH years. *Phil Trans R Soc B*. 2008;363:3618-3625.
5. Beasley A. Frontier journals. Fore experiences on the kuru patrols. *Oceania*. 2009;79:34-52.
6. Beasley A. Frontier Science: the early investigation of kuru in Papua New Guinea. In: Dew K, Fitzgerald R (eds.). *Challenging Science: Issues in New Zealand*. Palmerston North, New Zealand, Dunmore Press. 2004:146-166.
7. Beasley A. Kuru truths: obtaining Fore narratives. *Field Methods*. 2006;18:21-42.
8. Beasley A. Richard Hornabrook's first impressions of kuru and Okapa. *Phil Trans R Soc*. 2008;363:3626-3627.
9. Bennett JH, Rhodes FA, Robson HN. Observations on kuru. I. A possible genetic basis. *Australas Ann Med*. 1958;7:269-275.
10. Bennett JH, Rhodes FA, Robson HN. A possible genetic basis for kuru. *Am J Hum Genet*. 1959;11:169-187.
11. Berndt RM. Reaction to contact in the eastern highlands of New Guinea. *Oceania*. 1953;24:190-228.
12. Cervenáková L, Goldfarb LG, Garruto R, et al. Phenotype-genotype studies in kuru: implications for new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:13239-13241.
13. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of „kuru“ in the native population. *New Engl J Med*. 1957;257:974-978.
14. Gajdusek DC, Zigas V. Kuru. Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Papua. *Am J Med*. 1959;26:442-469.
15. Gajdusek DC, Zigas V. Studies of kuru. I. The ethnologic setting of kuru. *Am J Trop Med Hyg*. 1961a;10:80-91.
16. Gajdusek DC, Zigas V, Baker J. Studies on kuru. III. Patterns of kuru incidence: demographic and geographic epidemiological analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 1961 b;10:599-627.
17. Gajdusek DC, Reid HL. Studies of kuru. IV: The kuru pattern in Moke, a representative Fore village. *Am J Trop Med Hyg*. 1961c;10:628-638.
18. Gajdusek DC. Motor-neuron disease in natives of New Guinea. *N Engl J Med*. 1963 Feb 28;268:474-6.
19. Gajdusek DC, Gibbs CJ. Attempts to demonstrate a transmissible agent in kuru, amyotrophic lateral sclerosis, and other sub-acute and chronic system degenerations of man. *Nature*. 1964;204:257-259.
20. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers MP. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature*. 1966;209:794-796.
21. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers PM. Transmission and passage of experimental kuru to chimpanzees. *Science*. 1967;155:212-214.
22. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Transmission of two subacute spongiform encephalopathies of man (kuru and Creutzfeldt-Jakob disease) to New World monkeys. *Nature*. 1971;230:588-591.
23. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Transmission of kuru from man to Rhesus monkeys (Macaca mulatto) 8.1/2 years after inoculation. *Nature*. 1972; 351.
24. Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru In: Les Prix Nobel en 1976. Nobel Fdn PA Norstedt & Soner, Stockholm 1977; pp. 167-216.
25. Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru (Nobel lecture). *Science*. 1977;197:943-960.
26. Gajdusek DC, Farquhar J (eds.). Kuru. Early letters and fieldnotes from the collection of D. Carleton Gajdusek. Raven Press, New York 1981.
27. Gajdusek DC, Salazar AM. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology*. 1982;32(2):107-26.
28. Gajdusek DC. Early images of kuru and the people of Okapa. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1510):3636-43.
29. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to chimpanzee. *Science*. 1968;161:388-389.
30. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Infection as the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Science*. 1969;165:1023-1025.
31. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Transmission and characterization of the agents of spongiform virus encephalopathies: kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, scrapie and mink encephalopathy. In: *Immunological Disorders of the Nervous System*. *Ass Res Nerv Mental, Dis*. 1971;49:383-410.
32. Goudsmit J. Daniel Carleton Gajdusek (1923–2008). *Nature*. 2009;457:394.
33. Hadlow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet*. 1959;2:289-290.
34. Klatzo I, Gajdusek DC. Pathology of kuru. *Lab Invest*. 1959;8:799-847.
35. Klitzman RL, Alpers MP, Gajdusek DC. The natural incubation period of kuru and the episodes of transmission in three clusters of patients. *Neuroepidemiology*. 1984;3:3-20.
36. Klitzman R. The trembling mountain: a personal account of kuru, cannibals and mad cow disease. Perseus Publishing, Cambridge, Mass., 1998.
37. Liberski P. Kuru: a journey back in time from Papua New Guinea to the Neanderthals' extinction. *Pathogens*. 2013;2:472-505.
38. Liberski PP, Gajos A, Sikorska B, Lindenbaum S. Kuru, the first human prion disease. *Viruses*. 2019;11:232.
39. Lindenbaum S. Understanding kuru: the contribution of anthropology and medicine. *Phil Trans R Soc B*. 2008;363:3715-3720.
40. Lindenbaum S. Kuru sorcery. Disease and danger in the New Guinea Highlands, Mayfield Publishing Company, Palo Alto 1979.
41. Lindenbaum S. Kuru, prions, and human affairs. *Annu Rev Anthropol*. 2001;30:363-385.
42. Lindenbaum S. Thinking about cannibalism. *Annu Rev Anthropol*. 2004;33:475-498.
43. Mathews JD. A transmission model for kuru. *Lancet*. 1967a;285:821-825.
44. Mathews JD. The epidemiology of kuru. *Papua new Guinea Med J*. 1967 b;10:76-82.
45. Matthews JD, Glasse RM, Lindenbaum S. Kuru and cannibalism. *Lancet*. 1968;292:449-452.
46. McNeil DG. D. Carleton Gajdusek, who won Nobel for work on brain disease, is dead at 85. NY Times 2008, Dec 15.
47. Okumiyama K, Wada T, Fujisawa M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism in Papua, Indonesia: 2001-2012 survey results. *BMJ Open*. 2014;4:e004353.
48. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982;216:136-44.
49. Prusiner SB, Gajdusek DC, Alpers MP. Kuru with incubation periods exceeding two decades. *Ann Neurol*. 1982;12:1-9.
50. Prusiner SB. Prions (Nobel lecture). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(23):13363-83.
51. Roos R. Daniel Carleton Gajdusek (1923–2008). *Proc Am Philos Soc*. 2015;159:97-106.
52. Sacks OD. Carleton Gajdusek, MD (1923–2008). *Arch Neurol*. 2009;66:676-677.
53. Safar J, Roller P, Gajdusek DC, Gibbs CJ. Thermal stability and conformational transitions of scrapie amyloid (prion) protein correlate with infectivity. *Protein Sci*. 1993;2:2206-2216.
54. Seitelberger F. Eigenartige familiar-hereditäre Krankheit des Zentralnervensystems in einer niederösterreichischen Sippe. *Wien Klin Wochens*. 1962;74:687-691.
55. Spencer PS, Palmer VS, Herman A, Asmedi A. Cycad use and motor neuron disease in Irian Jaya. *Lancet*. 1987;330:1273-1274.
56. Spencer PS, Palmer VS, Ludolph AC. On the decline and etiology of high-incidence motor system disease in West Papua (Southwest New Guinea). *Mov Disord*. 2005;20(suppl. 12):S119-S126.
57. Spencer PS. Parkinsonism and motor neuron disorders: lessons from Western Pacific ALS/PDC. *J Neurol Sci*. 2022;433:120021.
58. Tower DB. D. Carleton Gajdusek, M.D. – Nobel Laureate in Medicine for 1976. *Arch Neurol*. 1977;34:205-208.
59. Wüthrich K. NMR studies of structure and function of biological macromolecules (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 2003;42(29):3340-63.
60. Zigas V, Gajdusek DC. Kuru. Clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the eastern Highlands of Australian new Guinea. *Med J Australia*. 1957;44:745-754.
61. Zigas V, Gajdusek DC. Kuru. Clinical, pathological and epidemiological study of a recently discovered acute progressive degenerative disease of the central nervous system reaching „epidemic“ proportions among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *P N G Med J*. 1959;3:1-31.
62. Značka -am-. Slávny aj nechcený. Zomrel nobelista so slovenskými koreňmi. Pravda, Bratislava, 19. 12. 2008.

Ocrelizumab – co víme, co můžeme zlepšit nyní a co v budoucnu

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Ocrelizumab, jako monoklonální protilátka proti CD 20 lymfocytům, je jedním ze zástupců vysoce účinné léčby (HET – high efficacy therapy). Změna paradigmatu léčby roztroušené sklerózy z eskalační na indukční strategii (HET jako první léčba) spolu s novými indikačními omezeními úhrady vede k rozšíření spektra pacientů, kterým můžeme tuto léčbu nabídnout již v počátku onemocnění. Více studií potvrdilo, že nasazení HET v časných fázích nemoci zlepšuje u indikovaných pacientů prognózu nejen potlačením zánětlivé aktivity, ale i zpomalením progresu. Zároveň však stále existují otázky ohledně individuální odpovědi pacientů na tuto terapii a možných zejména dlouhodobých nežádoucích účincích. Cílem článku je poskytnout pohled na stávající znalosti, aktuální výzvy a budoucí perspektivy v používání ocrelizumabu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, monoklonální protilátky proti CD 20 lymfocytům, ocrelizumab.

Ocrelizumab – what we know, what we can improve now, what we can improve in the future

Ocrelizumab, as a monoclonal antibody against CD 20 lymphocytes, is one of the representatives of high efficacy therapy (HET). The paradigm shift in the treatment of multiple sclerosis from an escalation to an induction strategy (HET as first-line therapy), together with new indication restrictions on reimbursement, has led to a broadening of the spectrum of patients to whom we can offer this treatment early in the course of the disease. Multiple studies have confirmed that the use of HET in the early stages of the disease improves the prognosis of indicated patients not only by suppressing inflammatory activity but also by slowing progression. At the same time, however, there are still questions about the individual response of patients to this therapy and the possible long-term side effects in particular. The aim of this article is to provide an insight into the current knowledge, current challenges and future perspectives in the use of ocrelizumab.

Key words: multiple sclerosis, monoclonal antibodies against CD 20 lymphocytes, ocrelizumab.

Co víme nyní

Zařazení ocrelizumabu mezi HET bylo potvrzeno již v roce 2017. Ve studiích OPERA I/II prokázal vyšší potlačení zánětlivé aktivity i progresu oproti interferonu beta-1a (Hauser et al., 2017). Po aplikaci ocrelizumabu dochází k rychlé depleci CD 20 lymfocytů v periferní krvi s detekovatelným počátkem

v řádu několika hodin a k plné depleci dochází u většiny pacientů již ve čtvrtém dnu (Barkof et al., 2019). To se projevuje v rychlém potlačení zánětlivé aktivity – klinické do osmi, rezonanční do čtyř týdnů (Barkof et al., 2019). Dlouhodobou účinnost ocrelizumabu potvrzují devítiletá sledování otevřené fáze studií OPERA I/II – z pacientů, kteří zahájili léčbu

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

A/N

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):53-56
<https://doi.org/10.36290/neu.2024.008>

Článek přijat redakcí: 5. 12. 2023

Článek přijat k publikaci: 30. 1. 2024

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

martin.elisak@fnmotol.cz

ocrelizumabem bylo 76 % bez relapsu a 89,6 % bez nových T2 lézí, respektive 97,9 % bez T1 gadolinium sytících se lézí (Cerqueira et al., 2023). Obdobné údaje ukazují data z reálné klinické praxe včetně studií s různorodějšími skupinami pacientů, které nebyly v klíčových studiích dostatečně zastoupeny (Montalban et al., 2023).

Kromě nasazení u nově diagnostikovaných pacientů je ocrelizumab jednou z možností v případech, kdy byla neúčinná dosavadní choroba modifikující terapie (DMT – Disease Modifying Therapy). Ve studii CASTING byli analyzováni pacienti, kteří měli aktivní roztroušenou sklerózu (RS) i přes léčbu interferonem beta, dimethyl-fumarátem, fingolimodem, glatiramer-acetátem nebo teriflunomidem. Po dvou letech od přechodu na ocrelizumab bylo bez relapsů 89,8 % a bez MR aktivity 91,5 % pacientů (Vermersch et al., 2022). Nejhorší výsledky byly u pacientů, kteří byli předtím léčeni fingolimodem, což potvrzují i další studie (Pfeuffer et al., 2023). Vyšší míru dosažení NEDA (No Evidence of Disease Activity – koncept sledující stav pacienta s roztroušenou sklerózou, nejnovější NEDA-5 zahrnuje absenci: relapsů, nových lézí na magnetické rezonanci, progresu na EDSS, atrofie mozku a zhoršení výsledků v testech kognitivního funkčního vyšetření) dosahují pacienti s výchozím skóre EDSS < 2,5 a pacienti, kteří byli dosud léčeni pouze jedním DMT než pacienti, kteří mají v anamnéze více zkoušených DMT. Tato sledování zdůrazňují nutnost co nejčasnější eskalace léčby při nedostatečném efektu při zvolení MET (moderate efficacy treatment) jako první léčby a benefit při přechodu na HET v časných stadiích nemoci.

Co můžeme zlepšit nyní

Skutečnost, že včasné zahájení HET zlepšuje prognózu RS, je již dobře známa (He et al., 2020) a byla potvrzena i u ocrelizumabu. Při devítiletém sledování dosáhlo NEDA 25,7 % pacientů, kteří byli první dva roky léčeni interferonem, oproti 48,2 %, kteří byli léčeni od počátku ocrelizumabem (Cerqueira et al., 2023). Při analýze jednotlivých parametrů se pacienti, kteří byli iniciálně léčeni interferonem, po změně na ocrelizumab neliší významně v roční míře relapsů, což prokazuje vysokou

schopnost ocrelizumabu potlačit zánětlivou aktivitu. Již při analýze EDSS ale pozorujeme vyšší hodnoty u pacientů léčených první dva roky interferonem a míra opakované progresu potvrzené 48 týdnů byla u pacientů, kteří byli od počátku léčeni ocrelizumabem, o 27 % nižší oproti pacientům, kteří byli léčeni první dva roky interferonem (Bermel et al., 2023).

V roce 2022 byla tato sledování zohledněna v indikačních omezeních úhrady ocrelizumabu v České republice. Ocrelizumab lze, stejně jako některá další HET (v době přípravy článku ofatumumab a cladribin), nasadit jako první lék u pacientů s aktivní RS se známky nepříznivé prognózy. Byť se jistě nejedná o jediné parametry nepříznivé prognózy, ta je v současné době v indikačních omezeních definována rezonančními kritérii – přítomností T1 gadolinium sytících se léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze.

Pokud je tedy pacient vhodný k léčbě HET a je volen ocrelizumab, limitací není úhrada. S narůstajícím počtem indikovaných pacientů ale může být problém v kapacitě Center pro léčbu roztroušené sklerózy, respektive v infuzních místnostech. Ocrelizumab je v současné době podáván v dávce 600 mg intravenózně v šestiměsíčních cyklech (dávka v rámci prvního cyklu je rozdělena na dvě poloviny aplikované po dvou týdnech). V původních doporučeních vzhledem k možnému výskytu reakcí spojených s infuzí byla celková doba aplikace tři a půl hodiny. K tomuto času je nutné přidat dobu s povinnou premedikací a sledování po infuzi, takže doba pobytu pacienta v místě podání byla pět a půl až šest hodin. V roce 2020 byly publikovány výsledky studie ENSEMBLE PLUS, kdy byla zkrácena doba aplikace ocrelizumabu na dvě hodiny. Výskyt ani závažnost reakcí spojených s infuzí se při rychlejší aplikaci významně neliší a zkrácení doby infuze na dvě hodiny zkracuje celkovou dobu pobytu na pracovišti z 5,5 až 6 hodin na 4 hodiny a může snížit zátěž pacienta i personálu pracoviště (Hartung et al., 2020). V současné době probíhá také studie OCARINA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05232825) porovnáující subkutánní a intravenózní aplikaci ocrelizumabu. Subkutánní aplikace by mohla nejen zvýšit adherenci pacientů zkrácením doby podání, snížit náklady na zdravotnické zařízení a per-

sonál, ale existují i práce na zvířecích modelech, které prokazují vyšší akumulaci ocrelizumabu v uzlinách při subkutánním podání a naznačují tedy i možnou lepší depleci CD 20 lymfocytů v uzlinách (Torres et al., 2022).

V analýze potenciálních prediktorů odpovědi na léčbu byl nižší výchozí EDSS spojen se sníženým rizikem zhoršení postižení, zatímco předchozí expozice DMT byla nezávisle spojena se zvýšeným rizikem aktivity MR a nedosažení NEDA (Cellerino et al., 2021). Tato sledování potvrzují benefit časného zahájení léčby. Menší pokles cytotoxických CD 8 lymfocytů v šestém měsíci sledování byl spojen s přetrvávající zánětlivou aktivitou, což by mohlo naznačovat význam deplece těchto T lymfocytů, které exprimují také znak CD 20 v akutním potlačení zánětlivé aktivity.

Co můžeme zlepšit v budoucnu – otázky dalšího výzkumu

Byť je ocrelizumab HET, efekt není i při jeho časném nasazení dostatečný u všech pacientů. 51,8 % pacientů léčených od počátku příznaků ocrelizumabem nedosáhne po devíti letech NEDA (Cerqueira et al., 2023). Právě analýza příčin nedostatečné odpovědi na ocrelizumab může být zásadní. Jedním z nejméně diskutovaných problémů je nyní takzvaná „doutnající RS“. Jde o komplexní jev, jehož klinickým projevem je často označována progresu nezávislá na aktivitě relapsu (PIRA – Progression Independent of Relapse Activity). Víme, že PIRA je důležitější složkou celkového postižení než zhoršení sdružené s relapsem, a i když méně než u interferonu, lze toto zhoršení pozorovat i u ocrelizumabu – po 22 měsících se objevilo trvalé zhoršení v důsledku relapsu u 2,9 % a PIRA u 17,8 % (Kappos et al., 2020). Jeden z možných přístupů ovlivnění progresu onemocnění naznačuje nedávná práce, která prokázala vyšší přínos léčby ocrelizumabem na progresi invalidity u pacientů s nižší hmotností oproti pacientům s vyšší hmotností, tedy u pacientů vystavených vyšší koncentraci ocrelizumabu v krvi. U pacientů s vyšší koncentrací navíc nebyl prokázán častější výskyt nežádoucích účinků (Hauser et al., 2023). Další příčiny nedostatečné odpovědi na léčbu ocrelizumabem, a to zejména při přetrvávající aktivitě spolu s nedostatečnou deplecí CD 20 lymfocytů (měřenou výskytem

CD 19 lymfocytů v periferní krvi), mohou být odlišný genotyp Fc-gamma receptoru (Anolik et al., 2003) nebo výskyt autoprotilátek proti ocrelizumabu, který byl popsán u maximálně 1 % pacientů (Song et al., 2016). Byť až 5 % pacientů ve studiích fáze III vykazovalo mezi každou dávkou ocrelizumabu v nejméně jednom doplnění známky repopulace CD 19 lymfocytů (> dolní limit normy nebo výchozí hodnota) (Ocrevus – Souhrn údajů o přípravku), není zatím prokázáno, že by tato repopulace byla jasným prediktorem nedostatečné odpovědi na léčbu (Dorcet et al., 2022).

Významná část pacientů léčených ocrelizumabem referuje týdně před dalším cyklem ocrelizumabu akcentaci únavy nebo fluktuující tranzientní příznaky (typicky kognitivní nebo sensorické, méně často porucha rovnováhy a zhoršení hybnosti), které po jeho aplikaci odezní – takzvaný wearing off fenomén. Přestože je referovaný u více než 50 % pacientů, reálný význam ani biologický podklad tohoto jevu není jasný. V nizozemské práci byla jako rizikový faktor rozvoje wearing off fenoménu identifikována vyšší tělesná hmotnost, ale nikoliv infuzní interval, EDSS, aktivita onemocnění, počet CD 19 B buněk nebo sérové hladiny neurofilament. Naopak 37 % pacientů uvedlo příznaky, jako je únava, příznaky podobné chřipce nebo potíže s chůzí, po infuzi. Tyto příznaky začaly bezprostředně nebo v prvním týdnu po infuzi ocrelizumabu a vymizely do dvou týdnů (Toorop et al., 2022). V tomto případě se může jednat o důsledek uvolnění chemokinů při rozpadu lymfocytů. Ve studii SymBOLS používající validované dotazníky, respektive škály Quality of Life in Neurologic Disorders a SymptoMScreen, zůstalo skóre stabilní a významné zhoršení symptomů ke konci cyklu bylo vzácné. Navzdory stabilním výsledkům skóre jednotlivých symptomů

uvedlo subjektivní pocit zhoršení před dalším cyklem 54 % pacientů, což zpochybňuje wearing off fenomén jako fyziologický jev (Kister et al., 2023).

Byť jsou krátkodobé a střednědobé nežádoucí účinky relativně dobře popsané, otázkou dalšího sledování je dlouhodobá bezpečnost při předpokládané depleci CD 20 lymfocytů v řádu několika jednotek až desítek let. Doba léčby a celková dávka monoklonálních protilátek proti CD 20 lymfocytům zvyšuje riziko hypogamaglobulinemie, respektive riziko infekčních komplikací, a hypoteticky i riziko snížení imunitního nádorového dozoru. Jednu z diskutovaných možností snížení rizik představuje personalizovaný interval podávání jednotlivých cyklů. Po přerušení léčby je medián doby do doplnění CD 19 lymfocytů 72 týdnů s širokým rozmezím 27 až 175 týdnů (Ocrevus – Souhrn údajů o přípravku). I po přerušení léčby zůstává radiologická aktivita onemocnění potlačena až 18 měsíců a 12 až 18 měsíců po poslední infuzi 3 cyklů 600 mg ocrelizumabu se zdá být úroveň aktivity onemocnění podobná té, která byla pozorována v otevřených fázích studií po 6 cyklech ocrelizumabu (Baker et al., 2020). Někteří autoři proto navrhují prodloužení intervalu se sledováním repopulace a opakování cyklu až ve chvíli, kdy počet CD 19 lymfocytů vzroste nad 1 % (což zhruba odpovídá 5–30 buňkám/ μ l) nebo dojde k repopulaci paměťových CD 27 lymfocytů (Zecca et al., 2019). Problémem je, že dosud publikované práce monitorující prodloužení intervalu nad šest měsíců mají krátkou dobu sledování a chybí v nich kontrolní skupiny (Kempen et al., 2022). V současné době není také jasné, jaký biomarker použít pro měření přetrvávajícího farmakodynamického účinku ocrelizumabu. Navíc měření hladin lymfocytů v periferní krvi nereflektuje situaci v dalších kompartmentech, jako je lymfatický nebo centrální nervový systém. Právě nedostatečná

deplece CD 20 lymfocytů zejména v centrálním nervovém systému by mohla být jedním z faktorů přetrvávajícího progresu. Výše zmiňovaná sledování (Hauser et al., 2023) naznačují, že vyšší koncentrace ocrelizumabu v krvi vedou ke snížení rizika progresu bez zhoršení bezpečnosti, což vedlo k zahájení studií, které zkoumají vyšší dávky ocrelizumabu u pacientů s relabující remitentní RS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04544436).

Závěr

Postavení ocrelizumabu mezi HET potvrzují studie OPERA i data z klinické praxe, a to i u dosud léčebně naivních pacientů. Při přechodu z jiného DMT se zdá být horší účinek u pacientů léčených fingolimodem oproti ostatním DMT, ale tato sledování bude nutné potvrdit dalšími pracemi. V současné době panuje v odborné veřejnosti konsenzus doporučující u indikovaných pacientů s nepříznivými prognostickými faktory časné nasazení HET. Dostupnost ocrelizumabu jako intravenózního léku zvyšuje prokazatelná bezpečnost rychlejší aplikace během 4 hodin včetně premedikace a nezbytné observace po podání a probíhá i studie porovnávací intravenózní a subkutánní podání. Více studií prokazuje benefit co nejčasnějšího nasazení HET, což podtrhuje důležitost neodkládání nasazení této léčby u indikovaných pacientů. Potvrzení lepšího efektu při časných stádiích RS potvrzují snahu o co nejdřívejší diagnostiku a nasazení HET. Zdaleka ne u všech pacientů je ale odpověď na léčbu uspokojivá. Do budoucna bude potřeba analyzovat a lépe pochopit příčiny selhání ocrelizumabu a také určit možnosti personalizace dávky a intervalu pro každého pacienta a potvrdit dlouhodobou bezpečnost deplece CD 20 lymfocytů v jednotlivých skupinách pacientů.

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 Rheum.* 2003;48(2):455-459.
2. Baker PD, Pryce G, James LK, et al. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk:benefit balance in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat, Dis.* 2020;44:102279.
3. 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.

4. Bermel R, Hartung HP, Naismith R, et al. Long-Term Efficacy of Ocrelizumab up to 8 Years in RMS Patients in the OPERA Study and Open-Label Extension Using Repeated Event Analysis. Presented at the 2023 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC); May 31–June 3, 2023; Aurora, CO, USA. Available from: <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/neuroscience/CMSC-2023/cm-sc-2023-poster-bermel-long-term-efficacy-of-ocrelizum.html>.
5. Cerqueira JJ, Berthele A, Cree BAC, et al. Long-Term Treatment With First-Line Ocrelizumab in Patients With Early RMS: 9-Year Follow-Up Data From the OPERA Trial, Present-

- ated at the 75th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), April 22–27, 2023; Boston, MA, USA & Virtual. Oral Presentation number 002 – S4. Available from: https://www.portal.roche.de/content/dam/hcp-portals/germany/documents/hcp-portal/beyond-services/veranstaltungen/multiple-sklerose/aan-2023-ms/2023_Cerqueira_AAN_S46-002_1L_Sub_9Y.pdf.
6. Cellerino M, Boffa G, Lapucci C, et al. Predictors of Ocrelizumab Effectiveness in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2579-2588.
7. Dorcet G, Migné H, Biotti D, et al. Early B cells repopulation

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

OCRELIZUMAB – CO VÍME, CO MŮŽEME ZLEPŠIT NYNÍ A CO V BUDOUCNU

on in multiple sclerosis patients treated with rituximab is not predictive of a risk of relapse or clinical progression. *J Neurol*. 2022;269(10):5443-5453.

8. Hartung HP, Berger T, Bermel R, et al. Shorter infusion time of ocrelizumab: Results from the randomized, double-blind ENSEMBLE PLUS substudy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102492.

9. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-234.

10. Hauser SL, Bar-Or A, Weber MS, et al. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Neurol-Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2023;10(2):e200094.

11. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316.

12. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated

Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *Jama Neurol*. 2020;77(9):1132-1140.

13. Kempen ZL van, Hogenboom L, Killestein J. Stable multiple sclerosis patients on anti-CD20 therapy should go on extended interval dosing: NO. *Mult Scler J*. 2022;28(5):693-695.

14. Kister I, Oh C, Douglas EA, et al. No Increase in Symptoms Toward the End of the Ocrelizumab Infusion Cycle in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurol Clin Pr*. 2023;13(5):e200185.

15. Montalban X, Matthews PM, Simpson A, et al. Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: A systematic review. *Ann Clin Transl Neuro*. 2023;10(3):302-311.

16. Pfeuffer S, Rolfes L, Ingwersen J, et al. Effect of Previous Disease-Modifying Therapy on Treatment Effectiveness for Patients Treated With Ocrelizumab. *Neurology Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2023;10(3):e200104.

17. Song A, Hendricks R, Chung S, et al. Immunogenicity with Repeated Dosing of Ocrelizumab in Patients with Mul-

tiple Sclerosis (P2.087) *Neurology Apr* 2016, 86 (16 Supplement) P2.087. Available form: https://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P2.087.

18. Toorop AA, Lierop ZYGJ van, Strijbis EMM, et al. The wearing-off phenomenon of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat, Dis*. 2022;57:103364.

19. Torres J, Roodselaar J, Sealey M, et al. Distribution and Efficacy of Ofatumumab and Ocrelizumab in Humanized CD20 Mice Following Subcutaneous and Intravenous Administration. *Front Immunol*. 2022;13:814064.

20. Vermersch P, Oreja-Guevara C, Siva A, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies: A primary analysis from the phase 3 b CASTING single-arm, open-label trial. *Eur J Neurol*. 2022;29(3):790-801.

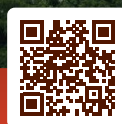
21. Zecca C, Bovis F, Novi G, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: a multicentric Italian-Swiss experience. *Mult Scler J*. 2019;26(12):1519-1531.



4.

dny praktické neurologie

3.–4. 10. 2024
ÚSTÍ NAD LABEM



VÍCE INFORMACÍ NA
www.kongresneurologie.cz



Migréna a onemocnění s ní související

MUDr. Jolana Mračková, Ph.D., MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Jako komorbidita migrény se může projevit řada onemocnění z různých skupin – především kardiovaskulární/cerebrovaskulární, psychiatrická, neurologická onemocnění, poruchy spánku, metabolická a endokrinní onemocnění, gastrointestinální a imunologická onemocnění a chronické bolestivé syndromy. Mechanismy jejich vztahu jsou obvykle obousměrné. Přítomnost komorbidit může za určitých okolností komplikovat diagnostiku migrény. Většina komorbidit je spojena s vyšší frekvencí a vyšší intenzitou migrenózních záchvatů. Léčba migrény a jejích komorbidit vyžaduje multidisciplinární přístup, identifikaci a pokud možno eliminaci rizikových faktorů.

Klíčová slova: migréna, komorbidity, rizikové faktory, léčba, multidisciplinární přístup.

Migraine and related disorders

Various pathological conditions can present as comorbidities with migraine and include many groups – especially cardiovascular/cerebrovascular, psychiatric, neurological diseases, sleep disorders, metabolic and endocrine, gastrointestinal, immunological diseases and chronic pain syndromes. Their mechanisms are mostly bidirectional. The presence of comorbidities can complicate diagnostic process for migraine under certain circumstances. Most of the comorbid pathologies are associated with higher frequency and higher intensity of migraine attacks. Treatment of migraine and comorbidities requires multidisciplinary approach and, if possible, elimination of risk factors.

Key words: migraine, comorbidities, risk factors, therapy, multidisciplinary approach.

Úvod

Migréna patří mezi nejběžněji se vyskytující neurologická onemocnění a zároveň je celkově třetím nejčastějším onemocněním celosvětově. Ve skupině neurologických diagnóz se jedná o druhou nejvíce handicapující hned po cévních mozkových příhodách. Tím představuje zásadní finanční zátěž pro globální ekonomiku. V některých zemích byla především v dřívějších dobách značná část nemocných poddiagnostikována a nedostatečně léčená (Stewart et al., 1992). V posledních letech s příchodem biologické léčby mají i nemocní s těžkou migrénou zásadně větší šanci na kompenzaci stavu a podstatné zlepšení kvality života. V dětství migréna častěji postihuje chlapce, zatímco v dospělém věku bývají signifikantně častěji postiženy ženy, u nichž je obvykle také těžší průběh chorob.

Rozeznáváme epizodickou formu migrény, s počtem dní s bolestí hlavy do 15 v měsíci, a chronickou, kde počet dní s bolestí hlavy přesahuje 15, tedy většinu dní v měsíci.

Různé komorbidity jsou u nemocných s migrénou časté, zejména v porovnání s běžnou populací. Jedná se o široké spektrum chorob – psychiatrické, kardiovaskulární, neurologické, poruchy spánku, ale například i závažná onemocnění nebo chronické bolestivé syndromy a jiné (Tab. 1). Řada těchto komorbidit se pojí s vyšším rizikem transformace migrény z formy epizodické do chronické (Buse et al., 2019). Souběh několika komorbidit se v poslední době dává do souvislosti s nadužíváním akutní medikace či nově vzniklou chronickou migrénou (D'Amico et al., 2018).

Patofyziologický podklad vzájemného vztahu migrény a onemocnění s ní souvisejících dosud není zcela přesně znám.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

JM 90 %, RK 10 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):57-61

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.071>

Článek přijat redakcí: 11. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 27. 11. 2023

MUDr. Jolana Mračková, Ph.D.

mracokvaj@fnplzen.cz

Tab. 1. Přehled hlavních skupin onemocnění souvisejících s migrénou

Kardiovaskulární/cerebrovaskulární	Psychiatrické	Neurologické	Poruchy spánku	Metabolicko-endokrinní	Gastrointestinální	Imunologické	Chronické bolestivé stavy
Infarkt myokardu	Deprese	Epilepsie	Syndrom neklidných nohou	Inzulínová rezistence	Syndrom dráždivého tračníku	Revmatoidní artritida	Vertebrogenní algický syndrom
Foramen ovale patens	Bipolární porucha	Roztroušená skleróza	Insomnie	Metabolický syndrom	Crohnova choroba	Bronchiální astma	Dysmenorea
CADASIL	Úzkostná porucha		Narkolepsie	Hypotyreóza	Ulcerózní kolitida	Atopický ekzém	
Arteriální hypertenze??	Posttraumatická stresová porucha			Endometrióza		Systémový lupus erythematodes??	
						Sjögrenův syndrom??	

Předpokládá se, že různé komorbidity mohou indukovat a podporovat dysexcitabilitu thalamokortikální sítě, přechodný či trvalý prozánětlivý stav, což zase může být příčinným mechanismem aktivace širšího obranného systému, který zahrnuje i systém trigeminovaskulární ve spojení s neuroendokrinním hypothalamickým systémem (Altamura et al., 2021). V zásadě se jedná ve většině případů o obousměrné mechanismy (komorbidity migrény versus migréna jako komorbidita jiného onemocnění).

Dalším předpokladem je, že existují genetické predispozice, které předurčují u některých jedinců rozvoj migrény, případně i různých komorbidit (Burch et al., 2019). Geny hrají roli v oblasti neurotransmise, synaptické plasticity, regulace bolesti, ale i cévních funkcí a v energetickém metabolismu (Altamura et al., 2021). Na rozvoji či progresi jak migrény, tak jejich komorbidit, se mohou podílet samozřejmě i částečně ovlivnitelné faktory, jako změny v režimu spánku a bdění, emoční vypětí, užívání návykových látek, u žen užívání hormonální kontracepce a jiné.

Komorbidity mohou komplikovat nejen diagnostiku migrény, ale i možnosti jejího farmakologického ovlivnění. Tak je tomu například v případě nemocných s kardiovaskulárním onemocněním a užíváním triptanů, jak uvedeme dále. Přítomnost komorbidit navíc dále zhoršuje kvalitu života nemocných s migrénou a zvyšuje ekonomickou zátěž (Elston et al., 2004).

Kardiovaskulární/cerebrovaskulární onemocnění

Studie zkoumající souvislost migrény a arteriální hypertenze přinášejí rozporuplné výsledky. Riziko vzniku infarktu myokardu by nicméně mělo být zvýšené jak u ne-

mocných s migrénou s aurou, tak bez aury (Bigal et al., 2010).

Ateroskleróza obecně zvyšuje riziko vaskulárních komplikací, ale ukazuje se, že již subklinická ateroskleróza (ztluštění intimomediální stěny) může být markerem endoteliální dysfunkce spojující cévní choroby a migrénu (Van Os et al., 2017).

Ačkoli v některých studiích byl pozorován zvýšený výskyt polymorfismů pro trombofilní mutace, celkově jsou studie nekonzistentní a jejich závěry nekonkluzivní (Malik et al., 2016). Se signifikantně vyšším rizikem tromboembolismu se pojí vysoká hladina estrogenu, zejména v kombinaci s kouřením (Kurth et al., 2012).

Dlouhou dobu je známá koincidence migrény, především té s aurou, a ischemické cévní mozkové příhody. Často se jedná o kryptogenní ikty. V této souvislosti je také diskutován vztah migrény a foramen ovale patens (patent foramen ovale, PFO). Pravolevý zkrat při PFO může vést k paradoxní embolizaci a průniku vazoaktivních substancí ve vyšší koncentraci do intrakraniálních tepen (Schwedt et Dodick, 2006). Přítomnost PFO je častější u nemocných trpících migrénou s aurou. Uzávěr PFO jako léčebná modalita migrény zůstává kontroverzní.

Mezi vzácnější klinické jednotky, u nichž se poměrně typicky setkáváme i s migrénou, patří CADASIL – cerebrální autosomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií. Zajímavostí je, že mezi typické projevy autosomálně recesivní varianty (CARASIL) migréna nepatří.

Na tomto místě je třeba zdůraznit, že nemocní v kardiovaskulárním/cerebrovaskulárním riziku by neměli být léčeni triptany, respektive obecně přípravky s vazokonstrikčním účinkem.

Psychiatrická onemocnění

Migrenici s psychiatrickou komorbiditou vykazují větší tendenci k využívání zdravotní péče. Pokud tyto komorbidity zůstávají neléčeny či zcela přehlíženy, velmi často zhoršují průběh migrény a nezdědky vedou k jejímu přechodu do chronicity.

Asi nejčastěji se u migreniků může setkat s depresí, která se u nich vyskytuje 2,5× více nežli u zdravé populace (Zwart et al., 2003). Četnost ještě stoupá u chronické migrény a migrény s aurou. Deprese je rizikovým faktorem pro nedostatečnou odpověď na léčbu migrény a také pro rozvoj bolestí hlavy z nadužívání medikace (medication overuse headache, MOH). Účinnost tricyklických antidepresiv v profylaxi jak deprese, tak migrény, poukazuje na spojitost v příčinných mechanismech obou onemocnění. Hypotézy předpokládají podíl serotonergní dysfunkce, hormonální vlivy a senzitivizaci sensorických a emočních neuronových sítí (Baskin et Smitherman, 2009).

Zhruba jedna třetina nemocných s bipolární poruchou trpí současně migrénou. Zdá se, že tato skupina má časnější nástup příznaků bipolární poruchy, rychlejší cyklování epizod a větší tendenci k panickým atakám. Častěji se jedná o ženy. Bipolární porucha a migréna sdílejí některé shodné rysy – obě onemocnění probíhají epizodicky, mohou se horšit stresem, vykazují odpověďavost k antiepileptické terapii, jako je valproát.

Více než polovina nemocných s migrénou splní za život kritéria pro alespoň jednu úzkostnou poruchu (Minen et al., 2016). Podstatně více se vyskytují u chronické migrény, někdy se mohou současně pojít i s depresí. Studie polymorfismu genu pro

AJOVY[®] ▼
(fremanezumab)
injekce 225 mg/1,5 ml

**MIGRÉNA UŽ VÁŠ
ŽIVOT NEZASTAVÍ**



Dobře tolerovaná léčba pro prevenci migrény.¹

✓
**Jediný schválený
anti-CGRP lék, který
nabízí flexibilní
čtvrtletní a měsíční
dávkování¹**

✓
**Dlouhodobý
účinek
a nízké riziko
wearing-off
efektu²**

✓
**Léčba AJOVY[®]
je bezpečná
i u pacientů
s kardiovaskulárním
onemocněním³⁻⁵**

✓
**Pacientský program
a www.migrena-kompas.cz
web pro pacienty**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. **SLOŽENÍ:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg. Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg. Fremanezumabum je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO buňky). Pro úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1 plného znění SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek AJOVY je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou migrény. Léčba je určena pro pacienty, kteří v době zahájení léčby fremanezumabem mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. Přípravek má dvě možné varianty dávkování: 225 mg jednou měsíčně (měsíční dávkování), nebo 675 mg každé tři měsíce (čtvrtletní dávkování). Při zahájení léčby fremanezumabem je možné pokračovat v konkomitantní preventivní léčbě migrény, pokud to předepisující lékař pokládá za nezbytné (viz bod 5.1). Přinos léčby je třeba vyhodnotit do 3 měsíců po jejím zahájení. Další rozhodnutí o případném pokračování léčby je třeba činit individuálně na základě stavu pacienta. **Starší pacienti:** Údaje o použití fremanezumabu u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Porucha funkce ledvin nebo jater:** Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku AJOVY u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** Subkutánní podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u méně než 1 % pacientů. **Závažná kardiovaskulární onemocnění:** Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárními onemocněními byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1). Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Na základě vlastností fremanezumabu se neočekávají žádné farmakokinetické lékové interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání AJOVY v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda

se fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti proto nelze vyloučit. **Fertilita:** Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu (viz bod 5.3). **Nežádoucí účinky:** Často hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální reakce v místě aplikace injekce (indurace [17 %], erytém [16 %] a pruritus [2 %]). **Hypersenzitivita a imunogenita:** Ve studiích se u 0,4 % pacientů vyvinuly protilátky (anti-drug antibodies, ADA). Měly velmi nízké titry. Bezpečnost a účinnost fremanezumabu nebyly vývojem protilátek ADA ovlivněny. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. **Seznam pomocných látek:** histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci. **Doba použitelnosti: Inj. pero: 3 roky, inj. stříkačka: 3 roky. Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek AJOVY lze uchovávat mimo chladničku po dobu až 7 dní při teplotě do 30 °C. Přípravek AJOVY se musí zlikvidovat, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní. Jakmile začnete přípravek uchovávat při pokojové teplotě, nevracejte jej zpět do chladničky. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněná injekční stříkačka obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s píستovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. Předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s píستovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Předplněná injekční stříkačka: EU/1/19/1358/001 – 1 předplněná injekční stříkačka, EU/1/19/1358/002 – 3 předplněné injekční stříkačky. Předplněné pero: EU/1/19/1358/003 – 1 předplněné pero, EU/1/19/1358/004 – 3 předplněná pera. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE/ AKTUALIZACE TEXTU:** Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace: 06/2022. Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej na lékařský předpis. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Literatura: 1. AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. SPC, aktualizace textu 06/2022. 2. Cohen-Barak, et al. Cephalalgia 2018;18:1960–1971. 3. Silberstein, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. The Journal of Headache and Pain 2020. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>. 4. Dodick DW, et al. JAMA 2018;319:1999–2008. 5. Nahas SJ, et al. Presented at: American Academy of Neurology (AAN) 2020 Annual Meeting; April 25–May 1, 2020.

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Business park Futurama
Sokolovská 651/ 136A,
180 00 Praha 8
tel.: +420 251 007 111, fax: +420 251 007 110
www.teva.cz AJO-CZ-00245

teva

serotoninový transportér naznačuje společnou genetickou predispozici jak k migréně, tak k úzkostným poruchám (Gonda et al., 2007).

Za rizikový faktor pro rozvoj migrény je považována i posttraumatická stresová porucha. V těchto případech má migréna tendenci k přechodu do chronicity, nemocní také mohou současně trpět alodynií. Jako jedno z možných vysvětlení se jeví kortizolová dysfunkce a změny fungování osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal axis) (Kuhlman et al., 2015).

Neurologická onemocnění

Velkou skupinu komorbidit tvoří neurologická onemocnění. Stejně jako u migrény, i u epilepsie hrají důležitou roli elektrické transmembránové gradienty. Některé studie ukazují i možnost geneticky podmíněné vazby mezi migrénou a epilepsií (Baykan et al., 2004). Tato dvě onemocnění mohou být někdy díky svým příznakům zaměňována jedno za druhé, zejména záchvaty z okcipitálního laloku mohou napodobovat migrénu se zrakovou aurou. Z hlediska terapeutického je nespornou výhodou, že některá antiepileptika (především topiramát a valproát) patří do skupiny konvenčních profylaktik v léčbě migrény.

Také souvislost migrény a roztroušené sklerózy se dlouho diskutuje a je předmětem vícero studií. Studie autorů Kister a kolektiv ukázala, že ženy s migrénou mají 1,39× vyšší relativní riziko rozvoje RS než zdravé kontroly (Kister et al., 2012). Zároveň nemocní s RS a migrénou mají častější ataky RS než ti bez migrény (Kister et al., 2010). Kromě vyšší prevalence obou onemocnění u Evropanů nežli Afričanů a Asiatů je nápadným společným prvkem také častější výskyt u žen, zejména v mladém věku a protektivní vliv těhotenství a také menopauzy. Zajímavé je, že nemocní s roztroušenou sklerózou mívají rodinnou zátěž stran migrény.

Poruchy spánku

Vzájemná provázanost migrény a spánkových poruch je známá mnoho let, navzdory tomu přesné patofyziologické mechanismy, na kterých je založena, dosud nejsou zcela objasněny. Poměrně často se setkáváme s nemocnými, kteří trpí migrénou a syndromem

neklidných nohou (restless legs syndrome – RLS). Tito nemocní jsou náchylnější k fotofobii, fonofobii, častěji trpí vertigem, slabostí, tinnitem, bolestmi krční páteře a také u nich bolest hlavy bývá provokována náročnější fyzickou aktivitou.

Vztah migrény a insomnie je nezpochybnitelný. Podle některých studií zkrácení doby spánku již na méně než 6 hodin denně je nezávislým rizikovým faktorem pro nárůst frekvence migrenózních záchvatů (Song et al., 2018).

Některé studie ukazují zvýšený výskyt migrény u nemocných s narkolepsií (Dahmen et al., 1999). Serotonergní okruhy nukleus raphe medianus jsou považovány za ústřední strukturu mezi migrénou a parasomniemi, neboť hrají klíčovou roli při zpracování bolesti a v determinaci rytmu spánku a bdění (Messina et al., 2018).

Jakýkoliv typ spánkové dysregulace může přispívat k transformaci migrény z formy epizodické do formy chronické.

Metabolicko-endokrinní onemocnění

Souvislost inzulinové rezistence, metabolického syndromu a migrény byla poprvé popsána v roce 2005 (Rainero et al., 2005). Hyperinzulinemie je asociována se signifikantně vyšším rizikem migrény (Netzer et al., 2008), větší sklon k inzulinové rezistenci a metabolickému syndromu mají pacienti s chronickou migrénou a s medication overuse headache (Zhang et al., 2020).

Řada prací poukazuje na vztah mezi hypofunkcí štítné žlázy a migrénou, přičemž hypotyreózu trpí častěji nemocní s chronickou migrénou nežli s epizodickou.

Zdá se, že u žen migreniček se ve srovnání s běžnou populací můžeme setkat častěji s endometriózou.

Gastrointestinální onemocnění

Syndrom dráždivého tračníku a migréna jsou poměrně časté komorbidity. I tyto diagnózy vykazují některé společné znaky: jedná se o chronická onemocnění, častější u žen, projevují se recidivujícími atakami bolesti, jsou diagnostikovány pouze na základě klinických projevů. Ve srovnání se zdravou populací je migréna běžnější také u nemocných s idiopatickými střevními záněty (IBD, inflammatory

bowel disease), tedy s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou.

K některým gastrointestinálním potížím může samozřejmě vést i farmakoterapie migrény, zejména nadužívání akutní medikace (nesteroidní antirevmatika a vředová choroba žaludku a duodena).

Jiná imunitně zprostředkovaná onemocnění

Řada studií prokázala souvislost migrény a bronchiálního astmatu. Zajímavé je, že podle některých autorů je astma rizikovým faktorem pro přechod migrény z formy epizodické do formy chronické (Martin et al., 2016). Touto problematikou se ve své publikaci zabývá také Wang a kolektiv, podle nichž se jedná o obousměrný vztah, tedy jednak může astma predikovat rozvoj migrény, jednak u nemocných se známou migrénou je větší tendence ke vzniku astmatu. Do jisté míry toto může vysvětlovat fakt, že obě onemocnění sdílejí některé společné patofyziologické mechanismy, jako je zánět a imunitní dysfunkce. Uplatňovat se mohou také environmentální faktory a emoční stres (Wang et al., 2021). Přesná patofyziologie nicméně není známa a k jejímu hlubšímu pochopení je třeba vícero studií.

Další studie potvrdily větší tendenci k rozvoji migrény u dětí s atopickým ekzémem (Wang et al., 2016).

Rozporuplné výsledky přinášejí práce zabývající se současným výskytem migrény a SLE (systémový lupus erythematoses), případně migrény a Sjögrenova syndromu.

Nezanedbatelnou skupinu tvoří také nemocní s revmatoidní artritidou, u nichž se poměrně často setkáváme s migrenózními záchvaty, především s migrénou s aurou. Zdá se, že i zde se jedná o bidirekcionální vztah. A také i v tomto případě zůstávají společné patofyziologické mechanismy nejasné, ačkoli se jistě uplatňují zánětlivé pochody a endotelální dysfunkce (Kim et al., 2021).

Chronické bolestivé stavy

S migrénou je asociována celá řada dalších onemocnění spojených s chronickou bolestí. Velmi často se setkáváme s vertebrogenními algickými syndromy, někdy také například s dysmenoreou.

Vyskyt fibromyalgie u migreniků je velmi častý, podle dostupných dat kolísá mezi 22–40% a je úzce spjat s vyšší frekvencí migrenózních záchvatů. Fibromyalgií trpí častěji ženy.

Závěr

Migrenici mohou trpět celou řadou přidružených onemocnění a zdravotních problémů. Riziko rozvoje velké části z nich stoupá s narůstající frekvencí bolestí hlavy. Vztah je ale u většiny těchto diagnóz obousměrný, tedy nemocní s migrénou trpí současně jinou chorobou, stejně jako nemocní s jinou chorobou mohou trpět migrénou.

S psychiatrickými a imunitně zprostředkovanými komorbiditami se setkáváme častěji u žen, s vaskulárními u mužů. Psychické potíže začínají častěji v mladším věku, somatická onemocnění spíše v pozdějším věku. Některá onemocnění stojí na pomezí jednotlivých skupin, do kterých je řadíme – například revmatoidní artritida vzniká na imunitním podkladě, nicméně podstatou svých projevů patří také mezi chronické bolestivé syndromy.

Ukazuje se, že kombinace více různých komorbidit u jednoho nemocného je do jisté míry asociována s nově vzniklou chronickou migrénou a také s bolestmi hlavy z nadužívání

medikace (D'Amico et al., 2018). Komorbidity migrény mohou v některých případech komplikovat její diagnostiku a také vést k jistým omezením léčebných možností, jako je tomu například u nemocných ve vysokém kardiovaskulárním riziku, tedy s nemožností akutní léčby triptany.

Do budoucna je třeba dalšího výzkumu k bližšímu ozřejmení jejich vzájemných souvislostí – kauzalita, reverzní kauzalita, sdílené genetické predispozice... Tyto poznatky mohou potenciálně vést k lepšímu pochopení patofyziologie a pokrokům v léčbě jak migrény, tak jejich komorbidit.

LITERATURA

- Altamura C, Corbelli I, de Tommaso M, et al. Pathophysiological Bases of Comorbidity in Migraine. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:640574. doi: 10.3389/fnhum.2021.640574. PMID: 33958992; PMCID: PMC8093831.
- Baskin SM, Smitherman TA. Migraine and psychiatric disorders: comorbidities, mechanisms, and clinical applications. *Neurol Sci*. 2009;30 Suppl 1:S61-5. doi: 10.1007/s10072-009-0071-5. PMID: 19415428.
- Baykan B, Madia F, Bebek N, et al. Autosomal recessive idiopathic epilepsy in an inbred family from Turkey: identification of a putative locus on chromosome 9q32-33. *Epilepsia*. 2004;45(5):479-87. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.30903.x. PMID: 15101829.
- Bigal ME, Kurth T, Santanello N, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010;74(8):628-35. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0cc8b. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20147658; PMCID: PMC3462501.
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31563224.
- Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache*. 2019;59(3):306-338. doi: 10.1111/head.13459. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30589090.
- Dahmen N, Querings K, Grün B, Bierbrauer J. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients. *Neurology*. 1999;52(6):1291-3. doi: 10.1212/wnl.52.6.1291. PMID: 10214764.
- D'Amico D, Sansone E, Grazzi L, et al. Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(6):515-522. doi: 10.1111/ane.13014. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30107027.
- Elston Lafata J, Moon C, Leotta C, et al. The medical care utilization and costs associated with migraine headache. *J Gen Intern Med*. 2004;19(10):1005-12. doi: 10.1111/j.1525-1497.2004.30021.x. PMID: 15482552; PMCID: PMC1492574.
- Gonda X, Rihmer Z, Juhasz G, et al. High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism. *Psychiatry Res*. 2007;149(1-3):261-6. doi: 10.1016/j.psychres.2006.05.014. Epub 2006 Nov 17. PMID: 17113652.
- Kim YH, Lee JW, Kim Y, et al. Bidirectional association between migraine and rheumatoid arthritis: two longitudinal follow-up studies with a national sample cohort. *BMJ Open*. 2021;11:e046283. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046283
- Kister I, Caminero AB, Monteith TS, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain*. 2010;11(5):417-25. doi: 10.1007/s10194-010-0237-9. Epub 2010 Jul 13. PMID: 20625916; PMCID: PMC3452278.
- Kister I, Munger KL, Herbert J, Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II. *Mult Scler*. 2012;18(1):90-7. doi: 10.1177/1352458511416487. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21816759; PMCID: PMC3627491.
- Kuhlman KR, Geiss EG, Vargas I, Lopez-Duran NL. Differential associations between childhood trauma subtypes and adolescent HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;54:103-14. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.020. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25704913; PMCID: PMC4384935.
- Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):92-100. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70266-6. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2012;11(2):125. PMID: 22172624.
- Malik R, Winsvold B, Auffenberg E, et al. The migraine-stroke connection: A genetic perspective. *Cephalalgia*. 2016;36(7):658-68. doi: 10.1177/0333102415621055. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26660850.
- Martin VT, Fanning KM, Serrano D, et al. Asthma is a risk factor for new onset chronic migraine: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache*. 2016;56(1):118-31. doi: 10.1111/head.12731. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26581563.
- Messina R, Filippi M, Goadsby PJ. Recent advances in headache neuroimaging. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(4):379-385. doi: 10.1097/WCO.0000000000000573. PMID: 29952833.
- Minen MT, Begasse De Dhaem O, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):741-9. doi: 10.1136/jnnp-2015-312233. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26733600.
- Netzer C, Freudenberger J, Heinze A, et al. Replication study of the insulin receptor gene in migraine with aura. *Genomics*. 2008;91(6):503-7. doi: 10.1016/j.ygeno.2008.03.006. Epub 2008 May 2. PMID: 18455362.
- Rainero I, Limone P, Ferrero M, et al. Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia*. 2005;25(8):593-7. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00928.x. PMID: 16033384.
- Schwedt TJ, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine--bringing closure to the subject. *Headache*. 2006;46(4):663-71. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00433.x. PMID: 16643562.
- Song TJ, Yun CH, Cho SJ, et al. Short sleep duration and poor sleep quality among migraineurs: A population-based study. *Cephalalgia*. 2018;38(5):855-864. doi: 10.1177/0333102417716936. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28641451.
- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*. 1992;267(1):64-9. PMID: 1727198.
- Van Os HJA, Mulder IA, Broersen A, et al; DUST Investigators. Migraine and Cerebrovascular Atherosclerosis in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017;48(7):1973-1975. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016133. Epub 2017 May 19. PMID: 28526767.
- Wang IC, Tsai JD, Lin Clet al. Allergic rhinitis and associated risk of migraine among children: a nationwide population-based cohort study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(3):322-7. doi: 10.1002/alf.21654. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26446370.
- Wang L, Deng ZR, Zu MD, et al. The Comorbid Relationship Between Migraine and Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:609528. doi: 10.3389/fmed.2020.609528. PMID: 33521020; PMCID: PMC7838157.
- Zhang DG, Amin FM, Guo S, et al. Plasma Glucose Levels Increase During Spontaneous Attacks of Migraine With and Without Aura. *Headache*. 2020;60(4):655-664. doi: 10.1111/head.13760. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031249.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol*. 2003;10(2):147-52. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00551.x. PMID: 12603289.

Ofatumumab v klinické praxi

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

V současné době se mění pohled na léčbu roztroušené sklerózy. U indikovaných pacientů je cílem nasazení vysoce účinné léčby v rané fázi nemoci. Zvyšuje se počet pacientů na této léčbě i spektrum léčiv. Ofatumumab je jedním z vysoce účinných léků. Jde o monoklonální protilátku proti CD20 lymfocytům s prokázanou vysokou a rychlou účinností v potlačení zánětlivé aktivity, ale částečně i progresi onemocnění bez relapsů. Byť je dobře tolerován, což umožňuje aplikaci pacientem v domácím prostředí, stále se jedná o lék působící selektivní imunosupresi s potenciálními nežádoucími účinky, a tedy nutností farmakovigilance. Cílem článku je upozornit neurology na praktické aspekty léčby.

Klíčová slova: ofatumumab, monoklonální protilátky proti lymfocytům CD20, vysoce účinná léčba, roztroušená skleróza.

Ofatumumab in clinical practice

The view of multiple sclerosis treatment is changing. The aim is to provide patients with highly effective treatment at an early stage of the disease. The number of patients on HET is growing, as is the range of drugs available, which now includes ofatumumab. Ofatumumab is a monoclonal antibody that targets CD20 lymphocytes. It has been shown to be highly and rapidly effective in suppressing inflammatory activity and, to some extent, disease progression without relapse. Although it is well tolerated and can be administered by the patient at home, it is still a selective immunosuppressive drug with potential side effects and thus the need for pharmacovigilance. The aim of this article is to alert neurologists to the practical aspects of treatment.

Key words: ofatumumab, monoclonal antibodies against CD20 lymphocytes, high effective treatment, multiple sclerosis.

Úvod

Dříve preferovaná eskalační strategie léčby roztroušené sklerózy (RS) je v současné době stále častěji nahrazována zahájením vysoce účinné léčby (HET – High Efficacy Treatment) již v časných fázích RS, tedy i u nově diagnostikovaných neléčených pacientů. I když se při sledování průběhu RS zohledňují i další parametry než pouze míra relapsů (progrese nezávislá na relapsech, aktivita na magnetické rezonanci, úbytek mozkové tkáně, neuropsychologická vyšetření a biomarkery progrese a aktivity, jako jsou neurofilamenta a další), stále je nejběžnější definicí HET doporučení britské neurologické společnosti. Podle tohoto doporučení jsou do kategorie HET zařazena

léčiva, která snižují roční míru relapsů o více než 50 % (Scolding et al., 2015). Významné zlepšení prognózy pacientů při časném nasazení HET prokázalo více prací. Více prací prokázalo významné zlepšení prognózy pacientů při časném nasazení HET. Např. v často citované práci He a kolektivu z roku 2020 byl porovnáván efekt léčby u pacientů nasazených na HET (rituximab, ocrelizumab, mitoxantron, alemtuzumab a natalizumab; n = 213) s pacienty, kteří léčbu zahájili čtvrtý až šestý rok (n = 267). Na počátku léčby bylo průměrné skóre EDSS 2,2 ve skupině časně léčby a v pozdní skupině 2,1. V šestém roce od začátku onemocnění bylo průměrné skóre EDSS 2,2 (SD 1–6) v časně skupině ve srovnání

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

N/A

Cit. zkr: *Neurol. praxi*. 2024;25(1):62-65

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.075>

Článek přijat redakcí: 6. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 12. 2023

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

martin.elisak@fnmotol.cz

s 2,9 (SD 1–8) v pozdní skupině. Tento rozdíl přetrvával v průběhu každého roku sledování až do desátého roku po začátku onemocnění (He et al., 2020). Svě postavení mezi HET potvrdil ofatumumab na základě studií ASCLEPIOS, kde byla prokázána jeho vyšší účinnost ve sledovaných parametrech oproti teriflunomidu jako zástupci léčby se střední účinností (MET – Moderate Efficacy Treatment) (Hauser et al., 2020). Benefit časného nasazení byl potvrzen i u ofatumumabu oproti teriflunomidu, a to již ve 4. roce léčby (Hauser et al., 2023). Výsledky těchto sledování vedly ke schválení ofatumumabu (Kesimpta®) nejen jako eskalační léčby při klinické aktivitě u pacienta již léčeného DMT (Disease Modifying Therapy), ale i u nově diagnostovaných pacientů s nepříznivými prognostickými faktory, definovanými jako přítomnost T1 gadolinium sytící se léze a/nebo infratentoriální a/nebo spinální léze. V současné době je pravděpodobné, že nový pacient odeslaný do MS centra bude kandidátem nasazení jednoho z HET. Vzhledem k úhradovým kritériím je s výhodou, byť nikoliv nezbytně vhodné, pokud pacient s podezřením na první demyelinizační příznak má magnetickou rezonanci s gadoliniem (Wattjes et al., 2021). Nasazení HET může také urychlit, pokud má i přes absenci míšních symptomatiky provedené zobrazení celé míchy. Při rozhodování o léčbě RS je na jedné straně snahou nasadit u indikovaných pacientů HET co nejdříve, na druhé straně je nutné brát v potaz možná rizika léčby (zejména infekční), komorbidit (onkologická anamnéza, autoimunitní komorbidita), plánování rodiny, věk a další faktory a snažit se zvolit optimální DMT u konkrétního pacienta.

Mechanismus působení a účinnost

Ofatumumab patří, spolu s ocrelizumabem (Ocrevus®), mezi monoklonální protilátky proti CD20 znaku lymfocytů. Jde o transmembránový, neglykosylovaný fosfoprotein, který je exprimován především na B lymfocytech, a to od pre-B lymfocytů vyskytujících se v kostní dřeni, přes zralé a paměťové B buňky vyskytující se v krvi, lymfatických orgánech a v likvoru. Dále je exprimován na přibližně 6 % T lymfocytů. Není exprimován na kmenových a pro-B lymfocytech, které se vyskytují v kostní dřeni, a na dlouho žijících plazma-

tických buňkách v kostní dřeni a lymfatické tkáni. Po jeho aplikaci dochází k rychlé depleci v periferní krvi a variabilně zřejmě i v dalších kompartmentech obsahujících CD20 lymfocyty, jako je lymfatická tkáň, ale také centrální nervový systém. V periferní krvi dochází k plné depleci CD20 lymfocytů v mediánu 11 dnů (Yu et al., 2022). Tato deplece se projevuje v rychlém potlačení zánětlivé aktivity jak klinické, tak rezonanční – průměrný počet nových nebo přetrvávajících gadolinium-enhancujících T1 lézí se snížil z 1,5 na začátku na 0,1 ve 12. týdnu, zatímco podíl pacientů bez těchto lézí byl 64,2 % na začátku a 94,1 % ve 12. týdnu (Bar-Or et al., 2022). Potlačení klinické aktivity (atak nebo synonymem relapsů) se projevuje ve snížení roční míry relapsů o 50,5 až 58,5 % (Hauser et al., 2020). Trvalé potlačení aktivity pozorujeme i po 5 letech sledování (Kappos et al., 2023).

Výzvou v léčbě RS je v současné době potlačení takzvané „doutnající RS“. I v počátečních stádiích onemocnění dochází k pozvolnému zhoršování stavu bez skokového zhoršení v rámci relapsu. Jedním z parametrů tohoto zhoršení je takzvaná PIRA (progression independent of relapse activity), která se vyskytuje již v prvních pěti letech nemoci až u čtvrtiny pacientů. Pacienti, u nichž se PIRA objevila během prvních 5 let roztroušené sklerózy, mají 26x vyšší riziko rozvoje těžkého postižení než pacienti, u nichž se první PIRA objevila v pozdním stadiu onemocnění (Tur et al., 2023). Byť ofatumumab oddálil PIRA oproti teriflunomidu o 56 %, stále byla přítomna v prvních dvou a půl letech léčby u 3,6 % pacientů (Gärtner et al., 2022).

Způsob aplikace a dávkování

Ofatumumab je plně humánní monoklonální protilátka. To spolu s faktem, že se nepodává v infuzích, ale subkutánně a také že se podává v kratších intervalech, mezi kterými dochází pouze k minimální (2 % pacientů) replaci B lymfocytů, vede k nízkému výskytu reakcí spojených s aplikací. Celkem byly sice hlášeny u 20,6 %, ale ve většině případů jsou nezávažné a s časem jejich výskyt klesá – u první injekce 14,4 % u druhé již 4,4 % a pod 3 % od třetí injekce. Reakce spojené s injekcí jsou obvykle nezávažné (systémové reakce, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice,

polymyalgie a polyartralgie), pouze u dvou (0,2 %) pacientů s RS léčených ofatumumabem byly hlášeny závažné reakce spojené s injekcí, ale ne život ohrožující. U 12,3 % pacientů byly hlášeny lokální reakce v místě injekce (Cohen et al., 2023). Vzhledem k tomuto příznivému profilu byl ofatumumab jako první monoklonální protilátka u RS schválen k domácí aplikaci bez nutnosti premedikace.

Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánně s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2 s následným měsíčním dávkováním. Po první dávce pod dohledem zdravotníka si již pacient aplikuje sám v domácím prostředí pomocí pera Sensoready®. Pero se skladuje v chladu v lednici mezi 2 až 8 °C a mělo by být chráněno před světlem. Přípravek by ale měl být podáván pouze, pokud má pokojovou teplotu.

Bezpečnost a vedlejší účinky

Ofatumumab je selektivní imunosupresivum vedoucí k trvalé depleci zejména periferních B lymfocytů. Jako nejčastější nežádoucí účinky jsou, kromě výše uvedených souvisejících s aplikací, čtenější infekty. Dále vzhledem k depleci B lymfocytů je také horší protilátková odpověď na vakcinaci. Nežádoucí účinky byly důvodem k přerušení léčby po pěti letech u 7,1 % pacientů (Cohen et al., 2023).

Před zahájením léčby je nutné vyloučit latentní infekci hepatitidou B, protože při CD20 depleční terapii byly popsány případy fatální reaktivace s jaterním selháním (Marzo et al., 2023). Dále kromě krevního obrazu a základních biochemických testů (jaterní enzymy, ledvinné funkce, zánětlivé parametry) se dále rutinně provádí vyšetření hladin imunoglobulinů a je vhodné i doplnění serologického statusu pacienta.

Roční výskyt infekcí na 100 pacientů po pětileté expozici ofatumumabu je 41, jednalo se ve většině případů o respirační a močové infekce. Jako závažné byly hodnoceny ve 0,9 na 100 pacientů za rok a šlo nejčastěji o covid-19, apendicitidy a pneumonie. Oportunní infekce dosud nebyly hlášeny (Cohen et al., 2023). Jako rizikové faktory těžších infekcí byly u ofatumumabu popsány obezita a mužské pohlaví (Cohen et al., 2023), u CD20 deplečních terapií obecně i komorbidit (další au-

toimunitní onemocnění, diabetes, endokrinní onemocnění, hypertenze, plicní onemocnění, rakovina, kardiovaskulární onemocnění a obezita), tíže postižení dle EDSS a délka léčby (Oksbjerg et al., 2021). Některé práce naznačují jako rizikový faktor infektu hypogamaglobulinemii IgG (hypo-IgG), která je u ofatumumabu po 5 letech léčby u 2 % pacientů, ale pouze v 0,2 % vedla k přerušení léčby (Cohen et al., 2023). U pacientů s četnými infekty a hypoligG může být jednou z možností i substituce IgG po konzultaci s imunologem. Vzhledem k bytí mírně, ale přesto vyšším riziku infektu, horší humorální odpovědi na očkování a kontraindikaci očkování živými vakcínami je vhodné před zahájením léčby ofatumumabem probrat s pacientem rizikové faktory a možnost vakcinace, a to optimálně před zahájením léčby (Otero-Romero et al., 2023). Vzhledem ke krátkému oknu optimálního zahájení vakcinace (ataka jako první příznak RS je obvykle léčena kortikoidy, po kterých je několik týdnů účinek vakcinace snížen) je s výhodou znát serologický status pacienta, a tedy i rychleji posoudit rozsah a načasování očkování. Pacienti s novým příznakem jsou většinou přeléčeni vysokodávkovanými kortikoidy, po kterých se doporučuje očkovat nejdříve s odstupem jednoho měsíce. Na druhou stranu je žádoucí zahájení DMT co nejdříve od diagnózy RS. To nám dává poměrně krátké okno, kdy lze pacienty naočkovat bez zdržení zahájení DMT. Toto zdržení může být zkráceno, pokud známe serologický stav pacienta již v době prvního vyšetření v RS centru. Bytí je jednoznačně preferována vakcinace, u pacientů, kteří nemohli být očkováni či mají i po očkování nízké titry protilátek, je v případě rizikové expozice vhodná antivirová léčba (např. u covidu-19 nebo chřipky) nebo postexpoziční profylaxe imunoglobulinem (např. u tetanu, varicelly) a časná antibiotická léčba v případě močových či bakteriálních respiračních infektu.

I přesto, že předchozí studie u CD20 depleční terapie naznačovaly disproporčně vyšší riziko výskytu karcinomu prsu, nedávný výzkum neprokázal zvýšenou incidenci rakoviny prsu u žen léčených ocrelizumabem ve srovnání s typickou populací RS (Dánsko) a celkově neukázal významné zvýšení rizika ve srovnání s obecnou

populací. Obdobně u ofatumumabu nebyl po pěti letech zvýšený výskyt nádorových onemocnění (0,32 na 100 osob za rok) (Cohen et al., 2023). Celkem bylo hlášeno 21 případů, z čehož devět byl nádor prsu (Cohen et al., 2023). I proto by pacientky léčené ofatumumabem měly důsledně dodržovat screeningové programy.

Profil pacientů vhodných k léčbě ofatumumabem

Srovnání jednotlivých studií prostřednictvím síťových metaanalýz ukázalo, že ofatumumab se řadí, spolu s natalizumabem, alemtuzumabem a ocrelizumabem, mezi HET s vysokou schopností v potlačení zánětlivé aktivity (Samjoo et al., 2020). Lze ho tedy zvažovat u pacientů s aktivitou na DMT s jiným mechanismem účinku (označováno jako eskalační léčba při přechodu z DMT se střední účinností nebo laterální switch při přechodu z DMT se srovnatelnou účinností). Dalším důvodem může být intolerance jiné HET. U pacientů léčených jinou protilátkou proti CD20 lymfocytům může být změna zvažována v případě výskytu neutralizačních protilátek proti užívané monoklonální protilátce event. v případě takzvaného wearing off fenoménu či časně repopulace CD19 lymfocytů dle cytoflow při dodržení šestiměsíčního podávání. Vzhledem k prokázání benefitu při časném nasazení HET a aktuálním indikačním omezením je ofatumumab indikován i u dosud neléčených pacientů, kteří mají nepříznivé rizikové faktory dle MR.

Jedinými kontraindikacemi k nasazení ofatumumabu je probíhající malignita či infekce, pacienti s rizikem reaktivace hepatitidy a pacienti se závažným imunodeficitem. I u ostatních pacientů je důležité před nasazením CD20 depleční terapie individuálně posuzovat poměr risk/benefit. I přes splnění indikačních kritérií je třeba důsledného vyhodnocení zejména u pacientů s rozvojem RS po 50. roku věku, dále u pacientů s onkologickou anamnézou a s anamnézou četných infektu, diskutovaných v části bezpečnost. První příznak po 50. roku věku je popisován v 3,4 % případů pacientů s RS, z čehož 55 % bylo hodnoceno jako relaps remitentní forma (Roohani et al., 2014). Rozhodnutí o nasazení HET může být problematické vzhledem k častějším komorbiditám, imunosenescenci vedoucí

ke snížené obranyschopnosti proti infektu a vyššímu riziku malignit. Je možný i nižší efekt HET v této věkové skupině – ocrelizumab jako zástupce CD20 depleční terapie neprokázal efekt v redukci roční míry relapsů u pacientů nad 40 let (Turner et al., 2019). Na druhou stranu i v těchto věkových skupinách se můžeme setkat s vysoce aktivní RS. Další potenciální výhodou monoklonálních protilátek je absence farmakokinetických interakcí.

Další skupinou jsou pacientky plánující rodinu. Dle SPC by měly ženy ve fertilním věku během léčby a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Ofatumumab, jako molekula IgG, má schopnost pronikat v prvním trimestru hematomplacentární bariérou pouze v minimálním množství. To naznačuje, že riziko přímého ovlivnění plodu v prvním trimestru těhotenství je nízké, teoretické riziko by mohlo vzniknout spíše nepřímo například vlivem infekce matky při selektivní imunosupresi. Důležité je podotknout, že ofatumumab má krátký poločas v těle, a to přibližně 16 dní. Průměrná rychlost eliminace tohoto léku během 12 týdnů je též vysoká (Kesimpta SPC – Souhrn údajů o léčivém přípravku; Summary of Product Characteristics). To naznačuje, že pokud by pacientka otěhotněla během léčby, časným přerušením podávání ofatumumabu po zjištění těhotenství se riziko expozice plodu minimalizuje. Bylo popsáno riziko abnormalit v krevním obraze a častějších infektu v první roce u dětí matek léčených jinou CD20 depleční terapií, která má delší clearance a dobu repopulace B lymfocytů. Studie prováděné na zvířecích modelech a sledování těhotenství pacientek, které přerušily léčbu ofatumumabem po zjištění těhotenství, neposkytují důkazy o teratogenicitě tohoto léku. To znamená, že plánovaná gravidita sama o sobě neznamená, že by ofatumumab neměl být nasazen. Rozhodnutí ohledně plánování těhotenství a nasazení ofatumumabu by mělo být vždy individuální a mělo by se opírat o zvážení rizik a přínosů ve spolupráci s pacientkou.

Závěr

Ofatumumab rozšiřuje spektrum vysoce účinných léků dostupných pro terapii RS. I přes relativně příznivý bezpečnostní profil je nutné mít stále na paměti, že významně

ovlivňuje imunitní systém pacientů, a proto zůstává nutností provádět pravidelné monitorování. To by mělo zahrnovat sledování hematologických a imunologických parametrů, jakož i imunitního stavu pacientů. Dále je třeba kontrolovat riziko infekčních komplikací,

zejména u těch pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku. Úkolem budoucího výzkumu je také otázka nezbytnosti a bezpečnosti trvalé deplece CD20 lymfocytů v periferní krvi v řádu desítek let, protože imunitní systém se v důsledku stárnutí významně mění.

Důležitým aspektem je také individuální přístup k léčbě, protože každý pacient má svou unikátní anamnézu. Optimalizace léčebného režimu ofatumumabem by měla zohledňovat všechny relevantní faktory a také názor pacienta.

LITERATURA

1. Bar-Or A, Wiendl H, Montalban X, et al. Rapid and sustained B-cell depletion with subcutaneous ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: APLIOS, a randomized phase-2 study. *Mult Scler*. 2022;28(6):910-924. doi:10.1177/13524585211044479.
2. Cohen J, Hauser S, Cross A, et al. Five-Year Safety of Ofatumumab in People Living With Relapsing Multiple Sclerosis. *Poster Presentation at the American Academy of Neurology (AAN)*. 2023, April 22-27, 2023.
3. Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler*. 2022;28(10):1562-1575. doi:10.1177/13524585211078825.
4. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557. doi:10.1056/NEJMoA1917246.
5. Hauser SL, Zielman R, Das Gupta A, et al. Efficacy and safety of four-year ofatumumab treatment in relapsing multiple sclerosis: The ALITHIOS open-label extension. *Mult Scler*. 2023;29(11-12):1452-1464. doi:10.1177/13524585231195346.
6. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316. doi:10.1016/S1474-4422(20)30067-3.
7. Marzo B, Vidal-Jordana A, Castilló J, et al. Hepatitis B reactivation is a rare event among patients with resolved infection undergoing anti-CD20 antibodies in monotherapy without antiviral prophylaxis: results from the HEBEM study [published online ahead of print, 2023 Sep 11]. *J Neurol*. 2023;10.1007/s00415-023-11973-y. doi:10.1007/s00415-023-11973-y.
8. Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M, Magyar M, Sellebjerg F. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:102988. doi:10.1016/j.msard.2021.102988.
9. Otero-Romero S, Lebrun-Frény C, Reyes S, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler*. 2023;29(8):904-925. doi:10.1177/13524585231168043.
10. Roohani P, Emiru T, Carpenter A, et al. Late onset multiple sclerosis: Is it really late onset? *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):444-449. doi:10.1016/j.msard.2014.02.004.
11. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2020;9(18):1255-1274. doi:10.2217/ceer-2020-0122.

12. Scolding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015;15(4):273-279. doi:10.1136/practneurol-2015-001139.
13. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, et al. Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023;80(2):151-160.
14. Turner B, Cree BAC, Kappos L, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2019;266(5):1182-1193. doi:10.1007/s00415-019-09248-6.
15. 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.
16. Yu H, Graham G, David OJ, et al. Population Pharmacokinetic-B Cell Modeling for Ofatumumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022;36(3):283-300. doi:10.1007/s40263-021-00895-w.

Čtvrtstoletí zkušeností se vzdáváním lékařů

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



Při on-line vzdávání jsme zaregistrovali
31 960 lékařů



Celková návštěvnost webových stránek
našich časopisů je **959 120** zobrazení za měsíc



Nevňujeme se jen práci.
V Solenu se narodilo **45 dětí**



Buprenorfin jako novinka v léčbě chronické bolesti

doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
KARIM, Centrum pro léčbu bolesti, Praha

Článek se zabývá možnými způsoby léčby chronické bolesti silnými opioidy, která může být při neodborném vedení provázena řadou komplikací. Bez léčby silnými opioidy si nelze léčbu silné chronické bolesti představit, je však nutné držet se několika základních doporučení ke správné indikaci a monitoraci celého průběhu léčby. V posledních letech se prosazuje nový koncept klasifikace opioidů na základě jejich receptorového mechanismu působení a tento koncept může být vodítkem k šetrnější léčbě silnými opioidy, zejména u nenádorové bolesti. Léčba chronické bolesti pouze neopioidními analgetiky je z hlediska nežádoucích účinků a léčebných interakcí rovněž při neodborném vedení riziková. Buprenorfin je parciální μ -receptorový agonista a byl dosud dostupný v transdermálních náplastech pro léčbu středně silné až silné chronické bolesti nádorového i nenádorového původu, aktuálně přichází na trh v novém dávkování náplasti s obsahem buprenorfinu uvolňující dávky 5, 10, 15, 20, 30 a 40 $\mu\text{g/h}$. Úhradu ze zdravotního pojištění mají aktuálně síly 5, 20, 30 a 40 $\mu\text{g/h}$. Jsou indikovány k terapii středně silné až silné nenádorové bolesti u dospělých pacientů v případech, kdy je k dosažení dostatečné analgezie nutné podání opioidů. Výhodou terapie je jednoduchá manipulace s náplastí s prodlouženým intervalem výměny 7 dní a bezproblémová titrace dávky buprenorfinu, léčba je dostatečně analgeticky efektivní a dobře pacienty tolerovaná.

Klíčová slova: chronická bolest, opioidní a neopioidní analgetika, atypické opioidy, WHO žebříček, buprenorfin.

Buprenorphine as an innovation in the treatment of chronic pain

The article discusses the possible causes of chronic pain with strong opioids, which can be accompanied by a number of complications if not managed professionally. Treatment of severe chronic pain cannot be imagined without strong opioids, but it is necessary to follow some simple recommendations for proper indication and monitoring of the whole course of treatment. In recent years, a new concept of classifying opioids based on their receptor mechanism of action has been promoted, and this concept may guide more gentle treatment with strong opioids, especially for non-cancer pain. The treatment of chronic pain with non-opioid analgesics is also risky in terms of adverse effects and drug interactions if not managed professionally. Buprenorphine is a partial μ -receptor agonist and was previously available in transdermal patches for the treatment of moderate to severe chronic pain of both tumor and non-tumor origin, and currently buprenorphine patches containing 5, 10, 15, 20, 30 and 40 $\mu\text{g/h}$ are coming to market in new dosages. Health insurance reimbursement is currently for the 5, 20, 30 and 40 $\mu\text{g/h}$ strengths. They are indicated for the treatment of moderate non-cancer pain in adult patients in cases where opioid administration is required to achieve sufficient analgesia. The therapy has the advantage of easy patch

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):66-68

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.013>

Článek přijat redakcí: 17. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 8. 2. 2024

doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.

jitka.fricova@vfn.cz

manipulation with an extended replacement interval of 7 days and easy titration of the buprenorphine dose, the treatment is sufficiently analgesic effective and well tolerated by patients.

Key words: chronic pain, opioid and nonopioid analgesics, atypical opioid analgesics, WHO ladder, buprenorphine.

Nová definice bolesti

Nová definice chronické bolesti podle Mezinárodní společnosti pro studium bolesti (IASP) z roku 2020 je následující: „Bolest je nepříjemná smyslová a emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo podobná té, která je se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně spojena“ (IASP, 2020).

Jako třetí patofyziologický typ bolesti byla definována nociplastická bolest s cílem zdůraznit význam změn v procesu zapojení nocicepce zejména v oblasti centrálních mechanismů. Tento typ bolesti vzniká na podkladě změny nocicepce, a to i bez jasného důkazu skutečného nebo hrozícího poškození tkáně, které způsobuje aktivaci periferních nociceptorů, nebo i bez důkazu o nemoci nebo lézi somatosenzorického nervového systému způsobujícího bolest. Farmakoterapie musí být individualizována s větším uplatněním koanalgetik (IASP, 2020).

Léčba bolesti silnými opioidy

Léčba silnými opioidy je aktuálně podrobena důslednější kontrole. Bez podání silných opioidů si léčbu silné chronické bolesti nelze představit, nicméně je zapotřebí řídit se několika doporučeními správné indikace a vedení léčby. V případě nepříznivých účinků, kdy je pomyslná analgetická rovnice vychýlena směrem k nežádoucím účinkům navzdory dostatečné adjuvantní léčbě, se doporučuje rotace opioidu. Nahrazení jednoho opioidu za druhý a používání nižších dávek je možné ve většině případů (Etienne et al., 2017).

Výběr opioidu by měl být individualizován pro konkrétního pacienta. Neexistuje jeden opioid, který by byl nadřazen ostatním, důležité je uvážit možné interakce a v úvahu vzít komorbiditu nemocného. Například u pacienta s anamnézou prodloužení QT intervalu a/nebo při strukturálním onemocnění srdce či při arytmiích je doporučeno se vyhnout metadonu a buprenorfinu. Transdermální aplikace opioidu se nepovažuje za vhodnou pro pacienty s akutní nebo obtížně kontrolovatelnou

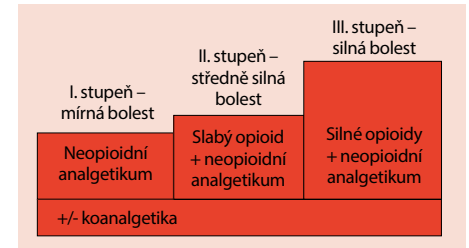
bolestí. Pacientovu reakci na opioid nelze předvídat, je třeba též respektovat preference pacienta. Již od zahájení opioidní léčby je možno podávat laxativa s cílem minimalizovat opioidy indukovanou dysfunkci střev. Při zahájení léčby silným opioidem je doporučen pečlivý lékařský dohled, zejména během počáteční titrační fáze. Terapii by měl vést jeden lékař a přípravek by si měl pacient ideálně vyzvedávat v jedné lékárně. Pacienta je nutné edukovat ohledně pravidelné monitorace bolesti, aktivit a vedlejších účinků léčby. Počáteční léčebnou fází je doporučeno vést jako terapeutický test po dobu několika týdnů až měsíců.

Obecně platný doporučený postup pro léčbu bolesti dle žebříčku Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) (Obr. 1) je založen na stupňovitěm navyšování analgetik dle míry bolesti (Anekar et al., 2023). Na prvním stupni se u mírné bolesti využívají analgetika-antipyretika (paracetamol, metamizol) nebo nesteroidní antiflogistika klasická (ibuprofen, diklofenak) či preferenční (nimesulid, meloxikam), na druhém stupni u středně silné bolesti jsou to kombinovné přípravky s obsahem paracetamolu, kodeinu, tramadolu či dexketoprofenu nebo opioidy tramadol a dihydrokodein označované jako slabé. U silné bolesti na třetím stupni jsou pak doporučovány silné opioidy buprenorfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon, tapentadol a morfin.

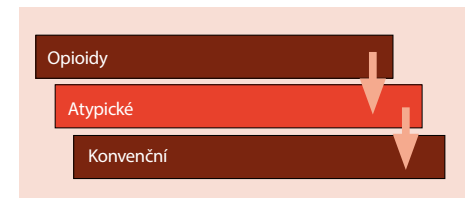
Nová klasifikace opioidů

Oproti dřívějšímu dělení na slabé a silné opioidy nyní častěji rozlišujeme konvenční a atypické opioidy (Obr. 2). Konvenční opioidy jsou silní agonisté na μ -opioidních receptorech. Tato léčiva jsou vhodná zejména v indikaci léčby nádorové bolesti a na rozdíl od atypických opioidů nemají stropový efekt (tj. další zvyšování dávky nevede k vyšší účinnosti), čehož se právě v terapii silné nádorové bolesti využívá. Jedná se o fentanyl, oxykodon, hydromorfon, morfin. U opioidních analgetik se stropový efekt týká zejména nežádoucích

Obr. 1. WHO analgetický žebříček (Anekar et al., 2023)



Obr. 2. Nový koncept klasifikace opioidů (Chanel et Schug, 2018)



účinků, jako je svědění, nauzea nebo zácpa. Atypické opioidy se neopírají výlučně o μ -receptorový agonismus a mají různé žádoucí i nežádoucí účinky s odlišným profilem toxicity a rizika závislosti. Atypické opioidy jsou buprenorfin, tramadol a tapentadol.

Atypické opioidy (tramadol, buprenorfin, tapentadol)

- se odlišují od konvenčních opioidů, neboť se neopírají výlučně o μ -receptorový agonismus
- buprenorfin, tramadol a tapentadol mají různé účinky a také různé nežádoucí účinky, včetně toxicity a míry rizika závislosti, ve srovnání s konvenčními opioidy (Schug, 2018)
- tyto rozdíly vedou ke zlepšení výsledků a snížení rizika při použití atypických opioidů
- atypické opioidy jsou silná analgetika pro chronickou bolest, která vyžaduje farmakologickou léčbu (Gudin et Fudin, 2020)

Konvenční opioidy (fentanyl, morfin, oxykodon, hydromorfon)

- jsou silní agonisté na μ opioidních receptorech
- jsou vhodné zejména v indikaci léčby nádorové bolesti

■ na rozdíl od atypických opioidů nemají stropový efekt (další zvyšování dávky nevede ke zvýšení analgetické odezvy), což je využíváno v léčbě silné nádorové bolesti

Buprenorfin jako atypický opioid

Buprenorfin je parciální μ -receptorový agonista a byl dosud dostupný v transdermálních náplastech pro léčbu středně silné až silné chronické bolesti nádorového i nenádorového původu. Dostupný byl dosud v náplastech s řízeným uvolňováním 35 $\mu\text{g/h}$, 52,5 $\mu\text{g/h}$ nebo 70 $\mu\text{g/h}$. Při potřebě indikace nižší dávky než 35 $\mu\text{g/h}$ byl dosud v praxi využíván postup off-label a náplast bylo doporučeno rozstříhnout na dva (17,5 $\mu\text{g/h}$) nebo čtyři (8,75 $\mu\text{g/h}$) stejné díly, aniž by bylo porušeno řízené uvolňování léčivé látky (Likar, 2006). Nižší dávka buprenorfinu byla využívána zejména u středně silných nenádorových vertebrogenních bolestí nebo u bolestí kloubů. Buprenorfin má vysokou míru afinity k plazmatickým proteinům (96–98 %), nicméně váže se přednostně na alfa a beta globuliny a méně na albumin, díky čemuž má nižší interakční potenciál s jinými léky. V důsledku zvýšené lipofility prostupuje přes hematoencefalickou bariéru. Je metabolizován v játrech systémem cytochromu P450 (CYP3A4 a CYP2C8) za vzniku aktivního metabolitu norbuprenorfinu a dále prostřednictvím uridindifosfát glukuronosyltransferáz (UGT2B7 a UGT1A1) za vzniku neaktivního metabolitu norbuprenorfin glukuronidu. Zhruba 50–70 % léčiva se vylučuje stolicí, pouze 15 % močí, buprenorfin je proto možné využít u pacientů s renální insuficiencí a u nemocných s mírným a středně závažným jaterním selháváním bez nutnosti úpravy dávek. Ekvianalgetické dávky se silnými opioidy fentanylem a morfinem shrnuje tabulka 1.

LITERATURA

1. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. [Updated 2023 Apr 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>.
2. Ettienne EB, Chapman E, Maneno M, et al. Pharmacogenomics-guided policy in opioid use disorder (OUD) management: An ethnically-diverse case-based approach. *Addict Behav Rep.* 2017;6:8-14.
3. Fricová J, Hakl M, Hřib R, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii chronické bolesti. *Bolest.* 2022;25(Suppl. 1):1-41.

Tab. 1. Ekvianalgetické dávky buprenorfinu

Transdermal buprenorphine ($\mu\text{g/h}$)	Transdermal fentanyl ($\mu\text{g/h}$)	Oral morphine (mg)
35	25	60
70	50	90
105	75	120
140	100	180

Buprenorfin jako novinka v jiném dávkování

Od 1. dubna 2023 je dostupný buprenorfin v novém dávkovacím schématu. Jedná se o transdermální náplasti s obsahem buprenorfinu uvolňující dávky 5, 10, 15, 20, 30 a 40 $\mu\text{g/h}$. Úhradu ze zdravotního pojištění mají aktuálně síly 5, 20, 30 a 40 $\mu\text{g/h}$. Jsou indikovány k terapii středně silné nenádorové bolesti u dospělých pacientů v případech, kdy je k dosažení dostatečné analgezie nutné podání opioidů. Nejsou vhodné k léčbě akutní bolesti. Během zahájení léčby může být potřeba podávat pacientům krátkodobě působící analgetika až do doby plné účinnosti přípravku. Medián doby, za kterou transdermální náplast o síle uvolňování 10 μg buprenorfinu/h dosáhne detekovatelné koncentrace, představuje 17 hodin. Dávku buprenorfinu je možné zvyšovat dle indikace po třech dnech, kdy se ustálí účinek podané dávky, dle doporučení SPC (Sp. zn. suks63698/2022). Při zvyšování dávky se používaná dávka transdermální náplasti nahradí náplastí o vyšší síle nebo se k dosažení požadované dávky

Tab. 2. Opioidy mají různou afinitu pro navázání na receptory (Quirion et al., 2021)

Agonisté opioidního receptoru	Afinita pro navázání k receptorům		
	μ , μ	κ , κ	δ , δ
Morfin	+++	+	-
Fentanyl	+++	-	-
Tramadol	+	-	-
Oxykodon	+	++	-
Kodein	+	-	-
Metadon	+++	-	-
Hydromorfon	+++	-	-
Buprenorfin ^{2*}	+ (částečný)	-	-

4. Gudín J, Fudín J. A Narrative Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Ther.* 2020;9:41-54.
5. Channell JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain Manag.* 2018;8(5):327-339. Epub 2018 Aug 6.
6. IASP Announces Revised Definition of Pain – International Association for the Study of Pain (IASP) (iasp-pain.org).
7. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2:115-125.
8. Quirion B, Bergeron F, Blais V, et al. The Delta-Opioid Receptor;

aplikuje na různá místa kombinace náplastí. Maximální celková uvolňovaná dávka buprenorfinu je 40 $\mu\text{g/h}$. Nedoporučuje se aplikovat více než dvě náplasti ve stejnou dobu (SPC, Buprenorfin). Náplast se aplikuje každý sedmý den, což představuje pro pacienty i ošetřující personál jistě velkou výhodou. K dispozici nyní nově na českém trhu je buprenorfin v náplastech s uvolňováním 5, 20 a 40 $\mu\text{g/h}$.

Buprenorfin 5, 20, 40 $\mu\text{g/h}$ výhody jeho použití

- Působí jako parciální agonista na μ -opioidních receptorech a jako antagonist na κ - a δ -opioidních receptorech (Tab. 2).
- Pravděpodobně působí více na míšňi opioidní receptory než na mozkové, což potenciálně omezuje klasické nežádoucí účinky, které provázejí léčbu opioidy (euforie, závislost, respirační deprese) (Tab. 2).
- Výhodou terapie je jednoduchá manipulace s náplastí s prodlouženým intervalem výměny 7 dní a snadná titrace dávky buprenorfinu.
- Buprenorfin má dostatečnou analgetickou účinnost, představuje bezpečnou a dobře tolerovanou možnost léčby chronické bolesti (Fricová et al., 2022).

Článek je podpořen
MH CZ-DRO-VFN64165.

- a Target for the Treatment of Pain. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:52.
9. Schug SA. The atypical opioids: buprenorphine, tramadol and tapentadol. *Medicine Today.* 2018;19(Suppl):5-11.
10. Tanguturi P, Pathak V, Zhang S, et al. Correction: Tanguturi et al. Discovery of Novel Delta Opioid Receptor (DOR) Inverse Agonist and Irreversible (Non-Competitive) Antagonists. *Molecules.* 2021;26:6693. *Molecules.* 2022;27(6):1969.
11. SPC, Souhrn údajů o přípravku Buprenorfin Stada. <https://www.sukl.cz>.

STADA

AKTIVNĚ PROTI CHRONICKÉ BOLESTI

BEZPEČNÉ DÁVKOVÁNÍ 1× TÝDNĚ

Buprenorfin Stada

5 | 20 | 30 | 40 mikrogramů/h
transdermální náplast
atypický opioid



Zkrácená informace o přípravku: Buprenorfin Stada 5 mikrogramů/h transdermální náplast, 10 mikrogramů/h transdermální náplast, 15 mikrogramů/h transdermální náplast, 20 mikrogramů/h transdermální náplast, 25 mikrogramů/h transdermální náplast, 30 mikrogramů/h transdermální náplast, 40 mikrogramů/h transdermální náplast

Indikační skupina: opioidní analgetika (anodyna), deriváty oripavinu. **Složení:** jedna transdermální náplast obsahuje buprenorphinum 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg nebo 20 mg nebo 25 mg nebo 30 mg nebo 40 mg. **Indikace:** léčba středně silné nenádorové bolesti v případech, kdy je k dosažení dostatečné analgezie nutné podání opioidů. Přípravek Buprenorfin Stada není vhodný k léčbě akutní bolesti a je určen k léčbě dospělých. **Dávkování a způsob užívání:** *Pacienti od 18 let a starší:* zahajovací dávka se má použít nejvyšší dávka přípravku Buprenorfin Stada transdermální náplast o síle 5 mikrogramů/h. Dávku je možné zvyšovat dle indikace po 3 dnech, kdy se ustaví maximální účinek podané dávky. Následná zvýšení dávky lze poté titrovat na základě potřeby doplňkových analgetik a pacientovy analgetické odpovědi na transdermální náplast. Přípravek Buprenorfin Stada se aplikuje každý 7. den. *Délka podávání:* Přípravek Buprenorfin Stada se za žádných okolností nesmí podávat déle, než je absolutně nezbytné. *Vysazování přípravku:* Po odstranění transdermální náplasti se sérové koncentrace buprenorfinu snižují postupně. *Pediatrická populace:* bezpečnost a účinnost buprenorfinu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. *Způsob podání:* transdermální podání. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se buprenorfin může během léčby přípravkem Buprenorfin Stada kumulovat, proto je nutno zvážit jinou léčbu a Buprenorfin Stada používat opatrně, pokud vůbec. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1; pacienti závislí na opioidech a při odvykací léčbě závislosti na opioidech; stavy, kdy je vážně porušeno dýchací centrum a jeho funkce, nebo k jeho poruše může dojít; pacienti, kterým jsou podávány inhibitory MAO, nebo kteří je užívali během posledních dvou týdnů (viz bod 4.5); pacienti trpící myasthenia gravis; pacienti v deliriu tremens. **Interakce:** buprenorfin se nesmí používat současně s inhibitory MAO a u pacientů, kteří inhibitory MAO dostávali v předchozích dvou týdnech (viz bod 4.3). Současná léčba inhibitory CYP3A4 může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím se zesílenou účinností buprenorfinu. Používat s opatrností v kombinaci: se serotonergními léčivými látkami, např. inhibitory MAO, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklickými antidepresivy, s dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém: s deriváty opioidů (analgetika a antitusika obsahující např. morfin, dextropropoxyfen, kodein, dextromethorfan nebo noskapin). Některá antidepresiva, sedativní antagonisté receptoru H1, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin a příbuzné látky, tyto kombinace zesilují aktivitu tlumící CNS. Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. **Hlavní nežádoucí účinky:** zmatenost, deprese, insomnie, nervozita, úzkost, anorexie, tremor, bolest hlavy, závrať, somnolence, zácpa, nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, dušnost, sucho v ústech, svědění, erytém, vyrážka, pocení, exantém, svalová slabost, vyčerpání, astenie, periferní edém. **Upozornění:** buprenorfin se musí používat zvláště opatrně u pacientů s akutní intoxikací alkoholem, poraněním hlavy, v šoku, se sníženou úrovní vědomí nejasného původu, intrakraniální lézí nebo se zvýšeným nitrolebním tlakem, anebo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2). Současné užívání přípravku Buprenorfin Stada a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. **Těhotenství a kojení:** buprenorfin se nemá používat během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud potenciální přínos léčby nepřeváží potenciální riziko pro plod. Přípravek Buprenorfin Stada se má během kojení používat s opatrností nebo se používání během kojení vyhnout. **Balení na trhu:** 4, 8 nebo 12 jednotlivě balených transdermálních náplastí. **Podmínky uchování:** [5 mikrogramů/h] a [10 mikrogramů/h] a [15 mikrogramů/h]: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. [20 mikrogramů/h] a [25 mikrogramů/h, 30 mikrogramů/h a 40 mikrogramů/h]: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Datum poslední revize textu:** 19. 8. 2021 pro síly 15, 25, 30, 40 mikrogramů/h. 21. 4. 2022 pro síly 5, 10, 20 mikrogramů/h. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo **Registrační číslo:** Buprenorfin Stada 5 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/414/20-C; Buprenorfin Stada 10 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/415/20-C; Buprenorfin Stada 20 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/416/20-C; Buprenorfin Stada 15 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/064/19-C Buprenorfin Stada 25 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/065/19-C Buprenorfin Stada 30 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/066/19-C Buprenorfin Stada 40 mikrogramů/h transdermální náplast: 65/067/19-C. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku.**



Prohlášení o odpovědném užívání léků na bázi opioidů. Všeobecné úvahy o léčbě bolesti s využitím opioidních analgetik. Všeobecně je třeba zvážit následující: Pro vytvoření terapeutického vztahu mezi pacientem a lékařem v průběhu diagnostiky a léčby bolesti je nezbytný individualizovaný přístup zaměřený na pacienta. • Před předepsáním opioidních analgetik zvažte všechny pacientovy proměnné, které by mohly mít vliv na výslednou dávku opioidů.⁽¹⁾ • U pacientů s akutní bolestí, např. po operaci, by měly být léky na bázi opioidů nasazovány na co nejkratší možnou dobu⁽¹⁾. U všech pacientů by měl proběhnout pečlivý výběr, jakož i zhodnocení rizika zneužívání, a užívání opioidů by mělo být pravidelně sledováno, aby bylo přiměřené⁽²⁻⁴⁾ a v souladu s cíli léčby (intenzita a funkčnost bolesti) dle dohody s pacientem⁽²⁻⁴⁾. • Pacienti by měli být informováni o možných vedlejších účincích opioidů a o možnosti vzniku tolerance, návyku a závislosti⁽²⁻⁴⁾. • V případech akutní i chronické bolesti je důležité optimálně využívat multimodální přístupy bez užití opioidů⁽¹⁾. • Závislost může vzniknout i tehdy, jsou-li opioidy užívány dle pokynů. Přesnou prevalenci zneužití u pacientů s chronickou bolestí léčenou opioidy je obtížné určit⁽⁵⁾. • Při dlouhodobém užívání opioidů jsou nezbytné pravidelné lékařské kontroly, které mají posoudit stav bolesti, dopad léčby na životní styl, jakož i na fyzickou a psychickou pohodu, vedlejší účinky a potřebu další léčby⁽²⁾. • Dlouhodobé užívání opioidů je třeba sledovat a pravidelně přehodnocovat, vč. snižování dávek nebo ukončení léčby⁽²⁻⁴⁾. • Příznaky zneužívání opioidů je třeba sledovat a řešit⁽²⁻⁴⁾. • Pacientům i široké veřejnosti mohou pro odpovědné užívání opioidů posloužit přehledné vzdělávací materiály a informační kampaně⁽⁶⁾. **Verze: 26. 2. 2020 1. Zpráva DHHS o osvědčených postupech při léčbě bolesti, květen 2019. 2. O'Brien, T. et al. European Journal of Pain 2017; 21:3-192. 3. Fakulta analgetik, OpioidsAware <https://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware>, září 2019. 4. Kosten, T.R. et al., Socie Pract. Perspect 2002; 1:13-20. 5. Rosenblum, A. et al Exp. Clin. Psycho-pharmacol. 2008; 16(5):405-416. 6. Zdravotní politika OECD. Řešení problematického užívání opioidů v zemích OECD. Květen 2019. <https://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a18286f0-en.htm>**

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

STADA



11. konference Neurologie pro praxi

31. 1. – 1. 2. 2024
PLZEŇ

11. ročník Konference Neurologie pro praxi navštívilo téměř 200 odborníků.



V tradičním prostředí nám dobře známého Parkhotelu zahájili 11. konferenci Neurologie pro praxi prezidenti konference prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D. (vlevo) a MUDr. Jiří Polívka, CSc. (vpravo).



O oblíbenosti této konference svědčí fakt, že ji každoročně navštíví kolem 200 praktických i klinických neurologů a zahájí tak v lednu neurologickou kongresovou sezónu.



Na úvod středního odborného programu zazněly **přednášky o demencích**, které se dostávají do popředí neurologických onemocnění. Prof. Hort – garant tohoto odborného přednáškového bloku – představil novinky v léčbě kognice a soběstačnosti u Alzheimerovy nemoci.



Příjemným zpestřením odborného programu byl **křest knihy „Spinální neurologie“** prof. Štětkařové a 8. vydání knihy „Základy neurologie“ autorského kolektivu z plzeňské Neurologické kliniky Dr. Polívky a Dr. Potužníka.



Střední odborný program byl zakončen velmi diskutovanou přednáškou JUDr. Jaroslava Svejkovského „Neurologie, zákony a právo“.



AIDP, CIDP, myasthenia gravis a paraneoplastické syndromy – to jsou některá z autoimunitních nervosvalových onemocnění, která přiblížili přítomným ve svých sděleních Dr. Potužník, Dr. Vejskal a doc. Ehler na začátku čtvrtého odborného programu.



Ani v letošním roce nemohl na závěr odborného programu konference chybět **soutěžní blok kazuistik**. Účastníci jako nejlepší sdělení zvolili práci MUDr. Kamily Štíbrané (druhá zleva) z FN Plzeň „Neurokognitivní porucha v mladém věku“.



Děkujeme zlatému partnerovi konference společnosti Novartis, s. r. o., za podporu této vzdělávací akce.

Základní informace o akci

Termín: 31. 1.–1. 2. 2024

Místo konání: Parkhotel Plzeň

Prezidenti: MUDr. Jiří Polívka, CSc.,
prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Počet účastníků: 182

Odborný program

- › Demence
- › „Nové autoimunity“ v neurologii
- › Diagnostické metody up-to-date
- › Status epilepticus
- › Varia
- › Autoimunitní nervosvalová onemocnění
- › Vzácná onemocnění motoneuronu a diferenciální diagnostika
- › Soutěžní blok kazuistik

ZLATÝ PARTNER

 **NOVARTIS**

STŘÍBRNÍ PARTNEŘI

 Bristol Myers Squibb

 **janssen**

 **MERCK**

 **Roche**

Poděkování patří všem partnerům za finanční spoluúčast na zajištění akce.

**Těšíme se na viděnou na
12. konferenci Neurologie pro praxi
v Plzni 29.–30. 1. 2025**

Pacient s myopatií... nebo ne?

MUDr. Jana Junkerová, MUDr. Eva Kovalová, MUDr. Martin Sabela

Neurologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava
Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Klinický obraz choroby je určujícím faktorem pro stanovení správné diagnózy, a tím i léčebného postupu. Není ojedinělé, že k zevně patrným symptomům mohou vést etiopatogeneticky různé procesy. Je známá podobnost fenotypu hereditárních myopatií a adultních forem spinální svalové atrofie (SMA) – hlavně SMA III. typu, Kugelberg-Welanderová, někdy přímo označované pseudomyopatická. Ve světle nových možností léčebně ovlivnit mutaci genu pro SMA připomínáme naléhavost revidovat diagnózy dospělých pacientů, budících dojem myopatů. Diametrálně jiné jsou nejen mutací postižené geny a úroveň léze motorické dráhy, ale především současné možnosti léčby.

Klíčová slova: míšň svalová atrofie, myopatie, úbytek svalové hmoty, neurogení, myogení.

Patient with myopathy... or not?

The clinical picture of the disease is a essential factor for determining the correct diagnosis and thus the treatment procedure. It is not uncommon that etiopathogenetically different processes can lead to outwardly visible symptoms. The similarity of the phenotype of hereditary myopathies and adult forms of spinal muscular atrophy (SMA) is known – mainly SMA III. type, Kugelberg-Welander, sometimes directly referred to as pseudomyopathic. In the light of the new possibilities of therapeutically influencing the SMA gene mutation, we remind you of the urgency of revising the diagnoses of adult patients who give the impression of myopath. Diametrically different are not only the genes affected by the mutation and the level of the motor pathway lesion, but above all the current treatment options.

Key words: spinal muscular atrophy, myopathy, loss of muscle mass, neurogenic, myogenic.

Úvod

Úbytek svalové hmoty a síly končetinových a trupových svalů se může začít rozvíjet v různém věku a s různě rychlou progresí ovlivní mobilitu pacientů. Věnujme pozornost v současnosti dospělým lidem, jejichž diagnóza, vysvětlující motorický deficit, byla stanovena v hlubší minulosti, tedy před rutinním prováděním genetického testování nervosvalových chorob v širším rozsahu genů.

Paušálně opisovaná diagnóza pacientů, jejichž svalové obtíže trvají 30 a více let, je

většinou hereditární myopatie NS. Pokud máme k dispozici dárnou zdravotnickou dokumentaci, nacházíme, krom klinického popisu pozvolna a nezadržitelně progredující svalové slabosti a atrofií, zmínky o elevaci sérové kreatinkinázy (CK-s) a myoglobinu a mnohdy nejasně interpretované elektromyografické nálezy. Metodou, která je mezi provedenými testy často vnímána jako stěžejní, je svalová biopsie, hlavně pokud genetické vyšetření nepotvrdilo Duchenne/Becker formu dystrofinopatie nebo nejčastější a nejdéle známé formy LGMD. Bohužel, tyto metody odrážejí pouze tehdejší úroveň

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest and financial support:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

JJ – tvorba manuskriptu a sběr dat; EK, MS – sběr dat, analýza literárních pramenů

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):71-73
<https://doi.org/10.36290/neu.2023.080>
Článek přijat redakcí: 14. 11. 2023
Článek přijat k publikaci: 20. 12. 2023

MUDr. Jana Junkerová
jana.junkerova@fno.cz

poznání a možností došetřit nervosvalové onemocnění.

Dvě kazuistiky z nedávné doby ukazují na čtyři případy nesprávné a dlouho nerevidované diagnózy.

Kazuistika 1. a 2.

Paní Alena, ročník narození 1963, hybně nestačila vrstevníkům už na základní škole, měla hubená lýtka a škobrtala. Na střední škole se přidaly i potíže ze slabostí stehů a paží. Stejně problémy měl i o šest let starší bratr, u něhož byla na podkladě svalové biopsie v roce 1977 stanovena diagnóza svalové dystrofie (blíže nespecifikované). Stejná diagnóza, podložená podobností fenotypu a histologického nálezu ze svalové biopsie, tedy připadla i paní Aleně. Rajonní ambulantní neurolog zajistil preskripci pomůček ke zlepšení mobility, rehabilitační a lázeňskou léčbu a ve 40 letech věku plný invalidní důchod. Kontrolní EMG ani jiné paraklinické testy neproběhly. Ve svých 58 letech, v roce 2021, paní Alena sama, na popud rodiny, požádala o konzultaci v Centru pro diagnostiku a léčbu nervosvalových chorob při FN Ostrava. U jinak zdravé pacientky jsme klinicky popsali atrofii pletencového i distálního svalstva horních i dolních končetin, chůzi o berlích s prvky myogenní i periferně neurogenní léze maximálně do 150 m. Čítí bylo normální pro všechny modalities. Sérové hladiny CK-s a myoglobinu byly nízké pozitivní (dvojnásobek normy). Provedená jehlová elektromyografie (EMG) z končetinových i trupových svalů jednoznačně ukázala chronickou neurogenní lézi motorických vláken, nikoli chronické stadium myopatie. Odklon od myopatie potvrdil i bioptický nález ze stehenního svalu. Genetické testy prokázaly homozygotní delecii exonů 7 a 8 genu SMN1 a 4 kopie exonů 7 a 8 genu SMN2, tedy diagnózu spinální svalové atrofie typ III při nástupu příznaků v dětském věku. Pacientka byla indikována k léčbě SMA a bez prodlení s vyřízením úhrady jsme léčbu započali. Klinimetrické testy svalové síly a hybných dovedností, prováděné co 6 měsíců, už třetí rok dokumentují efekt pod obrazem stabilizace a nehoršení skóre, k čemuž by nevyhnutelně bez léčby došlo. 66letý, těžce imobilní bratr pacientky, u něhož byla následně rovněž přehodnocena

diagnóza myopatie na SMA, paraklinické testy i moderní léčbu odmítl.

Kazuistika 3. a 4.

Pan Milan, ročník narození 1971, v šesti letech neunesl aktovku a v deseti nevyšel schody bez opory o zábradlí a často padal. Do třiceti let byl schopen chůze v interiéru s držením se o nábytek, nyní je mobilní pouze na elektrickém invalidním vozíku a k přesunům používá hydraulický zvedák. Vsedě s opřenými lokty zvládá administrativní práci v režimu home office. Nemá jiné zdravotní potíže. V době, kdy podstupoval vyšetřovací metody, tedy kolem roku 1981, vykazovala stejné klinické problémy i jedna z jeho sester, Lenka, ročník narození 1973. Oba sourozenci podstoupili svalovou biopsii se závěrem svalová dystrofie. Neurolog v místě bydliště zajistil rehabilitace, lázně, pomůcky. Plný invalidní důchod byl Milanovi přiznán ve 26 letech věku a Lence s dovršením dospělosti. EMG si oba matně pamatovali z dětství, v pozdějších letech kontrolně neproběhlo. Podnět ke genetickému došetření vzešel od rodiny až na začátku roku 2022. Cílem bylo zdokumentovat rizika početí zdravé neteře obou sourozenců. Genetici odhalili u Milana i Lenky homozygotní delecii exonů 7 a 8 genu SMN1 a 4 kopie exonů 7 a 8 genu SMN2, tedy spinální svalovou atrofii. Až s tímto zjištěním oba pacienti zkontaktovali Nervosvalové centrum při FN Ostrava. Doplnili jsme EMG, jež doložilo neurogenní etiologii atrofie svalů, nikoli chronickou myopatii. Byla zdokumentovaná signifikantní nízká pozitivita CK-s a myoglobinu-s (u obou maximálně trojnásobek normy). Všechny nálezy podpořily indikaci moderní léčby. Pacienti si zvolili způsob a standardním způsobem sledujeme jejich skóre motorických dovedností v rámci hodnocení efektivity léčby.

Diskuze

III. typ spinální svalové atrofie (SMA), Kugelberg-Welanderová, je rovněž označován jako pseudomyopatická forma SMA (Bednařík, 2001). Projevuje se slabostí pletencových a trupových svalů už v dětském věku a budí dojem myopatie s většinou nezkrácenou délkou života nemocných (Haberlová et al., 2016). Úbytek svalové hmoty a síly v typické proximální a axiální distribuci, snížení šlachookosticových reflexů a intaktní čítí pro všechny modalities jsou

stejně pro obě jednotky (Ambler et al., 2021). Jak tedy klinicky tyto fenotypově podobné až splývající choroby rozlišit? U paní Aleny a patrně i jejího bratra byly krom proximálních atrofií přítomny i atrofie distálních svalů nohou a tato skutečnost napovídá o neurogenní etiologii potíží. Návodná, nikoli určující, může být i absence hypomimie, normální trofika obličejových svalů u neuropatů. Naopak typická „facies myopatica“ snižuje pravděpodobnost neurogenní etiologie atrofie svalů. V rozvaze pomohou paraklinické testy: u obou jednotek je pravidlem elevace CK-s, případně myoglobinu, přičemž hladiny u SMA III nepřesahují pětinašobek normy, zatímco u myopatií jsou vyšší (Haberlová et al., 2016). Toto pravidlo samozřejmě nepatří univerzálně, i mezi myopatiemi jsou jednotky s nevýraznou elevací sérové CK a myoglobinu, třeba nedystrofické myopatie, FSHD a myotonie. Velkou výtežnost v diferenciální diagnostice má EMG, konkrétně jehlová elektromyografie, která dovede rozlišit neurogenní a myogenní vzorec chronické léze (Preston et Shapiro, 2021). Z fázi testu je podstatné hlavně hodnocení potenciálů motorických jednotek a jejich nábor při kontrakci – interferenční křivka (Kimura, 2001). Provedení EMG pouze v rozsahu kondukčních studií s použitím povrchových snímacích elektrod není dostatečné a nevyřeší rozvahu, zda atrofiím úměrné snížení amplitud sumačních motorických akčních potenciálů (CMAP), při intaktních senzitivních neurogramech, přísluší myopatii či neurogenní lézi motorických vláken (Ambler, 2013). Svalová biopsie, která byla v minulosti určující pro stanovení diagnózy, mohla i může být zavádějící místem odběru, metodikou zpracování vzorků i erudicí hodnotitele. Jsou-li klinický obraz, hladina CK-s a EMG návodné, je naprosto nezbytné provést genetické testy, minimálně v rozsahu genů pro SMA, tedy SMN1 a SMN2 (Matthew, 2021). Poznání této genetické výbavy v současné době znamená možnost nabídnout pacientům genovou léčbu modulatory sestřihu mRNA, která účinně zabrání progresivní ztrátě motoneuronů a druhotně svalů (Thai-Heng Chen, 2020).

Závěr

Oběma sourozeneckým pářům z kazuistik byla stanovena nesprávná choroba. Možnosti diagnostiky byly v minulosti omezené

a možnosti kauzální léčby obou jednotek, myopatií i SMA, nulové. Dnes je situace jiná. Ve světle nových poznatků je třeba i no-

vě vnímat své „staré“ pacienty, a kontrolně provést nenáročné a široce dostupné testy CK-s a EMG vč. vyšetření jehlou. Pokud tyto

metody zpochybní chronický obraz myopatie, je indikováno genetické vyšetření s otázkou minimálně na SMA.

LITERATURA

1. Ambler Z. Klinická neurologie – část speciální II. Praha: Triton. 2010;786-7 s. ISBN 978-80-7387-389-9.
2. Ambler Z. Poruchy periferních nervů. Praha: Triton. 2013; 93-104 s. ISBN 978-80-7387-705-7.
3. Bednařík J. a kol. Nemoci kosterního svalstva. Praha: Triton. 2001; 76 s, 84 s, 93 s, 133-4 s. ISBN 80-7254-187-0.
4. Butchbach M. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal

Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7896.

5. Haberlová J, Slabá A, Hedvičáková et al. Spinální svalové atrofie – diagnostika, léčba, výzkum. *Neurol. praxi.* 2016;17(6):349-353.
6. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice, edition 3. Oxford University Press. 2001; 608 p. ISBN 13987-0-19-512977-9.

7. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders, clinical – electrophysiologic-ultrasound correlations. *Philadelphia: Elsevier.* 2021; 677 p. ISBN 978-0-323-66180-5.

8. Tai-Heng Chen. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3297.



21. symposium praktické neurologie

6.–7. 6. 2024
BRNO

PREZIDENT AKCE

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

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 3. 2023: **2 000 Kč**
- od 1. 4. 2023: **2 400 Kč**
- při registraci na místě: **2 700 Kč**
- **25% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

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

SOLEEN MEDICAL EDUCATION



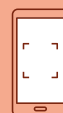
MÍSTO KONANÍ
Hotel International Brno
Husova 200/16, 602 00 Brno

ODBORNÉ BLOKY

- **Spinální stenózy** – odborná garantka prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.
- **Neurooftalmologie** – odborná garantka doc. MUDr. Jana Preiningerová Lízrová, Ph.D.
- **Paroxysmální neepileptické stavy v neurologii** – odborný garant doc. MUDr. Matej Škorvánek, Ph.D.
- **Z historie neurologie** – odborný garant prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.
- **Soutěžní blok kazuistik** – odborní garanti doc. MUDr. Martina Bočková, Ph.D., prof. MUDr. Štefan Sivák, Ph.D.
- **Neuroonkologie** – odborný garant MUDr. Jiří Polívka, CSc.
- **Vzácnější autoimunitní onemocnění CNS** – odborný garant prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
- **Kontroverze**

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

Registrace a další informace na
www.neubrno.cz



Muž, který se nemohl ponořit – kazuistika pacienta s typickým průběhem pozdní formy Pompeho nemoci

MUDr. Lívie Mensová, MUDr. Daniel Baumgartner

Neuromuskulární centrum 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pompeho nemoc (PD, glykogenóza II. typu) je vzácné geneticky podmíněné metabolické onemocnění charakterizované deficitem alfa-1,4-glukosidázy (GAA, kyselá maltázy). Projevy onemocnění i délku života lze ovlivnit enzymovou substituční terapií (ERT). Neuromuskulární centrum 2. LF UK a FN Motol a Neuromuskulární centrum FN Brno realizují projekt, jehož cílem je odhalit dosud nepoznané případy Pompeho nemoci a nově diagnostikovaným pacientům poskytnout dispenzární péči a substituční terapii. Článek demonstruje typický průběh pozdní formy Pompeho nemoci na kazuistice pacienta zachyceného v rámci projektu.

Klíčová slova: Pompeho nemoc, glykogenóza II. typu, respirační insuficience, porucha dýchání ve spánku, ortopnoe.

Man who was unable to dive – typical course of Pompe's disease with late onset

Pompe disease (PD, glycogenosis type II) is a rare genetically determined metabolic disease characterized by alpha-1,4-glucosidase (GAA, acid maltase) deficiency. Disease manifestations and life expectancy can be influenced by enzyme replacement therapy (ERT). Neuromuscular centers in Prague and Brno are implementing a project aimed at detecting previously unknown cases of Pompe disease and providing dispensary care and substitution therapy to the newly diagnosed patients. The article demonstrates the typical course of the late form of Pompe disease by means of the case report of a patient found thanks to the project.

Key words: Pompe disease, glycogenosis II. type, respiratory insufficiency, sleep breathing disorder, orthopnea.

Úvod

Pompeho nemoc (PD, glykogenóza II. typu) je vzácné geneticky podmíněné metabolické onemocnění charakterizované deficitem alfa-1,4-glukosidázy (GAA, kyselá maltázy). Důsledkem nedostatečné či zcela chybějící funkce enzymu je hromadění glykogenu v lysosomech všech tkání, zejména však kosterního svalu a myokardu, vedoucí k jejich poškození.

Z klinického hlediska rozlišujeme dvě formy onemocnění: **časnou** (early onset, EOPD) charakterizovanou nulovou či zcela minimální (< 1 %) aktivitou GAA, a **pozdní** (late onset,

LOPD) s enzymatickou aktivitou mezi 1–30 % normy. EOPD, někdy též zvaná klasická nebo infantilní, se může manifestovat již in utero, typicky však v prvních čtyřech měsících postnatálního života, a to generalizovanou hypotonii, obtížemi s příjmem potravy, neprospíváním, respirační insuficíencí a kardiomegalii na podkladě hypertrofické kardiomyopatie. Neléčená EOPD končí zpravidla do jednoho roku věku úmrtím v důsledku respiračního či kardiálního selhání (Kishnani et al., 2006). LOPD zahrnuje klinicky velmi variabilní spektrum symptomů s nástupem v dětském (juvenilní forma) či

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

LM – 60 %, DB – 40 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):74-78

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.003>

Článek přijat redakcí: 30. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 12. 1. 2024

MUDr. Lívie Mensová

livia.mensova@fnmotol.cz

dospělém (adultní forma) věku. Vedoucím symptomem je progresivní převážně proximální svalová slabost s převahou na dolních končetinách, dále se objevuje slabost axiálních svalů a bránice, která může vést k rozvoji respirační insuficience (Toscano et al., 2019). Myokard bývá u LOPD ušetřen (Herbert et al., 2018). Projevy onemocnění i délku života lze ovlivnit enzymovou substituční terapií (ERT) (Kishnani et al., 2014).

Incidence PD bývá udávána 1 : 40 000 (z toho ¼ případů EOPD), epidemiologické údaje se však liší v závislosti na zeměpisné lokalitě i etnitě. V České republice žije v současné době 26 pacientů s potvrzenou diagnózou, z nichž 23 je léčeno ERT. Od roku 2018 probíhá pod záštitou Neuromuskulárního centra 2. LF UK a FN Motol a Neuromuskulárního centra FN Brno s finanční podporou společnosti Sanofi, a. s., „Celonárodní screening Pompeho nemoci u pacientů s nespecifikovanou svalovou slabostí, hyperCKemií a respirační insuficíencí“. Cílem tohoto projektu je odhalit dosud nepoznané případy Pompeho nemoci a nově diagnostikovaným pacientům poskytnout dispenzární péči a substituční terapii. Do projektu jsou zařazováni pacienti ve všech věkových kategoriích nezávisle na pohlaví a splňující alespoň jedno z následujících kritérií:

- myopatie nejasné etiologie,
- asymptomatická hyperCKemie (zvýšená koncentrace kreatinkinázy; 1,5–10násobek horního limitu normy),
- restriktivní ventilační porucha neznámé etiologie ($\geq 10\%$ snížení vitální kapacity plic (FVC) při porovnání hodnot vleže a ve stoje).

Screening probíhá metodou suché krevní kapky (Dried Blood Spot, DBS) a v případě pozitivního nálezu následuje potvrzení choroby vyšetřením enzymové aktivity v leukocytech a molekulárně genetickým vyšetřením. Díky projektu se podařilo dosud odhalit čtyři nové pacienty s LOPD. Cílem našeho příspěvku je přiblížit čtenářům typickou manifestaci a průběh onemocnění formou kazistiky jednoho z pacientů detekovaných v rámci projektu.

Kazuistika

Prezentovaným pacientem je 44letý muž odeslaný na naše pracoviště ambulantním

neurologem pro několik let progredující oslabení trupové muskulatury s nástupem v dospělosti a zhruba jeden rok registrovanou progresivní dechovou nedostatečností. První příznaky zaznamenal v roce 2018 (v 39 letech), kdy se rozvinuly dosud nepoznané intenzivní lumbalgie provázené pocitem namožení v dané oblasti, avšak bez blokády. Pacient i manželka si všimli nápadné a progresivní změny postury – předsunutí ramen, prohnutí v bedrech. Relativně rychle postupovalo oslabení trupové muskulatury, od r. 2020 byl pacient prakticky neschopen vzpřímeného držení těla. Vnímá tah dopředu s instabilitou, kterou byl ovšem dosud schopen kompenzovat bez proběhlého pádu. Mezi lety 2020 a 2022 se postupně rozvinuly obtíže při chůzi do schodů, nebyl schopen provést dřep a začal vnímat i oslabení pletence horních končetin. Během roku 2022 se objevila dechová nedostatečnost. Udával ortopnoe, která převažovala nad zátěžovou dušností. Dále byla přítomna porucha spánku – ranní únava, bolesti hlavy, manželka popisovala lapání po dechu ve spánku. Zajímavý byl také **údaj o dušnosti, která se objevovala, pokud se ponořil do vody více než po pás**. V osobní anamnéze měl epizody migrenózní cefale, absolvoval dvě artroskopie kolene, žádné léky neužíval. V rodině byl jediným se svalovou slabostí a dechovými obtížemi.

Klinické vyšetření (Obr. 1) ukázalo normální neurologický nálezy v oblasti hlavy, v oblasti krku hypotrofii m. sternocleidomastoideus asymetricky více vyjádřenou vpravo, oslabení anteflexe (3-/5 dle svalového testu, neschopen elevovat nad podložku) i dorziflexe šíje (4/5). V oblasti trupu přítomna symetrická hypotrofie mm. pectorales a periskapulárních svalů bez zjevné poruchy fixace lopatky. Pacient netoleroval horizontálu, vleže nznak byl patrný paradoxní dýchací vzorec s vtahováním břišní stěny v inspiriu a se zapojováním pomocných krčních svalů. Z lehu nznak se pacient vertikalizoval pouze s oporou obou horních končetin (pro výrazné oslabení trupové muskulatury). Dále byla patrná převážně symetrická slabost v oblasti pletence horních i dolních končetin s maximem pro flexi kyčlí (4/5 dle svalového testu). Ve stoje byl pacient stabilní s nápadnou bederní hyperlordózou a ochablou břišní stěnou, schopen samostatné chůze. Čítí intaktní.

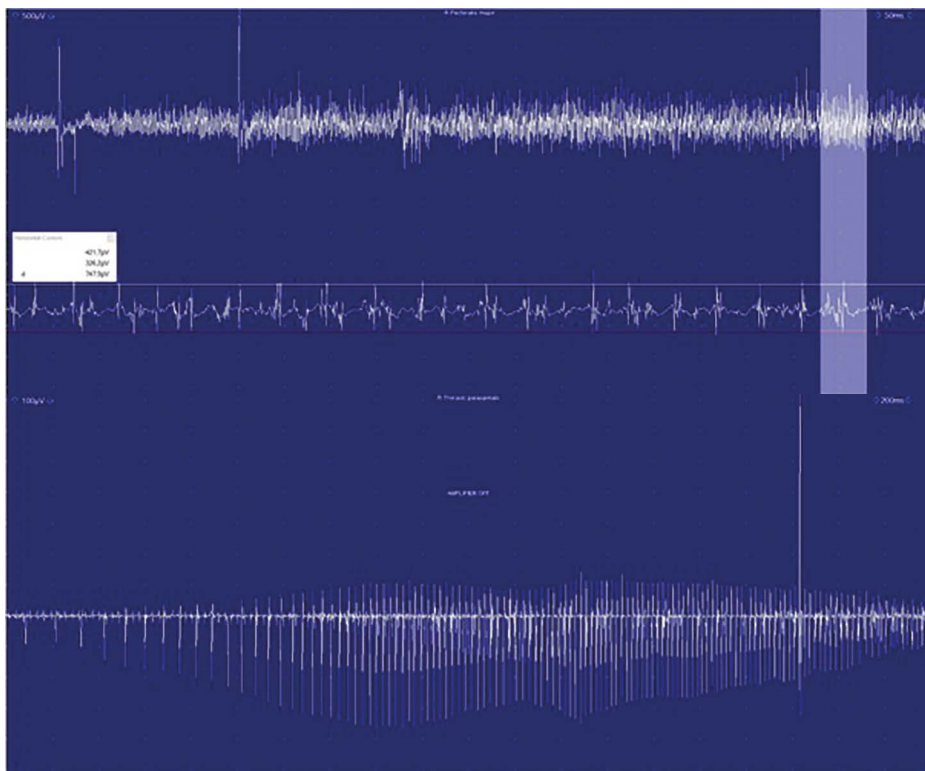
V rámci konzultace v našem centru byla provedena i bed side spirometrie s hodnotami usilovné vitální kapacity (forced vital capacity, FVC) 45 % náležité hodnoty (pro dané pohlaví, věk a rasu) při vyšetření vsedě. Při vyšetření vleže došlo k velmi markantnímu poklesu hodnoty FVC na 16 % náležité hodnoty. Biochemické vyšetření zachytilo hyperCKemii (CK 8 $\mu\text{kat/l}$, norma 0,41–3,24 $\mu\text{kat/l}$). Elektromyografické vyšetření (EMG) prokázalo fokálně různě intenzivně vyjádřenou myogenní lézi s maximem pro trupové paravertebrální i abdominální svaly, ve kterých byly zastíženy četné vysokofrekvenční výboje převážně myotonické, ojediněle i komplexní repetitivní výboje (CRD) a jen řídké fascikulace (Obr. 2). Vyšetření svalů magnetickou rezonancí nebyl pacient vzhledem k intoleranci horizontály schopen absolvovat.

Na základě kombinace anamnestických údajů, klinického nálezu a výsledků paraklinických vyšetření byla jako nejpravděpodobnější diagnóza uvažována LOPD. Provedený screeningový DBS vyšel pozitivní (enzymatická aktivita alfa-glukosidázy 0,2 $\mu\text{mol/l/hod}$; cut off > 2), doplněné molekulárně ge-

Obr. 1. Prezentovaný pacient s vyjádřeným oslabením svalů pletence horních i dolních končetin, nápadná je rovněž hypotrofie mm. pectorales a oslabení břišní stěny



Obr. 2. EMG nálezy – obraz myogenní léze z *m. pectoralis maior* (nahore), myotonický výboj paraspinálního svalu v hrudní oblasti (dole)



Obr. 3. MRI svalů, sekvence STIR, šipka ukazuje ztenčenou edematózní tedy hypersignální bránici



netické vyšetření odhalilo dvě mutace GAA genu: nejčastější patogenní variantu c.-32-1 T>G; a pravděpodobně patogenní variantu c.1564C>T. Pacient byl odeslán ke konzultaci na Klinikou pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, kde byla diagnóza LOPD potvrzena rovněž enzymologicky (aktivita kyselá alfa-1,4-glukosidázy v leukocytech: 6,5 nmol/h/mg; norma 14,1–50,5; poměr s akarbózou a bez akarbózy: 0,18; norma 0,30–0,68) a došlo k rozhodnutí o zahájení ERT.

Pacient absolvoval i kardiologické vyšetření, které neprokázalo kardiomyopatii, a vzhledem k hereditárnímu charakteru onemocnění také

rodinnou konzultaci u klinického genetika. Pro významné respirační obtíže a přítomné známky noční hypoventilace bylo u pacienta indikováno polysomnografické vyšetření, které ozřejmilo středně těžkou spánkovou apnoe (OSAS) a respirační insuficienci 2. typu (zjištěna významná hyperkapnie). Byla zahájena titrace léčby neinvazivní ventilační podporou (noční přetlaková v režimu EPAP) s výborným efektem – dosaženo normoxemie, normokapnie. Respiračním fyzioterapeutem byla doplněna dynamická spirometrie s hodnotami FVC 39 % normy vsedě a 18 % vleže. Rozdíl v hodnotách FVC dle pozic byl tedy více než 50 % a pacient splňoval kritérium pro parézu bránice. Užívání kašlacího asistenta nebylo indikováno.

Od července do listopadu 2023 absolvoval pacient celkem 10 i. v. aplikací ERT (avalglukosidáza alfa, preparát Nexviazyme; v dávce 20 mg/kg/2 týdny). Subjektivně udával zlepšení výkonnosti, vytrvalosti i stability. Docházel na pravidelné fyzioterapie, ve volném čase začal jezdit na elektrokole, kdy i jen s minimální dopomocí byl schopen i 100kilometrových tras. Po nastavení NIV zcela ustoupily ranní bolesti hlavy, pacient byl po dobu několika minut schopen tolerovat horizontálu.

Diskuze

Kazuistika prezentuje pacienta s typickým průběhem onemocnění. Medián výskytu prvních příznaků u pacientů s LOPD je 38 let (Güngör et al., 2011), u většiny pacientů se jedná o slabost pletence dolních končetin a trupového svalstva (Schüller et al., 2012), u 1/3 je pak iniciálním příznakem respirační insuficience (Vanherpe et al., 2020). Polovina pacientů s LOPD pak vyvine dechovou nedostatečnost v dalším průběhu onemocnění a u 30–40 % je indikována ventilační podpora, nejčastěji neinvazivní (Alonzo-Peres et al., 2020). U neléčené LOPD je pak respirační selhání nejčastější příčinou úmrtí v souvislosti se základní diagnózou (Winkel et al., 2005). Pro diagnostiku respirační insuficience u NMD hraje zásadní roli správný odběr anamnézy s cílenými dotazy na námahovou dušnost, ortopnoe, toleranci horizontály, kvalitu spánku a známky noční hypoventilace (ranní bolest hlavy, pocit výrazné únavy po probuzení, nadměrná denní spavost). Zjištěné údaje by pak měly vést k dalším vyšetřením. Zlatým standardem a velmi dobrým prediktorem morbidity a mortality u pacientů s NMD je spirometrie (Johnson et al., 2016). U LOPD prokáže nejčastěji restriktivní vzorec se snížením totální plicní kapacity (TLC) a vitální kapacity (VC) (van der Beek et al., 2011). Při suspekci na LOPD či jiné neuromuskulární onemocnění s frekventním výskytem oslabení bránice je zásadní provést vyšetření usilovné vitální kapacity (FVC) vsedě i vleže. U LOPD dochází k poklesu FVC vleže o > 25 % (Wokke et al., 2008, van der Beek et al., 2011), zjištění hodnoty FVC vleže je zásadní i proto, že hodnota vsedě může být normální (AANEM, 2009). K objektivizaci a bližšímu posouzení dysfunkce bránice lze s výhodou využít zobrazovací metody: UZ bránice umožní orientační posouzení její morfologie (atrofie, tuková přestavba, edém) i funkce (na základě pozorování její motility v průběhu dechového cyklu). Jedná se o neinvazivní vyšetření kladoucí minimální nároky na spolupráci pacienta. Morfologii a postavení bránice lze zobrazit i pomocí MRI svalů (Obr. 3), která je součástí diagnostického algoritmu svalových onemocnění (Wens et al., 2015; Gaeta et al., 2015). Pacienti s respirační insuficiencí a ortopnoe ovšem nejsou většinou schopni tolerovat leh v horizontále po

Objednejte si
ZDARMA náš
diagnostický set.



NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JIŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, Dejvice, 160 00 Praha 6
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: cz-info@sanofi.com
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-2.0-10/2023.

sanofi

SDĚLENÍ Z PRAXE

MUŽ, KTERÝ SE NEMOHL PONOŘIT – KAZUISTIKA PACIENTA S TYPICKÝM PRŮBĚHEM POZDNÍ FORMY POMPEHO NEMOCI

dobu nezbytnou pro akvizici MRI snímků, což názorně dokumentuje právě kazuistika prezentovaného pacienta. K rozvoji poruchy dýchání ve spánku a OSAS může přispívat i oslabení jazyka (Dubrovsky et al., 2011; Carlier et al., 2011), jehož tuková přestavba je nálezem charakteristickým pro Pompeho nemoc. Vzhledem k velmi komplexní etiologii dýchacích a spánkových obtíží jsou pacienti s LOPD indikováni k vyšetření a dispenzari-

zaci ve specializovaných centrech, která mají s problematikou dostatečnou zkušenost.

Závěr

Respirační insuficience a poruchy dýchání ve spánku jsou typickými příznaky LOPD, u 1/3 pacientů se jedná o první projev onemocnění. U pacientů s ortopnoe či intolerancí horizontály neznámé etiologie je indikováno provedení spirometrického vy-

šetření vsedě i vleže. Při poklesu FVC o více než 10 % při porovnání hodnot vsedě a vleže splňují pacienti indikační kritérium pro provedení testu suché krevní kapky v rámci projektu „Celonárodní screening Pompeho nemoci u pacientů s nespecifikovanou svalovou slabostí, hyperCKemií a respirační insuficiencí“. Testovací sady jsou k dispozici bezplatně na vyžádání na e-mailové adrese nm.fnmotol@gmail.com.

LITERATURA

1. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2009;40:149-60. 10.1002/mus.21393.
2. Carlier RY, Laforet P, Wary C, et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: involvement patterns. *Neuromuscul Disord*. 2011;21:791-9. 10.1016/j.nmd.2011.06.748
3. Dubrovsky A, Corderi J, Lin M, et al. Expanding the phenotype of late-onset Pompe disease: tongue weakness: a new clinical observation. *Muscle Nerve*. 2011;44:897-901. 10.1002/mus.22202.
4. Gaeta M, Musumeci O, Mondello S, et al. Clinical and pathophysiological clues of respiratory dysfunction in late-onset Pompe disease: new insights from a comparative study by MRI and respiratory function assessment. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:852-8. 10.1016/j.nmd.2015.09.003.
5. Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:34. 10.1186/1750-1172-6-34.
6. Herbert M, Cope H, Li JS, et al. Severe cardiac involvement is rare in patients with late-onset Pompe disease and the common

- c.-32-13 T>G variant: implications for newborn screening. *J Pediatr*. 2018;198:308-12. 10.1016/j.jpeds.2018.02.007.
7. Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, et al. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26:136-45. 10.1016/j.nmd.2015.11.009.
8. Kishnani PS, Beckemeyer AA. New therapeutic approaches for Pompe disease: enzyme replacement therapy and beyond. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(Suppl 1):114-24. PMID: 25345093.
9. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;148:671-6. 10.1016/j.jpeds.2005.11.033.
10. Parmová O, Mensová L, Vohářka S, et al. Nationwide screening of Pompe disease in patients with unspecified muscle weakness, hyperCKemia, and respiratory insufficiency: preliminary results. *Online. Neurol. pract*. 2020;21(Suppl. B):3-9. ISSN 12131814. Available from: <https://doi.org/10.36290/neu.2020.064>. [cit. 2023-11-30].
11. Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, et al. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med*

- Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C:80-8. 10.1002/ajmg.c.31322.
12. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med*. 2019;7:284. 10.21037/atm.2019.07.24.
13. van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104:129-36. 10.1016/j.jmgme.2011.06.012.
14. Vanherpe P, Fieuws S, D'Hondt A, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:83. 10.1186/s13023-020-01353-4.
15. Wens SC, Ciet P, Perez-Rovira A, et al. Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. *BMC Pulm Med*. 2015;15:54. 10.1186/s12890-015-0058-3.
16. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005;252:875-84. 10.1007/s00415-005-0922-9.
17. Wokke JH, Escobar DM, Pestronk A, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 2008;38:1236-45. 10.1002/mus.21025.

Neurologie pro praxi na rok 2024

Už máte předplaceno?

 SOLEN
let s vámi



**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU
NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

6 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

**Čtení na tabletech,
PC a telefonech**

**Přístup do archivu
časopisu on-line**

**Cena předplatného
na rok 2024: 1 980 Kč**

OBJEDNÁVEJTE

www.neurologiepropraxi.cz

předplatne@solen.cz

585 204 335





OLWEXYA[®]

venlafaxinum

tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním 75 mg a 150 mg

PRO VŠECHNY TVÁŘE DEPRESE A ÚZKOSTI

OLWEXYA

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Olwexya 75 mg, Olwexya 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** 1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje venlafaxinum 75 mg nebo 150 mg ve formě venlafaxini hydrochloridu. **Indikace:** Léčba depresivních epizod. K prevenci recidiv depresivních epizod. Léčba generalizované úzkostné poruchy. Léčba sociální úzkostné poruchy. Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní. **Dávkování a způsob podání:** Depresivní epizody: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Pacientům, kteří neodpovídají na zahajovací dávku 75 mg/den lze dávku zvýšit až na maximální dávku 375 mg/den. Zvyšování dávek má být provedeno v intervalech 2 týdnů nebo delších pouze po klinickém vyhodnocení. V klinicky odůvodněných případech lze dávky zvyšovat v častějších intervalech, které však nemají být kratší než 4 dny. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti mají být léčeni obvykle několik měsíců nebo déle. Dlouhodobější léčení může být vhodné jako prevence recidiv depresivních epizod (MDE). Ve většině případů je doporučená dávka pro prevenci recidiv MDE stejná jako dávka užívaná k léčení stávající epizody. Podávání antidepressivních léčivých přípravků má pokračovat nejméně ještě 6 měsíců po dosažení remise. Generalizovaná úzkostná porucha: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Pacientům nereagujícím na iniciační dávku 75 mg/den může být dávka zvýšena až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Sociální úzkostná porucha: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Není prokázáno, že by vyšší dávky měly další léčebný přínos. Avšak u jednotlivých pacientů nereagujících na iniciační dávku 75 mg/den je možné zvýšení dávky až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Panická porucha: Doporučená dávka je 37,5 mg/den užívaná po dobu 7 dnů, poté by měla být zvýšena na 75 mg/den. Pacientům nereagujícím na dávku 75 mg/den může být dávka zvýšena až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Úprava dávek u starších pacientů není nutná, ale je třeba postupovat s opatrností. Podávání dětem a dospívajícím se nedoporučuje. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater je obecně vhodné zvažovat snížení dávky o 50 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se má uvažovat o snížení dávky o více než 50 %. U pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min) by měla být dávka snížena o 50 %. Dávky mají být při ukončení postupně snižovány po dobu minimálně 1 až 2 týdnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení. Doporučuje se užívat s jídlem každý den přibližně ve stejnou dobu. Tobolky se musí polknout celé, zapít tekutinou a nesmí se drolit, drtit, žvýkat ani rozpouštět. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Souběžné podávání ireverzibilních MAO inhibitorů, pro možný výskyt serotoninového syndromu. Podávání venlafaxinu nesmí být zahájeno dříve než 14 dní od ukončení léby ireverzibilními MAO. Podávání venlafaxinu musí být ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léby ireverzibilními MAO. **Zvláštní upozornění:** Pacienti mají být poučeni, aby nekonsumovali alkohol vzhledem k jeho účinkům na CNS a kvůli možnému klinickému zhoršení psychiatrických poruch a kvůli možným nežádoucím interakcím s venlafaxinem včetně tlumivých účinků na CNS. Venlafaxin má být předepisován v co nejmenších množstvích v souladu se správným léčebným postupem, aby se snížilo riziko předávkování; to bylo hlavně v kombinaci s alkoholem nebo jinými léky, a to včetně případů s fatálními následky. Závažné příznaky otravy se mohou vyskytnout u dospělých po požití přibližně 3 gramů venlafaxinu. Závažná otrava může vyžadovat neodkladnou komplexní léčbu a monitorování. Proto se v případě podezření předávkování venlafaxinem doporučuje okamžitě kontaktovat toxikologické informační středisko. Deprese a další psychiatrická onemocnění jsou spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebeškození a sebevraždy. Pacienti by měli být pečlivě monitorováni, dokud se neobjeví významná remise. V průběhu léby venlafaxinem může dojít k rozvoji serotoninového syndromu. Opatrné dávkování a pravidelné kontroly je třeba v následujících případech: glaukom s úzkým úhlem, zvýšený nitrooční tlak, nízký nebo vysoký krevní tlak, zvýšená srdeční frekvence, nedávný infarkt myokardu, závažné srdeční

arytmie, křeče a agresivita v anamnéze, pacienti s bipolární poruchou v osobní nebo rodinné anamnéze. Může se vyskytnout hyponatrémie a/nebo syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), dále může být zvýšené riziko krvácení do kůže a sliznic, včetně gastrointestinální hemoragie. Při dlouhodobé léčbě je třeba pamatovat na měření hladiny cholesterolu v séru. Souběžné podávání s látkami snižující tělesnou hmotnost se nedoporučuje. Užívání venlafaxinu bylo spojeno s rozvojem akatie. U pacientů s diabetem může venlafaxin posměnit glykemickou kontrolu. Přípravek obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharoso-izomaltázové deficiencí by neměli tento přípravek užívat. **Interakce:** Inhibitory MAO, triptany, SSRI, SNRI, tricyklická antidepressiva, opioidy, amfetaminy, lithium, sibutramin, tramadol, trezalka, tečková, buprenorfin, etanol, inhibitory CYP3A4 (např. atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, neflavin, ritonavir, sachinavir, telithromycin), diazepam, imipramin, haloperidol, risperidon, metoprolol, indinavir, perorální kontraceptiva. **Těhotenství a kojení:** Venlafaxin může být podáván těhotným ženám pouze v případě, kdy očekávané přínosy převažují nad možným rizikem. Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem. Přípravek může zvýšit riziko vzniku perzistující plícní hypertenze novorozenců. Venlafaxin a jeho aktivní metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků u kojenců dětí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může snížit schopnost úsudku, myšlení a ovlivnit motorické schopnosti. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky jsou: nespavost, bolest hlavy, závrat, sedace, nevolnost, sucho v ústech, zácpa, hyperhidróza (včetně nočního pocení). **Doba použitelnosti a uchování:** 5 let. Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 21. 3. 2007. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Olwexya 75 mg/30/195/07-C, Olwexya 150 mg/30/196/07-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřítá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/levica-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
186 00 Praha 8 – Karlín
Tel. +420 221 115 115
www.krka.cz

Sil. Med. 3/2024, Czech Republic, 2024-I-U-A-19





Kesimpta®

ofatumumab

VYSOCE ÚČINNÁ TERAPIE (HET) RELAPS-REMITENTNÍ FORMY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY¹

- ✓ Setrvalá účinnost a příznivá bezpečnost^{1,3}
- ✓ Jednoduché dávkování (1x měsíčně)¹
- ✓ Subkutánní podání (SensReady pero) v domácím prostředí^{1*}
- ✓ Bez nutnosti hospitalizace, premedikace a monitorace při podání¹

*První dávka má být podána pod vedením zdravotnického pracovníka.¹



SÍLA S ELEGANCÍ



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

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

Reference: 1. SPC Kesimpta. 2. Rozhodnutí SÚKL o stanovení výše a podmínek úhrady LP Kesimpta ze dne 10.3.2022 – Správní řízení sp. zn. SUKLS143841/2021. 3. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 2020;383:546-57. Suppl. Appendix.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ2311299455/11/2023

NOVARTIS | Reimagining Medicine