

Neurologie pro praxi

2025

1

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 26 | 2025

HLAVNÍ TÉMA – NEUROGENETIKA

Genetika epilepsií a současné možnosti ich genetickej diagnostiky

Genetika Alzheimerovej choroby a demencie s Lewyho telieskami

Genetika frontotemporálnej demencie

Dědičné ataxie s nástupem po 50. roce věku

Genetika extrapyramídových ochorení – orientácia v súčasných možnostiach a trendoch diagnostiky pre klinického neurológa

Vrodené poruchy metabolismu s neurologickými prejavmi v dospelom veku

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Protizáchvatové léky a interakce

Verapamil v preventivní léčbě cluster headache

Den povědomí o cluster headache 2025

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Studium střevního mikrobiomu v kontextu neurologických poruch

Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED V LÉČBĚ I PREVENCI NEDOSTATKU VITAMINU D

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ^{1,4}



1 JEDNODUCHÉ
DÁVKOVÁNÍ¹

**RYCHLEJŠÍ
EFEKT²**

**ÚČINNÁ
LÉČBA^{1,2}**

**PREDIKOVATELNÉ
VÝSLEDKY³**

Indikace přípravku Uperold®:¹

- Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.
- Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.
- Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D.

Zkrácená informace o přípravku Uperold®

Složení: Kalcifediol 255 mikrogramů v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých. Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky. Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D. **Dávkování:** Jedna tobolka jednou měsíčně. U některých pacientů mohou být nutné vyšší dávky, maximálně 1 tobolka týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalcémie, kalciová litiáza, hypervitaminóza D. **Upozornění:** Je nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. U poruchy funkce ledvin, srdečního selhání, sarkoidózy, tuberkulózy nebo jiného granulomatózního onemocnění podávat s opatrností a monitorovat – viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu a vést k falešnému zvýšení cholesterolu v séru. **Neužívat během těhotenství a při kojení.** Symptomy a léčba předávkování viz plné znění SPC. **Interakce:** Fenytoin, fenobarbital, primidon a další indukory enzymů; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestýramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčičku; verapamil, vitamin D; doplňky vápníku; kortikosteroidy. Viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Neznámá frekvence: hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém); hyperkalcemie a hyperkalcémie. **Balení:** 5 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 86/035/22-C. **Datum poslední revize:** 17. 10. 2023. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, kde najdete úplný seznam nežádoucích účinků, kontraindikací a opatření pro použití.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. 2. Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandí ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978. 3. Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martin R, Pludowski P. Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. Nutrients. 2022;14(9):1943. 4. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-1513.

Popis studie ref. č. 2 (Pérez et al., 2021): Design studie: Roční dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná multicentrická mezinárodní klinická studie fáze III-IV pro posouzení superiority. Cíl studie: Vyhodnotit účinnost a bezpečnost kalcifediolu 255 µg ve formě měkkých tobolek u postmenopauzálních žen s nedostatkem vitamínu D ve srovnání s cholecalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 1:1:1 k užívání kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina A1), kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 4 měsíců a placebo po dobu následujících 8 měsíců (skupina A2), nebo k užívání cholecalciferolu 25 000 IU/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina B). Primární cílový parametr: Procentuální podíl pacientek se sérovými hladinami 25(OH)D > 75 nmol/l po 4 měsících. Výsledky: Ve 4. měsíci dosáhlo sérových hladin 25(OH)D > 75 nmol/l 35,0% postmenopauzálních žen léčených kalcifediolem a 8,2% žen léčených cholecalciferolem (p < 0,0001). V žádné ze studovaných skupin nebyly hlášeny relevantní bezpečnostní problémy související s léčbou.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

Novinka

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

časopis Neurologie pro praxi zahajuje svůj 26. ročník a za tuto dobu se stal důležitou součástí české neurologické scény. Po celou dobu své existence zůstává věrný svému názvu a přináší recenzované přehledové články, kazuistická sdělení, rubriku farmakologie, pohledy na pomezí neurologie a dalších odborností, právní poradnu i medailonky z historie neurologie, a to vše s důrazem na praktickou využitelnost a vstřícnost ke čtenářům. Každému číslu vévodí hlavní téma, které sdružuje vyzvané články významných odborníků a pomáhá tak i kultivovat postgraduální vzdělávání mladých lékařů.

Zakladatelem časopisu je prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FEAN, FAAN. Jeho vize časopisu, který bude přístupný široké (nejen) neurologické veřejnosti, aniž by slevoval z nároků na originalitu i odbornou kvalitu, a umožní publikovat články od mladých začínajících autorů vedle autorit ve svém oboru, se ukázala jako životaschopná a udržitelná. Je až neuvěřitelné, jak kvalita časopisu i jeho čtenost a oblíbenost s postupem času plynule stoupají. Navíc není ani bez zajímavosti přečíst si některé články ze starších ročníků (všechny jsou volně přístupné na www.neurologiepropraxi.cz), které mnohdy inspirují i dnes svou didaktičností a čtivostí. Vybrané editorially rovněž vyšly knižně pod názvem Neuroeseje a Neurominiatury.

Časopis dospěl do věku zkušené a vyrovnané zralosti, navíc se zachovanou hravostí a elegancí. To je velkým závazkem do budoucna a rovněž časem střídání. Slovy lorda Byrona „jedna z těch chvil, v nichž osud koně přepřáhá.“ Profesor Rektor končí své aktivní vedení časopisu, který založil a řídil až dosud, a v tomto kontextu se rovněž obměňuje redakce a redakční rada.

Neurologie pro praxi tak nyní vstupuje do dalších let s vizí pokračovat plynule v etablované bohaté tradici a k tomu se otevírat novým vizím a příležitostem 21. století. Kultivovaná sázka na strategický „win-win“ vztah mezi autory, kteří budou rádi psát, čtenáři, kteří budou rádi číst, a redakcí, která tuto synergii bude podporovat a pěstovat, by mohla vyjít!

„Mais il en va d'une œuvre comme d'un arbre: plus les racines s'enfoncent dans la nuit dense de la terre, plus grand est le morceau de ciel que la ramure peut embrasser.“ (Michel Tournier)

Ivane, prosím přijmi poděkování za velký počin, kterým Neurologie pro praxi je a zůstává, a budeme ho dále rozvíjet. Členové redakce, redakční rady a vydavatelství SOLEN jsou velmi rádi, že budeš aktivně pokračovat v našem realizačním týmu.

za celý časopis
prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.
hlavní editor

SLOVO ÚVODEM

- 3 prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.
Slovo úvodem

HLAVNÍ TÉMA – NEUROGENETIKA

- 8 prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.
Neurogenetika
- 9 Mgr. Natália Forgáčová, Mgr. Ingrid Lojová, RNDr. Ján Radvánszky, PhD., Mgr. Andrea Zaťková, PhD.
Genetika epilepsií a súčasné možnosti ich genetickej diagnostiky
- 17 prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., RNDr. Robert Petrovič, PhD., RNDr. Katarína Kolečáková, PhD.,
prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.
Genetika Alzheimerovej choroby a demencie s Lewyho telieskami
- 24 prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., RNDr. Robert Petrovič, PhD., RNDr. Katarína Kolečáková, PhD.,
prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.
Genetika frontotemporálnej demencie
- 31 doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D., MUDr. Emílie Vyhnáľková, Ph.D., MUDr. Simona Karamazovová,
MUDr. Zuzana Blichová, MUDr. Michaela Kuzmiak, Ph.D., MUDr. Jaroslava Paulasová-Schwabová, Ph.D.
Dědičné ataxie s nástupem po 50. roce věku
- 37 MUDr. Miriam Ostrožovičová, prof. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
**Genetika extrapyramídových ochorení – orientácia v súčasných možnostiach
a trendoch diagnostiky pre klinického neurológa**
- 43 RNDr. Robert Petrovič, PhD.
Vrodené poruchy metabolizmu s neurologickými prejavmi v dospelom veku

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 48 MUDr. Jana Zárubová
Protizáchvatové léky a interakce
- 54 MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D., PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D., PharmDr. Jitka Rychlíčková, MUDr. Martin Pešl, Ph.D.
**Verapamil v preventivní léčbě cluster headache
Den povědomí o cluster headache 2025**

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 61 RNDr. Radka Roubalová, Ph.D., RNDr. Petra Procházková, Ph.D.
Studium střevního mikrobiomu v kontextu neurologických poruch

Přípravek SKYCLARYS je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie (FA) u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let.¹



NYNÍ MŮŽETE OVLIVNIT ŽIVOT PACIENTŮ S FRIEDREICHOVOU ATAXIÍ (FA)^{1, 2}

- FA je jedna z nejčastějších dědičných ataxií.^{3, 4}
- FA je závažné onemocnění spojené s progresivní svalovou slabostí, únavou a ztrátou koordinace vedoucí k invaliditě.^{3, 4}
- Diagnózu FA potvrzuje genetický test, který zahrnuje analýzu expanze GAA tripletu.³
- Včasně potvrzení diagnózy uspořádá poskytnutí specializované multidisciplinární péče vašim pacientům. Ta jim může pomoci udržet jejich nezávislost delší dobu.⁵



SKYCLARYS

- je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie (FA) u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let.¹
- první lék, který pomáhá zpomalit progresi FA a pomáhá zachovat motorické funkce.^{1, 2}



ZKŘÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU SKYCLARYS

Název přípravku: Skyclarys 50 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg omaveloxolonu. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Skyclarys je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu omaveloxolonom má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v léčbě pacientů s Friedreichovou ataxií. Doporučená dávka je 150 mg omaveloxolonu (3 tvrdé tobolky, jedna o síle 50 mg) jednou denně. Pokud po užití přípravku dojde ke zvracení, nemá být lék nahrazen další dávkou. Pokud dojde k vynechání dávky, má být další dávka užitá následující den jako obvykle. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Přípravek je určen k perorálnímu podání. Omaveloxolon se má užívat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Tobolky přípravku Skyclarys se mají polykat celé. U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, je možné tobolky přípravku Skyclarys otevřít a celý obsah nasypat na 2 polévkové lžičce jablečného pyré. Pacienti musí celou směs léčivého přípravku a jídla okamžitě zkonsumovat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Přípravená směs se nesmí uchovávat k dalšímu použití. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa-Pugha) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa-Pugha) se má dávka snížit na 100 mg jednou denně, přičemž je nutné pečlivě sledovat nežádoucí účinky. Pokud se objeví nežádoucí účinky, má se zvážit snížení dávky na 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) se nemá přípravek používat. Bezpečnost a účinnost přípravku Skyclarys u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyly dosud stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Zvýšení hladin aminotransferáz:** Léčba omaveloxolonom v klinických hodnoceních s pacienty s Friedreichovou ataxií byla spojena se zvýšením hladin alaninaminotransferázy (ALT) a asparátaminotransferázy (AST). Hladiny ALT, AST a bilirubinu mají být před zahájením léčby omaveloxolonomem monitorovány jednou měsíčně během prvních 3 měsíců léčby a poté pravidelně podle klinické indikace. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na $> 5 \times$ ULN, je třeba léčbu omaveloxolonomem okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Pokud se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání omaveloxolonu znovu zahájeno. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na $> 3 \times$ ULN a hladina bilirubinu se zvýší na $> 2 \times$ ULN, je třeba léčbu omaveloxolonomem okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Ve vyšetřeních se má pokračovat podle potřeby. Jakmile se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání přípravku Skyclarys znovu zahájeno s frekvencí monitorování funkce jater. **Lékové interakce:** Omaveloxolon je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Souběžné používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 může významně zvýšit systémovou expozici omaveloxolonomem. Pokud se nelze vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky omaveloxolonomu a monitorování stavu pacienta. Souběžné používání omaveloxolonomu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 může významně snížit expozici omaveloxolonomem, což může snížit účinnost omaveloxolonomu. Pacienti, kteří jsou léčeni omaveloxolonomem, je třeba upozornit, aby se při užívání omaveloxolonomu vyhnuli souběžnému používání induktorů CYP3A4. Pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní léčiva. **Abnormality hladin lipidů:** Léčba omaveloxolonomem byla spojena se zvýšením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL) a snížením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL). Před zahájením léčby omaveloxolonomem mají být vyhodnoceny parametry lipidů a během léčby mají být tyto hodnoty pravidelně monitorovány. Abnormality hladin lipidů je třeba léčit podle standardních klinických doporučení. **Zvýšení hladiny natriuretického peptidu typu B (BNP):** Léčba omaveloxolonomem byla spojena se zvýšením hladin BNP, ale bez současného zvýšení krevního tlaku nebo přidružených příhod přetížení organismu tekutinami nebo městnavého srdečního selhání. Kardiomyopatie a diabetické mellitus jsou u pacientů s Friedreichovou ataxií časté. Hladiny BNP mají být monitorovány před léčbou a pravidelně během léčby. Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky přetížení organismu tekutinami, jako jsou náhlý přírůstek tělesné hmotnosti ($\geq 1,4$ kg za 1 den nebo $\geq 2,3$ kg za 1 týden), periferní otoky a dušnost. Pokud se objeví známky a příznaky přetížení organismu tekutinami, má být hladina BNP (nebo NT-proBNP) monitorována a má se postupovat podle standardních klinických doporučení. Léčba přípravkem Skyclarys má být během řešení přetížení organismu tekutinami přerušena. Pokud nelze přetížení organismu tekutinami náležitě řešit, má být léčba přípravkem Skyclarys ukončena. Podle klinického posouzení se důrazně doporučuje častější sledování pacientů, kteří byli nedávno hospitalizováni z důvodu přetížení organismu tekutinami v důsledku základního onemocnění jako kardiomyopatie, diabetické CKD IV. stupně nebo jiné etiologie. **Snížení tělesné hmotnosti:** Léčba přípravkem Skyclarys byla spojena s mírným poklesem tělesné hmotnosti. Je třeba pacientům doporučit, aby pravidelně sledovali svou tělesnou hmotnost. Pokud dojde k nevysvětlitelnému nebo klinicky významnému poklesu tělesné hmotnosti, pacient má být dále vyšetřen. **Hypersenzitivní reakce:** Přípravek Skyclarys je spojen s rizikem rozvoje hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku a vyrážku. Pokud dojde k výskytu hypersenzitivní reakce, je nezbytné v případě potřeby přijmout vhodná opatření. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích hypersenzitivity. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Omaveloxolon je substrátem CYP3A4. Souběžné podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (např. klaritromycinu, itraconazolu, ketokonazolu, ciprofloxacinu, cyklosporinu, flukonazolu a fluvoxaminu) nebo induktorů CYP3A4 (např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, primidolu, rifampicinu, třezalky tečkované a efavirenzu) ovlivní farmakokinetiku omaveloxolonomu. Grapefruit a grapefruitová šťáva jsou inhibitory CYP3A4, proto je třeba pacienty upozornit, aby se jejich konzumací při užívání přípravku Skyclarys vyhnuli. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Skyclarys se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nemá používat. Pacientky mají před zahájením léčby přípravkem Skyclarys, během léčby a po dobu 28 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Skyclarys může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Je třeba doporučit pacientkám, aby se vyhnuly souběžnému používání s kombinovanou hormonální antikoncepcí (např. ve formě tablet, náplastí, vaginálních kroužků). Ženy, které užívají hormonální antikoncepci, mají být poučeny, aby během souběžného používání a po dobu 28 dnů po ukončení užívání přípravku Skyclarys používaly alternativní metodu antikoncepce (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo další nehormonální antikoncepční prostředky (např. kondomy). Údaje o přítomnosti omaveloxolonomu v lidském mateřském mléce nejsou k dispozici. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Přípravek Skyclarys se v období kojení nemá podávat. Údaje o účincích přípravku Skyclarys na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Omaveloxolon má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití omaveloxolonomu se může objevit únavu. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** chřipka, hypersenzitivita zahrnující kopřivku a vyrážku, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, nauzea, průjem, zvracení, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, bolest zad, svalové spazmy, únava, snížení tělesné hmotnosti. **Časté:** infekce močových cest, hypertriglycerolemie, zvýšená hladina lipoproteinů o velmi nízké hustotě, bolest horní části břicha, bolest břicha, zvýšená hladina GGT, dysmenorea, zvýšená hladina BNP. **Předávkování:** Pro přípravek Skyclarys neexistuje žádné specifické antidotum. Stav pacientů, u nichž dojde k předávkování, je nutno pečlivě sledovat a poskytnout jim odpovídající podpůrnou léčbu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 50 mg: Balení obsahující 90 (1 lahvička) tvrdých tobolek. Lahvička z HDPE s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná indukční fólií. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/23/1786/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 12/2024.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku. Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, www.biogen.com.cz

Reference: 1. SKYCLARYS, Souhrn údaj o přípravku, datum poslední revize textu 12/2024. 2. A. Lynch DR et al. Ann Neurol. 2021; 89(2): 212 – 225. 3. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. Nat Rev Neurol. 2009;5(4):222–234. 4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Friedreich Ataxia. Form Approved OMB# 0925-0648 Exp. Date 06/2024. Accessed 05 April 2023. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/friedreich-ataxia#> 5. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. Br Med Bull. 2017 Dec 1; 124(1):19–30. doi: 10.1093/bmb/ldx034. PMID: 29053830; PMCID: PMC5862303

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 68** MUDr. Petra Mištríková
Konopí jako lék
- 72** MUDr. Kamila Smolíková, MUDr. Pavel Potužník, Ph.D., MUDr. Jakub Vejskal
Progresivní paralýza – příčina neurokognitivní poruchy v mladém věku
- 76** MUDr. Martin Richnavský, MUDr. Václav Boček, Ph.D.
Dorzální míšní ischemie u mladé pacientky s otevřeným foramen ovale a primární trombofilii

VIDEOKAZUISTIKA

- 81** MUDr. Iva Šrotová, Ph.D., Mgr. Naděžda Lasotová, MBA, MUDr. Marcela Dubová,
MUDr. Jan Kočica, Ph.D., MUDr. Zuzana Pazdičová
Dysfagie jako jeden z iniciálních symptomů roztroušené sklerózy u mladé pacientky



FACEBOOK

[https://www.facebook.com/
SolenMedicalEducation/](https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/)
[@SolenMedicalEducation](#)



X

[https://twitter.com/
MedicalSolen](https://twitter.com/MedicalSolen)
[@MedicalSolen](#)



LINKEDIN

[https://www.linkedin.com/
company/solen-medical-education/](https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/)
[#solenmedicaleducation](#)

- » ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**
 - » **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH
 - » UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**
 - » **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY
 - » INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH
 - » NOVINKY V **E-SHOPU**
- ... a mnoho dalšího

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

Neurologie pro praxi

Ročník 26, 2025, číslo 1

Hlavní editor

prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

**Koordinující editor
(Česká republika)**

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

**Koordinující editor
(Slovenská republika)**

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO

Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

Redakce

prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.

Neurologická klinika FN Brno

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP

1. neurologická klinika LF MU a FN

u sv. Anny Brno

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.

Neurologické oddělení Nemocnice

České Budějovice

MUDr. Pavel Rössner, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU a FN

u sv. Anny Brno

prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

prof. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.

1. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

**Zakladatel časopisu /
zakládající předseda redakční rady**

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,

FCMA, FEAN, FANA

1. neurologická klinika LF MU a FN

u sv. Anny Brno

Výkonná redaktorka

Mgr. Zdeňka Bartáková

Solen Olomouc

Redakční rada:

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU a FN

u sv. Anny Brno

prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., FESO

Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

doc. MUDr. Hana Brožová, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Štěpánka Brušáková, Ph.D., MBA

Neurologické oddělení Masarykova nemocnice

Ústí nad Labem

doc. MUDr. Tomáš Dorňák, Ph.D.

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN

Neurologická klinika FZS UP

a Nemocnice Pardubice

prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.,

FESO, FEAN

Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

prof. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., FEAN

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA

Neurologická klinika 3. LF UK a FTN Praha

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

MUDr. Ján Necpál, PhD.

Neurologické oddelenie Nemocnice Zvolen

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Andrea Petrovičová, PhD.

Neurologická klinika FN Nitra

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., FEAN

1. neurologická klinika LF MU a FN

u sv. Anny Brno

prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD.

1. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, FEAN

Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha

doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

MUDr. Marta Vachová

Neurologické oddělení Nemocnice Teplice

prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.

Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Ing. MUDr. David Zeman, Ph.D.

Ústav laboratorní diagnostiky, Oddělení klinické

biochemie LF OU a FN Ostrava

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, Lucie Šilberská

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 Českoslova.

Články prochází dvojitou recenzí.

Vydavatel nenes odpovědnost

za údaje a názory autorů jednotlivých

článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze

s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky

krátit či stylisticky upravovat.

Na otištění rukopisu není právní nárok.

**Předplatné šesti čísel časopisu
včetně supplement na rok 2025.**

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

SR: tištěná 36€, elektronická 24€.

Objednávky na**www.solen.cz**

predplatne@solen.cz

nebo 585 204 335.

**Objednávky na****www.solen.sk**

predplatne@solen.sk

nebo (00421) 252 632 409.



Neurogenetika

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD. – editor hlavnej témy

Milí čitatelia,

dostáva sa vám do rúk vydanie, v ktorom je hlavnou témou neurogenetika. V rámci redakčnej rady sme sa rozhodli zaradiť túto tému vzhľadom na jej rastúci význam v neuroológii a v medicíne celkovo. Keď sme mali pred dvadsiatimi rokmi na klinike mladého pacienta so spinocerebellárnou ataxiou, alebo spastickou paraparézou, tak nám trvalo celé roky, pokiaľ sme sa prepracovali ku genetickej kauzálnej diagnóze. Museli sme osekvenovať množstvo génov, práčne detegovať dynamické mutácie. Dnes takéhoto pacienta zaradíme na panel génov pre SCA alebo SPP a výsledok máme metódami MPS (masívneho paralelného sekvenovania) v horizonte mesiacov. V budúcnosti to snáď bude ešte rýchlejšie. Ak nedospejeme k výsledku v tomto kroku, nasleduje WES (whole exome sequencing) alebo aj WGS (whole genome sequencing), ktoré nám odhalia stovky až tisíce polymorfizmov a variantov u každého vyšetrovaného. Problémom teda nie je ani tak detekcia ale in-

terpretácia výsledkov. Doterajšie metódy založené na short read sequencing (sekvenovanie krátkych úsekov) budú postupne nahrádzané metódami long read sequencing, ktoré umožnia sekvenovanie dlhých úsekov a teda aj detekciu komplexných štrukturálnych varianov ako sú dynamické mutácie (expanzie), inverzie, delécie, čím uľahčia a zefektívnia prácu ako aj spresnia dosiahnuté výsledky.

Neurodegeneratívne ochorenia boli tradične uvádzané ako sporadické. Len u približne 5–10% sa predpokladalo, že majú genetic- kú komponentu. Dnes vieme, že vo väčšine prípadov neurodegeneratívnych ochorení sa dá vystopovať nejaká genetická predispo- zícia. Doba sa teda mení a neurogenetika sa stáva neodmysliteľnou súčasťou diagnostiky v neuroológii. Ešte väčšou výzvou sa stáva epi- genetika, teda získané modifikácie DNA, ktoré ovplyvňujú expresiu (zapínanie a vypínanie) jednotlivých génov. Diagnostika genetic- ky podmienených ochorení je nepochybne veľkým pokrokom. Omnoho zložitejšie je

to však s liečbou genetic- ky podmienených ochorení. Takže napredovanie výskumu v tejto oblasti prináša rovnako veľa otázok ako odpovedí.

V našom monotematickom bloku o neurogenetike sme vybrali 5 nosných tém: Epilepsie, Demencie, Spinocerebellárne ataxie, Extrapyramídové ochorenia a Poruchy metabolizmu s neurologickými prejavmi aby sme preukázali silu a význam genetiky ako kauzálneho faktora týchto ochorení. Snažili sme sa, aby tieto príspevky neboli len strohou deskripciou, ale aby čitateľa plasticky povodili po zákutiach genetiky v danej oblasti. Veríme, že si prídu na svoje neuroológovia pracujúci na klinikách ako aj neuroológovia z ambulancií, aby sa v ich diferenciálno – diagnostických úvahách postupne usídľovala aj genetika. V neposlednom rade je tento blok určený aj genetikom, aby videli komplexitu genotypo- vo-fenotypových interakcií.

*prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.
nilusuto@gmail.com*

Neurologie pro praxi

www.neurologiepropraxi.cz



Genetika epilepsií a súčasné možnosti ich genetickej diagnostiky

Mgr. Natália Forgáčová^{1,2,3}, Mgr. Ingrid Lojová^{1,2,3}, RNDr. Ján Radvánszky, PhD.^{1,2,3,4}, Mgr. Andrea Zatková, PhD.¹

¹Ústav klinického a translačného výskumu BMC SAV, Bratislava

²Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava

³Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

⁴G2 Consulting Slovakia s. r. o., Hviezdoslavov

Epilepsia je komplexné neurologické ochorenie, ktoré postihuje 40 – 60 miliónov ľudí na celom svete. V patogenéze epilepsie zohrávajú významnú úlohu viaceré genetické faktory, čo vedie k rastúcemu významu genetiky v oblasti epileptológie. S rozvojom metodík využívajúcich masívne paralelné sekvenovanie boli identifikované mnohé DNA varianty spôsobujúce epilepsiu, čím sa zlepšuje naše chápanie molekulárnych mechanizmov súvisiacich s klinickými prejavmi geneticky podmienených epilepsií. V tejto práci ponúkame prehľad súčasných, ale aj budúcich možností genetickej diagnostiky epilepsie, ktorá prostredníctvom určenia génových variantov u pacientov s monogénovou aj polygénovou epilepsiou môže otvoriť cestu k cielenej personalizovanej diagnostike a liečbe.

Kľúčové slová: epilepsia, DNA diagnostika, celoexómové sekvenovanie, celogenómové sekvenovanie.

Genetics of epilepsies and current possibilities of their genetic diagnostics

Epilepsy is a complex neurological disease that affects 40–60 million people worldwide. Multiple genetic factors play a significant role in the pathogenesis of epilepsy, leading to the growing importance of genetics in the field of epileptology. With the development of methodologies using massively parallel sequencing, many DNA variants causing epilepsy have been identified, improving our understanding of the molecular mechanisms involved in the clinical manifestations of genetically determined epilepsies. In this paper, we offer an overview of current but also future possibilities for genetic diagnostics of epilepsy, which, by identifying gene variants in patients with both monogenic and polygenic epilepsy, may open the way to targeted personalized diagnosis and treatment.

Key words: epilepsy, DNA diagnostics, whole-exome sequencing, whole-genome sequencing.

Úvod

Epilepsia je jedným z najčastejších chronických neurologických ochorení, postihuje približne 0,5 – 1 % svetovej populácie (Borowicz-Reutt, Czernia et Krawczyk, 2023). Hoci sa diagnóza epilepsie opiera o prítomnosť záchvatov, zahŕňa skupinu fenotypovo a etiologicky rôznorodých porúch,

pri ktorých môžu byť záchvaty len jedným z mnohých príznakov. Epilepsie sú charakterizované na základe veku nástupu, typu záchvatov, elektroencefalogramu (EEG) a ďalších zobrazovacích vyšetrení. Medzinárodná liga proti epilepsii (ILAE – International League Against Epilepsy) ich rozdeľuje podľa typu záchvatov na: a) fokálne epilepsie (FE)

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Podakovanie: Táto práca vznikla s podporou grantov VEGA-2/0114/24 a VEGA-2/0146/23.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):9-16
<https://doi.org/10.36290/neu.2024.062>

Článok prijat redakci: 2. 7. 2024

Článok prijat k publikaci: 10. 9. 2024

Mgr. Andrea Zatková, PhD.
andrea.zatkova@savba.sk

(tvoria asi 60 % epilepsií), b) generalizované epilepsie (GE) (asi 40 % epilepsií), a c) generalizované a fokálne epilepsie, s osobitnou kategóriou pre vývojové a/alebo epileptické encefalopatie (DEE). Tradične sa epileptické syndrómy zoskupujú tiež podľa veku pacienta pri nástupe ochorenia, a to: syndrómy so začiatkom u novorodencov a dojčiat (do veku dvoch rokov), syndrómy so začiatkom v detstve a syndrómy, ktoré sa môžu začať v rôznom veku (teda u detských aj dospelých pacientov). Hoci sú známe rôzne faktory, ktoré prispievajú k vzniku epilepsie (štrukturálne, metabolické, infekčné, súvisiace s imunitou), genetická variabilita môže vysvetľovať až dve tretiny prípadov (Johannesen et al., 2023), a práve genetike epilepsií sa bližšie venuje táto práca. Vďaka metodikám založeným na masívnom paralelnom sekvenovaní (MPS – massively parallel sequencing) boli už opísané mnohé varianty spôsobujúce rôzne formy epilepsie, najmä monogénové. Napriek tomu, že tieto metodiky zabezpečujú vysokú diagnostickú spoľahlivosť (45 – 48 %), stále zostáva mnoho pacientov geneticky neobjasnených (Krey et al., 2022). Pokroky sa však dosahujú aj v oblasti identifikácie lokusov a variantov, ktoré prispievajú k polygénovým a komplexným formám epilepsií, kde je genetické hodnotenie odlišné od monogénových foriem. Je preto potrebné naďalej vyvíjať diagnostické technológie schopné lepšie zachytiť komplexnú genetickú etiológiu epilepsie. Publikácia tiež poskytuje systematický prehľad metodík genetickej diagnostiky epilepsií, ktoré môžu byť využité u pacientov s neobjasnenou príčinou tohto ochorenia.

Genetický základ epilepsie – súčasné poznatky

Geneticky podmienené epilepsie, spadajúce do rôznych kategórií podľa klasifikácie ILAE, sú charakteristické buď monogénovou, alebo komplexnejšou dedičnosťou, oligogénovou či polygénovou, s možným príspevkom environmentálnych alebo epigenetických faktorov (Scheffer et al., 2017; Krey et al., 2022). Epigenetické zmeny, ako napríklad metylácia DNA a modifikácie histónov, môžu tiež interagovať s genetickými variantmi a ovplyvňovať vznik a závažnosť ochorenia.

Súhrnne malé percento genetických epilepsií tvoria monogénové epilepsie, ktoré sú najčastejšie spojené so skorším nástupom a závažnejšími klinickými prejavmi (Guerrini et al., 2021). V závislosti od postihnutého génu sa môžu monogénové formy epilepsie dediť autozomálne dominantným, autozomálne recesívnym alebo X-viazaným spôsobom. Genetické testovanie odhalilo početné gény zapojené do monogénových epilepsií, v ktorých sa obyčajne identifikujú veľmi zriedkavé zdedené alebo *de novo*, teda nezdedené, patogénne varianty s veľkým účinkom. Typickým príkladom monogénovej formy epilepsie je napr. Dravetovej syndróm, ktorý je vo viac ako 85 % prípadov spôsobený variantmi v géne *SCN1A* (Gonsales et al., 2019). Priebežne aktualizovaný a kontrolovaný zoznam rizikových génov a variantov, ktoré sú asociované s monogénovými formami epilepsie, je k dispozícii prostredníctvom Genes4Epilepsy (Oliver et al., 2023).

Oligo-/polygénové epilepsie sú dôsledkom kombinovaného účinku variantov (aj bežných) vo viacerých génoch, z ktorých každý prispieva k celkovému riziku (polygénové riziko). Sem môžeme zaradiť genetické generalizované epilepsie (GGE) či rôzne typy FE (Leu et al., 2019). Novšie práce ukázali, že bežné genetické varianty prispievajú k DEE aj v prípadoch, keď bola identifikovaná predpokladaná monogénová príčina. Toto ilustruje, že hoci v prípade niektorých DEE, aj keď je známy patogénny variant s významným účinkom indikujúci monogénovú dedičnosť, ich genetické pozadie je v skutočnosti komplexnejšie, čo môže prispievať k modifikácii fenotypu (Campbell et al., 2022). Navyše, pri niektorých je situácia ešte komplikovanejšia v dôsledku kombinácie genetických, epigenetických a negenetických faktorov, ako úrazy hlavy, infekcie alebo vývojové problémy. Niektoré príklady monogénovo a polygénovo podmienených epilepsií a príslušné gény uvádzame v Tabuľke 1.

Z funkčného pohľadu sa pri epilepsiách často vyskytujú varianty v génoch kódujúcich rôzne podjednotky iónových kanálov (napr. sodíkové, draslíkové, vápnikové kanály) (Oyler et al., 2018) alebo v génoch kódujúcich neurotransmitterové receptory (napr. GABA, glutamátové receptory) (Obr. 1A) (Maillard et

al., 2022). Varianty v génoch, ktoré sa podieľajú na rôznych signálnych dráhach, synaptickej funkcii, uvoľňovaní neurotransmitterov a synaptickej plasticite (Obr. 1B a 1C), tiež môžu ovplyvniť náchylnosť na záchvaty, kým iné genetické epilepsie sú spojené s metabolickými poruchami ovplyvňujúcimi energetický metabolizmus mozgu (Rastin, Schenkel a Sadikovic, 2023). Okrem toho boli pri monogénových epilepsiách identifikované veľmi zriedkavé varianty v génoch zapojených do rôznych biologických procesov, ako je transkripcia, oprava DNA, modulácia proteínov, bunková proliferácia a diferenciácia, prenos buniek a homeostáza extracelulárnej matrice (Obr. 1D) (Perucca, Bahlo et Berkovic, 2020).

Jednou z výziev pri identifikácii genetickej príčiny u pacientov s epilepsiou je genetická aj fenotypová heterogenita. Genetická heterogenita znamená, že podobná klinická prezentácia alebo fenotyp sú spôsobené rôznymi genetickými mechanizmami alebo variantmi v rôznych génoch (Bayat et al., 2021). Pri epilepsiách sa navyše stretávame s variabilnou penetranciou, čo znamená, že nie u všetkých jedincov s rovnakým patogénnym variantom sa epilepsia vyvinie. Naopak, fenotypová heterogenita znamená, že varianty v rovnakom géne vedú k rôznym fenotypom epilepsie (Symonds, Zuberi et Johnson, 2017). Toto má často aj klinické implikácie, nakoľko rôzne DNA varianty v rámci toho istého génu môžu indukovať syntézu rôznych foriem dysfunkčného proteínu, čo okrem rozdielov v klinických prejavoch epilepsie často vedie aj k rôznym odpovediam na lieky. Napríklad blokátory sodíkových kanálov sú účinné u pacientov s variantmi vedúcimi k získaniu funkcie (GoF) v génoch *SCNA2* a *SCN8A*, naopak táto trieda liekov proti záchvatom môže zhoršovať záchvaty spôsobené variantmi vedúcimi k strate funkcie (LoF) v *SCNA1* a *SCN2A*.

Identifikácia kauzálneho génu a variantu/-ov môže usmerniť výber liekov proti záchvatom až u 76 % malých detí s epilepsiou (u ktorých sa vyskytla epilepsia pred 36. mesiacom života), pričom aj u dospelých viedla zmena liečby v dôsledku genetickej diagnózy po rokoch rezistencie na lieky k zlepšeniu záchvatov a kvality života (Krey et al., 2022). Význam presnej genetickej diagnózy pri epilepsiách je tak už všeobecne uznávaný.

Tab. 1. Niektoré formy monogénových a polygénových epilepsií, s uvedením formy dedičnosti, zodpovedných génov a ich lokalizácie. Rozdelenie epilepsií v tejto tabuľke je so zameraním na formu dedičnosti, pričom klasifikácia ILAE je uvedená v poslednom stĺpci. Vedomosti o asociovaných génoch neustále pribúdajú, preto je tabuľka len orientačná. U monogénových foriem už jeden variant v jednom z uvedených génov vedie k ochoreniu. Evidentná je genetická heterogenita, t.j. podobný fenotyp môže byť spôsobený variantmi v rôznych génoch. Pravidelne aktualizovaný zoznam génov (k 10. 9. 2024 ich je 997) a variantov, ktoré sú asociované s monogénovými formami epilepsie je tiež k dispozícii na stránke Genes4Epilepsy (Oliver et al., 2023). V prípade polygénových epilepsií k celkovému riziku prispieva viac génov, ich genetika je komplexná. Často sú u nich prítomné zriedkavé varianty v uvedených génoch ale súčasne aj bežné varianty v iných génoch, ktoré prispievajú k celkovému riziku ochorenia. Pre aktuálny prehľad génov a variantov (aj bežných) asociovaných s týmito formami epilepsií odporúčame konzultovať vhodné on-line databázy, ako je aj napr. NHGRI-EBI GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Tu uvedené zoznamy génov ku konkrétnym typom epilepsií sú uvedené podľa údajov z ORPHANET (<https://www.orpha.net/en/disease/gene>) a ILAE (<https://www.ilae.org/>), ako aj podľa dostupnej literatúry (august 2024). AD: autozomálne dominantná, FE: fokálne epilepsie, GE: generalizované epilepsie, DEE: vývojové epileptické encefalopatie

Monogénové formy epilepsie				
	Dedičnosť	Gény	Lokalizácia	ILAE klasifikácia
Familiárna neonatálna/neonatálno-infantilná epilepsia so spontánnou remisiou (SeLNE/SeLNIE)	AD	SCN2A KCNQ2 KCNQ3	2q24-q31 20q13.3 8q24	FE
Familiárna detská epilepsia so spontánnou remisiou (SeLIE)	AD	PRRT2 SCN2A KCNQ2	16p11.2 2q24-q31 20q13.3	FE
Generalizovaná epilepsia s febrilnými záchvatmi/plus (GEFS+)	AD	SCN1B SCN1A SCN2A GABRG2 GABRD SCN9A	19q13.12 2q24.3 2q24-q31 5q34 1p36.3 2q24	GE
AD hypermotorická epilepsia viazaná na spánok (ADSHE)	AD	CHRNA4 CHRN2 CHRNA2 KCNT1 DEPDC5 CRH CABP4	20q13.33 1q21.3 8p21 9q34.3 22q12.3 8q13 11q13.2	FE
Dravetovej syndróm	AD	SCN1A (85%) SCN1B SCN2A GABRG2 GABRA1 STXB1	2q24.3 19q13.12 2q24-q31 5q34 5q34 9q34.11	DEE
Komplexné polygénové formy epilepsie				
Juvenilná myoklonická epilepsia (JME)	komplexná	GABRA1 CACNB4 CLCN2 CILK1 GABRD JRK KCNQ3	5q34 2q22.1 3q27.1 1p36.31 1p36.33 8q24.3 8q24.22	GE
Detská absenčná epilepsia (CEA)	komplexná	CACNA1H GABRA1 GABRB3 GABRG2 JRK SLC2A1	16p13.3 5q34 15q12 5q34 8q24.3 1p34.2	GE
Juvenilná absenčná epilepsia (JAE)	komplexná	CACNB4 EFHC1 CLCN2 GABRA1	2q22.1 6p12.3 3q27.1 5q34	GE
Epilepsia s centrotemporálnymi hrotmi so spontánnou remisiou (SeLECTS)	komplexná	SRPX2 GRIN2A GABRG2	Xq22.1 16p13.2 5q34	FE
Epilepsia spánkového laloku (TLE)	komplexná	LGI1 RELN SCN1A SCN2A DEPDC5	10q23.33 7q22.1 2q24.3 2q24-q31 22q12.3	FE

Genetické zmeny pozorované pri jednotlivých typoch epilepsií môžu byť pomerne jednoduché, ako sú substitúcie jedného páru báz (SNV – single nucleotide variants) či malé inzercie a delécie, prípadne zmeny mikrosatelitových motívov, ale aj rozsiahlejšie, ako rôzne štrukturálne varianty (SV – structural variants) či aneuploidie a duplikácie zahŕňajúce celé chromozómy. Aj z geneticko-diagnostického hľadiska je teda epilepsia mimoriadne komplexné ochorenie, ktoré navyše môže byť súčasťou zložitejšej diagnózy (Chen et Mefford, 2021).

Metodiky používané pri genetickej diagnostike epilepsií

K dispozícii sú rôzne metodiky na vyšetrenie genetickej príčiny epileptických porúch, pričom je potrebné pochopiť výhody a obmedzenia jednotlivých testov aj interpretácie výsledkov, ktoré musia integrovať informácie o genotype aj fenotype. Rozvoj techník spojených s MPS aj pri epilepsii umožnil rýchly posun od úzko špecificky použiteľných nástrojov (napr. fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH) a testovanie jedného génu Sangerovým sekvenovaním), chromozómovej mikročipovej analýzy (CMA – chromosomal microarray analysis) k cieleným multi-génovým sekvenáčnym panelom, sekvenovaniu exómu (WES – whole exome sequencing) či sekvenovaniu genómu (WGS – whole genome sequencing) (Krey et al., 2022). Väčšina súčasných metód na analýzu dát z WES/WGS dokáže úspešne identifikovať takmer všetky typy genetických zmien, ktoré môžu byť príčinou epilepsie, a preto sa tieto metódy stali prioritne používanými. Avšak, v niektorých prípadoch je na doplnenie diagnózy potrebné použiť aj iné techniky, ktoré svojimi špecifickými vlastnosťami poskytujú ďalšie možnosti na odhalenie genetického pozadia epileptických syndrémov. V Tabuľke 2 ponúkame ich detailnejší prehľad.

Cytogenetická analýza – karyotypizácia

Hoci vo všeobecnosti sú už tieto metódy nahradené modernejšími prístupmi, karyotypizácia alebo FISH analýza môžu byť stále užitočné, pretože lepšie identifikujú väčšie SV, ako sú translokácie, inverzie či kruhový chromozóm 20 (často prítomný vo forme mozaiky). To je zvlášť dôležité u pacientov s epilepsiou a mentálnym postihnutím, ktorí

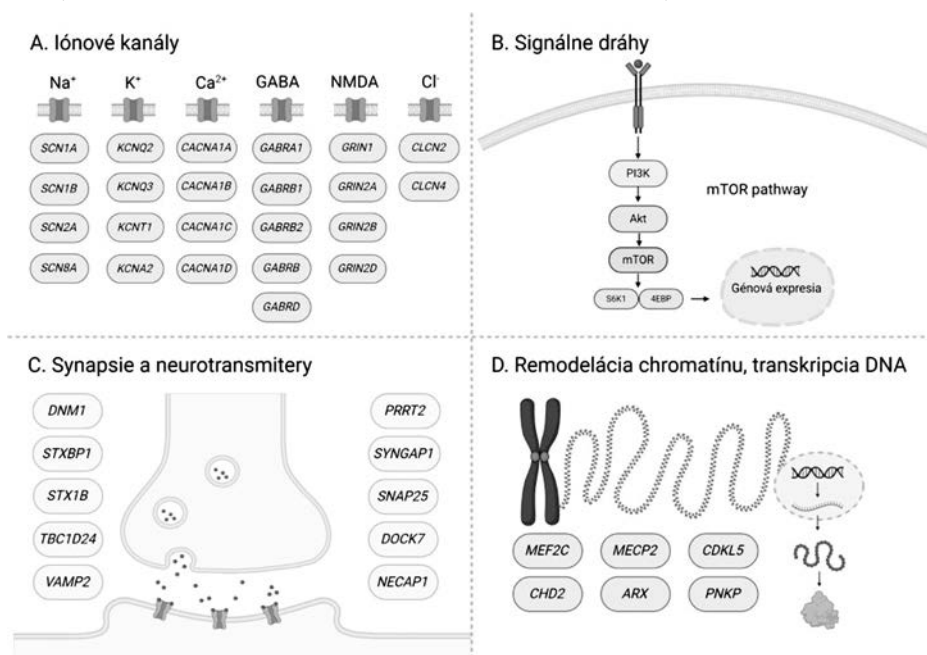
Obr. 1. Ilustrácia niektorých patogénnych mechanizmov pri bežných epilepsiách (upravené a aktualizované podľa Ellis, Petrovski et Berkovic, 2020)

A) Varianty v génoch kódujúcich iónové kanály, ako sú rôzne podjednotky sodíkových, draslíkových či vápníkových kanálov, ako aj v receptoroch GABA (gamma-aminobutyric acid), ktoré zohrávajú významnú úlohu pri regulácii excitability neurónov a udržiavaní rovnováhy medzi excitáciou a inhibíciou v mozgu, ako aj v NMDA (N-methyl-D-aspartate), čo je druh glutamátového receptora, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v synaptickom prenose, plasticite a excitotoxicite v mozgu.

B) Varianty v génoch zapojených do dráhy mTOR (mammalian target of rapamycin) spôsobujú ochorenia často označované ako mTORopatie. Patria sem napríklad gény komplexu tuberóznej sklerózy (TSC1 alebo TSC2) alebo aj varianty v géne DEPDC5 spojené s familiárnou FE a epilepsiou s premenlivými ložiskami.

C) Gény súvisiace so správnym fungovaním synapsií a uvoľňovaním neurotransmiterov, nakoľko poruchy synaptickej inhibície počas vývoja mozgu môžu viesť k hyperexcitabilite neurónov a vzniku epilepsie.

D) Gény podieľajúce sa na remodelácii chromatinu či transkripcii DNA, ktoré ovplyvňujú reguláciu expresie génov.



majú tiež dysmorfické znaky alebo u ktorých nie je možné jednoznačne určiť konkrétny epileptický syndróm (Krey et al., 2022).

Chromozómová mikročipová analýza (CMA)

CMA, známa aj ako array CGH, dokáže v rámci celého genómu efektívne odhaliť klinicky významné zmeny počtu kópií úsekov DNA (CNV – copy number variations), ktoré môžu ovplyvňovať fyziológiu a funkciu organizmu. CMA poskytuje submikroskopické rozlíšenie, čiže umožňuje vizualizovať aj oblasti, ktoré by klasická karyotypizácia nedokázala odhaliť. Prvým významným objavom bola delécia 15q13.3 u pacientov s GGE, pričom v menšej miere sa táto delécia vyskytuje aj u pacientov s mentálnym postihnutím, poruchou autistického spektra a schizofréniou. U približne 1 % pacientov s GGE boli tiež nájdené delécie 15q11.2 a 16p13.11, ktoré sú príležitostne prítomné aj u pacientov s inými formami epilepsie (Mefford, 2015). Celkovo sú CNV príčinou

5–10 % detských epilepsií vrátane vývojových a epileptických encefalopatií (Hebbar et Mefford, 2020), ich identifikácia je preto pri diagnostike epilepsií dôležitá, či už s použitím CMA, alebo pomocou vhodného nastavenia analýz WES/WGS dát, ako je uvedené nižšie.

Sangerovo sekvenovanie špecifických génov

Analýza konkrétneho génu/exónu pomocou tradičného Sangerovho sekvenovania sa v klinickej diagnostike dlhodobo používa hlavne pri analýzach už známych variantov, ktoré sa dedia v rodine. V prípade potreby identifikácie neznámej genetickej príčiny monogénovej epilepsie, ako aj pri polygénových formách ochorenia bola táto metóda prekonaná MPS prístupmi (pozri Tab. 2).

Metodiky využívajúce masívne paralelné sekvenovanie (MPS)

MPS, často označované aj ako sekvenovanie novej generácie (NGS – next generation

sequencing), označuje celý rad moderných sekvenačných technológií, ktoré umožňujú rýchle a vysokovýkonné simultánne sekvenovanie miliónov krátkych fragmentov DNA a RNA. Dve najbežnejšie aplikácie MPS sú: a) cielečné sekvenovanie vybraných genomických oblastí vo forme ochoreniu špecifických génových panelov alebo WES, b) WGS.

Cielené multigénové MPS panely

V súčasnosti je k dispozícii mnoho komerčných génových panelov pre epilepsiu. Niektoré z nich sú navrhnuté špeciálne pre určité podtypy epilepsie, ako je progresívna myoklonická epilepsia alebo familiárna fokálna epilepsia, pričom tieto panely obsahujú len niekoľko génov; iné sú komplexnejšie a zahŕňajú stovky génov. Niekoľko nedávnych štúdií uvádza, že diagnostický výťažok génového panelu obsahujúceho ~ 40–80 génov je v rozmedzí od 15 do 28,5 %. Vyššia výťažnosť sa pozorovala u mladších pacientov (23,2–52 %) a u pacientov s epileptickou encefalopatiou (50,6 %) (Chen a Mefford, 2021). Nevýhodou týchto panelov je ich závislosť od vedomostí v čase, keď boli navrhnuté. Ak bola určitá genetická súvislosť opísaná neskôr, príslušné gény v týchto paneloch nie sú zahrnuté, čiže ich nie je možné ani analyzovať, v dôsledku čoho diagnostický potenciál takýchto testov môže časom klesať.

Sekvenovanie celého exómu (WES)

Mnohé obmedzenia génových panelov (Tab. 2) sú prekonané metodikou WES, ktorá sa zameriava na proteín kódujúce časti (exóny) takmer všetkých známych génov. Tie predstavujú približne 2 % ľudského genómu. Najväčší potenciál WES je v diagnostike monogénových foriem epilepsií, pričom jeho celková diagnostická účinnosť je medzi 22 až 59 % a ešte vyššia je u detských pacientov s mentálnym postihnutím alebo včasnou epileptickou encefalopatiou (Helbig et al., 2016; Krey et al., 2022; Habela, Schatz et Kelley, 2024). Štúdia Helbig et al. tiež ukázala, že analýza WES identifikovala patogénny alebo pravdepodobne patogénny variant u 25 % pediatrických pacientov, u ktorých CMA a/alebo génové panely nedokázali určiť genetickú etiológiu. Navyše WES často prispieva

Tab. 2. Prehľad využitia jednotlivých metódik používaných na diagnostiku genetického pozadia epilepsií s ich výhodami a limitmi aj z historického hľadiska. Diagnostická účinnosť je uvádzaná podľa údajov v prácach (Habela, Schatz et Kelley, 2024; Helbig et al., 2016; Krey et al., 2022)

Metodika	Využitie	Diagnostická účinnosť	Výhody	Nevýhody
Sangerovo sekvenovanie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Potvrdenie variantu identifikovaného inou metódou ■ Overenie segregácie v rodine ■ Nie je vhodné ako prioritná metóda u pacientov s nejasnou etiológiou 	Vysoká pri použití na potvrdenie variantu alebo pri overení segregácie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rýchlosť testu a nízke náklady ■ Identifikácia SNV a malých indelov 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Analýza len jedného génu, čiže nízka diagnostická účinnosť v prípade použitia u epilepsií nejasnej etiológie ■ Riziko prehliadnutia variantov v iných génoch ■ Chybovosť PCR, falošná negativita ■ Nezahŕňa identifikáciu CNV, SV, expanzií mikrosatelitov
Cytogenetická analýza – karyotypizácia, FISH	<ul style="list-style-type: none"> ■ Identifikácia veľkých štruktúrálnych a numerických chromozomálnych abnormalít ■ Nie je vhodné ako prioritná metóda u pacientov s nejasnou etiológiou 	Nízka	<ul style="list-style-type: none"> ■ Detekcia veľkých CNV, translokácií, inverzií, delécií a duplikácií (FISH) ■ Rýchlosť analýz a nízke náklady 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nízka rozlišovacia schopnosť ■ Neodhalí SNV, indely, mikrosatelity
Chromozómová mikročipová analýza (CMA)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Identifikácia CNV ■ Odporúčané hlavne u pacientov s neneurologickými abnormalitami, intelektuálnou disabilitou a dysmorfickými znakmi 	3 – 15 %	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rýchla detekcia CNV (aj na úrovni celého genómu) ■ Rýchlosť testu a nižšie náklady 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Variabilná rozlišovacia schopnosť – závislá od typu a hustoty prôb na čípe (ak sú použité tzv. BAC próby – schopné detekovať CNV väčšie ako 100 kb, ak oligonukleotidové próby – detekcia CNV okolo 50 – 100 kb, v závislosti od ich hustoty) ■ Neodhalí SNV, indely, expanzie mikrosatelitov, SV
Génové panely	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cílené sekvenovanie konkrétnych génov so známou asociáciou s epilepsiou 	19 – 39 % (až 54 % v prípade epilepsií s malformáciami mozgu)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Identifikácia SNV a malých indelov ■ Identifikácia <i>de novo</i> variantov ■ Dobré pokrytie testovaných sekvencií ■ Výsledky sú často ľahšie interpretovateľné ako v prípade WES/WGS, nie sú sekundárne zistenia ■ Rýchlosť testu a nižšie náklady 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neodhalí genetické varianty mimo génov zvoleného panelu ■ CNV a expanzie mikrosatelitov v zahrnutých génoch identifikuje len s určitými limitáciami pri dobrom nastavení a so špecializovaným bioinformatickým nástrojom. ■ Rôzne laboratória majú génové panely pre podobné fenotypy, ktoré však pozostávajú z rôznych súborov génov
Celoexómové sekvenovanie (WES)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vhodné ako prioritná metóda u pacientov s nejasnou etiológiou, hlavne u DEE ■ Identifikácia variantov v kódujúcich oblastiach genómu ■ Odporúčané aj u pacientov s nejednoznačnými klinickými príznakmi alebo s komplexnou dedičnosťou 	Do 59 %	<ul style="list-style-type: none"> ■ Identifikácia SNV a malých indelov v kódujúcich oblastiach ■ Identifikácia <i>de novo</i> variantov ■ Aktuálne výhodný pomer medzi rozsahom sekvenovania a nákladmi 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neodhalí varianty v nekódujúcich oblastiach ■ CNV, expanzie mikrosatelitov identifikuje len s určitými limitáciami pri dobrom nastavení a so špecializovaným bioinformatickým nástrojom ■ Vysoká pravdepodobnosť nájdenia VUS variantov
Celogenómové sekvenovanie (WGS)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vhodné ako prioritná metóda u pacientov s nejasnou etiológiou ■ Sekvenovanie celého genómu pacienta ■ Výskum zriedkavých a nových genetických príčin epilepsie ■ Diagnostika pacientov s nejasnými genetickými príčinami (kde iné metódy zlyhali) ■ Odporúčané aj u pacientov s nejednoznačnými klinickými príznakmi alebo s komplexnou dedičnosťou 	Do 48 %	<ul style="list-style-type: none"> ■ Analýza takmer kompletného genómu ■ Identifikácia SNV, malých indelov, CNV, expanzií mikrosatelitov, SV (v kódujúcich aj nekódujúcich oblastiach) ■ Identifikácia <i>de novo</i> variantov ■ Možnosť použitia dát na ďalšie aplikácie, ako je napr. výpočet skóre polygénového rizika (PRS) pre polygénové a komplexné formy epilepsie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vysoká pravdepodobnosť nájdenia VUS variantov ■ Vysoký počet identifikovaných variantov s nejasným klinickým významom, náročná interpretácia ■ Vyššie náklady ■ Vyžaduje pokročilé bioinformatické nástroje a expertízu na analýzu veľkého množstva dát

BAC – bakteriálny umelý chromozóm; indely – spoločný názov pre inzercie a delécie; VUS – variant neznámeho významu; SV – štruktúrne varianty; PRS – skóre polygénového rizika

k objavovaniu nových génov zapojených do etiológie epilepsie, pričom tieto tvorili až 7 % génov v spomínanej veľkej kohortovej štúdií (Helbig et al., 2016). Analýza WES sa ukázala ako veľmi efektívna pri detekcii zriedkavých *de novo* variantov, prítomných iba u postihnutého dieťaťa, pomocou tzv. „TRIO“ analýzy, pri ktorej sa analyzuje postihnuté dieťa a obaja zdraví rodičia (Chen et Mefford, 2021).

Pri použití špecializovaných bioinformatických nástrojov umožňujú WES analýzy posudzovať nielen bežne hodnotené SNV a malé inzercie a delécie, ale aj menej často hodnotené varianty typu CNV alebo mikrosatelity. Výzvou však zostáva vývoj bioinformatických nástrojov, ktoré by boli schopné efektívne identifikovať a presne genotypizovať takúto skupinu variantov z WES dát, hoci sa v tejto

oblasti už dosahujú veľké pokroky (Budiš et al., 2019; Dolzhenko et al., 2019; Mousavi et al., 2019).

Najväčšou technickou limitáciou WES je, že neumožňuje identifikovať sekvenčné varianty, ktoré sa nachádzajú mimo proteín kódujúcich oblastí génov. Takými môžu byť napr. varianty, ktoré postihujú regulačné elementy génov alebo ovplyvňujú ich transkripč-

ný zozrieh a pod. Navyše, WES podobne ako génové panely nie je ideálnou metódou na identifikáciu polygénového pozadia epilepsií (napríklad pri výpočte skóre polygénového rizika uvedeného nižšie), nakoľko pri nich môžu byť klinicky relevantné aj varianty nachádzajúce sa mimo proteín kódujúcich oblastí génov.

Sekvenovanie celého genómu (WGS)

WGS umožňuje hodnotenie takmer celého genómu vrátane nekódujúcich sekvencií. Umožňuje tak odhaliť prípadné varianty v intrónoch, ktoré môžu ovplyvňovať RNA zozrieh, či varianty v promótorových a iných regulačných oblastiach, ktoré môžu mať vplyv na reguláciu génovej expresie. Z hľadiska typu sekvenčných variantov predstavuje WGS najcitlivejšiu metódu a pri použití špecializovaných bioinformatických nástrojov umožňuje hodnotiť SNV a malé indely, CNV, mikrosatelity, ale aj rôzne SV. Predstavuje tak zatiaľ najkomplexnejší prístup k hodnoteniu genetického pozadia epilepsií. V porovnaní s WES je potrebné zvážiť mierne vyššiu cenu analýz, výrazne vyššie nároky na výpočtové kapacity, ako aj na interpretáciu získaných výsledkov. Pri WGS môže byť nateraz limitujúcim faktorom tiež problematické sekvenovanie niektorých oblastí genómu, neúplnosť dostupnej sekvencie ľudského referenčného genómu a limitované vedomosti ohľadom klinického potenciálu sekvenčných variantov nachádzajúcich sa mimo proteín kódujúcich oblastí génov. Preto v mnohých klinických aplikáciách je analýza WGS dát často zameraná len na exómové oblasti („pseudoexómová/panelová analýza“), nakoľko je stále náročné interpretovať efekt nekódujúcich variantov.

Na druhej strane nesie WGS v sebe potenciál na opustenie rámcov diagnostiky monogénových foriem epilepsií smerom k polygénovým a komplexným formám. Pri týchto prístupoch sa aplikujú tzv. výpočty skóre polygénového rizika (PRS – polygenic risk scores). Pri nich sa integrujú nálezy z viacerých veľkých celogenómových asociačných štúdií (GWAS – genome wide association studies), ktoré využívajú špecifické mikročipové analýzy umožňujúce súbežnú genotypizáciu veľkého počtu SNV rozložených po celom genóme. Takéto štúdie sú evidované napr. v databáze

GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Zároveň na veľkých kohortách jedincov s GGE a FE boli uskutočnené GWAS štúdie skúmajúce už úlohu bežných sekvenčných variantov ako rizikových faktorov ochorenia, následne megaanalýza kombinujúca niekoľko týchto štúdií identifikovala v celom genóme 16 lokusov významných pre sledované epilepsie, pričom niektoré z nich sa nachádzajú v blízkosti známych epileptických génov alebo priamo v nich (International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies, 2018). Pri výpočte PRS osoby pre určité konkrétne ochorenie sa z WGS dát sumarizuje celkový počet variantov zvyšujúcich a znižujúcich riziko spolu s veľkosťou ich vplyvu. Na základe uvedených štúdií boli vyvinuté PRS výpočty pre FE a GGE (Leu et al., 2020). V blízkej budúcnosti môže byť dostupné testovanie genetických markerov citlivosti na hodnotenie rizika z WGS dát aj pre iné druhy epilepsie.

Súčasný limit genetického testovania epilepsií a perspektívy ich prekonania

Z dôvodu veľkej klinickej a genetickej heterogenity je pri epilepsii limitované využitie konvenčných genetických analýz, ktoré tvoria veľkú časť v súčasnosti klinicky dostupných testov a sú zamerané na individuálne gény, prípadne na rôzne veľké génové panely. Je pri nich potrebná prioritizácia génov pre gén-po-géne prístup, čo často vedie k tzv. diagnostickej odysei bez včasného uzavretia diagnózy. V tomto smere veľkým pokrokom, aspoň v prípade monogénových epilepsií, je zavedenie MPS technológií, najmä vo forme WES a WGS. Tie zlepšili našu schopnosť detegovať varianty v známych aj nových génoch a tým zvýšiť diagnostický výťažok na približne 45–48 % (Krey et al., 2022).

Limitácií je však stále niekoľko. Jednou z nich môže byť nezachytenie variantov mimo cieľovej oblasti analýz, napr. v hlbokých intrónových, medzigénových, resp. v regulačných oblastiach, čo je najtypickejšie pre menšie génové panely aj pre WES. Riešením môže byť tranzícia na WGS analýzy.

Spoločnou limitáciou všetkých analytických postupov je možnosť, že variant je síce odhalený, ale na základe nástrojov a znalostí dostupných v čase analýzy zostáva opísaný

ako variant neznámeho významu (VUS), čiže jeho klinická signifikancia je neznáma. V tomto smere sa však situácia zlepšuje, keďže genomické štúdie pribúdajú a opisuje sa klinický význam čoraz väčšieho počtu variantov. Táto limitácia preto môže byť prekonaná opätovnou analýzou a interpretáciou sekvenčných údajov s odstupom času, na základe nových informácií z literatúry, nových bioinformatických nástrojov a neustále aktualizovaných databáz ochorení a variantov. Predchádzajúce štúdie ukázali, že opätovná analýza údajov WES a WGS môže zvýšiť diagnostický výťažok o 5 % až 26 % (Johannesen et al., 2023).

Postupne pribúdajú informácie aj o variantoch nachádzajúcich sa mimo proteín kódujúcich oblastí, čo v budúcnosti má potenciál ďalej zvyšovať diagnostický výťažok, a to špecificky pri WGS. Pre presnejšiu funkčnú interpretáciu variantov identifikovaných v intrónoch a odhalenie ich prípadného vplyvu na zozrieh mRNA môžu poslužiť novovyvíjané nástroje na hodnotenie variantov v nekódujúcich častiach genómu (Zhou et Troyanskaya, 2015; Kurosawa et al., 2023), ako aj hodnotenie transkriptómu pomocou sekvenovania RNA (RNA-seq), ktoré v posledných rokoch nachádza uplatnenie v klinickej diagnostike (Johannesen et al., 2023). Táto metóda tiež deteguje zmeny génovej expresie a expresiu dlhých nekódujúcich RNA (lncRNAs), ktoré by mohli zodpovedať otázkam ohľadom chýbajúcej dedičnosti epilepsií.

Určitou limitáciou pre WES aj WGS môže byť aj to, že použité bioinformatické nástroje nepodporujú identifikáciu a interpretáciu dostatočne širokej palety možných typov sekvenčných zmien z MPS dát (napr. CNV, mikrosatelity, prípadne iné SV). Dnes sú dostupné špecializované bioinformatické postupy, ktoré umožňujú tieto limitácie prekonať, je však potrebné stále viac ich zahrnúť do rutinného použitia pri interpretovaní a hodnotení WES/WGS dát.

Potrebný je naďalej aj vývoj stále nových a efektívnejších nástrojov, ktoré poskytnú riešenia pre špecifika analýzy určitých druhov variantov, ako sú expanzie či iné zmeny tandemových repetícií (TR). Napríklad pri genetickej determinácii familiárnych adultných myoklonických epilepsií (FAME) zohrávajú úlohu veľmi špecifické zmeny mikrosatelitových

motívov v génoch *SAMD12*, *STARD7*, *MARCHF6*, *YEATS2*, *TNRC6A* alebo *RAPGEF2*. Vo všetkých šiestich génoch sa expanzie pentaméru TTTTA vyskytujú v intrónových oblastiach, pričom patogénne alely majú aj inzerciu TTCA (Corbett et al., 2023). Na ich odhalenie sú potrebné WGS dáta (pokrývajú intróny), ako aj citlivé nástroje schopné odhaliť tieto zmeny repetícií.

U niektorých pacientov môže byť epilepsia spôsobená variantmi, ktoré sú prítomné len v určitom špecifickom tkanive a nie sú detegovateľné v periférnej krvi (ktorá sa pri DNA diagnostike bežne používa). Takáto situácia nastáva, keď k vzniku variantu dôjde počas embryonálneho vývoja alebo neskôr v živote, pričom v závislosti od načasovania a umiestnenia sa variant nachádza len v určitom špecifickom tkanive. Odhalenie výskytu týchto variantov je tiež diagnostickou výzvou. Nedostupnosť mozgového tkaniva na identifikáciu týchto somatických variantov je možné prekonať analýzou bezbunkovej DNA (cfDNA) v cerebrospinálnej tekutine (Ye et al., 2021).

Navyše, pri charakterizácii genomického pozadia epilepsií je nevyhnutné počítať aj s iným rozmerom komplexnosti determinácie fenotypu, napr. s nemendelskými formami ochorenia, akými sú oligo-/polygénové či komplexné formy s významným zapojením environmentálnych faktorov. V týchto prípadoch sa WGS analýzy tiež javia ako nevyhnutné, pričom je potrebné hodnotiť výstupy iným spôsobom, než je to zaužívané v prípade monogénových foriem. Už spomínané GWAS analýzy a výpočty PRS sa v tomto kontexte aktuálne intenzívne študujú.

Ďalším možným vysvetlením faktu, prečo niektorí pacienti zostávajú geneticky neobjasnení, môže byť prítomnosť nemendelistických epigenetických príčin pri danej epilepsii. Preto

sa epigenetika, študujúca modifikácie DNA a DNA asociované proteíny, ktoré regulujú génovú expresiu prostredníctvom remodelovania chromatinu a zmeny jeho prístupnosti, stáva aj v oblasti epilepsií významnou súčasťou výskumu (Van Loo et al., 2022). Príkladom epigenetickej modifikácie je metylácia cytozínu v CpG ostrovcokoch (nachádzajú sa väčšinou v promótorových oblastiach génov), ktorá obyčajne vedie k atenuácii daného génu (gene silencing). Aberantná DNA metylácia môže viesť priamo či nepriamo k vzniku rôznych ochorení. Existujú moderné metodiky schopné v jednotlivých somatických tkanivách identifikovať zmeny metylácie v individuálnych génoch (DMRs – differential methylation regions), ako aj globálne DNA metylačné (DNAm) podpisy/signatúry (tzv. episignatures), ktoré pokrývajú mnohé lokusy asociované s určitým ochorením (Johannesen et al., 2023). V súčasnosti bolo charakterizovaných 15 takýchto signatúr spojených s génovými defektmi, ktoré sa podieľajú na vzniku epilepsie: *ANKRD11*, *ARID1B*, *ATRX*, *CHD2*, *CREBBP*, *EHMT1*, *NSD1*, *SETD1B*, *SETD5*, *SMARCA2*, *SMC1A*, *SMS*, *UBE2A*, *FAM50A* a *TET3* (Johannesen et al., 2023).

Necielená metabolomika, známa ako metabolický skrining novej generácie, sa tiež môže podieľať na odhalení genetického pozadia epilepsií. Z približne 2000 známych vrodených metabolických porúch viac ako 600 súvisí s epilepsiou. Nedávna štúdia ukázala, že necielená metabolomika v kombinácii s genetickou analýzou u 74/170 pacientov (43,5 %) prispela k interpretácii rizikových variantov vo viac ako 73 rôznych génoch zapojených do metabolických dráh (Johannesen et al., 2023).

Záver

Mnohé DNA varianty v rámci toho istého génu môžu indukovať syntézu rôznych

foriem dysfunkčných proteínov, čo vedie k heterogénnym klinickým fenotypom epilepsie a navyše často aj k rôznym odpovediam na lieky. V prípade epilepsie preto len presná charakterizácia génových variantov môže otvoriť cestu k cielenej personalizovanej liečbe a zníženiu rezistencie na lieky. WES a WGS ponúkajú vyššiu diagnostickú výťažnosť v porovnaní s multigénovými panelmi alebo mikročipmi, preto by sa WES a WGS (ak sú k dispozícii) mali považovať za prvú úroveň diagnostického vyšetrenia epilepsie a mali by sa zväžiť hlavne u pacientov s novorodeneckými alebo detskými záchvatmi, DEE, familiárnymi epilepsiami alebo záchvatmi sprevádzanými kognitívnymi a psychiatrickými komorbiditami. Výhodou WGS je, že hodnotí kompletný genóm vrátane nekódujúcich sekvencií, čo je užitočné aj pri výpočte skóre polygénového rizika pri komplexnejších epilepsiách, a je tiež výkonnejšia než WES pri detekcii CNV, SV a TR. Aj keď niektoré z opísaných genetických diagnostických stratégií presahujú rámec exómu a genómu a zatiaľ nie sú bežne dostupné v klinickej praxi, predpokladáme, že s neustálym technologickým vývojom sa v blízkej budúcnosti stanú klinicky relevantnými a budú integrované do rutinných diagnostických postupov a liečebných stratégií. Výzvou pre základný výskum stále zostáva pochopenie klinického významu rastúceho počtu novoidentifikovaných génových variantov, ako aj schopnosť pracovať s veľkým množstvom údajov získaných metodikami MPS a interpretovať ich pomocou vhodných bioinformatických nástrojov. Prínos genetického testovania je z diagnostického aj terapeutického hľadiska už teraz pri epilepsii nepopierateľný a jeho vplyv na samotný manažment pacienta bude s rozvojom medicíny a vedy tiež len narastať.

LITERATÚRA

1. Bayat A, Bayat A, Rubboli G, et al. Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy. *Genes*. 2021;12(7). <https://doi.org/10.3390/genes12071051>.
2. Borowicz-Reutt K, Czernia J, Krawczyk M. Genetic Background of Epilepsy and Antiepileptic Treatments. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(22). <https://doi.org/10.3390/ijms242216280>.
3. Budiš J, Kucharík M, Ďuriš F, et al. Dante: genotyping of known complex and expanded short tandem repeats. *Bioinformatics*. 2019;35(8):1310-1317.
4. Campbell C, Leu C, Feng YA, et al. The role of common ge-

- netic variation in presumed monogenic epilepsies. *EBioMedicine*. 2022;81:104098.
5. Chen WL, Mefford HC. Diagnostic Considerations in the Epilepsies-Testing Strategies, Test Type Advantages, and Limitations. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2021;18(3):1468-1477.
6. Corbett MA, Depienne C, Venziano L, et al. Genetics of familial adult myoclonus epilepsy: From linkage studies to non-coding repeat expansions. *Epilepsia*. 2023;64 Suppl 1(Suppl 1):S14-S21.
7. Dolzhenko E, Deshpande V, Schlesinger F, et al. ExpansionHunter: a sequence-graph-based tool to analyze variation in

- short tandem repeat regions. *Bioinformatics*. 2019;35(22):4754-4756.
8. Ellis CA, Petrovski S, Berkovic SF. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights. *Lancet neurology*. 2020;19(1):93-100.
9. Gonsales MC, Montenegro MA, Preto P, et al. Multimodal Analysis of Missense Variants Improves Interpretation of Clinically Relevant Variants in Dravet Syndrome. *Frontiers in neurology*. 2019;10:289.
10. Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, et al. Monogenic Epilepsies: Disease Mechanisms, Clinical Phenotypes, and Targeted Therapies. *Neurology*. 2021;97(17):817-831.

HLAVNÍ TÉMA

GENETIKA EPILEPSIÍ A SÚČASNÉ MOŽNOSTI ICH GENETICKEJ DIAGNOSTIKY

11. Habela CW, Schatz K, Kelley SA. Genetic Testing in Epilepsy: Improving Outcomes and Informing Gaps in Research. *Epilepsy currents/American Epilepsy Society* [Preprint]. 2024. <https://doi.org/10.1177/15357597241232881>.
12. Hebbar M, Mefford HC. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Research*, 9. 2020. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21366.1>.
13. Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, et al. <http://paperpile.com/b/EgdPWZ/HepLo> Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(9):898-905.
14. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nature communications*. 2018;9(1):5269.
15. Johannesen KM, Tumer Z, Weckhuysen S, et al. Solving the unsolved genetic epilepsies: Current and future perspectives. *Epilepsia*. 2023;64(12):3143-3154.
16. Krey I, Platzer K, Esterhuizen A, et al. Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*. 2022;24(5):765-786.
17. Kurosawa R, Lida K, Ajiro M, et al. PDIVAS: Pathogenicity predictor for Deep-Intronic Variants causing Aberrant Splicing. *BMC genomics*. 2023;24(1):601.
18. Leu C, Stevelink R, Smith AW, et al. Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain: a journal of neurology*. 2019;142(11):3473-3481.
19. Leu C, Richardson TG, Kaufmann T, et al. Pleiotropy of polygenic factors associated with focal and generalized epilepsy in the general population. *PLoS one*. 2020;15(4):e0232292.
20. Maillard PY, Baer S, Schaefer E, et al. Molecular and clinical descriptions of patients with GABA receptor gene variants (GABRA1, GABRB2, GABRB3, GABRG2): A cohort study, review of literature, and genotype-phenotype correlation. *Epilepsia*. 2022;63(10):2519-2533.
21. Mefford HC. Clinical Genetic Testing in Epilepsy. *Epilepsy currents / American Epilepsy Society*. 2015;15(4):197-201.
22. Mousavi N, Shleizer-Burko S, Yanicky R, et al. Profiling the genome-wide landscape of tandem repeat expansions. *Nucleic acids research*. 2019;47(15):e90.
23. Oliver KL, Scheffer IE, Bennett MF, et al. Genes4Epilepsy: An epilepsy gene resource. *Epilepsia*. 2023; 64(5):1368-1375.
24. Oyler J, Maljevic S, Scheffer IE, et al. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacological reviews*. 2018;70(1):142-173.
25. Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. The Genetics of Epilepsy. *Annual review of genomics and human genetics*. 2020;21:205-230.
26. Rastin C, Schenkel LC, Sadikovic B. Complexity in Genetic Epilepsies: A Comprehensive Review. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(19):14606.
27. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
28. Symonds JD, Zuberi SM, Johnson MR. Advances in epilepsy gene discovery and implications for epilepsy diagnosis and treatment. *Current opinion in neurology*. 2017;30(2):93-199.
29. Van Loo KMJ, Carvill GL, Beckej AJ, et al. Epigenetic genes and epilepsy – emerging mechanisms and clinical applications. *Nature reviews. Neurology*. 2022;18(9):530-543.
30. Ye Z, Chatterton Z, Pflueger J, et al. Cerebrospinal fluid liquid biopsy for detecting somatic mosaicism in brain. *Brain communications*. 2021;3(1):fcaa235.
31. Zhou J, Troyanskaya OG. Predicting effects of noncoding variants with deep learning-based sequence model. *Nature methods*. 2015;12(10):931-934.

Už máte předplaceno?

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN

* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



5x Neurologie pro praxi ve vaší schránce

Tematická suplementa

Přístup do archivu časopisu on-line

Cena předplatného na rok 2025

1 980 Kč (5 čísel/rok)

Objednávejte

www.neurologiepropraxi.cz
predplatne@solen.cz



Genetika Alzheimerovej choroby a demencie s Lewyho telieskami

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.¹, RNDr. Robert Petrovič, PhD.², RNDr. Katarína Kolejáková, PhD.²,
prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.¹

¹I. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Genetika neurodegeneratívnych demencií je turbulentnou témou súčasnosti. Na jednej strane sa postupne zvyšuje množstvo génov zapojených do patogenézy neurodegeneratívnych procesov, na druhej strane vystupuje problém s interpretáciou dosiahnutých výsledkov. Alzheimerova choroba (AD) a demencia s Lewyho telieskami (DLB) predstavujú v súčasnosti dobre definované klinické jednotky. Alzheimerova choroba má jasne určené kauzálne gény (*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*) a významný gén susceptibility (*APOE*). Popri nich sa postupne objavujú nové gény susceptibility, ktoré modifikujú klinický obraz, vek nástupu ochorenia a spolu s *APOE* vytvárajú komplikované genetické pozadie. Demencia s Lewyho telieskami je heterogénnejšou entitou ako Alzheimerova choroba z klinického aj genetického hľadiska. Génmi susceptibility DLB sú viaceré gény zdieľané s Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou chorobou (PD), frontotemporálnou demenciou (FTD) a inými neurodegeneráciami. V našom príspevku sa snažíme sumarizovať genetické pozadie AD a DLB, charakterizovať ich podobnosti a rozdiely a poukázať na komplexnosť neurodegeneratívneho ekosystému („*neurodegeneratému*“).

Kľúčové slová: Alzheimerova choroba, apolipoprotein E, demencia s Lewyho telieskami.

The genetics of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies

The genetics of neurodegenerative dementias is a turbulent topic. On the one hand, the number of genes involved in the pathogenesis of neurodegenerative processes is gradually increasing, on the other hand, the problem of interpretation of the results is emerging. Alzheimer's disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB) represent currently well-defined clinical entities. AD has clearly defined causal genes (*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*) and a major susceptibility gene (*APOE*). In addition to these, new susceptibility genes are gradually emerging that modify the clinical picture, the age of onset and, together with *APOE*, create a complicated genetic background. Dementia with Lewy bodies (DLB) is a more heterogeneous entity than Alzheimer's disease, both clinically and genetically. DLB susceptibility genes are multiple genes shared with Alzheimer's disease, Parkinson disease, frontotemporal dementia (FTD) and other neurodegenerations. In our paper, we aim to summarize the genetic background of both AD and DLB, to characterize their similarities and differences, and to highlight the complexity of the neurodegenerative ecosystem („*neurodegeneratome*“).

Key words: Alzheimer's disease, apolipoprotein E, dementia with Lewy bodies.

Úvod

Alzheimerova choroba a demencia s Lewyho telieskami sú dve najčastejšie neu-

rodegeneratívne demencie. Alzheimerova choroba predstavuje približne 50–60 % všetkých demencií a demencia s Lewyho telieska-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):17-23

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.012>

Článek přijat redakcí: 26. 8. 2024

Článek přijat k publikaci: 4. 2. 2025

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.

nilusuto@gmail.com

mi 15–20 % (Rongve et al., 2019). Relatívne široké rozpätie prevalencie DLB je dané heterogenitou klinického obrazu, nejednotnosťou epidemiologických štúdií, ako aj prekryvaním sa oboch entít. Podľa viacerých zdrojov 20 % pacientov primárne diagnostikovaných ako AD vyvinie v priebehu ochorenia príznaky parkinsonizmu a majú konkomitantnú Lewy body patológiu. Ešte výraznejšie prekrytie medzi oboma entitami existuje v prípade primárne diagnostikovaných DLB pacientov, pričom až 50 % z nich má konkomitantnú AD patológiu (Rongve et al., 2019; McKeith et al., 2017). Tieto skutočnosti poukazujú na možné spoločné genetické a etiologické faktory, ako aj patofyziologické mechanizmy oboch ochorení. V našom príspevku sa zameriame na genetické pozadie oboch entít a preberieme gény, ktoré sú špecifické pre jedno alebo druhé ochorenie, ale aj gény, ktorých mutácie alebo polymorfizmy sú spoločné pre viaceré neurodegeneratívne ochorenia.

Alzheimerova choroba

Didaktické rozdelenie Alzheimerovej choroby na základe veku nástupu ochorenia a genetiky

A. Alzheimerova choroba so skorým začiatkom (EOAD – early onset Alzheimer’s disease) (do 65. roku života)

Zahŕňa familiárnu autozomálne dominantnú Alzheimerovu chorobu a takisto sporadické prípady, ktoré sa vyskytujú do 65. roku života.

Familiárna autozomálne dominantná Alzheimerova choroba (FAD)

Amyloidový prekursorový proteín (APP), tau proteín, presenilín 1 (PS1) a presenilín 2 (PS2)

Familiárna autozomálne dominantná Alzheimerova choroba je spôsobená mutáciami tzv. veľkých génov (APP, PSEN1 a PSEN2). Tieto mutácie síce predstavujú len menej ako 1 % všetkých prípadov AD, avšak priniesli okno do patogenézy ochorenia. Slúžili ako nástroje na produkciu transgénnych zvierat, hlavne myší, ako animálnych modelov pre Alzheimerovu chorobu.

Amyloidový prekursorový proteín (APP) je transmembránový glykoproteín, ktorý je kódovaný génom na 21. chromozóme. APP

gén pozostáva z 18. exónov, pričom exón 16 a 17 zodpovedá úseku beta amyloidu, je najčastejšie postihnutý bodovými mutáciami, ktoré sú vo väčšine prípadov asociované s patologickým fenotypom. Vek nástupu príznakov varíruje v závislosti od typu mutácie, ale aj v rámci tej istej mutácie sú prítomné interindividuálne variability, pravdepodobne na podklade epistatickej interakcie s inými génmi a ich génovými produktami, napr. ApoE4 (Bu, 2009). Napríklad nositelia mutácie p.Val717Ile vyvíjajú prvé príznaky ochorenia vo veku okolo 35–40 rokov, ochorenie má rýchlu progresiu a v priebehu 5 rokov končí letálne alebo vedie do stavu akinetického mutizmu. Mutácie APP predstavujú približne 10 % prípadov familiárnej Alzheimerovej choroby (Goate et Hardy, 2011).

Mutácie presenilínu 1 a presenilínu 2 majú podobnú fenotypovú prezentáciu ako v prípade APP, ochorenie však spravidla začína neskôr a priebeh je benígnejší. Presenilín 1 a 2 sú transmembránové glykoproteíny s enzymatickou aktivitou proteáz. Lokalizované sú v membráne endoplazmatického retikula a sú hlavnými jednotkami gama-sekretázového komplexu, ktorý štiepi APP za vzniku patologického amyloidu beta. Mutácie presenilínu sú spojené s nadprodukciou amyloidu beta (Herz, 2000). V géne pre presenilín 1 bolo doposiaľ identifikovaných vyše 180 bodových mutácií a defektný presenilín 1 je zodpovedný až za 69 % prípadov familiárnej Alzheimerovej choroby (Schelenberg et Montine, 2012; Ali et al., 2023). Pri presenilíne 2 je známych viac ako 20 bodových mutácií a sú zodpovedné približne za 5 % prípadov familiárnej Alzheimerovej choroby. Penetrancia APP, PSEN1 a PSEN2 mutácií je prakticky 100 %, to znamená že do 65. roku života každý nositeľ patologickej mutácie rozvinie patologický fenotyp. Približne u 15 % pacientov s FAD neboli zistené mutácie v žiadnom z vyššie uvedených troch génov. V týchto prípadoch prichádzajú do úvahy zriedkavejšie mutácie alebo polymorfizmy v génoch pre Alzheimerovu chorobu so skorým začiatkom, ktoré rozoberáme nižšie.

B. Alzheimerova choroba s neskorým začiatkom (LOAD – late onset Alzheimer’s disease) (po 65. roku života)

Predstavuje viac ako 85 % všetkých prípadov Alzheimerovej choroby. Na jej rozvoji sa

podieľajú gény, ktoré zvyšujú susceptibilitu pre Alzheimerovu chorobu, hlavne ε4 alela apolipoproteínu E, tzv. ApoE4, a množstvo ďalších génov. Je potrebné uviesť, že delenie na AD so skorým začiatkom a AD s neskorým začiatkom má význam skôr z didaktických dôvodov, pretože vo svetle nových poznatkov by sa viac dalo hovoriť o určitom kontinuu.

Gény zvyšujúce susceptibilitu (vnímavosť) pre Alzheimerovu chorobu

Gény zvyšujúce susceptibilitu pre Alzheimerovu chorobu predstavujú veľkú skupinu génov, ktorých génové produkty sú zapojené do molekulárnych dráh Alzheimerovej choroby. Dodnes ich bolo opísaných okolo sto, avšak väčšiu klinickú relevanciu má približne dvadsať z nich. S cieľom bližšej charakteristiky sme vybrali len apolipoproteín E a TREM2, ostatné gény susceptibilitu uvádzame v tabuľke 1.

Apolipoproteín E (APOE)

Tím Alana Rosesa v roku 1993 preukázal, že u pacientov s Alzheimerovou chorobou s neskorým začiatkom je signifikantne výraznejšie zastúpená izoforma 4 apolipoproteínu E, neskôr skrátene označovaná ako ApoE4 (Strittmatter et al., 1993), ktorá je kódovaná alelou ε4 APOE génu, ktorý je lokalizovaný na 19. chromozóme. V populácii sa vyskytujú tri frekventované alely apolipoproteínu E – ε2 s výskytom 8 %, ε3 vyskytujúca sa v 77 % a ε4 s výskytom 15 %, ktoré kódujú príslušné izoformy apolipoproteínu E, označované ako ApoE2, ApoE3 a ApoE4. Syntetizované izoformy sa rozlišujú na základe prítomnosti cysteínu alebo arginínu na 112. a 158. pozícii v poradí polypeptidového reťazca (Strittmatter et al., 1993). ApoE4 dnes vnímame ako suverénne najvýznamnejší rizikový faktor pre rozvoj Alzheimerovej choroby s neskorým začiatkom. V ďalších dvadsiatich rokoch sa postupne hromadili dôkazy o funkcii ApoE a objasnenia patologickej úlohy ApoE4. Zistilo sa, že ApoE4 podporuje tvorbu a ukladanie amyloidu beta viacerými spôsobmi, pričom kľúčovú úlohu zohráva pravdepodobne nízka lipidizácia molekuly ApoE4 a slabá väzba na lipidy (Huang et al., 2016). ApoE4 znižuje klírens, podporuje agregáciu a ukladanie amyloidu beta. ApoE4 tiež prispieva k patogenéze AD mechanizmami

nezávislými od amyloidu beta, ktoré zahŕňajú synaptickú plasticitu, homeostázu cholesterolu, neurovaskulárne funkcie a neurozápal (Liu et al., 2013). Liečba AD cieleňá na ApoE by sa mala zamerať na obnovenie fyziologického stavu funkcie ApoE prostredníctvom zvýšenia expresie protektívnej izoformy ApoE2 a/alebo znížením expresie ApoE4 (Liu et al., 2013). Rovnako sa skúmané stratégie zameriavajú na zvýšenie lipidizácie molekuly ApoE4 a tým inhibíciou jej škodlivých účinkov (Noveir et al., 2022). Stále však neexistuje jednoznačný dôkaz o prepojení amyloidovej a tau proteínovej patológie v mozgu, ako ani presný mechanizmus, akým ApoE4 stimuluje rozvoj tau proteínovej patológie. Ďalšou prominujúcou otázkou stále ostáva, čo spôsobuje neurodegeneráciu u ApoE4 nenositelov, ktorých je minimálne 30% spomedzi LOAD. V kontexte novej éry v terapii Alzheimerovej choroby monoklonálnymi protilátkami proti beta amyloidu je potrebné uviesť, že pacienti s genotypom *APOE4/4* by mali byť vylúčení z tejto liečby vzhľadom na vysoké riziko fenoménu ARIA (*amyloid related imaging abnormality*). *APOE4/4* homozygoti majú spravidla skorší nástup ochorenia, rýchlejší priebeh a výraznejšiu cerebrálnu amyloidnú angiopatiu (CAA) v porovnaní s heterozygotmi alebo nenositelmi $\epsilon 4$ alely (Abushakra et al., 2020). Od roku 2005 prebieha intenzívne hľadanie ďalších kauzálnych génov pre Alzheimerovu chorobu s neskorým začiatkom, ale aj iné demencie so skorým začiatkom. Postupne boli zistené ďalšie gény.

TREM2

TREM2 (*triggering receptors expressed on myeloid cells – TREMs receptors*) predstavujú receptorovú rodinu modulujúcu nešpecifickú imunitu. Sú exprimované na mnohých bunkách imunitného systému vrátane neutrofilov, monocytov, mikroglie a osteoklastov. Napomáhajú odstraňovaniu bunkového debrisu a opotrebovaných proteínov bez aktivácie excesívneho zápalu. Zriedkavé mutácie v *TREM2* géne sú asociované s rizikom Alzheimerovej choroby, ale aj s rizikom FTD/ALS komplexu (Winfree et al., 2023). Hoci mutácie *TREM2* ani zďaleka nedosahujú význam ApoE, ukázali však doteraz neznáme prepojenie Alzheimerovej choroby s mikrogliou a zápalom a tým aj novú cestu výskumu.

Deceleračné alebo protektívne gény pre Alzheimerovu chorobu a ďalšie demencie CD33

Zaujímavým objavom je zapojenie polymorfizmu v géne *CD33*, SNP rs3865444, do patogenézy Alzheimerovej choroby. *CD33*, tiež známy ako imunoglobulín viažuci kyselinu sialovú lektín-3 (SIGLEC-3), transmembránový receptor, ktorý hrá dôležitú úlohu v patogeneze AD inhibíciou absorpcie amyloidu beta mikrogliau. Prvotné štúdie preukázali, že rs3865444 polymorfizmus mierne zvyšuje riziko AD (Hollingworth et al., 2011; Naj et al., 2011), ďalšie štúdie a metaanalýzy však zdokumentovali, že znižuje riziko AD, OR (odds ratio) 0,80 a predlžuje vek začiatku ochorenia (Ebbert et al., 2014; Lambert et al., 2013). Tento efekt je však prítomný len u ApoE4 nositeľov. V multicentrickej slovenskej štúdii, v ktorej sme vyšetrili vzorky 206 LOAD pacientov a 487 kontrol, sme potvrdili deceleračný efekt *CD33* rs3865444 polymorfizmu na rozvoj AD u ApoE4 nositeľov (Javor et al., 2020).

PLCG2

Špecifický variant *PLCG2* génu rs72824905-G, kódujúci fosfolipázu $\text{C}\gamma 2$, je podľa rozsiahlej multicentrickej štúdie (Van der Lee et al., 2019) asociovaný so znížením rizika pre AD (OR = 0,57) aj DLB (OR = 0,54) a FTD (OR = 0,61). Fosfolipáza $\text{C}\gamma 2$ je zapojená do signálnych dráh imunitných procesov a je vysoko exprimovaná v mikroglii. Van der Lee a kolektív na vzorke 53 627 pacientov s neurodegeneráciami, 3 516 dlhovekých ľudí bez kognitívneho deficitu a 149 290 kontrol preukázali, že uvedený variant okrem zníženia rizika pre demencie je spojený so signifikantným predĺžením života. Efekt sa pripisuje hlavne down-regulácii prozápalových génov mikroglie a imunitných buniek.

Každoročne sú publikované ďalšie gény susceptibility pre Alzheimerovu chorobu na základe multicentrických projektov WES (*whole exome sequencing*), WGS (*whole genome sequencing*), resp. GWAS (*genome wide association studies*). V súčasnosti je ich známych viac ako 100. V ďalšom slede sme vybrali 23 génov na základe ich dôkazu zapojenia sa do patogenézy Alzheimerovej choroby a relatívneho rizika. Prehľad týchto génov uvádzame

v tabuľke 1 a pre lepšiu ilustráciu ich významu aj na grafe 1. Pri týchto „nových“ génoch susceptibility sa miera ich rizikovosti ešte len formuje na základe *real world data* a ich polymorfizmy ešte nemajú stanovené presné OR (*odds ratio*) ani relatívne riziko. Rovnako nie je presne známa ich frekvencia u pacientov s AD ani v bežnej populácii.

Funkcia génov zapojených do patogenézy Alzheimerovej choroby

Gény zapojené do patogenézy Alzheimerovej choroby môžeme rozdeliť do siedmych hlavných kategórií na základe funkcie proteínov, ktoré tieto gény kódujú:

- 1APP metabolizmus (APP, PSEN1, PSEN2, APOE, SORL1, CASS4, INPP5D, MME),
- tau metabolizmus (FERMT2, CASS4),
- cholesterol a lipidový metabolizmus (APOE, SORL1, ABCA7, CLU),
- imunita, komplementový systém, inflamácia (TREM2, ABCA7, CLU, CR1, CD33, EPHA1, MEF2C, INPP5D, MS4A6A, MS4A4E, HLA-DRB5 a DRB1),
- endocytóza (SORL1, PICALM, BIN1, CD2AP, LRRK),
- cytoskelet a vývoj axónov, axonálny transport (EPHA1, NME8, MEF2C, BIN1, DCTN1, CELF1),
- epigenetika (ZCWPW1).

Epistatická interakcia genetických variantov pri Alzheimerovej chorobe

Epistáza je fenomén v genetike, pri ktorom je účinok génovej mutácie závislý od prítomnosti alebo neprítomnosti mutácií v jednom alebo viacerých iných génoch, označovaných ako modifikačné gény. Inými slovami, účinok mutácie je závislý od genetického pozadia, v ktorom sa vyskytne. Ako príklad možno uviesť už spomínaný rs3865444 polymorfizmus génu *CD33*, ktorého mierny deceleračný efekt na rozvoj AD sa uplatňuje, len ak je jediniec nositeľom ApoE4. Rovnako však efekt dvoch mutácií u jedného jedinca môže byť akceleračný, napr. výskyt ApoE4 a *TREM2* mutácie, ktorý skraca vek nástupu AD. Súbežné mutácie u jedného jedinca môžu mať preto nielen sumačný, ale až znásobujúci efekt na rozvoj patologického fenotypu. Koncept epistázy vznikol v genetike už v roku 1907, ale jeho význam vo svetle nových poznatkov neustále narastá.

Tab. 1. Prehľad genetického pozadia Alzheimerovej choroby v kontexte súčasných informácií. Farebne je uvedená funkcia v organizme a predpokladaný mechanizmus zapojenia do patologických procesov (adaptované podľa Guerreiro et al., 2013; Karch et Goate, 2015)

Oficiálny symbol génu	Názov génu	Lokalizácia génu	Funkcia v organizme a predpokladaný mechanizmus zapojenia do patologických procesov
Gény asociované s FAD/kausálne mutácie			
APP	amyloid β (A4) precursor protein	21q21.3	hlavný účastník amyloidnej kaskády
PSEN1	presenilin 1	14q24.3	APP metabolizmus všeobecne, (amyloidná kaskáda); štiepenie APP, štiepenie NOTCH receptora a iných transmembránových proteínov
PSEN2	presenilin 2	1q31-q42	APP metabolizmus všeobecne, (amyloidná kaskáda); štiepenie APP, štiepenie NOTCH receptora a iných transmembránových proteínov
Rizikové gény			
APOE	apolipoprotein E	19q13.2	cholesterol a lipidový metabolizmus, metabolizmus APP
TREM2	triggering receptor expressed on myeloid cells 2	6p21.1	imunita; chronická inflamácia
ABCA7	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 7	19p13.3	cholesterol a lipidový metabolizmus; imunita a komplementový systém/inflamácia
SORL1	sortilin-related receptor, L(DLR class) A repeats containing	11q23.2-q24.2	endocytóza, triedenie a trafficking molekúl na export, trafficking a metabolizmus APP, transport lipidov
Rizikové lokusy			
CLU	clusterin	8p21-p12	imunita a komplementový systém/inflamácia; cholesterol a lipidový metabolizmus
PICALM	phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein	11q14	klatrinom-mediovaná endocytóza
CR1	complement component (3b/4b) receptor 1 (Knops blood group)	1q32	imunita a komplementový systém/inflamácia
BIN1	bridging integrator 1	2q14	endocytóza synaptických vezikúl
MS4A6A	membrane-spanning 4 domains, subfamily A, member 6A	11q12.1	imunita a komplementový systém/inflamácia
MS4A4E	membrane-spanning 4 domains, subfamily A, member 4E	11q12.2	imunita a komplementový systém/inflamácia
CD33	CD33 molecule	19q13.3	imunita a komplementový systém/inflamácia
EPHA1	EPH receptor A1	7q34	imunita a komplementový systém/inflamácia; bunková adhézia, migrácia a tvorba axónov
CD2AP	CD2-associated protein	6p12	receptorová endocytóza a cytokinéza
HLA-DRB5 and DRB1	major histocompatibility complex, class II, DR beta 5 and DR beta 1	6p21.3	imunita a inflamácia
PTK2B	protein tyrosine kinase 2 beta	8p21.1	hipokampálna synaptická funkcia; bunková migrácia
SLC24A4	solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 4	14q32.12	kardiovaskulárny systém, integrita iónovej rovnováhy
ZCWPW1	zinc finger, CW type with PWWP domain 1	7q22.1	epigenetická regulácia
CELF1	CUGBP, elav-like family member 1	11p11	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
FERMT2	fermitin family member 2	14q22.1	angiogenéza, tau patológia
CASS4	Cas scaffolding protein family member 4	20q13.31	APP patológia, tau patológia; fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
INPP5D	inositol polyphosphate-5-phosphatase, 145kDa	2q37.1	imunita a komplementový systém/inflamácia; APP metabolizmus
MEF2C	myocyte enhancer factor 2C	5q14.3	imunita a komplementový systém/inflamácia; hipokampálna synaptická funkcia
NME8	NME/NM23 family member 8	7p14.1	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
DCTN1	dynactin subunit 1	2p13	fungovanie cytoskeletu a axonálny transport
LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2	12q12	transport vezikúl, autofágia, lyzozomálna funkcia
MME	nepriylsin syn. membrane metallo-endopeptidase (MME)	3q25.2	APP metabolizmus, štiepenie APP
VPS13C	vacuolar protein sorting 13 homolog C	15q21	autofágia, mitofágia, mitochondriálna funkcia

Legenda farieb korešponduje s grafom 1.

Epigenetika Alzheimerovej choroby

Na rozvoji patologického fenotypu má vplyv okrem génovej epistázy aj epigenetika. V literatúre je množstvo prípadov monozygotných, dizygotných dvojčiat a súrodeneckých párov, z ktorých obaja súrodenci mali ApoE4 izoformu, pričom u jedného z nich sa rozvinula Alzheimerova choroba a u druhého nie, prípadne rozdiel vo veku nástupu ochorenia bol až do

20 rokov. To znamená, že existujú ďalšie faktory, ktoré ovplyvňujú fenotypovú prezentáciu ochorenia. Týmito faktormi sú epigenetické a environmentálne faktory. Pojmom epigenetika sa rozumie súbor zmien génovej expresie, ku ktorým dochádza v priebehu ontogenézy. Majú za následok dlhodobé zmeny v syntéze proteínov, zmeny regulácie bunkového cyklu, ktoré môžu viesť k rozdielnym fenotypom.

Ide spravidla o kovalentné modifikácie DNA a histónov, na základe ktorých sa mení expresia génov. K epigenetickým faktorom sa radí metylácia DNA, acetylácia histónov a účinok transkripčných faktorov. Všetky tieto procesy vedú k rozdielnemu vzorcu „zapínania a vypínania“ našich génov. Jedným z génov, ktorého génový produkt sa podieľa na epigenetických reguláciách, je ZCWPW1.

Tab. 2. Prehľad genetického pozadia demencie s Lewyho telieskami v kontexte súčasných informácií

Oficiálny symbol génu	Názov génu/proteínu	Lokalizácia génu	Funkcia v organizme a predpokladaný mechanizmus zapojenia do patologických procesov
Gény asociované s DLB/kausálne mutácie			
DLB nemá evidentné kausálne mutácie			
Rizikové lokusy			
<i>APOE</i>	apolipoprotein E	19q13.2	cholesterol a lipidový metabolizmus, metabolizmus APP
<i>GBA</i>	glucocerebrosidase	1q21	lyzozomálna hydroláza, metabolizuje glykosfingolipid-glukosylceramid (GlcCer) na ceramid a glukózu
<i>SNCA</i>	synuclein alfa	4q22.1	synaptická transmisia, kolokalizuje v blízkosti synaptických vezikúl; kontrola uvoľňovania neurotransmiterov prostredníctvom SNARE komplexu
<i>SCARB2</i>	lysosomal integral membrane protein 2 (LIMP-2)	4q21.1	lyzozomálne procesy, lyzozomálny a endozomálny transport
<i>ZFPM1</i>	zinc finger protein, FOG family member 1	16q24.2	epigenetické procesy; regulátor génovej expresie
<i>PARK2</i>	parkin	6q25-27	ubikvitín proteazómový systém komponent E3 ubikvitín ligázového komplexu, zodpovedného za ubikvitín-proteazóm-mediovanú degradáciu α -synukleínu
<i>SQSTM1</i>	sequestosome-1	5q35.3	signálny hub pre viaceré signálne dráhy, autofágiu, mitochondriálne procesy, mitochondriálnu biogénu a metabolický reprogramming
<i>EIF4G1</i>	mRNA translation initiation factor eIF4G1	19q13.3	umožňuje iniciáciu translácie, je zapojený do mitochondriálnej oxidatívnej fosforylácie, axonálnej morfogenézy a do mechanizmov pamäti
<i>NOTCH3</i>	neurogenic locus NOTCH homolog protein 3 (NOTCH 3)	19p13.12	sprostredkovanie komunikácie medzi bunkami hladkej svaloviny ciev, modifikácia transmembránových proteínov

DLB. Rodiny s mutáciou alfa synukleínu majú často reportovaných jedincov s prejavmi PD, ale aj DLB (Outeiro et al., 2016). Vieme, že mutácie SNCA sú kausálne pre PD. Je to teda fenotypová variabilita u konkrétneho jedinca, ktorý vyvinie DLB, alebo je to PD so skorým prejavom demencie? To sú všetko nezodpovedané otázky. Ďalší gén, ktorého mutácie sú kausálne pre PD a sporadicky je detegovaný pri familiárnej aj sporadickej DLB, je *EIF4G1*. *EIF4G1* kóduje mRNA translation initiation factor eIF4G1, ktorý umožňuje iniciáciu translácie, je zapojený do mitochondriálnej oxidatívnej fosforylácie, axonálnej morfogenézy a do mechanizmov pamäti (Bentivenga et al., 2024; Keogh et al., 2016). Rovnako u pacientov s DLB boli zistené potenciálne kausálne mutácie v niektorých autozomálne dominantných alebo recesívnych génoch spojených s inými neurodegeneratívnymi ochoreniami, napr. *PARK2*, *CHMP2B*, *PSEN2*, *SQSTM1*, *EIF4G1* a *GIGYF2* (Keogh et al., 2016). Recentne publikovaná komprehensívna štúdia talianskych autorov, ktorá zahŕňala 22 pacientov s rýchle progredujúcou DLB, identifikovala ApoE4 genotyp u 43 % pacientov, pričom u siedmich pacientov bola identifikovaná mutácia, resp.

polymorfizmus génov *GBA*, *EIF4G1*, *VPS13C*, *GRN*, *SYNJ1*, *NOTCH3* a *MYORG* (Bentivenga et al., 2024). Z tohto ďalej vyplýva, že DLB je veľmi heterogénnou entitou spomedzi neurodegenerácií a nemá gén, ktorého mutácie by ju špecificky spôsobovali. ApoE4 je prítomný približne v 45 – 50 % prípadov, spravidla u tých, ktorí majú súbežnú alzheimerovskú patológiu. Druhým najvýznamnejším génom, ktorého polymorfizmy, resp. mutácie sú asociované s DLB, je *GBA* gén (kódujúci enzým glukocerebrosidázu). Pri PD sa nájde približne v 7 % prípadov (OR ~8), pri DLB približne u 10 % postihnutých (Rongve et al., 2019). V súvislosti s *GBA* je potrebné spomenúť gén *SCARB2*, kódujúci lysosomal integral membrane protein 2 (LIMP-2), ktorý je zapojený do lyzozomálnych procesov, lyzozomálneho a endozomálneho transportu a je kľúčový pre správne fungovanie glukocerebrosidázy v lyzozóme. Ďalším génom, ktorý v komprehensívnej GWAS európskeho DLB konzorcium vykazoval nadpráhový signál, bol *ZFPM1*. Jeho génový produkt zinc finger protein je zapojený do epigenetických procesov a regulácie génovej expresie (Keogh et al., 2016). Najčastejším genetickým nálezom pri DLB je teda prítomnosť mutácií

alebo polymorfizmov génov zapojených do patogenézy Alzheimerovej a Parkinsonovej choroby alebo iných neurodegeneratívnych ochorení. Možno teda konštatovať, že DLB nemá unikátne genetické pozadie, ale je kombináciou genetiky AD, PD a iných neurodegenerácií. Inými slovami, mohlo by to znamenať, že jedinec, ktorý ochorie na DLB, spravidla nesie kombináciu génov susceptibility pre Alzheimerovu chorobu, najmä ApoE4, Parkinsonovu chorobu (najmä *GBA*) a iné neurodegenerácie. DLB je teda veľmi heterogénnou neurodegeneratívnou entitou a až ďalší systematický výskum odhalí jej etiologické a patogenetické mechanizmy.

Prehľad génov susceptibility pre DLB pri naša tabuľka 2.

Prelínanie klinickej a vedeckej roviny pri genetickom testovaní pacientov s Alzheimerovou chorobou a príbuznými demenciami

Genetické vyšetrenie pri AD a príbuzných demenciách a celkový koncept genetického testovania má syntetický klinicko-vedecký význam, pričom hranice medzi týmito dvomi rovinami sa ťažko stanovujú. V praxi ani nemá zmysel tieto dve časti oddeľovať, lebo klinická rovina napomáha vedeckej a vedecká rovina zásadne posúva pochopenie komplexnosti ochorenia a posúva klinickú rovinu dopredu. V súčasnosti nie sú vypracované smernice (guidelines) pre genetické testovanie pri Alzheimerovej chorobe a príbuzných demenciách, ktoré by mali charakter všeobecného odporúčania na európskej alebo svetovej úrovni. Koncept genetického testovania je značne závislý od konkrétneho centra pre Alzheimerovu chorobu, jeho možností, finančnej a grantovej podpory. Vo veľkých európskych centrách pre Alzheimerovu chorobu, ako Amsterdam, Štokholm, ale aj vo väčšine centier v USA je odber materiálu na genetiku integrálnou súčasťou protokolu minimálne dve desaťročia. Okrem diagnostiky aktuálne známych génov sa DNA uchováva v ich DNA knižnici, aby slúžila na ďalšie testovania a výskum v budúcnosti. Podobný koncept genetického testovania máme aj v Centre pre kognitívne poruchy a demencie v rámci I. neurologickej kliniky LF UK v Bratislave.

Praktické odporúčania genetického testovania vo vzťahu k antiamyloidnej terapii

Monoklonálne protilátky proti beta amyloidu (lecanemab a donanemab) otvárajú novú éru v terapii Alzheimerovej choroby. Napriek množstvu kontroverzií, s ktorými sú spojené, predstavujú zásadný míľnik, ktorý má celospoločenský presah. Genetické testovanie APOE genotypu bude mandatórnou podmienkou indikovania liečby. V prípade lecanemabu je liek indikovaný u ApoE4 nenošiteľov a ApoE4 heterozygotov. ApoE4 homozygoti by mali byť z liečby vylúčení pre vysoké riziko ARIA fenoménu. V prípade donanemabu sa uvažuje o vylúčení akýchkoľvek nositeľov

ε4 alely, takže je možné, že bude indikovaný len pre relatívne úzku kohortu pacientov. Každopádne genetické testovanie APOE genotypu bude musieť byť dostupné v každom centre, ktoré bude indikovať liečbu.

Záver

Alzheimerova choroba a demencia s Lewyho telieskami sú dve najfrekvencovanejšie neurodegeneratívne demencie. Sú to prekrývajúce sa množiny, pričom platí, že čím viac patológií v mozgu konkomitantne prebieha, tým je klinický priebeh rýchlejší. Každá z týchto demencií má svoje špecifické genetické pozadie, pričom niektoré gény sú vysoko špecifické pre dané ochorenie, iné sú zdieľa-

né medzi oboma entitami. Je predpoklad, že v budúcnosti sa na základe vedomostí z GWAS a MPS (*massive parallel sequencing*) rozšíri repertoár génov zapojených do patogenézy oboch neurodegeneratívnych demencií. Význam genetiky nespočíva len v identifikácii príčiny ochorenia, ale stáva sa podkladom na triedenie pacientov na špecifickú terapiu. Napríklad lecanemab aj donanemab (monoklonálne protilátky na liečbu AD), ako už bolo spomenuté, sa ukazujú ako nevhodné pre ApoE4/4 homozygotov. Víziou budúcnosti je personalizovaná medicína, ktorá bude pri výbere terapie zohľadňovať genotyp, fenotyp a množstvo ďalších faktorov s cieľom dosiahnuť optimálny efekt.

LITERATÚRA

- Abushakra S, Porsteinsson AP, Sabbagh M, et al. APOE ε4/ε4 homozygoty with early Alzheimer's disease show accelerated hippocampal atrophy and cortical thinning that correlates with cognitive decline. *Alzheimers Dement* (N Y). 2020;6(1):e12117. Published 2020 Dec 4. doi:10.1002/trc2.12117.
- Ali M, Archer DB, Gorijala P, et al. Large multi-ethnic genetic analyses of amyloid imaging identify new genes for Alzheimer disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):68. Published 2023 Apr 26. doi:10.1186/s40478-023-01563-4.
- Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet*. 2022;54(4):412-436. doi:10.1038/s41588-022-01024-z.
- Bentivenga GM, Baiardi S, Mastrangelo S, et al. Clinical, neuropathological, and molecular characteristics of rapidly progressive dementia with Lewy bodies: a distinct clinicopathological entity? *Alzheimer's Research & Therapy*. 2024; in press.
- Bradshaw EM, Chibnik LB, Keenan BT, et al. CD33 Alzheimer's disease locus: Altered monocyte function and amyloid biology. *Nat Neurosci*. 2013; 343:1-19.
- Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(5):333-44.
- Desikan RS, Fan CC, Wang Y, et al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002258. doi:10.1371/journal.pmed.1002258.
- Durmanova V, Javor J, Parnicka Z, et al. TREM2 coding variants in Slovak Alzheimer's disease patients. *J Integr Neurosci*. 2022;21(4):105. doi:10.31083/jjin2104105.
- Ebbert MT, Ridge PG, Wilson AR, et al. Population-based analysis of Alzheimer's disease risk alleles implicates genetic interactions. *Biol Psychiatry*. 2014;75(9):732-737. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.008.
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-706. doi:10.1038/349704a0.
- Goate A, Hardy J. Twenty years of Alzheimer's disease-causing mutations. *J Neurochem*. 2012;120 Suppl 1:3-8. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07575.x.
- Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors [published correction appears in *Genet Med*. 2011 Aug;13(8):749]. *Genet Med*. 2011;13(6):597-605.
- Guerreiro R, Brás J, Hardy J. SnapShot: genetics of Alzheimer's disease. *Cell*. 2013;155(4):968-968.e1. doi:10.1016/j.cell.2013.10.037.
- Herz J, Beffert U. Apolipoprotein E receptors: linking brain development and Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1(1):51-8.
- Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011;43(5):429-435. doi:10.1038/ng.803.
- Holstege H, Hulsman M, Charbonnier C, et al. Exome sequencing identifies rare damaging variants in ATP8B4 and ABCA1 as risk factors for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2022;54(12):1786-1794. doi:10.1038/s41588-022-01208-7.
- Huang YA, Zhou B, Wernig M, et al. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and Aβ Secretion. *Cell*. 2017;168(3):427-441.e21. doi:10.1016/j.cell.2016.12.044.
- Inguanzo A, Poulikis K, Mohanty R, et al. MRI data-driven clustering reveals different subtypes of Dementia with Lewy bodies. *NPJ Parkinsons Dis*. 2023;9(1):5. Published 2023 Jan 20. doi:10.1038/s41531-023-00448-6.
- Javor J, Ďurmanová V, Párnická Z, et al. Association of CD33 rs3865444:C>A polymorphism with a reduced risk of late-onset Alzheimer's disease in Slovaks is limited to subjects carrying the APOE ε4 allele. *Int J Immunogenet*. 2020;47(5):397-405. doi:10.1111/iji.12489.
- Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015;77(1):43-51. doi:10.1016/j.biopsych.2014.05.006.
- Keogh MJ, Kurzawa-Akanbi M, Griffin H, et al. Exome sequencing in dementia with Lewy bodies. *Transl Psychiatry*. 2016;6(2):e728. Published 2016 Feb 2. doi:10.1038/tp.2015.220.
- Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2013;45(12):1452-1458. doi:10.1038/ng.2802.
- Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):106-118. doi:10.1038/nrneurol.2012.263.
- 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.
- Naj AC, Schellenberg GD; Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC). Genomic variants, genes, and pathways of Alzheimer's disease: An overview. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(1):5-26. doi:10.1002/ajmg.b.32499.
- Noveir SD, Kerman BE, Xian H, et al. Effect of the ABCA1 agonist CS-6253 on amyloid-β and lipoprotein metabolism in cynomolgus monkeys. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):87. doi:10.1186/s13195-022-01028-1.
- Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):5. Published 2019 Jan 21. doi:10.1186/s13024-019-0306-8.
- Reiman EM. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nature Communications*. 2020;11:667. https://doi.org/10.1038/s41467-019-14279-8.
- Reitz C, Jun G, Naj A, et al. Variants in the ATP-binding cassette transporter (ABCA7), apolipoprotein E ε4, and the risk of late-onset Alzheimer disease in African Americans. *JAMA*. 2013;309(14):1483-1492. doi:10.1001/jama.2013.2973.
- Rongve A, Witoelar A, Ruiz A, et al. GBA and APOE ε4 associate with sporadic dementia with Lewy bodies in European genome wide association study *Sci Rep*. 2019;9(1):7013. doi:10.1038/s41598-019-43458-2.
- Sanders J, Schenk V, van Veen P. A family with Pick disease. *Veerhandelingen de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen*, 1939.
- Schellenberg GD, Montine TJ. The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2012;124(3):305-323. doi:10.1007/s00401-012-0996-2.
- Silvaieh S, König T, Wurm R, et al. Comprehensive genetic screening of early-onset dementia patients in an Austrian cohort-suggesting new disease-contributing genes. *Hum Genomics*. 2023;17(1):55. Published 2023 Jun 17. doi:10.1186/s40246-023-00499-z.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1977-81.
- van der Lee SJ, Conway OJ, Jansen I, et al. A nonsynonymous mutation in PLCG2 reduces the risk of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, and increases the likelihood of longevity. *Acta Neuropathol*. 2019;138(2):237-250. doi:10.1007/s00401-019-02026-8.
- Winfree RL, Seto M, Dumitrescu L, et al. TREM2 gene expression associations with Alzheimer's disease neuropathology are region-specific: implications for cortical versus subcortical microglia. *Acta Neuropathol*. 2023;145(6):733-747. doi:10.1007/s00401-023-02564-2.

Genetika frontotemporálnej demencie

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.¹, RNDr. Robert Petrovič, PhD.², RNDr. Katarína Kolejáková, PhD.²,
prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.¹

¹I. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Ochorenie, ktoré dnes označujeme ako frontotemporálna demencia (FTD), prešlo od svojho prvého opisu Arnoldom Pickom a neskôr Aloisom Alzheimerom cez prvé klinicko-patologické kritériá, ktoré predstavili David Neary a David Mann, až po jeho dnešné nomenklatúrne vnímanie ako komplexnej klinicko-patologickej entity zložitým vývojom. V súčasnosti je frontotemporálna lobárna degenerácia vnímaná ako heterogénny syndróm spôsobený progresívnou degeneráciou frontálnych a temporálnych lalokov mozgu. Klinicky sa môže prejaviť ako tri syndrómy frontotemporálnej demencie (behaviorálny variant FTD, progresívna non-fluentná afázia a sémantická demencia), ale aj ako tzv. „overlap“ syndrómy zahŕňajúce kortikobazálnu degeneráciu a progresívnu supranukleárnu obrnu. Jej výskyt je asi 10 % spomedzi všetkých demencií a 40 % spomedzi demencií so začiatkom medzi 45. a 65. rokom života. Klinická manifestácia jednotlivých subtypov sa líši, spoločným menovateľom sú poruchy správania a postihnutie fatických, gnostických a exekutívnych funkcií. V porovnaní s Alzheimerovou chorobou má spravidla skorší vek nástupu, rýchlejší priebeh a devastujúcejšie postihnutie jednotlivých kognitívnych domén. Okrem toho je frontotemporálna demencia klinicky, histopatologicky aj geneticky heterogénnejšou jednotkou ako AD. FTD má podľa súčasných poznatkov 30–50 % heritabilitu. Hlavnými zúčastnenými génmi sú *MAPT*, *C9orf72* a *GRN*. Zriedkavejšie postihnutými génmi sú *VCP*, *TDP-43*, *FUS* a *CHMP2B*. Hranica medzi jasne kauzálnymi génmi (*MAPT*, *GRN*) a génmi susceptibility (*C9ORF72*, *TARDP*, *FUS*) je menej ostrá a slabšie definovaná. V našom článku sa zameriavame na genetiku FTD a klinicko-geneticko-patologické korelácie. Rovnako sa snažíme priniesť plastický obraz o tom, ako jednotlivé mutácie ovplyvňujú molekulárne mechanizmy neurodegenerácie.

Kľúčové slová: frontotemporálna demencia, progresívna non-fluentná afázia, sémantická demencia, genetika.

Genetics of frontotemporal dementia

The disease currently known as frontotemporal dementia (FTD) has undergone a complex evolution from its first description by Arnold Pick and later by Alois Alzheimer, through the first clinicopathological criteria introduced by David Neary and David Mann, to its current nomenclatural perception as a complex clinicopathological entity. Currently, Frontotemporal lobar degeneration is viewed as a heterogeneous syndrome caused by progressive degeneration of the frontal and temporal lobes of the brain. Clinically, it can manifest as three syndromes of frontotemporal dementia (behavioral variant of FTD, progressive non-fluent aphasia and semantic dementia) but also as so-called "overlap" syndromes involving corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. Its prevalence is about 10 % among all dementias and 40 % among dementias with onset between 45 and 65 years of age. The clinical manifestation of the different subtypes varies, the common denominator being behavioral

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):24-30

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.014>

Článok prijat redakci: 26. 8. 2024

Článok prijat k publikaci: 4. 2. 2025

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.
nilusuto@gmail.com

disturbances and impairment of fatig, gnostic and executive functions. Mnestic and visuo-spatial functions, although preserved for a relatively long time, are superimposed by personality disintegration, fatig, gnostic and executive dysfunction. Compared with Alzheimer's disease, it generally has an earlier age of onset, a more rapid course and more devastating impairment of individual cognitive domains. FTD has a heritability of more than 30 % according to current knowledge. The main genes involved are MAPT, C9orf72 and GRN. More rarely affected genes are VCP, TDP-43, FUS and CHMP2B. In our article, we focus on the genetics of FTD and the clinic-genetic-pathological correlations. We also aim to provide a plastic picture of how individual mutations affect the molecular mechanisms of neurodegeneration.

Key words: frontotemporal dementia, progressive non-fluent aphasia, semantic dementia, genetics.

Nomenklatúra a klasifikácia frontotemporálnej lobárnej degenerácie

Frontotemporálna lobárna degenerácia je zastrešujúci termín zahŕňajúci heterogénnu skupinu ochorení, ktorých spoločným menovateľom je degenerácia frontálnych a temporálnych lalokov. V kontexte posledných objavov je možné FTLD klasifikovať do štyroch skupín na základe proteínov obsiahnutých v inklúziách: FTLT-tau, FTLT-TDP, FTLT-FUS a zriedkavý variant FTLT-UPS. Tieto patologické skupiny a ich špecifické patologické obrazy sú základom pre dobre definované klinické syndrómy vrátane troch variantov frontotemporálnej demencie: behaviorálny variant frontotemporálnej demencie (bv-FTD), progresívna non-fluentná afázia (PNFA) a sémantická demencia (SD), progresívnu supranukleárnú obrnu (PSP) a kortikobazálnu degeneráciu, resp. kortikobazálny syndróm (CBD, CBS). Progresívna supranukleárna obrna a kortikobazálna degenerácia patria do skupiny FTLT z histologického hľadiska. Z klinického hľadiska predstavujú samostatné jednotky, ktoré sú často v literatúre označované ako „overlap“ syndrómy frontotemporálnej demencie z dôvodu, že majú viaceré charakteristiky frontotemporálnej demencie (hlavne frontálny dysexekutívny syndróm), ale majú výrazne vyjadrené aj známky atypického parkinsonizmu. Termín *frontotemporálna lobárna degenerácia* označuje postihnutie frontálneho a temporálneho laloka a má hlavne histopatologický rozmer, predstavuje histopatologický termín (Josephs et al., 2011). Termín *frontotemporálna demencia* má hlavne klinický rozmer a označuje tri „klasické“ ochorenia (bv-FTD, PNFA a SD) a dva voľne asociované „overlap“ syndrómy (PSP a CBD), ktoré stoja na pomedzí medzi frontotemporálnou demenciou a atypickým parkinsonizmom (Josephs et al., 2011).

V kontexte genetiky sa budeme zaoberať hlavne syndrómami frontotemporálnej demencie (bv-FTD, PNFA a SD).

Klinická manifestácia

Behaviorálny variant FTD

Behaviorálny variant FTD (bv-FTD) je charakterizovaný výraznou alteráciou osobnosti hneď od úvodných štádií, behaviorálnymi a fatickými poruchami, postihnutím exekutívnych funkcií a rôzne rýchlo progredujúcou demenciou.

Pri postihnutí dorzo-mediálnych prefrontálnych štruktúr sa vyvíja tzv. apatický variant. V popredí je celková apatia, pasivita, strata záujmu o okolie, strata pracovných a interpersonálnych návykov a zanedbávanie osobnej hygieny. Na napomenutie reagujú postihnutí neprímerane a neadekvátne. S progresiou ochorenia sa prehlbuje necitlivosť a neohrabanosť celkového vystupovania a prejavu, v neskorších štádiách sa pridružujú najprv len sporadicky, neskôr čoraz častejšie afektívne poruchy. Na minimálny podnet pacienti nezriedka nepríčetne kričia, hrubo nadávajú a podobne. S rozvojom ochorenia sa stupňuje apatia a abúlia, chorí spravidla nečinne presedia celé hodiny na jednom mieste, pri pokuse o premiestnenie alebo usmernenie sú reakcie hrubo neadekvátne až brachiálne agresívne.

Pri postihnutí orbitofronto- a ventromediálne-frontálneho kortexu sa vyvíja tzv. desinhibovaný variant. Pacienti sa stávajú desinhibovanými, detinskými, nevhodne veselými, správajú sa euforicky, strácajú sociálnu slušnosť, majú tendenciu robiť hrubé a netaktne poznámky voči ostatným. Desinhibícia môže viesť k hľadaniu konfrontácie a časom k sociopatickému správaniu, ako napr. nevhodné sexuálne zblíženia, dopravné priestupky, kradnutie v obchodoch a fyzické útoky. Pacienti sa

môžu prejavovať psychomotorickou hyperaktivitou s tendenciou k stálemu chodeniu a blúdeniu. Rečový prejav je zvýšený a naliehavý, používajú neslušné výrazy, hovoria nevhodne nahlas, s tendenciou prerušovať ostatných a usmerňovať konverzáciu. Častý je zvýšený apetit a stúpajúca hmotnosť. Môžu byť prítomné bludy, ktoré sú často bizarné.

Delenie bv-FTD na apatický a desinhibovaný variant rozoznávajú viacerí autori (Snowden et al., 2001), vo väčšine prípadov však apatia a desinhibícia, ako jadrové príznaky bv-FTLD, koexistujú u pacientov súčasne, resp. sa v klinickom obraze striedajú alebo prelínajú (Hodges et al., 2007).

Progresívna non-fluentná afázia (PNFA)

Progresívna non-fluentná afázia je klinicky charakterizovaná progresívnym vývojom porúch reči, ktoré sú špecifické v závislosti od typu variantu PNFA. Pri agramaticko-non-fluentnom variante sú prvými príznakmi strata plynulosti reči, zárazy, občasné fonemické parafrázie. S progresiou ochorenia sa stupňujú agramatizmy, reč je produkovaná s veľkým úsilím. Pri logopenickom variante je v úvoде prítomné celkové ochudobnenie slovnej zásoby, chorý rozpráva málo a ťažko sa mu hľadajú slová. Rečový prejav je však plynulejší ako pri agramaticko-non-fluentnom variante. V priebehu ochorenia sa môžu pridružiť známky prefrontálneho syndrómu podobné behaviorálnemu variantu (iritabilita, agitovanosť, ktorá sa môže striedať s apatiou) (Šutovský et al., 2006). Ochorenie má progresívny priebeh, bez ohľadu na variant spravidla končí mutizmom a dementným syndrómom (Josephs et al., 2011; Šutovský et al., 2006; Rektorová et al., 2006). U určitého percenta pacientov sa vyvíja ochorenie motoneurónu (Josephs et al., 2011; Neary et al., 1998).

Sémantická demencia (SD) syn: sémantický variant PNFA

Sémantická demencia je charakterizovaná postupnou stratou porozumenia hovorenej reči a jednotlivých slov. Rečový prejav je v úvode fluentný, prítomná je však anomia (neschopnosť pomenovania predmetu), sémantické parafázie (zámena slov z rovnakej kategórie). Význam slov sa stráca napriek zachovanej schopnosti ich čítať a písať. S progresiou ochorenia je reč stále plynulá a bez námahy, ale obsahovo prázdna. Postupne pacient produkuje slovný šalát, ktorému ani sám nerozumie. Takisto je prítomná zraková asociačná agnózia (neschopnosť pomenovať videné predmety). V pokročilých štádiách ochorenia pacient postupne prestáva rozprávať a takisto sa môžu vyskytnúť príznaky podobné dysexekutívnemu variantu, s apatickými symptómami v popredí. Prvé komplexné diagnostické kritériá pre sémantickú demenciu vypracoval Neary v roku 1998 (Neary et al., 1998). Revidované diagnostické kritériá zahŕňajúce podporu neurozobrazovacích

Tab. 1. Nomenklatúra pre neuropatologické subtypy frontotemporálnej lobárnej degenerácie (Mackenzie et al., 2010)

Histopatologický typ	Histopatologický subtyp	Asociované gény
FTLD-tau	FTLD-tau PiD CBD PSP AGD MSTD NFT-dementia WMT-GGI unclassifiable	MAPT
FTLD-TDP	Typ A, B, C, D unclassifiable	GRN, VCP TARDBP
FTLD-UPS	FTD-3	CHMP2B
FTLD-FUS	aFTLD-U NIFID BIBD FTLD-ni	FUS

aFTLD-U – atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions; AGD – argyrophilic grain disease; BIBD – basophilic inclusion body disease; CBD – corticobasal degeneration; CHMP2B – charged multivesicular body protein 2B; FTD-3 – frontotemporal dementia linked to chromosome 3; FTLD – frontotemporal lobar degeneration; FUS – fused in sarcoma; GRN – progranulin gene; IF – intermediate filaments; MAPT – microtubule associated protein tau; MSTD – multiple system tauopathy with dementia; NFT-dementia – neurofibrillary tangle predominant dementia; ni – no inclusions; NIFID – neuronal intermediate filament inclusion disease; PiD – Pick’s disease; PSP – progressive supranuclear palsy; TARDBP – transactive response DNA binding protein – TDP, TDP-43; UPS – ubiquitin proteasome system; VCP – valosin containing

metód boli zostavené v roku 2011 (Gorno-Tempini et al., 2011).

Zobrazovacie metódy

Pri neurozobrazovacích metódach u pacientov s FTLD zisťujeme atrofiu (pri vyšetrení magnetickou rezonanciou) alebo hypometabolizmus (pri vyšetrení prostredníctvom SPECT alebo PET) frontálnych a temporálnych lalokov. Pri bv-FTD sú atrofiou a hypometabolizmom spravidla symetricky postihnuté frontálne laloky a predný pól temporálnych lalokov (Rascovsky et al., 2011). Pri progresívnej non-fluentej afázii je atrofia asymetrická s prevahou v dominantnej (najčastejšie ľavej) hemisfére. Pri agramaticko-non-fluentej variante je atrofiou a hypometabolizmom najviac postihnutá fronto-inzulárna oblasť, pri logopenickom ľavá perisyliánska oblasť (Gorno-Tempini et al., 2011). Pri sémantickej demencii zisťujeme atrofiu a hypometabolizmus predného pólu temporálneho laloka s prevahou v dominantnej hemisfére (Gorno-Tempini et al., 2011).

Histopatológia a imunohistochemia

Neuropatologické subtypy frontotemporalnej lobárnej degenerácie a ich bližšia charakteristika je zhrnutá v tabuľke 1.

Klinicko-patologické korelácie

Doteraz bolo publikovaných päť väčších štúdií zaoberajúcich sa klinicko-patologickými koreláciami v rámci syndrémov FTD, CBD a PSP (Hodges et al., 2004; Josephs et al., 2006; Kertesz et al., 2005; Snowden et al., 2007; Grossman et al., 2012). Štúdie zbierali dáta z viac ako desaťročného sledovania a korelovanie klinických syndrémov a im zodpovedajúcich histopatologických subtypov. Súhrne možno povedať, že prípady **behaviorálneho variantu FTD** vykazovali 40 % FTLD-tau, 40 % FTLD-TDP a 20 % FTLD-FUS patológiu. Prípady **PNFA** vykazovali FTLD-tau patológiu až v 70 %. Prípady **sémantickej demencie** boli asociované s FTLD-TDP patológiou až v 83 %. Logopenický variant PNFA vykazuje vo viac ako 60 % prípadov Alzheimerovskú patológiu a tvorí najvýraznejší prienik s logopenickým variantom AD. Až 90 % prípadov **PSP** malo PSP patológiu, obdobne až 90 % prípadov **CBD** malo CBD patológiu. Najvýraznejšiu asociá-

ciu vykazovali prípady **FTD-MND**, kde bola takmer výlučne FTLD-TDP patológia.

Klinicko-patologické a klinicko-genetické korelácie pri familiárnych FTLD

Prevažná väčšina prípadov FTLD je sporadická. Genetické pozadie sa predpokladá v približne 30–50 % prípadov (Sieben et al., 2012). Najdlhšie známou a najlepšie dokumentovanou príčinou familiárnych foriem FTLD sú mutácie v **MAPT** géne, kódujúcom **tau proteín**. Typickým prejavom nositeľov mutácie je bv-FTD so všetkými jadrovými znakmi, skorým začiatkom a často pridruženými príznakmi parkinsonizmu. Najčastejším histologickým prejavom je FTLD-tau patológia, konkrétne FTLD-tau PiD (Pickove telieska) (Josephs et al., 2006; Kertesz et al., 2005; Josephs et al., 2011). Ďalší gén asociovaný s familiárnou FTLD je **GRN** kódujúci **progranulín**. Klinicky sa nositelia mutácie progranulínu môžu manifestovať ako CBD, PNFA alebo bv-FTD v približne ekválnom rozložení (Sieben et al., 2012; Josephs et al., 2011). Mutácie progranulínu sú v prevažnej väčšine prípadov asociované s FTLD-TDP patológiou, konkrétne so subtypom I s intranukleárnymi inklúziami (Sieben et al., 2012; Snowden et al., 2011). Nositelia hexanukleotidovej expanzie G4C2 v **C9orf72** géne sa klinicky manifestujú ako bv-FTD, FTD-MND syndróm alebo ako PNFA. Post mortem nachádzame takmer výlučne FTLD-TDP patológiu (Josephs et al., 2011; Snowden et al., 2011). Ďalšie zriedkavejšie mutácie asociované s FTLD zahŕňajú gény **VCP**, **CHMP2B**, **TARDBP** a **FUS**. Mutácie vo **VCP** géne, ktorý kóduje **valosin containing protein**, sú spojené s autozómne dominantným FTD syndrómom asociovaným s Pagetovou chorobou a myozitídou s inklúznymi telieskami (Sieben et al., 2012). Mutácie v **CHMP2B** géne boli doteraz opísané len v dvoch rodokmeňoch a prejavom bol bv-FTD (Josephs et al., 2011). Histologicky bola prítomná zriedkavá FTLD-UPS patológia. Mutácie v **TARDBP** géne a **FUS** géne sú hlavne asociované s MND, asi v 30 % ich nositelia vyvinú spravidla FTD-MND syndróm, ktorý je takmer výlučne asociovaný s FTLD-TDP patológiou (Josephs et al., 2011; Sieben et al., 2012). Takisto sú opisované prípady bv-FTD bez MND s FUS patológiou (Josephs et al., 2011). Zaujímavosťou je, že histopatolo-

gický typ FTD-TDP-C nie je doposiaľ asociovaný so žiadnym génom napriek dokumentovanému familiárnemu výskytu tejto demencie (Al Chalabi et al., 2012).

Genetika

Tau proteín (MAPT)

Skutočnosť, že frontotemporálna lobárna degenerácia môže mať familiárny výskyt, bola známa už od dvadsiatych rokov minulého storočia. Prvý veľký dokumentovaný rodokmeň s familiárnym výskytom „Pickovej choroby“ publikoval v roku 1939 Sanders (Sanders et al., 1939). V súčasnosti je tento rodokmeň známy ako „Dutch family 2“. Postihnutí členovia mali v popredí behaviorálne príznaky, hlavne desinhibíciu, agresivitu, obsesívne správanie a hyperoralitu. Postihnutie pamäti bolo veľmi mierne v kontraste s progresívnou rečovou poruchou spejúcou k mutizmu. Postihnutí zomierali do ôsmich rokov od výskytu prvých klinických príznakov. Prvý veľký posun v porozumení familiárnej podstaty FTLD bol zaznamenaný v roku 1994 a v roku 1996, keď v dvoch veľkých rodokmeňoch postihnutých FTLD bola dokázaná väzba na lokus na chromozóme 17 v pozícii 17q21-22, ktorý zodpovedá génu pre tau proteín (Rizzu et al., 1999). Následne bola táto väzba dokázaná aj u žijúcich členov „Dutch family 2“. V priebehu troch rokov bola mutácia tau proteínu potvrdená vo viac ako trinástich rodinách s familiárnym výskytom FTLD. Postihnutí pacienti mali okrem príznakov prefrontálneho syndrómu a demencie prítomný parkinsonizmus, čo následne viedlo k etablovaniu názvu „FTD s parkinsonizmom s väzbou na chromozóm 17“, v skratke FTDP-17. Doteraz bolo objavených viac ako 35 mutácií tau proteínového génu. Najčastejším histopatologickým obrazom u nositeľov tau proteínovej mutácie sú Pickovetelieska s obsahom trojrepeatových izoforiem tau proteínu, úbytok neurónov vo frontálnom a temporálnom kortexe, glióza a spongiformné zmeny v druhej vrstve kortexu.

Progranulín (GRN)

Napriek objavu mutácií tau proteínu, ako príčiny familiárnych foriem FTLD, nebola pri viac ako polovici familiárnych prípadov identifikovaná žiadna mutácia alebo iná genetická

porucha na tau proteínovom géne. Hľadanie nových lokusov zapojených do patogenézy FTLD však opätovne poukazovalo na chromozóm 17, na lokus v blízkosti tau lokusu, ktorého proteínový produkt dostal názov progranulín (Gass et al., 2006). Progranulínový gén kóduje 68,5 kDa prekurzorový glykoproteín, ktorý je elastázami štiepený na 6kDa finálne peptidy – granulíny. Progranulín je široko exprimovaný rastový faktor, ktorý hrá úlohu vo vývoji, tumorigenéze, reparácii rán, zápale a aktivácii signálnych dráh kontrolujúcich bunkový cyklus a delenie buniek. Progranulín hrá ďalej kľúčovú úlohu vo vývoji, prežívaní a udržiavaní funkcie neurónov a mikroglie. Doposiaľ bolo identifikovaných viac ako 25 mutácií progranulínového génu pri familiárnych formách FTLD (Greaves et al., 2019). Génová terapia v oblasti mutácií progranulínu je najpokročilejšou spomedzi všetkých ostatných génov FTD komplexu. V preklinických štúdiách vrátane zvieracích modelov je 7 rôznych terapeutických stratégií. Sumárne sú tieto stratégie zamerané na zvýšenie koncentrácie normálneho progranulínu a zníženie koncentrácie patologického progranulínu (Kashyap et al., 2023; Arrant et al., 2018).

TREM2

TREM2 (*triggering receptors expressed on myeloid cells* – TREMs receptory) predstavujú receptorovú rodinu modulujúcu nešpecifickú imunitu. Sú exprimované na mnohých bunkách imunitného systému vrátane neutrofilov, monocytov, mikroglie a osteoklastov. Napomáhajú odstraňovaniu bunkového debrisu a opotrebovaných proteínov bez aktívacie excesívneho zápalu. Mutácie v TREM2 géne sú asociované s rizikom Alzheimerovej choroby, ale aj s rizikom FTD/ALS komplexu (Winfree et al., 2023). Mutácie v TREM2 boli identifikované v niekoľkých rodinách s FTD (Le Ber et al., 2014; Gurreiro et al., 2013; Giraldo et al., 2013). Štúdiá zahŕňajúca 609 pacientov s FTD a 1957 kontrol zistila, že variant TREM2 p.R47H je rizikovým faktorom pre FTD (OR = 5,06; p-value = 0,001) (Rayaprolu et al., 2013). Homozygotná mutácia TREM2 p.T66M tiež spôsobuje syndróm podobný FTD (Giraldo et al., 2013). Xie et al. (2021) nedávno zistili, že TDP-43 interaguje s mikroglialnými receptorami TREM2 a indukuje „TREM2-dependentnú“

mikroglia s fagocytárnou schopnosťou, ktorá uľahčuje klírens TDP-43. U myši s nedostatkom TREM2 bola mikroglia zablokovaná v homeostatickom stave a klírens TDP-43 mikrogliou bol znížený, čo viedlo k zvýšenému poškodeniu neurónov a motorickým poruchám. Toto zistenie môže čiastočne vysvetliť spojenie medzi mutáciou TREM2 a syndrómami FTD.

TDP-43 a FUS proteín

TARDBP (transactive response DNA binding protein – TDP, TDP-43), FUS (fused in sarcoma) – mutácie *TARDBP* a *FUS* génu sú zriedkavejšou príčinou familiárnych foriem ALS a FTLD. Približne 5 % familiárnych foriem ALS a rovnaké percento familiárnych foriem FTLD je nositeľom mutácie *TARDBP* génu. *TARDBP* kóduje TDP-43 proteín, ktorý patrí do rodiny RNA viazucich proteínov a vytvára jadrové ribonukleoproteínové komplexy (hnRNP komplexy) (Gass et al., 2006). hnRNP komplexy majú úlohu v transkripcii, v alternatívnom splicingu RNA a v produkcii mikroRNA. Podobnú biologickú funkciu má aj FUS proteín. Doteraz je známych viac ako 170 genetických variantov *FUS* génu (Ivantsik et al., 2024; Xiao et al., 2024). Fenotypovým prejavom sú familiárne formy ALS a FTLD (Ivantsik et al., 2024; Xiao et al., 2024; Sieben et al., 2012).

C9orf72

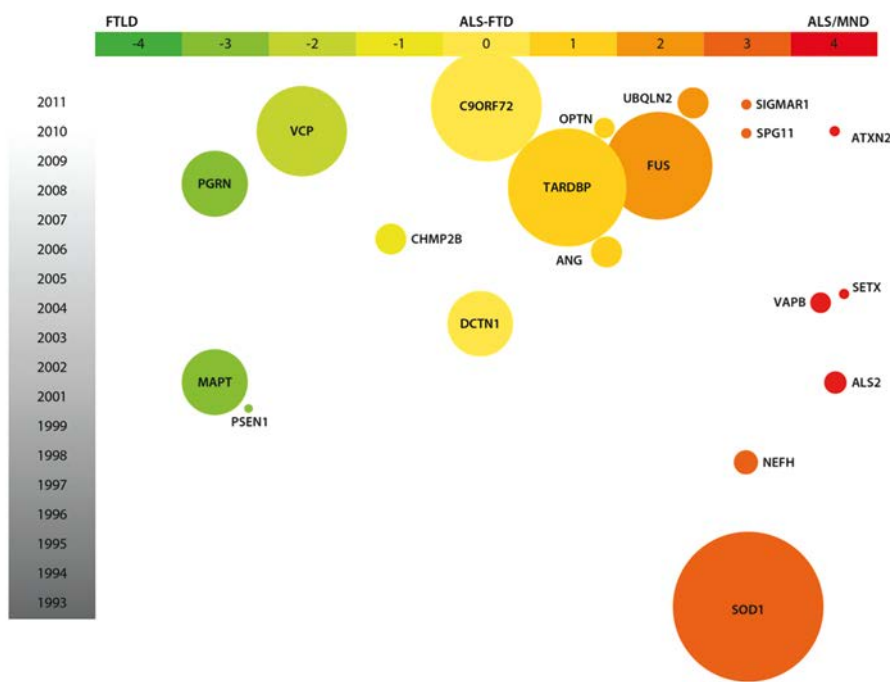
Štúdie kandidujúcich génov, ako aj asociatívne štúdie priniesli špecifikáciu ďalšieho genetického lokusu, premietajúceho sa na chromozóm 9 do pozície 9p21. Extenzívna mutačná analýza identifikovala hexanukleotidovú expanziu G4C2, ako genetický substrát familiárnych foriem ALS a FTLD. V normálnej populácii varíruje počet repetícií od 3 do 25. U postihnutých sa počet repetícií zvyšuje nad 60 (Sieben et al., 2012). Southern blot analýza pacientov s *C9orf72* expanziou preukázala 700–1 600 repetícií. V rozsiahlej štúdii bolo zistených 11,4 % výskyt *C9orf72* repetícií na vzorke 1 381 pacientov (Majounie et al., 2012). Pri prepočte na familiárne prípady FTLD z uvedenej štúdie pripadalo až 24,8 % na nositeľov *C9orf72* expanzie. Tieto údaje posúvajú *C9orf72* gén na najfrekvencovanejšie postihnutý gén u pacientov s FTLD (Majounie et al., 2012).

Familiárna FTLD môže byť takisto asociovaná s inými zriedkavými mutáciami. V jednej holandskej rodine bol fenotyp podobný FTD

Tab. 2. Prehľad génov zapojených do patogenézy FTD a ich predpokladaná funkcia v organizme. Mutačná frekvencia hodnotí percentuálne zastúpenie mutácií konkrétneho génu v kohorte familiárnych FTD

Oficiálny symbol génu	Názov génu/proteínu	Lokus	Mutačná frekvencia (%)	Funkcia v organizme	Klinický fenotyp	Histopatológia
<i>MAPT</i>	microtubule associated protein tau	17q21.32	0–50	funkcia, stabilita a dynamické zmeny mikrotubulov	bv-FTD	FTLD-tau
<i>C9orf72</i>	C9orf72	9p21	14–8	interakcia s nukleárnou membránou, cytoskeletom, mitochondriami, podpora expície génov, podpora oxidatívnej fosforylácie	bv-FTD, PNFA, FTD-MND	FTLD-TDP
<i>GRN</i>	progranulín (PGRN)	17q21.32	3–26	široko exprimovaný rastový faktor, hrá úlohu vo vývoji, v tumorigenéze, reparácii rán, zápale a aktivácii signálnych dráh kontrolujúcich bunkový cyklus a delenie buniek kľúčová úloha vo vývoji, prežívaní, funkcii a udržiavaní neurónov a mikroglie	CBD, bv-FTD, PNFA	FTLD-TDP
<i>TARDBP</i>	TARDBP transactive response DNA binding protein, TDP-43	1p21	3–5	transkripčný faktor v neurónoch, regulácia transkripcie, alternatívneho splicingu mRNA, mRNA stability a translácie	FTD-MND	FTLD-TDP
<i>FUS</i>	FUS (fused in sarcoma)	16p13	2–5	transkripčný faktor, viaže sa na DNA aj RNA a ovplyvňuje tiež epigenetické procesy	FTD-MND	FTLD-FUS
<i>CHMP2B</i>	charged multivesicular body protein 2B	3p11.2	< 1	biogenéza multivezikulárnych teliesok a triedenie ubikvitinovaného nákladu do intraluminálnych vezikúl počas endozomálno-lyzozomálneho traffickingu	bv-FTD	FTLD-UPS
<i>VCP</i>	valosin containing protein	9p13.3	< 1	reguluje početné bunkové procesy vrátane organizácie chromatinu, membránovej fúzie, degradácie proteínov závislej od ubikvitínu a autofágie	FTLD s myozitídou s inklúznymi telieskami a s Pagetovou chorobou	FTLD-TDP

Obr. 1. Genetická mapa ALS-FTD spektra znázorňujúca rok objavenia príslušného génu a jeho relatívny význam hodnotený na základe rozsahu výskumu a množstva publikácií v PubMed (podľa Al-Chalabi et al., 2012)



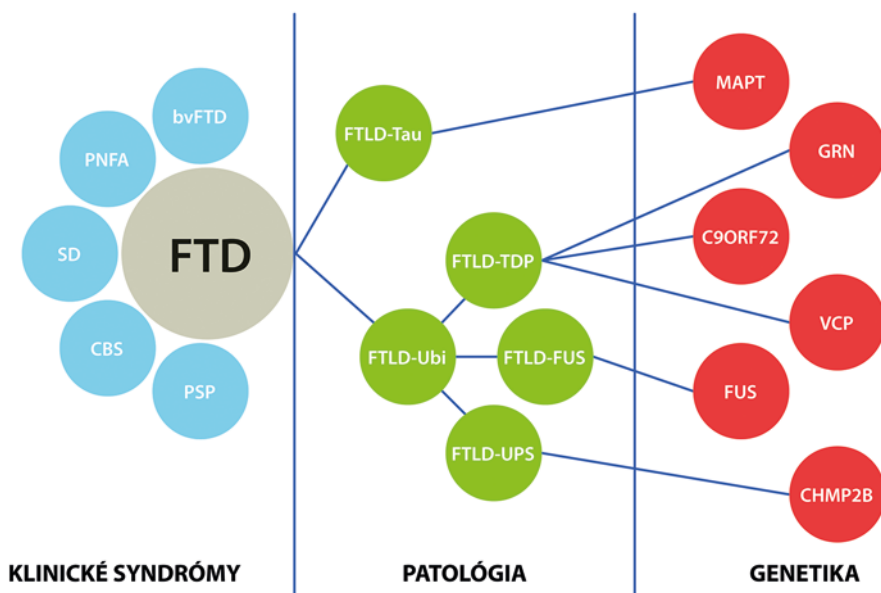
asociovaný s mutáciou v subjednotke endozomálneho ESCRTIII-komplexu na chromozóme 3 (Mackenzie et al., 2011). Mutácie v géne *VCP* kódujúcom proteín valozín sú spojené s autozomálne dominantným FTD syndrómom aso-

ciovaným s Pagetovou chorobou a myozitídou s inklúznymi telieskami. Alela ApoE4, ako uznávaný rizikový faktor pre Alzheimerovu chorobu, sa nezdá byť rizikovým faktorom pre FTLD (Sieben et al., 2012).

V súčasnosti prevláda názor, že približne 30–50 % prípadov FTLD je genetického pôvodu s autozomálne dominantnou dedičnosťou, avšak variabilnou penetranciou a fenotypovou prezentáciou (Hodges, 2007; Sieben et al., 2012; Greaves et al., 2019). Bv-FTD a FTD asociovaná s MND (FTD-MND) alebo parkinsonizmom (FTDP) sa vyskytujú častejšie familiárne ako ostatné klinické syndrómy (Hodges, 2007).

Molekulárne mechanizmy neurodegenerácie pri FTLD

Mutácie tau proteínu pravdepodobne vedú k ochoreniu viacerými mechanizmami. Mutovaný proteín môže mať zvýšený sklon k agregácii do Pickových teliesok alebo iných neurofibrilárnych inklúzií zložených z rôznych druhov insolubilného tau. Mutovaný tau proteín môže takisto viesť k zníženiu mikrotubulárnej väzby, axonálneho transportu a postihnúť ďalších procesov závislých od tau proteínu. Na zvieracích modeloch tauopatií sa už preukázali oba tieto mechanizmy. Príkladom môžu byť mutácie v alternatívne procesovanej exóne 10, ktoré vedú k nadmernej tvorbe 4R izoforiem, spôsobujúcej slabú mikrotubu-

Obr. 2. Klinicko-patologické a klinicko-genetické korelácie pri familiárnych FTLD

lárnú väzbu, následnej dysfunkcii a agregácii 4R insolubilného tau. Presymptomatickí nosiči mutácií tau proteínu majú frontálny exekutívny deficit pri neuropsychologických testoch aj desať rokov pred predpokladaným nástupom demencie (Snowden et al., 2011).

Progranulín a jeho koncové metabolity s biologickou aktivitou – granulíny – sú zapojené do veľkého počtu provitálnych procesov vrátane rastu a diferenciácie, reparačných a regeneračných procesov a regulácie bunkového cyklu. Fenotypová prezentácia mutácií je väčšinou autozomálne dominantná, patogenetický mechanizmus zahŕňa stratu funkcie s nedostatočnou podporou rastových faktorov a následnú neurodegeneráciu. Okrem toho, progranulínové mutácie vedú k intraneuronálnym a cytoplazmatickým inklúziám zloženým z DNA viažuceho proteínu TDP-43 (Snowden et al., 2011; Sieben et al., 2012).

LITERATÚRA

1. Al Chalabi, Jones A, Troakes C, et al. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):339-52.
2. Arrant AE, Onyilo VC, Unger DE, Roberson ED. Progranulin Gene Therapy Improves Lysosomal Dysfunction and Microglial Pathology Associated with Frontotemporal Dementia and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *J Neurosci.* 2018;38(9):2341-2358. doi:10.1523/JNEUROSCI.3081-17.2018.
3. Cohen TJ, Lee VM, Trojanowski JQ. TDP-43 functions and pathogenic mechanisms implicated in TDP-43 proteinopathies. *Trends Mol Med.* 2011;17(11):659-667. doi:10.1016/j.molmed.2011.06.004.
4. Durmanova V, Javor J, Parnicka Z, et al. TREM2 coding variants in Slovak Alzheimer's disease patients. *J Integr Neurosci.* 2022;21(4):105. doi:10.31083/jjin2104105.

TDP-43 a FUS proteín patria medzi RNA viažuce proteíny a majú úlohu v transkripcii, v alternatívnom splicingu RNA a v produkcii mikroRNA (Polymenidou et al., 2011; Lagier-Tourenne et al., 2012). V prípade ich mutácií dochádza k poruchám na epigenetickej úrovni (procesovanie RNA, produkcia mikro-RNA) a zásadným spôsobom sa naruša expresia génov. TDP-43 sa v rámci svojej biologickej funkcie podieľa na up-regulácii 362 génov a down-regulácii 239 génov (Polymenidou et al., 2011; Lagier-Tourenne et al., 2012).

Epigenetika frontotemporálnej demencie

K epigenetickým faktorom sa radí metylácia DNA, acetylácia histónov a účinok transkripčných faktorov. Všetky tieto procesy vedú k rozdielnemu vzorcu „zapínania a vypínania“ našich génov. Recentná štúdia holandských

5. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(20):2988-3001.
6. Giraldo M, Lopera F, Siniard AL, et al. Variants in triggering receptor expressed on myeloid cells 2 are associated with both behavioral variant frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2013;34(8):2077.e11-2077.e18. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.016.
7. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006-14.
8. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol.* 2019;266(8):2075-2086. doi: 10.1007/s00415-019-09363-4.

autorov preukázala, že v pacienti s FTD mali 14 rozdielne metylovaných génov a pacienti ALS-FTD spektrom až 224 rozdielne metylovaných génov. Metylačný vzorec týchto génov jednoznačne odlišoval pacientov s FTD alebo ALS-FTD od zdravých kontrol (Taskesen et al., 2017).

Genetické testovanie u pacientov s FTD v praxi

FTD a jej syndrómy sú typickým príkladom ochorenia, ktorého manažment patrí do centier pre kognitívne poruchy a demencie. Odber krvi na genetické vyšetrenie je spravidla štandardnou súčasťou diagnostickej batérie v centrách. U pacientov s jasným familiárnym výskytom FTD s vekom začiatku medzi 30. – 50. rokom života je vysoká pravdepodobnosť odhalenia genetickej poruchy. Preto by u týchto pacientov malo byť genetické vyšetrenie indikované automaticky. U pacientov bez familiárneho výskytu FTD sa genetické vyšetrenie tiež odporúča. Genetické testovanie má význam z diagnostického hľadiska, hľadiska predikcie rizika pre rodinných príslušníkov, ako aj z vedeckého hľadiska. Význam genetického vyšetrenia spočíva aj v indikácii pacienta na liečbu v rámci nových klinických štúdií, ako napr. v prípade nositeľov progranulínovej mutácie. Pri familiárnej FTD a identifikovanej mutácii alebo expanzii je možné vyšetrenie realizovať aj u potomkov pacienta. V prípade odhalenia kauzálnej mutácie je možné metódami asistovanej reprodukcie zastaviť šírenie patologického variantu v populácii a asymptomatických nositeľov evidovať pre budúce klinické skúšky inovatívnych terapií.

9. Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):545-55.
10. Guerreiro RJ, Lohmann E, Brás JM, et al. Using exome sequencing to reveal mutations in TREM2 presenting as a frontotemporal dementia-like syndrome without bone involvement. *JAMA Neurol.* 2013;70(1):78-84. doi:10.1001/jamaneurol.2013.579.
11. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol.* 2004; 56(3):399-406.
12. Hodges JR. Clinical presentation of Frontotemporal dementia. In: Hodges JR. (ed.) Frontotemporal dementia syndromes. Cambridge University Press. 2007; 38-79.
13. Ivantsik O, John A, Kydonopoulou K, et al. Novel Pathogenic Variants Leading to Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis in Greek Patients. *Genes (Basel).* 2024;15(3):309. Published 2024 Feb 28. doi:10.3390/genes15030309.

HLAVNÍ TÉMA

GENETIKA FRONTOTEMPORÁLNĚJ DEMENCE

14. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol.* 2011;122(2):137-53.
15. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology.* 2006;66:41-48.
16. Kashyap SN, Boyle NR, Roberson ED. Preclinical Interventions in Mouse Models of Frontotemporal Dementia Due to Progranulin Mutations. *Neurotherapeutics.* 2023;20(1):140-153. doi:10.1007/s13311-023-01348-6.
17. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, et al. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain.* 2005;128:1996-2005.
18. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Hutt KR, et al. Divergent roles of ALS-linked proteins FUS/TLS and TDP-43 intersect in processing long pre-mRNAs. *Nat Neurosci.* 2012;15(11):1488-97.
19. Le Ber I, De Septenville A, Guerreiro R, et al. Homozygous TREM2 mutation in a family with atypical frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging.* 2014 Oct;35(10):2419.e23-2419.e25.
20. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.* 2010;119:1-4.
21. Majounie E, Renton AE, Mok K, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):323-30.
22. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998;51(6):1546-54.
23. Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Hutt KR, et al. Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nat Neurosci.* 2011;14(4):459-68.
24. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2456-77.
25. Rayaprolu S, Mullen B, Baker M, et al. TREM2 in neurodegeneration: evidence for association of the p.R47H variant with frontotemporal dementia and Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2013;8:19. Published 2013 Jun 21. doi:10.1186/1750-1326-8-19.
26. Rektorová I. Frontotemporální lobární degenerace – diagnóza z neuro-psychiatrického pomezí. *Neurol. prax.* 2006;7(4):208-211.
27. Rizzu P, Van Swieten JC, Jooze M, et al. High prevalence of mutations in the microtubule-associated protein tau in a population study of frontotemporal dementia in the Netherlands. *Am J Hum Genet.* 1999;64(2):414-21.
28. Sanders J, Schenk V, van Veen P. A family with Pick disease. *Veerhandelingen de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen.* 1939.
29. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):353-72.
30. Silvaeh S, König T, Wurm R, et al. Comprehensive genetic screening of early-onset dementia patients in an Austrian cohort suggesting new disease-contributing genes. *Hum Genomics.* 2023;17(1):55. Published 2023 Jun 17. doi:10.1186/s40246-023-00499-z.
31. Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol.* 2007;114:31-38.
32. Snowden JS, Bathgate D, Varma A, et al. Distinct behavioral profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:323-332.
33. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2478-92.
34. Šutovský S, Malík M, Traubner P, Turčáni P. Primárna progresívna afázia – zriedkavá alebo poddiagnostikovaná. *Neurol. prax.* 2007;8(3):170-173.
35. Taskesen E, Mishra A, van der Sluis S, et al. Susceptible genes and disease mechanisms identified in frontotemporal dementia and frontotemporal dementia with Amyotrophic Lateral Sclerosis by DNA-methylation and GWAS. *Sci Rep.* 2017;7(1):8899. Published 2017 Aug 21. doi:10.1038/s41598-017-09320-z.
36. Ticozzi N, Silani V, LeClerc AL, et al. Analysis of FUS gene mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis within an Italian cohort. *Neurology.* 2009;73(15):1180-1185. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bbff05.
37. Winfree RL, Seto M, Dumitrescu L, et al. TREM2 gene expression associations with Alzheimer's disease neuropathology are region-specific: implications for cortical versus subcortical microglia. *Acta Neuropathol.* 2023;145(6):733-747. doi:10.1007/s00401-023-02564-2.
38. Xie M, Liu YU, Zhao S, et al. TREM2 interacts with TDP-43 and mediates microglial neuroprotection against TDP-43-related neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2022;25(1):26-38. doi:10.1038/s41593-021-00975-6.
39. Xiao X, Li M, Ye Z, et al. FUS gene mutation in amyotrophic lateral sclerosis: A new case report and systematic review. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2024;25:1-15.

ON-LINE KURZ

Zaostřeno na syndrom Dravetové

OBSAH KURZU

- ▶ **Co víme o syndromu Dravetové u dospělých?** – prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
- ▶ **Na co ještě myslet u dětí?** – MUDr. Martin Kudr, Ph.D.
- ▶ **Cesta k diagnóze – dialog s genetikem** – MUDr. Katalin Štěrbová
- ▶ **Cesta k diagnóze – dialog s genetikem** – MUDr. Jana Zárubová
- ▶ **Cesta k diagnóze – dialog s genetikem** – MUDr. Markéta Vlčková, Ph.D.
- ▶ **Mechanismus účinku a protizáchvatová aktivita fenfluraminu** – MUDr. Ondřej Horák, doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s I. neurologickou klinikou LF MU
a FN u sv. Anny

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

květen 2024 až duben 2025

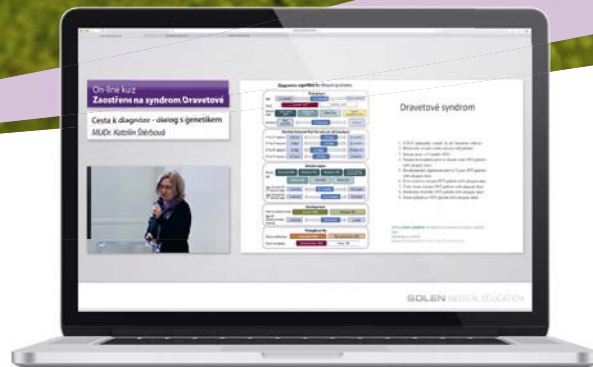
dostupný na
online.solen.cz



ZLATÝ
PARTNER



Inspired by patients.
Driven by science.



Dědičné ataxie s nástupem po 50. roce věku

doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.¹, MUDr. Emílie Vyhnálková, Ph.D.², MUDr. Simona Karamazovová¹,
MUDr. Zuzana Blichová¹, MUDr. Michaela Kuzmiak, Ph.D.¹, MUDr. Jaroslava Paulasová-Schwabová, Ph.D.¹

¹Centrum hereditárních ataxií, Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Centrum hereditárních ataxií, Ústav biologie a lékařské genetiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Chronické ataxie s počátkem po 50. roce věku se zastoupením forem liší od ataxií s nástupem v dětství nebo v mladém dospělém věku. Článek se zaměřuje na hereditární ataxie s pozdním nástupem, zejména na nové podtypy, jako jsou CANVAS (syndrom cerebelární ataxie, neuropatie a vestibulární areflexie) a SCA27B (spinocerebelární ataxie typu 27B). Popisuje jejich klinické projevy, diagnostické metody včetně genetických vyšetření a diferenciální diagnostiku vůči jiným sporadickým progredujícím ataxiím, jako je například multisystémová atrofie typu C. Představujeme hlavní principy diagnostiky hereditárních ataxií a postupy používané v Centru hereditárních ataxií FN Motol zahrnující klinické vyšetření a kombinaci laboratorních, zobrazovacích a genetických testů, které umožňují vyloučení získaných příčin a pragmatickou diagnostiku hereditárních onemocnění.

Klíčová slova: hereditární ataxie, CANVAS, SCA27B, FXTAS, multisystémová atrofie typu C, genetická diagnostika, neurodegenerativní onemocnění.

Hereditary ataxias with onset after the age of 50

Chronic ataxias with onset after the age of 50 differ significantly from ataxias with childhood or early adulthood onset. This article focuses on late-onset hereditary ataxias, particularly on new subtypes such as CANVAS (Cerebellar Ataxia, Neuropathy, and Vestibular Areflexia Syndrome) and SCA27B (Spinocerebellar Ataxia type 27B). It describes their clinical manifestations and diagnostic methods, including genetic testing and differential diagnosis against other sporadic ataxias, such as Multiple system atrophy type C. We present the main principles of diagnosing hereditary ataxias and the diagnostic approach used at the Center of Hereditary Ataxias at the Motol University Hospital, which includes a combination of laboratory, imaging, and genetic tests that allow for the exclusion of acquired causes and a pragmatic diagnosis of hereditary diseases.

Key words: hereditary ataxia, CANVAS, SCA27B, FXTAS, multiple system atrophy type C, genetic diagnostics, neurodegenerative diseases.

Úvod

Přístup k diagnostice chronických ataxií s počátkem po 50. roce věku se výrazně liší od postupu v dětském a mladém dospělém věku. S věkem postupně přibývá získaných příčin, objevuje se idiopatická neurodegenerace – multisystémová atrofie typu C (MSA-C) a výrazně klesá prevalence dědičných metabolických ataxií. Naopak existují dědičné

ataxie, pro které je typický začátek až po 50. roce věku. Mimo premutaci fragilního X chromozomu (FXTAS) sem patří 2 dědičné ataxie identifikované v posledních letech – SCA27B (spinocerebelární ataxie typu 27b) a canvas (syndrom cerebelární ataxie, neuropatie a vestibulární areflexie), které nejspíše budou patřit mezi nejčastější dědičné ataxie vůbec.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Podpořeno projektem č. LX22NPO5107 (MŠMT):
Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):31-36
<https://doi.org/10.36290/neu.2024.070>
Článek přijat redakcí: 17. 9. 2024
Článek přijat k publikaci: 28. 10. 2024

doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.
martin.vyhnalek@fnmotol.cz

V následujícím textu shrnujeme poznatky o chronických ataxiích se začátkem po 50. roce věku s důrazem na ataxie dědičné. Podrobněji se věnujeme nově identifikovaným podtypům a krátce zmiňujeme diferenciální diagnostiku s ohledem na MSA-C a další nedědičné chronické ataxie. Představujeme komplexní diferenciálně diagnostický postup používaný v Centru hereditárních ataxií FN Motol.

CANVAS

Syndrom cerebelární ataxie, neuropatie a vestibulární areflexie (CANVAS) je autozomálně recesivní (AR) neurodegenerativní onemocnění s pozdním nástupem, které se projevuje mozečkovým syndromem, axonální senzoricou polyneuropatií a vestibulární hypo- až areflexií (Danková et al., 2021). Ač byl klinický syndrom popsán již před mnoha lety, jeho genetická příčina byla zjištěna až v roce 2019 (Szmulewicz et al., 2011; Cortese et al., 2019). Tou je expanze repetitivní sekvence AAGGG v intronu 2 genu RFC1. Průměrný věk začátku neurologických příznaků je 52 let (19–76 let). Již první studie v italské populaci poukazovala na to, že CANVAS je nejčastější příčina sporadické cerebelární ataxie v pozdním věku a vysvětluje až čtvrtinu těchto případů. Avšak další studie na jiných kohortách došly často k nižší prevalenci. Více než polovina pacientů si v důsledku kombinovaného postižení periferních nervů, mozečku a rovnovážného ústrojí stěžuje nejdříve na **poruchu rovnováhy, která se zvyrazňuje za šera**. Mozečkové postižení je nespecifické, v prvních letech onemocnění většinou mírné. Kromě neo- a paleocerebelárního syndromu jsou časté okoohybné poruchy typu pohledového či downbeat nystagmu. V pozdních stadiích se přidává dysartrie a dysfagie. Postižení periferních nervů vede k častým senzoricým příznakům převážně na akrech dolních končetin, jako je například taktilní hypestezie, porucha vibračního čítí či neuropatická bolest. Ty jsou přítomné u více než 2/3 pacientů. Na neurologickém vyšetření může být patrná hypo- či areflexie šlachookosticových reflexů. Vzhledem k selektivnímu postižení senzoricých vláken není CANVAS spojený se svalovou slabostí ani atrofií (Cortese et al., 2020). EMG vyšetření u pacientů s CANVAS prokazuje **axonální senzoricou neuropatii**, která se

projevuje absencí nebo výrazným snížením senzoricých akčních potenciálů, zatímco motorické akční potenciály jsou většinou zachovány. Tento nálezu odlišuje CANVAS od jiných neurodegenerativních ataxií, jako je například Friedreichova ataxie. U části pacientů může neuropatie dominovat klinickému obrazu, a proto je CANVAS uváděn jako jedna z příčin senzoricé neuropatie ve starším věku, na kterou je třeba v diferenciální diagnostice myslet, zejména je-li spojena s poruchami rovnováhy.

Devadesát procent pacientů má přítomnou **oboustrannou vestibulopatii**, která přispívá k poruše rovnováhy a má též za následek oscilopsii (rozpochybovaný obraz) při pohybech hlavou, kterou udává cca 30 % pacientů (Migliaccio, 2004). Vzhledem k chronickému postižení není vestibulopatie spojena s rotační závratí.

Zajímavou a velmi specifickou známkou udávanou nadpoloviční částí pacientů s CANVAS je **chronický suchý kašel** neodpovídající na standardní symptomatickou léčbu, který může předcházet neurologické příznaky až o několik desetiletí! Součástí onemocnění může být i **autonomní dysfunkce** včetně posturální hypotenze, erektilní či močové dysfunkce, která je však zřídka invalidizující (Cortese et al., 2022).

Celková progresse onemocnění je pomalá, jen polovina pacientů potřebuje oporu při chůzi v prvních 10 letech onemocnění a jedna čtvrtina je upoutána na vozík v prvních 15 letech průběhu.

Magnetická rezonance (MRI) může ukázat nespecifickou mozečkovou atrofii (Cortese et al., 2020).

Z důvodu autozomálně recesivní (AR) dědičnosti se v praxi v České republice vyskytuje onemocnění zejména sporadicky, popřípadně u několika sourozenců a nepřenáší se z generace na generaci. Vzhledem k povaze mutace (expanze pentanukleotidových repeatů v nekódující části genu) není onemocnění diagnostikovatelné celoexomovým sekvenováním (WES) a je nutná cílená analýza. Malá část pacientů jsou složeni heterozygoti – jsou nosiči kombinace expanze na jedné alele genu *RFC1* s bodovou mutací na alele druhé. Z těchto důvodů se v případě nálezu heterozygotní expanze u pacienta s vyjádřeným syndromem CANVAS doporučuje doplnit cílenou sekvenaci genu *RFC1*.

Progrese onemocnění je pomalá a po 10 letech trvání klinických příznaků chodí 45 % pacientů bez opory, po 15 letech klinického průběhu je pak 25 % pacientů odkázáno na invalidní vozík (Cortese et al., 2020).

SCA 27B

Spinocerebelární ataxie 27B (SCA27B) je nově identifikovaná autozomálně dominantně (AD) dědičná neurodegenerativní ataxie, která je způsobena expanzí GAA repetitivní sekvence v intronu 1 (nekódující části) genu *FGF14* (Rafehi et al., 2023; Pellerin et al., 2023). Alely s délkou 300 a více GAA repetice jsou považovány za plně penetrantní, alely s délkou 250–300 mají penetranci neúplnou. Expanze GAA repetice v genu *FGF14* je geneticky nestabilní, což znamená, že počet opakování může během přenosu z generace na generaci kolísat. Zajímavé je, že u matek dochází často k nárůstu počtu opakování při přenosu na potomky, zatímco u otců může dojít k jejich snížení a přenos onemocnění od otců je tedy méně častý. Tento fakt je také jednou z příčin, proč se navzdory autozomálně dominantní dědičnosti onemocnění velmi často objevuje sporadicky. Na rozdíl od klasických SCA s expanzí polyglutaminových repeatů není zatím jasné, jak ovlivňuje délka repeatů věk nástupu onemocnění a jeho progresi. V dosavadních studiích nebyl pozorován rozdíl v zastoupení pohlaví, podobně jako u jiných AD dědičných tripletových onemocnění (Pellerin et al., 2024).

Toto onemocnění bylo poprvé identifikováno relativně nedávno, přičemž výzkum ukazuje, že může být jednou z častějších příčin sporadických cerebelárních ataxií s pozdním nástupem. V evropských kohortách dle dosavadních studií vysvětluje v 15–30 % nevyřešených případů ataxií s pozdním nástupem (Pellerin et al., 2024). V české kohortě to je však v tuto chvíli až 50 % případů.

Pacienti s SCA27B mají typicky pozdní nástup příznaků, obvykle v páté až sedmé dekádě, přičemž onemocnění se projevuje zejména **progredující cerebelární ataxií převažující na dolních končetinách**. První příznak je většinou porucha rovnováhy.

Pro onemocnění je dále charakteristický **downbeat nystagmus**, který může někdy dominovat klinickému obrazu.

Kromě klasického chronicky progredientního průběhu udává asi polovina pacientů výrazné **epizodické příznaky** trvající minuty až dny, které mohou zahrnovat zhoršení chůze, závratě či zhoršení řeči. Tyto epizody mohou předcházet manifestaci ataxie o několik let. Časté jsou i výrazné fluktuace stavu během dne. Tato výrazná variabilita odlišuje SCA27B od ostatních ataxií. V diferenciální diagnostice může v počátku imponovat jako onemocnění ze skupiny epizodických ataxií.

Fenotypicky není onemocnění ještě důkladně prozkoumáno, zdá se, že součástí manifestace může být i neuropatie či vestibulární hyporeflexie, naopak onemocnění se nezdá být doprovázeno výraznějším kognitivním deficitem.

Magnetická rezonance (MRI) mozku je u pacientů se SCA27B nespecifická – často ukazuje **atrofii mozečku**, která může být v počátečních stadiích mírná a nemusí být tedy jasně patrná.

Celkově je progresse onemocnění relativně pomalá a vzácně vede k upoutání na vozík. Polovina pacientů potřebuje jednostrannou oporu po 8 letech průběhu a oporu oboustrannou po 15 letech symptomatického onemocnění (Wilke et al., 2023).

Velmi nadějně jsou údaje z pilotních studií prokazující excelentní efekt blokátoru draslíkových kanálů 4-aminopyridinu (4-AP) u pacientů s SCA27B. 4-AP obnovuje excitabilitu mozečkových Purkyňových buněk, která je narušena v důsledku mutace. Dosud byl rutinně používán k léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou. U pacientů s SCA27B na této terapii dochází velmi rychle ke zlepšení dowbeat nystagmu, ovlivnění chronické ataxie a snížení počtu a závažnosti epizodických neurologických příznaků (Wilke et al., 2023). T. č. je v Centru hereditárních ataxií FN Motol léčeno 4-AP 20 pacientů a naše zkušenosti potvrzují excelentní efekt referovaným v pilotních studiích.

FXTAS

Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS), syndrom premutace fragilního X chromozomu s tremorem/ataxií, je X-vázané neurodegenerativní onemocnění asociované s premutací genu *FMR1* v podobě

expanze v rozsahu 55–200 CGG tripletů¹. FXTAS obvykle nastupuje po 50. roce věku, průměrný začátek obtíží je kolem 60 let a stejně jako u ostatních X-vázaných onemocnění postihuje zejména muže.

Pro syndrom je typické, že cerebelární ataxie se manifestuje výrazným zejména **intenzním třesem**, později se přidává **ataxie s pády** a **parkinsonský syndrom** s třesem klidovým. Klinické projevy jsou velmi variabilní, u části pacientů může onemocnění probíhat pod obrazem eseciálního tremoru. Kromě motorických projevů se u pacientů může vyskytnout **kognitivní deficit s neuropsychiatrickými příznaky** (deprese, apatie) a neuropatie (Leehey, 2009).

Dle retrospektivní studie se pády objevují v průměru za 6 let a nutnost použití chodítka za 15 let od prvních příznaků (Leehey et al., 2007).

K diagnóze nás může nasměrovat typický nález na **MRI mozku** – hyperintenzity bílé hmoty ve splenium corporis callosi a ve středních mozečkových pedunklech na T2 vážených obrazech, dále je přítomná i difúzní atrofie mozku a mozečku. Přítomnost tohoto nálezu u pacientů s třesem či ataxií by vždy měla vést k indikaci cíleného genetického vyšetření (Cabal-Herrera et al., 2020).

Premutace *FMR1* je relativně častá, postihuje asi 1 z 400–850 mužů a 1 z 150–300 žen, přičemž ne všichni nosiči této mutace vyvinou FXTAS. Onemocnění není plně penetrantní, u mužů s premutací se klinické příznaky FXTAS objevují u 40–75 % případů, zatímco u žen je riziko výrazně nižší, kolem 16–20 %. Nosiči premutace mohou kromě FXTAS trpět i dalšími poruchami, jako je vysoký krevní tlak, migrény, problémy se štítnou žlázou nebo poruchy spánku. U žen s premutací je častá i primární ovariální insuficience (Cabal-Herrera et al., 2020).

Ostatní hereditární ataxie

Autozomálně dominantní (AD) ataxie s expanzí polyglutaminových trinukleotidových repeatů (AD-SCA-Q) (např. SCA 1, 2, 3, 6 a 17) začínají typicky ve třetí až čtvrté dekádě. Věk začátku onemocnění i průběh je závislý na počtu repetitív – se zvyšujícím se počtem klesá věk nástupu onemocnění a stoupá závažnost průběhu. U pacientů s relativně malou expanzí

může onemocnění začínat i po 50. roce věku. V těchto případech probíhá většinou velmi pomalu a často nevede k výraznější invalidizaci ani zkrácení délky života. Pozornost je třeba věnovat fenoménu anticipace, kdy z generace na generaci může narůstat počet opakování a onemocnění se tedy v další generaci může projevit dříve a progredovat rychleji. Pro většinu AD-SCA-Q je typická relativně výrazná atrofie mozečku a často i mozkového kmene, na MRI mozku může být přítomen i příznak kříže na T2 vážených obrazech, což může vést k záměně za MSA-C (Rudaks et al., 2024).

V kohortě ataxií s nástupem po 50. roce věku existují vzácně i pacienti s autozomálně recesivní (AR) Friedreichovou ataxií (opět se jedná o pacienty s minimální expanzí či bodovou mutací na jedné z mutovaných alel), u které je typický nástup prvních příznaků do 25 let věku. Průběh bývá u těchto pacientů výrazně mírnější než u klasické formy s nástupem v dětství či časně dospělosti a je typický i jinými fenotypovými rozdíly, jako například nepřítomností pes cavus, možným zachováním reflexů na dolních končetinách atd. (Alvarez et al., 2013).

Multisystémová atrofie typu C (MSA-C)

Multisystémová atrofie (MSA) je idiopatické neurodegenerativní onemocnění ze skupiny synukleinopatií. Klinicky je charakterizovaná postupně vzniklým a relativně rychle progredujícím **parkinsonským syndromem**, kombinovaným s **autonomní dysfunkcí** (močové obtíže či posturální hypotenze). Stejně jako u ostatních synukleinopatií předchází často manifestaci motorických příznaků poruchy chování vázané na REM spánek, projevující se motorickým neklidem ve spánku, a to zejména v druhé části noci. Mozečkový podtyp MSA – MSA-C je dále spojen s degenerací mozečku a jeho drah, klinicky se projevující jako **mozečkový syndrom**.

Na magnetické rezonanci mozku nacházíme atrofii putamen, pontu a mozečku, na T2 vážených sekvencích pak příznak kříže (hot cross bun sign). V klinické praxi může být odlišení MSA-C od monogenně podmíněné degenerativní mozečkové ataxie s pozdním

¹Za normálních okolností mají jedinci mezi 5 a 54 opakováními CGG. Plně vyjádřená mutace (více než 200 CGG repetitív) je druhá nejčastější příčina mentální retardace – syndrom fragilního X. Jedinci s 55–200 CGG repetitívami se označují jako nositelé premutace.

Tab. 1. Shrnutí nejčastějších dědičných ataxií se začátkem po 50. roce věku a jejich srovnání se sporadickým neurodegenerativním onemocněním MSA-C

	SCA27B	CANVAS	FXTAS	AD-SCA-Q	MSA-C
Dědičnost	AD	AR	X-vázaná (převaha mužů)	AD	Sporadický výskyt
Klinická manifestace	<ul style="list-style-type: none"> mozečkový syndrom s převahou na dolních končetinách dysartrie častý epizodický průběh či výrazné fluktuace stavu 	<ul style="list-style-type: none"> mozečkový syndrom zpočátku často nespecifická porucha rovnováhy (kombinace mozečkového syndromu, vestibulopatie a senzitivní polyneuropatie) 	<ul style="list-style-type: none"> iniciálně intenzivní tremor mozečkový syndrom parkinsonský syndrom kognitivní porucha 	<ul style="list-style-type: none"> progredující mozečkový syndrom <p>V závislosti na podtypu SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> polyneuropatie pyramidový syndrom extrapyramidový syndrom (včetně dystonie či chorey) 	<ul style="list-style-type: none"> progredující extrapyramidový syndrom rychleji progredující mozečkový syndrom než u SCA dysautonomie
MRI obraz	<ul style="list-style-type: none"> nespecifický častá mírná mozečková atrofie 	<ul style="list-style-type: none"> nespecifický možná mírná mozečková atrofie 	<ul style="list-style-type: none"> hyperintenzity v mozečkových pedunklech na T2 vážených obrazech 	<p>V závislosti na podtypu SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> častá výrazná atrofie mozečku i mozkového kmene možné hyperintenzity mozečkových pedunklů i hot cross bun sign na T2 vážených obrazech 	<ul style="list-style-type: none"> atrofie mozečku a pontu hyperintenzity v mozečkových pedunklech na T2 vážených obrazech hot cross bun sign na T2 vážených obrazech
Specifické známky poukazující na onemocnění	<ul style="list-style-type: none"> epizodický průběh fluktuace 	<ul style="list-style-type: none"> chronický kašel dominující porucha rovnováhy axonální senzitivní neuropatie na EMG 	<ul style="list-style-type: none"> hyperintenzity v mozečkových pedunklech na T2 vážených obrazech prominentní třes možný kognitivní deficit 	<p>V závislosti na podtypu SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> většinou nespecifický, pomalu progredující mozečkový syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> kombinace s parkinsonským syndromem časně vyjádřená výrazná dysautonomie
Rychlost vývoje a prognóza	<ul style="list-style-type: none"> pomalá progresse, polovina pacientů vyžaduje oporu po 8 letech průběhu, nejspíše nezkracuje život 	<ul style="list-style-type: none"> progrese pomalá – 45% pacientů chodí bez opory po 10 letech příznaků, upoutání na vozík 25% pacientů po 15 letech průběhu 	<ul style="list-style-type: none"> přežití variabilní 5–25 let potřeba opory průměrně po 10 letech průběhu 	<ul style="list-style-type: none"> u AD-SCA-Q s nástupem po 50. roce věku většinou velmi pomalá progresse nevedoucí ke ztrátě lokomoce 	<ul style="list-style-type: none"> rychlejší než u hereditárních ataxií s nástupem po 50. roce věku průměrné přežití 6–10 let od začátku příznaků

nástupem obtížné – klinické příznaky zmíněné výše i nálezy na mozku včetně příznaku kříže a atrofie pontu lze pozorovat i u části pacientů s dědičnými ataxiemi. Z těchto důvodů může být zejména na počátku onemocnění rozhodnutí, zda pacienta komplexně geneticky vyšetřovat, nejednoznačné. Pro MSA-C je typický rychlý průběh, kdy většina pacientů potřebuje oporu při chůzi již v prvních 3–5 letech nemoci a očekávaná délka života je obvykle 6–10 let od diagnózy, což kontrastuje s výrazně pomalejším průběhem u většiny dědičných ataxií s nástupem po 50. roce věku. Další argumenty pro MSA může přinést komplexní vyšetření autonomních funkcí a EMG sfinkterů. Závažná dysautonomie častá u MSA je u ataxií s pozdním nástupem vzácná. V pokročilé fázi výzkumu je metoda umožňující přímý průkaz alfasynukleinu v mozkomíšním moku (RT-QuIC), která vykazuje vysokou senzitivitu a specifitu pro diagnostiku synukleinopatií (Fanciulli et Wenning, 2015; Wenning et al., 2022).

Autoimunitní ataxie

Paraneoplastické autoimunitní ataxie asociované s antigeny anti-Yo, Ri či Hu probíhají

subakutně, čímž se zásadně odlišují od degenerativních ataxií. Výjimkou je neparaneoplastická autoimunitní ataxie asociovaná s protilátkami anti-GAD (protilátky proti dekarboxyláze glutamové kyseliny), která může mít průběh pomalejší (rozvoj obtíží v řádu měsíců) a může tak napodobovat rychleji probíhající ataxie degenerativní. Z těchto důvodů je doporučeno vyšetření na anti-GAD u všech ataxií se subakutním i chronickým nástupem. Tyto protilátky jsou přítomny i u onemocnění diabetes mellitus 1. typu, v případě anti-GAD asociované encefalidity je však zvýšení protilátek oproti normě mnohonásobné (Dade et al., 2020).

Doporučený postup diagnostiky chronických ataxií se začátkem po 50. roce věku

I když se hereditární ataxie se začátkem po 50. roce věku liší svými klinickými projevy i nálezy na doplňujících vyšetřeních (Tab. 1), existují významné fenotypické překryvy, které většinou neumožňují provést zcela cílenou genetickou diagnostiku.

Diagnostická strategie chronických ataxií po 50. roce věku aplikovaná v Centru heredi-

tárních ataxií shrnutá v tabulce 2 vychází z dřívě publikovaných doporučení pro diagnostiku ataxií s nástupem v dospělosti a reflektuje nově popsané ataxie s pozdním nástupem (SCA27B a CANVAS). V prvním kroku je doporučeno vyloučit časně léčitelné příčiny ataxií. V dif. dg. je třeba mít na paměti i možnou pozdní manifestaci Wilsonovy nemoci (a to zejména u pacientů s jaterní lézí či hyperintenzitami v zadní jámě na T2 vážených obrazech). V druhém kroku zvažujeme provedení lumbální punkce včetně stanovení 14-3-3 proteinu (zejména v případě akutního či subakutního nástupu, systémových příznaků či jiných argumentů pro zánětlivou etiologii) a rozšířená laboratorní vyšetření. Ve třetím kroku se pak provádí molekulárně genetická vyšetření – nejdříve většinou základní panel AD ataxií, FRDA, CANVAS a SCA27B. Vyšetření FXTAS není automaticky součástí standardního panelu a analýzu indikujeme jen v případě klinického podezření – zejména při kombinaci cerebelární ataxie s intenzivním třesem a s hypersignálními změnami v mozečkových pedunklech popřípadě u pacientů se slučitelným klinickým obrazem a přítomností syndromu

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, e-mail: cz-info@sanofi.com
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2500081-1.0-01/2025.

sanofi

Tab. 2. Postup vyšetření u nových pacientů s chronickou progresivní ataxií (Vyhnálková et al., 2019; Wood, 2012; Todd et al., 2019). Navrhovaný postup vyšetření u pacientů s chronickou progresivní ataxií, vyšetření označená šedě doporučujeme vyšetřit na neurologii v místě bydliště, ostatní vyšetření zajišťuje Centrum hereditárních ataxií. V odůvodněných případech může základní panel SCA, FRDA, CANVAS i SCA 27B indikovat i neurolog mimo centrum, vyšetření FXTAS a NGS je vázána na indikaci klinického genetika. Adaptováno z článku Vyhnálková et al., 2019

1. krok u všech pacientů	OA, RA a klinické vyšetření
	Základní laboratoř (vč. B ₁₂ , CDT, anti-GAD protilátky, ŠŽ, KO + diff., JT, cholesterol, serologie lues, ceruloplazmin, vč. Cu v moči) MRI mozku (vč. C míchy ²)
2. krok (zvážit dle klinického podezření a celkového kontextu)	Vyšetření likvoru (vč. 14-3-3 proteinu³)
	Elektrofyzilogická vyšetření PNS a CNS ■ EMG, evokované potenciály (VEP, SSEP) ⁴
	Rozšířená laboratorní vyšetření (vitamin E, AFP, ceruloplazmin, Cu v moči, laktát, albumin, CK, paraneoplastické protilátky, antigliadinové protilátky)
3. krok	Další klinická vyšetření (oční vyšetření Kayserova-Fleischerova prstence při podezření na Wilsonovu nemoc⁵)
	Genetická vyšetření (konkrétní postup dle klinického obrazu a typu dědičnosti, indikována a prováděna ve FN v Motole): ■ základní SCA panel (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 28), Friedreichova ataxie (FRDA) + CANVAS + SCA27B ■ FXTAS v případě klinického podezření ⁶ Při negativitě genetických vyšetření uvedených výše a přetrvávajícím klinickým podezření na dědičnou příčinu ataxie zvážit: ■ sekvenování nové generace (NGS) ■ cílená analýza vzácných příčin dle specifických klinických příznaků přímým sekvenováním

¹ Neurologická manifestace Wilsonovy nemoci je po 50. roce věku velmi vzácná, u ataxií na Wilsonovu nemoc pomýšlíme v případě sugestivního nálezu na MR, přítomnosti jaterní léze či kombinaci ataxie s postižením psychiatrickým či extrapyramidovým.

² Zvažovat při výrazných míšních příznacích vedoucích k podezření na patologii míšní.

³ V případě akutního či subakutního nástupu, systémových příznaků či jiných argumentů pro zánětlivou etiologii, při podezření na prionové onemocnění.

⁴ Porucha senzorických míšních drah, zrakové dráhy a periferních nervů jsou velmi časté u velké části pacientů s SCA, jejich postižení není typické MCA-C.

⁵ Indikovat při kombinaci tremor – ataxie s nástupem po 50. roce věku, anamnéze sy. Fragilního X či FXTAS v rodině či sugestivních změnách na MR.

fragilního X (mentální retardace) v rodině. Při negativitě panelu a přetrvávajícím podezření na dědičnou etiologii obtíží indikujeme ve

spolupráci s klinickým genetikem celoexomové sekvenování (WES) založené na meto-

diagnostikovat onemocnění způsobená expanzí repetitivních sekvencí či mutacemi v nekódujících částech genomu a nelze tedy touto metodou nahradit standardní panel ataxií popsaný výše).

Závěr

Objev nových příčin dědičných ataxií ve stáří výrazně změnil náhled na poruchy rovnováhy ve starším věku, snížil počet nediodagnostikovaných případů a v případě SCA27B přinesl i výrazné možnosti léčebného ovlivnění obtíží. Na většinu ostatních degenerativních ataxií s pozdním nástupem není t. č. k dispozici specifická léčba, avšak i u neléčitelných ataxií má správná diagnostika zásadní význam nejen pro individuální prognózu, ale i pro zabránění dalším neúčelným diagnostickým procedurám. U dědičných ataxií je pak informace důležitá i pro ostatní rodinné příslušníky a úzká spolupráce s klinickým genetikem je v tomto stěžejní. Centrum hereditárních ataxií FN Motol je superkonziliárním centrem zapojeným do evropské sítě center pro vzácná onemocnění ERN-RND, které zajišťuje komplexní diagnostiku a v případě dostupnosti pak specifickou léčbu hereditárních ataxií. V případě potřeby konzultace či pro objednání pacienta nás kontaktujte na emailu ataxie@fnmotol.cz.

LITERATURA

- Alvarez V, Arnold P, Kuntzer T. Very late-onset Friedreich ataxia: later than life expectancy? *J Neurol*. 2013;260(5):1408-1409. doi:10.1007/s00415-013-6874-6.
- Cabal-Herrera AM, Tassanakijpanich N, Salcedo-Arellano MJ, et al. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications. *IJMS*. 2020;21(12):4391. doi:10.3390/ijms21124391.
- Cortese A, Curro' R, Vegezzi E, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): genetic and clinical aspects. *Pract Neurol*. 2022;22(1):14-18. doi:10.1136/practneurol-2020-002822.
- Cortese A, Simone R, Sullivan R, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet*. 2019;51(4):649-658. doi:10.1038/s41588-019-0372-4.
- Cortese A, Tozza S, Yau WY, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain*. 2020;143(2):480-490. doi:10.1093/brain/awz418.
- Dade M, Berzger G, Izquierdo C, et al. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *IJMS*. 2020;21(10):3701. doi:10.3390/ijms21103701.
- Danková M, Mušová Z, Jeřábek J, et al. CANVAS – nově identifikovaná genetická příčina ataxie s pozdním nástupem. Popis prvních diagnostikovaných pacientů v České republice. *Cesk Slov Neurol N*. 2021;84/117(4). doi:10.48095/cccsnn2021397.
- Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-System Atrophy. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2015;372(3):249-263. doi:10.1056/NEJMra1311488.
- Leehey MA, Berry-Kravis E, Min S, et al. Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. *Movement Disorders*. 2007;22(2):203-206. doi:10.1002/mds.21252.
- Leehey MA. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome: Clinical Phenotype, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Investigative Medicine*. 2009;57(8):830-836. doi:10.2310/JIM.0b013e3181af59c4.
- Migliaccio AA. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain*. 2004;127(2):280-293. doi:10.1093/brain/awh030.
- Pellerin D, Danzi MC, Renaud M, et al. Spinocerebellar ataxia 27B: A novel, frequent and potentially treatable ataxia. *Clinical & Translational Med*. 2024;14(1):e1504. doi:10.1002/ctm2.1504.
- Pellerin D, Danzi MC, Wilke C, et al. Deep Intronic FGF14 GAA Repeat Expansion in Late-Onset Cerebellar Ataxia. *N Engl J Med*. 2023;388(2):128-141. doi:10.1056/NEJMoa2207406.
- Rafehi H, Read J, Szmulewicz DJ, et al. An intronic GAA repeat expansion in FGF14 causes the autosomal-dominant adult-onset ataxia SCA27B/ATX-FGF14. *The American Journal of Human Genetics*. 2023;110(1):105-119. doi:10.1016/j.ajhg.2022.11.015.
- Rudaks LI, Yeow D, Ng K, Deveson IW, et al. An Update on the Adult-Onset Hereditary Cerebellar Ataxias: Novel Genetic Causes and New Diagnostic Approaches. *Cerebellum*. Published online May 18, 2024. doi:10.1007/s12311-024-01703-z.
- Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1233(1):139-147. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06158.x.
- Todd PK, Shakkottai VG. Overview of cerebellar ataxia in adults. Published online 2019.
- Vyhnálková E, Mušová Z, Zumrová A, et al. Dědičné cerebelární ataxie u dospělých. *Neurol. praxi*. 2019;20(5):344-350. doi:10.36290/neu.2019.139.
- Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Movement Disorders*. 2022;37(6):1131-1148. doi:10.1002/mds.29005.
- Wilke C, Pellerin D, Mengel D, et al. GAA- FGF14 ataxia (SCA27B): phenotypic profile, natural history progression and 4-aminopyridine treatment response. *Brain*. 2023;146(10):4144-4157. doi:10.1093/brain/awad157.
- Wood NW. *Neurogenetics: A Guide for Clinicians*. Cambridge University Press; 2012.

Genetika extrapyramídových ochorení – orientácia v súčasných možnostiach a trendoch diagnostiky pre klinického neurológa

MUDr. Miriam Ostrožovičová^{1,2,3,4}, prof. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.^{1,2}

¹Neurologická klinika, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

²Neurologická klinika, Univerzitná nemocnica L. Pasteura v Košiciach

³Laboratórium klinických neurovied, Univerzitný vedecký park MEDIPARK, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

⁴Department of Neuromuscular Diseases, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK

Extrapyramídové ochorenia predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, v mnohých prípadoch monogénne podmienenú. Najmä zásluhou technologického pokroku v oblasti sekvenovania došlo v posledných rokoch k významnému posunu diagnostických algoritmov pre túto skupinu ochorení, kde sa čoraz viac využívajú metodiky „next-generation sequencing“. V prehľadovom článku je prezentovaný súčasný pohľad na genetickú diagnostiku extrapyramídových ochorení, súčasné možnosti testovania a prichádzajúce trendy so zameraním najmä na priblíženie pragmatických algoritmov testovania.

Kľúčové slová: genetika, parkinsonizmus, hyperkinetické ochorenia, NGS, WES, WGS, monogénové ochorenia, multiomika.

Genetics of movement disorders – outline of current options and upcoming diagnostic trends for clinical neurologists

Movement disorders represent a heterogeneous group of diseases, often with a monogenic background. Especially thanks to technological progress in the field of sequencing, there has been a significant shift in diagnostic algorithms for this group of diseases in recent years, where "next-generation sequencing" methodologies are increasingly being used. The review article presents a current view of the genetic diagnostics of movement disorders, current testing options and upcoming trends, with a particular focus on pragmatic testing algorithms.

Key words: genetics, parkinsonism, hyperkinetic disorders, NGS, WES, WGS, monogenic disorders, multiomics.

Hypokinetické ochorenia – parkinsonizmus

Parkinsonova choroba (Pch) predstavuje druhé najčastejšie neurodegeneratívne ochorenie, pri ktorom až objav familiárnej formy Pch v dôsledku mutácie v géne pre alfa-synukleín (SNCA) koncom deväťdesiatych rokov (Polymeropoulos, 1997) viedol k súčasnému chápaniu Pch ako ochorenia s komplexným genetickým pozadím (Blauwendraat, 2019).

Na celkovom riziku rozvoja Pch sa genetické varianty podieľajú vo všeobecnosti približne v 25 %. V širšom spektre rozlišujeme genetické varianty, ktoré len zvyšujú riziko vzniku ochorenia, a zriedkavé varianty s monogénovou dedičnosťou (približne 5–10 % prípadov), ktoré sa riadia klasickými mendelovskými zákonmi dedičnosti (Day, 2021). V súčasnosti poznáme viacero lokusov asociovaných s monogénovou formou Pch. Mutácie v géne pre SNCA, LRRK2, VPS35

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):37-42
<https://doi.org/10.36290/neu.2024.081>
Článok prijat redakci: 22. 10. 2024
Článok prijat k publikaci: 3. 12. 2024

prof. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
mskorvanek@gmail.com

predstavujú autozomálne dominantné (AD) formy dedičnosti, zatiaľ čo mutácie v géne pre *PRKN*, *PINK1* a *DJ-1* spôsobujú autozomálne recesívnu (AR) formu. Okrem toho poznáme aj varianty v génoch pre *GBA1* a *LRRK2*, ktoré sa vyznačujú neúplnou penetranciou, a preto sú v heterozygotnom stave považované za silné genetické rizikové faktory Pch (Nalls, 2019; Parlar, 2023). Familiárne formy sú okrem pozitívnej rodinnej anamnézy charakteristické najmä skorším nástupom ochorenia, pričom ich fenotyp sa môže významne líšiť podľa typu mutácie (Klein, 2018).

Autozomálne dominantné formy Pch

Klinický obraz u pacientov s bodovými mutáciami v géne *SNCA* predstavuje typický, L-dopa responzívny parkinsonizmus so skorým začiatkom okolo 45. roku života. V prípade duplikácií a triplikácií *SNCA* génu je začiatok ochorenia často už v tretej dekáde života, s rýchlou progresiou, často s kogni-

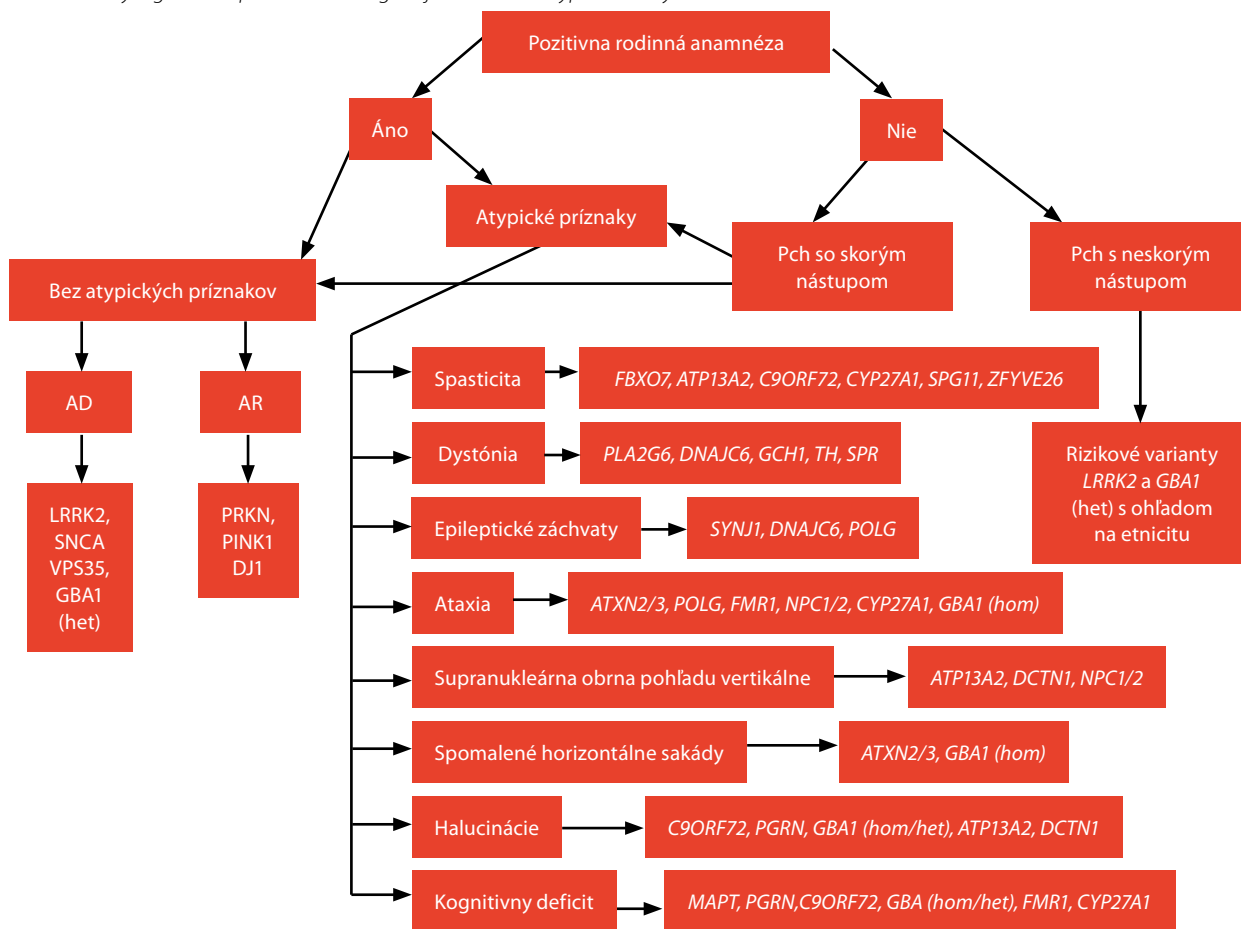
tívnym deficitom a ťažkou autonómnou dysfunkciou (Hernandez, 2016). Fenotyp *VPS35* asociovanej Pch predstavuje L-dopa responzívny parkinsonizmus s neskorším začiatkom, ojedinele sú prítomné aj známky dystónie, kognitívny deficit a psychiatrické komorbidity (Trinh, 2018). *LRRK2* asociovaná Pch je fenotypovo takmer identická so sporadickou formou s neskorým začiatkom, asymetrickým pokojovým tremorom, bradykinézou, rigiditou a posturálnou instabilitou (Tolosa, 2020), zatiaľ čo nositelia heterozygotnej mutácie v *GBA1* géne majú zväčša skorý začiatok Pch s rýchlou progresiou a skorým nástupom kognitívneho deficitu. Častý je tiež výskyt poruchy správania v REM spánku, zrakové halucinácie a neuropsychiatrické komorbidity (Parlar, 2023). Bialelické mutácie v géne *GBA1* navyše zapríčiňujú Gaucherovu chorobu (GD). Tá sa manifestuje 3 formami (1–3), pričom pri type 1 sa môže u pacientov manifestovať Pch. U týchto pacientov sa môžu súčasne vyskytovať aj príznaky typické pre GD – hepatosple-

nomegália, anémia, trombocytopenia a pod., čo môže napomôcť genetickej diagnostike (Hertz, 2024).

Autozomálne recesívne formy Pch

Pre nositeľov bialelických *PRKN* mutácií je charakteristický veľmi skorý nástup ochorenia (asi okolo tretej dekády života) s pomalou progresiou a dobrou odpoveďou na L-dopu, pričom v klinickom obraze môže byť navyše prítomná fokálna dystónia s prevahou na dolných končatinách, retropulzie a hyperreflexia. Kognícia a autonómne funkcie sú zväčša zachované. Rovnako ako pri *SNCA* aj pri *PRKN* sú okrem bodových mutácií v prípade Pch opisované aj chromozómové aberácie – duplikácie a delécie, charakteristické skorším nástupom ochorenia (Menon, 2024). Podobne aj nositeľov *PINK1* a *DJ-1* mutácií charakterizuje fenotyp pomaly progredujúcej Pch so skorým začiatkom, dobrou odpoveďou na L-dopu a ojedinele sa vyskytujúcou fokálnou dystóniou a psychiatrickými komorbiditami (Klein, 2018).

Obr. 1. Základný algoritmus pri fenomenologickej diferenciacii hypokinetickej ochorenia



Pch – Parkinsonova choroba; AD – autozomálne dominantné; AR – autozomálne recesívne; het – heterozygot; hom – homozygot; CBS – kortikobazálny syndróm; FTD – frontotemporálna demencia

Parkinsonizmus a iné Pch „mimikry“

Okrem vyššie spomenutých poznáme aj gény, ktorých mutácie vedú ku komplexnému fenotypu parkinsonizmu v kombinácii s ďalšími atypickými príznakmi. Mutácie v géne *PLA2G6* vedú k neurodegenerácii s akumuláciou železa v bazálnych gangliách prejavujúcej sa okrem iného aj ako dystónia-parkinsonizmus (Deng, 2023). *FBXO7* mutácie boli opisované u pacientov s kombináciou parkinsonizmu a spasticity (Lorenzo-Betancor, 2020). Fenotyp pri *DNAJC6* mutáciách predstavuje juvenilný parkinsonizmus-dystóniu s oneskoreným psychomotorickým vývojom, spasticitou, myoklonom, časté sú aj epileptické záchvaty (Kurian, 2021). *SYNJ1* mutácie vedú buď k Pch so skorým začiatkom, alebo k infantilnej epileptickej encefalopatii (Lesage, 2021). Fenotypové spektrum *POLG* mutácií zahŕňa okrem ataxie, myoklonickej epilepsie a progresívnej oftalmoplégie aj parkinsonizmus (Borsche, 2021).

Kombinácia parkinsonizmu a vertikálnej supranukleárnej obrny môže byť okrem progresívnej supranukleárnej obrny (PSP) súčasťou aj Kuforovho-Rakebovho syndrómu (spôsobenej mutáciou v géne *ATP13A2*) alebo Perryho syndrómu (mutácia v géne pre *DCTN1*). Mutácie v génoch *MAPT*, *PGRN* a *C9ORF72* vedú k obrazu frontotemporálnej lobárnej degenerácie často s prejavmi parkinsonizmu, ktorý ale skôr pripomína atypický parkinsonizmus (PSP alebo kortikobazálny syndróm (CBS)). Spinocerebelárna ataxia typu 2 a typu 3 môže imitovať fenotyp PSP alebo Pch, kľúčový je MR nález pontocerebelárnej atrofie. Syndróm fragilného X chromozómu (*FXTAS*) môže fenotypovo pripomínať MSA, zásadný je MR nález T2 hyperintenzity v stredných mozočkových pedunkuloch (MCP sign). Dôležité Pch „mimikry“ predstavujú najmä neurometabolické ochorenia – cerebrotendinózna xantomatóza (AR, *CYP27A1* gén), Gaucherova choroba (AR, *GBA1* gén) alebo Niemannova-Pickova choroba typu C (AR, *NPC2* gén) – vzhľadom na dostupné terapeutické možnosti. Pri všetkých vyššie uvedených nie je vylúčený abnormálny DaT sken nález, a preto nie je toto vyšetrenie smerodajné pre diferenciálnu diagnostiku Pch verus Pch „mimikry“ (Stamelou, 2013) (Obr. 1).

Kedy, koho a čím testovať?

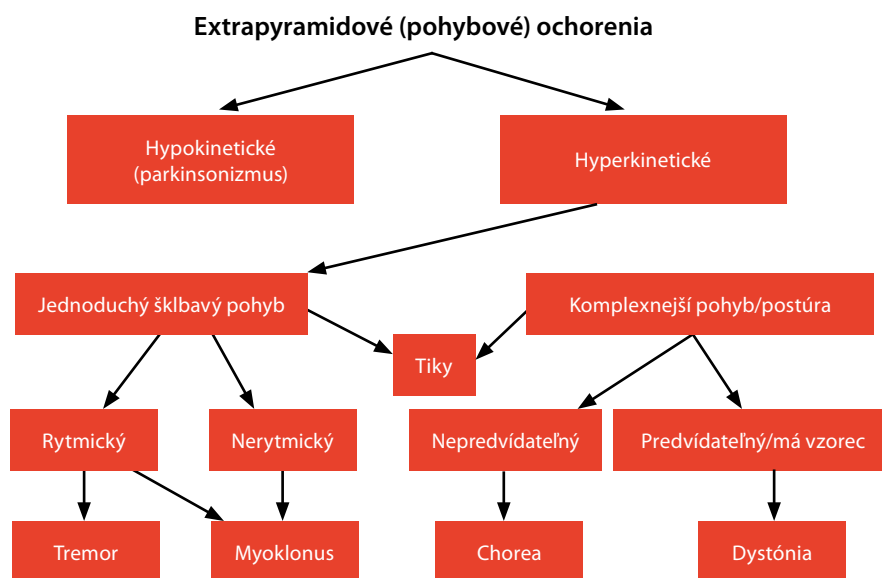
Záujem o genetické vyšetrenie v súčasnosti rapidne narastá, ako medzi klinikmi, tak medzi samotnými pacientmi (Maloney, 2018). V klinickej praxi je aktuálne najviac rozšírené tzv. panelové genetické testovanie založené na metódach next-generation sequencing (NGS), ktoré v sebe zahŕňa vybraný súbor génov asociovaných s monogénovou formou Pch. Nevýhodou panelového testovania je však jeho limitované pokrytie génov, najmä s ohľadom na pokrok vo výskume, keď len v roku 2024 boli publikované 2 nové gény v súvislosti s Pch – *RAB32* (autozomálne dominantná forma Pch s neúplnou penetranciou) (Gustavsson, 2024) a *PSMF1* (autozomálne recesívna forma Pch so skorým nástupom ochorenia) (Magrinelli, 2024). Z tohto dôvodu sa postupne začína uplatňovať technológia celoexómového sekvenovania (WES), event. v budúcnosti až celogenómového sekvenovania (WGS) (Pal, 2023), ako napr. v prípade nového intrónového *GBA1* rizikového variantu dominujúceho v africkej populácii (Rizig, 2023). V prípade väčších chromozómových aberácií – duplikácie génu *PRKN*, event. až triplikácie v prípade *SNCA*, resp. delécie v géne *PRKN*, *PINK1* alebo *DJ1* (Toft, 2010), zostáva zlatým štandardom vyšetrenie MLPA (multiplex ligation probe amplification), i keď novými analytickými postupmi je možné vyšetrenie aj metódou WES alebo WGS (pri short-read WES/WGS je však výrazná limitácia pri väčších aberáciách). Ďalším špecifikom Pch sú aj rizikové varianty v géne pre *GBA1*, pri ktorom

je pre existenciu pseudogénu *GBA1P* nutná obozretná klinická interpretácia výsledkov (Partar, 2023). V prípade Pch „mimikry“ netreba zabúdať na ochorenia z radov repeatových expanzií (*SCA2*, *SCA3*, *FXTAS*, *C9ORF72*), pri ktorých je štandardom vyšetrenie RP (repeat-primed) PCR, resp. WES/WGS v prípade možnosti pokročilých bioinformatických analýz podobne ako pri chromozómových aberáciách. Zaužívaným pravidlom je preferovanie genetického testovania u pacientov so skorším nástupom ochorenia, pozitívnu rodinnou anamnézou pre neurodegeneratívne ochorenie, rýchlou progresiou alebo atypickou klinickou prezentáciou. Identifikácia nositeľov *LRRK2* a *GBA1* je dôležitá aj s ohľadom na aktuálne prebiehajúce klinické skúšania (den Heijer, 2023; Zhu, 2024).

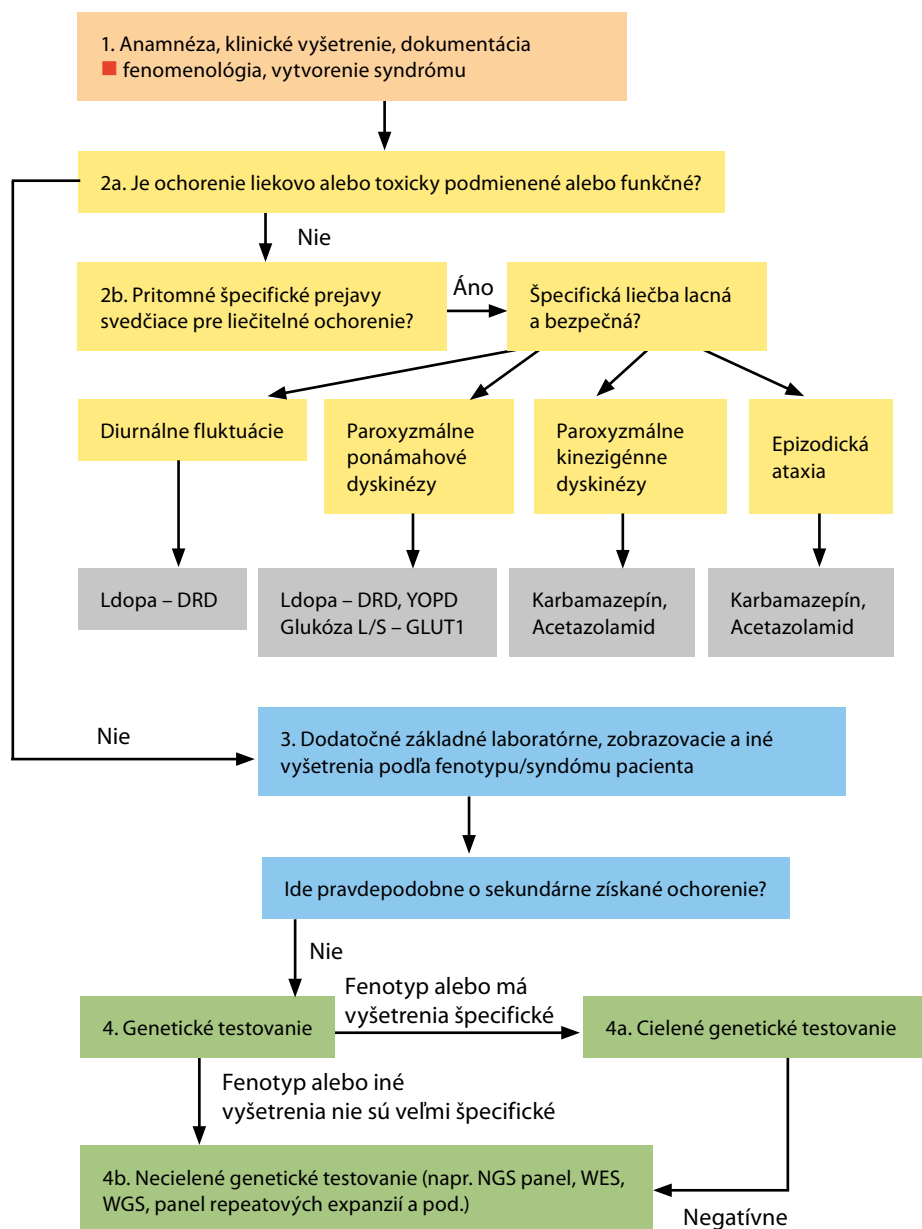
Hyperkinetické ochorenia

Hyperkinetické ochorenia predstavujú v porovnaní s parkinsonizmom podstatne rozsiahlejšiu a heterogénnejšiu skupinu zriedkavých ochorení, často podmienených na monogénovom podklade. Technologický pokrok v priebehu posledného desaťročia v tejto oblasti priniesol významný posun v diagnostickej paradigme najmä s dostupnosťou NGS technológií. Genetické pozadie týchto ochorení je veľmi heterogénne a tvorené stovkami až tisíckami genetických jednotiek, ktoré sú väčšinou zriedkavé alebo ultrazriedkavé (Zech, 2020). Navyše existujú genetické ochorenia, ktoré sú populačne alebo etnicky viac frekventované, a preto by

Obr. 2. Základný algoritmus pri fenomenologickej diferenciácii hyperkinetických ochorení



Obr. 3. Update algoritmu štandardu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre skrining zriedkavých extrapyramídových ochorení (adaptované zo Škorvánek et al., 2021)



DRD – dopa-responzívna dystónia; YOPD – young-onset Parkinsonova choroba; glukóza L/S – pomer glukózy v mozgovomiechovom moku oproti séru; NGS – next generation sequencing; WES – celoxómová sekvenácia; WGS – celogenómová sekvenácia

sa mali byť zvažované pri diagnostike vždy v danej populácii.

Podobne ako pri parkinsonizme aj pri hyperkinetických ochoreniach je v diferenciálnom diagnostickom procese kľúčovým východiskom klinický fenotyp pacienta a jeho správne syndromologické zaradenie. Diferenciálny diagnostický proces s dôrazom na geneticky podmienené ochorenie by mal prebiehať v nasledujúcich na seba logicky nadväzujúcich krokoch detailne zhrnutých v revidovanom štandarde Ministerstva zdravotníctva SR pre skrining

zriedkavých extrapyramídových ochorení (Škorvánek, 2021) (Obr. 2):

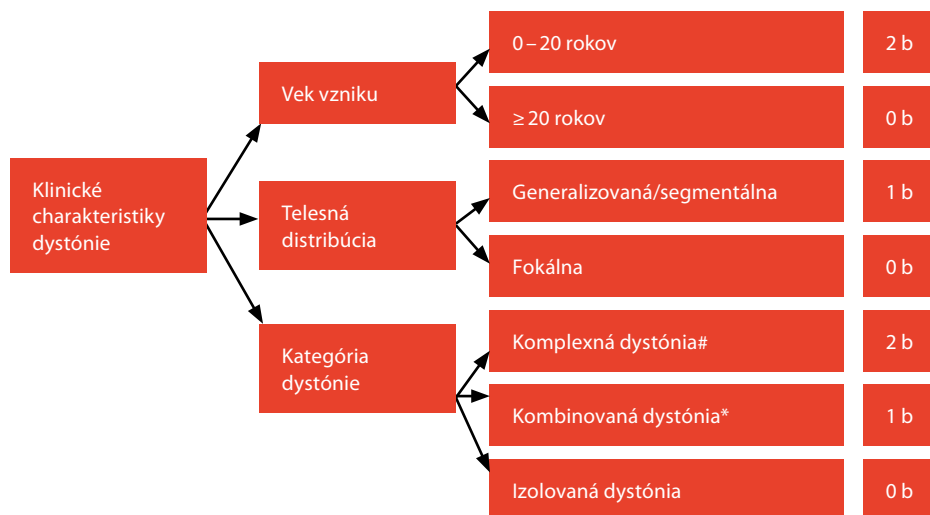
- **Fenomenologické zatriedenie pacienta** – určenie dominujúcej extrapyramídovej – hyperkinetickej symptomatológie (Obr. 3) a detailné klinické vyšetrenie zamerané na:
 - **neurologické prejavy** – okrem hyperkinetických prejavov vyšetrenie špecifických porúch okulomotoriky, kognitívnej dysfunkcie, apraxie, behaviorálnych zmien, cerebelárnej dysfunkcie, postoja a chôdze, prítomnosti parkinsonizmu atď.,

- **vyšetrenie, resp. anamnestický rozbor non-neurologických prejavov** – vrátane porúch obličiek, pečene, srdca, hematologického systému, oka, ucha, endokrinného systému, muskuloskeletálneho systému, gastrointestinálneho traktu a kože.
- **Syndromologické zatriedenie pacienta**, teda zatriedenie pacienta do syndromologickej skupiny, podľa ktorej budeme následne realizovať ďalšie diferenciálne diagnostické vyšetrenia – napr. myoklonus-dystónia, dystónia s hluchotou, ataxia s okulomotorickou apraxiou a pod.
- Realizovanie ďalších **doplňujúcich vyšetrení** zameraných na vylúčenie sekundárnej/získanej príčiny ťažkostí pacienta – vrátane štruktúrálnej lézie, autoimunitného alebo infekčného ochorenia, metabolických alebo endokrinných porúch a podobne.
- V prípade negatívneho výsledku, resp. nálezu od začiatku vysoko suspektného na genetický pôvod ťažkostí – napr. pozitívna rodinná anamnéza, vznik ťažkostí v detskom veku, špecifické prejavy svedčiacie o konkrétnom genetickom ochorení (napr. kombinácia generalizovanej chorey, behaviorálnych zmien a kognitívnej dysfunkcie v dospelosti – Huntingtonova choroba, alebo ataxia s kataraktou, hnačkami a xantómami šliach – cerebrotendinózna xantomatóza a pod.), realizujeme u pacienta **genetické vyšetrenie**.

Indikácia typu genetického vyšetrenia bude v prvom rade založená na konkrétnom fenotype pacienta. Indikáciu je vhodné realizovať najmä cestou extrapyramídových špecialistov/centier, resp. klinických genetikov so špecializáciou na neurologické ochorenia, ktorí sú znalí fenomenológie extrapyramídových ochorení, čo s veľkou pravdepodobnosťou zvýši časovú aj finančnú efektivitu ďalšieho diagnostického/genetického testovania.

V prípade veľmi špecifického klinického nálezu – napr. nález konzistentný s Huntingtonovou chorobou, môžeme testovať cielene jeden konkrétny gén. Takáto indikácia však vo svetle dnešných diagnostických možností dáva zmysel najmä pri ochoreniach, kde pri konkrétnom fenotype je veľmi vysoká pravdepodobnosť zachytenia jedného

Obr. 4. Klinický skórovací algoritmus pre genomické testovanie u pacientov s dystóniou (adaptované podľa Zech, 2021)



Predikčné skóre	0 1 2 3 4 5		
Dg výťažnosť	~ 1 %	~ 25 %	~ 50 %
Odporúčenie	Testovanie len na individuálnom zvažení	WES odporúčaná	WES vysoko odporúčaná

#komplexná dystónia – dystónia kombinovaná s inými neurologickými (non-expy) alebo non-neurologickými prejavmi
*kombinovaná dystónia – dystónia kombinovaná s inými extrapyramídovými prejavmi – napr. myoklonus-dystónia alebo parkinsonizmus-dystónia

konkrétneho ochorenia a naopak pravdepodobnosť zachytenia iného ochorenia je nízka. V prípade typického „huntingtonského“ fenotypu je napríklad pravdepodobnosť potvrdenia Huntingtonovej choroby vyššia ako 95 %, naopak pravdepodobnosť identifikovania iných huntingtonských fenokópií (c9orf72, SCA17, HDL-2 atď.) je veľmi malá (Schneider, 2016).

Ak nález nie je tak špecifický ako v prípade vyššie, je dnes v SR zvyčajne v prvom kroku indikované vyšetrenie NGS panelu, čo však má viacero diagnostických limitácií – panely obsahujú len predšpecifikované gény, a teda nedokážu zachytiť nové genetické ochorenia, fenotyp ochorenia takisto nemusí byť „typický“ a skutočná mutácia môže byť prítomná na inom paneli – napr. pri segmentálnej izolovanej dystónii by sme vyšetrovali dystonický panel, v skutočnosti ale môže mať pacient ochorenie ataxia-telangiektázia, ktorý je zachytený v paneli pre ataxie a nie dystónie (Dzinovic, 2022). V tomto smere sme nedáv-

no publikovali analýzy 1100 WES u pacientov s dystóniou, kde sme preukázali, že až 77 % zachytených génov nie je súčasťou štandardného panelu pre dystónie (Dzinovic, 2022). Výhodnejšie je preto testovanie hyperkinetických ochorení komplexnejšími/necielenými prístupmi, ako WES a WGS, ktoré majú väčšiu diagnostickú výťažnosť, netrpia variabilitou fenotypu, je možné ich po čase reanalyzovať a identifikovať aj nové doteraz neopísané gény a varianty. Napriek tomu nebudú NGS prístupy v tejto skupine pacientov vždy prvotným vyšetrením. Z hľadiska logického sledu indikácie genetických vyšetrení je totiž potrebné zvážiť predovšetkým to, či na základe pacientovho fenotypu pravdepodobnejšie ide o ochorenie zo skupiny tzv. repeatových expanzií alebo o „klasický“ typ genetických mutácií. Pri ochoreniach zo skupiny repeatových expanzií dochádza k patologickému nárastu počtu intragénových nukleotidových repetícií a tieto ochorenia nie sú zachytené pri štandardných analýzach NGS panelov alebo

celého exómu. Do tejto skupiny z častejších ochorení patria najmä ochorenia spojené s choreou – Huntingtonova choroba, c9orf72, SCA17, alebo ochorenia typicky spájané s ataxiou – viaceré autozomálne dominantné spinocerebelárne ataxie (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 atď.), DRPLA, Friedreichova ataxia, syndróm ataxie/tremoru pri fragilnom X chromozóme (FXTAS), CANVAS, FGF14 a iné, ktoré majú často dominantne hypokinetický fenotyp. V prípade, ak je diagnóza repeatovej expanzie menej pravdepodobná a klinický fenotyp nie je veľmi špecifický pre jedno konkrétne ochorenie, je dnes štandardom začínať genetické testovanie niektorým z NGS prístupov opísaných vyššie. Aj štandardné WES alebo WGS, ktoré je výrazným pokrokom v genetickej diagnostike, má však svoje technické limitácie – existujú oblasti DNA s horším pokrytím sekvenovania a problematické môžu byť aj niektoré komplikovanejšie „copy number variations – CNVs“, teda delécie, duplikácie alebo iné komplikovanejšie štruktúrne chromozomálne aberácie. V prípade recesívnych ochorení s identifikovaným patogénnym variantom len na jednej alele, ale inak s klasickým fenotypom pre dané genetické ochorenie, je vhodné zvážiť dodatočné vyšetrenie prítomnosti CNV na druhej alele niektorým komplementárnym genetickým testom, ako napr. MLPA a pod. Indikáciu genetického vyšetrenia je preto ideálne robiť v úzkej spolupráci s neurológom, s neurológom – extrapyramídovým špecialistom, a klinickým genetikom, ktorý má navyše významnú úlohu v oblasti genetického poradenstva. Kľúčovým vodidlom aj v smere genetického testovania je väčšinou fenotyp/syndróm pacienta. Dobrým príkladom je napr. dystónia, kde z klinických predikčných algoritmov (Obr. 4) (Zech, 2021) vieme, že pri celoxómovej sekvenácii u pacienta s izolovanou idiopatickou fokálnou dystóniou a vznikom v dospelosti je diagnostická výťažnosť vyšetrenia na úrovni 1–2 % – genetické vyšetrenie u týchto pacientov je teda indikované len vo výnimočných prípadoch. Naopak u pacientov s komplexnou generalizovanou dystóniou (dystónia v kombinácii s inými neurologickými alebo non-neurologickými prejavmi) a vznikom vo veku mladšom ako 21 rokov je diagnostická výťažnosť WES na úrovni 50 %, a je teda vysoko indikovaná. Okrem toho

pri niektorých fenotypoch môže aj pri zdanlivo sporadickom ochorení ísť u veľkej časti pacientov o genetické ochorenie – dobrým príkladom sú už spomínané expanzie v génoch *FGF14* alebo *RFC1* (CANVAS) u pacientov s late-onset ataxiou. Vzdelávanie sa v tejto oblasti alebo referovanie pacientov do špecializovaných centier je preto rozhodujúce pre včasné odhalenie ochorenia. V neposlednom rade je potrebné podotknúť, že v diferenciálnej diagnostike je nevyhnutné prednostne myslieť najmä na vylúčenie liečiteľných ochorení, napr. dopa-responzívnej dystónie, Wilsonovej choroby, Niemannovej-Pickovej choroby typu C a pod.

Nové trendy v genetickej diagnostike hyperkinetických ochorení sa zameriavajú najmä na sofistikovanejšie analytické spracovanie štandardných short-readových WES a WGS sekvenovaní, napr. skrining repeatových expanzií, ktoré je možné najmä pri WGS zachytiť s pomerne vysokou presnosťou (Ibanez, 2022). Druhým výrazným pokrokom, ktorý sa nateraz využíva skôr vo výskume, ale očakávame jeho transfer aj do bežnej klinickej praxe v priebehu najbližších rokov, je long-read sekvenovanie vrátane sekvenovania jednotlivých diagnosticky komplikovaných génov, ale aj long-read WGS, ktoré je citlivejšie najmä pri diagnostike repeatových expan-

zií a ďalších typov mutácií, ktoré je technicky ťažšie zachytiť klasickým short-read WGS. V poslednom rade prichádza diagnostický posun aj s využitím dodatočných multiomics analýz (epigenóm, transkriptóm, proteóm), ktoré dokážu funkčne overiť patogenicitu genetických variantov nejasného významu, príkladom je analýza epigenetického/metyláčného vzorca u nositeľov mutácie *KMT2B* s dystóniou (Mirza-Schreiber, 2022). Tieto sofistikované prístupy zvyšujú pravdepodobnosť genetickej diagnostiky pacientov a dávajú do budúcnosti prísľub efektívnejšieho personalizovaného prístupu k ich ma-
nažmentu.

LITERATÚRA

1. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2020 Feb;19(2):170-178. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30287-X. Epub 2019 Sep 11.
2. Borsche M, Pereira SL, Klein C, Grünewald A. Mitochondria and Parkinson's disease: Clinical, molecular, and translational aspects. *J. Parkinsons. Dis.* 2021;11:45-60.
3. Day JO, Mullin S. The genetics of Parkinson's disease and implications for clinical practice. *Genes (Basel).* 2021;12:1006.
4. den Heijer JM, Kruithof AN, Moerland M, et al. A phase 1B trial in GBA1-associated Parkinson's disease of BIA-28-6156, a glucocerebrosidase activator. *Mov. Disord.* 2023;38:1197-1208.
5. Deng X, Yuan L, Jankovic J, Deng H. The role of the *PLA2G6* gene in neurodegenerative diseases. *Ageing Res. Rev.* 2023;89:101957.
6. Dzinovic I, Boesch S, Škorvánek M, et al. Genetic overlap between dystonia and other neurologic disorders: A study of 1,100 exomes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;102:1-6.
7. Gustavsson EK, Follett J, Trinh J, et al. *RAB32 Ser71Arg* in autosomal dominant Parkinson's disease: linkage, association, and functional analyses. *Lancet Neurol.* 2024;23:603-614.
8. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian vs. non-Mendelian inheritance. *Journal of neurochemistry.* 2016;139:59-74.
9. Hertz E, Chen Y, Sindransky E. Gaucher disease provides a unique window into Parkinson disease pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2024;20:526-540.
10. Ibañez K, Polki J, et al. Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):234-245.
11. Klein C, Hattori N, Marras C. MDSGene: Closing data gaps in genotype-phenotype correlations of monogenic Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.* 2018;8:525-530.
12. Kurian MA, Abela L. *DNAJC6* Parkinson Disease. Seattle: University of Washington; 2021.
13. Lesage S, Mangone G, Tesson Ch, et al. Clinical variability of *SYNJ1*-associated early-onset parkinsonism. *Front. Neurol.* 2021;25:12:648457. doi: 10.3389/fneur.2021.648457. eCollection 2021.
14. Lorenzo-Betancor O. Novel compound heterozygous *FBXO7* mutations in a family with early onset Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2020;80:142-147.
15. Magrinelli F, Tesson CH, et al. *PSMF1* variants cause a phenotypic spectrum from early-onset Parkinson's disease to perinatal lethality by disrupting mitochondrial pathways. *medRxiv.* 2024. doi:10.1101/2024.06.19.24308302.
16. Maloney KA, Aleadden D, Coelln R, et al. Parkinson's disease: Patients' knowledge, attitudes, and interest in genetic counseling. *J. Genet. Couns.* 2018;27:1200-1209.
17. Menon PJ, Sambin S, Criniere-Boizet B, et al. Genotype-phenotype correlation in *PRKN*-associated Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2024;10:72.
18. Mirza-Schreiber N, Zech M, Wilson R, et al. Blood DNA methylation provides an accurate biomarker of *KMT2B*-related dystonia and predicts onset. *Brain.* 2022;145(2):644-654.
19. Nalls MA, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2019;18:1091-1102.
20. Pal G, Cook L, Schulze J, et al. Genetic testing in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2023;38:1384-1396.
21. Parlar SC, Grenn FP, Kim JJ, Baluwendraat C, Gan-Or Z. Classification of *GBA1* variants in Parkinson's disease: The *GBA1*-PD browser. *Mov. Disord.* 2023;38:489-495.
22. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276:2045-2047.
23. Rizig M, Bandres-Cigor S, Makarios MB, et al. Identification of genetic risk loci and causal insights associated with Parkinson's disease in African and African admixed populations: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2023;22:1015-1025.
24. Schneider SA, Bird T. Huntington's Disease, Huntington's Disease Look-Alikes, and Benign Hereditary Chorea: What's New? *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(4):342-354.
25. Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. "Atypical" atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy-a diagnostic guide. *Mov. Disord.* 2013;28:1184-1199.
26. Škorvánek M, Kolníková M, et al. Štandardný postup pre skrining zriedkavých geneticky podmienených extrapyramidových ochorení – I. revízia. 2021. Dostupné na: https://www.health.gov.sk/Zdroje/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/Prevenicia/032-1_REVIZIA-Standardny-postup-pre-skrining-zriedkavych-geneticky-podmienenychochoreni.pdf.
27. Toft M, Ross OA. Copy number variation in Parkinson's disease. *Genome Med.* 2010;2:62.
28. Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. *LRRK2* in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat. Rev. Neurol.* 2020;16:97-107.
29. Trinh J, Zeldenrust FMJ, Huang J, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*: MDSGene systematic review. *Mov. Disord.* 2018;33:1857-1870.
30. Zech M, Jech R, Boesch S, et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):908-918.
31. Zech M, Jech R, Boesch S, et al. Scoring Algorithm-Based Genomic Testing in Dystonia: A Prospective Validation Study. *Mov Disord.* 2021;36:1959-1964.
32. Zhu H, Hixson P, Ma W, Sun J. Pharmacology of *LRRK2* with type I and II kinase inhibitors revealed by cryo-EM. *Cell Discov.* 2024;10:10.

Vrodené poruchy metabolismu s neurologickými prejavmi v dospelom veku

RNDr. Robert Petrovič, PhD.

Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB,
Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Bratislava

Príznaky postihnutia nervového systému sú veľmi často spojené s geneticky podmienenými chorobami. Dedičné metabolické poruchy alebo vrodené poruchy metabolismu predstavujú heterogénnu skupinu, pričom je už opísaných viac ako 1000 chorobných jednotiek. Patria medzi zriedkavé choroby a časť z nich sa manifestuje aj neurologickou symptomatológiou – neurometabolické ochorenia. Rozšírenie škály DNA vyšetrovacích metód umožňuje spoľahlivú diagnostiku mnohých ochorení. Vzhľadom na početnosť neurometabolických porúch možno v limitovanom rozsahu publikácie prezentovať iba časť vybraných poznatkov, pričom preferenčne sú uvedené tie, ktoré sa manifestujú v dospelom veku a sú terapeuticky dobre ovplyvniteľné. Cieľom práce je poskytnúť stručný prehľad. Získané informácie sú cenné aj pre genetickú konzultáciu postihnutých rodín.

Kľúčové slová: dedičné metabolické poruchy, vrodené poruchy metabolismu, neurogenetika, neurometabolické ochorenia.

Adult-onset inborn errors of metabolism with neurological manifestation

The symptoms of the nervous system are very often associated with genetic diseases. Inborn errors of metabolism represent a heterogeneous group with more than 1000 disorders. These are rare disorders and some of them are also manifested by neurological symptomatology – called as neurometabolic diseases. Genetic diagnostics is based on variety of DNA techniques and enables reliable diagnosis of many diseases. Due to the wide range of inborn errors of metabolism only a selected part is presented. We focus on disorders which are manifesting in adulthood and can be positively influenced by causal therapeutic approach. The aim of the work is to provide a brief overview. The information obtained is also valuable for genetic counselling in affected families.

Key words: inborn errors of metabolism, neurogenetics, neurometabolic diseases.

Úvod

Neurogenetické ochorenia predstavujú širokú škálu genetických ochorení s dominujúcimi príznakmi postihnutia nervového systému. Odhaduje sa, že viac ako tretina genetických patológií postihuje vo výraznej miere nervový systém (Chandoga et al., 2013). Dedičné metabolické poruchy (DMP) alebo vrodené poruchy metabolismu predstavujú heterogénnu skupinu už viac ako 1000 chorobných jednotiek. DMP sú definované ako poruchy metabolismu následkom dedične podmieneného de-

ficitu enzýmu alebo transportného proteínu. Patogénny variant (mutácia) v príslušnom géne kauzálné zapríčiňuje nedostatočnosť určitej metabolickej dráhy. Dôsledkom tohto deficitu sa v organizme hromadí substrát, ktorý nemôže byť metabolizovaný na produkt alebo transportovaný na miesto svojho určenia. Narušená je rovnováha danej biochemickej cesty a klinické symptómy sú spôsobené akumuláciou substrátu a jeho bočných metabolitov, ktoré sú často toxické pre organizmus, alebo chýbaním koncového produktu. Dedičnosť pri

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):43-47
<https://doi.org/10.36290/neu.2025.009>
Článek přijat redakcí: 26. 8. 2024
Článek přijat k publikaci: 4. 2. 2025

RNDr. Robert Petrovič, PhD.
robert.petrovic@fmed.uniba.sk

DMP je najčastejšie autozomálne recesívna, ale môžu mať aj dominantný, X-viazaný alebo mitochondriálny typ dedičnosti. DMP sa delia na skupiny podľa rôznych kritérií, podľa priebehu (akútne, subakútne a chronické), podľa veku manifestácie (neonátálne, detské a adultné). Podľa úrovne poruchy metabolizmu ich delíme na tri veľké skupiny:

- poruchy intermediárneho metabolizmu,
- poruchy biosyntézy a degradácie komplexných makromolekúl
- poruchy neurotransmiterov (Fabriciová, 2006).

Metodické prístupy používané v laboratórnej genetickej diagnostike ochorení

Odhaľovanie patogénnych variantov je možné pomocou DNA techník využívajúcich princíp komplementarity nukleových kyselín. V laboratórnej praxi je prvým krokom izolácia DNA z buniek pacienta, následne prebieha selektívna amplifikácia vyšetrovanej oblasti DNA pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). Sekvenovanie nukleových kyselín, zlatý štandard pri analýze DNA, umožňuje identifikáciu presnej sekvencie – poradia jednotlivých nukleotidov v DNA pacienta. Metódou MLPA (Multiple Ligation Probe Assay) je možné detegovať delécie a duplikácie vyšetrovaných oblastí jednotlivých génov.

V posledných 10 rokoch priniesli doslova revolučné zmeny v diagnostike a objavovaní nových príčin a typov neurogenetických ochorení nové genetické a genomické technológie, a to najmä masívne paralelné sekvenovanie (MPS), známe ako sekvenovanie novej generácie (NGS). Uvedené metódy umožňujú vyšetriť a zachytiť všetky odchýlky v sekvencii celého humánneho genómu u pacientov. Týmto spôsobom je možné vyšetriť všetky 20 000 génov v ľudskom genóme. V praxi sa používa najmä panelové sekvenovanie vybraných génov (vyšetrenie desiatok až stoviek génov relevantných k fenotypu pacienta), sekvenovanie klinického exómu (CES – vyšetrenie všetkých klinicky relevantných génov), sekvenovanie exómu (WES – vyšetrenie všetkých kódujúcich častí genómu) alebo aj vyšetrenie kompletného genómu (WGS).

Výsledkom MPS je identifikácia obrovského množstva sekvenčných variantov (odchý-

lok od referenčnej sekvencie), ktoré je potrebné vyhodnotiť z pohľadu ich závažnosti. Väčšina pracovísk reportuje tieto identifikované varianty podľa odporúčaní, ktoré boli vydané American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG; Richards et al., 2015). Tieto ACMG kritériá klasifikujú sekvenčné varianty do piatich tried (patogénne, pravdepodobne patogénne, nejasného klinického významu – VUS, pravdepodobne benígne a benígne). Na označovanie a zápis identifikovaných sekvenčných variantov existujú celosvetovo uznávané štandardy vydané Human Genome Variation Society (HGVS, <http://varnomen.hgvs.org>).

Genetická konzultácia

Genetické vyšetrenia vzhľadom na to, že môžu potenciálne odhaliť kauzálnu dedičnú podstatu ochorení a majú vysokú prediktívnu hodnotu, sú eticky veľmi háklivé. Preto je ešte pred vykonaním takéhoto vyšetrenia nevyhnutná genetická konzultácia a informovaný súhlas pacienta. Pozitívny výsledok vyšetrenia závažných genetických ochorení nastoluje požiadavku vyšetriť aj pokrvných príbuzných v riziku. Genetická konzultácia má pacientovi a príbuzným poskytnúť informácie o povahe ochorenia, dôsledkoch genetickej poruchy, pravdepodobnosti prenosu a preventívnych možnostiach z hľadiska plánovania ich reprodukcie. Súčasne musí upozorniť aj na limity vykonaných laboratórných testov. Lekárska genetika sa od iných odborov medicíny odlišuje tým, že starostlivosť je zameraná na viacerých členov rodiny, budúcich partnerov a nerieši iba konkrétneho pacienta, ktorý má klinické príznaky.

Vybrané, terapeuticky ovplyvniteľné adultné neurometabolické ochorenia

Neurometabolické ochorenia sú skupinou individuálne zriedkavých, ale sumárne početných a heterogénnych genetických ochorení, ktoré boli v minulosti doménou pediatrov. Adultné formy sa môžu fenotypovo výrazne odlišovať od detských foriem a ich manifestácia sa niekedy podobá na iné, bežnejšie neurologické poruchy u dospelých. Na rozdiel od väčšiny neurogenetických ochorení sú mnohé neurometabolické ochorenia liečiteľné konzervatívnymi alebo aj novšími inovatívnymi

terapeutickými prístupmi. Fenotypová zložitost' tejto skupiny chorôb spôsobuje značné diagnostické oneskorenie a poddiagnostikovanie. Rastúci počet špecializovaných biochemických a genetických laboratórných vyšetrení však poskytuje pozitívne vyhliadky do budúcnosti.

Na základe literárnych údajov a preskúmaní internetovej databázy Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) je v tejto práci prezentovaných 35 liečiteľných chorobných jednotiek patriacich do skupiny DMP s prvými prejavmi ochorenia v dospelom veku (Pollak et Lachmann, 2016; Fernández-Eulate, 2022). V tabuľke 1 sú uvedené ochorenia kategorizované podľa subtypu metabolickej poruchy, názvu zodpovedného génu, dedičnosti ochorenia a čísla fenotypu podľa databázy OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

Pre všetky uvedené ochorenia sú k dispozícii laboratórne genetické vyšetrenia, ktoré odhalia patogénne varianty v príslušných génoch. Dostupné sú aj špeciálne biochemické vyšetrenia metabolitov z moču a krvi pacientov, vyšetrenia enzýmových aktivít či iných biomarkerov. Plynovou chromatografiou spriahnutou s hmotnostnou spektrometriou je možné realizovať: vyšetrenie organických kyselín z moču (deteguje sa zvýšená exkrécia špecifických metabolitov – laktátová acidémia, Leberova hereditárna optická neuropatia – LHON, deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre dlhé reťazce – LCHAD, deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre stredne dlhé reťazce – MCAD, fenylylketonúria, metilmalonová acidúria, glutárová acidúria typu I a typu II), vyšetrenie karboxylových kyselín s veľmi dlhým reťazcom zo séra – VLCFA a kyseliny fytánovej (X-viazaná adrenoleukodystrofia a adrenomyeloneuropatia, Refsumova choroba, deficit 2-methylacyl-CoA racemázy – AMACR), vyšetrenie cholestanolu zo séra (cerebrotendomatózna xantomatóza – CTX). Vyšetrenie aminokyselín z krvi a moču odhalí fenylylketonúriu, deficit ornitíntranskarbamoylázy (OTC), HHH syndróm (hyperornitinémia-hyperamonémia-homocitrulinémia) a homocystinúriu. Stanovenie enzýmovej aktivity zo suchej kvapky krvi alebo leukocytov sa využíva v diagnostike niektorých lyzozomálnych teaurizmóz (Fabryho choroba, Gaucherova choroba, Krabbeho choroba, metachromatická

Tab. 1. Vybrané DMP s manifestáciou v dospelom období. Uvedený je názov ochorenia, číslo, pod ktorým je syndróm podľa fenotypu zaradený v databáze OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <https://omim.org/>), forma dedičnosti

Dedičná metabolická porucha	OMIM fenotyp	Gén	Dedičnosť	Lokalizácia génu
Poruchy v metabolizme sacharidov				
Deficit glukózového transportéra (GLUT1)	#138140	SLC2A1	AD	1p34.2
Poruchy mitochondriálneho energetického metabolizmu				
Laktátová acidémia – deficiencia pyruvátdehydrogenázového komplexu	#312170	PDHA1	XL	Xp22.12
Leberova hereditárna optická neuropatia (LHON)	# 535000	MT-ND4 MT-ND6 MT-ND1	Mito	mtDNA
Deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre dlhé reťazce (LCHAD)	#609016	HADHA	AR	2p23.3
Deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre stredne dlhé reťazce (MCAD)	#201450	ACADM	AR	1p31.1
Glutárová acidúria typ II (MADD)	#231680	ETFA ETFB ETFDH	AR	15q24.2 19q13.41 4q32.1
Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL) syndróm 1 – deficit riboflavínového transportéra	#211530	SLC52A3	AR	20p13
Poruchy v metabolizme aminokyselín				
Fenylketonúria	#261600	PAH	AR	12q23.2
Deficit ornitíntranskarnbamoylázy (OTC)	#300461	OTC	XL	Xp11.4
HHH syndróm – hyperornitínémia-hyperamonémia-homocitrulinémia	#238970	SLC25A15	AR	13q14.11
Homocystinúria – deficit cystationinbetasyntázy	#236200	CBS	AR	21q22.3
Glutárová acidúria typ I	#231670	GCDH	AR	19p13.13
Lysinurická proteínová intolerancia	#222700	SLC7A7	AR	14q11.2
Hartnupova choroba	#234500	SLC6A19	AR	5p15.33
Poruchy v metabolizme vitamínov				
Deficit biotinidázy	#253260	BTD	AR	3p25.1
Metylmalónová acidúria		MCEE, MMAA, MMAB, MMADHC, MMUT	AR	
Homocystinúria – deficit metyléntetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)	#236250	MTHFR	AR	1p36.22
Porucha metabolizmu tiamínu (choroba bazálnych ganglií)	#607483	SLC19A3	AR	2q36.3
Poruchy neurotransmiterov				
DOPA-responzívna dystónia	#128230	GCH1	AD, AR	14q22.2
Dislipidémie				
Tangierova choroba	#205400	ABCA1	AR	9q31.1
Abetalipoproteinémia	#200100	MTTP	AR	4q23
Poruchy v syntéze žľových kyselín				
Cerebrotendomatózna xantomatóza (CTX)	#213700	CYP27A1	AR	2q35
Porfýrie				
Akútna intermitentná porfýria	#176000	HMBS	AD	11q23.3
Poruchy v metabolizme minerálov a metaloproteínov				
Wilsonova choroba (WD)	#277900	ATP7B	AR	13q14.3
Aceruloplazminémia	#604290	CP	AR	3q24-q25.1
Hypermanganezémia s dystóniou – SLC30A10 deficiencia	#613280	SLC30A10	AR	1q41
Lysozómové ochorenia				
Fabryho choroba	#301500	GLA	XL	Xq22.1
Gaucherova choroba	#231000	GBA	AR	1q22
Krabbeho choroba	#245200	GALC	AR	14q31.3
Metachromatická leukodystrofia (ARSA deficiencia)	#250100	ARSA	AR	22q13.33
Niemannova-Pickova choroba typu C	#257220 #607625	NPC1 NPC2	AR	18q11.2 14q24.3
Pompeho choroba	#232300	GAA	AR	17q25.3
Tayova-Sachsova choroba	#272800	HEXA	AR	15q23
Peroxisómové ochorenia				
X-viazaná adrenoleukodystrofia a adrenomyeloneuropatia	#300100	ABCD1	XL	Xq28
Refsumova choroba	#266500	PHYH	AR	10p13
Deficit 2-methylacyl-CoA racemázy (AMACR)	#614307	AMACR	AR	5p13.2

AR – autozómovo recesívny typ; AD – autozómovo dominantný typ; XL – dedičnosť viazaná na chromozóm X; Mito – mitochondriálny typ dedičnosti) a lokalizácia génu na chromozóme

Tab. 2. Vybrané DMP s manifestáciou v dospelom veku. Uvedené sú kľúčové metabolity a biomarkery, možnosti terapie a informácia, či sa pre dané ochorenie realizuje novorodenecký skrining

Dedičná metabolická porucha	Možnosti diagnostiky na úrovni metabolitov a biomarkerov	Možnosti liečby	Novorodenecký skrining
Poruchy v metabolizme sacharidov			
Deficit glukózového transportéra (GLUT1)	pomer glukózy (CSF/k)	diéta (ketogénna)	nie
Poruchy mitochondriálneho energetického metabolizmu			
Laktátová acidémia – deficiencia pyruvátdehydrogenázového komplexu	OK (m), AMK (k, m)	diéta (ketogénna), vitamínová terapia (B1)	nie
Leberova hereditárna optická neuropatia (LHON)	laktát a pyruvát (CSF, k)	idebenone – antioxidant	nie
Deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre dlhé reťazce (LCHAD)	acylkarnitíny (k)	diéta (MCT suplementácia)	áno (SR a ČR)
Deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre stredne dlhé reťazce (MCAD)	acylkarnitíny (k)	prevencia hladovania, hypoglykémie	áno (SR a ČR)
Glutárová acidúria typ II (MADD)	acylkarnitíny (k)	vitamínová terapia (B2)	nie
Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL) syndróm 1 – deficit riboflavínového transportéra	acylkarnitíny (k)	vitamínová terapia (B2)	nie
Poruchy v metabolizme aminokyselín			
Fenylketonúria	OK (m), AMK (k, m)	nízkoproteínová diéta, sapropterín, pegvaliáza	áno (SR a ČR)
Deficit ornitíntranskarnbamoylázy (OTC)	amoniak, AMK (k, m)	substitučná terapia (arginín, citrulín)	nie
HHH syndróm – hyperornitinémia-hyperamonémia-homocitrulinémia	amoniak, AMK (k, m)	nízkoproteínová diéta, prevencia hyperamonémie	nie
Homocystinúria – deficit cystationinbetasyntázy	celkový homocystein, AMK (k, m)	vitamínová terapia (B6), nízkoproteínová diéta	áno (ČR)
Glutárová acidúria typ I	OK (m)	nízkoproteínová diéta, suplementácia karntinom	áno (SR a ČR)
Lysinurická proteínová intolerancia	amoniak, AMK (k, m)	nízkoproteínová diéta, suplementácia citrulínu	nie
Hartnupova choroba	AMK (k, m)	suplementácia nikotínamidom	nie
Poruchy v metabolizme vitamínov			
Deficit biotinidázy	aktivita biotinidázy (k)	vitamínová terapia (B8)	áno (ČR)
Metylmalonová acidúria	OK (m)	vitamínová terapia (B12)	áno (SR)
Homocystinúria – deficit metyléntetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)	celkový homocystein, AMK (k, m)	vitamínová terapia (B9)	áno (ČR)
Porucha metabolizmu tiamínu (choroba bazálnych ganglií)	laktát (CSF)	vitamínová terapia (B1 a B8)	nie
Poruchy neurotransmiterov			
DOPA-responzívna dystónia	neurotransmitery a pteríny (CSF)	substitučná terapia (L-DOPA)	nie
Dislipidémie			
Tangierova choroba	lipidový profil (k)	nízkotuková diéta	nie
Abetalipoproteinémia	lipidový profil (k)	nízkotuková diéta	nie
Poruchy v syntéze žlčových kyselín			
Cerebrotendomatóza xantomatóza (CTX)	cholestanol (k) GC/MS	substitučná terapia (chenodeoxycholová kyselina)	nie
Porfýrie			
Akútna intermitentná porfýria	porfobilinogén, 5-aminolevulová kyselina (m)	hemarginát, siRNA terapia (inhibícia syntézy substrátu, givosiran)	nie
Poruchy v metabolizme minerálov a metaloproteínov			
Wilsonova choroba (WD)	voľná meď (k, m), ceruloplazmín (k)	chelačná terapia (penicilamín, trientín), zinok	nie
Aceruloplazminémia	ceruloplazmín (k), meď (k, m), železo (k), feritín (k)	chelačná terapia	nie
Hypermanganezémia s dystóniou – SLC30A10 deficiencia	mangán (b)	chelačná terapia	nie
Lyozómové ochorenia			
Fabryho choroba	alfagalaktozidáza (k), LysoGb3 (k)	enzým substitučná terapia, chaperónová terapia	nie
Gaucherova choroba	glukocerebrozidáza (k), LysoGb1 (k)	enzým substitučná terapia, substrát redukujúca terapia	nie
Krabbeho choroba	galaktocerebrozidáza (k)	transplantácia kostnej drene	nie
Metachromatická leukodystrofia (ARSA deficiencia)	arylsulfatáza A (k) sulfatidy (m)	transplantácia kostnej drene, génová terapia	nie
Niemannova-Pickova choroba typu C	cholestane-b-triol a LSM509 (k)	chaperónová terapia, substrát redukujúca terapia	nie
Pompeho choroba	alfaglukozidáza (k)	enzým substitučná terapia	nie
Tayova-Sachsova choroba	hexozaminidáza A (k, DBS)	len v klinickom skúšaní	nie
Peroxisómové ochorenia			
X-viazaná adrenoleukodystrofia a adrenomyeloneuropatia	VLCFA (k)	transplantácia kostnej drene	nie
Refsumova choroba	fytánová kyselina (k)	diéta (↓ kyselina fytánová)	nie
Deficit 2-methylacyl-CoA racemázy (AMACR)	pristánová kyselina (k), prekursori žlčových kyselín (k)	substitučná terapia (cholová kyselina), diéta (↓ kyselina fytánová a pristánová)	nie

CSF – likvor (mozgovomiechový mok); (k) – krv, sérum, plazma; (m) – moč; OK – vyšetrenie organických kyselín v moči pomocou plynovej chromatografie spriahnujej s hmotnostnou spektrometriou (GC/MS); AMK – chromatografické vyšetrenie aminokyselín v moči a krvi, acylkarnitíny; (k) – vyšetrenie acylkarnitínov zo suchej kvapky krvi (DBS) metódou tandemovej hmotnostnej spektrometrie (MS/MS); VLCFA – vyšetrenie karboxylových kyselín s veľmi dlhým reťazcom v sére pomocou plynovej chromatografie spriahnujej s hmotnostnou spektrometriou (GC/MS)

leukodystrofia a Pompeho choroba). Tabuľka 2 sumarizuje možnosti biochemickej diagnostiky na úrovni metabolitov a biomarkerov, možnosti terapeutického ovplyvnenia, ako aj údaj, či sa pre danú chorobnú jednotku realizuje v ČR a SR novorodenecký skrining.

Diagnostika – selektívny skrining – praktické dodatky pre laboratórnu diagnostiku

Novorodenecký skrining zachytí len určitú časť pacientov s DMP. Väčšia skupina sa diagnostikuje až po manifestácii príznakov v systéme selektívneho skriningu. Na objasnenie diagnózy je obvykle potrebné špecializované laboratórne vyšetrenie metabolitov (biomarkerov) v krvi a moči, stanovenie enzýmových aktivít a/alebo detekcia patogénnych variantov v príslušných génoch.

Ak špecializované pracoviská biochemickej genetiky obdržia vzorku od pacienta s podozrením na DMP, sú väčšinou schopné indikovať vhodné diagnostické metódy a interpretovať výsledky vyšetrení. Preto tým najkritickejším krokom býva vyslovenie suspekcie na DMP odborným lekárom. Pri odbere materiálu na kompletné vyšetrenie väčšiny metabolitov postačuje vzorka 2 ml séra alebo plazmy, papierik so suchými krvnými škvrnami a 10 ml moču (najlepšie ranný moč alebo alikvotná časť z 12-hodinového zberu). Vzorky je možné doručiť do 2 hodín čerstvé, v prípade dlhšieho skladovania je možné vzorky zamraziť pri $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas maximálne mesiaca a dodať zmrazené. Na genetické DNA vyšetrenie je potrebný odber 1 ml plnej krvi v EDTA, transport

a krátkodobé skladovanie je možné aj pri izbovej teplote.

V prípade X-viazaného ochorenia je potrebné brať do úvahy, že špeciálne biochemické vyšetrenie u žien nemusí byť výpovedné, a preto bude potrebné realizovať molekulárno-genetické vyšetrenie (Fabryho choroba, deficit OTC, X-ALD).

Kazuistika 1 (deficit OTC)

43-ročný pacient mužského pohlavia bez predchorobia bol vyšetrovaný pre tranzitórne ataky amnézie a dezorientácie (CT a MRI mozgu negatívne). O 6 mesiacov neskôr absolvoval hospitalizáciu na neurologickom oddelení – bradypsychizmus, dezorientácia, nauzea a celková slabosť (CT mozgu opakovane negatívne). O 3 dni neskôr došlo u neho k progresii dezorientácie, somnolencie, bol preložený na OAIM pre progresiu poruchy vedomia (na CT mozgu – obraz pokročilého mozgového edému). V laboratórnom náleze mal výrazne elevovaný amoniak ($3\,251\ \mu\text{mol/l}$, ref. < 60), bola supponovaná metabolická porucha v močovinovom cykle, podal sa 3 % Na-benzoát, vzorka bola odoslaná na špeciálne biochemické a genetické vyšetrenie. Pacient nasledujúci deň existoval. Molekulárno-genetickým vyšetrením bol u pacienta identifikovaný patogénny variant c.622G>A, p.Ala208Thr v OTC géne v hemizygotnom stave, čo potvrdzuje diagnózu deficitu ornitíntranskarbamoylázy. Následným vyšetrením rodinných príslušníkov sa zistilo, že mladší brat pacienta taktiež nesie túto mutáciu, jeho 2 dcéry a matka sú prenášačkami ochorenia. Tento fakt podčiarkuje dôležitosť genetického vyšetrenia aj u príbuzných v riziku.

Kazuistika 2 (X-viazaná adrenoleukodystrofia – X-ALD)

U pacienta vo veku 36 rokov sa prejavili zmeny v správaní – bezstarostnosť, eufória, porucha pamäte a strata zamestnania. V rodinnej anamnéze jeho brat a matérny strýko zomreli na rýchlo progredujúcu chorobu CNS v detskom veku. Ambulantne boli realizované odbery na dedičné metabolické ochorenia, pričom sa zistila výrazná akumulácia VLCFA v krvi pacienta. Biochemický nález a MRI mozgu potvrdil diagnózu X-ALD. Identifikovaný bol patogénny variant c.479T>C, p.Leu160P-ro v ABCD1 géne v hemizygotnom stave. Následným vyšetrením rodinných príslušníkov sa zistilo, že matka pacienta je prenášačka ochorenia (momentálne už aj s prejavmi adrenomyeloneuropatie) a sestra, ktorá má 2 synov, mutáciu nenesie. Stav pacienta sa postupne zhoršoval, vyvinula sa u neho ťažká demencia, apatia, inkontinencia moču a príznaky horného motoneurónu. Zomrel dva roky po manifestácii prvých klinických príznakov (Šutovský et al., 2007).

Záver

Neurometabolické ochorenia dospelých sú veľmi heterogénnou podskupinou DMP. Rýchla diagnostika liečiteľného neurometabolického ochorenia vedie k stabilizácii ochorenia a umožňuje familiárny skrining. Dostupnosť laboratórných diagnostických nástrojov na poli genetiky a metaboliky umožňuje efektívne a racionálne pristupovať k diagnostike týchto ochorení, čo v konečnom dôsledku vedie k rýchlejšej diagnostike a včasnej liečbe pacientov.

LITERATÚRA

- Chandoga J, Jungová P, Kolečková K, et al. Molekulárno-genetické a biochemické aspekty neurogenetických ochorení (Ochorenia podmienené molekulárno-genetickými patológiami štruktúrálnych konštituentov nervového systému – časť 1). *Neurol. prax.* 2013;14(4):219.
- Fabriciová K. Dedičné metabolické poruchy v súčasnosti. *Via pract.* 2006;3(10):452-454.
- Fernández-Eulate G, Carreau C, Benoist J, et al. Diagnostic approach in adult-onset neurometabolic diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2022;93(4):413-421.
- Hollak CE, Lachmann R. Inherited metabolic disease in adults: a clinical guide. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:788. doi:10.1038/ejhg.2017.35
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-423. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30.
- Databáza OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man.

Available from: <https://omim.org/>.

7. Databázy Pubmed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

8. Human Genome Variation Society – HGVS. Available from: <http://varnomen.hgvs.org>.

9. Šutovský S, Petrovič, Chandoga J, et al. Adult-onset cerebral form of X-linked adrenoleukodystrophy with dementia of frontal lobe type with new L160P mutation in ABCD1 gene. *J Neurol Sci.* 2007;263(1-2):149-153. https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.082.

Protizáchvatové léky a interakce

MUDr. Jana Zárubová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Neurologie, Medicon, a. s., Praha

Farmakologická léčba epilepsie je čím dál složitější, vyžaduje komplexní znalosti a klinickou zkušenost. Až jedna čtvrtina lidí s epilepsií užívá více než jeden protizáchvatový lék, mají časté komorbidity, ale i akutní či chronická interkurentní onemocnění vyžadující podávání dalších léčiv. Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce jsou zpravidla dobře popsány a informace o nich snadno dohledatelné. Méně víme o aktivním influxním/effluxním transportu léčiv jak v průběhu jejich vstřebávání z gastrointestinálního traktu, tak při jejich přestupu přes hematoencefalickou bariéru. Neurolog potřebuje při volbě kombinace/kombinací protizáchvatových léků a/nebo léčivých přípravků z jiných indikací vědět, zda mezi nimi může dojít ke klinicky významné interakci, jaký je její mechanismus a projevy, jak vysoká je pravděpodobnost, že k ní dojde a jak bude závažná.

Klíčová slova: interakce, farmakokinetika, farmakodynamika, hematoencefalická bariéra, protizáchvatový lék, farmakoterapie epilepsií.

Anl seizure medications and interaction

Pharmacological treatment of epilepsy is more and more complex, requiring comprehensive knowledge and clinical experience. Up to one-quarter of people with epilepsy take more than one antiseizure medication, and they have frequent comorbidities, as well as acute or chronic intercurrent diseases requiring the administration of other drugs. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions are usually well described and information about them is easy to find. We know less about drugs' active influx/efflux transport both during their absorption from the gastrointestinal tract and their transfer across the blood-brain barrier. When choosing a combination(s) of antiseizure medication and/or drugs for other indications, the neurologist needs to know whether a clinically significant interaction can occur between them, what its mechanism and manifestations are, how high the probability of its occurrence and how severe it will be.

Key words: interaction, pharmacokinetic, pharmacodynamic, hematoencephalic barrier, antiseizure medication, pharmacotherapy of epilepsies.

Úvod

V situacích, kdy pacient musí užívat více léků souběžně, může docházet k jejich interakcím na řadě úrovní celého procesu od aplikace po dosažení cílové tkáně až k eliminaci. Lékové interakce mohou vést ke změně očekávaných vlastností léku. Důsledkem může být: zvýšení nebo snížení (ztráta) účinku; zvýšení nebo snížení výskytu nežádoucích účinků; jiné

změny v účinku (reverzní efekt); neočekávaná toxicita; poškození zdraví nebo smrt.

Interakce může být klinicky nevýznamná, a/nebo závažná (4 – klinicky významná, vyžadující lékařskou intervenci u větší části pacientů; 5 – klinicky velmi významná, vyžadující lékařskou intervenci u všech pacientů až 6 – nejzávažnější, kdy výrobce uvádí, že kombinace takových dvou léků je kontraindikovaná).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):48-53

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.011>

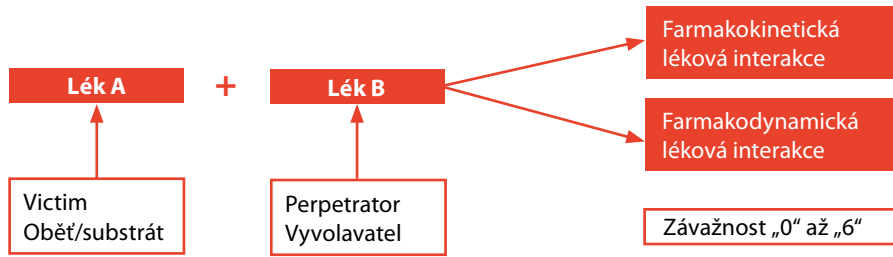
Článek přijat redakcí: 1. 1. 2025

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2025

MUDr. Jana Zárubová

jana.zarubova161@gmail.com

Obr. 1. Obecný princip interakce lék–lék (Suchopár, 2024)



Tab. 1. Terapie epilepsie podle typu záchvatu (EpiStop, 2021)

Typ záchvatu	Monoterapie 1. volba	Monoterapie 2. volba	Přídavná léčba
Fokální	LEV, LTG	CBZ, ESL, GBP, LCM, TPM, VPA!, ZNS	BRV, CLB, CNB, LEV, PER, PGB
GTCS	LEVš, LTG	TPM, VPA!	LEV, PER, ZNSš
Absence	ESM, LTG, VPA!	LEVš, TPMš	ZNSš
Myoklonické	LEVš, VPA!	LTG*š	BZD, LEV, TPMš, ZNSš

Poznámka:

Léky jsou řazeny abecedně

Léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, celkovou kondici nemocného a epileptický syndrom

Vysvětlivky:

! VPA – není lékem volby pro dívky a ženy ve fertilním věku

š Léky nemají v ČR registrovanou indikaci pro daný typ záchvatu nebo monoterapii (nutné zdůvodnění a informovaný souhlas)

* Ne u Dravetové syndromu, může event. akcentovat myoklonie i u jiných syndromů

Existují interakce chtěné/požadované, kdy jsou např. současně podávána dvě různá léčiva za účelem zvýšení účinku. Nechtěné interakce snižují účinnost nebo zvyšují riziko nežádoucích účinků. V článku jsou uvedeny klinicky závažné interakce protizáchvatových léků první, druhé volby pro monoterapii a pro přídavnou léčbu (Tab. 1).

Podrobně se interakcím protizáchvatových léků (zejména starších generací) věnovaly články:

- Lékové interakce antiepileptik. Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky (Kořístková et Grundmann, 2016),
- Interakce antiepileptik a léčiv potenciálně použitelných v léčbě COVID-19 (Zárubová et al., 2020),
- Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik (Kacířová et Grundmann, 2021),
- Lékové interakce antiepileptik. Část 2 – interakce s léky z jiných indikačních skupin (Kořístková et Grundmann, 2021),
- Lékové interakce antiepileptik. Část 3 – interakce s hormonální antikoncepcí (Kořístková et Grundmann, 2021),
- Pacient s epilepsií u praktického lékaře, III. část. Nežádoucí účinky a interakce protizáchvatové medikace (ASM) (Kluhová et Zárubová, 2023).

V těchto článcích je řada přehledových tabulek, ve kterých jsou uvedeny známé a publikované interakce. Množství dat snižuje jejich přehlednost a využitelnost v každodenní klinické praxi. Proto jsou v tomto článku zmíněny pouze klinicky významné interakce, se kterými je možné se setkat často a vyžadují lékařovu pozornost při volbě a úpravách protizáchvatových léků.

Farmakokinetické interakce

Klinicky nejdůležitější jsou interakce, které vyplývají z indukce nebo inhibice metabolismu léků. Většina léků je po vstupu do organismu chemicky přeměněna. Léky přicházejí do styku s enzymy odpovědnými za jejich metabolizování. Ke zvýšení/urychlení metabolismu léčiva může dojít prostřednictvím enzymu, jehož hladina, a tedy i aktivita, byla významně zvýšena jiným lékem, tzv. enzymovou **indukcí**, která nastává zpravidla **v řádu dní**. K **inhibici** metabolismu látky dochází v důsledku interakce jiného léku se stejným enzymem, kompeticí o aktivní místo, nastává ihned, **v řádu hodin**.

Nejdůležitějšími enzymy, které se na metabolismu léků podílejí, jsou **cytochromy P450** (CYP450), a to až v **75 %**. Tyto enzymy mají obrovskou variabilitu funkce (některé jsou výjimečně univerzální, jiné zcela specifické)

a jako jiné proteiny jsou geneticky kódovány. Díky jejich polymorfismu může být jejich **aktivity interindividuálně odlišná** (Anzenbacher et Chládek, 2018). Forem CYP450 účastníků se na metabolismu léků u člověka existuje řada, nejdůležitější je CYP3A4, který je odpovědný za téměř polovinu všech metabolických interakcí, dále CYP2C9 a CYP2C19.

Z jiné rodiny enzymů, které se na metabolizování léků podílejí, jsou **UDP glukuronosyl transferázy** (UGT), odhadem v **15 %**. I u těchto enzymů existuje **významný genový polymorfismus** (pomalí/rychlí metabolizátoři) a je možná jejich indukce a inhibice. U člověka se na metabolismu léků podílejí podrodiny UGT1A a UGT2B.

Jiné farmakokinetické mechanismy

Absorpce z gastrointestinálního traktu není až tak obvyklým místem interakce. Např. společné užití protizáchvatových léků s antacidou může absorpci mírně ovlivnit.

Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny (více než 80 %), která je známá u valproátu, může představovat problém ve chvíli, kdy je podáván současně s jiným lékem se stejně vysokou vazbou, např. s fenytoinem. Fenytoin je z vazby na plazmatické bílkoviny valproátem vytlačen, zvýší se jeho volná frakce, což zvýší terapeutické/toxické účinky i při nižší celkové plazmatické koncentraci.

Role efluxního intracelulárního **P-glykoproteinu** (Permeability glycoprotein, P-gp) je známa při transportu léků přes buněčnou membránu (hematoencefalickou bariéru, ale i buňky gastrointestinálního traktu, jater, pankreatu a ledvin). Nadměrná exprese a/nebo indukce/inhibice tohoto transmembránového proteinu může vést k subterapeutickým sérovým koncentracím některých protizáchvatových léků, ale i ke ztížení/zabránění jejich přestupu z krve do mozku.

Farmakodynamické interakce

Lze rozlišit tři hlavní skupiny mechanismů účinku protizáchvatových léků:

1. snížení presynaptické excitability a uvolňování neurotransmiterů (dále lze rozdělit na tři podskupiny – ovlivnění Na⁺-kanálu, Ca²⁺-kanálu (P/Q typ) nebo synaptického vezikulárního proteinu 2A,

2. posílení GABA-erní transmise,

3. snížení postsynaptické excitability.

Některé protizáchvatové léky mají cíle vícečetné (kombinované) nebo jiné než výše uvedené (Marusič et Zárubová, 2019).

Farmakodynamické interakce protizáchvatových léků mohou jejich účinnost posílit, to platí především pro kombinace léků s odlišnými mechanismy působení. Kombinace léků se stejným mechanismem účinku na stejném receptorovém místě zpravidla účinnost významně nezvyšuje, naopak vede ke zvýšení nežádoucích vedlejších účinků. Proto není kombinování dvou léků se stejným mechanismem účinku, např. dvou blokátorů Na⁺-kanálu, doporučeno.

Transport přes hematoencefalickou bariéru

Přestup léků přes neporušenou hematoencefalickou bariéru je proces dynamický, závislý na fyzikálně-chemických vlastnostech léků. Pro účinnost protizáchvatových léků je zásadní, zda a v jakém množství se z krve do mozkové tkáně dostanou. Přestup z lumen cévy do mozkové tkáně se odehrává difuzí nebo aktivním transportem sadou velkého množství specializovaných influxních transportérů. Jiné, ochranné efluxní transportéry naopak vstupu cizorodých látek (xenobiotik), mezi něž léky patří, brání, např. P-glykoprotein.

Transport přes hematoencefalickou bariéru se děje (Suchopár 2024):

- tzv. tenkým spojením (tight junction), paracelulární difuzí, což je cesta pro hydrofilní látky, 5 % léků,
- prostou transcelulární difuzí, pro látky, které jsou dostatečně lipofilní, 30 % léků,
- zprostředkovaným aktivním transportem (influxními transportéry, např. OCT1 – organický kationtový transportér, OATP1A – organický aniontový transportér), až 60 % léků,
- speciálním přenosem pro velké molekuly, bílkoviny.

Pokud je lék do mozku transportován aktivně a dojde k narušení této cesty, nemůže účinkovat. Ovlivnit transhematoencefalický přestup lze i farmakologickým zásahem do aktivity P-glykoproteinu. Když ho farmakologicky zablokujeme, projde léku více a klinický efekt

se zvýší. Naopak pokud jeho aktivitu zvýšíme indukci, léku přestoupí méně a klinický efekt se sníží. Klinicky významné může být např. podání klaritromycinu, který blokuje asi 80 % aktivity P-gp, nebo užívání třezalky, která naopak zvyšuje aktivitu P-gp na trojnásobek. Významným substrátem pro P-gp je např. gabapentin, pokud P-gp zablokujeme klaritromycinem, chinidinem, fluvoxaminem či setralinem, tak gabapentin začne pronikat do mozku významně více.

Transportéry jakožto bílkovinné molekuly jsou polymorfní a každý jedinec může mít jejich aktivitu odlišnou.

Farmakokinetické interakce mezi protizáchvatovými léky navzájem

Řada protizáchvatových léků, zejména starší generace, patří mezi látky s vysokým farmakokinetickým interakčním potenciálem. Ovlivňují aktivitu enzymů popsaných výše. Důsledky interakcí se mohou lišit v závislosti na faktorech, jako je dávka a sérová koncentrace obou léků (indukujícího/inhibujícího a ovlivněného), klinický stav pacienta (včetně jeho genetického profilu) a dalších (přidružená onemocnění a další podávané léky, fytofarmaka, nápoje, dietní opatření).

Enzymatické induktory

Silné – fenobarbital, fenytoin, karbamazepin a primidon – stimulují aktivitu mnoha CYP450 enzymů, stejně i UGTáz a epoxid hydroláz.

Slabé – lamotrigin, rufinamid a perampanel (v dávce > 8–12 mg/den) – mají slabší enzym-indukční vlastnosti a mohou indukovat omezenější množství CYP450 a/nebo UGT enzymů.

Typickým důsledkem enzymatické indukce je zvýšení metabolismu jiného léku (substrátu konkrétního enzymu), což vede ke snížení jeho sérové koncentrace a účinnosti. Klinicky nejvýznamnější je vliv karbamazepinu na jiné protizáchvatové léky.

Karbamazepin lehce až významně snižuje plazmatické koncentrace brivaracetamu, clonazepamu, ethosuximidu, valproátu, eslikarbazepinu, levetiracetamu, lamotriginu, lakosamidu, perampanelu, topiramátu nebo zonisamidu, a k dosažení jejich účinku mohou být nutné vyšší denní dávky.

Je důležité myslet na to, že při vysazení induktoru (karbamazepinu) dojde logicky ke zvýšení plazmatické koncentrace léku/oběti, což může vést k významnému zvýšení plazmatické koncentrace a vzniku vedlejších nežádoucích účinků až k toxicitě.

Enzymatické inhibitory

Z protizáchvatových léků je jako širokospektrální inhibitor enzymů metabolizujících léky známý valproát.

Valproát významně zpomaluje metabolismus a zvyšuje plazmatické koncentrace lamotriginu, fenobarbitalu, rufinamidu. U dospělých dosahuje inhibice metabolismu lamotriginu maxima při dávce valproátu 500 mg/den, a dalším navyšováním dávky se už neeskáluje. Tato interakce má velký klinický dopad a je nezbytné při kombinování těchto dvou léků postupovat podle Souhrnu údajů o přípravku (Summary of product characteristics, SPC). Stejně tak i u dalších „obětí“ valproátové inhibice je nutné respektovat titrační schémata a doporučené denní dávky.

Enzymatické induktory i inhibitory

Topiramát indukuje CYP3A4 (intenzita závisí na dávce, středně silná v dávce > 200 mg/den), inhibuje CYP2C19 a β-oxidaci.

Eslikarbazepin mírně až středně indukuje CYP3A4 a UGT1A1, středně inhibuje CYP2C9 a CYP2C19 (Kořístková et Grundmann, 2016).

Cenobamát je na dávce závislým, středně silným induktorem CYP3A4/5, slabým induktorem CYP2B6, středně silným inhibitorem CYP2C19, inhibitorem UGT2B7, UGT1A1, OATP1B1, MATE1, MATE2K a OAT3.

U těchto léků může být výsledek farmakokinetických interakcí s jinými protizáchvatovými léky složitější.

Pro dosažení optimálního účinku a nejlepší snášenlivosti cenobamátu může být nutná úprava souběžně podávaných protizáchvatových léků (Smith et al., 2022). Je doporučeno tzv. **proaktivní snížení** (před vznikem nežádoucích vedlejších účinků) u klobazamu, fenytoinu, fenobarbitalu (inhibice CYP2C19) a Na⁺ blokátorů (nikoli pro vliv na plazmatické koncentrace, ale pro farmakodynamickou interakci na Na⁺-kanálu). Redukci dávek pro-

Tab. 2. Proaktivní úprava denní dávky protizáchvatových léků po přidání/titrování cenobamátu (CNB)

Užívaný lék		CNB 1.–4. týden 12,5–25 mg/den	CNB 5.–10. týden 50–150 mg/den	Cílová udržovací denní dávka CNB 200–400 mg/den
Více než dva Na ⁺ blokátory		Snížit/vysadit dávku jednoho		
Vysoká dávka jednoho Na ⁺ blokátoru*				↓ karbamazepin o 100–200 mg/den ↓ lamotrigin o 100 mg/den
Lacosamid	≤ 400 mg/den			
	> 400 mg/den		↓ o 100 mg/den při CNB 50 mg/den ↓ o 100 mg/den při CNB 100 mg/den	
Klobazam > 40 mg/den		↓ o 10–20 mg/den při nasazení CNB 12,5 mg ↓ o 10–20 mg/den při CNB 25 mg/den		
Klobazam ≤ 40 mg/den	30–40	↓ o 10 mg/den při nasazení CNB 12,5 mg	↓ o 10 mg/den při CNB 50 mg/den ↓ o 5–10 mg/den při CNB 100 mg/ den	
	25	↓ o 5 mg/den při nasazení CNB 12,5 mg	↓ o 5–10 mg/den při dávce CNB 100 mg/den	
	10–20		↓ o 5–10 mg/den při dávce CNB 100 mg/den	
Fenytoin Hladina ≥ 15 mg/l (≥ 60 μmol/l)		↓ o 25–33 % při CNB 25 mg/den	↓ o 25–33 % při CNB 50 mg/den	
Fenobarbital** Hladina < 25 mg/l (< 100 μmol/l)		↓ o 25 % při CNB 50 mg/den		
Fenobarbital** Hladina ≥ 25 mg/l (≥ 100 μmol/l)		↓ o 25 % při CNB 25 mg/den		

* Karbamazepin ≥ 1 200 mg; lamotrigin ≥ 500 mg

** Primidon je z velké části metabolizován na fenobarbital a lze předpokládat, že bude třeba upravovat jeho dávky podobně

Tab. 3. Reaktivní úprava denní dávky protizáchvatových léků při titrování cenobamátu (CNB)

Užívaný lék		CNB 1.–4. týden 12,5–25 mg/den	CNB 5.–10. týden 50–150 mg/den	Cílová udržovací denní dávka CNB 200–400 mg/den
Lacosamid ≤ 400 mg/den		↓ 100 mg/den (nebo o 25 % dávky) při nežádoucích účincích (např. závratích), opakujte podle potřeby každé 2 týdny		
Klobazam > 40 mg/den				↓ 10 mg/den při nežádoucích účincích (např. ospalosti), opakujte podle potřeby každé 2 týdny
Klobazam ≤ 40 mg/den				↓ 5–10 mg/den při nežádoucích účincích (např. ospalosti), opakujte podle potřeby každé 2 týdny
Fenytoin Hladina < 15 mg/l (≥ 60 μmol/l)			↓ 25–33 % při nežádoucích účincích (např. závratích), obvykle při dávce 50–100 mg/den, opakujte podle potřeby každé 2 týdny	
Fenobarbital*				↓ 25 % při nežádoucích účincích (např. ospalosti), opakujte podle potřeby každé 2 týdny
Všechny ostatní protizáchvatové léky		↓ 25 % při nežádoucích účincích, opakujte podle potřeby každé 2 týdny		↓/vysazení s cílem racionalizace polyterapie

* Primidon je z velké části metabolizován na fenobarbital a lze předpokládat, že bude třeba upravovat jeho dávky podobně

tizáchvatových léků, ke kterým cenobamát přidáváme, zahajujeme buď hned při zahájení léčby, nebo v průběhu navyšování denní dávky (Tab. 2).

Při objevení se nežádoucích vedlejších účinků (nejčastěji ospalosti, závratí) upravujeme denní dávky protizáchvatových léků při titraci cenobamátu reaktivně (Tab. 3).

Farmakodynamické interakce mezi protizáchvatovými léky

Mezi klinicky žádanou farmakodynamickou interakcí patří takové, kdy dvě léčiva mají synergickou (nebo aditivní) účinnost, ale antagonistickou nebo méně než aditivní (infraaditivní) toxicitu, což vede k lepšímu terapeutickému indexu kombinace. Znalost těchto interakcí vzniká obvykle empiricky a je obtížné je objektivizovat. Znalost mechanismu účinku jednotlivých protizáchvatových léků umožňuje klinikovi predikovat pravděpodobnost pozitivní nebo negativní farmakodynamické interakce a podle toho je do kombinace volit. Obecně je doporučeno kombinovat protizáchvatové léky s odlišnými mechanismy účinku (Marusič et Zárubová, 2019).

Mezi nejznámější supraaditivní farmakodynamickou interakci v účinnosti patří kombinace **valproátu a lamotriginu** (Zaccara et Perucca, 2014). Tento klinicky pozitivní efekt je ovšem zatížen složitými interakcemi farmakokinetickými a vyžaduje velmi opatrnou titraci a hledání tolerovaných cílových dávek obou. Jinou potenciálně pozitivní farmakodynamickou interakcí je kombinace **valproátu a ethosuximidu** u pacientů s absencemi. K farmakodynamické interakci, kterou lze vysvětlit na základě synergického efektu ovlivňujícího účinnost, patří kombinace **pregabalínu s blokátory sodíkových kanálů** (Grundmann et Kacířová, 2021). Současná terapie látkami účinkujícími přes napěťově řízený Na⁺-kanál (**eslikarbazepin, karbamazepin, lacosamid, lamotrigin**) zvyšuje **riziko neurotoxicity**, která se projevuje jako ataxie, diplopie, závratě, ospalost. **Topiramát zvyšuje incidenci encefalopatie po kyselině valproové** (z 0,13 % na 0,57 %), s projevy jako hyperamonemie, amonemická encefalopatie, apatie, hypotermie a zvýšení transamináz při zachovalých jaterních funkcích (Kořístková et Grundmann, 2016).

Cenobamát vzhledem k jednomu ze svých mechanismů účinku může farmakodynamicky interagovat s protizáchvatovými léky, blokátory Na⁺-kanálu (popsáno u lacosamidu, lamotriginu, karbamazepinu), což může vyvolávat nežádoucí vedlejší účinky i při jejich plazmatických koncentracích v referenčním rozmezí (dokonce i při jejich poklesu proti hodnotám před přidáním cenobamátu, v důsledku farmakokinetické interakce) a vyžadovat snížení dávek (Tab. 2 a 3) (Suchopár et al., 2022).

Interakce mezi protizáchvatovými a jinými léky

Protizáchvatové léky induktry mohou snižovat účinnost jiných léčiv (Tab. 4).

U léků, které jsou tzv. prekurzory (pro-drugs) a až jejich metabolizováním vzniká účinná látka, mohou induktry vést ke **zvýšení expozice** účinné látky (např. u **cyklofosfamidu**) a je nutné doporučené denní dávky snížit.

Valproát: zvyšuje volnou frakci **warfarinu** vytěsněním z vazebných míst na plazmatických bílkovinách (následkem je zvýšení INR), snižuje dávku potřebnou k dosažení sedace u **propofolu** (Křístková et Grundmann, 2021).

Interakce mezi jinými a protizáchvatovými léky

Léky indikované pro jiná onemocnění mohou významně ovlivnit plazmatické koncentrace protizáchvatových léků. V případě zvýšení hladin dochází k rozvoji nežádoucích vedlejších účinků až toxicitě. **Erytromycin**, který je inhibitorem CYP3A4, může zdvojnásobit nebo dokonce **ztrojnásobit sérové koncentrace karbamazepinu**, který je substrátem CYP3A4 (Zaccara et Perucca, 2014).

Pro gynekology i neurology je důležitá znalost **interakce perorální hormonální antikoncepce s lamotriginem**, při které dochází k významnému poklesu hladiny lamotriginu až o více než 50 %. Takový pokles hladiny lamotriginu může způsobit relaps záchvatů. Prevencí je vyšetření plazmatické hladiny lamotriginu před zahájením perorální hormonální antikoncepce a kontrola po 3–5 dnech společného užívání, s navýšením

Tab. 4. Léky, jejichž hladina může být při současném užívání enzymových induktorů (zejména silných) snížena (Zárubová et al., 2020; Kluhová et Zárubová, 2023)

Analgetika	buprenorphin, fentanyl, methadon, paracetamol, pethidin, tramadol
Antimikrobiální léky	doxycyklin, itraconazol, klaritromycin, lopinavir metronidazol, rifampicin, remdesivir, ritonavir, saquinavir, vorikonazol
Protinádorové léky	busulfan, etoposid, imatinib, metotrexát, nitrosourea, prokarbazin, tamoxifen, thiotepa, vinca alkaloidy
Léky kardiiovaskulárního systému	amiodaron, NOAK, warfarin, statiny, digoxin, betablokátory, kalciové blokátory
Imunosupresiva	cyklosporin A, takrolimus
Antidepresiva/antipsychotika/anxiolytika	chlorpromazin, klozapin, haloperidol, mirtazapin, olanzapin, paroxetin, quetiapin, sertralin, risperidon, trazodon, amitriptylin, benzodiazepiny, bupropion, citalopram
Steroidy	dexamethazon, hydrokortizon, kortizol, methylprednisolon, prednison, kombinovaná perorální hormonální antikoncepce*
Ostatní	alprazolam, midazolam, theofylin, tyroxin

* U pacientek užívajících silné a středně silné induktry jaterních enzymů (cenobamát, eslikarbazepin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, topiramát > 200 mg), je vhodnou antikoncepcí nitroděložní tělíčko (Smetanová et Zárubová, 2024).

dávky lamotriginu dle výsledku, a dosažením jeho hladiny před zahájením podávání antikoncepce. Při vysazení perorální hormonální antikoncepce z komedikace s lamotriginem se může jeho hladina naopak zvýšit, což může vést ke vzniku nežádoucích vedlejších účinků.

Mezi léčivými přípravky z jiných indikací a protizáchvatovými léky mohou také nastat **interakce farmakodynamické**. Například **aditivní (nebo synergické)** terapeutické účinky **mezi valproátem** a některými antipsychotiky nové generace používanými k léčbě mánie, jako např. **quetiapinem**, nebo **zhoršení nežádoucích** metabolických účinků při kombinaci **valproátu s olanzapinem** (Zaccara et Perucca, 2014).

Interakce mezi nápoji, stravou a protizáchvatovými léky

Citrusové plody (také jablečná šťáva, zelený čaj) inhibují CYP3A4, ale inhibují i transportér OATP2B1 v enterocytech. **Léky se zapíjejí vodou.**

Souhrn

Taktika a strategie podávání protizáchvatových léků může být (zejména u některých) v případě nutnosti podávání jejich kombinace nebo současného podávání s jinými léčivy z hlediska interakcí složitá. Existují data o tom, jak je každý lék metabolizován a jaké lze očekávat farmakokinetické interakce, nicméně díky genetickému polymorfismu je i tato predikce interindividuálně odlišná (v budoucnu

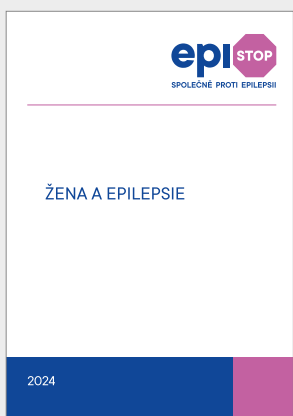
lze v této oblasti předpokládat přínos vyšetřením farmakogenomického profilu). Mnohem složitější jsou interakce farmakodynamické a transport protizáchvatových léků přes hematoencefalickou bariéru. Je důležité, aby pacient vždy upozornil lékaře i lékárníka na všechny léky, které užívá (ale i potravinové doplňky, fytofarmaka a jiné látky), protože mohou účinnost/toxicitu protizáchvatových léků ovlivnit.

Znalost klinicky významných lékových interakcí umožňuje předcházet potenciálně závažným nežádoucím účinkům a/nebo významnému snížení účinnosti. Umožňuje lékaři adekvátní úpravu dávek podávaných léčiv. V klinické praxi je zásadní o potenciální lékové interakci vědět ještě před souběžným podáváním nevhodných léků, eventuálně ji po zavedení kombinace rozpoznat včas a vyhodnotit její možný dopad. V některých situacích nezbyvá než kombinovat léky, jejichž rizikové interakce jsou známé, ale terapeutický profit převažuje.

Z hlediska protizáchvatových léků mají vysoký interakční potenciál především ty ze starší generace, novější jsou v tomto směru zatížené méně s výjimkou cenobamátu, u kterého by však bylo škoda pro obavy z interakcí přijít o jeho výjimečný terapeutický potenciál u pacientů s fokální epilepsií, pokud selhala léčba dvěma protizáchvatovými léky. Lékaři s menší zkušeností mohou při kombinování cenobamátu s klobazamem a dalšími protizáchvatovými léky využít doporučené postupy.

LITERATURA

1. Anzenbacher P, Chládek J. Farmakodynamika. Farmakokinetika. Farmakologie. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, Chládek J, Příborský J, Slíva J, Votava M. Praha: Grada publishing. 2018; str. 5-92. ISBN 978-80-247-5558-8.
2. EpiStop – kolektiv autorů. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, Epistop 2021 (<http://www.epistop.cz/>). ISBN 978-80-906982-1-5.
3. Grundmann M, Kacířová I. Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik. *Klin Farmakol Farm.* 2021;35(1):12-18 | DOI: 10.36290/far.2021.002
4. Kluhová J, Zárubová J. Pacient s epilepsií u praktického lékaře, III. část. Nežádoucí účinky a interakce protizáchvatové medicíny (ASM). *Practicus.* 2023:13-18.
5. Kořístková B, Grundmann M. Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky. *Klin Farmakol Farm.* 2016;30(4):19–23. DOI: 10.36290/far.2016.030.
6. Kořístková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část 2 – interakce s léky z jiných indikačních skupin. *Klin Farmakol Farm.* 2021;35(2):78-87. DOI: 10.36290/far.2021.013.
7. Kořístková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část 3 – interakce s hormonální antikoncepcí. *Klin Farmakol Farm.* 2021;35(3):78-79.
8. Marušič P, Zárubová J. Mechanismy účinku antiepileptik a jejich význam v klinické praxi. *Neurol. praxi.* 2019;20(2):150-152.
9. Smetanová D, Zárubová J. Optimální antikoncepce. EpiStop – kolektiv autorů. *Žena a epilepsie.* Praha. EpiStop 2024; str. 33-40. ISBN 978-80-906982-5-3.
10. Smith MC, Klein P, Krauss GL, et al. Dose Adjustment of Concomitant Antiseizure Medications During Cenobamate Treatment: Expert Opinion Consensus Recommendations. *Neurol Ther.* 2022 Dec;11(4):1705-1720. doi: 10.1007/s40120-022-00400-5. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36057761; PMCID: PMC9588096.
11. Suchopár J. Lékové interakce v neurologii. Seminář Hejnerovy neurologické kliniky 9.10.2024.
12. Suchopár J, Suchopár Š, Prokeš M. Lékové interakce cenobamátu. *Remedia.* 2022;32:488-495.
13. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014 Dec;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714. PMID: 25515681.
14. Zárubová J, Uhrina R, Modráková A, Živanský M. Interakce antiepileptik a léčiv potenciálně použitelných v léčbě COVID-19. Available from: https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/covid-19_aeds-final-1.pdf.



ŽENA A EPILEPSIE

Více než 10 let od posledního vydání vznikla pod odbornou garancí MUDr. Jany Zárubové ve spolupráci předních epileptologů, neurologů i dětských neurologů, genetiků, gynekologů a porodníků, i neonatologů, očekávaná aktualizace publikace *Žena a epilepsie*.

Kniha má tři části věnované adolescenci, dospělosti a období menopauzy. Zásadní jsou informace o vysokém riziku poškození vývoje plodu dítěte v důsledku podávání valproátu i míra rizik dalších protizáchvatových léků v těhotenství, najdete v ní i cenné informace o vlivu pohlavních hormonů na průběh epilepsie, o působení protizáchvatových léků na hormonální regulaci. Upozorňuje na interakce těchto léků s antikoncepcí, věnuje se problematice péče o ženy s epilepsií ve všech fázích těhotenství, v průběhu porodu i otázkám poporodního a laktčního období. Ženy s epilepsií, zejména v období plodnosti a těhotenství, by měly být pod drobnohledem vzdělaných, chápatých a sešrhaných odborníků a strategie péče by se měla opírat o moderní poznatky.

Kniha je určena lékařům všech odborností, kteří se setkávají s pacientkami s tímto onemocněním, tj. především praktickým lékařům pro děti a dorost, praktickým lékařům pro dospělé, neurologům a dětským neurologům, gynekologům a porodníkům, neonatologům a pediatrům, endokrinologům i genetikům. Věříme, že naše publikace přispěje ke zlepšení kvality péče o dívky a ženy léčené pro epilepsii, a tím ke zvýšení jejich kvality života.

Publikaci v ceně 380 Kč je možné objednat u Mgr. Kateřiny Kolářové, e-mail: katerina.kolarova@epistop.cz, tel. 602 268 320.

Verapamil v preventivní léčbě cluster headache Den povědomí o cluster headache 2025

MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.¹, PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.², PharmDr. Jitka Rychlíčková^{3,4},
MUDr. Martin Pešl, Ph.D.^{5,6,7}

¹I. neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁴Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

⁵I. interní klinika, Kardiologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁶Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁷Biologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Cluster headache je primární bolest hlavy patřící mezi trigeminové autonomní cefalgie. Její léčba vychází z empirických doporučení a zahrnuje akutní, preventivní a přemostující přístupy, které jsou doplňovány neuromodulačními metodami. Verapamil je považován za preventivní lék první volby, ačkoliv se u cluster headache jedná o off-label použití. Léčba verapamilem má být zahájena co nejdříve na začátku clusterové periody dávkou 240 mg/den, podmínkou je vyloučení kontraindikací a normální elektrokardiografický nálezn. Již v prvním týdnu léčby je pak dosažena obvyklá účinná dávka 360 mg/den. Další navyšování probíhá postupně dle individuálních potřeb pacienta a za pravidelných kontrol elektrokardiogramu. Léčba vysokou (≥ 480 mg/den) a velmi vysokou dávkou (≥ 720 mg/den) verapamilu probíhá pod dohledem specialisty a souběžně vyžaduje kardiologické sledování. Maximální doporučená dávka k preventivní léčbě cluster headache je 960 mg/den. Preventivní léčba probíhá několik týdnů až měsíců a ukončuje se postupně.

Klíčová slova: cluster headache, trigeminální autonomní cefalgie, management bolesti, terapie, blokátory kalciových kanálů, verapamil.

Verapamil in the preventative treatment of cluster headache Cluster Headache Awareness Day 2025

Cluster headache is a primary headache disorder classified under trigeminal autonomic cephalgias. Its treatment is based on empirical recommendations and includes acute, preventative and bridging treatment strategies, and complemented by neuromodulatory methods. Verapamil is considered first-line preventative medication, although its use in cluster headache is off-label. The treatment should be started at the very beginning of the cluster period with an initial dose of 240 mg/day, prior it is mandatory to rule out contraindications and confirm that patient's echocardiographic finding is normal. During the first week of treatment, the typical effective therapeutic dose of 360 mg/day is achieved. Further increase of the dose is provided stepwise according the needs of the patient and with routine electrocardiogram monitoring. If high (≥ 480 mg/day) or very high doses (≥ 720 mg/day) of verapamil are necessary, treatment should be administered under the specialist's supervision with close cardiologic follow-up. The maximum recommended dose for preventative treatment of cluster headache is 960 mg/day. Preventative treatment usually continues for several weeks or months and must be withdrawn gradually.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Práci podpořil Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění, financovaný z „Programu podpory excelentního výzkumu v prioritních oblastech veřejného zájmu ve zdravotnictví – EXCELES“, z prostředků Evropské unie prostřednictvím Nástroje pro oživení a odolnost – Next generation EU. Registrační číslo projektu je LX22NPO5104.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):54-60

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.001>

Článek přijat redakcí: 12. 12. 2024

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2025

MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.

pavel.rehulka@fnusa.cz

Key words: cluster headache, trigeminal autonomic cephalgias, pain management, therapeutics, calcium channel blockers, verapamil.

Úvod

Cluster headache je primární bolest hlavy ze skupiny trigeminových autonomních bolestí hlavy. „Den povědomí o cluster headache“ v roce 2023 a 2024 měl za cíl zvýšení informovanosti o tomto onemocnění a o jeho diagnostických kritériích (Tab. 1) (Řehulka et al., 2024). Aktuální ročník je věnován prohloubení vědomostí o léčbě cluster headache (Tab. 2), zejména chceme poskytnout detailní přehled a jasné doporučení k preventivní léčbě verapamilem. Ačkoliv je verapamil celosvětově uznáván jako preventivní lék první volby u cluster headache, v běžné klinické praxi nejsou jeho terapeutické možnosti využívány v plném rozsahu (nejčastějším problémem je poddávkování). Důvodů je několik: nízká prevalence cluster headache, marginální význam verapamilu v neurologii, off-label indikace, nutnost postupné titrace, podávání supramaximálních dávek, riziko potenciálně závažných nežádoucích účinků.

Léčba cluster headache

Terapie cluster headache je založena zejména na doporučeních národních a regionálních odborných společností. Data z kvalitních (randomizovaných, placebem kontrolovaných) klinických studií jsou limitovaná. Konsenzus expertů zahrnuje různé léčebné strategie s odlišným cílem a rozmanitými léčivými prostředky (Schytz et al., 2021; May et al., 2023; Lund et al., 2023; Nežádál et al., 2023):

- **akutní léčba** (léčba jednotlivé ataky) – sumatriptan, zolmitriptan, oxygenoterapie,
- **preventivní léčba** (zahajuje se na začátku clusterové periody a pokračuje i určité období po jejím skončení) – verapamil, topiramát, lithium carbonicum, melatonin, onabotulinumtoxin A,
- **přemostující léčba** (na začátku clusterové periody před dosažením účinku preventivní léčby) – glukokortikoidy ve formě perorální léčby nebo blokáda nervus occipitalis major,
- **neuromodulace** (neurostimulační léčba) – stimulace nervus occipitalis major; neinvazivní stimulace nervus vagus, stimulace ganglion sphenopalatinum,

Tab. 1. Diagnostická kritéria cluster headache podle ICHD-3 (2018). Při epizodické formě se ataky bolesti vyskytují během clusterových period, které ustávají na dobu delší než 3 měsíce. Při chronické formě se ataky objevují v průběhu celého roku s remisí trvající méně než 3 měsíce

A. Nejméně pět atak splňujících kritéria B–D
B. Těžká nebo velmi těžká jednostranná orbitální, supraorbitální a/nebo temporální bolest, trvající 15–180 minut (pokud není léčena)
C. Jedno nebo obojí z následujících: <ol style="list-style-type: none"> 1. nejméně jeden z následujících příznaků nebo znaků ipsilaterálně k bolesti <ol style="list-style-type: none"> a. konjunktivální nástřik nebo slzení b. nosní kongesce a/nebo rhinorea c. edém očního víčka d. pocení na čele a v obličeji e. mióza a/nebo ptóza 2. pocity neklidu nebo agitovanosti
D. Frekvence atak v intervalu jedenkrát za dva dny až 8x za den
E. Nezařaditelná lépe pod jinou ICHD-3 diagnózu

Tab. 2. Doporučené léčebné postupy u cluster headache. Léčiva s anti-CGRP účinkem nejsou v současnosti k léčbě cluster headache doporučena; upraveno podle (Schytz et al., 2021; May et al., 2023; Lund et al., 2023)

Akutní léčba
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sumatriptan 6 mg s. c. (max. 2x denně) ■ Sumatriptan 20 mg nosní sprej (max. 2x denně) ■ Inhalace 100% kyslíku 12 litrů/minutu po dobu 15 minut (maskou)
Preventivní léčba
<ul style="list-style-type: none"> ■ Verapamil p. o. 240–960 mg/den (podrobněji v textu) ■ Topiramát p. o. 50–200 mg/den (iniciální dávka 25 mg/den, navyšovat o 25 mg/týden)
Přemostující léčba
<ul style="list-style-type: none"> ■ Prednison 80–100 mg/den (v jedné ranní dávce) po dobu 5 dnů, následně vysazovat o 12,5 mg/den (souběžně podávat pantoprazol 20 mg/den a kalium chloratum 500 mg/den) ■ Blokáda nervus occipitalis major (možno opakovat nejdříve za 3 měsíce)
Jiná opatření
<ul style="list-style-type: none"> ■ Úplná abstinence alkoholu během clusterové periody
Neuromodulace
<ul style="list-style-type: none"> ■ Stimulace nervus occipitalis major

- **jiná opatření** – abstinence alkoholu, ukončení kouření.

Akutní, preventivní a přemostující léčba se používá souběžně; podrobnosti k jednotlivým léčebným modalitám jsou uvedeny v tabulce 2.

Klinické použití verapamilu

Verapamil je fenylalkylaminový blokátor kalciových kanálů (IV. skupina antiarytmik klasifikace Vaughana-Williamse). Působí reverzibilní inhibicí Ca²⁺ kanálů typu L v sarkolemě kardiomyocytů sinusového uzlu a převodního systému, kontraktálního myokardu a také v buňkách hladké svaloviny cévní a střevní stěny.

Indikace léčby verapamilem

Verapamil je registrován k použití u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností

nad 50 kg k léčbě ischemické choroby srdeční, supraventrikulárních tachyarytmií a arteriální hypertenze. Verapamil vykazuje řadu účinků, které mají terapeutické využití (Bultas, 2012; SPC Isoptin):

- **negativně dromotropní účinek** – prodloužení sinoatriálního a atrioventrikulárního (AV) převodního času zpomaluje depolarizaci myokardu (významně zpomalení vodivosti kardiomyocytů),
- **negativně inotropní účinek** – snížení síly kontrakce myokardu, a tím snížení nároků na zásobení myokardu kyslíkem (mírné ovlivnění dráždivosti kardiomyocytů),
- **negativně chronotropní účinek** – zpomalení tvorby vzruchu v sinusovém uzlu (relativně malý účinek na srdeční automacii),
- **periferní vazodilatace** – antihypertenzní účinek.

Kontraindikace verapamilu

Kontraindikace verapamilu jsou dány rovněž jeho farmakodynamickými vlastnostmi (SPC Isoptin):

- **bradykardie** – symptomatická, TF < 40/min. (komplexní účinek verapamilu je bradykardizující),
- **syndrom nemocného sinu** (vzhledem k negativně chronotropnímu účinku verapamilu),
- **elektrokardiografické (EKG) známky pre-excitace komor** (PQ interval < 120 ms, přítomnost vlny delta) u akcesorní převodní dráhy, např. Wolffův-Parkinsonův-Whiteův syndrom a Lownův-Ganongův-Levinův syndrom (pacienti jsou ohroženi vznikem fibrilace síní),
- **AV blok 2. nebo 3. stupně** (verapamil má negativně dromotropní účinek, a tak by dále zpomalil atrioventrikulární převod),
- **srdeční selhání** se sníženou ejekční frakcí pod 35 %, např. při hypertrofické či dilatční kardiomyopatii (verapamil má negativně inotropní účinek),
- **kardiogenní šok** – systolický krevní tlak < 90 mmHg se selháváním oběhu a orgánovým postižením (antihypertenzní účinek verapamilu způsobený vazodilatací),
- **souběžná léčba ivabradinem nebo betablokatory** (verapamil působí zvýšení jejich maximálních plazmatických hladin, potenciace negativně dromotropního účinku betablokátorů).

Nežádoucí účinky verapamilu

Celkový bradykardizující efekt verapamilu není příliš významný, u retardované formy v dávkách 120–360 mg/den působí pokles jen o < 5 tepů/min (Cucherat et Borer, 2012). Snížení sympatické aktivity srdečního rytmu a periferní vazodilatace vede k sekundárnímu snížení fyziologické „poptávky“ po adrenálních katecholaminech, může tak ovlivnit potřebu jejich kompenzačního uvolňování. Verapamil snižuje motilitu trávicího traktu a může navodit zácpu již v dávkách nižších než 240 mg/den (Gabai et Spierings, 1989). Případný rozvoj perimaleolárních otoků je závislý na dávce a je způsoben změnami v mikrocirkulaci periferních tkání. Vzácne, ale rozmanité jsou nežádoucí kožní reakce včetně Stevensonova-Johnsonova syndromu (Ioulis

Obr. 1. Titrace verapamilu u cluster headache. Schéma A: retardovaná forma verapamilu (iniciální dávka 240 mg 1× denně á 24 h). Schéma B: verapamil v potahované tabletě (iniciální dávka 80 mg 3× denně á 8 h). Režim A je pro pacienty pohodlnější a snižuje potenciální riziko chyby při postupném navýšování. Režim B umožňuje eskalaci na vyšší dávky než je 480 mg/den. EKG vyšetření je třeba zajistit před zahájením léčby, před navýšením dávky i průběžně během léčby verapamilem, při zjištění abnormality je třeba postup modifikovat (rozhodnutí o úpravě dávky na základě EKG Holter monitorace nebo ukončení léčby verapamilem)

A
1. den EKG, verapamil 240 mg SR ½-0-½ (v 06–18 h)
4. den EKG, verapamil 240 mg SR 1-0-½ (v 06–18 h)
11. den EKG, verapamil 240 mg SR 1-0-1 (v 06–18 h)
14. den EKG, při potřebě vyšší dávky převedení na schéma B
B
1. den EKG, verapamil 80 mg IR 1-1-1 (v 06–14–22 h)
4. den EKG, verapamil 80 mg IR 2-1-1 (v 06–14–22 h)
8. den EKG, verapamil 80 mg IR 2-2-1 (v 06–14–22 h)
12. den EKG, verapamil 80 mg IR 2-2-2 (v 06–14–22 h)
16. den EKG Holter monitorace, verapamil 80 mg IR 3-2-2 (v 06–14–22 h)
Nutná EKG Holter monitorace:
■ verapamil ≥ 480 mg/den
■ TF < 50/min
■ AV blok 1. stupně s PQ 201–250 ms
Ukončení léčby verapamilem:
■ TF < 40/min
■ AV blok 1. stupně s PQ > 250 ms
■ AV blok 2. a 3. stupně
■ Vznik jiné kontraindikace

et al., 2003). Sporná zůstává oblast potenciálně protinádorového působení verapamilu, nebo naopak jeho asociace s vyšším výskytem malignit (Wright et al., 2017).

Verapamil u cluster headache

Mechanismus účinku verapamilu u cluster headache není znám, pravděpodobně prostřednictvím některého (nebo více typů) napětově řízeného vápníkového kanálu (Tfelt-Hansen et Tfelt-Hansen, 2009). Mezi hlavní hypotézy patří vazoaktivní působení verapamilu, inhibice GABA signalizace, modulace cirkadiálního rytmu nebo snížení parasymptatické aktivity (Lund et al., 2023). Účinnost verapamilu byla prokázána v několika studiích (Gabai et Spierings, 1989; Bussone et al., 1990; Leone et al., 2000) a je aktuálně doporučen jako první volba v preventivní léčbě cluster headache (Schytz et al., 2021; May et al., 2023; Lund et al., 2023; Nežádal et al., 2023).

Podmínky off-label použití verapamilu

Užití verapamilu v indikaci cluster headache se opírá o § 8 odstavce 4 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, kdy ošetřující lékař může použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem

údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. U verapamilu jde o off-label použití jednak při léčbě cluster headache, jednak při jakémkoliv použití dávek převyšujících 480 mg/den. Pacient nebo jeho zákonný zástupce musí být seznámen s touto skutečností a důsledky pro pacienta (za případnou škodu na zdraví při takovém postupu odpovídá provozovatel zdravotnického zařízení) (Zákon č. 378/2007 Sb.). U dávek verapamilu vyšších než 480 mg/den je navíc třeba v receptu vykřičníkem vyznačit záměrné překročení dávkování uvedené v souhrnu údajů o přípravku (podle § 5 odstavce 3 vyhlášky č. 329/2019 Sb. o předepisování léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb) (Vyhláška č. 329/2019 Sb.).

Farmakokinetika verapamilu

Biologická dostupnost verapamilu je značně variabilní, závisí jak na individuálních vlastnostech pacientů, tak i dávce nebo lékové formě léčiva. Nástup účinku perorálních lékových forem bez prodlouženého uvolňování je středně rychlý (nejvyšší hladiny verapamilu v plasmě je dosaženo za 1–2 hodiny po podání), doba působení je relativně krátká (poločas plazmatické eliminace je 3–7 h) (SPC Isoptin, Tfelt-Hansen et Tfelt-Hansen, 2009).

Verapamil se ze střeva snadno vstřebává a podléhá výraznému first-pass efektu, při opakovaném podání jeho biologická dostupnost dosahuje 25–50 %. Verapamil je v játrech metabolizován převážně cytochromem P450 3A4 (CYP3A4), míra a rychlost metabolizace výrazně závisí na genotypu pacienta (Tfelt-Hansen et Tfelt-Hansen, 2009). Clearance verapamilu je při opakovaném perorálním podávání nižší než po podání jednotlivé dávky (Follath et al., 1986).

U verapamilu byla zaznamenána nelineární farmakokinetika (Gupta et al., 1996), okolo 10. dne léčby verapamilem se navíc přechodně snižuje first-pass efekt vlivem autoinhibice CYP3A4 (Lemma et al., 2005). V současnosti je studována souvislost farmakokinetického a farmakodynamického účinku verapamilu v klinickém hodnocení SEVA (Atrioventricular Block and Cluster Headache, NCT04406259).

Nejčastější interakce

- **Verapamil je středně silný inhibitor cytochromu P450 3A4 (CYP3A4).** Vyloučit je třeba zejména souběžnou léčbu atorvastatinem (zvýšené riziko myopatie a rhabdo-

myolýzy), domperidonem (prodloužení QT intervalu), klopidogrelem (snížené protidestičkové působení), flukonazolem (zvýšení systémové expozice verapamilu), lithiem (bradykardie a neurotoxicita) a také konzumaci grepové šťávy a pomela (Lund et al., 2023; Suchopár et al., 2023).

- **Verapamil je středně silným inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp).** Při současném podávání verapamilu a dabigatranu se zvyšuje plazmatická koncentrace dabigatranu a hrozí riziko krvácivých komplikací. Dabigatran by proto měl být užíván minimálně 2 hodiny před podáním verapamilu, nebo by měla být dávka dabigatranu redukována. Díky funkci P-gp v hematoencefalické bariéře (efluxní pumpa) může verapamil zvyšovat centrální nežádoucí účinky jiných léčiv (Suchopár et al., 2023).

Dávkování verapamilu u cluster headache

Iniciální dávka verapamilu

Pro dosažení úlevy je nutné zahájit preventivní léčbu verapamilem co nejdříve na

začátku clusterové epizody takovou dávkou, která umožní další navýšení do účinné dávky. Běžná úvodní dávka verapamilu je 240 mg/den (1× denně v retardované formě nebo potahovaná tableta 80 mg 3× denně každých 8 hodin) (Schytz et al., 2021; May et al., 2023).

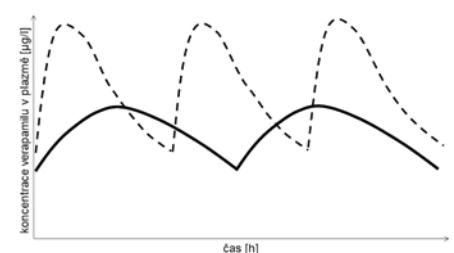
Rychlost titrace verapamilu

Podle doporučení může být dosaženo dávky 360 mg/den už 4. den léčby (Schytz et al., 2021; May et al., 2023). Na dávku 440 mg/den případně navyšujeme od 9. dne. Navýšení na 480 mg/den je možné nejdříve 11. den léčby (Schytz et al., 2021; May et al., 2023). V případě potřeby se dávka dále navyšuje o 80 mg/den vždy po 3–4 dnech (May et al., 2023). Rozdílné léčebné režimy jsou schematicky znázorněny na obrázku 1.

Individuální účinná dávka verapamilu

Po navýšení na dávku 360 mg/den většina pacientů udává postupné snížení frekvence atak. Tato dávka je dostatečná k úplnému osvobození od bolesti u pacientů s epizodickou formou cluster headache (lze pozorovat nejdříve za jeden týden po dosažení účinné dávky). U pacientů s chronickou formou jsou obvykle potřebné vyšší dávky a výsledek se dostavuje v delším časovém horizontu (4–5 týdnů) (Negro et Martelletti, 2020).

Obr. 2. Schematická simulace 24hodinového průběhu plazmatických koncentrací verapamilu při podávání celkové dávky 480 mg/den (za předpokladu dosažení ustáleného stavu). Přerušovanou čarou je znázorněna plazmatická koncentrace po podání verapamilu 80 mg 2 tablety s okamžitým uvolňováním (IR, immediate release) 3× denně á 8 h. Plnou čarou je vyznačena po podání verapamilu 240 mg 1 tableta s prodlouženým uvolňováním (SR, sustained release) 2× denně á 12 h. Při použití IR tablet je dosahováno vyšších maximálních plazmatických koncentrací, ale také většího kolísání plazmatické hladiny v průběhu dávkovacího intervalu. U SR tablet lze při stejné celkové denní dávce předpokládat nižší riziko rozvoje dávkově závislých nežádoucích účinků než u IR tablet



Tab. 3. Orientační přehled dávek verapamilu a jejich klinický význam v léčbě cluster headache; dávky verapamilu považované za vysoké jsou podbarveny oranžově, velmi vysoké dávky jsou vyznačeny červeně

1 200 mg/den	Maximální dávka použitá k léčbě cluster headache (Cohen et al., 2007)
960 mg/den	Maximální doporučená dávka k preventivní léčbě cluster headache (Koppen et al., 2016)
≥ 720 mg/den	Bradykardie a srdeční arytmie až u 40 % léčených pacientů s cluster headache (Lanteri-Minet et al., 2011)
574 mg/den	Průměrná účinná dávka u chronické formy cluster headache (Gabai et Spierings, 1989)
550 mg/den	Průměrná nejvyšší dávka k léčbě cluster headache doporučená panelem arytologů (Koppen et al., 2016)
≥ 480 mg/den	Opakovaná EKG vyšetření i při stabilní dávce, polovinou expertního panelu arytologů doporučeno Holter EKG monitorování (Koppen et al., 2016)
440 mg/den	Běžná účinná dávka u cluster headache (Koppen et al., 2016)
360 mg/den	Průměrná účinná dávka u epizodické formy cluster headache (Gabai et Spierings, 1989)
240 mg/den	Obvyklá počáteční dávka k preventivní léčbě cluster headache (May et al., 2023)

Tab. 4. Srovnání obecných vlastností perorálních lékových forem verapamilu. Uvedené rozdíly jsou pouze relativní. U odlišných parametrů se uplatňují v různé míře a nemusí mít přímý klinický důsledek; zpracováno na základě publikovaných dat (McAllister et al., 1985; Follath et al., 1986; Gupta et al., 1996)

Verapamil 80 mg potahovaná tableta	Verapamil 240 mg retardovaná forma
Rychlejší vstřebání enterocyty	Pomalejší vstřebání enterocyty
Nižší vliv first-pass efektu	Výraznější vliv first-pass efektu
Vyšší biologická dostupnost	Nižší biologická dostupnost
Výraznější kolísání hladiny během dne	Stabilnější sérové hladiny během dne
Vyšší riziko nežádoucích účinků závislých na dávce	Nižší riziko nežádoucích účinků závislých na dávce
Kratší dávkovací interval (á 8 h)	Delší dávkovací interval (á 12 h)
Složitější titrační schéma	Jednodušší titrační schéma
Lepší přizpůsobení individuální účinné dávky při titraci	Při titraci neumožňuje navýšení jednotlivé dávky o méně než 120 mg
Vhodný pro cílené úpravy dávky	Vhodný pro dlouhodobou léčbu

Tab. 5. Sledované EKG parametry při léčbě verapamilem (vybráno a upraveno z Pazderník et al., 2024)

	Fyziologický podklad	EKG křivky	Fyziologická hodnota	Patologická hodnota	Význam při patologiích
Srdeční frekvence	Počet cyklů elektrické aktivity myokardu/min	Interval mezi dvěma nejbližšími kmity R (interval RR)	60–100/min v klidu	Bradykardie při < 50/min	Těžká bradykardie < 40/min
Vlna P	Depolarizace síní	První pozitivní vlna	Max. šířka 110 ms, max. výška 2,5 mm	Abnormality vlny P	Hypertrofie síní, ektopický pacemaker a další
Interval PQ	Vedení vzruchu ze sinoatriálního uzlu na komory	Úsek od začátku vlny P po začátek komplexu QRS	120–200 ms	Interval PQ < 120 ms (preexcitace komor*), interval PQ > 200 ms (AV blok 1. stupně)	Při nepřevedených QRS komplexech AV blok 2. stupně (Wenckebach, Mobitz II), případně AV blok 3. stupně
Komplex QRS	Depolarizace komor	Úsek od prvního negativního kmity komplexu do dalšího negativního kmity za kmitem R	80–120 ms	Vlna delta jako obraz preexcitace komor*	Prodloužení komplexu QRS u poruch převodního systému
Interval QT	Depolarizace a repolarizace komory	Úsek od začátku komplexu QRS do konce vlny T (používá se QTc- interval korigovaný na srdeční frekvenci)	350–440 ms	QTc ≥ 480 ms	Při prolongaci riziko komorových arytmií a náhlé srdeční smrti
ST úsek	Období před repolarizací komor	Úsek mezi koncem komplexu QRS a začátkem vlny T	Za normálních okolností je ST úsek izoelektrický	Denivelace ST úseku	Marker ischemie myokardu, dále u časně repolarizace, blokády levého Tawarova raménka, syndromu bratří Brugadaových, hyperkalemii
Vlna T	Repolarizace komor	Konkordantní ve všech svodech	Max. výška 5 mm v končetinových svodech, max. výška 10 mm v hrudních svodech	Inverze vlny T (ve svodech I, II, V3–V6 je vždy patologická)	Nespecifický marker ischemie myokardu, změny voltáže např. při intoxikaci antiarytmiky

* u Wolffova-Parkinsonova-Whiteova syndromu, † u Lownova-Ganongova-Levinova syndromu

Maximální dávka verapamilu

Dle souhrnu údajů o přípravku by při dlouhodobé léčbě neměla být překročena denní dávka 480 mg; krátkodobé zvýšení dávky je možné (SPC Isoptin). Indikace vysoké (≥ 480 mg/den) a velmi vysoké dávky verapamilu (≥ 720 mg/den) závisí na rozhodnutí specialisty na základě individuálních potřeb pacienta. Při léčbě dávkou ≥ 720 mg/den byla hlášena bradykardie u 24 % pacientů a palpitace u 14 % pacientů (Lanterminet et al., 2011). Při velmi vysoké dávce verapamilu jsou nutné pravidelné EKG kontroly, optimálně kardiologické sledování s dlouhodobou monitorací EKG (24hodinový EKG Holter, či vícedenní transtelefonní monitorace) (May et al., 2023). Přehled používaných dávek verapamilu a jejich klinický význam v léčbě cluster headache poskytuje tabulka 3.

Vedení léčby verapamilem u cluster headache

Výběr lékové formy

Na českém trhu je verapamil k dispozici jak ve formě potahovaných tablet s okamžitým uvolňováním (Isoptin 40 a 80 mg), tak ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním (Isoptin SR 240 mg, Verogalid ER 240 mg, Verapamil AI retard 240 mg). Dle doporučení souhrnu údajů o přípravku lze

retardovanou tabletu rozdělit na dvě stejné dávky, nesmí se však drtit (SPC Isoptin). Nejsou dostupná přímá komparativní data mezi normální a SR/ER formou; obecné rozdíly shrnují tabulka 4 a obrázek 2.

Dávkové intervaly

Cluster headache vykazuje cirkadiální rytmicitu atak s vazbou na REM fázi spánku. U většiny pacientů však dochází jak k nočním, tak denním atakám (Ran et al., 2023). Experimentování s podáním maximální dávky na noc před spaním nebo cílené předčasné buzení pacienta k aplikaci verapamilu nevedlo ke snížení používané celkové denní dávky (Blau et Engel, 2004). Přesto je žádoucí, aby bylo podávání dávek v průběhu 24 hodin pravidelné a bez vynechání večerní dávky.

Délka preventivní léčby

Preventivní léčba verapamilem pokračuje i po dosažení optimálního terapeutického efektu, předčasné vysazení může vést k relapsu. Postupné vysazování verapamilu se zahajuje nejdříve 14 dní po poslední atace nebo po uplynutí 1,5 násobku obvyklého trvání clusterové periody u daného pacienta (Blau et Engel, 2004). U chronické formy cluster headache může být vhodné v účinné léčbě pokračovat dlouhodobě (Negro et Martelletti, 2020).

Ukončení preventivní léčby

Dlouhodobé užívání verapamilu by nemělo být náhle přerušeno, pokud pro to není závažný důvod (SPC Isoptin). Osvědčuje se postupné snižování dávky v řádu několika týdnů.

Elektrokardiografie při léčbě verapamilem

EKG před zahájením léčby

EKG je základním screeningem před každým zahájením léčby verapamilem (Schytz et al., 2021). Expertní panel arytologů to nepovažuje za zcela nutné v situaci před zahájením léčby úvodní dávkou, a to pouze u pacientů, kteří během předchozí clusterové periody léčené verapamilem neměli kardiální nežádoucí účinky (Koppen et al., 2016). Na druhou stranu EKG může odhalit základní kardiologické diagnózy (arytmie, prodloužení QT intervalu, ST změny, či inverze T vlny) a vzhledem k jeho široké dostupnosti by nemělo být opomenuto (Tab. 5). Za bradykardii k cílenému sledování je považována tepová frekvence < 50/min, při poklesu < 40/min je léčba verapamilem kontraindikovaná. Při záchytu známek preexcitace komor (vlna delta, PQ < 120 ms) by pacient měl podstoupit invazivní elektrofyziologické vyšetření (Pazderník et al., 2024).

Tab. 6. Atrioventrikulární blokády – přehled základních charakteristik (upraveno podle Pazderník et al., 2024)

	Převod vzruchu ze síní na komory	Interval PQ	Převod vlny P na následující QRS komplex	Klinické symptomy	Rizika	Potenciální vývoj
AV blokáda 1. stupně	Zpomalení převodu	PQ > 200 ms	1 : 1	Asymptomatická (nezpůsobuje bradykardie), při extrémně prodlouženém intervalu PQ > 300 ms příznaky srdečního selhání	Zhoršení prognózy u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním	Většinou neprogreduje do AV blokády vyšších stupňů
AV blokáda 2. stupně typu Mobitz I (Wenckebach)	Periodická porucha převodu	Postupné prodloužování PQ intervalu až na > 300 ms	3 : 2, 4 : 3, 5 : 4 (na konci cyklu jeden komplex QRS vypadne)	Asymptomatická, bradykardie s hypotenzí	Synkopa	Jen vzácný přechod do AV blokády vyššího stupně
AV blokáda 2. stupně typu Mobitz II	Náhlá porucha převodu	PQ zůstává konstantní (normální trvání)	Po vlně P pravidelně nenásleduje QRS komplex	Asymptomatická, bradykardie s hypotenzí	Synkopa; kdykoliv možný vznik AV blokády 3. stupně	Vysoké riziko progresse do AV blokády 3. stupně (u > 50 % pacientů)
AV blokáda 3. stupně	Kompletní blokáda převodu	Variabilní (obraz fibrilace nebo flutteru síní)	Atrioventrikulární disociace (náhradní rytmus)	Asymptomatická (u pacientů s TF > 40/min), presynkopy, závratě, únava, nevykonnost, dušnost, bolest na hrudi	Synkopa, srdeční zástava	Smrt v případech, kdy se nespustí náhradní rytmus

EKG během léčby verapamilem

Během léčby verapamilem je doporučeno EKG průběžně opakovat (Schytz et al., 2021). EKG je nezbytné zopakovat před navýšením dávky na 360 mg/den a 440 mg/den a pak nutně při každém dalším zvýšení dávky. Po dosažení účinné dávky verapamilu experti doporučují EKG vyšetření zopakovat za 4–5 dnů po posledním navýšení (Koppen et al., 2016). I při stabilní dávce se doporučuje EKG pravidelně kontrolovat, zejména při dlouhodobé léčbě (Cohen et al., 2007). U ambulantně zachycené TF < 50 tepů/minutu, nebo AV bloku 1. stupně s PQ nad 200 ms, ale méně než 250 ms, je vhodné doplnění EKG Holteru.

EKG Holter monitorace

Delší EKG monitorace (24 hodin, či smyčkové nahrávače na více dní) je vhodná při

vysokých dávkách verapamilu (Koppen et al., 2016), ale též při bradykardii (TF 40–50/min) a u hraničního nálezu (PQ interval v rozmezí 201–250 ms) k vyloučení závažnější bradykardie či AV bloku vyšších stupňů. Na základě nálezu se určí další postup (Obr. 2).

Vysazení verapamilu při nově zjištěné EKG abnormalitě

Bezprostřední přerušování léčby je nezbytné při symptomatické bradykardii, poklesu TF < 40/min, nebo záchytu AV blokády 1. stupně s prodloužením PQ nad 250 ms či suspekci na AV bloky vyšších stupňů (Tab. 6). Úprava medikace je nezbytná také při prodloužení QT intervalu nad 450 ms.

EKG při ukončení léčby

Při plánovaném vysazování a ukončení léčby verapamilem se stran provádění EKG ne-

vztahují žádná specifická doporučení (Koppen et al., 2016).

Závěr

Verapamil je považován za lék první volby pro preventivní terapii cluster headache, přestože jeho přesný mechanismus účinku není u této diagnózy zcela objasněn. Klíčem k úspěšné léčbě je časné zahájení postupné titrace verapamilu na začátku každé clusterové periody, protože se jeho efekt dostavuje až od středně vysokých dávek a s určitou latencí. Obě z dostupných perorálních lékových forem (tablety s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním) mají své výhody a nevýhody; preference některého z nich závisí zejména na individuální účinné dávce verapamilu, toleranci této dávky pacientem a absenci EKG abnormit během léčby.

LITERATURA

- Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache*. 2004;44(10):1013-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04196.x.
- Bultas J. Význam farmakologické intervence srdeční frekvence v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *Interv Akut Kardiol*. 2012;11(5-6):202-210.
- Bussone G, Leone M, Peccarisi C, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache*. 1990;30(7):411-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.1990.hed3007411.x.
- Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology*. 2007;69(7):668-75. doi: 10.1212/01.wnl.0000267319.18123.d3.
- Cucherat M, Borer JS. Reduction of resting heart rate with antianginal drugs: review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2012;19(4):269-80. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182246a49.
- Follath F, Ha HR, Schütz E, et al. Pharmacokinetics of con-

- ventional and slow-release verapamil. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21 Suppl 2(Suppl 2):149S-153S. doi: 10.1111/j.1365-2125.1986.tb02864.x.
- Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache*. 1989;29(3):167-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.1989.hed2903167.x.
- Gupta SK, Hwang S, Atkinson L, et al. Simultaneous first-order and capacity-limited elimination kinetics after oral administration of verapamil. *J Clin Pharmacol*. 1996 Jan;36(1):25-34. doi: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04148.x.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1016/j.jebeh.2018.07.018.
- European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol*. 2023;30(10):2955-2979. doi: 10.1111/ene.15956.
- Ioulios P, Charalampos M, Efronini T. The spectrum of

- cutaneous reactions associated with calcium antagonists: a review of the literature and the possible etiopathogenic mechanisms. *Dermatol Online J*. 2003;9(5):6.
- Koppen H, Stolwijk J, Wilms EB, et al. Cardiac monitoring of high-dose verapamil in cluster headache: An international Delphi study. *Cephalalgia*. 2016;36(14):1385-1388. doi: 10.1177/0333102416631968.
- Lanteri-Minet M, Silhol F, Piano V, et al. Cardiac safety in cluster headache patients using the very high dose of verapamil (≥ 720 mg/day). *J Headache Pain*. 2011;12(2):173-6. doi: 10.1007/s10194-010-0289-x.
- Lemma GL, Wang Z, Hamman MA, et al. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(3):218-30. doi: 10.1016/j.clpt.2005.11.001.
- Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus

► PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

VERAPAMIL V PREVENTIVNÍ LÉČBĚ CLUSTER HEADACHE DEN POVĚDOMÍ O CLUSTER HEADACHE 2025

placebo. *Neurology*. 2000;54(6):1382-5. doi: 10.1212/wnl.54.6.1382.

16. Lund NLT, Petersen AS, Fronczek R, et al. Current treatment options for cluster headache: limitations and the unmet need for better and specific treatments—a consensus article. *J Headache Pain*. 2023;24(1):121. doi: 10.1186/s10194-023-01660-8.

17. May A, Evers S, Goadsby PJ, et al. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol*. 2023;30(10):2955-2979. doi:10.1111/ene.15956

18. McAllister RG Jr, Hamann SR, Blouin RA. Pharmacokinetics of calcium-entry blockers. *Am J Cardiol*. 1985;55(3):30B-40B. doi: 10.1016/0002-9149(85)90611-3.

19. Ministerstvo zdravotnictví České republiky [online]. MZČR: ©2024 [cit. 8.12.2024]. Vyhláška č. 329/2019 Sb. o předepisování léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb. Dostupné z: <https://mzd.gov.cz/vyhlaska-329-2019-sb-o-predepisovani-lecivych-pripravku-pri-poskytovani-zdravotnich-sluzeb-ve-zneni-pozdejsich-predpisu/>.

20. Ministerstvo zdravotnictví České republiky [online]. MZČR: ©2024 [cit. 8.12.2024]. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech. Dostupné z: <https://mze.gov.cz/public/portal/mze/legislativa/ostatni/zakon-2007-378-o-lecivech>.

21. National Library of Medicine [Internet]. ClinicalTrials.gov:

©2024 [cit. 8.12.2024]. Atrioventricular Block and Cluster Headache (SEVA). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04406259?term=verapamil%20AND%20Cluster%20Headache&limit=50&page=1&rank=1#study-overview>.

22. Negro A, Martelletti P. Prophylactic Drugs. In: Leone M, May A (eds). Cluster Headache and other Trigeminal Autonomic Cephalgias. Headache. Cham: Springer. 2020; 264 s. ISBN 978-3-030-12440-3.

23. Nežádal T, Marková J, Blažková K, et al. Diagnostika a léčba bolesti hlavy v ordinaci praktického lékaře: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2023. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, [2023]. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 978-80-88280-60-6.

24. Pazderník M, Plášek J, Kautzner J a kol. EKG v intenzivní medicíně. Praha: Maxdorf. 2024; 284 s. ISBN 978-80-7345-801-0.

25. Ran C, Jennysdotter Olofsgård F, Steinberg A, et al. Patients with cluster headache show signs of insomnia and sleep related stress: results from an actigraphy and self-assessed sleep study. *J Headache Pain*. 2023;24(1):114. doi: 10.1186/s10194-023-01650-w.

26. Řehulka P, Sklenářová B, Bočková K. Den povědomí o clus-

ter headache 2024. *Neurol. praxi* 2024;25:158–161.

27. Schytz HW, Amin FM, Jensen RH, et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 3rd edition, 2020. *J Headache Pain*. 2021;22(1):22. doi: 10.1186/s10194-021-01228-4.

28. Suchopár J, Prokeš M, Suchopár Š. Lékové interakce. Praha: DrugAgency, 2023. ISBN 978-80-908788-1-5.

29. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. SÚKL ©2024 [cit. 8.12.2024]. SPC léčivého přípravku Isoptin SR 240. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0266718.

30. Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J. Verapamil for cluster headache. Clinical pharmacology and possible mode of action. *Headache*. 2009;49(1):117-25. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01298.x.

31. National Library of Medicine [online]. ClinicalTrials.gov: ©2024 [cit. 8.12.2024]. Atrioventricular Block and Cluster Headache (SEVA). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04406259?term=verapamil%20AND%20Cluster%20Headache&limit=50&page=1&rank=1#study-overview>.

32. Wright CM, Moorin RE, Chowdhury EK, et al. Calcium channel blockers and breast cancer incidence: An updated systematic review and meta-analysis of the evidence. *Cancer Epidemiol*. 2017;50(Pt A):113-124. doi: 10.1016/j.canep.2017.08.012.

ON-LINE KURZ

Našli jsme vzácného pacienta – hledejme dál



OBSAH KURZU

- Úvod do lyzozomálních střádavých onemocnění
doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.
- Niemann-Pickova choroba typu B – nové léčitelné onemocnění
doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.
- Gaucherova nemoc – snadno diagnostikovatelné onemocnění
MUDr. Stella Reichmannová, Ph.D.
- Pompeho nemoc – jak odhalit typické i méně typické případy
MUDr. Lívie Mensová
- Diskuze

ODBORNÝ GARANT:

doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.

POŘADATEL:

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

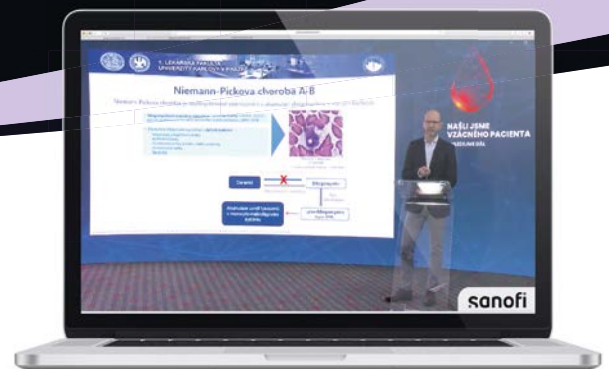
POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
květen 2024
až duben 2025
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER

sanofi



Studium střevního mikrobiomu v kontextu neurologických poruch

RNDr. Radka Roubalová, Ph.D., RNDr. Petra Procházková, Ph.D.

Laboratoř buněčné a molekulární imunologie
Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha-Krč

Střevní mikrobiom se poslední dobou dostává do popředí vědeckého zájmu zejména díky jeho široké škále působení nejen na tkáně, se kterými přichází do přímého kontaktu, ale pomocí různých působků i na tkáně a orgány vzdálené. Existuje již řada popsaných mechanismů, pomocí kterých dokáží mikroorganismy osidlující střevo ovlivnit nejen hostitelský imunitní či endokrinní systém, ale také centrální nervovou soustavu a chování svého hostitele. Studium mikrobiomu v souvislosti s neurologickými onemocněními se zabývá řada výzkumných týmů, které zkoumají možný vliv konkrétních mikroorganismů a mikrobiálních metabolitů na vznik a vývoj těchto onemocnění. Tato publikace se věnuje těm onemocněním, která jsou v dané souvislosti nejvíce studována a popisována.

Klíčová slova: osa mikrobiom-střevo-mozek, neuropeptidy, mastné kyseliny s krátkým řetězcem, poruchy autistického spektra, Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, roztroušená skleróza.

Study of gut microbiota in the context of neurological disorders

The gut microbiota has recently come to the forefront of scientific interest, particularly due to its broad spectrum of action not only on tissues that it comes into direct contact with, but also – through a variety of agents – on distant tissues and organs. There are a number of previously described mechanisms through which gut-colonizing microorganisms can affect the host's immune or endocrine systems as well as the central nervous system and behaviour of the host. A number of research teams are studying the microbiome in relation to neurological diseases, investigating the possible effect of specific microorganisms and microbial metabolites on the development and progression of these diseases. This publication deals with those diseases that have been most widely studied and described in this context.

Key words: microbiome-gut-brain axis, neuropeptides, short-chain fatty acids, autism spectrum disorder, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis.

Úvod

Mikrobiom je dosud stále velice málo probádanou, nicméně nedílnou součástí lidského těla. Mikroorganismy osidlují nejen povrch lidského těla, ale kolonizují také trávicí, dýchací a urogenitální trakt. Je o nich známo, že ovlivňují nejen tkáně, se kterými jsou v přímém kontaktu, ale i ty vzdálené. Nejvíce mikroorganismů se nachází v gastrointestinálním

traktu, a to především v tlustém střevě, kde jich nalezneme několik bilionů. Dosavadní výzkum se nejvíce věnoval bakteriím a jejich metabolickým produktům, nicméně součástí mikrobiomu jsou i viry, kvasinky, prvoci, či archea.

Velkým přínosem pro výzkum mikrobiomu bylo zavedení sekvenování další generace (next generation sequencing, NGS), které

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Tato práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22-04-00010, NU23-04-00381 a NU23-05-00133 a grantem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR Mluvíme s mikroby – porozumění mikrobiální interakcím v kontextu One health reg. č. (CZ.02.01.01/00/22_008/0004597).

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):61-66

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.042>

Článek přijat redakcí: 6. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 6. 6. 2024

RNDr. Radka Roubalová, Ph.D.

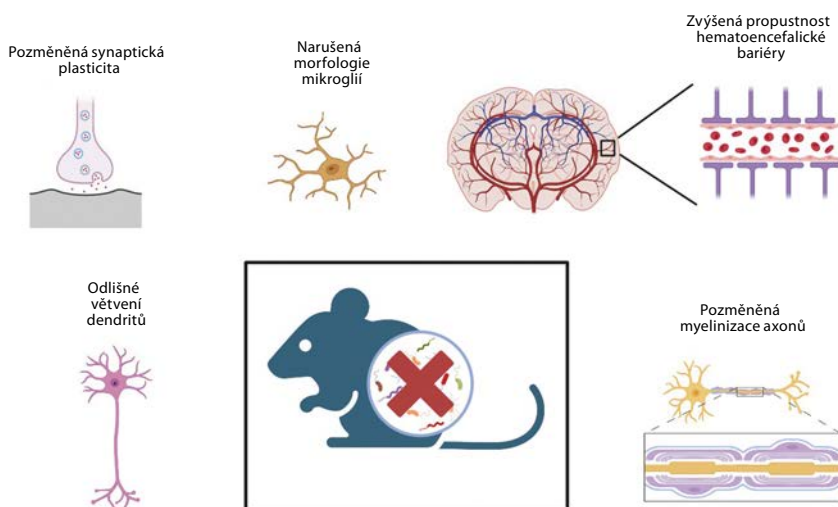
r.roubalova@biomed.cas.cz

využívá dva odlišné přístupy. První vychází ze sekvenování relativně krátkého úseku genu pro 16S ribozomální RNA. Ten je charakteristický přítomností vysoce konzervovaných a zároveň i hypervariabilních úseků, umožňujících rozlišení jednotlivých mikrobiálních druhů (tzv. ampliconové sekvenování). Touto cestou se tedy zjišťuje, jaké mikroorganismy jsou v mikrobiomu zastoupeny. Druhý přístup je založen na sekvenaci veškeré mikrobiální DNA ve vzorku (tzv. shotgun sekvenování). Takto můžeme získat informaci nejen o taxonomickém složení, ale zároveň o metabolických drahách, a tím i o funkčním potenciálu mikrobiomu. Kromě studia genetické informace se stále více sledují také metabolity, které mikrobiom produkuje a které mohou velice významně působit na lidský organismus. Těmi nejvýznamnějšími jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short-chain fatty acids, SCFAs), neurotransmitery (dopamin, norepinefrin, GABA), metabolity tryptofanu (serotonin, kynurenin, indoly) a aminokyseliny s rozvětveným řetězcem (branched-chain amino acids, BCAAs) (Agus et al., 2021). Tyto molekuly a jejich hladiny jsou dávány do souvislosti s mnoha nejen metabolickými, ale i neurologickými poruchami.

Jak ovlivňuje mikrobiom naši nervovou soustavu

Úloha mikrobiomu ve vývoji nervového systému je dobře patrná ze studií na bezmikrobních organismech, což jsou většinou myši, ale i jiné druhy zvířat, odchované ve sterilním prostředí v izolátorech. U nich je zřejmé, že nepřítomnost mikroorganismů vede k odchylkám od normálního vývoje centrální nervové soustavy (CNS), jako je pozměněná myelinizace axonů v prefrontálním kortexu či ovlivněné větvení dendritů a neurogeneze v některých centrech mozku (Obr. 1). Dále je v nepřítomnosti mikroorganismů změněná produkce neurotransmiterů, například serotoninu nebo GABA, které ovlivňují kognitivní funkce a chování. Bezmikrobní myši se v souvislosti s těmito změnami v CNS chovají méně úzkostně než ty konvenční, mají odlišné sociální projevy, vykazují rysy poruch autistického spektra (stereotypní chování) a zároveň je u nich také narušen proces učení a paměť (Cryan et al., 2019).

Obr. 1. Vývoj centrální nervové soustavy u bezmikrobních myši ve srovnání s konvenčními myši. Vytvořeno pomocí programu Biorender.com



Jak již bylo zmíněno v úvodu, mikrobiom je zdrojem široké škály bioaktivních molekul, které mohou buď přímo interagovat s buňkami střevního epitelu, nebo prostupovat do krevního řečiště a ovlivňovat vzdálené orgány, mimo jiné centrální nervovou soustavu. Mezi tyto molekuly patří SCFAs, produkty mikrobiální fermentace především komplexních polysacharidů. Ty jsou mimo jiné velice důležitým zdrojem energie nejen pro buňky střevní výstelky. SCFAs se podílí na udržení integrity střevní bariéry regulací exprese proteinů těsných spojů ve střevním epitelu. Podobný vliv mají tyto molekuly i na hematoencefalickou bariéru. Zdá se tedy, že zvýšená propustnost střevní bariéry je často doprovázena i zvýšenou propustností hematoencefalické bariéry (Braniste et al., 2014).

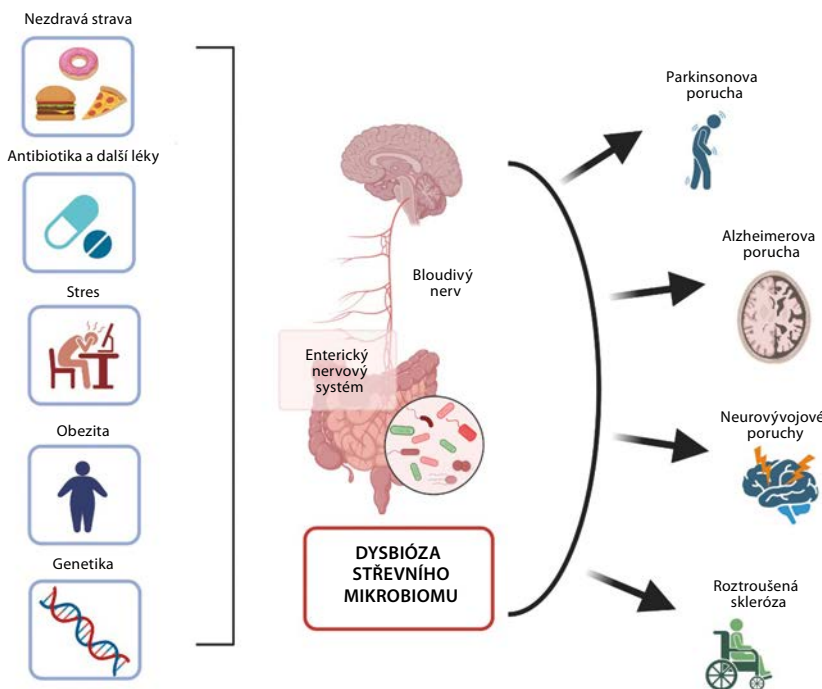
Střevní mikrobiom je významným zdrojem antigenních struktur, které hrají zásadní roli ve vývoji imunitního systému. V případě snížení množství prospěšných mikroorganismů produkujících látky, jako jsou SCFAs či indoly, které podporují bariérovou funkci střeva, může dojít ke zvýšení propustnosti střeva. Snížené zastoupení např. bakteriálních druhů *Faecalibacterium prausnitzii* nebo *Akkermansia muciniphila*, producentů molekul zvyšujících expresi proteinů těsných spojů v epitelích, je dáváno do souvislosti s dysfunkcí střevní výstelky. Takové narušení homeostatických mechanismů může vést k rozvoji autoimunitní reakce cílící na vlastní antigenní struktury a rozvoji onemocnění (Kinashi et al., 2021). Typickým příkladem, kdy se střevní mikrobiota

spolupodílí na patologické reakci v CNS, je experimentální autoimunitní encefalomyelitida (EAE), což je myší model patogeneze roztroušené sklerózy (Lee et al., 2011). Jedná se o zánětlivé demyelinizační onemocnění CNS, při kterém dochází po podání antigenu podobného myelinu k narušení střevní bariéry myši a ke snížení množství regulačních T lymfocytů. Naopak dochází ke zvýšení Th1 a Th17 lymfocytů v lamina propria. T buňky migrují do CNS, kde produkují prozánětlivé cytokiny s následkem demyelinizace axonů a destrukce nervových vláken. Nicméně bezmikrobní myši, podobně jako myši, kterým byla podávána antibiotika, jsou k rozvoji tohoto onemocnění rezistentní (Ochoa-Reparaz et al., 2009). Tato zjištění ukazují na význam střevního mikrobiomu ve vývoji EAE a s největší pravděpodobností i roztroušené sklerózy u lidí.

Úloha mikrobiomu u vybraných neurologických onemocnění

S narůstajícími poznatky o tom, jak mikroorganismy osidlující lidské tělo ovlivňují nervový systém, přibývá také studií zaměřujících se na možný podíl mikrobioty (především té střevní) a faktorů, které ji ovlivňují, na vývoji různých neurologických onemocnění (Obr. 2). V následujících odstavcích se pokusíme poskytnout ucelený souhrn nejnovějších poznatků týkajících se vlivu mikrobiomu na ta nejvíce studovaná neurologická a neuropsychiatrická onemocnění, konkrétně na poruchy autistického spektra, Parkinsonovu a Alzheimerovu chorobu a roztroušenou sklerózu.

Obr. 2. Faktory ovlivňující střevní mikrobiom a jejich možný vliv na vývoj neurologických onemocnění. Vytvořeno pomocí programu Biorender.com



Tab. Změny mikrobiomu popisované v souvislosti s konkrétními neurologickými poruchami

Onemocnění	Charakteristické změny mikrobiomu	Reference
Poruchy autistického spektra	↓ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Butyricoccus</i> , <i>Eubacterium eligens</i> ↑ <i>Clostridia</i> , <i>Sarcina</i> , <i>Parabacteroides</i>	Peralta-Marzal et al., 2024
Parkinsonova choroba	↓ čeleď Lachnospiraceae, <i>Faecalibacterium</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Hungatella</i> , <i>Bifidobacterium</i>	Romano et al., 2021
Alzheimerova choroba	↓ kmen Firmicutes, čeledi Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Rikenellaceae ↑ <i>Proteobacteria</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Phascolarctobacterium</i>	Hung et al., 2022
Roztroušená skleróza	↓ <i>Prevotella</i> , <i>Faecalibacterium</i> <i>prausnitzii</i> , <i>Bacteroides coprophilus</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> ↑ <i>Methanobrevibacter</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Akkermansia</i> <i>muciniphila</i>	Mirza et al., 2020

Poruchy autistického spektra

Poruchy autistického spektra (PAS) jsou heterogenní skupinou chorob, na jejichž vzniku a rozvoji se podílí řada faktorů, přičemž přibližně 50 % je připisováno faktorům, které nejsou dědičné. Společným znakem pacientů s PAS jsou více či méně výrazné odchylky v sociální interakci, narušená komunikace a omezené spektrum zájmů. Velice častou komorbiditou těchto onemocnění jsou gastrointestinální obtíže, jako je zácpa, průjem, nadýmání či zvracení. I proto je nerovnová-

ha ve střevním mikrobiomu v poslední době považována za jeden z faktorů, který může přispívat k vývoji PAS. V této souvislosti se uvažuje, že nerovnováha ve střevním mikrobiomu ovlivňující vývoj nervového systému je založena už během prvotní kolonizace novorozence. Některé studie naznačují, že porod císařským řezem zvyšuje riziko vývoje PAS (Yip et al., 2017). Zároveň se zdá, že i mateřský mikrobiom hraje svou roli ve vývoji nervové tkáně plodu během těhotenství (Vuong et al., 2020). Několik desítek studií metagenomiky

střevního mikrobiomu pacientů s PAS odhalilo mnoho, i když nekonzistentních, rozdílů v mikrobiální diverzitě a metabolomice (Tab). Mezi faktory přispívající k PAS se zařazují vedle způsobu porodu a časné dysbiózy mikrobioty také nekontrolované užívání antibiotik a stres. Tyto faktory mohou vést ke kolonizaci střeva patogenními bakteriemi, jako jsou klostridia nalezená v tlustém střevě dětí, které ovlivňují funkci CNS produkcí neurotoxinů.

Jak již bylo zmíněno dříve, vliv absence mikrobiomu je patrný také u bezmikrobních myší, které mají oproti konvenčním myším pozměněné sociální chování a vykazují repetitivní vzorce chování podobně jako pacienti s PAS. Zároveň přenos střevní mikrobioty od pacientů s PAS do bezmikrobních myší podpořil u těchto zvířat charakteristické autistické projevy (Sharon et al., 2019).

V rámci malé pilotní studie, při které byla osmnácti dětem s PAS opakovaně podávána mikrobiota s přesně definovaným konsorciem bakterií (Standardized Human Gut Microbiota – SHGM), pozorovali autoři podstatné zlepšení gastrointestinálních i behaviorálních symptomů. Zároveň došlo k upravení střevního mikrobiomu ve všech sledovaných indexech, hodnotících jeho kvalitu. Mimo jiné došlo také ke zvýšení relativního zastoupení dvou prospěšných bakteriálních rodů – *Prevotella* a *Bifidobacterium*. Je třeba zdůraznit, že pacienti byli sledováni v průběhu dvou let a během této doby zůstaly důležité změny v mikrobiomu zachovány. Z hlediska autistických symptomů se stav pacientů nadále zlepšoval (Kang et al., 2019).

Parkinsonova choroba

U pacientů s Parkinsonovou chorobou (Parkinson Disease, PD) dochází k agregaci α -synukleinu, podobně jako je to u prionových onemocnění. Agregovaný α -synuklein tvoří charakteristická Lewyho tělíska v substantia nigra související s úbytkem neuronů produkujících dopamin. To vede ke snížené schopnosti pacientů kontrolovat své pohyby. Lewyho tělíska nicméně nemusí být omezená pouze na oblast substantia nigra, ale v mozku se můžou nacházet i v korových oblastech nebo v čichovém bulbu. Mimo centrální nervovou soustavu se tato tělíska nacházejí také v autonomní nervové soustavě, ve slinných žlázách, kůži a také v nervových vláknech v mukózní

a submukózní vrstvě střeva (Hilton et al., 2014). Častým příznakem Parkinsonovy choroby je zácpa, kterou ale může pacient trpět i deseti let před vyvinutím samotné choroby. Již delší dobu se uvažuje, že (alespoň u části pacientů) nemoc začíná agregací α -synukleinu ve střevě, odkud se šíří přes bloudivý nerv do mozku.

Borghammer a spol. nedávno navrhli hypotézu o „body-first“ a „brain-first“ vývoji PD, kdy se autonomní poškození a dopaminergní dysfunkce objevují v různých chronologických sekvencích. U podtypu „body-first“ vzniká patologie ve střevech nebo v periferní autonomní oblasti nervového systému. Pacienti, u kterých se předpokládá vznik agregátů mimo CNS, trpí již dlouho před rozvojem Parkinsonovy choroby poruchou chování v REM spánku (RBD – REM Behavior Disorder). Při ní u pacientů nedochází ke svalové atonii během snění a sny jsou proto často provázeny prudkými pohyby. Naopak u jedinců, kde k hromadění α -synukleinu dochází nejprve v CNS, se RBD v prodromálním stadiu nevyskytuje. U tohoto podtypu se patologie zpočátku projevuje ve středním mozku nebo v čichovém bulbu, má kratší prodromální průběh a méně nemotorických příznaků před samotnou diagnózou. Existence těchto podtypů je podpořena také *in vivo* zobrazovacími metodami u RBD-pozitivních a RBD-negativních pacientů (Borghammer et al., 2019). Tuto hypotézu podporují zjištění plošné populační studie švédské výzkumné skupiny, že kompletní vagotomie do jisté míry chrání proti vývoji Parkinsonovy choroby (Liu et al., 2017).

Gastrointestinální dysfunkce je časným nemotorickým příznakem PD. Až 80 % pacientů s PD může mít gastrointestinální problémy, které se objevují roky nebo dokonce desetiletí před motorickými příznaky PD. Některé epidemiologické studie prokázaly, že zácpa do určité míry zvyšuje riziko vzniku PD a také svědčí o horším průběhu onemocnění. Například, zácpa v časných stádiích PD zvyšuje riziko demence. Důkazy z předchozích studií vedly zástupce Mezinárodní „Parkinson and Movement Disorder Society“ k zařazení zácpy jako klinického biomarkeru prodromální fáze PD.

Odlíšné složení střevní mikrobioty u pacientů s PD v porovnání se zdravými kontrolami bylo popsáno v mnoha studiích, ač-

koliv výsledky studií mikrobiálních změn ve střevech u pacientů s PD se liší. Metaanalýza dosavadních studií ukázala, že společným rysem PD je vyšší množství bakterií rodu *Lactobacillus*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium* a *Hungatella*, a naopak nižší zastoupení čeledi Lachnospiraceae a rodu *Faecalibacterium* (Tab). Poslední jmenované bakteriální skupiny jsou producenti SCFAs. Tato metaanalýza zároveň poukázala na možnou souvislost dysbiózy střevního mikrobiomu s prozánětlivým stavem u pacientů a obtížemi v oblasti trávicího traktu (Romano et al., 2021).

Změny mikrobioty (např. zvýšený výskyt čeledi Christensenellaceae nebo rodu *Oscillospira*) jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku PD, což naznačuje, že specifické změny v oblasti mikrobiomu lze využít k diagnostice onemocnění v časném stadiu. Dysbióza je přítomna již u neléčených pacientů v časně fázi onemocnění a s PD bez léčby. Překvapivé je, že střevní mikrobiota je změněna u pacientů s RBD a tato změna má podobnou tendenci jako u pacientů s PD, a dokonce je přítomna i u jejich prvostupňových příbuzných. To naznačuje, že změny střevní mikrobioty se objevily již v prodromální fázi PD (Huang et al., 2023).

Významnou souvislost mezi PD a mikrobiomem ukazují i studie na geneticky upravených myších, které přirozeně produkují velké množství α -synukleinu. U nich dochází po podání antibiotik ke zmírnění symptomů PD, a naopak po jejich mikrobiální rekolonizaci k jejich opětovnému zhoršení. Zároveň tato studie ukázala vliv mikrobiálních SCFAs na vývoj zánětu nervové tkáně a motoriku bezmikrobních myší, a tím i na jejich významný vliv v patogenezi tohoto onemocnění (Sampson et al., 2016).

Specifické mechanismy, které jsou základem vztahu mezi střevní mikrobiotou a PD, nebyly dosud zcela objasněny. Do tohoto procesu je zapojeno více cest, které nepřímo vedou k dopaminergní neurodegeneraci a různým projevům dysfunkce či poškození CNS.

Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba (Alzheimer Disease, AD), progresivní neurodegenerativní onemocnění, je již delší dobu dávána do

souvislosti s lidským mikrobiomem. AD je charakterizovaná časným extracelulárním ukládáním difuzních a neuritických plaků složených z peptidu amyloidu- β , následovaným tvorbou intracelulárních neurofibrilárních spletek tvořených hyperfosforylovaným tau proteinem v mozku. Zatímco tyto agregáty představují hlavní patologické znaky, zahrnuje AD i další změny, jako je neurozánět, synaptická dysfunkce a metabolická dysregulace.

Studie Cattanea a spol. ukázala, že pacienti s kognitivními poruchami a s přítomností amyloidních plaků (Amy+) v mozku mají vyšší zastoupení bakteriálního taxonu *Escherichia/Schigella* s prozánětlivou aktivitou. Naopak vykazují nižší zastoupení protizánětlivého druhu *Eubacterium rectale* ve srovnání s pacienty, u kterých byla kognitivní porucha přítomna také, nicméně amyloidní plaky se v mozku nenacházely (Cattaneo et al., 2017). Přítomnost těchto bakterií korelovala u Amy+ pacientů s vyššími hladinami prozánětlivých cytokinů, jako je například interleukin-1 β (IL-1 β) a IL-6, a naopak s nižšími hladinami protizánětlivého IL-10. Studie tedy naznačuje možnou souvislost mezi dysbiózou střevního mikrobiomu a systémovým zánětem, který by mohl přispívat k neurodegeneraci probíhající v mozku pacientů s AD. Nedávná studie mikrobiomu jedinců s mírnou kognitivní poruchou (charakterizovaná poklesem kognitivních schopností předcházející rozvoji demence) a dokonce i jedinců v preklinickém stadiu AD (před nástupem symptomů) ukázala zřetelně odlišné složení jejich střevní mikrobioty ve srovnání s kontrolními osobami (Jemimah et al., 2023). Nicméně, stejně jako u dalších neurologických onemocnění, je důležité si uvědomit, že popsání odlišnosti střevního mikrobiomu u AD nejsou vždy mezi jednotlivými studiemi konzistentní (Tab).

Ačkoli stále více důkazů ukazuje, že střevní mikrobiota reguluje ukládání amyloidu, chyběly informace o podílu střevní mikrobioty na patologii tau a o tom, jak se střevní mikrobiota podílí na neurodegeneraci, která je silně spojena s poklesem kognitivních funkcí u AD. Nedávno bylo na transgenních myších exprimujících lidské izoformy apolipoproteinu E prokázáno, že střevní mikrobiota reguluje patologii tau a neurodegeneraci v zá-

vislosti na izoformě této molekuly. Autoři této práce ukazují, že střevní mikrobiota reguluje jak ukládání amyloidních plaků, tak i neurodegeneraci zprostředkovanou tau (nezávisle na amyloidóze) (Seo et al., 2023).

Infekční hypotéza, podle které je patogen hlavní příčinou AD, byla nedávno znovu přezkoumána, protože přibývá důkazů o tom, že agregáty amyloidu- β vykazují antimikrobiální aktivitu proti řadě mikroorganismů. Další hypotézou je, že periferní amyloidní protein by mohl podporovat jeho akumulaci v mozku v důsledku jeho transportu do CNS prostřednictvím bloudivého nervu nebo krve. Některé bakterie produkují extracelulární amyloidní vlákna zvaná curli, která jsou funkčně a strukturně podobná amyloidům, která by mohla přispívat k patogenezí AD (Friedland et al., 2017).

V současné době je přijímána teorie, že střevní mikrobiota ovlivňuje neurozáněť, a tím i progresi AD. Reaktivní astroglíóza a mikroglíóza jsou prominentními patologickými rysy v mozku jedinců s AD. Gliové buňky primárně zajišťují podporu a ochranu neuronů, odstraňují odumřelé buňky a cizorodé látky a udržují tak homeostázu v mozku. S onemocněním spojená abnormální aktivita gliových buněk narušuje homeostatickou rovnováhu v mozku a urychluje progresi AD. To znamená, že abnormálně aktivované gliové buňky mohou šířit toxicitu amyloidu- β , přispívat k jeho akumulaci nebo uvolňovat prozánětlivé cytokiny a reaktivní formy kyslíku, které jsou škodlivé pro neurony a další buňky a usnadňují tau patologii. Zánětlivé reakce vedou k poškození neuronů a progresi onemocnění (viz review Brandebura et al., 2023).

LITERATURA

1. Agus A, Clement K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021;70(6):1174-1182.
2. Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons, Dis*. 2019;9(s2):S281-S295.
3. Brandebura AN, Paumier A, Onur TS, et al. Astrocyte contribution to dysfunction, risk and progression in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2023;24(1):23-39.
4. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014;6(263):263ra158.
5. Bronzini M, Maglione A, Rosso R, et al. Feeding the gut microbiome: impact on multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2023;14:1176016.

Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému (CNS), při kterém autoreaktivní imunitní buňky napadají myelinové pochvy neuronů, dochází k demyelinizaci axonů v CNS, a tím k narušení vedení nervového vzruchu. Příčina vzniku autoimunitní reakce proti myelinu není doposud jasně popsána a je zřejmé, že se na ní podílí větší množství faktorů – kromě genetické složky se patrně na patogenezí onemocnění podílí i další environmentální faktory. Souvislost mezi mikrobiomem a RS se vzhledem k jejímu autoimunitnímu původu diskutuje již delší dobu.

Složení střevního mikrobiomu je u pacientů s RS spojováno především s vyšším zastoupením bakterií rodu *Clostridium*, druhů *Akkermansia muciniphila* a *Methanobrevibacter smithii* a naopak sníženým množstvím rodu *Prevotella* oproti zdravým jedincům (Tab). Tyto mikroorganismy jsou opět dávány do souvislosti s reaktivitou imunitního systému – v případě RS především s přehnanou Th17 a Th1 buněčnou odpovědí a potlačenou regulační složkou T-buněčné imunity (Bronzini et al., 2023). Kromě toho byly u pacientů s RS detekovány protilátky proti bakteriálním peptidům rodu *Acinetobacter* sp. a *Pseudomonas aeruginosa*, které sdílejí homologii s myelinovým bazickým proteinem a myelinovým oligodendrocytárním glykoproteinem (Hughes et al., 2003). Tyto protilátky jsou tedy schopné s těmito lidskými proteiny zkříženě interagovat. Nicméně výzkum úlohy protilátek v RS je zatím pouze v počátcích.

Experimentální autoimunitní encefalomyelitida (EAE), jakožto myší model patologie roztroušené sklerózy (RS), byla zmíněna

již dříve. Na tomto modelu bylo ukázáno, že léčba lidským komenzálem *Prevotella histocola* je stejně účinná jako léčba RS interferonem beta a glatiramer acetátem (Shahi et al., 2019).

Dostupné důkazy naznačují, že působení na střevní mikrobiotu by mohlo přispět ke zmírnění a omezení příznaků a negativních účinků RS. To lze přímou manipulací mikrobioty v podobě suplementace probiotiky, jejichž příznivé účinky dokládají již některé klinické studie (Schepici et al., 2019). Nepřímá manipulace se zaměřuje na úpravu střevní mikrobioty pacientů s RS prostřednictvím stravovacích návyků, a to podporou bakterií produkujících butyrát (například podáváním prebiotik). A konečně se jako slibný přístup jeví transplantace mikrobioty od zdravých dárců.

Závěr

Lidský mikrobiom ovlivňuje velká řada faktorů, jako je věk, pohlaví, strava, etnicita či geografická poloha. Dalším neopomenutelným faktorem v analýze mikrobiomu je způsob zpracování vzorků, statistické analýzy a interpretace dat. Díky všem těmto vlivům je stále poměrně významná různorodost ve výsledcích jednotlivých studií zabývajících se vztahem mezi mikrobiomem a neurologickými onemocněními. V současné době je prokázáno, že mikroorganismy ovlivňují fungování mozku svého hostitele, a tím i jeho chování. Zároveň přibývá poznatků o tom, jakými mechanismy se toto děje. Mnoho studií také zkoumá možnosti manipulace mikrobiomu ve snaze zvrátit projevy onemocnění. Zatím sice především na úrovni experimentů s animálními modely, nicméně přibývá i klinických studií zabývajících se touto tematikou.

6. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging*. 2017;49:60-68.
7. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013.
8. Friedland RP, Chapman MR. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog*. 2017;13(12):e1006654.
9. Hilton D, Stephens M, Kirk L, et al. Accumulation of alpha-synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):235-241.
10. Huang B, Chau SWH, Liu Y, et al. Gut microbiome dysbiosis across early Parkinson's disease, REM sleep behavior disorder and their first-degree relatives. *Nat Commun*. 2023;14(1):2501.
11. Hughes LE, Smith PA, Bonelli S, et al. Cross-reactivity

- between related sequences found in *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003;144(1-2):105-115.
12. Hung CC, Chang C, Huang CW, et al. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(1):477-496.
13. Jemimah S, Chabib CMM, Hadjileontiadis L, et al. Gut microbiome dysbiosis in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(5):e0285346.
14. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep*. 2019;9(1):5821.
15. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: In-

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

STUDIUM STŘEVNÍHO MIKROBIOMU V KONTEXTU NEUROLOGICKÝCH PORUCH

testinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:673708.

16. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(Suppl 1):4615-4622.

17. Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology.* 2017;88(21):1996-2002.

18. Mirza A, Forbes JD, Zhu F, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;37:101427.

19. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2009;183(10):6041-6050.

20. Peralta-Marzal LN, Rojas-Velazquez D, Rigters D, et al. A robust microbiome signature for autism spectrum disorder across different studies using machine learning. *Sci Rep.* 2024;14(1):814.

21. Romano S, Savva GM, Bedarf JR, et al. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinsons, Dis.* 2021;7(1):27.

22. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016;167(6):1469-1480 e1412.

23. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, et al. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant.* 2019;28(12):1507-1527.

24. Seo DO, O'Donnell D, Jain N, et al. ApoE isoform- and microbiota-dependent progression of neurode-

generation in a mouse model of tauopathy. *Science.* 2023;379(6628):eadd1236.

25. Shahi SK, Freedman SN, Murra AC, et al. Prevotella histiocola, A Human Gut Commensal, Is as Potent as COPAXONE(R) in an Animal Model of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019;10:462.

26. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell.* 2019;177(6):1600-1618 e1617.

27. Vuong HE, Pronovost GN, Williams DW, et al. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. *Nature.* 2020;586(7828):281-286.

28. Yip BHK, Leonard H, Stock S, et al. Caesarean section and risk of autism across gestational age: a multinational cohort study of 5 million births. *Int J Epidemiol.* 2017;46(2):429-439.

ON-LINE KURZ

Propojení Fabryho choroby: diagnostika a léčba u pacientů s Fabryho chorobou



OBSAH KURZU

- ▶ **Teoreticky o Fabryho chorobě** – MUDr. Kristýna Bayerová, Centrum pro Fabryho chorobu, VFN Praha
- ▶ **Jak nepřehlédnout pacienta – s Fabryho chorobou v praxi kardiologa?** – MUDr. Mária Vyskočilová, FN Brno
- ▶ **Prakticky o Fabryho chorobě** – MUDr. Kristýna Bayerová, Centrum pro Fabryho chorobu, VFN Praha
- ▶ **Diskuze**
- ▶ **Fabryho choroba** – MUDr. Gabriela Dostálová, II. interní klinika – Kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

ODBOBNÝ GARANT:

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s II. interní klinikou kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

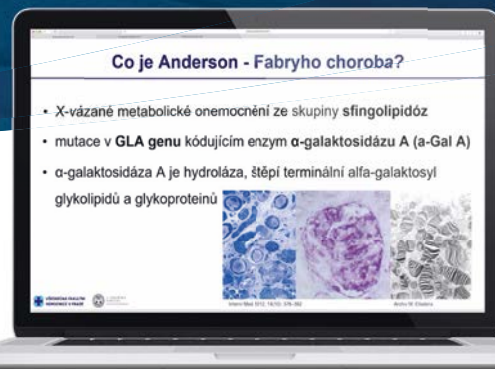
POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
duben 2024
až březen 2025
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER

sanofi



Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání
jsme zaregistrovali
31 960 lékařů

Počet **zobrazení**
webových stránek
našich časopisů je
959 120 za měsíc

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**



Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



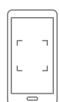
V našich časopisech
jsme vydali **16 523**
odborných článků

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

Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa
se zkušenostmi těch, kteří s námi
spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz



 **SOLEN**
let s vámi

Konopí jako lék

MUDr. Petra Mištríková

Neurologické oddělení, Vojenská nemocnice Brno

Konopí seté (*Cannabis sativa*) je rostlina, která byla do 19. století v Čechách i na Moravě zdrojem suroviny pro výrobu textilního materiálu kanafasu. S rozvojem výzkumu endokanabinoidního systému se tato rostlina dostává opět do popředí zájmu. Endokanabinoidní systém ovlivňuje homeostázu celého organismu na bázi modulace aktivity jiných neurotransmiterů, např. nocicepci, kognici, spasticitu, spánek aj. Kanabinoidní receptory se nachází v periferním (CB2) i centrálním nervovém systému (CB1), ale i v pojivových tkáních a imunitním systému. Nejznámějšími účinnými molekulami je delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD). Prezentuji kazuistiku pacienta s chronickými vertebrogenními obtížemi a polyneuropatií dolních končetin doprovázenou neuropatickou bolestí. Léčebné konopí v monoterapii nebo kombinované terapii může být dobrou volbou pro pacienty při léčbě neuropatické bolesti v individualizované léčbě.

Klíčová slova: konopí, endokanabinoidní systém, kanabinoidní receptory, THC, CBD, neuropatická bolest.

Cannabis as medicine

Hemp (*Cannabis sativa*) is a herb which was used for the production of canvas until the 19th century in Bohemia and Moravia. The progress in research focused on endocannabinoid system brings this herb into the focus again. Endocannabinoid system influences homeostasis of the whole organism due to modulation of neurotransmitter activity and subsequently the nociception, cognition, spasticity, sleep etc. Cannabinoid receptors are situated in the peripheral (CB2) and central nervous system (CB1), as well as in the connective tissue and immune system. The best-known effective molecules are delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). I present a case report of a patient with chronic vertebrogenic problems and polyneuropathy of the lower extremities accompanied by neuropathic pain. Medical cannabis in monotherapy or in combination therapy can be a good choice for patients with neuropathic pain in individualized treatment.

Key words: hemp, endocannabinoid system, cannabinoid receptors, THC, CBD, neuropathic pain.

Konopí

Konopí je jednoletá rostlina, o jejíž taxonomii se vedou mezi botaniky spory. Buď se uvádí monotypický taxon konopí seté (*Cannabis sativa*) a jeho poddruh konopí indické (*Cannabis sativa* subs. *indica*), anebo polytypický taxon zahrnující *Cannabis sativa* a *Cannabis indica* nebo tři druhy: *Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* Lam., a *Cannabis ruderalis* Jan.

Cannabis sativa je původem ze střední Asie. Vyznačuje se teplomilností, světle zelenými listy a dosahuje až 6 metrů výšky. Pěstuje se nejčastěji v Mexiku, Kolumbii, Thajsku, Vietnamu a Africe. *Cannabis indica* pochází z Himalájí, z oblasti Hindukúše, roste ve vyšších nadmořských výškách a k tomu je i přizpůsobená svým nízkým vzrůstem (dosahuje maximálně 2 m) a tmavými listy. Konopí obsahuje více než 1 000

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Autorka by tímto ráda poděkovala

PharmDr. Michalu Mlčochovi

a PharmDr. Soni Dvořákové z Oddělení farmacie

a zdravotnické techniky Vojenské nemocnice

Brno za skvělou spolupráci při zpracování konopí

a přípravě IPLP pro naše pacienty. Bez nich by

nemohla sdílet své výsledky z klinické praxe.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):68-71

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.032>

Článek přijat redakcí: 20. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 6. 5. 2024

MUDr. Petra Mištríková

mudr.mistikova@email.cz

účinných látek, zejména kanabinoidy, terpeny a flavonoidy.

Endokanabinoidní systém

Endokanabinoidní systém je komplexní buněčný systém, označovaný také jako endokanabinoidom, zahrnující endogenní kanabinoidy, kanabinoidní receptory internalizované v buněčné membráně a enzymy zodpovědné za syntézu a degradaci endokanabinoidů. Má význam pro vývoj mozku, synaptickou plasticitu (učení a paměť) a vnímání bolesti. Kanabinoidní receptory se objevují již v embryu před implantací v děloze, v placentě i ve vyvíjejícím se mozku plodu. Jsou aktivovány ligandy: endokanabinoidy, fyto-kanabinoidy (CBD, THC) a syntetickými kanabinoidy (HU-210) (Ligresti et al., 2016). Endokanabinoidy 2-arachidonoylglycerol (2-AG) a anandamid organismus syntetizuje de novo. V malém množství jej obsahují kakaové boby a čokoláda. Uplatňují se v modulaci bolesti, deprese, chuti k jídlu, učení a paměti. Podílí se na změnách v neuronální excitabilitě, například přímou modulací iontových a napěťově řízených kanálů a receptorů (5-HT₃, TRPV1, GABA-A, glycinových a dalších) aj. Kanabinoidy exacerbují protizánětlivou aktivitu toll-like receptorů (TLRs) u roztroušené sklerózy a přispívají k imunosupresi (Cui et al., 2024).

Kanabinoidní receptory

CB1 a CB2 receptory patří do skupiny receptorů spřažených s G-proteinem. Po navázání inhibitorů G-proteinů a následné inhibici adenylcyklázy se dalšími molekulárními mechanismy moduluje otevírání napěťově řízených vápníkových kanálů (Lu et al., 2021). Kapsaicinový (vaniloidní) TRPV1 zprostředkuje influx Ca²⁺ na presynaptické membráně a zvýšení množství uvolňovaného glutamátu. Zároveň se aktivují AMPA receptory a spouští se další kaskáda buněčných pochodů vedoucích k fosforylaci lipidů a aktivaci s G-proteinem spřažených draslíkových kanálů umožňujících influx Na⁺ a K⁺ (GIRKs). Výše uvedené vede k tzv. neuromodulaci. Proces allosterické modula- ce na molekulární úrovni je předmětem preklinických a klinických studií z pohledu fyziologie a patofyziologie. Spojení kanabi-

noidních receptorů s ostatními G-proteinem spřaženými receptory vyvolává dimerizaci až multimerizaci a umožňuje šíření signálních molekul na synapsích (Zhu et al., 2024).

CB1 receptory jsou exprimovány v kůře, bazálních gangliích, hippokampu, hypothalamu, mozečku, spinální míše, gangliích zadních rohů míšních, gastrointestinálním traktu, kardiovaskulárním systému, svalech a adipocytech (Pertwee, 1997; Svizenska et al., 2008). Stimulací CB1 receptorů se snižuje influx vápníkových iontů z presynaptických neuronů inhibicí napěťově řízených vápníkových kanálů na presynaptické membráně, což způsobí inhibici vlastního neurotransmiteru a v důsledku toho redukcí přenosu algických podnětů z periferního nervového systému do centrálního nervového systému (Chunhao et al., 2023).

CB2 receptory v buňkách a tkáni imunitního systému (tonzily, slezina), v B-lymfocytech, v mikroglia a astrocytech (zejména při zánětu), při stimulaci agonistou (např. fyto-kanabinoidy navázané na CB2 receptory ve frontálním laloku a v limbickém systému) indukují protizánětlivou odpověď, a dochází tak ke snížení zánětu doprovázejícího neuropatickou bolest. Byly identifikovány i jiné kanabinoidní receptory, např. GPR55 (CB3 receptor), GPR 119, GPR18 a další v hippokampu, nicméně je zapotřebí dalšího preklinického výzkumu v oboru molekulární biologie a fyziologie k objasnění jejich funkce.

Delta-9-tetrahydrokanabinol (THC)

Struktura THC byla popsána v roce 1964 Raphaellem Mechoulamem, profesorem organické chemie z Izraele. Od policie získal asi 5 kilogramů zabavené marihuany a její účinky studoval na opicích, zdravým dobrovolníkům pak podával koláč s marihuanou. Jeho poznatky vedly k zájmu o výzkum endokanabinoidom a popisu prvního kanabinoidního receptoru CB1 u potkanů a v lidském mozku (Crocq, 2020). THC se váže jako parciální agonista na kanabinoidní receptory CB1 a CB2. Psychoaktivní účinky (euforie) a mírná psychická závislost u THC je daná vazbou THC na CB1 receptory v mozku a aktivováním tzv. dráhy odměny mezolimbickém systému uvolňováním dopaminu (Koob et al., 2016).

THC lze však využít pro léčbu bolesti nádorové i nenádorové, chronické centrální neuropatie, periferní neuropatické bolesti, u pacientů se spasticitou pro antispastický účinek, ke zvýšení chuti k jídlu a antiemetické působení u pacientů s nádorovým onemocněním léčených chemoterapií (Nelson et al., 1994)

Kanabidiol (CBD)

CBD byl poprvé izolován z konopí v roce 1940 a jeho struktura byla popsána v roce 1963. Nemá psychoaktivní účinky. Působí na serotoninový 5-HT_{1A} receptor jako agonista a na CB₂ receptorech jako antagonist a jako negativní allosterický modulátor CB₁ receptorů (snižuje účinnost THC a anandamidu) (Landa et al., 2020). Má potenciální efekt v léčbě epilepsií, parkinsonských syndromů a amyotroické laterální sklerózy, snižuje spasticitu (De Fatima et al., 2024). Aktivací obou α - a β -podjednotek glycinových receptorů zprostředkujících inhibici synaptického přenosu mezi interneurony a motoneurony v mozkovém kmeni a míše je možno vysvětlit antinociceptivní účinky CBD bez analgetické tolerance (Alvarez et al., 2024). CBD je potenciálně uplatnitelný v psychiatrii pro své anxiolytické, panikolytické, antiaversionní a antischizofrenní účinky. V neurologii se používá přípravek Epidiolex® u pacientů s farmakorezistentní epilepsií (syndrom Dravetové, Lennox-Gastautův syndrom) a také u pacientů s tuberózní sklerózou od 1 roku věku (Schouten et al., 2024).

Neuropatická bolest

Chronickou bolestí spojenou s neuropatickou bolestí různé etiologie trpí asi 6–10 % populace. Periferní neuropatická bolest může být zapříčiněna zánětem (postherpetická neuralgie postihující například nervus trigeminus, polyradikuloneuritida, radikulitida nebo plexitida) nebo metabolickou poruchou (nejčastěji diabetická polyneuropatie nebo paraneoplastická polyneuropatie). Periferní neuropatická bolest se může objevit i po traumatech periferních nervů a u kompresivních syndromů (Mortonova metatarzalgie, syndrom karpálního tunelu, meralgia paresthetica) (Štětkářová et al., 2021). S centrální neuropatickou bolestí se setkáváme u pacientů s roztroušenou sklerózou, po ischemické

cévní mozkové příhodě, po míšním poranění nebo u nádorů míchy či poškození thalamu. Allosterická modulace receptorů spřažených s G-proteiny se podílí na regulaci bolesti na periferní i centrální úrovni a inhibici přenosu algických podnětů, čímž lze vysvětlit i účinnost léčby konopím.

K hodnocení intenzity bolesti si můžeme vypomoci rozličnými škálami: VAS (visual analogue scale), NRS (numeric rating scale) nebo VRS (verbal rating scale) (Štětkařová et al., 2021). Pacienti trpící neuropatickou bolestí mají často problém kvantifikovat na škále, používají výrazy: „mravenčení“, „pálení“, „mrtvění“, „necitlivost“, zmiňují fluktuaci intenzity obtíží.

Konopí lze předepsat v léčbě neuropatické bolesti perorálně ve druhé linii léčby v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léky (neopiodními analgetiky, opioidy, antiepileptiky), ale také k lokální aplikaci ve formě masti s extraktem z konopí. Zahraniční klinické studie se syntetickými přípravky s vysokým obsahem THC, nebo přípravky s extraktem s vyrovnaným poměrem THC a CBD, vykazují inkonzistentní a rozpačité závěry (McDonaugh et al., 2022). Důvodem je odlišnost v metodologii, trvání studie, výběru pacientů, malém počtu pacientů ve skupině, nezohlednění obsahu THC a CBD v přípravku nebo odrůdy. Nejčastější formou užívání je vaporizace, kouření, perorální užívání jednosložkových extraktů (THC, CBD), popřípadě se používá celá rostlina. Některé přehledové články uvádějí, že čerpají údaje o účincích konopí od onkologických pacientů, kteří kouří marihuanu k úlevě od bolesti, anebo pacientů užívajících volně prodejné přípravky s extraktem z konopí (Mücke et al., 2018). V USA je legální pěstovat a předepisovat konopí k léčebným účelům pouze v 38 státech. V Evropě jde o následující země: Česká republika, SRN, Řecko, Itálie, Španělsko, Polsko, Chorvatsko, Lucembursko, Velká Británie. U nás jsou dostupné jak extrakty z konopí, tak sušená samičí květenství zpracovávaná v lékárnách jako individuálně připravovaný léčivý přípravek (IPLP). V praxi obvykle zahajují léčbu konopím s vyváženým obsahem THC a CBD: 9 % ≥ THC > 7 %, 5 % ≤ CBD < 7,5 % v kapslích à 0,0625 g, 1–2 kapsle na noc a dávku upravují dle efektu a tolerance pacienta. Uspěť také můžeme

lokální aplikací konopné masti s vyrovnaným obsahem THC a CBD extraktu (11 %). Toto mohu potvrdit z vlastní praxe, kdy lokální aplikace velmi pomohla pacientce s intenzivní allodynií dolních končetin. Využívání konopí v medicínské praxi je jedna z možností léčby, nemusí být účinná u každého pacienta. Při perorální léčbě se mohou vyskytnout některé nežádoucí účinky (závratě v důsledku ortostatické hypotenze, ospalost, sedativní efekt, tachykardie, suchost v ústech aj.). Účinnost konopí v léčbě neuropatické bolesti bez závažných nežádoucích účinků zmiňuje i recentní retrospektivní studie na 99 pacientech (Kluwe et al., 2024). Nicméně platí pravidlo, že konopí je kontraindikováno u pacientů s anamnézou předchozího abúzu návykových látek, dále u pacientů se schizofrenií, bipolární poruchou v osobní nebo rodinné anamnéze, u gravidních žen a osob mladších 25 let věku, při závažném kardiovaskulárním onemocnění a hepatopatii. Konopí oproti jiným návykovým látkám má nižší toxicitu, nižší návykový potenciál, ale s rizikem větší tolerance u chronických uživatelů. Abstinenci příznaky se vyskytují zejména při dlouhodobém užívání vysokých dávek THC.

Kazuistika

Prezentuji kazuistiku pacienta dispenzarizovaného v neurologické ambulanci Vojenské nemocnice Brno od roku 2014 pro chronické vertebrogenní obtíže při lumbální spinální stenóze v etáži L3–L5 manifestující se mimo jiné neurogenními klaudikacemi. U pacienta se přechodně objevovala i kořenová zániková symptomatika L5, S1 bilaterálně. Zprvu byl léčen konzervativně analgetiky a absolvoval opakovaně analgetickou infuzní léčbu za hospitalizace, ambulantní rehabilitaci bederní páteře a lázeňskou léčbu. Analgetika musela být zvolena s ohledem na chronickou obštipaci a intenzitu bolesti. Užíval oxycodon/naloxon 10/5 mg po 12 hodinách, pregabalin v dávce 150 mg/den. V průběhu několika let se klaudikační interval zkracoval a konzervativní léčba již neměla efekt. Od února 2019 referoval obtíže spojené s diabetickou senzitivně-motorickou polyneuropatií dolních končetin. V klinickém nálezu dominovaly incipientní příznaky distální chabé paraparézy dolních končetin doprovázené křečemi a neuropatickou bolestí. Znovu mu byla titro-

vána antiepileptika: pregabalin 150 mg/den. V říjnu 2019 podstoupil pacient dekompresní operaci bederní páteře v etáži L3–L5. Bolesti odezněly a pacient mohl vysadit medikaci. Od dubna 2023 pacient referoval progresi neuropatické bolesti dolních končetin spojené s „mravenčením“ i relaps bolestí bederní páteře s nutností hospitalizace na neurologickém oddělení, analgetizací, rehabilitací a nastavením léčby: gabapentin 300 mg s postupnou titrací do dávky 1 200 mg/den. Při dosažení této dávky došlo u pacienta k periferním otokům dolních končetin. Přípravek byl vysazen. Pro mírné bolesti byl preskribován metamizol 500 mg dle potřeby. Po regresí otoků znovu nasazen pregabalin 75 mg/den, ale periferní otoky dolních končetin znovu recidivovaly, tedy pregabalin mu byl definitivně vysazen. Opioidní analgetika z důvodu rizika vzniku opioidy indukované obštipace neindikována. Po domluvě s pacientem mu bylo od října 2023 předepsáno konopí v kapslích s vyrovnaným poměrem THC a CBD s obsahem: 9 % ≥ THC > 7 %, 5 % ≤ CBD < 7,5 % – obsah 0,0625 g v jedné kapsli na noc s efektem na parestezie a hyperalgezie, s velmi dobrou tolerancí. Po dvou měsících léčby pacient pociťoval výraznou úlevu od parestezií, a proto již ukončil užívání konopí. Zatím se pacient zpět k této léčbě nevrátil.

Závěr

Konopí je rostlina s velkým léčebným potenciálem. Mechanismus účinku na molekulárně-biochemické úrovni není ještě zcela objasněn a jde ruku v ruce s pochopením funkce endokanabinoidního systému a procesu neuromodulace. Zařazením konopí do monoterapie nebo kombinované terapie neuropatické bolesti můžeme pacientovi zajistit efektivní, bezpečnou léčbu a zlepšení kvality života bez závažných nežádoucích účinků.

V neurologii je konopí využíváno v léčbě velmi okrajově z mnoha důvodů, ať jsou to předsudky, obavy z návykovosti, nežádoucích účinků z pohledu lékaře i pacienta atd. Odmyslitelně k tomu patří administrativní zátěž pro lékaře. Začíná již nutností registrace lékaře na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) s ověřením specializované způsobilosti, vystavováním receptů a konče každoročním podáváním hlášení na webo-

vých stránkách SÚKLu s vyplněním obsáhlého dotazníku u každého pacienta, kterému bylo předepsáno léčebné konopí. V každém e-receptu je nutné vypsát číselnou diagnózu, specifický kód suroviny, celkové množství suroviny v gramech, postup přípravy, množství v jedné kapsli a počet kapslí nebo u masti množství extraktu z konopí a množství nosiče nebo celkovou hmotnost masti (pro lékárníka). Ve své

každodenní praxi si vedu záznam o preskripci léčebného konopí a měsíční spotřebu u jednotlivého pacienta v kartě pacienta, jelikož konopí patří mezi návykové látky. Pacientovi je ze zdravotního pojištění hrazeno 90 % z ceny IPLP do výše 30 g konopí za měsíc. Úhradu vyššího množství konopí pro léčebné účely musí schválit revizní lékař pojišťovny. Nezbytná je úzká spolupráce s konkrétní lékárnou, do

kteří je léčebné konopí distribuováno od výrobce a dále zpracováváno jako IPLP. Pacient si následně vyzvedne konopí v kapslích nebo jako konopnou mast, až jakmile je v lékárně připraveno (nemusí být k dispozici v den vystavení receptu). Veškeré informace týkající se preskripce léčebného konopí, specializací lékařů, edukačních materiálů pro lékaře i pacienty lze najít na www.sukl.cz.

LITERATURA

- Alvarez LD, Carina Alves NR. Structural Basis for Molecular Recognition of Cannabinoids by Inhibitory Cys-Loop Channels. *J Med Chem*. 2024;67(5):3274-3286. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c02391. Epub 2024 Mar 1. PMID: 38428383.
- Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):223-228. doi: 10.31887/DCNS.2020. 22. 3/mcrocq. PMID: 33162765; PMCID: PMC7605027.
- Cui Sun M, Otolara-Alcaraz A, Prenderville JA, et al. Toll-like receptor signalling as a cannabinoid target. *Biochem Pharmacol*. 2024;222:116082. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116082. Epub ahead of print. PMID: 38438052.
- De Fatima Dos Santos Sampaio M, de Paiva YB, et al., Coimbra NC. Therapeutic applicability of cannabidiol and other phytocannabinoids in epilepsy, multiple sclerosis and Parkinson's disease and in comorbidity with psychiatric disorders. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2024 Mar 13. doi: 10.1111/bcpt.13997. Epub ahead of print. PMID: 38477419.
- Koob GF, Volkow ND, Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:760-773.
- Kluwe L, Scholze C, Schmidberg LM, et al. Medical Cannabis Alleviates Chronic Neuropathic Pain Effectively and Sustainably without Severe Adverse Effect: A Retrospective Study on 99 Cases. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2023;6(1):89-96. doi: 10.1159/000531667. PMID: 37900896; PMCID: PMC10601926.
- Landa L, Juřić J, et al. Léčebné konopí v současné medicínské praxi, Grada, 2020, ISBN 978-80-247-3967-0.
- Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1593-659. doi: 10.1152/physrev.00002.2016. PMID: 27630175.
- Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6(6):607-615. doi: 10.1016/j.bpsc.2020. 07. 016. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32980261; PMCID: PMC7855189.
- McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, et al. Cannabis-Based Products for Chronic Pain : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2022;175(8):1143-1153. doi: 10.7326/M21-4520. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35667066.
- Mücke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2. PMID: 29513392; PMCID: PMC6494210.
- Nelson K, Walsh D, Deeter P, et al. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *Journal Palliative Care*. 1994;10:14-18.
- Pertwee RG; Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology and Therapeutics*. 1997;129-180.
- Schouten M, Dalle S, Mantini D, et al. Cannabidiol and brain function: current knowledge and future perspectives. *Front Pharmacol*. 2024;14:1328885. doi: 10.3389/fphar.2023.1328885. PMID: 38288087; PMCID: PMC10823027.
- Svizenska I, Dubovy P, Sulcova A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures-A short review. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2008; 90: 501-511.
- Štětkářová I. a kol. Moderní farmakoterapie v neurologii, 2021, 3. rozšířené vydání, Maxdorf, ISBN 978-80-7345-706-8.
- Zhu C, Lan X, Wei Z, et al. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors as a novel therapeutic strategy in neuropathic pain. *Acta Pharm Sin B*. 2024;14(1):67-86. doi: 10.1016/j.apsb.2023. 07. 020. Epub 2023 Jul 21. PMID: 38239234; PMCID: PMC10792987.
- Endokanabinoidní systém: Nahlédněme pod pokličku jeho fungování a možností; dostupné z: www.prolekare.cz.
- Informace pro lékaře Available from: www.sakl.cz.

NEUROLOGIE PRO PRAXI VYHLAŠUJE SOUTĚŽ NA ROK 2025



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 2025 na stránkách časopisu Neurologie pro praxi.

Všechny práce publikované v časopise Neurologie pro praxi v roce 2025 budou do soutěže zahrnuty automaticky.

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

Cena Arnolda Picka za rok 2025 bude předána na
23. sympoziu praktické neurologie (Brno, červen 2026)

Více informací o sympoziu na
www.kongresneurologie.cz

Progresivní paralýza – příčina neurokognitivní poruchy v mladém věku

MUDr. Kamila Smolíková, MUDr. Pavel Potužník, Ph.D., MUDr. Jakub Vejskal

Neurologická klinika, FN Plzeň, Lékařská fakulta UK v Plzni

Mezi celosvětově rozšířené sexuálně přenosné nemoci je řazeno infekční onemocnění syfilis. Kvůli neuroinvasivitě infikujícího kmene *Treponema pallidum* se u pacientů můžeme setkat s velmi pestrým postižením centrální nervové soustavy, k jehož projevům může dojít během kteréhokoli stadia onemocnění. Článek obsahuje přehled jednotlivých stadií syfilis a neurosyfilis. Formou kazuistického sdělení mladého pacienta popisujeme terciální stadium syfilis pod obrazem progresivní paralýzy.

Klíčová slova: syfilis, neurosyfilis, progresivní paralýza, neurokognitivní porucha.

General paresis – the cause of neurocognitive disorder at a young age

The infectious disease syphilis is among the most common sexually transmitted diseases worldwide. Due to the neuroinvasiveness of the infecting *Treponema pallidum* strain, patients can encounter a wide variety of central nervous system involvement, which can occur during any stage of the disease. This article reviews the different stages of syphilis and neurosyphilis. In the form of case report of a young patient, we describe the late stage of syphilis as general paresis.

Key words: syphilis, neurosyphilis, general paresis, neurocognitive disorder.

Úvod

Sexuálně přenosné nemoci (Sexually Transmitted Diseases, STD) patří mezi infekční onemocnění s typickým přenosem infekčního agens, pestrým klinickým obrazem a nutno podotknout i významným socioekonomickým dopadem. V České republice podléhají povinnému hlášení do Národního registru pohlavních nemocí (RPN). Mezi celosvětově rozšířené STD s charakteristickým střídáním příznakového a bezpříznakového období patří syfilis. Se stabilním trendem výskytu je po gonokokových infekcích druhá nehlášenější STD. Neurologické projevy syfilis jsou převážně vztahovány k pozdějším formám, ale mohou se vyskytovat i v brzkých stadiích, navíc je postižení centrálního nervového systému velmi pestré a je tedy důležité v rámci diferenciální diagnostiky zvažovat i tuto diagnózu jako příčinu obtíží.

Syfilis je chronické infekční onemocnění přenášené z 90 % pohlavní cestou, 10 % přípa-

dů představuje kongenitální nebo perinatální přenos. Jedná se o dlouho známé onemocnění, první případy jsou datovány do roku 1493, kdy byly popisovány jako „venerický mor“ v souvislosti s pohybem španělských a francouzských vojsk po Evropě. Mikroskopicky popsána byla až v roce 1906 německým lékařem Fritzem Schaudinem (Státní zdravotní ústav, 2007).

Dle Národního registru pohlavních chorob České republiky vzrostl výskyt syfilis od roku 1990 na šestinásobek. Data z posledního přehledu (Graf 1) jasně ukazují na rostoucí trend výskytu časného stadia tohoto onemocnění. Mezi nakaženými dominují muži ve věku 25–39 let (Graf 2).

Původcem syfilis je spirocheta *Treponema pallidum* a za jediného přirozeného hostitele je považován člověk. Inkubační doba se pohybuje mezi 9 až 90 dny, nejčastěji kolem 21 dní. Z hlediska infekčnosti se rozlišují dvě stadia,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

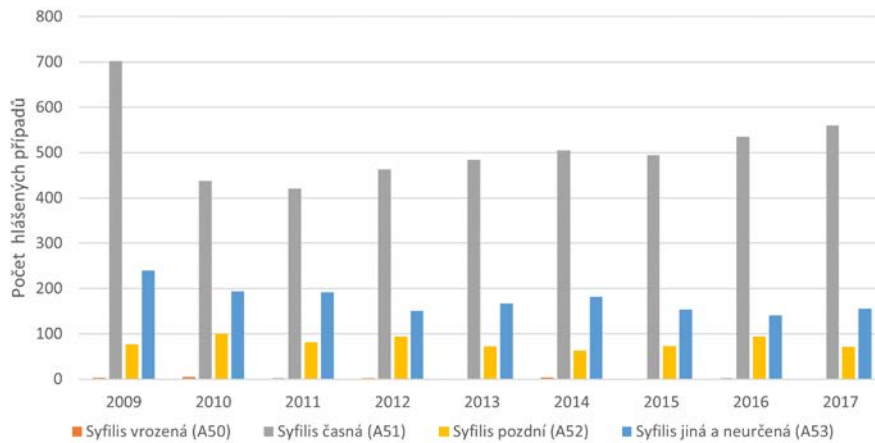
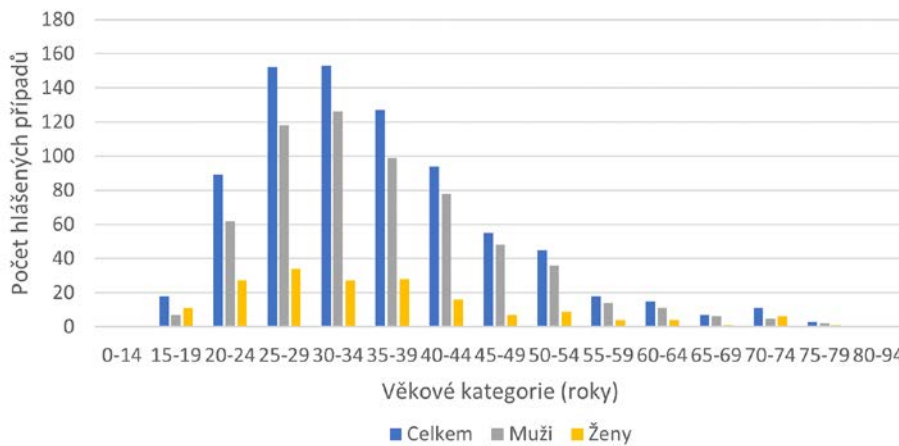
Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):72-75
<https://doi.org/10.36290/neu.2024.085>

Článek přijat redakcí: 27. 6. 2024

Článek přijat k publikaci: 21. 8. 2024

MUDr. Kamila Smolíková
smolikovak@fnplzen.cz

Graf 1. Počet hlášených případů syfilis v letech 2009–2017, upraveno dle: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2021, Pohlavní nemoci 2018**Graf 2.** Počet hlášených případů syfilis dle věku a pohlaví, upraveno dle: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2021, Pohlavní nemoci 2018**Tab. 1.** Stadia syfilis, upraveno dle Poláčková Z., Pohlavní choroby – 1. díl, 2008

Stadium	Časové rozmezí	Klinické projevy
Primární syfilis (1. stadium)	Za 3 týdny	Ulcus durum
	Za 5 týdnů	Zduření regionálních mízních uzlin („indolentní bubo“)
	Za 2–8 týdnů	Spontánní zhojení
Sekundární syfilis (2. stadium) střídání s obdobím časné latence	10. týden – 2 roky	Kožní exantémy, subfebrilie, atalgie, únava, generalizovaná lymfadenopatie, plaky a opaleskující papuly na sliznicích, laryngitida, tonsilitida, faryngitida, condylomata lata
Pozdní latence	5, 10, 20 let i více (neostrá hranice)	Bez projevů
Terciální syfilis (3. stadium)	5–30 let po infekci	Gummata, endarteritidy a periarteritidy malých a středních cév

a to časné (infekční) a pozdní (neinfekční). Standardně se u získané formy popisují tři stadia, která jsou současně s klinickým obrazem a časovým rozmezím popsána v tabulce 1.

Neurosyfilis

K postižení centrální nervové soustavy (CNS) při onemocnění syfilis může dojít během jakéhokoli stadia onemocnění, tedy

kdykoli během primárního či sekundárního stadia (časná syfilis) nebo terciálního stadia (pozdní syfilis). V patogenezi hraje důležitou roli neuroinvasivní infekujícího kmene, která se potencuje oslabenou imunoreaktivitou hostitele. Riziko nákazy a rozvoje syfilis je tedy u imunokompromitovaných pacientů vyšší. K průniku samotných treponem do CNS dochází již hodiny či dny po inokulaci. Klinický

obraz jednotlivých fází s laboratorním nálezem je shrnut v tabulce 2.

Diagnostika syfilis

Diagnostika syfilis se opírá o laboratorní vyšetření přímé a nepřímé. Přímá laboratorní diagnostika je vhodná zejména pro manifestní stadia, kdy lze předpokládat dostatečné množství spirochet v biologickém materiálu. Do této skupiny se řadí základní standardní vyšetření zástinovou mikroskopií, dále přímá imunofluorescence a detekce nukleových kyselin na principu PCR, která přináší téměř 100% specifitu. Nepřímá laboratorní diagnostika spočívá v průkazu protilátek v séru, plazmě nebo likvoru a lze ji využít zhruba od 4.–5. týdne po infekci. Serologické testy v rámci nepřímé diagnostiky se dělí na treponemové, které jsou založeny na detekci specifických protilátek proti antigenům treponem, a netreponemové, které spočívají v průkazu nespecifických antikardiolipinových protilátek jako produktu tkáňového poškození. Mezi netreponemové testy patří dnes běžně používaná RRR (rychlá reaginová reakce, neboli RPR, Rapid Plasma Reagin) a VDRL (Venereal Diseases Research Laboratories). Z treponemových metod se užívají testy TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay) nebo TP-PA (Treponema Pallidum Particle Agglutination). Při pozitivitě screeningových testů je nutné nález confirmovat s Národní referenční laboratoří pro diagnostiku syfilis Státního zdravotního ústavu.

V diagnostice neurosyfilis má nezastupitelnou úlohu serologické, cytologické a biochemické vyšetření likvoru, jež využívá opět netreponemové a treponemové testy. Při suspekci na onemocnění neurosyfilis pravděpodobnost možnosti této diagnózy zvyšuje i pouhý cytobiochemický nález v likvoru – lymfocytární pleocytóza vyšší než 5 buněk/ μ l a hyperproteinorhachie.

Na CT vyšetření mozku jsou popisovány u pacientů s meningovaskulární formou neurosyfilis ischemické léze, ve fázi progresivní paralýzy je popisována kortikální atrofie, zejména v temporálních a frontotemporálních oblastech. Na MR mozku, mimo kortikální atrofie, v T2 vážených snímcích jsou nalézány hypersignální léze (Czarnowska-Cubała et al., 2013; Vaňousová et al., 2012; Státní zdravotní ústav, 2007).

Tab. 2. *Stadia neurosyphilis, upraveno dle Vaňousková et al., Neurosyphilis, 2012*

Manifestace	Období po infekci	Klinický nález	Laboratorní nález
Asymptomatická	Časně nebo pozdní	Asymptomatický	Abnormální nález v likvoru
Aseptická meningitida	Časně (obvykle 1–4 roky)	Cefalea, horečka, meningeální příznaky	Vždy abnormální nález v likvoru
Meningovaskulární	Pozdní (obvykle za 2–7 let)	Enderfaritida cév kdekoliv v CNS vedoucí k trombóze a infarktu, projevy obvykle v povodí arteria cerebri media, méně často postiženy míšní arterie	V likvoru pleocytóza, hyperproteinorachie, pozitivní VDRL
Parenchymatózní: progresivní paralýza	Pozdní (10–20 let)	Podrážděnost, zapomnětlivost, změny osobnosti, cefalgie, poruchy spánku, únava a poruchy pozornosti, dále emoční labilita, zhoršení paměti a úsudku, dezorientace, zmatenost, bludy, epileptické záchvaty, dysartrie, tremor, ataxie, svalová slabost, poruchy koordinace, svalové spasmy, poruchy sluchu	V likvoru pleocytóza, hyperproteinorachie, pozitivní VDRL
Parenchymatózní: tabes torzalis	Pozdní (15–30 let)	Vystřelující bolesti končetin, parestezie, ztráta propriocepce, areflexie myotatických reflexů, progresivní ataxie, inkontinence, u 50 % pacientů Argyll-Robertsonovy zornice	Likvor může být normální

Tab. 3. *Terapie syfilis, upraveno dle Vaňousková et al., Neurosyphilis, 2012*

Antibiotikum	Dávkování	Délka podávání
Benzylpenicilin a následně Benzathin-benzylpenicilin	4 miliony IU i. v. každých 4–6 hodin Dvakrát 1,5 milionu IU i. m.	Minimální 2 týdny a následně celkem 3 dávky podávané 1 × týdně
Doxycyklin	Dvakrát denně 200 mg p. o.	4 × týdně
Ceftriaxon	Jednou denně 2 g i. v.	2–4 hodin

Terapie syfilis

Léčba je ze zákona povinná. Lékem první volny je nadále penicilin aplikovaný parenterálně, který narušuje zevní membránu treponem a ničí je v růstové fázi. Další možnosti antibiotické terapie, včetně dávkování jsou shrnuty v tabulce 3.

Kazuistika

Čtyřiatřicetiletý pacient ukrajinské národnosti, s jazykovou bariérou, interně dosud vážněji nestonající, přiznávající abúzus značného množství alkoholu, se dostavil na ambulanci s rok a půl trvajícími obtížemi charakteru periodické cefaleje, závratí, pocitů slabosti dolních končetin a poruchou spánku. Po půl roce se k těmto příznakům přidal třes a porucha krátkodobé paměti. Jeho okolím byla vnímána zhoršená paměť, neadekvátní odpovědi, poruchy emocí a vůle, které se zejména týkaly nedostatku iniciativy a impulzivity, a zhoršení soběstačnosti.

Klinicky byl pozorován výrazný kognitivní deficit (nemohl být kvantifikovatelný pro jazykovou bariéru), extrapyramidová symptomatika s klidovým tremorem končetin zejména horních s levostrannou převahou a periorálními dyskinezemi, dále paleo- i neocerebelární syndrom.

V diferenciální diagnostice byly v úvodu zvažovány důsledky chronické intoxikace alkoholem, Wernicke-Korsakovův syndrom. Vzhledem k extrapyramidovému, cerebelárnímu a psychiatrickému postižení v rizikové vě-

kové skupině bylo pomýšeno i na Wilsonovu nemoc.

Na nativním CT mozku byla popisována výrazná atrofie mozku, bez ložiskových změn, angiografie neprokázala významnou patologii. Následně doplněná MR mozku, mimo již zmiňovanou atrofii, ozřejmila pokročilou symetrickou leukoencefalopatii dominantně temporálně a frontálně a při rozích postranních komor.

Laboratorně byla přítomna lehká normocytární anémie, trombocytopenie, lymfopenie, při níž subpopulace lymfocytů byla s normálním zastoupením CD4+ lymfocytů ($0,61 \times 10^9/l$, norma $0,439-1,112 \times 10^9/l$). Při pátrání po etiologii neurokognitivní poruchy byla doplňována i hladina vitamínu B₁₂ a kyseliny listové, které byly obě v normě. Výsledky hladin vylučované mědi a ceruloplazminu vyloučily v úvodu zvažovanou Wilsonovu nemoc.

EEG prokázalo zpomalenou, špatně organizovanou základní aktivitu s velmi četnými úseky výbojové aktivity vlevo frontotemporálně s tendencí k bilateralizaci, o status epilepticus se však nejednalo. Byla zahájena protizáchvatová terapie levetiracetamem.

V likvoru se ozřejmil obraz serózního zánětu s proteinocytologickou asociací (hyperproteinorachie 1,39 g/l, celkem 83/μl elementů, z toho 79/μl mononukleárů) se známami chronického zánětu, pozitivitou oligoklonálních pášů (29, z toho 27 nekorespondujících) a chemokinu CXCL13. Antiboreliové protilátky a PCR herpetických virů byly negativní. Pacient byl empiricky zajištěn antibiotickou terapií

cefalosporinem 3. generace a přechodně též antivirotickou terapií (aciclovir). Vzhledem k anamnestickým údajům a lymfopenii, ač subpopulace lymfocytů CD4+ vyšla v normě, byla nadále zvažována i diagnóza HIV s případnými oportunními infekcemi, HIV protilátky vyšly negativně. Další negativní výsledek přinesla i vyšetření na tuberkulózu. Významný posun v diagnostice přineslo až sérologické vyšetření na syfilis, které ozřejmilo pozitivitu jak netreponemového (RRR 1:8), tak i treponemového testu (TP-PA +). Vzorky séra i likvoru byly následně pozitivně konfirmovány s Národní referenční laboratoří pro diagnostiku syfilis. Stran léčebného opatření bylo doporučeno, vzhledem k již zahájenému podávání cefalosporinu 3. generace, jeho pokračování po dobu 2 týdnů. Následně byl pacient zajištěn třikrát podáním depotního penicilinu v ambulantní režii Dermatovenerologické kliniky.

V rámci komplexního dovyšetření bylo doplněno ECHO srdce a oftalmologické vyšetření, která neprokázala signifikantní patologii. Naopak vyšetřením ORL specialistou byla audiometricky diagnostikována oboustranná střední percepční porucha sluchu. Postižení sluchu při syfilis je vzácnou, avšak velmi významnou formou progresivní senzoneuronální poruchy sluchu, která spadá do klinického obrazu pozdního stadia syfilis a již lze zvrátit při včasné adekvátní léčbě základního onemocnění (Gary et al., 1989).

Pacient byl po několikátýdenní hospitalizaci dimitován ve velmi dobrém stavu, v topickém neurologickém nálezu přetrvával diskretní klidový tremor levé ruky, mírné periorální dyskineze a lehká ataxie horních končetin, bez projevů instability ve stoji či chůzi. Byl předán do péče Dermatovenerologické kliniky, jejíž dispenzarizace neměla dlouhého

trvání, jelikož se pacient odstěhoval mimo Českou republiku.

Závěr

Neurologické příznaky syfilis se u pacientů mohou objevit v jakémkoliv stadiu onemocnění a jsou velmi pestré.

Z nejnovějšího shrnutí zdravotnické statistiky ÚZIS ČR, Pohlavní nemoci 2018, vyplývá stabilní trend výskytu syfilis od roku 2011. V roce 2018 byla zaznamenána mírná rostoucí tendence výskytu případů syfilis, a to o 15 případů, kdy podíl na mírném nárůstu byl tvořen ze 4/5 cizinci (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2021).

U našeho pacienta se jednalo o dnes již vzácné terciální stadium syfilis s projevy progresivní paralýzy.

Jelikož se jedná o léčitelné onemocnění, je stále velmi důležité na tuto diagnózu pomyslet, včetně přetrvávající možnosti výskytu terciálních stadií.

LITERATURA

1. Czarnowska-Cubała M, Wiglusz MS, Cubała WJ, et al. MR findings in neurosyphilis – a literature review with a focus on a practical approach to neuroimaging. *Psychiatr Danub*. 2013 Sep;25 Suppl 2:S153-7. PMID: 23995166.
2. Darmstadt GL, Harris JP. Luetic hearing loss: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. *American Journal of Otolaryngology*, 1989;10(6):410-421, ISSN 0196-0709. [Cit. 3.8. 2024] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/019607098900379>.
3. Poláčková Z. Pohlavní choroby – I. díl. *Dermatol. praxi*.

2008;2:74-76. [Cit. 15. 5. 2024]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/der/2008/02/06.pdf>.

4. Státní zdravotní ústav. Syfilis (příjice, lues). Státní zdravotní ústav. [Cit. 15. 5. 2024]. Available from: <https://szu.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/a-z-infekce/s/syfilis-prijice-lues/venericka-syfilis-syphilis-lues-venerea-cesky-prijice/>.

5. Státní zdravotní ústav. Syfilis (příjice, lues). Syfilis – tradiční choroba, současný problém II. Státní zdravotní ústav. [Cit. 15. 5. 2024]. Available from: <https://szu.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/a-z-infekce/s/syfilis-prijice-lues/syfilis-tradicni-cho->

roba-soucasny-problem-ii/

6. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Pohlavní nemoci 2018. Pohlavní nemoci 2018. S. 1-22. [Cit. 15. 5. 2024]. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008360/pohl2018.pdf>.

7. Vaňousová D, Černý R, Zákoucká H, et al. Neurosyfilis. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2012;3:297-302. [Cit. 15. 5. 2024]. Available from: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2012-3-8/neurosyfilis-38117>.



Plánované akce pro neurologii v roce 2025



29.–30. 1.
1 Plzeň



15.–16. 5.
2 Praha



5.–6. 6.
3 Brno



18.–19. 9.
4 Ústí nad Labem



2.–3. 10.
5 Třemošnice



17.–18. 10.
6 Lisek

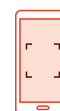


23.–24. 10.
7 Plzeň



7.–8. 11.
8 Karolinka

Více informací na www.kongresneurologie.cz



Dorzální míšní ischemie u mladé pacientky s otevřeným foramen ovale a primární trombofilií

MUDr. Martin Richnavský, MUDr. Václav Boček, Ph.D.

Neurologické oddělení, Nemocnice Strakonice, a. s.

Představujeme kazuistiku 34leté pacientky, heterozygotky Leidenské mutace, postižené autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (AD PCKD), přijaté pro náhle vzniklé symptomy netraumatické inkompletní transverzální míšní léze v úrovni Th4–5. Vstupní zobrazení mozku a celé míchy magnetickou rezonancí (MR) neprokázalo žádné ložiskové změny. Pomocí CT angiografie jsme vyloučili disekci aorty. V likvoru byl normální nález. Třetího dne se na kontrolní MR hrudní míchy vykreslilo ložisko myelopatie přibližně v úrovni Th5. Pátého dne bylo toto ložisko již bez podstatného vývoje. Dle klinického průběhu a výsledků komplementárních vyšetření jsme stav hodnotili jako míšní ischemii. Doplněná transezofageální echokardiografie a bubble test prokázaly high-grade permanentní pravo-levý zkrat při otevřeném foramen ovale (FOP). Další laboratorní a zobrazovací vyšetření k objasnění etiologie byla negativní. Byla indikována okluze FOP. Pacientka rehabilitovala a její zdravotní stav se postupně zlepšoval.

Klíčová slova: míšní ischemie, otevřené foramen ovale, primární trombofilie, polycystická choroba ledvin, mladá pacientka, inkompletní netraumatická transverzální míšní léze.

Dorsal spinal cord infarction in a young adult female patient with patent foramen ovale and primary trombophilia

We present a case report of a 34-year-old female patient, heterozygote f.V Leiden, affected by autosomal dominant polycystic kidney disease (AD PCKD), admitted for sudden onset of symptoms of a non-traumatic incomplete transverse spinal cord lesion at the Th4–5 level. Initial magnetic resonance (MR) imaging of the brain and whole spinal cord showed no focal changes. CT angiography was used to exclude aortic dissection. The CSF showed normal findings. On the third day, a follow-up MRI of the thoracic spinal cord showed a focus of myelopathy at approximately Th5 level. On the fifth day, this lesion was no longer significantly developed. We assessed the condition as spinal cord ischemia based on the clinical course and the results of complementary examinations. The supplementary transesophageal echocardiography and bubble test revealed a high-grade, permanent right-to-left shunt with a patent foramen ovale (FOP). Further laboratory and imaging investigations to clarify the aetiology of spinal cord infarctions were negative. FOP occlusion was indicated. The patient was rehabilitated and her condition gradually improved.

Key words: spinal cord infarction, patent foramen ovale, primary trombophilia, polycystic kidney disease, young adult female patient, non-traumatic incomplete transverse spinal cord injury.

Úvod

Akutní míšní ischemie (AMI) patří mezi méně časté příčiny akutních míšních symp-

tomů (5–8 %) a z celkového množství ischemických příhod CNS představuje asi 1–2 % případů (Hanna Al-Shaikh et al., 2023). Má

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):76-79

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.037>

Článek přijat redakcí: 2. 4. 2024

Článek přijat k publikaci: 6. 5. 2024

MUDr. Martin Richnavský

neurologie@nemocnice-st.cz

nepříznivou prognózu a často invalidizující následky. O jejích možných rizikových faktorech, etiologii a diagnostických a terapeutických postupech nemáme k dispozici robustní epidemiologická data, a z toho důvodu čerpáme tyto informace především z kazuistických sdělení.

Cévní zásobení míchy je komplexní a vykazuje velkou interindividuální variabilitu. Přední dvě třetiny zásobí arteria spinalis anterior a zadní třetinu dvě arteriae spinales posteriores. Mezi těmito tepnami existuje bohaté kolaterální řečiště, což může vysvětlovat zřídka výskyt ischemických příhod v míše. Drtivá většina (asi 96 %) případů AMI probíhá v povodí arteria spinalis anterior, přičemž izolované ischemie v povodí arteria spinalis posterior jsou vzácné (Hsu et al., 2019). Nejčastěji je ischemií postižena míšní etáž Th4–7 (Naik et al., 2022).

Mezi známé příčiny AMI patří patologie aorty (disekce, aneurysma, komplikace operačních výkonů), disekce vertebrální tepny, arteriální či kardiogenní embolizace (včetně paradoxní embolizace u otevřeného foramen ovale), fibrokarilaginózní embolizace, koagulopatie, dekompresní nemoc, vaskulitidy, systémová hypotenze nebo globální hypoperfuze u srdeční zástavy a komprese radikulární tepny meziobratlovou ploténkou (Hsu et al., 2019). Etiologie přibližně 25 % AMI zůstává neobjasněna (Khoeiry et al., 2019).

Hlavními rizikovými faktory AMI jsou ve své podstatě obecné vaskulární rizikové faktory: kouření, hypertenze, hyperlipidemie a diabetes (Müller et al., 2012).

V rámci diferenciální diagnózy akutní míšní symptomatologie musíme odlišit zejména demyelinizaci, intramedulární tumor, infekci, metabolickou myelopatii a arteriovenózní malformaci (Selvadurai et al., 2020).

V terapii AMI existují kazuistická sdělení o sporné účinnosti i. v. trombolýzy aplikované do 4,5 hodiny od vzniku příznaků (Pikija et al., 2022). Dubiozní efekt má prevence edému kortikosteroidy, podávání statinů, aplikace erythropoetinu či antioxidantu edaravonu (Naik et al., 2022). Sekundární prevence záleží na odhalení rizikových faktorů a jejich správném managementu.

Prognóza pacientů se spontánní AMI závisí na rozsahu postižení a efektivitě rehabilitace. Plné schopnosti chůze dosáhne necelých 40 % pacientů (Stenimahitis et al., 2023). Přibližně 36 % pacientů vykazuje minimální nebo žádné zlepšení (Caton et Huff, 2023).

Kazuistika

Naše pacientka je 34letá žena, heterozygotka genu pro Leidenskou mutaci, s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (AD PCKD) bez renální insuficience. V 16 letech prodělala hlubokou žilní trombozu pravé dolní končetiny provokovanou imobilizací sádrovou fixací, užíváním hormonální kontracepce a kouřením.

Osm měsíců před současnými obtížemi podstoupila operaci Achillovy šlachy a dva měsíce před nimi utrpěla distorzi levého kotníku. Pacientka je aktivní sportovkyně, již několik let nekouří a neužívá hormonální kontracepci.

Z rodinné anamnézy stojí za zmínku těžký infarkt myokardu u otce pacientky ve věku 49 let a u matky kromě AD PCKD a Leidenské mutace ještě seronegativní revmatoidní artritida.

Pacientka se v den vzniku příznaků probudila s prudkou bolestí v pravé polovině beder, která se posléze přestěhovala k břichu a byla bez reakce na běžná analgetika. Po hodině od vzniku obtíží se přidaly nepříjemné parestzie pravé a poté i levé dolní končetiny, doprovázené svalovou slabostí a namáhavou chůzí. Poruchu močení pacientka neměla. K vyšetření se dostavila přibližně 6,5 hodiny od začátku obtíží.

Objektivně byl nález na mozkových nervech a horních končetinách intaktní. Na trupu byla ostrá hranice jemného taktilního čítí v úrovni Th4, byla přítomna hyperalgezie od této úrovně se zachovalým čítím termickým, hluboké vibrační čítí bylo nevybavné od spina iliaca anterior superior distálně, břišní reflexy byly oboustranně nižší, kontrakce břišních svalů byla přítomna v celém rozsahu. Na dolních končetinách bylo difuzní lehké oslabení svalové síly s maximem v proximálních svalových skupinách, byla zde hyperreflexie s oboustranně pozitivními spastickými jevy (ochotněji vpravo) a ataxie horšící se při vyloučení zrakové kontroly.

Chůze pacientky byla toporná, se smíšeným atakticko-paraparetickým vzorcem. Klinický obraz tedy svědčil pro dorzálně uloženou míšní lézi v horní hrudní míše, v úvahu připadala AMI s atypickou lokalizací léze či dramaticky probíhající myelitida.

Po domluvě s vyšším radiologickým pracovištěm byla statimově doplněna MR hrudní a krční míchy a MR mozku (z diferenciálně diagnostických důvodů k vyloučení případného demyelinizačního postižení i dalších partií CNS), na našem pracovišti v pohotovostním režimu víkendové služby nedostupná. Ložiskové změny nebyly prokázány. S neurologem vyššího pracoviště jsme se domluvili na hospitalizaci na našem oddělení. CTA aorty vyloučila její diseckci. Bylo provedeno vyšetření mozkomíšního moku s normálním nálezem 1 elementu/μl a 0,319 g/l celkové bílkoviny, likvor a sérum byly odeslány k dalšímu vyšetření přítomnosti oligoklonálních páسů, protilátek anti-MOG, anti-AQP4 a stanovení protilátek běžných agens myelitid (borelie, lues, HSV, VZV) s později negativním výsledkem. Stejně tak byl negativní serologický screening autoimunitních onemocnění.

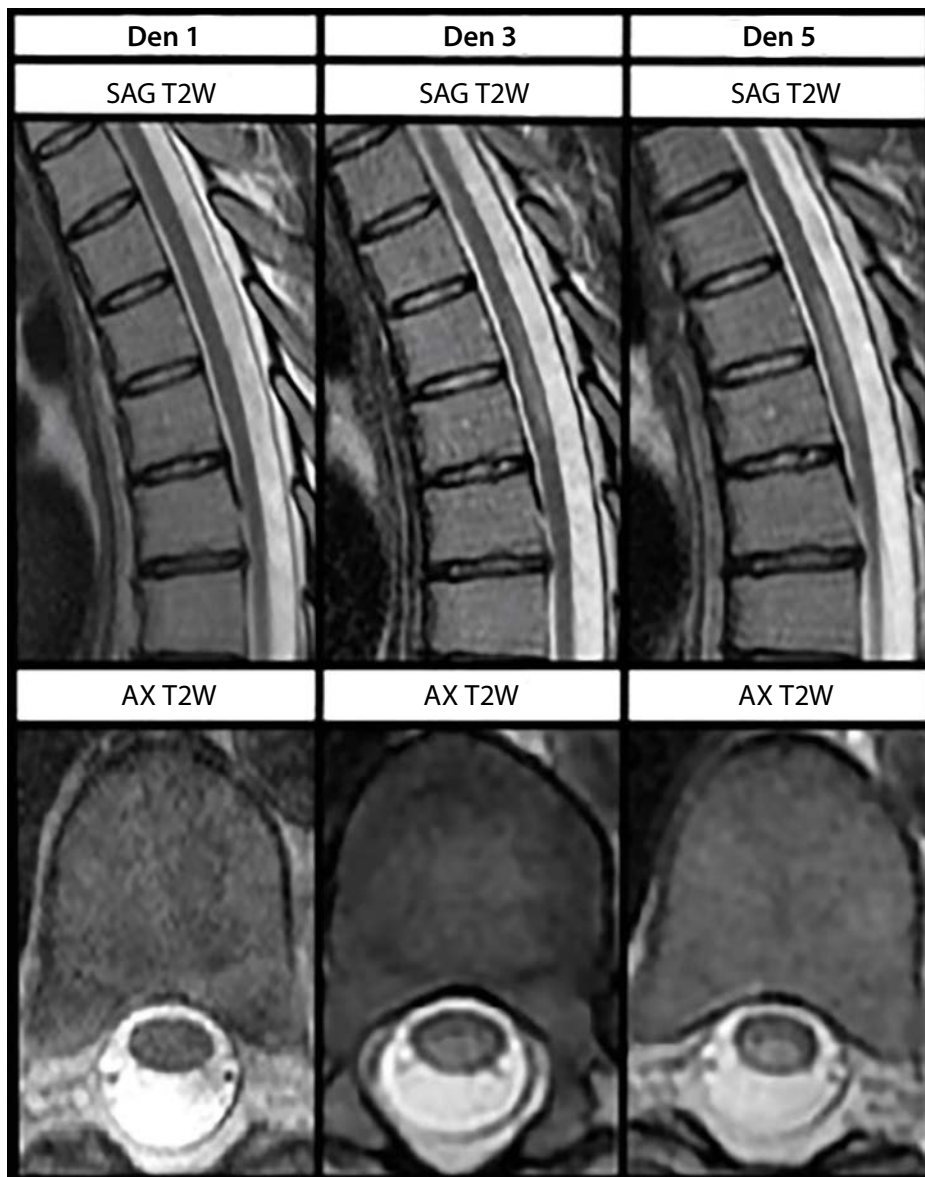
Ihned byla zahájena sekundární prevence ischemické příhody acetylsalicylovou kyselinou a podávána profylaktická dávka LMWH. Po zvážení možných benefitů a rizik bylo přikročeno k podání i. v. methylprednisolonu, byť likvorologický ani MR obraz nebyl zánětlivý. Symptomaticky byla podávána antineuropatika (pregabalin).

Klinický obraz se v následujících dnech neměnil. Vyšetření motorických evokovaných potenciálů svědčilo pro lézi pod krční intumescencí. Na kontrolní MR Th míchy se třetího dne trvání obtíží vykreslilo T2 hyperintenzní ložisko myelopatie umístěné především dorzálně v úrovni Th5–6, zaujímavější asi 75 % transverzálního průřezu míchy. Kontrolní MR Th míchy pátého dne byla beze změny (Obr. 1).

Na základě klinického průběhu (stacionární klinický obraz ve dnech následujících po vzniku) a provedených laboratorních a zobrazovacích vyšetřeních byla stanovena diagnóza AMI.

Při pátrání po etiologii míšní ischemie jsme pomocí jícnové echokardiografie od-

Obr. 1. Vývoj obrazu míšní ischemie v čase na MR v T2 vážených sekvencích



Den 1: normální nález na MR v T2W sekvencích, den 3: T2 hyperintenzní ložisko myelopatie dorzální lokalizace v úrovni Th5–6, den 5: T2 hyperintenzní ložisko myelopatie bez vývoje

Tab 1. Diagnostická kritéria míšní ischemie (Zalewski et al., 2019)

1) Akutní netraumatická míšní léze	nejhlubší deficit do 12 h od vzniku příznaků rychlé zhoršení deficitu v průběhu méně než 12 h
2) MR	a) žádná komprese míchy b) T2-hyperintenzní ložisko myelopatie c) restrikce difuze v DWI sekvencích, přidružený infarkt obratlového těla, disekce/okluze odpovídající arterie
3) Mozkomíšní mok	nezánětlivý
4) Jiné možné diagnózy	nepravděpodobné
Typy spontánní míšní ischemie	
Jistá	1, 2a, 2b, 2c, 4
Pravděpodobná	1, 2a, 2b, 3, 4
Možná	1, 4

halili otevřené foramen ovale. Na následně neurosonograficky provedeném bubble testu jsme prokázali high-grade permanentní pravo-levý zkrat. RoPE (Risk of Paradoxical

Embolism) skóre bylo 8, což znamená 84% pravděpodobnost otevřeného foramen ovale jako příčiny ischemické příhody (Kent et al., 2013). EKG vyšetření bylo se sinu-

sovým rytmem. Sonografie extrakraniálních tepen byla s normálním nálezem na karotických i vertebrálních tepnách. Vyšetření Fabryho nemoci metodou suché kapky bylo negativní.

Pacientka byla po 10 dnech hospitalizace přeložena na spinální jednotku. Subjektivně byla bez bolestí, sfinkterové potíže se neobjevily. Porucha čítí byla bez vývoje. Nepříjemné parestezie přetrvávaly, ale byly tlumeny antineuropatickou medikací. Svalová síla dolních končetin se mírně zlepšila zejména akrálně. Pacientka byla schopna samostatné chůze s pomocí nízkého chodítka i mimo pokoj. Byl započat nácvik chůze o dvou francouzských holích, s těmito byla ale chůze zatím nejistá a nestabilní.

Následně podstupovala několikátýdenní intenzivní rehabilitaci s dalším zlepšováním stavu, byla schopna samostatné chůze o dvou francouzských holích. V mezidobí proběhl katetrizační uzávěr otevřeného foramen ovale s nasazením duální antiagregace (ASA + clopidogrel) po dobu šesti měsíců.

Dále byla na vyšším pracovišti provedena kontrolní lumbální punkce a magnetická rezonance bez dalšího vývoje v nálezech a beze změny diagnostického závěru.

Závěr a diskuze

Hlavní argumenty pro míšní ischemii jsou následující:

- **Osobní a rodinná anamnéza:** Pacientka má primární trombofilii a hlubokou žilní trombózu v anamnéze (tj. je riziková stran trombózy a případné embolie).
- **Dynamika nástupu:** Příznaky se rozvinuly v rámci desítek minut z plného zdraví.
- **Lokalizace:** Ložisko myelopatie se nacházelo ve střední části hrudní míchy, což je lokalizace vulnerabilní pro ischemii kvůli menšímu kolaterálnímu krevnímu zásobení dané oblasti (Živković et al., 2017).
- **Zobrazovací vyšetření:** MR byla vstupně negativní, což v časných fázích míšní ischemie bývá častým nálezem (Pawar et al. 2017). Klinický obraz i obraz na MR byl následně bez dalšího vývoje.
- **Terapeutický pokus:** Parenterální podání 4 g Solu-Medrol bylo bez efektu.

Dle diagnostických kritérií z roku 2019 (Zalewski et al., 2019) (Tab. 1) byla míšní is-

chemie *pravděpodobnou* příčinou stavu. K tomu, abychom mohli dle těchto kritérií hovořit o *jisté* míšní ischemii, scházela restrikce difuze v DWI sekvencích na MR zobrazení míchy (tyto sekvence nejsou dosud rutinně prováděny), obraz infarktu přilehlého obratlového těla nebo disekce či okluze přilehlé arterie. Etiologií míšní ischemie byla velmi pravděpodobně embolizace skrze otevřené foramen ovale u pacientky s primární trombofilíí.

K diskuzi zůstává otázka, zda mohla mít polycystická choroba ledvin teoreticky podíl na etiologii stavu. Přímý vztah mezi polycystickou nemocí ledvin a míšní ischemií prozatím sice nebyl popisován, experimentálně je však popisován vztah mezi polycystickou nemocí ledvin a vaskulární dysfunkcí bez ohledu na hypertenzi či renální insuficienci (Dennis et al., 2023). Dále je experimentálně popisován vztah mezi chronic-

kým onemocněním ledvin a hyperkoagulačním stavem (Adams et al., 2008).

Míšní ischemie je dávana do souvislosti s různými genetickými mutacemi, které vedou k hyperkoagulačnímu stavu. Jedná se kromě f.V Leiden například o mutace v genech pro MTHFR, faktor II, faktor XII či beta-fibrinogen (Khoeiry et al., 2019). V úvahu tedy připadá u naší pacientky dovyšetření těchto trombofilních mutací. Nejsou však známá konkrétní doporučení v případě jejich positivity.

Případné podání intravenózní trombolýzy (IVT) je diskutabilní. Třebaže současná doporučení připouštějí její podání v rozmezí 4,5–9 hodin (Neumann et al., 2021), zohledňují především mozkové, a nikoliv míšní ischemie. Většina kazuistik s podáním alteplázy operovala s časovým rozmezím

4,5 hodiny, byť podle relativně recentního sdělení lze tento interval mírně rozšířit až na 5 hodin (Almutlaq et al., 2022). Výsledky jsou zatím nejednoznačné (Pikija et al., 2022).

V rámci sekundárně preventivní medikace není dlouhodobá antikoagulační terapie indikovaná (Musil, 2020), navzdory tomu že pacientka s Leidenskou mutací prodělala již v minulosti hlubokou žilní trombózu, protože aktuálně nebyla trombóza v žilním řečišti prokázána (nesvědčil pro ni klinický obraz a D-dimery byly negativní). Z kardiologické indikace byla po uzavření foramen ovale indikovaná duální antiagregační terapie (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel) po dobu 6 měsíců s následným ponecháním acetylsalicylové kyseliny v dávce 100 mg jednou denně (viz oddíl Kazuistika).

LITERATURA

1. Almutlaq A, Alkhalifa A, Bereznyakova O. Extended Window Thrombolysis in Acute Spinal Cord Ischemia. *Can J Neurol Sci.* 2022;49(3):465-466. doi: 10.1017/cjn.2021.142.
2. Bashier M, Saad E, Assy N. Pulmonary Embolism in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Patient Induced by Inferior Vena Cava Mechanical Compression. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(8):002767. doi: 10.12890/2021_002767.
3. Caton MT, Huff JS. Spinal Cord Ischemia. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
4. Dennis MR, Pires PW, Banek CT. Vascular Dysfunction in Polycystic Kidney Disease: A Mini-Review. *J Vasc Res.* 2023;60(3):125-136. doi: 10.1159/000531647.
5. Hanna Al-Shaikh R, Czervionke L, Eidelman B, et al. Spinal Cord Infarction. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545185/>.
6. Hsu JL, Cheng MY, Liao MF, et al. The etiologies and prognosis associated with spinal cord infarction. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(8):1456-1464. doi: 10.1002/acn3.50840. Epub 2019 Jul 15.
7. Khoeiry M, Moussa H, Sawaya R. Spinal cord infarction in a young adult: What is the culprit? *J Spinal Cord Med.* 2021;44(6):1015-1018. doi: 10.1080/10790268.2019.1671077.
8. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
9. Musil D. Long-term anticoagulation therapy following deep vein thrombosis. *Med. Praxi.* 2020;17(4):229-232. doi: <https://doi.org/10.36290/med.2020.043>.
10. Müller KI, Steffensen LH, Johnsen SH. Thrombolysis in anterior spinal artery syndrome. *BMJ Case Rep.* 2012;2012:bcr2012006862. doi: 10.1136/bcr-2012-006862.
11. Naik A, Houser SL, Moawad CM, et al. Noniatrogenic spinal cord ischemia: A patient level meta-analysis of 125 case reports and series. *Surg Neurol Int.* 2022;13:228. doi: 10.25259/SNI_1252_2021.
12. Neumann J, Šaňák D, Tomek A, et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021. *Cesk Slov Neurol N.* 2021;84/117(3):291-299. doi: <https://doi.org/10.48095/ccsnn2021291>.
13. Pawar NH, Loke E, Aw DC. Spinal Cord Infarction Mimicking Acute Transverse Myelitis. *Cureus.* 2017;9(12):e1911. doi: 10.7759/cureus.1911.
14. Pikija S, Kunz AB, Nardone R, et al. Spontaneous spinal cord infarction in Austria: a two-center comparative study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864221076321. doi: 10.1177/17562864221076321. PMID: 35299778; PMCID: PMC8921761.
15. Selvadurai C, Silverman A, Traner C, et al. Progressive Tetraparesis in a 57-Year-Old Man With Congenital Absence of an Anterior Spinal Artery: A Case of Anterior Spinal Cord Infarction. *Neurohospitalist.* 2020;10(4):305-308. doi: 10.1177/1941874420926759.
16. Stenimahitis V, Fletcher-Sandersjö A, El-Hajj VG, et al. Long-term Outcomes After Periprocedural and Spontaneous Spinal Cord Infarctions: A Population-Based Cohort Study. *Neurology.* 2023;101(2):e114-e124. doi: 10.1212/WNL.0000000000207377.
17. Zalewski NL, Rabinstein AA, Krecke KN, et al. Characteristics of Spontaneous Spinal Cord Infarction and Proposed Diagnostic Criteria. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):56-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2734.
18. Živković S, Ali ST, El-Dokla AM. Translational Correlation: Disorders of the Spinal Cord. Michael Con P. *Conn's Translational Neuroscience.* Academic Press. 2017, str. 489-494, ISBN 9780128023815.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE
Časopis je indexován v databázi **EBSCO**

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



22.

symposium praktické neurologie

5.–6. 6. 2025
BRNO

AKREDITACE

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

PREZIDENT AKCE

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

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 3. 2025: **2 000 Kč**
- od 1. 4. 2025: **2 400 Kč**
- při registraci na místě: **2 700 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

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

Další informace na
www.neubrno.cz

SOLEN MEDICAL EDUCATION

MÍSTO KONÁNÍ: Hotel International Brno
Husova 200/16, 602 00 Brno



ČTVRTEK 5. 6. 2025

PROGRAM

9.00 Slavnostní zahájení

Prionová onemocnění

odborný garant prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.

- State of the art – prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.
- Lidské prionové nemoci v ČR: 22 let zkušeností Národní referenční laboratoře pro diagnostiku lidských prionových onemocnění – MUDr. Nikol Jankovská
- Creutzfeldtova-Jakobova choroba v severnej části stredného Slovenska: retrospektívna analýza súborov v rokoch 2006 až 2023 – MUDr. Pavol Skáčik
- Fenokopie Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci – prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.
- Diskuze

Neuropatologie

- Témata budou doplněna.

Markery demence

odborná garantka prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

- Diagnostika Alzheimerovy nemoci a ostatních neurodegenerativních onemocnění pomocí biomarkerů z mozkomíšního moku a krve – doc. MUDr. Martin Vyhnaněk, Ph.D.
- Zobrazovací a EEG biomarkery – prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.
- Koncept genetického testovania v oblasti Alzheimerovej choroby a príbuzných demencií. Skúsenosti z jedného centra – prof. MUDr. Stanislav Šutovský, Ph.D.
- Neuropsychologie – doc. Mgr. et Mgr. Tomáš Nikolaj, Ph.D.

Z historie neurologie

- Franz Gerstenbrand (1924–2017) – prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Soutěžní blok kazuistik

odborní garanti prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., prof. MUDr. Štefan Sivák, Ph.D.

- Témata budou doplněna.

18.30 Předpokládaný závěr odborného programu

WORKSHOP Status epilepticus

odborný garant prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Workshop bude probíhat paralelně se čtvrtečním odpoledním programem. Jeho kapacita je omezená.

- Konvulzivní status epilepticus – doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.
- Nekonvulzivní status epilepticus – MUDr. David Krýsl, Ph.D.
- Specifika status epilepticus u dětí – MUDr. Ondřej Horák

PÁTEK 6. 6. 2025

Neurokardiologie

odborná garantka prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA

- Hypertenze a neurologická onemocnění – MUDr. Petr Mikulěnka
- Kardiomyopatie – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
- Kardiovaskulární nežádoucí účinky neurologických a psychiatrických léčiv – MUDr. Václav Boček

Pumpové systémy v terapii neurologických poruch

odborní garanti prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.

- Terapie Parkinsonovy nemoci intraduodenálními infuzemi L-DOPA – doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.
- Terapie parkinsonismu subkutánními pumpovými systémy – prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.
- Terapie spasticity pomocí baclofenové pumpy – prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA

Kontroverze

- Témata budou doplněna.

15.00 Předpokládaný závěr odborného programu.

Dysfagie jako jeden z iniciálních symptomů roztroušené sklerózy u mladé pacientky

MUDr. Iva Šrotová, Ph.D.^{1,2,3}, Mgr. Naděžda Lasotová, MBA^{1,2}, MUDr. Marcela Dubová⁴,
MUDr. Jan Kočica, Ph.D.^{1,3}, MUDr. Zuzana Pazdičová⁵

¹Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno

²Katedra speciální a inkluzivní pedagogiky, Pedagogická fakulta Masarykovy univerzity Brno

³Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

⁴Oddělení ORL Fakultní nemocnice Brno

⁵Klinika radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice Brno

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění s prvky neurodegenerace, které postihuje nejčastěji mladé dospělé ve věku 20–40 let. Onemocnění je 3× častější u žen než u mužů. Mezi nejčastější symptomy RS patří poruchy zraku, senzitivní, motorické a sfinkterové dysfunkce. Mezi příznaky, které mohou být někud opomíjené, ale přesto velmi ovlivňují kvalitu života a celkový zdravotní stav, patří i poruchy polykání. V uvedené videokazuistice prezentujeme mladou pacientku, u které byla dysfagie jedním z prvních symptomů RS. V rámci kazuistiky popisujeme diagnostiku dysfagie a i následný komplexní terapeutický přístup, který zahrnoval jednak terapii RS, ale i cílenou pravidelnou logopedickou péči.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, dysfagie.

Dysphagia as one of the initial symptoms of multiple sclerosis in young patients

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease affecting the central nervous system (CNS) and is characterized by inflammation, demyelination, gliosis, and neuronal loss. This condition manifests with a wide range of neurological symptoms, such as vision impairment, numbness and tingling, focal weakness, bladder and bowel dysfunction, and cognitive impairment. Swallowing disorders are among the symptoms that may be somewhat neglected but nevertheless greatly affect quality of life and overall health. Multiple sclerosis most often affects young adults aged 20–40 years. The disease is 2 to 3 times more common in women than in men. In this video case report, we present a young patient in whom dysphagia was one of the first symptoms of MS. In the case report, we describe the diagnosis of dysphagia and the subsequent complex therapeutic approach, which included both therapy for MS and targeted regular speech therapy.

Key words: multiple sclerosis, dysphagia.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as 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, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Support:

Práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1525/2023.



videozáznam ke kazuistice na
www.neurologiepropraxi.cz

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění s prvky neurodegenerace, které postihuje nejčastěji mladé

dospělé ve věku 20–40 let. Onemocnění je 2× až 3× častější u žen než u mužů.

Mezi nejčastější symptomy RS patří poruchy zraku, senzitivní, motorické a sfinkterové

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):81-84

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.075>

Článek přijat redakcí: 24. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2024

MUDr. Iva Šrotová, Ph.D.

shotova.iva@fnbrno.cz

dysfunkce. Mezi příznaky, které mohou být poněkud opomíjené, ale přesto velmi ovlivňují kvalitu života a celkový zdravotní stav, patří i poruchy polykání (Ansari et al., 2020).

Polykání (deglutice) je komplexní děj, závislý na přesné nervosvalové koordinaci oblasti dutiny ústní, hltanu, hrtanu a jícnu, který zajišťuje bezpečný posun soust všech konzistencí z úst do žaludku. Proces polykání probíhá ve fázi orální přípravné, orální transportní, faryngeální a esofageální (Ansari et al., 2020).

Dysfagie (porucha polykání) vzniká narušením některé z částí tohoto komplexního nervosvalového procesu, resp. narušením jedné či více fází polykacího aktu. Nejčastější dělení poruch polykání je podle lokalizace obtíží na dysfagii orofaryngeální a esofageální. Neurogenní dysfagie pak definuje poruchy polykání způsobené onemocněním centrálního a periferního nervového systému, nervosvalového přenosu anebo svalů (Tedla et al., 2018).

Neurogenní dysfagie je jedním z nejčastějších a zároveň nejnebezpečnějších příznaků mnoha neurologických onemocnění.

Celková míra prevalence dysfagie se velmi různí, protože vždy závisí na použité vyšetřovací metodě (screening, klinické vyšetření nebo objektivní vyšetření polykání). Na základě systematické přehledové studie, kde byly hodnoceny výsledky 54 studií, které se věnovaly diagnostice dysfagie u RS, prevalence činila 44,8 % (95 % CI: [40,4 % -49,2 %]), s vysokou mírou heterogenity (Q=; I2 = 94,96 %; p<0,001), protože byla velmi ovlivněna použitou vyšetřovací metodou (Aghaz et al., 2018).

Příčinou rozvoje dysfagie u pacientů s roztroušenou sklerózou je komplexní postižení senzomotorického komplexu odpovědného za kontrolu polykacího aktu. Dysfunkce tohoto komplexu může být podmíněna lézí mozečku, kortikobulbárního traktu či hlavových nervů. Nejčastěji jde o kombinaci postižení více zmíněných systémů (Ansari et al., 2020).

Dysfagie, v závislosti na tíži postižení, může vést k rozvoji dalších komplikací. Zpravidla se jedná o malnutrici, dehydrataci, a v případě těžké dysfagie i aspirační pneumonii. Dysfagie především v mírných formách bývá často poddiagnostikovaná, protože i prvotní symptomy nemusí být pro svoji nespecifičnost dány

do přímé souvislosti s poruchami polykání (Ansari et al., 2020).

V uvedené videokazuistice prezentujeme mladou pacientku, u které byla dysfagie jedním z prvních symptomů RS. V rámci kazuistiky popisujeme diagnostiku dysfagie a i následný komplexní terapeutický přístup, který zahrnoval jednak terapii RS, ale i cílenou pravidelnou logopedickou péči.

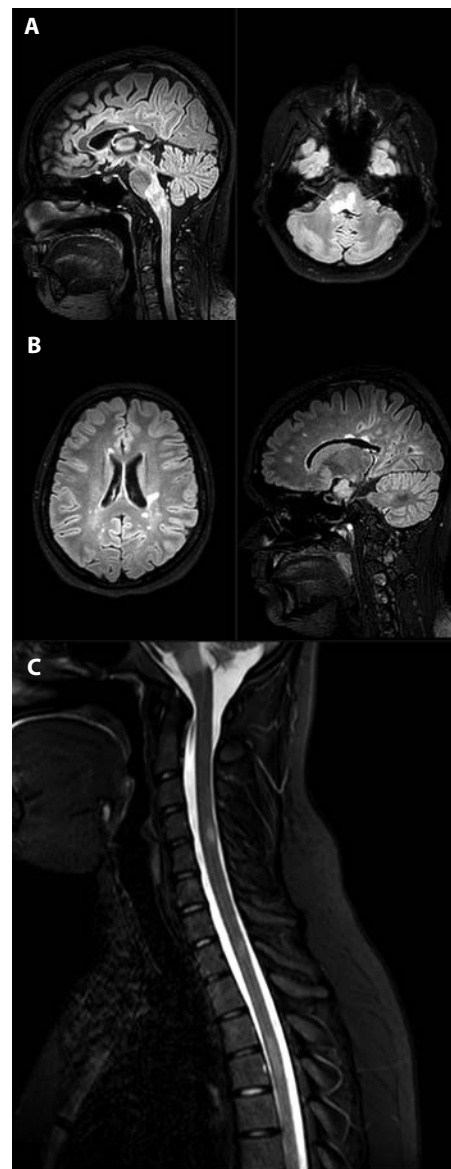
Kazuistika

Pacientka, 21 let, se v průběhu tří měsíců potýkala s obtížemi při polykání a problémy se zrakem, které se projevovaly občasným „roztrášeným“ a dvojitým viděním. Subjektivně popisovala dysfagické potíže jako kašláni při polykání tekutin, potřebu opakovaného polykání soust a občasně bolesti při polykání. Měla pocit, že se jí jídlo zastavuje v krku, což se snažila řešit odkašláváním nebo zapíjením. Tyto potíže se vyskytovaly několikrát denně, ačkoli konzistence stravy ani tekutin nebyla upravována. Jídlo konzumovala v běžném tempu a dbala na důkladné žvýkání. Někdy měla pocit, že tekutiny nebo pyré unikají nosem, což vyžadovalo vysmrkání. Pacientka neudávala úbytek hmotnosti.

Objektivní neurologické vyšetření odhalilo internukleární oftalmoplegii, mírnou ataxii horních i dolních končetin, zcela diskrétní centrální kvadruparézu a mírné paleocerebelární příznaky. Magnetická rezonance mozku a krční míchy ukázala T2/FLAIR hyperintenzní léze v oblasti pontu, prodloužené míchy, mezencephala a obou mozečkových hemisfér. Supratentoriálně byly patrné četné demyelinizační léze v bílé hmotě, zejména periventrikulárně a paraventrikulárně, méně výrazná pak juxtakortikální ložiska. V krční míše byly detekovány hyperintenzní léze v dorzální části v úrovních C3/4 a C4/5 (Obr. 1).

Vyšetření mozkomíšního moku podpořilo diagnózu roztroušené sklerózy (RS). V likvoru byla prokázána mírná lymfocytární pleocytóza a 12 oligoklonálních páسů, které nekorespondovaly se sérem. Současně byl zjištěn pozitivní FLC ("Free Light Chains", tedy volné lehké řetězce) kappa index, který reflektuje zvýšenou hladinu volných lehkých řetězců kappa v mozkomíšním moku. Uvedený nález také souvisí s intratékální imunitní aktivitou, což je jedním z charakteristických znaků roz-

Obr. 1. Demyelinizační léze na magnetické rezonanci mozku a míchy; A) MR mozku T2/FLAIR hyperintenzní léze v oblasti pontu, prodloužené míchy, mezencephala a obou mozečkových hemisfér; B) MR mozku T2/FLAIR hyperintenzní léze v periventrikulární a paraventrikulární lokalizaci; C) MR míchy T2/STIR hyperintenzní demyelinizační léze v dorzální části míchy v etáži C3/4, C4/5 a dále Th1 a Th 3-4



troušené sklerózy. Recentní studie ukazují, že tento index je svojí specificitou a senzitivitou srovnatelný s OP pásy (Hegen et al., 2023; Rosenstein et al., 2023).

Nález z magnetické rezonance mozku a míchy splňoval McDonaldova kritéria z roku 2017 (Thomson et al., 2018).

Terapeuticky bylo podáno 5 g methylprednisolonu intravenózně, po kterých se potíže částečně zlepšily. Z původního EDSS (Expanded Disability Status Scale, škála kvantifikující postižení nervového systému u pacientů s RS) 3,5 na 2,5. Vzhledem k přítom-

Obr. 2. Ora-light lžička



nosti infratentoriálních a spinálních lézí byla pacientka ihned nasazena na vysoce efektivní terapii RS (ofatumumab).

U pacientky proběhlo psychologické vyšetření, které vyloučilo kognitivní deficit, vzhledem k úzkostnějšímu prožívání byla nasazena antidepresivní medikace. Pacientka začala pravidelně navštěvovat fyzioterapii (kombinovaná terapie – Vojtova metoda a proprioceptivní nervosvalová facilitace).

V rámci klinicko-logopedické diagnostiky byl proveden screening dysfagie v podobě 100 ml testu polykání vody (TWST timed water swallow test) a administrace dotazníku DYMUS (DYSphagia in MULTiple Sclerosis), který byl recentně validován do českého jazyka (Novotná et al., 2023). Výsledky obou screeningových metod byly zaznamenány v pásmu nad hranicí normy – test polykání vody s hodnotou 100 ml/11,23 sekund (norma u zdravé populace je do 10 sekund bez zakašlání během testu nebo ihned po něm). DYMUS test se záchytem 5 pozitivních odpovědí z 10 otázek (za patologické hodnoty jsou považovány 2 ≥ bodů).

Ve spolupráci s ORL lékařem bylo provedeno objektivní vyšetření schopnosti polykání pomocí FEES (Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing – Flexibilní endoskopické vyšetření polykání). Během hodnocení anatomie a fyziologie laryngofaryngéální oblasti bylo zjištěno oslabení obranného postavení hrtanu na úrovni hlasivkového uzávěru i ventrikulárních řas a oslabení horního jícnového svěrače. Při přímém objektivním hodnocení polykání jednotlivých konzistencí (sliny, pyré, tekutina, pevné sousto) byly zachyceny obtíže při polykání tekutiny a pevného sousta. U tekutiny byl pro opožděné spouštění faryngéální fáze polykání zaznamenán leak před polknutím do oblasti valekul. Byla zachycena penetrace tekutiny na vchod do hrtanu nad úroveň hlasivek. Pacientka byla schopna kontinuálního

pití ve velmi pomalém tempu. Na základě výsledků vyšetření FEES byla stanovena diagnóza orofaryngéální dysfagie lehkého stupně. Pacientce bylo doporučeno používat při polykání tekutin a pevného sousta náhradní polohu hlavy s přitažením brady, tekutiny polykat fázovaně. Konzistence stravy a tekutiny zůstala zachována bez úpravy.

Dalším krokem klinicko-logopedické diagnostiky bylo hodnocení řečových funkcí pomocí Testu 3F – Dysartrického profilu (Roubíčková et al., 2011). Řečové funkce byly hodnoceny v pásmu normy ve všech sledovaných oblastech, tj. v oblasti faciokineze, fonorespirace i fonetiky. Byla zaznamenána pouze lehká dyskoordinace v diadochokinezi bez fonace i s fonací. Celkový dysartrický index byl stanoven v hodnotě 87/90 bodů.

Na základě výsledků diagnostiky byla zahájena terapie polykání klinickým logopedem. Přímá terapie probíhala jednou měsíčně z důvodu vzdálenosti bydliště pacientky. Avšak pravidelné cvičení doporučených terapeutických technik cvičila pacientka každodenně po dobu tří měsíců. Terapie zahrnovala převážně aktivní rehabilitační techniky, byla zaměřena na koordinační cvičení v orofaciální oblasti, na rychlé a přesné střídání pohybů v oblasti rtů, jazyka a tváří bez fonace i s fonací. Výrazná pozornost byla v terapii věnována posilování oblasti kořene jazyka v podobě pulzů a tlaků na kořen jazyka, elevace kořene jazyka bez odporu i s odporem nejčastěji za využití Ora-light lžičky č. 4 (Obr. 2, video 1), zapojení usilovné a repetitivní fonace hlásky „K“ s velkým čelistním úhlem (video 2), usilovné a repetitivní retrakce jazyka a rozšiřování kořene jazyka proti odporu. Všechna cvičení byla realizována vždy ve 3 sériích po 10 opakováních. Síla kořene jazyka byla aktivována pomocí Masako manévru 1 (video 3). V rámci přímého nácviku polykání tekutin byl zapojen manévr usilovného (energetického) polykání. Po třech měsících terapie

bylo provedeno kontrolní vyšetření schopnosti polykání screeningovými metodami (DYMUS, TWST) a objektivním vyšetřením schopnosti polykání (FEES). Subjektivně pacientka po terapii referovala zlepšení polykání. V porovnání se vstupním vyšetřením již negovala přítomnost zakašlávání se při polykání tekutin, taktéž negovala únik sousta do nosohltanu, pevnou stravu již polykala zcela bez obtíží. Místy referovala ještě slabě přetrvávající pocit neúplného doplnutí sousta z krku, ale již bez pocitu stagnace s nutností zapíjení či odkašlávání. Byl zaznamenán cílený úbytek na váze 3 kg. Řeč již pacientka cítila bez potíží, v normálním tempu a bez progresu artikulace při únavě. Opět bylo administrováno screeningové hodnocení polykání pomocí 100 ml testu a dotazníku DYMUS se zlepšením v obou metodách – test polykání vody 100 ml/9,01 sekund-norma, DYMUS 3 pozitivní odpovědi (příčemž otázka „ztratila jste na váze“ je pozitivní z důvodu cílené redukce tělesné hmotnosti, a ne z důvodu potíží s polykáním). V rámci objektivního vyšetření FEES byl hodnocen volní i mimovolní uzávěr hrtanu jako plně suficientní na všech úrovních, taktéž byla zlepšena kompetence horního jícnového svěrače. Při hodnocení přímého polykání byly všechny konzistence polykány na první pokus, bez opakování. Leak již nebyl zaznamenán před ani po polknutí. Polykání tekutin bylo bez přítomnosti penetrace. Přetrvávalo pomalejší tempo kontinuálního pití. Závěrem objektivního vyšetření bylo ponechání diagnózy orofaryngéální dysfagie velmi lehkého stupně pro drobnou dyskoordinaci při kontinuálním pití. V doporučení již nebylo nutné pokračovat s kompenzační posturální strategií zapojením náhradní polohy hlavy s přitažením brady při polykání.

Diskuze

Vzhledem k prvním symptomům pacientky bylo indikováno provedení akutní magnetické rezonance mozku a krční míchy. Na základě výsledků bylo na prvním místě v rámci diferenciální diagnostiky zvažováno demyelinizační onemocnění. Vzhledem k rozsáhlému kmenovému postižení demyelinizačními lézemi bylo nutné vyloučit i onemocnění z širšího okruhu demyelinizace – neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) a anti MOG protilátkami asociované onemocnění. Protilátky proti aquaporinovému kanálu 4 na astrocy-

Obr. 3. Vyšetření klinickým logopedem



tech a myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu byly negativní.

Nález v mozkomíšním moku jednoznačně podpořil diagnózu RS.

Dysfagie byla diagnostikována jednak na základě popisu potíží pacientky a dále použitím rychlých screeningových testů, které mají dle studie Kočica et al. vynikající specifitu: téměř u 95 % pozitivně vyšetřených pacientů v této studii byla dysfagie potvrzena objektivními metodami (FEES) (Kočica et al., 2024). Stejně jako tomu bylo v případě pacientky prezentované v uvedené kazuistice, kdy byla přítomnost dysfagie objektivizována pomocí FEES.

Z uvedené studie (Kočica et al., 2024) také vyplývá, že vyšší riziko vzniku dysfagie měli

pacienti s vyšším skóre na stupnici EDSS, ženského pohlaví a vyššího věku.

Ze studie Wiesner et al. (2002) vyplývá, že vyšší riziko dysfagie jednoznačně pozitivně koreluje s tíží postižení mozkového kmene. U pacientky popsané v kazuistice bylo postižení mozkového kmene poměrně rozsáhlé (Obr. 3).

V rámci terapie pacientka dobře zareagovala na podání intravenózních kortikoidů a vzhledem k tomu, že od roku 2022 je možné již po prvních symptomech RS v případě přítomnosti lézí sytících se kontrastní látkou a/nebo infratentoriálních lézí a/nebo spinálních lézí nasadit vysoce efektivní terapii RS, tak byl pacientce ihned nasazen ofatumumab.

Pacientka je nyní po 2 letech od stanovení diagnózy klinicky i radiograficky stabilní.

Závěr

Mezioborová spolupráce lékařských a nelékařských profesí zajišťuje komplexní péči o pacienty s neurologickým onemocněním. U mladé pacientky s RS a poruchou polykání vedla spolupráce mezi neurologem, klinickým logopedem a ORL lékařem ke včasné diagnostice a následné léčbě poruchy polykání. Cílená terapie dysfagie klinickým logopedem, zaměřená na kompenzační i rehabilitační techniky, vedla ke zlepšení schopnosti polykání a tím i kvality života mladé pacientky.

LITERATURA

1. Aghaz A, Alidad A, Hemmati E et al. Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis and its related factors: Systematic review and meta-analysis. *Iran J Neurol.* 2018;17(4):180-188. PMID: 31210903; PMCID: PMC6555886.
2. Ansari NN, Tarameshlu M, Ghelichi L. Dysphagia In Multiple Sclerosis Patients: Diagnostic And Evaluation Strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2020;10:15-28. doi: 10.2147/DNND.S198659.
3. Hegen H, Bsteh G, Wipfler P, et al. Diagnostic value of kappa free light chain index in patients with primary progressive multiple sclerosis: a multicentre study. *Front Immunol.* 2023;14:1327947. doi:10.3389/fimmu.2023.1327947.
4. Kocica J, Lasotova N, Kolcava J, et al. Screening for dysphagia in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;83:105418. doi: 10.1016/j.msard.2023.105418. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38262330.
5. Novotná K, Motýl J, Friedová L, et al. Validation of the Czech Version of the Dysphagia in Multiple Sclerosis Questionnaire (DYMUS). *Dysphagia.* 2023;38(4):1087-1095. doi: 10.1007/s00455-022-105305.
6. Rosenstein I, Axelsson M, Novakova L, et al. Intrathecal kappa free light chain synthesis is associated with worse prognosis in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2023;270(12):4800-4811. doi:10.1007/s00415-023-11817-9.
7. Roubíčková J, Hedánek J, Stráník A. Test 3F. Dysartický profil (3. doplněné a přepracované vydání). Galén. 2018. 45s.
8. Tedla M, Černý M, Chrobok V. Poruchy polykání = Poruchy prehltnania (2. aktualizované vydání). 2018. Tobiáš. 102s.
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
10. Wiesner W, Wetzel SG, Kappos L, et al. Swallowing abnormalities in multiple sclerosis: correlation between videofluoroscopy and subjective symptoms. *Eur Radiol.* 2002;12(4):789-92. doi: 10.1007/s003300101086.



12. konference Neurologie pro praxi

29.–30. 1. 2025
PLZEŇ

12. ročník Konference Neurologie pro praxi navštívilo téměř 200 odborníků



Letošní ročník Konference Neurologie pro praxi zahájil tradičně **MUDr. Jiří Polívka, CSc.** (vpravo), spolu s **prof. MUDr. Ivanou Štětkářovou, CSc., MBA**, která v letošním roce byla spolutvůrkyní odborného programu.



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



Začátek odborného programu ve středu dopoledne byl věnován Parkinsonově nemoci, třesu, dystoniím a choree. Velmi zajímavý a diskutovaný přednáškový blok sestavil **prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.**



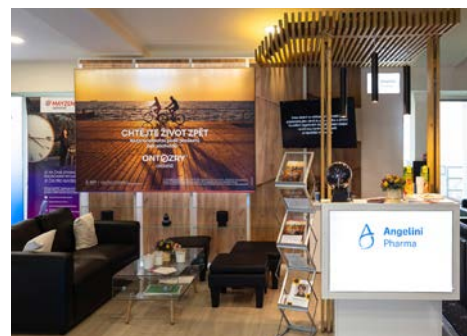
Jak zvládnout agresi a násilí ze strany pacienta přítomným ve čtvrté části bloku neuropsychiatrie přiblížil **prof. MUDr. Jan Vevera, Ph.D.**, z Psychiatrické kliniky FN Plzeň.



Účastníci jako **nejlepší sdělení soutěžního bloku kazuistik zvolili práci MUDr. Martina Richnavského** „Překvapení v likvoru jako příčina horečky nejasné etiologie“.



Ani v letošním roce nemohl na závěr odborného programu konference chybět **soutěžní blok kazuistik**. Ještě jednou děkujeme všem mladým neurologům, že se podělili s přítomnými o příběhy svých pacientů.



Děkujeme zlatému partnerovi konference společnosti **Angelini Pharma Česká republika, s. r. o.**, za podporu této vzdělávací akce.

Základní informace o akci

Termín: 29.–30. 1. 2025

Místo konání: Parkhotel Plzeň

Prezidenti: MUDr. Jiří Polívka, CSc.,
prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MHA

Počet účastníků: 197

Počet vystavujících partnerů: 22

Odborný program

- » Parkinsonova nemoc
- » Třes, dystonie, chorea
- » Hereditární neuropatie
- » Varia – Novinky v léčbě neurologických onemocnění
- » Kontroverze bolesti hlavy
- » Neuropsychiatrie
- » Novinky u autoimunitních onemocnění
- » Soutěžní blok kazuistik

Těšíme se na viděnou na
13. konferenci Neurologie pro praxi
v Plzni 28.–29. 1. 2026

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ZLATÝ PARTNER



STŘÍBRNÍ PARTNEŘI



Poděkování patří všem partnerům za finanční spoluúčast na zajištění akce.

Vzdělávejte se s Neurologií pro praxi



Vzdělávací akce

- **International MS symposium in Prague**
 - 15.–16. 6. 2025, www.mssymposium.cz
- **22. symposium praktické neurologie, Brno**
 - 5.–6. 6. 2025, www.neubrno.cz
- **5. dny praktické neurologie, Ústí nad Labem**
 - 18.–19. 9. 2025, www.neuusti.cz
- **6. neuromuskulární forum, Kraskov**
 - 2.–3. 10. 2025
- **56. neurofarmakologické sympozium, Lísek u Bystřice nad Pernštejnem**
 - 17.–18. 10. 2025
- **4. česká neurologická akademie, Plzeň**
 - 23.–24. 10. 2025, www.neuakademie.cz
- **17. valašsko-lašské neurologické sympozium, Karolinka**
 - 7.–8. 11. 2025

Podcasty

- **Obžerství – sedmý hřích nebo do očí bijící epidemie?** – prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.
- **Kdy mám zdravotní a sociální systém podává pomocnou ruku?** – Mgr. Hana Potměšilová, BA, Dis.
- **Jak být oporou onkologicky nemocnému člověku** – PhDr. Ing. Martin Pospíchal, Ph.D.
- **Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením** – Mgr. Hana Potměšilová, BA, Dis.
- **Závratě z pohledu fyzioterapeuta** – doc. MUDr. Ondřej Čákr, Ph. D.
- **Co jsou závratě?** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

On-line kurzy na www.online.solen.cz

- **Propojení Fabryho choroby: diagnostika a léčba u pacientů s Fabryho chorobou**
 - odborný garant prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
 - aktivní do: 31. 3. 2025
 - počet kreditů: 2
- **Našli jsme vzácného pacienta – hledíme dál**
 - odborný garant: doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.
 - aktivní do: 30. 4. 2025
 - počet kreditů: 2
- **Zaostřeno na syndrom Dravetové**
 - odborný garant: doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.
 - aktivní do: 30. 4. 2025

Knihy ke stažení ZDARMA

- **Akutní stavy v dětské neurologii** – doc. MUDr. Štefania Aulická, Ph.D., a kol.
- **Vzácná onemocnění** – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., a kol.
- **Zdravotnické potvrzení pro potřeby celního prohlášení** (pro pacienty s RS)

Sledujte www.solen.cz a získejte nejaktuálnější informace o možnostech vzdělávání.



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**

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

✓
**Léčba AJOVY[®] je
bezpečná³⁻⁵
Nízké riziko interakcí⁶**

▼ 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 čínské (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). Přísnou léčbu 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 interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání AJOVY u těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se

fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojenecké 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 histidinu-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 pístovou 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 pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** 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/PRODLUŽENÍ REGISTRACE/AKTUALIZACE TEXTU:** Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace: 09/2024. 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 11/2023. 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. 6. Suchopár J. Lékové interakce antimigrenik (část 2), Remedia 2021; 31:391–397. AJO-CZ-00422

TEVA Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Business park Futurama,
Sokolovská 651/ 136A,
180 00 Praha 8
tel.: +420 251 007 111
www.teva.cz

teva

marixino[®]
memantimum

Yasnal[®]
donepezilum

Významný benefit kombinované terapie pro kognitivní funkce u pacientů se střední až závažnou Alzheimerovou chorobou v porovnání s monoterapií inhibitory acetylcholinesterázy (1,2,3)

YASNAL

Název přípravku: Yasnal 5 mg, Yasnal 10 mg, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje 5 mg nebo 10 mg donepezilum hydrochloridum (což odpovídá 4,56 mg nebo 9,12 mg donepezilu). **Indikace:** Symptomatická léčba mírně až středně těžké Alzheimerovy demence. **Dávkování a způsob podání:** Zahajovací dávka je 5 mg donepezilu denně (podávaných v jedné dávce), užívání perorálně večer těsně před spaním. Dávka 5 mg denně se má podávat po dobu alespoň 1 měsíce. Po klinické vyhodnocení úspěšnosti měsíc trvající léčby dávkou 5 mg/den může být dávka přípravku Yasnal zvýšena na 10 mg/den (jednou denně). Maximální doporučená denní dávka je 10 mg. Léčba má být zahájena a kontrolována lékařem, který je odborníkem v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence. Diagnostika má být provedena v souladu s přijatými doporučeními (např. DSM IV, ICD 10). Léčba donepezilem má být zahájena pouze, pokud je k dispozici ošetřovatel, který bude pravidelně kontrolovat příjem léku pacientem. Udržovací léčba může pokračovat tak dlouho, dokud přetrvává terapeutický prospěch pro pacienta. Proto má být klinický prospěch donepezilu pravidelně přehodnocován. Přenesení léky má být zvaženo tehdy, pokud již nelze prokázat terapeutický účinek. Při přenesení léky pozitivní účinky donepezilu postupně mizí. Vzhledem k možnosti zvýšené expozice při lékové až středně těžké poruše funkce jater se má zvyšování dávky provádět v závislosti na individuální snášenlivosti. Použití přípravku u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na donepezil hydrochlorid, deriváty piperidinu nebo na ktereolol pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Použití donepezilu u pacientů s těžkou Alzheimerovou demencí, jinými typy demence nebo jinými typy poruch paměti (např. pokles kognitivních funkcí související s věkem) nebylo zkoumáno. Je pravděpodobné, že donepezil jako inhibitor cholinesterázy, prohloubí v průběhu anestezie svalovou relaxaci sukcinylcholinového typu. Inhibitory cholinesterázy mohou mít vagotonický vliv na srdeční tep (např. bradykardie). Možnost tohoto vlivu může být důležitá především u pacientů se «sick sinus syndromem» nebo jinými poruchami supraventrikulárního vedení, jako jsou sinoatriální nebo atrioventrikulární bloky. Byly popsány synkopy a křeče. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes. Pacienti se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. pacienti s již prodělaným vředovým onemocněním nebo ti, kteří současně užívají nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), mají být sledováni ohledně symptomů. Přestože to nebylo při klinických studiích s donepezilem pozorováno, cholinomimetika mohou způsobit poruchu vyprazdňování močového měchýře. Cholinomimetika mají jistý potenciál vyvolávat generalizované křeče. Křeče však mohou být rovněž projevem Alzheimerovy choroby. Cholinomimetika mohou mít potenciál k exacerbaci nebo indukci extrapyramidových symptomů. V souvislosti s donepezilem byl velmi vzácně hlášen výskyt neuroleptického maligního syndromu. Inhibitory cholinesterázy mají být předepsány opatrně pacientům s astmatem nebo obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze. Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Yasnal s jinými inhibitory acetylcholinesterázy a agonisty nebo antagonisty cholinergního systému. Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Donepezil-hydrochlorid samotný ani kterýkoliv z jeho metabolitů neinhibuje u člověka metabolismus theofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivňován souběžným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ktereolazol (inhibitor CYP3A4) a chinidin (inhibitor 2D6), inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto a další CYP3A4 inhibitory, jako jsou itraconazol a erythromycin, a CYP2D6 inhibitory, jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu. Induktory enzymů, jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin a alkohol mohou snižovat hladinu donepezilu. Donepezil-hydrochlorid může interagovat s léky, které mají anticholinergní aktivitu. Existuje také možnost synergetického působení při současném léčbě přípravky, jako je sukcinylcholin, dalšími látkami blokujícími nervosvalový přenos, cholinergními agonisty nebo beta blokátory, které mají vliv na vedení v srdci. Opatrnost je třeba při užívání donepezilu v kombinaci s jinými přípravky prodloužujícími QTc interval, např. antiarytmika třídy IA (např. chinidin), antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol), některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram, amitriptylin), jiná antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, sertralin, pimozid, ziprasidon), některá antibiotika (např. klaritromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin). **Těhotenství a kojení:** Pokud to není nezbytné nutně, nemá být donepezil během těhotenství podáván; ženy užívající donepezil nemají kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Demence může zhoršovat schopnost řídit nebo ovládnout stroje. Donepezil může navíc způsobovat únavu, závrat a svalové křeče, zejména na začátku léčby nebo při zvyšování dávky. Ošetřující lékař musí u pacientů užívajících donepezil pravidelně vyhodnocovat schopnost řídit a obsluhovat složitá zařízení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou příjem, svalové křeče, únava, nevolnost, zvracení a insomnie. **Balení:** 28 tablet. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchování:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným zněním Souhrnných údajů o přípravcích (SPC).

Datum registrace: 26. 4. 2006. Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d. d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 5 mg: 06/166/06-C; 10 mg: 06/167/06-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřžitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/cz/lecviva-a-jine-produkty

MARIXINO

Název přípravku: Marixino 10 mg, Marixino 20 mg, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 10 mg nebo 20 mg, což odpovídá 8,31 mg nebo 16,62 memantinu. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dohlížena lékařem se zkušeností s diagnostikou a léčbou demence Alzheimerova typu. Podmínkou zahájení léčby je dostupnost pečovatele, který pravidelně sleduje užívání léčivého přípravku pacientem. Klinický přínos memantinu u snášenlivosti léčby pacientem mají být pravidelně posuzovány. Udržovací terapie memantinem může pokračovat, dokud je přínosná a pacientem snášena. Maximální denní dávka je 20 mg. Aby se snížilo riziko výskytu nežádoucích účinků, dosahuje se udržovací dávky postupným zvyšováním denní dávky po 5 mg týdně během prvních 3 týdnů léčby takto: Týden 1: Pacient užívá polovinu 10mg potahovanou tabletu (5 mg) denně po dobu 7 dnů. Týden 2: Pacient užívá jednu 10mg potahovanou tabletu (10 mg) denně po dobu 7 dnů. Týden 3: Pacient užívá jednu a půl 10mg potahovanou tabletu (15 mg) denně po dobu 7 dnů. Od týdně 4 dále: Pacient užívá dvě 10mg potahované tablety (20 mg) nebo jednu 20mg potahovanou tabletu denně. Doporučená udržovací dávka je 20 mg denně. Pro pacienty starší 65 let je doporučená dávka 20 mg denně. Pro podávání přípravku Marixino pediatrické populaci nejsou dostupné žádné údaje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5–29 ml/min) má být denní dávka 10 mg. Pokud je tato dávka pacientem minimálně týdně dobře snášena, může být zvýšena na 20 mg denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5–29 ml/min) má denní dávka být 10 mg. Podávání přípravku Marixino není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Přípravek má být podáván 1x denně pravidelně ve stejnou denní dobu s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na ktereolol pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Opatrnost je doporučována u pacientů s epilepsií, s předchozí anamnézou konvulzí nebo u pacientů s predispozičními faktory pro epilepsii. Je třeba se vyhnout současnému léčbě antagonisty N-methyl-D-aspartátu (NMDA), jako jsou amantadin, ketamin nebo dextrometorfan. Pozor na přítomnost některých faktorů, jež mohou zvýšit přiř. Je zapotřebí opatrnosti u pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu, nekompenzovaným městnavým selháním (VVHA-III-IV) nebo nekletčnou hypertenzí. Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktosy, vrozené deficience laktázy nebo glukosy-galaktosové malabsorpce by tento léčivý přípravek neměli užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě bez sodku. **Interakce:** L-dopa, dopaminomimeti agonisté, anticholinergika, barbituráty, neuroleptika, myorelaxancia jako dantrolen nebo baklofen, amantadin, ketamin, dextrometorfan, fenytoin, cimetidin, ranitidin, prokainamid, chinidin, chinin, nikotin, hydrochlorothiazid, warfarin. **Těhotenství a kojení:** Memantinu se nemá v těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné. Ženy užívající memantinu nemají kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Středně těžká až těžká forma Alzheimerovy choroby obvykle narušuje schopnost řízení motorických vozidel a omezující ovládnutí strojů. Navíc Marixino má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže by ambulantní pacienti měli být upozorněni, aby vinouval řízení vozidel a ovládnutí strojů zvýšenou pozorností. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky byly: závratě, poruchy rovnováhy, bolest hlavy, zácpa, somnolence, hypertenze, hypersenzitivita na léčivý přípravek, dyspnoe, zvýšené hodnoty jaterních testů. **Balení:** 28 x 98 potahovaných tablet s lžičkou 10 mg nebo 20 mg. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Seznámte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 29. 4. 2013. Reg. č.: Marixino 10 mg (28 tbl): EU/1/13/820/002, (98 tbl): EU/1/13/820/011. Marixino 20 mg (28 tbl): EU/1/13/820/015; (98 tbl): EU/1/13/820/024. Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d. d., Novo mesto, Slovinsko. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřžitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/cz/lecviva-a-jine-produkty

Literatura: 1. Gareri P, Putignano D, Castagna A et al. Retrospective study on the benefits of combined Memantine and cholinesterase inhibitor treatment in AGEd Patients affected with Alzheimer's Disease: the MEMAGE study. J Alzheimers Dis. 2014;41(2):633–40. 2. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH a spol. FENS/ENS-EAN guideline of concomitant use of AChEi and memantine in moderate to severe AD. Eur J Neurol 2015; 22: 889–898. 3. Atri A a spol. Memantine in patients with AD receiving donepezil. Res & Ther 2013; 5:6.