

# Neurologie pro praxi

2023

1

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

## HLAVNÍ TÉMA – SPINÁLNÍ STENÓZA

Od komprese krční míchy k degenerativní cervikální myelopatii

Degenerativní cervikální myelopatie – klinický obraz, diagnostika a strategie léčby

Lumbální spinální stenóza – klinická manifestace, diagnostika, strategie léčby

Chirurgická léčba sekundární stenózy bederní páteře (narativní přehled problematiky)

Současné možnosti operačního řešení krční spondylogenní myelopatie

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy?

Využití anti-CGRP monoklonálních protilátek u širokého spektra pacientů

## Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Molekulární a buněčná biologie amyotrofické laterální sklerózy

Otravy jedovatými rostlinami v neurologii – záměny za jedlé nebo léčivé rostliny

## SDĚLENÍ Z PRAXE

Autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek – kazuistika

Spinální muskulární atrofie postihující dolní končetiny, dominantně dědičná (SMALED) jako příklad non-5q formy onemocnění

Subakutní cerebelární degenerace aneb protilátky jako nepřítel

## OD SYMPTOMU K DIAGNÓZE

Jak vyšetřovat afázii v klinické praxi



**SÍLA S ELEGANCÍ**

**Vysoce účinná terapie i pro nově  
diagnostikované pacienty<sup>1,2</sup>**



**VYSOKÁ A SETRVALÁ ÚČINNOST<sup>1</sup>**



**BEZPEČNOST<sup>1</sup>**



**FLEXIBILITA<sup>1</sup>**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

**Zkrácená informace • Kesimpta 20 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje ofatumumabum 20 mg v 0,4 ml roztoku (50 mg/ml). **Indikace:** Přípravek Kesimpta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování:** Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech. Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita. **Zvláštní upozornění/varování:** Infekce: Podávání přípravku musí být odloženo u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. Ofatumumab se nesmí podávat pacientům se závažným oslabením imunity (např. významná neutropenie nebo lymfopenie). Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML): Lékaři by měli být ostražití ohledně anamnézy PML a jakýchkoli klinických příznaků nebo MRI nálezů, které by mohly naznačovat PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být léčba ofatumumabem pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. Reaktivace viru hepatitidy B: U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami došlo k reaktivaci hepatitidy B, což v některých případech vedlo k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidou B nesmějí být ofatumumabem léčeni. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Screening má minimálně zahrnovat testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) a testování protilátek proti jadrovému antigenu hepatitidy B (HBcAb). Pacienti s pozitivní sérologií hepatitidy B (HBsAg nebo HBcAb) se mají před zahájením léčby poradit s odborníkem na choroby jater a mají být sledováni a léčeni podle místních lékařských standardů, aby se zabránilo reaktivaci hepatitidy B. Léčba těžce imunokompromitovaných pacientů: Pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu nesmí být ofatumumabem léčeni, dokud se tento stav nevyřeší. Nedoporučuje se užívat současně s ofatumumabem další imunosupresiva kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů. Očkování: Všechna očkování mají být podána podle imunizačních pokynů nejméně 4 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u živých nebo živých oslabených vakcín a pokud je to možné, nejméně 2 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u inaktivovaných vakcín. Ofatumumab může ovlivňovat účinnost inaktivovaných vakcín. Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami se během léčby a po ukončení léčby až do doplnění B-buněk nedoporučuje. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí, protože nejsou očekávány žádné interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů. Při současném podávání imunosupresivních přípravků s ofatumumabem je třeba vzít v úvahu riziko aditivních účinků na imunitní systém. Při zahájení léčby ofatumumabem po jiném imunosupresivním přípravku s prodlouženými imunitními účinky nebo při zahájení jiné imunosupresivní léčby s prodlouženými imunitními účinky po léčbě ofatumumabem je třeba vzít v úvahu dobu trvání a způsob účinku těchto léčivých přípravků z důvodu možných aditivních imunosupresivních účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Kesimpta a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání ofatumumabu těhotným ženám jsou omezené. Ofatumumab může podle zjištění ze studií na zvířatech procházet placentou a způsobit depleci B-buněk plodu. Léčba ofatumumabem nemá být zahajována během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. Použití ofatumumabu u žen během kojení nebylo studováno. Není známo, zda se ofatumumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, reakce v místě vpichu (lokální), reakce související s injekcí (systémové). Časté: Orální herpes, snížený imunoglobulin M v krvi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. \* Pokud je to nezbytné, může být přípravek Kesimpta jedenkrát uchováván nechlazený po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (ne vyšší než 30 °C). Pokud se během této doby nepoužije, může být přípravek Kesimpta vrácen do chladničky na maximálně 7 dní\*. Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Kesimpta je k dispozici v jednotlivých baleních obsahujících 1 předplněné pero a v mnohočetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/21/1532/001-004. **Datum registrace:** 26.3.2021 **Datum poslední revize textu SPC:** 20.10.2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

**Reference:** 1. SPC Kesimpta. 2. Rozhodnutí SÚKL o stanovení výše a podmínek úhrady LP Kesimpta ze dne 10.3.2022 – Správní řízení sp. zn. SUKLS143841/2021.

 **NOVARTIS** | Reimaging Medicine

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4  
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com



## PŘÍPRAVEK PONVORY® NABÍZÍ UNIKÁTNÍ KOMBINACI:

**VYŠŠÍ ÚČINNOST PROKÁZANÁ V PŘÍMÉ SROVNÁVACÍ STUDII VŮČI TERIFLUNOMIDU\*<sup>1,2</sup>**

### MOŽNOST RYCHLÉHO PŘERUŠENÍ LÉČBY

Přípravek PONVORY® nabízí možnost rychle přerušit a znovu zahájit léčbu v případech, že to klinická situace vyžaduje.\*\*<sup>1</sup>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. v Souhrnu údajů o přípravku (SPC).

**ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU PONVORY** • **Název přípravku:** Ponvory 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 a 20 mg potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 a 20 mg a pomocné látky. **Terapeutické indikace:** Ponvory je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovanými klinickými nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování a způsob podání:** Léčba se má zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou roztroušené sklerózy. Ponesimod může být užíván s jídlem i bez jídla. Léčba musí být zahájena 14denním zahajovacím balením: 1. a 2. den 2mg tableta jednou denně, 3. a 4. den 3mg tableta jednou denně, 5. a 6. den 4mg tableta jednou denně, 7. den 5mg tableta jednou denně, 8. den 6mg tableta jednou denně, 9. den 7mg tableta jednou denně, 10. den 8mg tableta jednou denně, 11. den 9mg tableta jednou denně, 12., 13. a 14. den 10mg tableta jednou denně. Po dokončení titrace je udržovací dávka Ponvory 20mg tableta jednou denně. V případě přerušení léčby během titrace nebo po dosažení udržovací dávky je nutno postupovat dle pokynů pro vymečanou dávku: Pokud se vymečají méně než 4 po sobě jdoucí dávky, léčbu obnovte první vymečanou dávkou. Pokud se vymečají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek, léčbu znovu začněte 1. dnem titračního režimu (2mg) s novým zahajovacím balením. Ponesimod se má předepisovat s opatrností u pacientů ve věku 65 let a starších z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. U pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávky. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není potřebná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost Ponvory u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Imunodeficitní stavy. Pacienti, kteří během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III nebo IV podle klasifikace New York Heart Association (NYHA). Pacienti, kteří mají atrioventrikulární blokádu druhého stupně Mobitzova typu II, atrioventrikulární (AV) blokádu třetího stupně nebo sick sinus syndrom, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor. Závažné aktivní infekce a aktivní chronické infekce. Aktivní malignity. Středně závažná nebo závažná porucha funkce jater. Během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Bradycardie:** Před zahájením léčby ponesimodem se má u všech pacientů natočit elektrokardiogram (EKG), aby se zjistilo, zda u nich nejsou přítomné již existující abnormality. Opatrnost je třeba při zahájení léčby ponesimodem u pacientů léčených betablokátory z důvodu aditivních účinků na snížení srdeční frekvence. Před zahájením léčby může být potřeba léčbu betablokátorem dočasně přerušit (viz bod 4.5 v SPC). 4hodinové monitorování (měření pulsu a krevního tlaku minimálně každou hodinu) se doporučuje u pacientů se sinusovou bradycardií (SF nižší než 55 tepů za minutu), AV blokádu prvního nebo druhého stupně nebo s infarktem myokardu v anamnéze nebo se srdečním selháním, které se vyskytlo více než 6 měsíců před zahájením léčby, a ve stabilizovaném stavu. První dávku ponesimodu podávejte v zařízení, kde jsou k dispozici prostředky pro řádné zvládnutí symptomatické bradycardie. Následné monitorování po 4 hodinách se doporučuje při přetrvávání abnormalit až dokud se neupraví (i za nepřítomnosti symptomů). Kardiologické konzilium před zahájením léčby ponesimodem je potřeba: U pacientů s významným prodloužením intervalu QT (QTc delší než 500 msec) nebo u těch, kteří jsou již léčení přípravky prodloužujícími interval QT se známými arytmogenními vlastnostmi (riziko torsades de pointes). Dále u pacientů s flutterem/fibrilací síní nebo arytmiemi léčenými antiarytmiky třídy Ia nebo třídy III. U pacientů s nestabilní ischemickou chorobou srdeční, dekompenzovaným srdečním selháním, ke kterému došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby, s anamnézou srdeční zástavy, cerebrovaskulárním onemocněním (tranzitorní ischemickou atakou (TIA), s cévní mozkovou příhodou, ke které došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby) a s nekontrolovanou hypertenzí. U pacientů s anamnézou AV blokády druhého stupně Mobitzova typu II nebo s AV blokádu vyššího stupně, sick-sinus syndromu nebo sino-atriálního srdečního bloku. U pacientů s recidivující synkopou nebo symptomatickou bradycardií v anamnéze. U pacientů užívajících současně léky, které snižují srdeční frekvenci. **Infekce:** Ponesimod způsobuje na dávce závislý pokles počtu periferních lymfocytů na 30 - 40 % výchozích hodnot v důsledku reverzibilní sekvestrace lymfocytů v lymfoidních tkáních. Ponesimod může proto zvyšovat riziko infekcí. Před zahájením léčby ponesimodem se má zkontrolovat nejnovější kompletní krevní obraz (CBC) s diferenciálním rozpočtem leukocytů (včetně počtu lymfocytů). Hodnocení CBC se také doporučuje provádět pravidelně během léčby. Absolutní počty lymfocytů < 0,2 x 10<sup>9</sup>/l, pokud se potvrdí, mají vést k přerušení léčby ponesimodem, dokud jejich hladiny nedosáhnou > 0,8 x 10<sup>9</sup>/l, kdy je možné zvážit opětovné zahájení léčby ponesimodem. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, má se zvážit pozastavení léčby ponesimodem. Pacienti mají mít potvrzenou herpesvirovou infekci v anamnéze nebo očkování proti viru varicella zoster. Pacienti se symptomy nebo známkami odpovídajícími kryptokokové infekci mají být rychle diagnostikováni a léčeni. Léčba ponesimodem se má přerušit, dokud se kryptokoková infekce nevyuolí. Lékáři mají být ostražití ohledně klinických příznaků nebo nálezů na magnetické rezonanci (MRI), které by mohly ukazovat na PML (progressivní multifokální leukoencefalopatie). Při podezření na PML se má léčba ponesimodem přerušit, dokud se PML nevyuolí. Pokud se potvrdí, má se léčba ponesimodem ukončit. U pacientů, kteří užívají cytotostatika, imunomodulancia nebo imunosupresiva (včetně kortikosteroidů), nebo kteří mají v anamnéze předchozí používání těchto léčivých přípravků, je třeba před zahájením léčby ponesimodem zvážit možné nezamýšlené aditivní účinky na imunitní systém. V době, kdy pacienti užívají ponesimod, se vyhněte použití živých atenuovaných vakcín. Pokud je použití živých atenuovaných vakcín potřebné, léčba ponesimodem se má 1 týden před plánovanou vakcinací a po dobu 4 týdnů po ní přerušit. **Makulární edém:** Ponesimod zvyšuje riziko makulárního edému. U všech pacientů se doporučuje vyšetření očního pozadí včetně makuly před zahájením léčby a znovu kdykoli, pokud pacient během léčby ponesimodem ohlásí nějakou změnu vidění. Léčba ponesimodem se u pacientů s makulárním edémem nemá zahajovat, dokud edém nevyjmí. **Respirační účinky:** U pacientů léčených ponesimodem bylo pozorováno na dávce závislá snížení jednovdešňové vitální kapacity (FEV<sub>1</sub>) a snížení difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (DL<sub>C</sub>). Ponesimod je třeba používat opatrně u pacientů s těžkou respirační chorobou, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí. **Poškození jater:** Před zahájením léčby ponesimodem je třeba zkontrolovat nedávne (tj. v průběhu posledních 6 měsíců) hladiny aminotransferázy a bilirubinu. Ponesimod je třeba vysadit, pokud se potvrdí významné poškození jater (například ALT přesahující 3násobek ULN a celkový bilirubin přesahující 2násobek ULN). **Zvýšený krevní tlak:** U pacientů léčených ponesimodem bylo pozorováno mírné, reverzibilní zvýšení krevního tlaku. Během léčby ponesimodem se má pravidelně sledovat krevní tlak a příslušně léčit. **Kožní neoplazmata:** Pacienti léčení ponesimodem mají být upozorněni na to, že se bez ochrany nemají vystavovat slunečnímu záření. Tito pacienti nemají být současně léčení fototerapií pomocí UV-B záření nebo PUVA-fototerapií. **Ženy ve fertilním věku:** Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku musí být k dispozici negativní výsledek těhotenského testu. Jelikož trvá přibližně 1 týden, než se ponesimod vyloučí z těla, mají ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění během léčby ponesimodem a 1 týden po jejím ukončení. **Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci:** U pacientů léčených modulatorem receptoru S1P byly hlášeny vzácné případy syndromu reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES). Při podezření na PRES je třeba ponesimod vysadit. **Návrat aktivity onemocnění po vysazení ponesimodu:** Po ukončení léčby ponesimodem se má vzt v úvahou možnost závažné exacerbace nemoci. **Pomocné látky:** Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** **Cytostatické, imunomodulační nebo imunosupresivní terapie:** Při současném podávání je třeba postupovat během takové léčby a v týdně následujících po jejím podání opatrně kvůli aditivním účinkům na imunitní systém. **Antiarytmika, léčivé přípravky prodloužující interval QT, léčivé přípravky, které mohou snížit srdeční frekvenci:** Ponesimod nebyl u pacientů užívajících léčivé přípravky prodloužující interval QT studován. **Betablokátory:** V cílené farmakodynamické studii bezpečnosti byly hodnoceny negativní chronotropní účinky současného podávání ponesimodu a propranololu. Přidání ponesimodu k propranololu v ustáleném stavu mělo aditivní účinky na SF. **Vakcinace:** Vakcinace může být méně účinná, pokud je podávána během léčby ponesimodem a až 1 týden po jejím vysazení. **Používání živých atenuovaných vakcín může přinášet riziko infekce, a proto je třeba se jim u pacientů během užívání ponesimodu a až 1 týden po ukončení léčby ponesimodem vyhnout. **Vliv jiných léčivých přípravků na ponesimod:** Není pravděpodobné, že by léčivé přípravky, které jsou inhibitory hlavních enzymů ze skupiny CYP nebo UGT, ovlivnily farmakokinetiku ponesimodu. **Vliv ponesimodu na jiné léčivé přípravky:** Není pravděpodobné, že by ponesimod a jeho metabolity vykazovaly klinicky relevantní potenciál k lékovým interakcím na enzymech ze skupiny CYP nebo UGT nebo na transportérech. **Perorální antikoncepce:** Současné podávání ponesimodu s perorálními hormonálními antikoncepcemi nevykázalo žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Ponvory je v těhotenství kontraindikován. Pokud žena otěhotní během léčby, musí se ponesimodem ihned vysadit. Ponvory se nemá používat během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Ponvory nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, zvýšení alaninaminotransferázy. Časté: infekce močových cest, bronchitida, chřipka, rhinitida, infekce dýchacích cest, virové infekce dýchacích cest, faryngitida, sinusitida, virové infekce, herpes zoster, laryngitida, pneumonie, lymfopenie, pokles počtu lymfocytů, deprese, nespavost, úzkost, točení hlavy, hypostézie, ospalost, migréna, makulární edém, vertigo, hypertenze, dušnost, kašel, dyspepsie, bolest v zádech, artralgie, bolest v končetinách, poranění vazů (podvrtnutí), únava, pyrexie, periferní edém, nepříjemné pocity na hrudi, zvýšení aspartátaminotransferázy, hypercholesterolemie, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení C-reaktivního proteinu, zvýšení aminotransferáz, zvýšení cholesterolu v krvi. Méně časté: bradycardie, sucho v ústech, otok kloubů, hyperkalemie. **Předáváním:** Při předáváním je třeba ponesimod vysadit a podávat obecnou podpůrnou léčbu, dokud klinická toxicita nezeslábně nebo nevyjmí. Pokles srdeční frekvence navozený ponesimodem lze zvrátit atropinem. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nejsou. **Balení:** Zahajovací balení obsahuje: 2 potahované tablety 2 mg, 2 potahované tablety 3 mg, 2 potahované tablety 4 mg, 1 potahovanou tabletu 5 mg, 1 potahovanou tabletu 6 mg, 1 potahovanou tabletu 7 mg, 1 potahovanou tabletu 8 mg, 1 potahovanou tabletu 9 mg a 3 potahované tablety 10 mg. **Udržovací balení** obsahuje: 28 potahovaných tabletek nebo vícečetné balení 3 balení po 28 potahovaných tabletkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Reg. č.:** EU/1/21/1550/001, EU/1/21/1550/002, EU/1/21/1550/003 **Způsob úhrady a výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 05/2022. **Před předeepsáním** léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku. **Úplná informace o přípravku** je k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>, nebo na adrese: Janssen-Cilag s. r. o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00, Praha 5 – Jinonice, Tel: +420 227 012 227, fax: +420 227 012 333; E-mail: [infoc2@ts.jnj.com](mailto:infoc2@ts.jnj.com); [www.janssen.cz](http://www.janssen.cz).**

\* V průběhu více než dvou let v rámci klinické studie fáze III s primárním srovnáním (head-to-head) s vysokým počtem dospělých pacientů (n=1 133) s aktivní RRS.<sup>1,2</sup> \*\* Po vysazení modulatoru receptoru S1P byly vzácně hlášeny závažné exacerbace nemoci, včetně rebound fenoménu. Po ukončení léčby přípravkem PONVORY® se má vzt v úvahou možnost závažné exacerbace nemoci. Pacienti mají být po vysazení sledováni s ohledem na závažnou exacerbaci nebo návrat silné aktivity nemoci, přičemž<sup>2</sup> a podle potřeby zvážit zahájení příslušné léčby.

**Reference:** 1. European Medicines Agency. Ponesimod Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> Last accessed: August 2022. 2. Kappos L. et al. JAMA Neurol. 2021;78(5):558-567.

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

válka... máme štěstí, asi nikdo z nás ji nezažil. Starší generace byla jiná (mí rodiče byli na Slovensku partyzáni). Teď je válka kousek od nás. Tisíce Ukrajinek prchly před válkou do Česka a na Slovensko. Začali jsme je vyšetřovat. Prakticky všechny jsou ve stresu, často v depresi, anxiózní. Vidíme také změny na MRI. Testují je dvě ukrajinské psychologičky, které také uprchly před válkou a pracují teď s námi. Sofie Berezka a Tetjana Yevmenova. Vedle psychologických testů s vyšetřovanými asi hodinu nebo i déle mluví o jejich akutním osudu. Ze Sofiiných poznámek:

... byla v Charkově, když začala nepřátelská ofenziva, raketa zasáhla sousední domy, výbuch způsobil, že na chvíli přestala slyšet. Její kamarádka byla v autě postřelena... je ve stresu, při náhodných dotecích se třese, má tinnitus... budí se v noci, má záchvaty paniky...

... s manželem a šestiletým dítětem byli během okupace měsíc v Mariupolu. Ve sklepě strávili týden. Během rozhovoru pláče a říká, že v Mariupolu neustále plakala. „Nemohla jsem přestat plakat. Řekli mi, abych se vzpamatovala, že mě sleduje dítě. Moje šestiletá dcera se chovala, jako by byla starší než já, snažila se mě uklidnit, obejmout. Pořád jsem jen brečela. Jsem vděčná Bohu, že jsme odtamtud odjeli živí“...

... bratr bojuje na východě Ukrajiny u Bachmutu. Má velké obavy o jeho život...

... rodiče a bratr byli v bombardovaném Mariupolu... myslela, že její rodiče byli zabití... se svou dcerou a manželem dva týdny nemluvila kvůli silnému šoku... je stále depresivní a úzkostná...

... „v Charkově, který byl cílem útoku, jsme byli týden. Pro mě však byla nejhorší cesta z Charkova, bombardování bylo šokující. Po válce se u mě objevila silná úzkost: děsil mě hluk, letadla. Víte, na co jsem se

zeptala jako na první věc, když nás v Brně přijali? Zeptala jsem se, kde je sklep, abych se schovala před bombardováním.“

... když opouštěla Ukrajinu s dcerou, cesta byla náročná a stresující, trvala šest dní... neměly dostatek jídla, bylo to velmi děsivé... je depresivní...

... strávila měsíc v Mariupolu, kde probíhaly boje... měla takovou úzkost, že nemohla ani spát, ani zaujmout vodorovnou polohu „Myslela jsem, že když si jen lehnu, tak umřu“... „dovedete si představit, jak jsme se cítili, když jsme v desátém patře koukali z okna a sledovali, jak náš byt hoří? Během jedné minuty jsme přišli o všechno“... je velmi úzkostná...

... do České republiky přijela se svým šestiletým dítětem ze Slovjanska. Válku prožila dvakrát. V roce 2014 a 2022. Teď se s celou rodinou schovávali ve sklepě. „Spali jsme v šatech, protože člověk musí být připraven rychle utéct ze sklepa na ulici. Někdy jsme museli jít do sklepa i třikrát nebo čtyřikrát

za noc. Byla tam velká zima a vlhko. Ale pro mě byla nejhorší ta cesta. Nebyl čas přemýšlet o tom, kam jedeme, kam vezmu své dítě. Davy, spousta lidí, přeplněná nádraží, vagony. Děti i dospělí plakali. Vzpomínám si, jak jsem se snažila své dítě uklidnit. Ve vlaku plakala a křičela: „Mami, proč jsi souhlasila, že tam půjdeš, není tam žádný sklep, všichni zemřeme“. Pokaždé, když vlak zastavil uprostřed pole a zazněl poplach, sevřelo se mi srdce. Manžel a rodiče zůstali na Ukrajině.

Uvádím jen pár příkladů, podobných rozhovorů bylo hodně, prakticky všechny Ukrajinky jsou ve stresu. Musíme jim pomáhat.

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

předseda redakční rady



**Obř. 1.** Část našeho týmu testujícího stres u Ukrajinek; vpravo ode mne Tetjana, vlevo Sofie, dále moji doktorandi Monika (antropoložka) a Pavel (biomedicínský inženýr)



## SLOVO ÚVODEM

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

## HLAVNÍ TÉMA – SPINÁLNÍ STENÓZA

- 7 prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.  
**Spinální stenóza**
- 8 prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.  
**Od komprese krční míchy k degenerativní cervikální myelopatii**
- 12 MUDr. Zdeněk Kadaňka, Ph.D., prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.  
**Degenerativní cervikální myelopatie – klinický obraz, diagnostika a strategie léčby**
- 19 prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D., MUDr. Peter Krkoška  
**Lumbální spinální stenóza – klinická manifestace, diagnostika, strategie léčby**
- 26 MUDr. Pavel Barsa, Ph.D.  
**Chirurgická léčba sekundární stenózy bederní páteře (narativní přehled problematiky)**
- 32 MUDr. Luděk Ryba, Ph.D., doc. MUDr. Richard Chaloupka, CSc., MUDr. Dušan Matějčíčka  
**Současné možnosti operačního řešení krční spondylogenní myelopatie**

## TIRÁŽ

### Neurologie pro praxi

Ročník 24, 2023, číslo 1

#### Předseda redakční rady:

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

#### Místopředseda redakční rady:

prof. MUDr. Pavol Traubner, PhD.

#### Redakční rada:

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP, doc. MUDr. Vladimír Donáth, Ph.D., prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN,  
prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., MUDr. Pavel Rössner, Ph.D.,  
doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., doc. MUDr. Matej Škorvánek, Ph.D.

#### Širší redakční rada:

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., MUDr. Hana Brožová, Ph.D., MUDr. Miloslav Dvůrák, Ph.D.,  
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., doc. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.,  
doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.,  
prof. MUDr. Peter Kukumberg, PhD., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marušič, Ph.D., MUDr. Ján Necpál,  
MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D., prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., prof. MUDr. Jan Roth,  
CSc., doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD., doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.,  
prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., doc. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D.,  
prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD., prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., MUDr. Branislav Veselý, Ph.D.,  
MUDr. David Zeman, Ph.D.

#### Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

#### Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

#### Šéfredaktorka:

Mgr. Zdeňka Bartáková  
bartakova@solen.cz

#### Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Mgr. Tereza Krejčí

#### Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6  
tel.: 233 340 201

#### Předplatné v ČR:

Roční předplatné šesti čísel tištěné verze časopisu  
včetně supplement na rok 2023 pro ČR je 1 680 Kč.  
Cena elektronické verze předplatného je 1008 Kč.  
Časopis můžete objednat: na www.solen.cz,  
e-máilem: predplatne@solen.cz  
nebo telefonem: 585 204 335.

#### Předplatné v SR:

Cena předplatného na rok 2023 je 36€, elektronická verzia 24€.  
Časopis si můžete objednat na www.solen.sk,  
na emailu: predplatne@solen.sk  
telefonem: (00421) 252 632 409  
nebo faxem: (00421) 252 632 408

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem 10340

ISSN 1213–1814 (print)

ISSN 1803–5280 (online)

#### Citační zkratka: Neurol. praxi.

#### Časopis je excerpován do:

EBSCO, Bibliographia Medica Českoslova a Seznamu  
recenzovaných neimpaktovaných periodik  
vydávaných v ČR.

#### Články prochází dvojitou recenzí.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje  
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.  
Reprodukce obsahu je povolena pouze  
s přímým souhlasem redakce.

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

# ZESÍLENÁ OCHRANA

## PROTI NEKONTROLOVANÝM FOKÁLNÍM ZÁCHVATŮM<sup>1</sup>

### ● BEZPRECEDENTNÍ ÚČINNOST

Mimořádně vysoký podíl  
pacientů s nekontrolovanými  
fokálními záchvaty léčených  
ONTOZRY® dosahuje  
bezzáchvatovosti.<sup>2,3,4</sup>

Všechna balení léčivého  
přípravku ONTOZRY® dostupná  
v ČR jsou plně hrazena  
zdravotními pojišťovnami.



# ONTOZRY®

cenobamát

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Ontozry 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

**S:** Cenobamatum 12,5 mg v jedné tabletě, cenobamatum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tabletě. **I:** Přídatná léčba fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně 2 antiepileptiky. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vrozený syndrom krátkého QT. **ZU:** Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky sebevražedných myšlenek a chování a pokud se u nich objeví, mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc. Při zahájení podávání cenobamátu ve vyšších dávkách a při rychlém zvyšování dávek byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální. V okamžiku předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích DRESS (např. horečka, vyrážka spojená s postižením dalších orgánových systémů, lymfadenopatie, abnormální jaterní testy a eozinofilie) a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cenobamát má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Při podávání cenobamátu bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF závisející na dávce. Lékaři mají postupovat s opatrností při předepisování cenobamátu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, u kterých se ví, že zkracují interval QT. Cenobamát nesmí být používán u pacientů s vrozeným syndromem krátkého QT. Obsahuje laktózu. **NÚ:** Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): somnolence, únava, sedace a hypersomie, závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace, bolest hlavy. Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): stav zmatenosti, podrážděnost, Dysartrie, nystagmus, afázie, porucha paměti, Diplopie, rozmazané vidění, Zácpa, průjem, nauzea, zvracení, sucho v ústech, vyrážka, erytematózní vyrážka, vyrážka na kůži celého těla, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbilliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědící vyrážka a zvýšení jaterních enzymů. **IT:** Současné užívání cenobamátu s jinými látkami tlumícími CNS (př. alkohol, barbituráty a benzodiazepiny) může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků. Při souběžném podávání cenobamátu s fenytoímem nebo fenobarbitalem není nutná úprava dávky cenobamátu, na základě individuální odpovědi během titrace cenobamátu však může být nutné snížit dávku fenytoínu nebo fenobarbitalu. Při souběžném podávání cenobamátu a klobazamu není nutná úprava dávky cenobamátu, může být ale nutné snížit dávku klobazamu. Souběžné podávání cenobamátu s lamotriginem nemělo žádný vliv na expozici cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce. Při souběžném podávání s lamotriginem může být zapotřebí vyšších dávek cenobamátu (200–400 mg/den) pro udržení účinnosti. Při souběžném podávání cenobamát s karbamazepímem, kyselinou valproovou, lakosamidem, levetiracetamem nebo oxkarbazepímem nejsou nutné úpravy dávkování. Cenobamát vykázal na dávce závislou indukci CYP3A4 a snížení expozice (AUC) substrátu CYP3A4 u zdravých subjektů. Může být proto snížena účinnost hormonální antikoncepce při souběžném podávání s cenobamátem. Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávku léků metabolizovaných pomocí CYP2B6 (př. bupropion). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné snížit dávku léků metabolizovaných pomocí CYP2C19 (př. omeprazol). Cenobamát inhibuje transportér OAT3 zapojený do eliminace např. baricitinibu, cefakloru, empagliflozinu, penicilinu G, ritobegronu a sitagliptinu. Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmto léčivým přípravkům. **TL:** Podávání cenobamátu se u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ontozry lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat účinné antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby. Kojení má být během léčby přípravkem Ontozry přerušeno. **D:** Doporučená počáteční dávka cenobamátu je 12,5 mg denně s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně. Doporučené titrační schéma je 12,5 mg 1. a 2. týden, 25 mg 3. a 4. týden, 50 mg 5. a 6. týden, 100 mg 7. a 8. týden, 150 mg 9. a 10. týden, cílová dávka 200 mg 11. a 12. týden. V případě nedosažení optimální kontroly záchvatů lze zvyšovat dávku nad 200 mg v krocích po 50 mg/den každé dva týdny až do maximální denní dávky 400 mg. **DRR:** Angelini Pharma S.p.A, Viale Amelia 70, 00181, Rome – Itálie. **Reg. č.:** Ontozry 12,5mg+25mg: EU/1/21/1530/001, Ontozry 50 mg: EU/1/21/1530/003, Ontozry 100 mg: EU/1/21/1530/006, Ontozry 150 mg: EU/1/21/1530/009, Ontozry 200 mg: EU/1/21/1530/012. **Uchovávání:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu SPC:** 7. 7. 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

#### Reference:

1. Aktuální SPC přípravku ONTOZRY. 2. Specchio N et al. Is cenobamate the breakthrough we have been wishing for? Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339. 3. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020; 19(1):38–48 (incl. Supplementary Appendix). 4. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug; 142(2):91–107.



## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 40** MUDr. Dominika Šťastná, MUDr. Ingrid Menkyová, doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.  
**Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy?**
- 46** MUDr. Markéta Škodová  
**Využití anti-CGRP monoklonálních protilátek u širokého spektra pacientů**

## Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 50** RNDr. Kateřina Bučilová, prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA  
**Molekulární a buněčná biologie amyotrofické laterální sklerózy**
- 54** PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D., MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Petra Bártová, Ph.D.,  
prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.  
**Otravy jedovatými rostlinami v neurologii – záměny za jedlé nebo léčivé rostliny**

## SDĚLENÍ Z PRAXE

- 60** MUDr. Lubomír Jurák, Ph.D., MUDr. Zuzana Eichlová, MUDr. Eva Řeháčková, MUDr. Martin Jíra,  
MUDr. David Krýsl, Ph.D., MUDr. Martin Elišák, Ph.D., prof. MUDr. Petr Suchomel, Ph.D.  
**Autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek – kazuistika**
- 65** MUDr. Pavlína Hemerková, MUDr. Hana Matulová, MUDr. Pavel Kunc, Ph.D., MUDr. Lenka Pospíšlová,  
MUDr. Jiří Jandura, Ph.D.  
**Spinální muskulární atrofie postihující dolní končetiny, dominantně dědičná (SMALED)  
jako příklad non-5q formy onemocnění**
- 70** MUDr. Karolína Javornická, MUDr. Tereza Jirmusová, MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA,  
MUDr. Ing. David Černík, Ph.D., MBA  
**Subakutní cerebelární degenerace aneb protilátky jako nepřítel**

## OD SYMPTOMU K DIAGNÓZE

- 73** doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., prof. PaedDr. Zsolt Cséfalvay, Ph.D.  
**Jak vyšetřovat afázii v klinické praxi**

# Spinální stenóza

**prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D. – editorka hlavního tématu**

Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Hlavním tématem tohoto čísla jsou spinální stenózy. Je to problematika multioborová, přičemž je určitým specifíkem v našich zemích (České a Slovenské republice), že na diagnostice a léčbě se významně podílejí neurologové. Se spinální stenózou se setkáváme nejčastěji ve dvou úsecích páteře, a to v krční a bederní páteři, což jsou nejvíce přetěžované úseky páteře, které snadno podléhají komplexu degenerativních a proliferativních změn, jejichž důsledkem je zúžení páteřního kanálu. Jedním z výrazných rizikových faktorů pro rozvoj degenerativních změn páteře je věk, což vede k tomu, že spinální stenóza je onemocněním spíše vyššího věku. Při klinické manifestaci mohou hrát roli i kongenitální faktory, jako je vrozená šíře páteřního kanálu. Pacienti s vrozeně úzkým páteřním kanálem (tzv. primární stenóza) mívají častější a časnější projevy sekundárních degenerativních změn páteře.

Problematiku spinálních stenóz komplikuje fakt, že radiologický nález zúženého páteřního kanálu a dokonce i nález komprese nervových struktur může být klinicky němý, proto hovoříme o klinicko-radiologickém nesouladu („clinical-imaging mismatch“). Proto se běžně setkáváme s asymptomatickým zúžením páteřního kanálu. Rovněž je slabá korelace mezi tíží radiologické stenózy a tíží klinických příznaků. Tyto skutečnosti jsou dány tím, že na klinické manifestaci zú-

ženého páteřního kanálu se kromě vlastní mechanické komprese podílejí i další faktory, jako individuální vulnerabilita nervových struktur, trvání komprese a dynamické faktory (nestabilita páteře). Tyto skutečnosti vedou k tomu, že na základě běžné magnetické rezonance nejsme schopni často odhadnout, zda přítomná stenóza je symptomatická či asymptomatická.

Při diagnostice a léčbě pacientů se spinální stenózou je tedy nutné vždy korelovat navzájem radiologický a klinický nález, abychom mohli stanovit, zda přítomné degenerativní změny jsou příčinou pacientových potíží. Jak cervikální stenóza, tak i lumbální stenóza mohou mít pestrou klinickou manifestaci, což spolu s přítomností dalších komorbidit často se vyskytujících u jedinců vyššího věku komplikuje klinickou diagnózu. Diferenciální diagnostika spinální stenózy je tedy poměrně široká a spinální stenózy jsou stále onemocněním poddiagnostikovaná, i když bývají spojena s výrazným omezením mobility a kvality života starších lidí. Tím, jak dochází ke stárnutí populace, tak význam této problematiky ještě narůstá.

Téma zahrnuje celkem pět článků, které jsou zaměřeny na krční a bederní stenózu. Článek prof. Bednařika, který je významným světově uznávaným odborníkem na problematiku degenerativní cervikální myelopatie, se věnuje vývoji od cervikální stenózy přes ne-

myelopatickou degenerativní kompresi krční míchy (NMDCC) po degenerativní cervikální myelopatii (DCM). Článek přináší rekapitulaci dosavadních poznatků o přirozeném průběhu NMDCC, prediktorech progresu do stadia DCM a úloze inovativních kvantitativních MR technik ve výzkumu a praktickém managementu degenerativní míšní komprese. Čtenář zde najde odpověď, proč se problematikou NMDCC zabývat a jak u těchto pacientů postupovat. Dále byly zařazeny dva články, jejichž autoři jsou neurologové a které shrnují nejnovější poznatky týkající se klinické manifestace, diagnostiky a strategie léčby u pacientů s degenerativní cervikální myelopatií a lumbální spinální stenózou. Vzhledem k tomu, že v léčbě spinální stenózy se významně uplatňuje i chirurgický přístup, tak byly zařazeny dva články spondylochirurgů, které jsou zaměřeny na možnost operačního řešení, indikaci k operaci, prediktory operační léčby a typy chirurgických přístupů u pacientů s degenerativní cervikální myelopatií a lumbální spinální stenózou.

Věřím, že přečtení článků přispěje k získání nových a cenných informací o problematice spinálních stenóz, které bude možné využít v běžné klinické praxi a které pomohou ke zlepšení diagnostiky a léčby relativně častých vertebrogenních potíží lidí vyššího věku.



prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.  
Neurologická klinika LF MU a FN Brno  
adamova.blanka@fnbrno.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):7  
Článek přijat redakcí: 14. 6. 2022

# Od komprese krční míchy k degenerativní cervikální myelopatii

**prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.**

Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Degenerativní cervikální myelopatie (DCM) je následkem degenerativního onemocnění krční páteře vedoucího ke stenóze spinálního kanálu a následné míšní kompresi. DCM postihuje přibližně 2 % populace a vede i při současných metodách léčby k významné disabilitě. Známky komprese krční míchy zjištěné pomocí magnetické rezonance (MR) však vedou k manifestní myelopatii pouze u menší části nemocných, zatímco u většiny zůstává komprese bez klinických známek myelopatie – tzv. nemyelopatická komprese krční míchy (NMDCC). Prevalence NMDCC narůstá s věkem a v populaci nad 60 let věku postihuje minimálně 1/3 jedinců. Přehled přináší rekapitulaci dosavadních poznatků o přirozeném průběhu NMDCC, prediktorech progresu do stadia DCM a úloze inovativních kvantitativních MR technik ve výzkumu a praktickém managementu degenerativní míšní komprese.

**Klíčová slova:** degenerativní krční myelopatie, spinální cervikální stenóza, nemyelopatická degenerativní komprese krční míchy, magnetická rezonance.

## From degenerative compression of the cervical spinal cord towards degenerative cervical myelopathy

Degenerative cervical myelopathy (DCM) is a consequence of a degenerative disease of the cervical spine leading to stenosis of the cervical canal and eventually to compression of the cervical spinal cord. DCM involves about 2% of the population and despite all accessible therapeutic options it could lead to a significant disability. Signs of cervical spinal cord compression detected with magnetic resonance imaging (MRI), however, end up in clinically symptomatic myelopathy in a smaller part of individuals with compression, while the rest remains without clinical symptoms and signs of cervical myelopathy – so called non-myelopathic degenerative cervical cord compression (NMDCC). The prevalence of NMDCC increases with age and in a population older than 60 years of age NMDCC involves at least one third of individuals. The review recapitulates current knowledge on a natural course of NMDCC, predictors of progression into DCM stage and a role of innovative quantitative MRI techniques in both research and practical management of degenerative cervical compression.

**Key words:** degenerative cervical myelopathy, cervical spinal stenosis, non-myelopathic degenerative cervical spinal cord compression, magnetic resonance imaging.

## Úvod

Degenerativní cervikální myelopatie (DCM) je zastřešující termín k označení dysfunkce krční míchy jako následek degenerativních změn krční páteře (Nouri et al., 2015). Patofyziologie DCM je komplexní, avšak podstatou je zúžení cervikálního kanálu (cervikální

stenóza) v důsledku degenerativních změn a případně vybraných kongenitálních faktorů vedoucí ke statické případně dynamické kompresi krční míchy (Davies et al., 2018, 2022), i když animální studie prokazují i podíl dalších mechanismů, jako je ischemie, buněčná apoptóza, zánět, ztráta axonů a demyelinizace

(Davies et al., 2022). Odhaduje se, že DCM postihuje 1,4–3,1 % dospělé populace (Smith et al., 2020), je nejčastější příčinou postižení krční míchy a paraparézy dolních končetin u jedince ve věku nad 55 let (Montgomery et al., 1992) a i přes dostupnou léčbu je zdrojem významné disability (Fehlings et al., 2015).



prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

bednarik.josef@fnhk.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):8-11

Článek přijat redakcí: 14. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 1. 8. 2022

## Nemyelopatická degenerativní komprese krční míchy

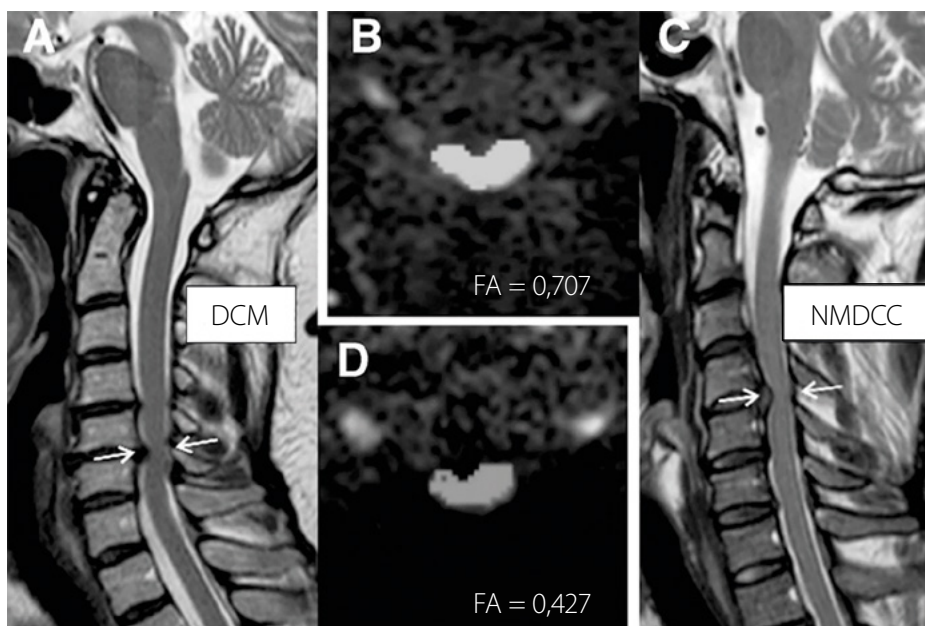
Současná diagnostika DCM je založena na kompresivní patofyziologii a předpokládá současnou přítomnost radiologických známek míšní komprese (dominantně pomocí magnetické rezonance – MR) a klinických subjektivních a objektivních příznaků myelopatie (Kalsi-Ryan et al., 2013; Badhiwala et al., 2020). Již od počátků použití MR jako diagnostické metody schopné spolehlivě detekovat známky míšní komprese však bylo zřejmé, že tyto známky míšní komprese lze detekovat i u řady jedinců bez klinických známek myelopatie. Tento stav začal být označován jako asymptomatická či presymptomatická degenerativní komprese krční míchy (Teresi et al., 1987; Borden et al., 1990; Matsumoto et al., 1998; Bednarik et al., 2004, 2008). Protože někteří jedinci měli nemyelopatické příznaky, zejména bolest v krční oblasti či radikulární příznaky, byl pro tento stav navržen přesnější termín nemyelopatická degenerativní komprese krční míchy („non-myelopathic degenerative cervical cord compression” – NMDCC) (Wilson et al., 2013). Rozdíl me-

zi DCM a NMDCC ilustruje obrázek 1, kde konvenční MR ukazuje přibližně stejnou tíži degenerativní komprese krční míchy u dvou pacientů, přičemž pouze u jednoho byly přítomny klinické známky manifestní myelopatie, zatímco u druhého zůstávala tato komprese subklinická.

Tento klinicko-radiologický nesoulad („clinical-imaging mismatch“), tj. radiologická přítomnost komprese bez klinických příznaků myelopatie, stejně jako velmi slabá korelace mezi tíží komprese a rozvojem klinických příznaků, se dá vysvětlit komplexní patofyziologií DCM. Koncept kompresivní myelopatie založený na mechanické kompresi jako jediném faktoru je příliš zjednodušený, protože mechanické vlivy vedoucí k myelopatii u pacienta s cervikální stenózou jsou komplexní, a kromě komprese samotné mají i charakter torze a trakce. Proto se začíná používat obecnější označení mechanický stres (Davies et al., 2022). Tyto vlivy pak působí na terénu individuální vulnerability krční míchy vůči mechanickému stresu, která je ovlivněna faktory, jako je vyšší věk, mužské pohlaví, kongenitální anatomické poměry v páteřním kanále, kardiovaskulární či genetické faktory, a rozvoj

symptomatické myelopatie je ovlivněn faktorem času (trvání komprese) (Nouri et al., 2022; Davies et al., 2022). Dalším faktorem tohoto nesouladu mezi zobrazovacími nálezy a přítomností klinických příznaků myelopatie je relativně malá senzitivita klinických příznaků myelopatie vůči poškození krční míchy, protože klinické příznaky se rozvíjejí v relativně pozdním stadiu míšní komprese. Přibývající studie ukázaly, že tento stav není vzácný, ale naopak velmi častý, prevalence narůstá s věkem a dosahuje 35% prevalence ve věkové skupině > 60 let a dosahuje až 40 % v této věkové skupině u studií evropské a severoamerické populace (Smith et al., 2020; Kovalova et al., 2016). K bližší představě o poměru mezi DCM a NMDCC můžeme použít příměr k ledovci, u kterého teoreticky jeho špička vnořená nad hladinou představuje asi 1/8 celkové hmoty. U DCM jako pomyslné špičky ledovce představující manifestní část případů degenerativní komprese krční míchy jde jen o přibližně 2 % populace a poměr k „ponořené“ části (NMDCC) je ještě výrazněji nevyvážený. Zdá se totiž, že jeden případ manifestní DCM připadá až na 20 jedinců s NMDCC stejného věku a rasy. Existence nemyelopatické degenerativní míšní komprese tedy představuje velmi častou a nesmírně závažnou problematiku.

**Obr. 1.** Magnetická rezonance dvou pacientů s přibližně stejným stupněm degenerativní míšní komprese na konvenčním MR zobrazení (sagitální řezy A a C) v porovnání se zobrazením tenzorů difuze (DTI – příčné řezy B a D) s uvedením hodnot frakční anizotropie (FA). Pacient s DCM (63letý muž, obr. A, D) měl 2 roky progredující jasné klinické známky myelopatie (spastickou paraparézu dolních končetin středního stupně a „clumsy hands“), zatímco pacient s NMDCC (61letý muž, obr. B, C) byl bez klinických známek myelopatie a vyšetření MR provedeno pro cervikalgie a epizodu kořenových bolestí v distribuci kořene C6 vpravo. DTI prokazuje u pacienta s DCM v místě komprese výrazně sníženou hodnotu frakční anizotropie (0,426, obr. D) v porovnání s normální hodnotou FA u pacienta s NMDCC (0,707 – obr. B) (převzato z Keřkovský M, Bednařík J, Dušek L, et al. *Spine*. 2012;37:48-56)



## Proč je nezbytné se nemyelopatickou kompresí krční míchy zabývat?

V souvislosti s existencí NMDCC se v současnosti diskutuje několik okruhů otázek. Tou asi nejzávažnější je vhodnost případné preventivní chirurgické dekomprese, a to zejména u jedinců s vyšším rizikem přechodu do symptomatické DCM. Tento přístup vychází mimo jiné z minimální (avšak nezanedbatelné) morbiditativy tohoto preventivního operačního zákroku a dále se opírá o předpokládané vyšší riziko dysfunkce krční míchy při byť lehkém poranění hlavy a krční páteře, zejména u jedinců s aktivním způsobem života. Toto riziko však nebylo, na rozdíl od rizika zhoršení myelopatie u již manifestní DCM, spolehlivě prokázáno (Bednařík et al., 2011). Pro rozhodování o optimálním přístupu k NMDCC je třeba znát přirozený průběh (zejména frekvenci progresse do stadia klinicky manifestní myelopatie) a rizikové faktory/prediktory této progresse.

Nejrozsáhlejší longitudinální studie kohorty 199 jedinců s NMDCC (Bednarik et al., 2008) zjistila, že k progresi do stadia manifestní myelopatie došlo během prvního roku sledování u 8 % a během průměrné doby sledování (medián 44 měsíců) u 22,6 % jedinců s NMDCC. Tato studie prokázala, že mezi prediktory vyššího rizika přechodu do symptomatické DCM patří dysfunkce krční míchy detekovaná elektrofyziologickými metodami (zejména somatosenzorickými – SEP – a motorickými evokovanými potenciály – MEP) (obdobně jako u menších předchozích pilotních studií – Bednarik et al., 1998, 2004) a dále přítomnost klinicky manifestní radikulopatie. Protože většina jedinců zařazených do této studie měla nemyelopatické symptomy (bolest v krční oblasti, radikulopatie), byla provedena následná studie, která zařadila do sledování i pacienty také s náhodně zjištěnou nemyelopatickou kompresí krční míchy (Kadanka et al., 2017). Tato studie prokázala o něco nižší podíl jedinců s progresí do DCM (13,4 % během 36 měsíců sledování) a potvrdila predikční význam radikulopatie a elektrofyziologických abnormalit krční míchy.

## Magneticko-rezonanční techniky ve výzkumu a praktickém managementu NMDCC

Přesto, že detekce míšní komprese je klíčovým krokem v diagnostice jak DCM, tak NMDCC, panuje ve způsobu diagnostiky komprese značná nejednotnost. Řada autorů používá subjektivní expertní hodnocení změny míšní kontury v místě komprese, jiní pak využívají různé kvantitativní parametry vyjadřující tíž komprese („compression ratio“ – CR odrážející deformaci míchy) nebo příčnou plochu míchy („cross-sectional area“ – CSA jako měřítka míšní

atrofie) nebo jiné sofistikovanější parametry vyjadřující poměr mezi šířkou míchy a míšního kanálu (Smith et al., 2020; Martin et al., 2018a). Toto měření je vesměs manuální, časově náročné a náchylné k chybám. V poslední době byla publikována semiautomatická metoda detekce míšní komprese za využití volně dostupného softwaru Spinal Cord Toolbox (De Leener et al., 2017), který obsahuje řadu funkcionalit umožňujících derivovat z MR snímků řadu kvantitativních parametrů, jako je CR či CSA (Horakova et al., 2022). Tato semiautomatická metoda má nižší variabilitu opakovaných měření ve srovnání s expertním manuálním měřením a po dosažení plné automatizace by mohla být široce použita jak v longitudinálních studiích, tak v běžné diagnostice míšních kompresí.

Řada prací poukazuje na slabou korelaci mezi tíží komprese a klinickou manifestací (Nouri et al., 2022). Výjimečně je prokazován určitý vztah mezi tíží komprese vyjádřeném tzv. kompresivním poměrem případně změnami intenzity míšního signálu v T1/T2 váženém MR obraze a zvýšeným rizikem rozvoje DCM, avšak nálezy jsou nekonzistentní (Bednarik et al., 2008; Kadaňka et al., 2017; Wilson et al., 2013). V praktickém managementu NMDCC tak panuje stále mnoho nejistot a nejednotný přístup (Wilson et al., 2013; Fehlings et al., 2017). Obecně je akceptováno a doporučováno, že pacienti s NMDCC s manifestní radikulopatií a známkami míšní dysfunkce zjištěnými pomocí elektrofyziologických metod jsou ve zvýšeném riziku rozvoje myelopatie a měla by jim být nabídnuta jako alternativní postup preventivní chirurgická dekomprese.

Současné inovativní kvantitativní magneticko-rezonanční techniky jsou však schopny u NMDCC kromě detekce míšní kom-

prese a její tíže či hrubších strukturálních změn míšní tkáně v rámci rutinního anatomického zobrazovacího protokolu (hyperintenzita v T2/hypointenzita v T1 váženém protokolu) detekovat i subtilnější mikrostrukturální, metabolické a perfuzní změny v míšní tkáni jako důsledek míšní komprese, a to jak ve výši komprese, tak i v sousedních míšních segmentech. Jde o zobrazení tenzorů difuze (DTI) a další difuzní MR techniky (dMR) – viz také obrázek 1 (Keřkovský et al., 2012; Martin et al., 2018a; Labounek et al., 2020; Valosek et al., 2022), T2\*-vážený poměr intenzity signálu mezi bílou a šedou hmotou („weighted white matter/gray matter signal intensity ratio“) (Martin et al., 2017, 2018 b), voxel-based volumetrii odrážející degeneraci míšní tkáně (Grabher et al., 2016, 2017; Valosek et al., 2020) nebo protonovou magneticko-rezonanční spektroskopii (1H MRS) (Horak et al., 2022). Zajímavé možnosti nabízí i „Intravoxel Incoherent Motion“ (IVIM) přinášející kvantifikaci perfuze míšní tkáně, která může hrát také roli v patofyziologii DCM. Průkaz známek subklinické mikrostrukturální či metabolické myelopatie pomocí těchto kvantitativních MR technik otevírá diskuzi o vhodnosti dosavadních diagnostických kritérií DCM založených na přítomnosti relativně pozdních klinických příznaků myelopatie a současně otázku, zda existence subklinické MR myelopatie představuje zvýšené riziko rozvoje symptomatické myelopatie. Predikční význam těchto kvantitativních metod v porovnání s dosud známými prediktory musí být ověřen longitudinálními studiemi, které by mohly sjednotit a zpřesnit pravidla a doporučení pro praktický management NMDCC.

*Práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705) a grantem AZV NU22-04-00024.*

## LITERATURA

1. Badhiwala JH, Ahuja CS, Akbar MA, et al. Degenerative Cervical Myelopathy – Update and Future Directions. *Nat Rev Neurol.* 2020;16:108-124.
2. Bednarik J, Kadanka Z, Dusek L, et al. Presymptomatic spondylotic cervical myelopathy – an updated predictive model. *Eur Spine J.* 2008;17:421-431.
3. Bednarik J, Kadanka Z, Dusek L, et al. Pre-symptomatic spondylotic cervical cord compression. *Spine.* 2004;29:2260-2269.
4. Bednarik J, Kadanka Z, Vohanka S, et al. The value of somatosensory and motor evoked potentials in pre-clinical spondylotic cervical cord compression. *Eur Spine J.* 1998;7:

- 493-500.
5. Bednařík J, Sládková D, Kadaňka Z, et al. Are subjects with spondylotic cervical cord encroachment at increased risk of cervical spinal cord injury after minor trauma? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:779-781.
6. Borden SD, McCowin PR, Davis DO, et al. Abnormal magnetic-resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72:1178-84.
7. Davies BM, Mowforth OD, Gharooni A-A, et al. A New Framework for Investigating the Biological Basis of Degenerative Cervical Myelopathy [AO Spine RECODE-DCM Research Priority Number 5]: Mechanical Stress, Vulnerability and Time.

- Global Spine J.* 2022:in print.
8. Davies BM, Mowforth OD, Smith EK, et al. Degenerative cervical myelopathy. *BMJ.* 2018;360:k186.
9. De Leener B, Lévy S, Dupont SM, et al. SCT: Spinal Cord Toolbox, an open-source software for processing spinal cord MRI data. *Neuroimage.* 2017;145:24-43.
10. Fehlings MG, Ibrahim A, Tetreault L, et al. A global perspective on the outcomes of surgical decompression in patients with cervical spondylotic myelopathy. *Spine.* 2015;40:1322-1328.
11. Fehlings MG, Tetreault LA, Riew KD, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Degene-

rative Cervical Myelopathy: Recommendations for Patients With Mild, Moderate, and Severe Disease and Nonmyelopathic Patients With Evidence of Cord Compression. *Global Spine J.* 2017;7(35):705-835.

12. Grabher P, Mohammadi S, Gergely David G, et al. Neurodegeneration in the Spinal Ventral Horn Prior to Motor Impairment in Cervical Spondylotic Myelopathy. *J Neurotrauma.* 2017;34:2329-2334.

13. Grabher P, Mohammadi S, Trachsler A, et al. Voxel-based analysis of grey and white matter degeneration in cervical spondylotic myelopathy. *Sci Rep.* 2016;6.

14. Horak T, Horakova M, Svatkova A, et al. In vivo molecular signatures of cervical spinal cord pathology in degenerative compression. *J Neurotrauma.* 2021;38(21):2999-3010.

15. Horáková M, Horák T, Valošek J, et al. Semi-automated detection of cervical spinal cord compression with the Spinal Cord Toolbox. *Quant Imaging Med Surg.* 2022;in print.

16. Kadanka Z, jr, Adamova B, Kerkovsky M, et al. Predictors of symptomatic myelopathy in degenerative cervical spinal cord compression. *Brain Behav.* 2017;7(9):e00797.

17. Kalsi-Ryan S, Karadimas SK, Fehlings MG, et al. Cervical Spondylotic Myelopathy: The Clinical Phenomenon and the Current Pathobiology of an Increasingly Prevalent and Devastating Disorder. *Neuroscientist.* 2013;19:409-421.

18. Kerkovsky M, Bednarik J, Dusek L, et al. Magnetic re-

sonance diffusion tensor imaging in patients with cervical spondylotic spinal cord compression: correlations between clinical and electrophysiological findings. *Spine.* 2012;37(1):48-56.

19. Kovalova I, Kerkovsky M, Kadanka Z, et al. Prevalence and Imaging Characteristics of Nonmyelopathic and Myelopathic Spondylotic Cervical Cord Compression. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41(24):1908-1916.

20. Labounek R, Valošek J, Horák T, et al. HARDI-ZOOMit protocol improves specificity to microstructural changes in presymptomatic myelopathy. *Sci Rep.* 2020;10(1):17529.

21. Martin AR, De Leener B, Cohen-Adad J, et al. A novel MRI biomarker of spinal cord white matter injury: T2\*-weighted white matter to gray matter signal intensity ratio. *Am J Neuroradiol.* 2017;38:1266-1273.

22. Martin AR, De Leener B, Cohen-Adad J, et al. Can microstructural MRI detect subclinical tissue injury in subjects with asymptomatic cervical spinal cord compression? A prospective cohort study. *BMJ Open.* 2018a;8(4):e019809.

23. Martin AR, De Leener B, Cohen-Adad J, et al. Monitoring for myelopathic progression with multiparametric quantitative MRI. *PLoS One.* 2018 b;13:e0195733.

24. Matsumoto M, Fujimura Y, Suzuki N, et al. MRI and cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80:19-24.

25. Montgomery DM and Brower RS. Cervical spondylotic myelopathy. Clinical syndrome and natural history. *Orthop Clin North Am.* 1992;23:487-493.

26. Nouri A, Tetreault L, Singh A, et al. Degenerative cervical myelopathy. *Spine.* 2015;40:E675-693.

27. Nouri A, Tessitore E, Molliqaj G, et al. Degenerative Cervical Myelopathy: Development and Natural History [AO Spine RECODE DCM Research Priority Number 2]. *Global Spine J.* 2022;in print.

28. Smith SS, Stewart ME, Davies BM, et al. The Prevalence of asymptomatic and symptomatic spinal cord compression on magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *Global Spine J.* 2020;11:597-607.

29. Teresi LM, Lufkin RB, Reicher MA, et al. Asymptomatic degenerative disc disease and spondylosis of the cervical spine: MR imaging. *Radiology.* 1987;164:83-8.

30. Valošek J, Labounek R, Horák T, et al. Diffusion MRI reveals tract-specific microstructural correlates of electrophysiological impairments in non-myelopathic and myelopathic spinal cord compression. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3784-3797.

31. Wilson JR, Barry S, Fischer DJ, et al. Frequency, timing, and predictors of neurological dysfunction in the nonmyelopathic patient with cervical spinal cord compression, canal stenosis, and/or ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine.* 2013;38:S37-S53.

## ON-LINE KURZ

# On-line kurz pro praktické neurologie 2022

## Léčba pacienta s RS v průběhu dekád života

### PŘEDNÁŠKY

- **RS a menopauza** – prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
- **Těhotenství a kojení u pacientů s RS** – MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
- **Autoimunita u RS pacientů z pohledu imunologa** – prof. RNDr. Jan Krejssek, CSc.
- **Biologická léčba komorbidit u RS – onkologie** – prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

### ODBOBNÝ GARANT

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.  
Neurologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

POČET KREDITŮ **2**

Registrace ZDARMA

### TERMÍN

prosinec 2022 až listopad 2023  
dostupný na [online.solen.cz](http://online.solen.cz)

PARTNER

teva



# Degenerativní cervikální myelopatie – klinický obraz, diagnostika a strategie léčby

**MUDr. Zdeněk Kadaňka, Ph.D., prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.**

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Degenerativní cervikální myelopatie (DCM) je chronické, progresivní onemocnění krční míchy. Degenerativní procesy (spondylóza, hypertrofie facetových kloubů, výhřezy plotének) včetně postižení vazů (osifikace zadního podélného vazů, hypertrofie ligamentum flavum) vedou k míšní kompresi a rozvoji možného neurologického deficitu. Ten se projevuje zejména syndromem neobratných rukou, zhoršením chůze a sfinkterovou insuficiencí. Podle současných doporučení by měli být nemocní se střední a těžkou formou DCM léčeni operativně. U pacientů s lehkou formou DCM a pacientů bez klinických známek myelopatie, avšak s projevy radikulopatie, by měla být navržena buď operační léčba, či cílená rehabilitace. Jedinci s průkazem významné míšní komprese (avšak bez klinických známek myelopatie či radikulopatie) by měli být pravidelně klinicky sledováni.

**Klíčová slova:** degenerativní krční myelopatie, spinální cervikální stenóza, nemyelopatická degenerativní cervikální míšní komprese, syndrom neobratných rukou.

## Degenerative cervical myelopathy – clinical manifestation, diagnosis and practical management

Degenerative cervical myelopathy (DCM) is a chronic progressive disease of the cervical spinal cord. Osteoarthritic degeneration (spondylosis, facet hypertrophy, and degenerative disc disease), ligament changes (ossification of the posterior longitudinal ligament, hypertrophy of the ligamentum flavum) may lead to the spinal cord compression and result in neurological deficits. It is manifested as clumsy hands syndrome, gait impairment, and bladder problems. The latest clinical guidelines recommend surgery for patients with moderate and severe DCM. For patients with mild DCM (or non-myelopathic patients with radiculopathy), the guidelines suggest that either surgery or a supervised trial of structured rehabilitation. The nonoperative treatment with serial clinical follow-up should be reserved for asymptomatic patients with imaging evidence of cervical spinal cord compression.

**Key words:** degenerative cervical myelopathy, cervical spinal stenosis, non-myelopathic degenerative cervical spinal cord compression, clumsy hand syndrome.

## Úvod

Degenerativní cervikální myelopatie (DCM) je závažné onemocnění, které vzniká (většinou postupně progredující) kompresí krční míchy. Ta je vyvolána rozvojem degenerativních změn a vede ke statickému i dynamickému útlaku míchy a jejích cév. Toto onemocnění je i v současné době prozatím nedostatečně diagnostikováno, přestože se jedná o nejčastější netraumatické míšní postižení u lidí starších 14 let (častější než roztrou-

šená mozkomíšní skleróza či nádory míchy). Pokud není adekvátně léčeno, tak může vést k nevratnému postižení nervových struktur a manifestovat se těžkou poruchou hybnosti až úplnou imobilizací pacienta.

## Patofyziologie vzniku DCM

Na vzniku onemocnění se podílejí statické a dynamické faktory. Mezi statické faktory patří veškeré strukturální změny, které vedou k postupnému zužování páteřního ka-

nálu. Patofyziologická kaskáda rozvoje DCM začíná změnami na meziobratlovém disku (Fehlings et Skaf, 1998). Ten se při degenerativním procesu postupně zmenšuje, tvoří se trhliny v jeho pevném pouzdře, které mohou pokračovat až k periférii. Skrze tyto trhliny dochází k vyklenutí měkkého jádra ploténky. Současně se mění tvar krycích destiček a tvoří se okrajové osteofyty přilehlých obratlů, zbytnují facetové klouby. Dochází ke zkrácení délky celé páteře a ke změnám jejich biome-



MUDr. Zdeněk Kadaňka, Ph.D.  
Neurologická klinika LF MU a FN Brno  
kadanka.zdenek2@fnbrno.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):12-16  
Článek přijat redakcí: 14. 6. 2022  
Článek přijat k publikaci: 5. 10. 2022

chanických parametrů. Na příčném zúžení páteřního kanálu se může podílet (kromě výše uvedeného) i patologicky ztlustělé a nařasené ligamentum flavum a osifikace zadního podélného vazy (Fehlings et Skaf, 1998). Degenerativní změny mohou vést ke zhoršení hybnosti postižených páteřních segmentů a ke kompenzatorní hypermobilitě přilehlých struktur (Lebl et al., 2011).

Dynamické faktory se podílí na vzniku myelopatie zejména opakovanou flexí a extenzí krční páteře, které zhoršují míšní útlak. Ten je primárně zapříčiněn výše zmíněnými degenerativními změnami (Fehlings et Skaf, 1998). Hyperextenze páteře též může přispívat k míšní kompresi – ventrálně obratlovými těly a dorzálně zbytnělým žlutým vazem (Lebl et al., 2011).

Postupně progredující míšní komprese vede k histopatologickým změnám. Způsobuje vznik cystických míšních dutinek, projevy gliózy a degenerace šedé i bílé hmoty, walleriánskou degeneraci zadních míšních provazců, posterolaterálních drah a předních rohů míšních. Chronické narušení cévního zásobení míchy je též významnou komponentou rozvoje DCM. Vede k ischemiím a poškození endotelu. Endoteliální dysfunkce následně zhoršuje tkáňové poškození, což vede k vazogennímu míšnímu edému (Lebl et al., 2011). Dochází k zánětlivým změnám, které hrají kritickou roli **v patofyziologii buněčného úmrtí nervových buněk (apoptózy)** (Kalsi-Ryan et al., 2013).

Stupeň míšního postižení závisí na tíži komprese a je odpovědný za rozvoj klinických projevů DCM, které jsou popsány níže.

## Klinické projevy DCM

Klinické projevy DCM jsou velmi pestré, což vyplývá z míšního útlaku na jedné, dvou nebo více úrovních krční páteře, a navíc z možné kombinace s kompresí jednoho či několika míšních kořenů. První příznaky se většinou objevují po 40. roce věku, často mezi 50.–70. rokem života. Muži bývají postiženi častěji než ženy – v poměru 3 : 2 (Milligan et al., 2019). Příznaky jsou typicky postupné a plíživé, jen v menším procentu případů akutní či subakutní (např. po úrazu hlavy či páteře).

Počáteční diagnostika DCM bývá většinou založena na přítomnosti těchto příznaků: bolesti (či pocity ztuhlosti) krční páteře, pocity

slabosti a zhoršené obratnosti horních končetin, oboustranné parestezie horních končetin, poruchy chůze a Lhermitteův příznak (Tracy et Bartleson, 2010). Méně často jsou přítomny příznaky autonomní dysfunkce – tj. častější močení (urgence) a močová inkontinence, které však typicky nebývají prvními příznaky choroby, ale bývají spojeny s jinými symptomy DCM (Hattori et al., 1990). Nespecifické a pouze diskrétní časné příznaky DCM mohou být překryty symptomy jiných neurologických onemocnění a mohou značně oddálit stanovení diagnózy (Tracy et Bartleson, 2010).

## Segmentové bolesti krční páteře

Prevalence segmentových bolestí krční páteře u pacientů s DCM bývá uváděna okolo 60 % (Milligan et al., 2019). Je nutné zdůraznit, že bolest v krční páteři může být důležitým diagnostickým příznakem, a naopak její chybění může od diagnózy odvádět. **Absence bolesti** v krční páteři (30–50 % nemocných) tedy **nesvědčí proti diagnóze DCM**, stejně jako normální funkční nález na krční páteři. Bolesti často vyzařují z krční páteře do ramen a horních končetin (41 %), mezi lopatky (51 %) a do hlavy (30 %) (Bednarik et al., 2008). Pacienti si nezdědka stěžují i na nebolestivou ztuhlost krční páteře (Davies et al., 2018).

## Radikulární bolesti

Kořenové bolesti bývají popisovány až u 86 % pacientů s DCM (Milligan et al., 2019). Nejčastěji zasaženými kořeny jsou C6 a C7. Pacienti mají bolesti krční páteře, parestezie a bolesti horních končetin, ale i algie v oblasti lopatky i hrudníku. Radikulární bolest je pravděpodobně způsobena kompresí zaníceného či drážděného kořene (Milligan et al., 2019).

## Syndrom neobratných rukou (clumsy hand syndrom)

Typickými klinickými projevy DCM jsou **ztráta obratnosti a jemné motoriky rukou** (potiže se zapínáním knoflíčků u košile, s používáním klíčů, mobilního telefonu či problémy se psaním) (Davies et al., 2018). Ono et al. popsali skupinu nemocných s DCM s charakteristickým obrazem, který nazvali „syndromem myelopatické ruky“

(Ono et al., 1987). Ta se projevovala oslabením addukce a extenze III.–V. prstu paretické ruky a neschopností provést střídavou rychlou extenzi a flexi prstů těžké ruky. Obraz myelopatické ruky však není pro DCM specifický (Ono et al., 1987). Ebara et al. proto v následující práci odlišují tzv. „amyotrofický a myelopatický typ ruky“ (Ebara et al., 1988). Amyotrofický typ se vyznačuje slabostí a atrofiemi svalů (zejména drobných ručních), ale bez poruch citivosti a není spojena s poruchou chůze. Histopatologicky převažuje postižení šedé hmoty předních míšních rohů ve výši míšních segmentů C7–Th1. Oproti tomu u myelopatického typu převažuje spasticita, jsou přítomné poruchy citivosti a histologicky průkazné postižení kortikospinálního traktu a zadních míšních provazců (Ebara et al., 1988). V naší studii jsme zjistili neobratnost rukou v 84 % případů, sníženou svalovou sílu horních končetin v 54 % a slabost jen akrálně (stisk ruky, abdukce a addukce prstů) v 16 % (Bednarik et al., 2008). Senzitivní postižení rukou může být jen mírné, nemusí být klinicky vůbec patrné. Motorické postižení naopak může být tak výrazné, že pacientovi dokonce neumožňuje samostatně jíst (Epstein et al., 1984).

## Postižení chůze

Poruchy chůze jsou velmi častým (80–100 %) a zároveň časným příznakem (Malone et al., 2012). Chůze je neobratná, nešikovná, nejistá, ataktická, zpočátku jen nenápadně (Kalsi-Ryan et al., 2020). Projeví se především při náročnějších typech chůze (rychlá, v nerovném terénu, při rychlé změně směru) a zejména při běhu, a to již u nemocných bez jasných klinických známek spasticity (Kadanka et al., 2021). Někteří autoři uvádí, že lehká porucha chůze bývá nejčasnějším příznakem DCM, následovaná zhoršením jemné motoriky horních končetin (Lunsford et al., 1980). Etiopatogeneze není ještě zcela vyjasněna a je předmětem řady studií, nejspíše však klíčovou roli hraje postižení kortikospinálního traktu s postupně nastupující spasticitou, v kombinaci s poruchou propriocepce (Malone et al., 2012). Zhoršení chůze může mít poměrně široký klinický obraz, v nejtěžších případech až těžké spastické paraparézy (Kalsi-Ryan et al., 2013).

**Tab. 1.** Subjektivní příznaky DCM (dle Tracy et Bartleson, 2010)

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bolesti (či ztuhlost) krční páteře</li> <li>■ Jednostranná/oboustranná bolest horních končetin</li> <li>■ Slabost, ztráta obratnosti a jemné motoriky horní končetiny</li> <li>■ Ztuhlost dolních končetin, slabost či porucha senzitivity</li> <li>■ Močová inkontinence či urgence</li> <li>■ Nejistota při chůzi, pády</li> <li>■ Lhermitteův příznak</li> </ul>
--

**Tab. 2.** Objektivní příznaky DCM (dle Tracy et Bartleson, 2010)

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Spastická paréza jakékoliv končetiny (nejčastěji spastická paraparéza dolních končetin)</li> <li>■ Hyperreflexie na končetinách/klonus nohy</li> <li>■ Hoffmanův příznak</li> <li>■ Babinského a/nebo Chaddockův příznak</li> <li>■ Chabá paréza jedné nebo obou horních končetin (korespondující s místem komprese)</li> <li>■ Ztráta senzitivity (končetin či trupu)</li> <li>■ Porucha chůze, zejména při podezření ze spasticity</li> </ul>
--

**Tab. 3.** mJOA škála (modifikovaná podle Benzela et al., 1991)

Body	Definice
<b>Skóre poruch hybnosti horních končetin</b>	
0	neschopnost pohybu rukama
1	neschopnost se najíst lžící, ale možnost pohybu rukama
2	neschopnost zapnutí knoflíků u košile, ale schopnost se najíst lžící
3	schopnost zapnout knoflíky u košile s velkými potížemi
4	schopnost zapnout knoflíky u košile s malými potížemi
5	žádná porucha funkce
<b>Skóre poruch hybnosti dolních končetin</b>	
0	úplná ztráta motorických a senzitivních funkcí
1	čítí zachováno, ale nemožnost pohnout dolními končetinami
2	schopnost pohnout dolními končetinami, ale neschopnost chůze
3	schopnost chůze po rovné podlaze s pomocí hole nebo berle
4	schopnost chůze po schodech nahoru i dolů za přidržování zábradlí
5	střední až významná porucha stability, ale schopen chůze po schodech – bez přidržování zábradlí
6	střední porucha stability, ale schopnost chůze bez hole, plynulým střídáním dolních končetin
7	bez poruchy funkce
<b>Skóre poruchy senzitivity horních končetin</b>	
0	úplná ztráta čítí na horních končetinách
1	těžká ztráta čítí nebo bolest
2	mírná porucha čítí
3	bez poruchy čítí
<b>Skóre poruch sfinkterových funkcí</b>	
0	neschopnost volního spouštění mikce
1	značné obtíže při močení
2	mírné až středně těžké obtíže při močení
3	normální močení

Vyšetření chůze (a event. i běhu) a monitorace eventuálního zhoršení těchto parametrů by mělo být součástí rutinního vyšetření každého pacienta s DCM.

### Poruchy močení

Vyskytují se u relativně malého počtu pacientů s DCM – zhruba u 20 % (Hilton et al., 2018). Vzhledem k tomu, že DCM postihuje především starší muže, tak mohou připomínat (či bývají kombinovány s) projevy onemocnění prostaty. Pacienti si obvykle stěžují na urgenci

(nebo naopak opožděné močení a menší frekvenci), jen zřídka na inkontinenci (Kelly et al., 2012). Různý stupeň postižení svalového napětí močového měchýře (často subklinický) bývá dokonce popisován až u 44 % pacientů (McCormick et al., 2020).

### Další klinické známky myelopatie

**Klonus nohy:** může být projevem zvýšené spasticity při postižení kortikospinální dráhy. Tento klinický projev má v diagnostice DCM ní-

kou senzitivitu (11 %), ale vysokou specifitu (96 %) (Cook et al., 2009). **Lhermitteův příznak:** je charakterizován pocitem elektrických výbojů dolů podél páteře a do končetin po předklonu (méně často po záklonu) hlavy. Je způsoben lézí zadních míšních provazců krční nebo kaudální části prodloužené míchy. Je velmi specifický pro krční myelopatii (jakékoliv příčiny), ale jeho senzitivita není u DCM příliš velká – bývá uváděna asi v 27 % (Milligan et al., 2019). **Hoffmannův příznak:** při něm uchopíme pacientovu ruku a druhou rukou krátce cvrkneme do nehtu třetího prstu držené ruky. Odpovědí je krátká flexe palce nebo prstů. Tento iritační pyramidový jev má v běžné populaci prevalenci 2 %. V případě DCM má pozitivní prediktivní hodnotu 68 % a negativní prediktivní hodnotu 70 %, což jej činí užitečným nástrojem v její diagnostice (Fogarty et al., 2018). **Babinského příznak:** pozitivní Babinského reflex, typický pro centrální postižení, má vysokou specifitu (100 %), avšak nízkou senzitivitu (McCormick et al., 2020).

### Diagnostika DCM

Současný zlatý standard diagnostiky DCM je průkaz míšní komprese na MR krční páteře (s nebo bez hyperintenzity na T2-vážených obrazech) a přítomnost alespoň jednoho objektivního a jednoho subjektivního příznaku myelopatie. Ty jsou shrnuty v následujícím přehledu (Tracy et Bartleson, 2010) (Tab. 1 a 2).

Ke zhodnocení klinického stavu pacientů s DCM se používají různé škály (Nurickova, Cooper myelopathy scale, European myelopathy scale apod.). Klinicky nejpraktičtější a nejvíce citovanou je tzv. mJOA (modified Japanese Orthopaedic Association) škála. Byla vytvořena Japonskou ortopedickou asociací v roce 1974. Pro celosvětové používání však musela být upravena, původní škála totiž hodnotila i schopnost pacientů jíst japonskými jídelními hůlkami (Benzel et al., 1991). Tato škála velmi dobře odráží poruchu hybnosti horních končetin, postižení chůze, hodnotí i poruchu citivosti na horních končetinách a potíže s močením (Tab. 3). Maximum bodů je 18, které bývá stanoveno u pacientů bez jakýchkoliv klinických známek myelopatie, minimum bodů je 0, které značí již extrémně těžké funkční omezení (prakticky kvadruple-

gii). Fehlings et al. definovali tíži myelopatie na lehkou (mJOA  $\geq 15$ ), středně těžkou (mJOA 12–14) a těžkou (mJOA  $< 12$ ) (Fehlings et al., 2017).

## Zobrazovací a pomocná vyšetření

MR krční páteře je podle současných kritérií základním radiologickým vyšetřením pro stanovení diagnózy DCM, zobrazení míchy a jejích kořenů. Hyperintenzita signálu v T2-vážených obrazech v místě komprese, která bývá často považována za klasický projev DCM, však bývá přítomna v méně než 50 % případů (Matsumoto et al., 1998). Jakákoliv deformita krční míchy (vyklenutí, zploštění či zúžení přilehlými strukturami (zejména vyklenutím meziobratlové ploténky)) by měla být posuzována jako typ komprese, který může způsobit neurologické postižení (Obr. 1). Krční míšní komprese je však velmi častá a je přítomna i u zcela asymptomatických jedinců. Nazýváme ji pak asymptomatickou míšní degenerativní kompresí či lépe nemyelopatickou degenerativní míšní kompresí (NMDCC). U bělošské euroamerické populace nad 60 let dosahuje její prevalence dokonce až 40 % (Kovalova et al., 2016).

CT a nativní rtg snímky (včetně funkčních) poskytují důležité informace zejména o dynamice páteře a kostních změnách, které mohou být vodítkem pro zvolení správného typu operace (Martin et al., 2018). CT též poskytuje užitečné informace v případě kontraindikace MR či při přítomnosti kovových artefaktů, které znekvatňují MR obraz. CT může být přínosnou metodou v diagnostice a klasifikaci typu osifikace zadního podélného vazy (Abiola et al., 2016).

Elektrofyzilogické vyšetření umožňuje hodnotit funkční stav nervových struktur (kořenů, míchy, resp. jednotlivých jejích drah). Přispívá tak k rozhodnutí o významnosti radiologických nálezů degenerativních změn, které vykazují v klinické praxi vysokou prevalenci, často však bez jasného klinického korelátu. Elektrofyzilogické metody mohou odhalit subklinická postižení příslušných struktur, objektivizují a zpřesňují klinický nález a mohou poskytnout bližší informaci o lokalizaci postižení v případech, kdy to klinický nález neumožňuje. U pacientů s DCM prová-

díme kondukční studie z horních končetin (n. medianus, ulnaris a radialis) a jehlovou EMG se zaměřením na radikulopatii C5–8 na obou horních končetinách.

Nedílnou součástí diagnostického algoritmu u pacientů s míšní kompresí či myelopatií jsou kromě elektromyografie také motorické a somatosenzorické evokované potenciály. Motorické evokované potenciály (MEP) umožňují hodnocení rychle vedoucích kortikospinálních drah. Jsou odpovědí na magnetickou stimulaci motorických drah transkraniálně v oblasti primárního motorického kortexu a dále v oblasti míchy. Podstatou této stimulace je indukce proudu ve vodivé tkáni pulzním magnetickým polem. Odpovědí je aktivace odpovídajících svalových skupin snímaná na periférii, tedy nad cílovým svalem s využitím stejných elektrod a zapojení, jaké jsou užívány v běžných kondukčních studiích. Snímáme motorické odpovědi z m. abductor digiti minimi na horních končetinách a m. abductor hallucis či m. tibialis anterior na dolních končetinách. Somatosenzitivní evokované potenciály (SEP) vznikají jako odpověď struktur periferního nervového systému (brachiálního nebo lumbálního plexu), míchy a mozku na elektrickou stimulaci periferních nervů. Tím nás informují o funkci zadních provazců a tractus spino-bulbo-thalamo-corticalis/lemniscus medialis. Na horních končetinách nejčastěji vyšetřujeme SEP n. medianus při stimulaci v zápěstí, na dolních končetinách SEP n. tibialis při stimulaci za vnitřním kotníkem, v obou případech repetitivní elektrickou stimulací nízké intenzity. Evokované potenciály nás informují o stupni postižení periferní i centrální části senzitivní a motorické dráhy.

Nabývají na významu při průkazu subklinických změn, při sledování průběhu nemoci, efektu terapie a při diferenciální diagnostice. Působí však i jako prediktory rozvoje DCM u pacientů s NMDCC (Kadanka et al., 2017). Elektrofyzilogické vyšetření je důležité i pro vyloučení jiné neurologické etiologie potíží (např. periferní mononeuropatie, amyotrofická laterální skleróza, roztroušená skleróza apod.).

## Strategie léčby DCM

V průběhu let řada prací prokázala, že klinický vývoj onemocnění je velmi individuální a variabilní a že mnoho pacientů zůstává stabilních i po řadu let. Naopak poměrně velké množství z nich se klinicky horší, pokud není včas léčeno. Postupně docházelo k průběžné úpravě doporučení léčby pacientů s DCM i nemyelopatickou degenerativní míšní kompresí. Přestože existují některá data, která sledují rizikové faktory progresu NMDCC do symptomatické DCM, neexistuje jasný, vědecky podložený konsenzus léčebného postupu zejména u pacientů s mírnou myelopatií či NMDCC, který by zahrnoval i eventuální prospěšnost chirurgické dekomprese u vysoce rizikových pacientů s NMDCC.

Konzervativní léčba DCM spočívá v první řadě v úpravě životosprávy a změně životního stylu. K tomu patří především odstranění všech rizikových faktorů, které mohou progresi nemoci urychlit:

- těžká fyzická námaha,
- úprava lůžka tak, aby krční páteř nedosahovala během spánku krajních poloh,
- omezení takové aktivity, která by mohla vést k poranění páteře (pohyb na kluzkém teré-

**Obr. 1.** Pacient se středně těžkou DCM, mJOA 12; klinicky lehká kvadruparéza; T2-vážená sekvence, vlevo sagitální řez, vpravo axiální řez v úrovni maximální komprese



Tab. 4. Strategie léčby pacientů s DCM (dle Fehlings et al., 2017)

1. Pacient s těžkou DCM (mJOA 0–11): doporučuje se chirurgická intervence (doporučení: silné; průkaz: střední)
2. Pacient se středně těžkou DCM (mJOA 12–14): doporučuje se chirurgická intervence (doporučení: silné; průkaz: střední)
3. Pacient s mírnou DCM (mJOA 15–17): doporučuje se nabídnout buď chirurgickou intervenci, nebo cílenou rehabilitaci se sledováním klinického stavu; pokud neproběhne operace v počátečním stadiu, tak se doporučuje provést v případě, že se stav pacienta neurologicky horší či se po konzervativní léčbě nelepší (doporučení: slabé; průkaz: velmi nízký)
4. Pacient s míšni kompresí, bez známek myelopatie, avšak s projevem radikulopatie: mají vyšší riziko rozvoje DCM; doporučuje se nabídnout buď chirurgickou intervenci, nebo cílenou rehabilitaci se sledováním klinického stavu; v případě rozvoje DCM pokračovat podle výše uvedených doporučení (doporučení: slabé; průkaz: žádný – založeno na expertním názoru autorů)
5. Pacient s míšni kompresí bez známek myelopatie či radikulopatie: nedoporučuje se profylaktická operace; pacient by měl být poučen o potenciálních rizicích a příznacích myelopatie a měl by být dlouhodobě klinicky sledován (doporučení: slabé; průkaz: žádný – založeno na expertním názoru autorů)

nu, na žebříku, práce ve výškách, extrémní sportovní aktivity),

- omezení takových činností, které zhoršují funkci páteře (jednostranná statická i dynamická zátěž), vibrace (práce s vibračními nástroji), dlouhodobá fyzická nečinnost, dlouhodobá fixace páteře, prochlazení, vyloučení krajních poloh hlavy (u kadeřníka, při operacích), násilný předklon i záklon hlavy,
- pečlivá léčba diabetu,
- zákaz kouření,
- denně dostatek chůze,
- přechodná fixace krční páteře měkkým límcem v době nezbytné zátěže.

V obdobích period bolestí doporučujeme přechodný klid na lůžku a nošení měkkého krčního límce. Podáváme nesteroidní antiflogistika a myorelaxancia, výjimečně u těžkých případech krátkodobě kortikoidy. Je možná též epidurální injekce anestetika a kortikoidů. Do úvahy přichází i fyzikální terapie, i když její efekt též nebyl dostatečně prokázán, je kontraindikovaná manipulace krční páteře (Toto, 1986).

V roce 2017 vydala expertní skupina seвероamerických spondylochirurgů za podpory AOSpine North America svoje doporučení, které dále doplnila názory odborníků z oblasti

chirurgie páteře, rehabilitace, neurologie, revmatologie a v neposlední řadě zahrnují i pacientovy preference, rizika a benefity prováděných operací i ekonomický dopad jednotlivých způsobů léčby (Fehlings et al., 2017). Tato kritéria charakterizují současný pohled na indikace operační léčby pacientů s DCM a NMDCC (Tab. 4).

### Závěr

DCM je potenciálně závažné onemocnění, které je značně poddiagnostikované a může vést až k výrazné imobilizaci pacientů. Správná a včasná diagnostika a strategie léčby včetně ideálního načasování operace může výrazně zlepšit kvalitu života postižených jedinců. Podle současných doporučení by měli být nemocní se střední (mJOA 12–14) a těžkou (mJOA 0–11) formou DCM léčeni operativně. U pacientů s lehkou (mJOA 15–17) formou DCM a pacientů bez klinických známek myelopatie, avšak s projevy radikulopatie, by měla být navržena buď operační léčba, či cílená rehabilitace. Jedinci s průkazem významné míšni komprese (avšak bez klinických známek myelopatie či radikulopatie) by měli být pravidelně klinicky sledováni.

### LITERATURA

1. Abiola R, Rubery P, Mesfin A, et al. Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Etiology, Diagnosis, and Outcomes of Nonoperative and Operative Management. *Glob Spine J.* 2016;6(2):195–204. doi: 10.1055/s-0035-1556580.

2. Bednarik J, Kadanka Z, Dusek L, et al. Presymptomatic spondylotic cervical myelopathy: an updated predictive model. *Eur Spine J.* 2008;17(3):421–431. doi: 10.1007/s00586-008-0585-1.

3. Benzel EC, Lancon J, Kesterson L, et al. Cervical laminectomy and dentate ligament section for cervical spondylotic myelopathy. *J. Spinal Disord.* 1991;4(3):286–295. doi: 10.1097/00002517-199109000-00005.

4. Cook C, Roman M, Stewart KM, et al. Reliability and diagnostic accuracy of clinical special tests for myelopathy in patients seen for cervical dysfunction. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009;39(3):172–178. doi: 10.2519/jospt.2009.2938.

5. Davies BM, Mowforth OD, Smith EK, et al. Degenerative cervical myelopathy. *The BMJ.* 2018;20:360. doi: 10.1136/bmj.k186.

6. Ebara S, Yonenobu K, Fujiwara K, et al. Myelopathy hand characterized by muscle wasting. A different type of myelopathy hand in patients with cervical spondylosis. *Spine.* 1988;13(7):785–791. doi: 10.1097/00007632-198807000-00013.

7. Epstein NE, Epstein JA, Carras R, et al. Coexisting cervical and lumbar spinal stenosis: diagnosis and management. *Neurosurgery.* 1984;15(4):489–496. doi: 10.1227/00006123-198410000-00003.

8. Fehlings MG, G. Skaf. A review of the pathophysiology of cervical spondylotic myelopathy with insights for potential novel mechanisms drawn from traumatic spinal cord injury. *Spine.* 1998;23(24):2730–2737.

9. Fehlings MG, Tetreault LA, Riew KD, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Degenerative Cervical Myelopathy: Recommendations for Patients With Mild, Moderate, and Severe Disease and Nonmyelopathic Patients

With Evidence of Cord Compression. *Glob Spine J.* 2017;7(3):70–83. doi: 10.1177/2192568217701914.

10. Fogarty A, Lenza E, Gupta G, et al. A Systematic Review of the Utility of the Hoffmann Sign for the Diagnosis of Degenerative Cervical Myelopathy. *Spine.* 2018;43(23):1664–1669. doi: 10.1097/BRS.0000000000002697.

11. Hattori T, Sakakibara R, Yasuda K, et al. Micturitional disturbance in cervical spondylotic myelopathy. *J Spinal Disord.* 1990;3(1):16–18.

12. Hilton B, Tempest-Mitchell J, Davies B, et al. Assessment of degenerative cervical myelopathy differs between specialists and may influence time to diagnosis and clinical outcomes. *PLOS ONE.* 2018;13(12):70–79. doi: 10.1371/journal.pone.0207709.

13. Kadanka Z Jr, Adamova B, Kerkovsky M, et al. Predictors of symptomatic myelopathy in degenerative cervical spinal cord compression. *Brain Behav.* 2017;7(9):e00797. doi: 10.1002/brb3.797.

14. Kadanka Z Jr, Kadanka Z, Skutil T, et al. Walk and Run Test in Patients with Degenerative Compression of the Cervical Spinal Cord. *J Clin Med.* 2021;10(5):927. doi: 10.3390/jcm10050927.

15. Kalsi-Ryan S, Karadimas SK, Fehlings MG. Cervical spondylotic myelopathy: the clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder. *Neurosci Rev J.* 2013;19(4):409–421. doi: 10.1177/1073858412467377.

16. Kalsi-Ryan S, Rienmueller AC, Riehm L, et al. Quantitative Assessment of Gait Characteristics in Degenerative Cervical Myelopathy: A Prospective Clinical Study. *J Clin Med.* 2020;9(3):752. doi: 10.3390/jcm9030752.

17. Kelly JC, Groarke PJ, Butler JS, et al. The Natural History and Clinical Syndromes of Degenerative Cervical Spondylosis. *Adv Orthop.* 2012;393642. doi: 10.1155/2012/393642.

18. Kovalova I, Kerkovsky M, Kadanka Z Jr, et al. Prevalence and Imaging Characteristics of Nonmyelopathic and Myelopathic

Spondylotic Cervical Cord Compression. *Spine.* 2016;41(24):1908–1916. doi: 10.1097/BRS.0000000000001842.

19. Lebl DR, Hughes A, Cammisia FP, et al. Cervical Spondylotic Myelopathy: Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment. *HSS J.* 2011;7(2):170–178. doi: 10.1007/s11420-011-9208-1.

20. Lunsford LD, Bissonette DJ, Zorub DS. Anterior surgery for cervical disc disease: Treatment of cervical spondylotic myelopathy in 32 cases. *J Neurosurg.* 1980;53(1): 12–19. doi: 10.3171/jns.1980.53.1.0012.

21. Malone A, Meldrum D, Bolger C. Gait impairment in cervical spondylotic myelopathy: comparison with age- and gender-matched healthy controls. *Eur Spine J.* 2012;21(12):2456–2466. doi: 10.1007/s00586-012-2433-6.

22. Martin AR, Tadokoro N, Tetreault L, et al. Imaging Evaluation of Degenerative Cervical Myelopathy: Current State of the Art and Future Directions. *Neurosurg Clin N Am.* 2018;29(1):33–45. doi: 10.1016/j.nec.2017.09.003.

23. Matsumoto M, Fujimura Y, Suzuki N, et al. MRI of cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects. *J. Bone Joint Surg.* 1998;80(1):19–24.

24. McCormick JR, Sama AJ, Schiller NC, et al. Cervical Spondylotic Myelopathy: A Guide to Diagnosis and Management. *J Am Board Fam Med.* 2020;33(2):303–313. doi: 10.3122/jabfm.2020.02.190195.

25. Milligan J, Ryan K, Fehlings M, et al. Degenerative cervical myelopathy. *Can Fam Physician.* 2019;65(9):619–624.

26. Ono K, Ebara S, Fuji T, et al. Myelopathy hand. New clinical signs of cervical cord damage. *J Bone Joint Surg Br.* 1987;69(2): 215–219. doi: 10.1302/0301-620X.69B2.3818752.

27. Toto BJ. Cervical spondylotic myelopathy: a case report. *J. Manipulative Physiol Ther.* 1986;9(1):43–46.

28. Tracy JA, Bartleson JD. Cervical spondylotic myelopathy. *The Neurologist.* 2010;16(3):176–187. doi: 10.1097/NRL.0b013e-3181da3a29.



# symposium praktické neurologie

1.–2. 6. 2023  
BRNO

## PREZIDENT AKCE

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

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- 2 300 Kč
- při registraci na místě: 2 600 Kč
- 50% 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

## ZLATÍ PARTNEŘI



## STŘÍBRNÝ PARTNER



# ODBORNÝ PROGRAM

## ČTVRTEK 1. 6. 2023

### 9.00 Slavnostní zahájení

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

### Funkční neurologické poruchy

odborný garant prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

- Movement disorders – MUDr. Tereza Serranová
- Psychogenní neepileptické záchvaty – MUDr. Ondřej Strýček
- Funkční poruchy řeči, jazyka a polykání – Mgr. Táňa Jakubcová, DiS.

### Vrozené vady

odborný garant MUDr. Josef Kraus, CSc.

- Malformace kortikálního vývoje a jejich epileptochirurgie – MUDr. Martin Kudr
- Neuroendoskopie v řešení vybraných vrozených vývojových vad CNS u dětí – doc. MUDr. Petr Libý, Ph.D.
- Nejčastěji se vyskytující kongenitální a vývojové poruchy páteře a míchy v lumbosakrální oblasti – MUDr. Miloslav Holub

### Neuropsychiatrie a neuropsychologie

odborná garantka MUDr. Tereza Uhrová, Ph.D.

- Elektrokonvulzivní terapie jako léčebná modalita u status epilepticus – MUDr. Ester Ťupová
- Psychopatologie provázející cévní mozkové příhody – MUDr. Tereza Uhrová, Ph.D.
- IP Kazuistický kvíz

### Spánek

odborný garant prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

- Obstrukční spánková apnoe – důvody a metody léčení – prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., MUDr. Simona Dostálová, Ph.D.
- Spánkové apnoe u pacientů s cerebrální ischemií – doc. MUDr. Pavel Šiarnik, Ph.D.
- Denní spavost v ambulanci neurologa – doc. MUDr. Eva Feketeová, Ph.D.
- Záchvatové projevy ve spánku – MUDr. Petr Bušek, MUDr. Jitka Bušková

### Z historie neurologie

odborný garant prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

- John C. Steele (1933–2022) – prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

### Soutěžní blok kazuistik

odborní garanti doc. MUDr. Martina Bočková, Ph.D., prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

- Témata budou doplněna.

## PÁTEK 2. 6. 2023

### Nervosvalová onemocnění u dětí

odborná garantka doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

- Kdy je vhodný čas pacienta odeslat do nervosvalové poradny – MUDr. Zdenka Bálintová
- Duchennova svalová dystrofie – neuropsychiatrické aspekty – MUDr. Lenka Juříková
- Problematika elektromyografie v dětském věku – MUDr. Ondřej Havlín

### Předání Ceny Arnolda Picka, prezentace vítězné práce

### Léčitelná extrapyramidová vzácná onemocnění

odborný garant MUDr. Ján Nespál

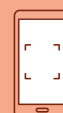
- Léčitelné extrapyramidové ochorenia: základná orientácia v nevyhnutnej problematike – MUDr. Ján Nespál
- Wilsonova choroba – MUDr. Vladimír Haň, PhD.
- Léčitelná onemocnění dopaminové neurotransmise – MUDr. Pavel Filip, Ph.D.

### 16.00 Závěr

IP = interaktivní přednáška/blok

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

Registrace a další informace na  
[www.neubrno.cz](http://www.neubrno.cz)





# symposium praktické neurologie

1.–2. 6. 2023  
BRNO

## PREZIDENT AKCE

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

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- 2 300 Kč
- při registraci na místě: 2 600 Kč
- 50% 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

### ZLATÍ PARTNEŘI



### STŘÍBRNÝ PARTNER



# ODBORNÝ PROGRAM

## ČTVRTEK 1. 6. 2023

### 9.00 Slavnostní zahájení

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

### Funkční neurologické poruchy

odborný garant prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

- Movement disorders – MUDr. Tereza Serranová
- Psychogenní neepileptické záchvaty – MUDr. Ondřej Strýček
- Funkční poruchy řeči, jazyka a polykání – Mgr. Táňa Jakubcová, DiS.

### Vrozené vady

odborný garant MUDr. Josef Kraus, CSc.

- Malformace kortikálního vývoje a jejich epileptochirurgie – MUDr. Martin Kudr
- Neuroendoskopie v řešení vybraných vrozených vývojových vad CNS u dětí – doc. MUDr. Petr Libý, Ph.D.
- Nejčastěji se vyskytující kongenitální a vývojové poruchy páteře a míchy v lumbosakrální oblasti – MUDr. Miloslav Holub

### Neuropsychiatrie a neuropsychologie

odborná garantka MUDr. Tereza Uhrová, Ph.D.

- Elektrokonvulzivní terapie jako léčebná modalita u status epilepticus – MUDr. Ester Ťupová
- Psychopatologie provázející cévní mozkové příhody – MUDr. Tereza Uhrová, Ph.D.
- IP Kazuistický kvíz

### Spánek

odborný garant prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

- Obstrukční spánková apnoe – důvody a metody léčení – prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., MUDr. Simona Dostálová, Ph.D.
- Spánkové apnoe u pacientů s cerebrální ischemií – doc. MUDr. Pavel Šiarnik, Ph.D.
- Denní spavost v ambulanci neurologa – doc. MUDr. Eva Feketeová, Ph.D.
- Záchvatové projevy ve spánku – MUDr. Petr Bušek, MUDr. Jitka Bušková

### Z historie neurologie

odborný garant prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

- John C. Steele (1933–2022) – prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

### Soutěžní blok kazuistik

odborní garanti doc. MUDr. Martina Bočková, Ph.D., prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

- Témata budou doplněna.

## PÁTEK 2. 6. 2023

### Nervosvalová onemocnění u dětí

odborná garantka doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

- Kdy je vhodný čas pacienta odeslat do nervosvalové poradny – MUDr. Zdenka Bálintová
- Duchennova svalová dystrofie – neuropsychiatrické aspekty – MUDr. Lenka Juříková
- Problematika elektromyografie v dětském věku – MUDr. Ondřej Havlín

### Předání Ceny Arnolda Picka, prezentace vítězných prací

### Léčitelná extrapyramidová vzácná onemocnění

odborný garant MUDr. Ján Nespál

- Léčitelné extrapyramidové ochorenia: základná orientácia v nevyhnutnej problematike – MUDr. Ján Nespál
- Wilsonova choroba – MUDr. Vladimír Haň, PhD.
- Léčitelná onemocnění dopaminové neurotransmise – MUDr. Pavel Filip, Ph.D.

### 16.00 Závěr

IP = interaktivní přednáška/blok

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

Registrace a další informace na  
[www.neubrno.cz](http://www.neubrno.cz)



# Lumbální spinální stenóza – klinická manifestace, diagnostika, strategie léčby

prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. Peter Krkoška<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Lumbální spinální stenóza (LSS) je klinicko-radiologický syndrom, nejnovější definice zohledňuje klinickou manifestaci i anatomické změny (zúžení páteřního kanálu). Převažujícím věkem začátku potíží je šestá dekáda. Onemocnění bývá poddiagnostikováno, přičemž přispívá k omezení mobility starších pacientů. Může se manifestovat neurogenními klaudikacemi, radikulárním syndromem či syndromem kaudy equiny, často se vyskytují i bolesti dolní části zad. Diagnostika a terapie pacientů s LSS je multidisciplinární záležitost. V tomto přehledu jsou shrnuty recentní poznatky týkající se klinické manifestace, diagnostiky a strategie léčby u pacientů s LSS.

**Klíčová slova:** lumbální spinální stenóza, neurogenní klaudikace, bolesti zad, diagnostika, magnetická rezonance, operace, neoperační léčba, rehabilitace.

## Lumbar spinal stenosis – clinical manifestation, diagnosis and therapeutic strategy

Lumbar spinal stenosis (LSS) is a clinical-radiological syndrome, a recent definition covers both the clinical manifestation and the anatomic abnormalities (narrowing of the spinal canal). The symptoms and signs usually begin in the 6th decade. The LSS contributes to impaired mobility in older age, but it is often underdiagnosed. Clinical manifestation includes neurogenic claudication, radicular syndrome, cauda equina syndrome, and low back pain is often present. Diagnosis and therapy of patients with LSS are multidisciplinary issues. This review focuses on updating knowledge of LSS clinical manifestation, diagnosis, and therapeutic strategy.

**Key words:** lumbar spinal stenosis, neurogenic claudication, back pain, diagnosis, magnetic resonance imaging, surgery, non-surgical treatment, rehabilitation.

## Úvod

Termín lumbální spinální stenóza (LSS) lze použít dvojnásobem. Zprvu označuje patologicko-anatomické změny v oblasti lumbálního páteřního kanálu, které způsobují jeho zúžení, což se může, ale nemusí manifestovat klinickým syndromem. V tomto případě se jedná o radiologickou či anatomickou LSS (Suri et al., 2010). Zadruhé lze pojem LSS použít pro označení klinického syndromu, jehož příčinou je úzký páteřní kanál v bederní oblasti (Suri et al., 2010). Podle novější

komplexní definice LSS, která byla vytvořena Severoamerickou spinální společností, je LSS klinicko-radiologický syndrom (Kreiner et al., 2013). Lze tedy shrnout, že termín lumbální spinální stenóza se nověji doporučuje používat spíše pro označení symptomů, které jsou spojeny se zmenšením velikosti lumbálního páteřního kanálu (Genevay et Atlas, 2010).

LSS je onemocnění časté, jehož výskyt stoupá s věkem. Stále narůstající počty pacientů s touto chorobou jsou dány nejen stárnutím populace ve vyspělých zemích,

ale i zlepšováním dostupnosti diagnostických metod, zejména magnetické rezonance (MR). Prevalence symptomatické LSS v běžné dospělé populaci se pohybuje kolem 10 % (rozmezí 9,3 % až 11 %) (Ishimoto et al., 2012; Jensen et al., 2020). Metaanalýza studií udává výskyt radiologické stenózy u 11 % asymptomatické populace (Jensen et al., 2020). Jednotlivé studie se však svými výsledky velmi liší, což je dáno i nejednotnými kritérii pro definici LSS a různou definicí zkoumané populace.



prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.  
Neurologická klinika LF MU a FN Brno  
adamova.blanka@fnbrno.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):19-25

Článek přijat redakcí: 14. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2022

Rizikovými faktory pro rozvoj LSS kromě věku je i obezita, kouření, vrozeně úzký páteřní kanál, opakované přetěžování bederní páteře (zejména v práci) a genetická predispozice, což jsou současně i rizikové faktory pro chronické bolesti dolní části zad (Bagley et al., 2019; Battié et al., 2014).

LSS je z hlediska socioekonomického závažné onemocnění, protože výrazně omezuje mobilitu lidí vyššího věku, ovlivňuje běžné denní aktivity těchto pacientů, je spojena s chronickou bolestí, a tím výrazně zhoršuje kvalitu života. Rovněž postupně stoupají počty operací provedených pro tuto diagnózu a LSS se stává nejčastější indikací k operaci bederní páteře, což představuje i výraznou finanční zátěž zejména u operací, které jsou spojené s instrumentací.

Cílem tohoto článku je shrnout současný pohled na klinický obraz a diagnostiku onemocnění a nastínit strategii léčby těchto pacientů.

## Klinická manifestace LSS

Etiopatogeneticky je klinická manifestace LSS podmíněna zmenšením prostoru pro nervové a cévní struktury v bederní páteři, přičemž dochází k přímé mechanické kompresi lumbosakrálních kořenů degenerativními změnami bederní páteře spojené s chronickým zánětem, ke kompresi nervových struktur při venózní kongesci a dále ke zhoršenému cévnímu zásobení lumbosakrálních kořenů při kompresi cévních struktur (arteriální i venózní komprese vede k ischemii kořenů kaudy equiny a hromadění metabolitů v kaudě). Klinický obraz LSS bývá pestrý, což může znesnadnit diagnózu klinického syndromu LSS. Manifestace LSS zahrnuje neurogenní klaudikace, radikulární syndrom, dále mohou být přítomny bolesti dolní části zad nebo se může rozvinout syndrom kaudy equiny. Často se uvedené projevy LSS u jednoho pacienta navzájem kombinují. Charakter klinické manifestace LSS závisí zejména na anatomické lokalizaci stenózy; centrální stenóza bývá spojena s neurogenními klaudikacemi a event. i syndromem kaudy equiny, stenóza laterálního recesu nebo foraminální stenóza bývá příčinou radikulárního syndromu (Suri et al., 2010). Bolesti dolní části zad u pacientů s LSS jsou projevem degenerativních změn bederní páteře a okolních struktur.

Neurogenní klaudikace jsou pro LSS patognomické. Vyznačují se bolestí nebo jiným dyskomfortem (senzitivní příznaky, slabost), který se šíří do hýždí nebo dolních končetin. Vznikají typicky ve vzpřímené poloze (rozvoj po určité době stání či chůze). Stav je zhoršován záklonem, naopak předklon, leh a sed pacientům přináší úlevu a postupné vymizení potíží do několika minut. Větší potíže způsobuje nemocným chůze z kopce (při které dojde k retroflexi a dalšímu zúžení páteřního kanálu) než chůze do kopce. Jízda na kole zpravidla nečiní potíže. Někteří nemocní zaujmají typický úlevový postoj v předklonu se semiflexí v kolenou. Pacienti při chůzi preferují pomůcky jako nákupní vozík (shopping cart sign), o který se mohou v předklonu opřít. U pacientů s LSS se setkáváme i se sfinkterovými potížemi (poruchy močení a inkontinence stolice), které bývají provázeny i sexuální dysfunkcí, tyto potíže mohou být reverzibilní v rámci neurogenních klaudikací, nebo trvalé při syndromu kaudy equiny.

Neurologický nález u pacientů s LSS bývá rovněž variabilní, a to od zcela normálního neurologického nálezu na DK (dolní končetiny) po přítomnost trvalých paréz či poruch citlivosti v kořenové distribuci až po syndrom kaudy equiny (projev vícekořenového postižení s postižením i sakrálních kořenů S3–S5). Neurologický deficit na dolních končetinách se u LSS většinou vyvíjí pomalu a postupně, vzácněji může dojít k náhlé dekompenzaci. Napínavé manévry bývají spíše negativní, výrazně bývá omezena extenze bederní páteře, flexe bederní páteře může být relativně volná.

## Diagnostika

Pro stanovení diagnózy klinického syndromu LSS je nutné splnit dvě podmínky. První podmínkou je charakteristická klinická manifestace LSS (byla popsána výše) a druhou podmínkou je průkaz radiologické (na zobrazovacích vyšetření) nebo anatomické (při operaci) LSS (Suri et al., 2010).

Při diagnostice LSS je velmi důležitá anamnéza a klinické vyšetření. Byla provedena analýza nejčastějších jednoduchých anamnestických kritérií využívaných v diagnostice LSS a na základě konsenzu expertů definováno sedm nejpřínosnějších kritérií. Mezi tato kri-

teria, která jsou nejpřínosnější pro klinickou diagnostiku LSS, patří:

1. bolesti v DK či hýždí při chůzi,
2. úleva symptomů předklonem,
3. úleva symptomů na kole nebo při použití nákupního košíku,
4. motorické nebo senzitivní potíže při chůzi,
5. normální a symetrické pulzace na DK,
6. oslabení DK,
7. bolesti dolní části zad.

Pokud pacient splňuje šest z těchto kritérií, tak je 80% jistota, že se jedná o klinický syndrom LSS (Tomkins-Lane et al., 2016).

Pacienti s LSS udávají často bolesti, které je vhodné kvantifikovat. Kvantifikace bolestí nám dává představu o subjektivní tíži bolestí, může nám pomoci při rozhodování o volbě terapeutického postupu a při hodnocení efektu léčby. Vzhledem k tomu, že u těchto pacientů bývají bolesti závislé na poloze, je vhodné hodnotit bolesti ve vzpřímené poloze (při chůzi a stání) i mimo vzpřímenou polohu (vsedě a vleže). Vhodné je také odděleně zjišťovat úroveň bolesti v dolních končetinách a v zádech. Pro kvantifikaci bolesti můžeme použít vizuální analogovou škálu bolesti (VAS), která umožňuje vyjádřit bolest graficky. Dále lze použít 11bodovou numerickou škálu intenzity bolesti (pain intensity numerical rating scale, PI-NRS), kdy pacient verbálně hodnotí svou bolest číslem od 0 do 10.

Oswestry dotazník (Oswestry Disability Index – ODI) hodnotí omezení běžných denních aktivit bolestí dolní části zad, kvantifikuje tedy subjektivní potíže pacienta a vyjadřuje míru disability (Fairbank et al., 1980). Dotazník obsahuje celkem deset otázek, a to otázky na fyzickou disability (schopnost sedět, stát, chůze a zvedání břemen), posuzuje i sociální handicap (společenský život, cestování, osobní péče, sexuální život) a hodnotí rovněž spánek a bolest. Míra disability se vyjadřuje v procentech a může nabývat hodnot 0 až 100 %. V naší práci jsme prokázali přínos tohoto dotazníku u pacientů s LSS při posouzení jejich disability (Mičanková Adamová et al., 2012).

Pokud nejsou anamnestické údaje o klaudikacích spolehlivé, je vhodné otestovat ušlou vzdálenost a důvody jejího zkrácení na pohyblivém chodníku („treadmill“). Při tomto vyšetření se mohou rovněž manifestovat reflexologické změny či parézy

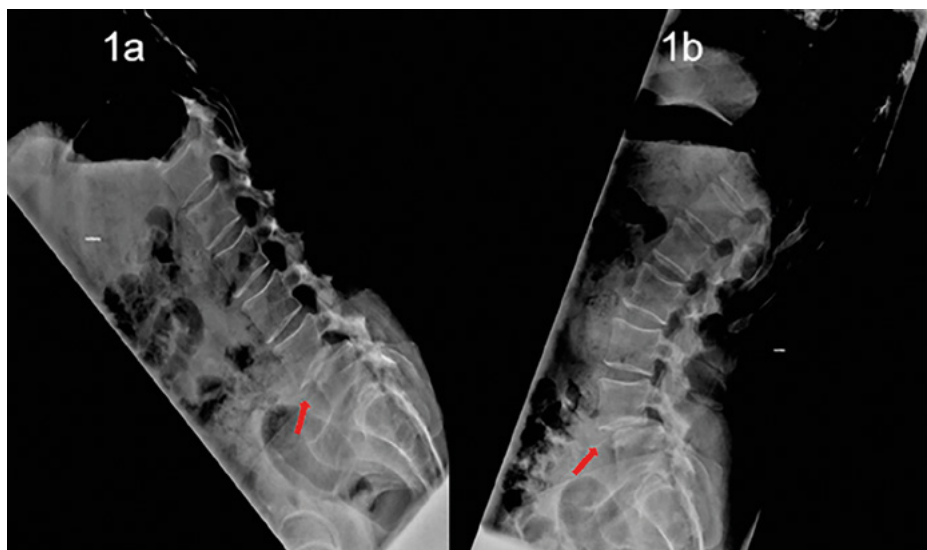
(Porter, 1996). Při hodnocení tohoto testu je nutné si uvědomit, že omezení kapacity chůze může mít řadu jiných příčin (např. dušnost, celková slabost, dehydratace, cévní kaudikace při ischemické chorobě dolních končetin, kloubní bolesti) a že je třeba pečlivé analýzy, aby nedošlo k mylné interpretaci ve smyslu neurogeních kaudikací.

V diagnostice LSS bývá přínosné i elektrofyziologické vyšetření, zejména elektromyografie (EMG) z dolních končetin k průkazu kořenového postižení. Velmi často u pacientů nacházíme vícekořenové postižení. EMG z dolních končetin má také přínos v diferenciální diagnostice LSS, a to při odlišení radikulopatie od jiných neuropatií (zejména polyneuropatie, plexopatie, mononeuropatie) nebo myogenního postižení.

Pro potvrzení radiologické LSS je nejvhodnější provést prosté snímky bederní páteře včetně funkčních (dynamických) snímků (a to v předklonu a záklonu, případně i v úklonu, což umožní hodnocení přítomnosti možné nestability) (Obr. 1a, b) a dále MR bederní páteře. V doporučeních Severoamerické spinální společnosti je uvedeno, že u pacientů s podezřením na LSS je MR bederní páteře doporučena jako nejvhodnější neinvazivní vyšetření k potvrzení anatomického zúžení páteřního kanálu nebo přítomnosti komprese nervových kořenů (síla doporučení B) (Obr. 2a, b) (Kreiner et al., 2013). U těch pacientů, kde je MR kontraindikována nebo neprůkazná, je doporučováno provedení CT myelografie za účelem průkazu zúžení páteřního kanálu nebo komprese nervových kořenů (síla doporučení B). Za situace, kdy jsou MR bederní páteře či CT myelografie kontraindikované či neprůkazné, je doporučeno provedení prostého CT bederní páteře k potvrzení diagnózy (síla doporučení B) (Kreiner et al., 2013). V běžné klinické praxi v našich podmínkách však dáváme za situace, kdy není možno provést MR bederní páteře, přednost prostému CT bederní páteře před CT myelografií, a to pro neinvazivnost vyšetření (Adamová et al., 2015).

Pro hodnocení radiologické stenózy je k dispozici řada parametrů. Tradičně jsou to kvantitativní parametry, které vyjadřují

**Obr. 1.** Dynamické rentgenové snímky bederní páteře u pacienta s LSS a nestabilní ventrolistézou L4 (označeno šipkou); 1a – snímek v předklonu s posunem obratlového těla L4 vůči L5 ventrálně; 1b – snímek v záklonu, kdy dochází k mírnému zmenšení ventrálního posunu obratle L4



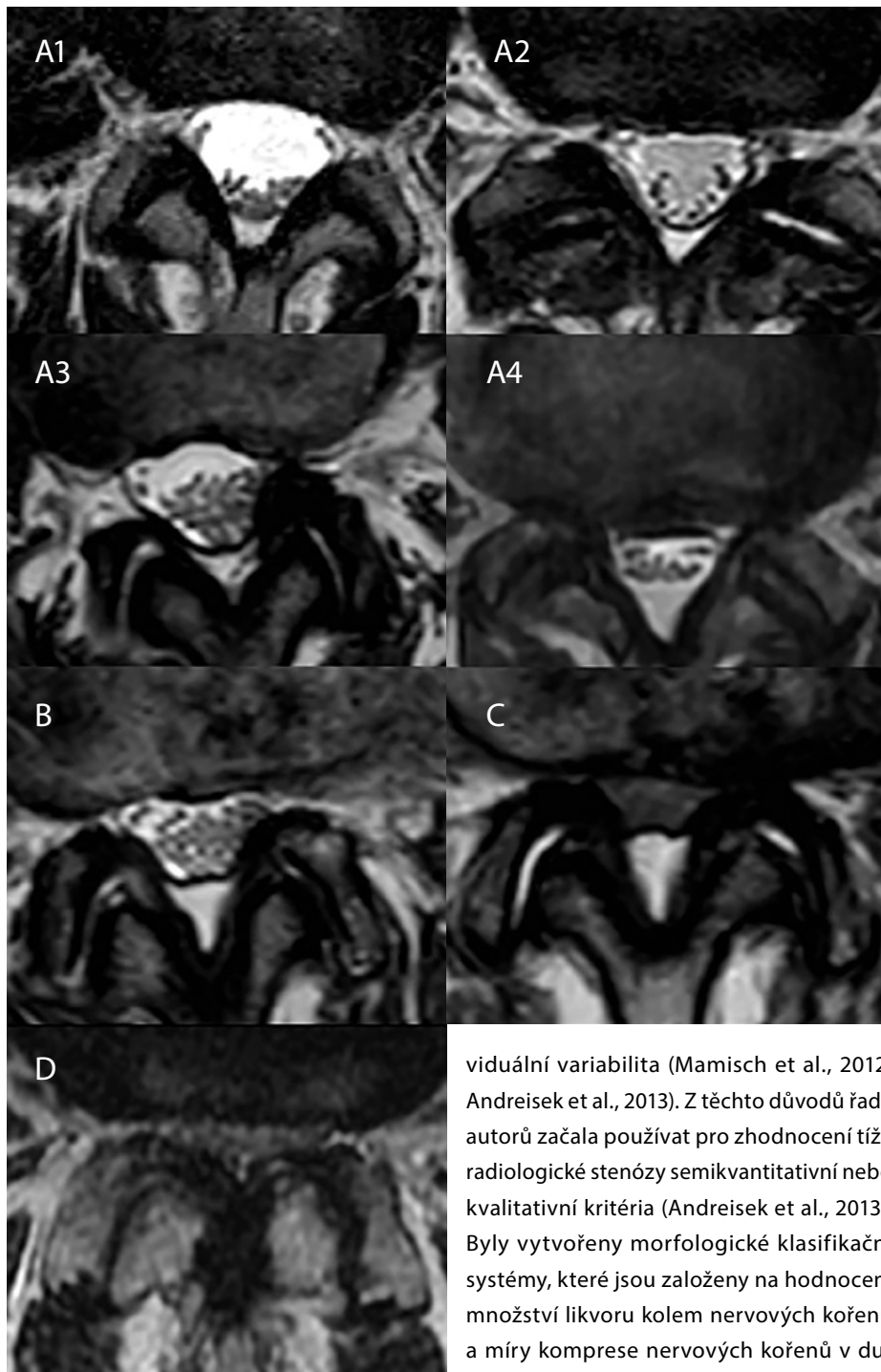
**Obr. 2.** MR vyšetření bederní páteře u pacienta s LSS s maximem v etáži L4/5, kde je i podíl ventrolistézy L4 a výrazná hypertrofie ligamenta flava; 2a – T2 zobrazení v sagitální rovině; 2b – T2 zobrazení v transverzální rovině v úrovni maxima stenózy v etáži L4/5



**Tab. 1.** Morfologická (kvalitativní) klasifikace LSS dle Schizas (2010)

Stupeň	Tíže	Podskupiny + morfologický popis	
A	žádná nebo lehká stenóza	A1	kořeny leží dorzálně a zabírají méně než polovinu plochy durálního vaku
		A2	kořeny leží dorzálně, jsou v kontaktu s durou, ale mají podkovovitou distribuci
		A3	kořeny leží dorzálně a zabírají více než polovinu plochy durálního vaku
		A4	kořeny jsou lokalizovány centrálně v durálním vaku a zabírají většinu plochy durálního vaku
B	střední stenóza	kořeny zabírají celý durální vak, ale lze je odlišit, je patrný mozkomíšní mok v durálním vaku	
C	těžká stenóza	nelze odlišit jednotlivé kořeny, není patrný mozkomíšní mok v durálním vaku, je přítomen epidurální tuk dorzálně	
D	extrémní stenóza	nelze odlišit jednotlivé kořeny, chybí epidurální tuk dorzálně	

**Obr. 3.** Morfologická klasifikace stenózy lumbálního páteřního kanálu dle Schizas na transverzálních T2 MR obrazech (stupeň A1 až stupeň D), viz tabulka 1



rozměr páteřního kanálu. Mezi nejčastěji používané parametry patří předozadní průměr kostěného páteřního kanálu či durálního vaku, příčná plocha durálního vaku, hloubka, výška či úhel laterálního recesu, průměr foramina (Kalíková et al., 2017). Nevýhodou těchto kvantitativních parametrů je nedostatečná standardizace, nejednotné normy, časově náročnější hodnocení, výraznější zatížení technickými chybami, větší intraindividuální i interindi-

viduální variabilita (Mamisch et al., 2012; Andreisek et al., 2013). Z těchto důvodů řada autorů začala používat pro zhodnocení tíže radiologické stenózy semikvantitativní nebo kvalitativní kritéria (Andreisek et al., 2013). Byly vytvořeny morfologické klasifikační systémy, které jsou založeny na hodnocení množství likvoru kolem nervových kořenů a míry komprese nervových kořenů v durálním vaku. K těmto morfologickým kvalitativním klasifikacím patří například 7stupňová klasifikace, která hodnotí durální vak na T2 vážených transverzálních obrazech a posuzuje poměr obsahu mozkomíšního moku a nervových kořenů v bederní oblasti páteře (Schizas et al., 2010) (Tab. 1, Obr. 3). Za účelem sjednocení popisů radiologických nálezů u pacientů s LSS a zlepšení komunikace mezi odborníky zabývajícími se touto problematikou bylo na základě konsenzu expertů vytipováno pět základních radio-

logických parametrů nejnvhodnějších pro standardní klinické použití (Andreisek et al., 2014). Přehled těchto parametrů je uveden v tabulce 2.

Pro sjednocení vyšetření využívaných v diagnostice LSS byla provedena studie, která na základě mezinárodního konsenzu vytipovala nejdůležitějších vyšetření pro potvrzení klinické diagnózy LSS. Finální doporučení zahrnuje tři hlavní vyšetření, a to neurologické vyšetření, MR/CT vyšetření a test chůze na treadmillu se zhodnocením chůze (Tomkins-Lane et al., 2020).

### Strategie léčby LSS

Názory na strategii léčby a volbu terapeutického postupu u pacientů se symptomatickou LSS jsou stále nejednotné a z dostupných výsledků studií nelze stanovit jednoznačné klinické doporučení. Dle provedených metaanalýz nelze s jistotou stanovit, zda je u pacientů s LSS lepší konzervativní, či operační léčba (Zaina et al., 2016). Rovněž doporučení pro konzervativní léčbu jsou založena převážně na důkazech nízké či velmi nízké kvality nebo konsenzu odborníků a jednotlivé práce se v doporučeních značně liší (Rousing et al., 2019). Při volbě terapie je nutné nejprve s pacientem prodiskutovat jeho očekávání od léčby a léčebné preference a zohlednit jeho komorbiditu. U pacientů s obezitou, vícečetnými komorbiditami, depresí, skoliózou a vyšší funkční disabilitou lze předpokládat horší efekt jak konzervativní, tak i operační léčby. Obecně se operační léčba zvažuje u pacientů se střední nebo těžkou formou LSS, přičemž tíže se stanovuje na základě klinického postižení, a nikoliv na základě radiologického nálezu. Pokud to klinický stav umožňuje, tak se doporučuje začít nejprve nechirurgickou (konzervativní) léčbou a operaci nabídnout těm pacientům, kde konzervativní léčba neměla efekt (Rousing et al., 2019). K operační léčbě jsou také indikováni pacienti s chronickou progresí symptomů (Bagley et al., 2019). Pokud by se u pacienta s LSS rozvinul akutní syndrom caudae equinae, je indikováno akutní operační řešení.

Na základě četných literárních údajů a s přihlédnutím i k naší dlouhodobé zkušenosti s léčbou pacientů s LSS jsme sestavili

**Tab. 2.** Přehled základních radiologických parametrů, které byly vytipovány jako minimální standard pro strukturovaný radiologický nálezu u pacientů s LSS (převzato z práce Andreisek et al., 2014)

Typ stenózy	Typ parametru	Parametr	Literární odkaz
Centrální stenóza	kvantitativní	---	
	kvalitativní	omezení centrálního kanálu <sup>a</sup> vztah mezi likvorem a vlákny kaudy equiny (Schizasova klasifikace)	Lurie et al., 2008 Schizas et al., 2010
Stenóza laterálního recesu	kvantitativní	---	
	kvalitativní	komprese nervového kořene v laterálním recesu <sup>b</sup>	Bartynski et Lin, 2003
Foraminální stenóza	kvantitativní	---	
	kvalitativní	útlak nervového kořene ve foramen <sup>b</sup>	Pfirrmann et al., 2004
		omezení foramen <sup>a</sup>	Lurie et al., 2008

<sup>a</sup>Na základě tíže omezení jsou definovány tyto stupně:

- bez stenózy
- lehká stenóza – omezení normální velikosti o méně než 1/3
- střední stenóza – omezení normální velikosti o více než 1/3 a méně než 2/3
- těžká stenóza – omezení normální velikosti o více než 2/3

<sup>b</sup>škála má 4 stupně podle tíže útlaku

**Tab. 3.** Zhodnocení tíže lumbální spinální stenózy

Parametr	Hodnota	Body
Oswestry dotazník (0–100 %)	0–40 %	1
	41–60 %	2
	61–100 %	3
Bolest (0–10)	0–3	1
	4–6	2
	7–10	3
Ušlá vzdálenost (m)	0–20 m	3
	21–200 m	2
	> 201 m	1

Lehká stenóza 3–4 body, střední stenóza 5–7 bodů, těžká stenóza 8–9 bodů

doporučení volby terapeutického postupu u pacientů s LSS.

Nejprve je nutno zhodnotit klinickou tíži LSS, a to podle tří parametrů:

1. průměrná intenzita bolesti stanovená pomocí numerické škály bolesti,
2. disabilita stanovená pomocí Oswestry dotazníku,
3. ušlá vzdálenost do vzniku neurogeních klaudikací hodnocená na mechanickém chodníku (Tab. 3) (Mičanková Adamová et Voháňka, 2013).

Následně lze pro volbu terapie využít algoritmus, který je znázorněn na obrázku 4. Neúspěch konzervativní terapie doporučujeme hodnotit po 3–6 měsících. Pacienty s LSS je vhodné pravidelně sledovat (z vlastní zkušenosti se jeví dostatečné kontroly s odstupem 6 měsíců, pokud dojde k výraznějšímu zhoršení stavu, tak je indikována kontrola dříve) a terapeutický postup přehodnocovat (Adamová et Voháňka, 2015).

Konzervativní léčba u pacientů s LSS by měla být multimodální a určená na míru pro daného pacienta. Konkrétní volba léčebných modalit by měla vycházet z toho, jaké potíže u pacienta dominují a jakou léčbu nejlépe toleruje. U pacientů s neurogenními klaudikacemi je doporučován multimodální rehabilitační přístup, který zahrnuje kombinaci edukace, úpravy životního stylu (omezení sedavého způsobu života, redukce hmotnosti u obézních pacientů), manuální terapie a pravidelné cvičení (cvičení doma i pod odborným dohledem, posilovací i protahovací cviky, jízda na kole, chůze na treadmillu) (střední kvalita důkazu), dále je možné zkusit SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) nebo tricyklická antidepresiva (velmi nízká kvalita důkazu). U pacientů s neurogenními klaudikacemi se nedoporučuje užívání nesteroidních antirevmatik, paracetamolu, opioidů, vitamínu B<sub>12</sub>, kalcitoninu, svalových relaxancií, gabapentinu,

pregabalínu a epidurálních steroidních injekcí (Bussiéres et al., 2021). Pokud však pacienti s LSS mají bolesti dolní části zad nebo radikulární bolesti, tak se využívá konzervativní léčba zaměřená na zmírnění těchto bolestí, a to analgetika (nesteroidní antirevmatika event. i opioidy, obojí pokud možno na co nejkratší dobu), edukace, multimodální rehabilitace (cvičení, ale i kognitivně-behaviorální trénink, manuální terapie), nošení bederního pásu, epidurální injekce (kaudální, interlaminární nebo transforaminální přístup, podání lokálního anestetika nebo lokálního anestetika s kortikoidem) (Bagley et al., 2019; Wong et al., 2017; Khorami et al., 2021; Kreiner et al., 2013; Liu et al., 2015; Helm et al., 2021).

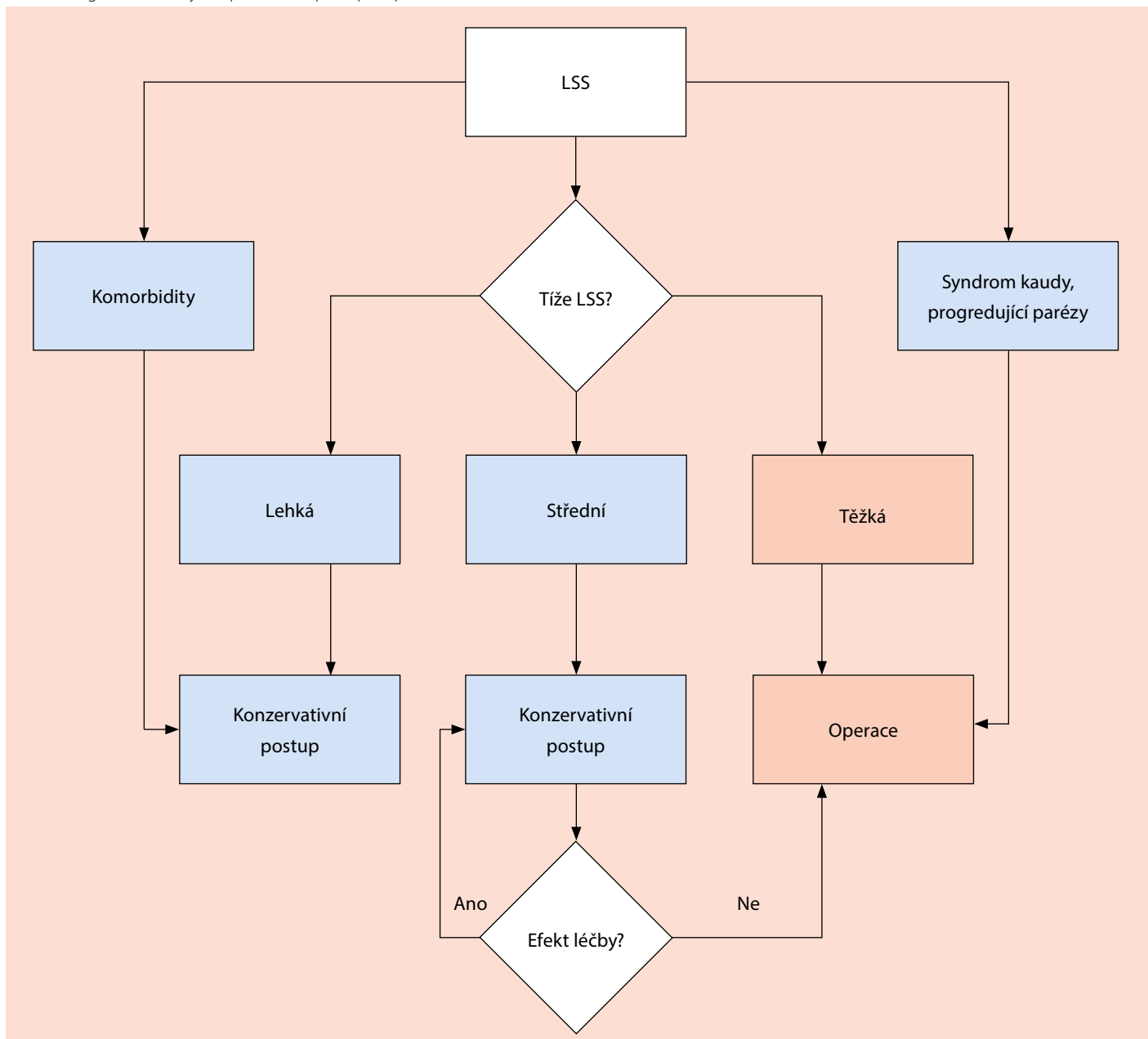
O operační léčbě LSS bude více pojednáno v následujícím článku.

## Závěr

LSS je časté poddiagnostikované onemocnění vyššího věku, které vede k omezení mobility starších pacientů. Pro stanovení diagnózy je vždy nutná korelace klinických nálezů s průkazem zúženého páteřního kanálu v bederní oblasti. Klinická manifestace zahrnuje bolesti dolní části zad, neurogenní klaudikace, lumbosakrální radikulární syndrom, eventuálně syndrom kaudy equiny. Diagnostika a terapie pacientů s LSS je multidisciplinární záležitost. Názory na strategii léčby u těchto pacientů jsou stále nejednotné. Vždy je nutné zhodnotit tíži klinického postižení a přihlídnout ke komorbiditám pacienta, jeho očekávání od léčby a léčebným preferencím. U pacientů s lehkou formou LSS volíme konzervativní postup. U pacientů se střední formou LSS doporučujeme v první fázi konzervativní postup, při jeho neúspěchu (zhruba po 3–6 měsících) a progresi potíží pak zvažujeme operační léčbu. Operační řešení je také indikováno u pacientů s těžkou formou LSS a dále u těch pacientů, kde se rozvinul syndrom kaudy equiny či jsou přítomny progredující parézy. U pacientů vyššího věku s četnými komorbiditami se přikláníme ke konzervativnímu postupu. Konzervativní léčba by měla být multimodální a určená na míru pro daného pacienta.

Práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705).

Obr. 4. Algoritmus volby terapeutického postupu u pacientů s LSS



LITERATURA

1. Adamová B, Mechl M, Andrašínová T, et al. Radiologické hodnocení lumbální spinální stenózy a jeho klinická korelace. *Cesk Slov Neurol N.* 2015;78/111(2): 139-147. doi: 10.14735/amcsnn2015130.  
 2. Adamová B, Vohánka S. Lumbální spinální stenóza – opeřovat či neopeřovat? *Neurol. praxi.* 2015;16(1): 34-37.  
 3. Andreisek G, Deyo RA, Jarvik JG, et al. Consensus conference on core radiological parameters to describe lumbar stenosis – an initiative for structured reporting. *Eur Radiol.* 2014;24(12):3224-3232. doi:10.1007/s00330-014-3346-z.  
 4. Andreisek G, Imhof M, Wertli M, et al. A systematic review of semiquantitative and qualitative radiologic criteria for the diagnosis of lumbar spinal stenosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(5):W735-746. doi:10.2214/AJR.12.10163.  
 5. Bagley C, MacAllister M, Dosselman L, et al. Current concepts and recent advances in understanding and managing lumbar spine stenosis. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-137. doi:10.12688/f1000research.16082.1.  
 6. Bartynski WS, Lin L. Lumbar root compression in the lateral recess: MR imaging, conventional myelography, and CT myelography comparison with surgical confirmation. *AJNR*

*Am J Neuroradiol.* 2003;24(3):348-360.  
 7. Battié MC, Ortega-Alonso A, Niemeläinen R, et al. Brief Report: Lumbar Spinal Stenosis Is a Highly Genetic Condition Partly Mediated by Disc Degeneration. *Arthritis & Rheumatology.* 2014;66(12):3505-3510. doi:10.1002/art.38823.  
 8. Bussièeres A, Cancelliere C, Ammendolia C, et al. Non-Surgical Interventions for Lumbar Spinal Stenosis Leading To Neurogenic Claudication: A Clinical Practice Guideline. *J Pain.* 2021;22(9):1015-1039. doi:10.1016/j.jpain.2021. 03. 147.  
 9. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, et al. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy.* 1980;66(8):271-273.  
 10. Genevay S, Atlas SJ. Lumbar spinal stenosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(2):253-265. doi:10.1016/j.berh.2009. 11. 001.  
 11. Helm li S, Harmon PC, Noe C, et al. Transforaminal Epidural Steroid Injections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Pain Physician.* 2021;24(S1):S209-S232.  
 12. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, et al. Prevalence of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Ja-

pan: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(10):1103-1108. doi:10.1016/j.joca.2012. 06. 018.  
 13. Jensen RK, Jensen TS, Koes B, et al. Prevalence of lumbar spinal stenosis in general and clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2020;29(9):2143-2163. doi:10.1007/s00586-020-06339-1.  
 14. Kalířková E, Adamová B, Keřkovský M, et al. Klinický přínos radiologických parametrů u lumbální spinální stenózy. *Cesk Slov Neurol N.* 2017;80/113(4): 400-407. doi: 10.14735/amcsnn2017400.  
 15. Khorami AK, Oliveira CB, Maher CG, et al. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Lumbosacral Radicular Pain: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *J Clin Med.* 2021;10(11):2482. doi:10.3390/jcm10112482.  
 16. Kreiner DS, Shaffer WO, Baisden JL, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update). *Spine J.* 2013;13(7):734-743. doi:10.1016/j.spinee.2012. 11. 059.  
 17. Liu K, Liu P, Liu R, et al. Steroid for epidural injection in spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:707-716. doi:10.2147/DDDT.S780701.

18. Lurie JD, Tosteson AN, Tosteson TD, et al. Reliability of readings of magnetic resonance imaging features of lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(14):1605-1610. doi:10.1097/BRS.0b013e3181791af3.

19. Mamisch N, Brumann M, Hodler J, et al. Radiologic criteria for the diagnosis of spinal stenosis: results of a Delphi survey. *Radiology*. 2012;264(1):174-179. doi:10.1148/radiol.12111930.

20. Mičánková Adamová B, Hnojčíková M, Vohánka S, et al. Oswestry dotazník, verze 2.1a – výsledky u pacientů s lumbální spinální stenózou, srovnání se starší verzí dotazníku. *Cesk Slov Neurol N*. 2012;75/108(4): 460-467.

21. Mičánková Adamová B, Vohánka S. Kvantifikace postižení u pacientů s lumbální spinální stenózou. *Cesk Slov Neurol N*. 2013;76/109(5): 570-574.

22. Pffirmann CWA, Dora C, Schmid MR, et al. MR image-based grading of lumbar nerve root compromise due to disk herniation: reliability study with surgical corre-

lation. *Radiology*. 2004;230(2):583-588. doi:10.1148/radiol.2302021289

23. Porter RW. Spinal stenosis and neurogenic claudication. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21(17):2046-2052. doi:10.1097/00007632-199609010-00024.

24. Rousing R, Jensen RK, Fruensgaard S, et al. Danish national clinical guidelines for surgical and nonsurgical treatment of patients with lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J*. 2019;28(6):1386-1396. doi:10.1007/s00586-019-05987-2.

25. Schizas C, Theumann N, Burn A, et al. Qualitative grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the dural sac on magnetic resonance images. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(21):1919-1924. doi:10.1097/BRS.0b013e3181d359bd.

26. Suri P, Rainville J, Kalichman L, et al. Does this older adult with lower extremity pain have the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis? *JAMA*. 2010;304(23):2628-2636. doi:10.1001/jama.2010.1833.

27. Tomkins-Lane C, Melloh M, Lurie J, et al. ISSLS Prize Winner: Consensus on the Clinical Diagnosis of Lumbar Spinal Stenosis: Results of an International Delphi Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(15):1239-1246. doi:10.1097/BRS.0000000000001476.

28. Tomkins-Lane C, Melloh M, Wong A. Diagnostic tests in the clinical diagnosis of lumbar spinal stenosis: Consensus and Results of an International Delphi Study. *Eur Spine J*. 2020;29(9):2188-2197. doi:10.1007/s00586-020-06481-w.

29. Wong JJ, Côté P, Sutton DA, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201-216. doi:10.1002/ejp.931.

30. Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, et al. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD010264. doi:10.1002/14651858.CD010264.pub2.



LÉKAŘ/KA  
NEUROLOGICKÁ  
KLINIKA VFN  
A 1. LF UK



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ  
NEMOCNICE V PRAZE

#### CO VÁM MŮŽEME NABÍDNOUT

- Práci na neurologické jednotce intenzivní péče,
- zázemí největší fakultní nemocnice ČR v samotném centru Prahy,
- uplatnění na jednom z předních pracovišť v ČR se širokým spektrem pacientů,
- přátelský pracovní kolektiv,
- možnosti specializace a odborného růstu,
- zapojení do vědecké a pedagogické činnosti,
- atraktivní zaměstnanecké výhody – karta MultiSport, benefiční program plný slev a finančních příspěvků, školka v areálu VFN, ubytování, 6 týdnů volna a mnoho dalšího.



Primářka  
MUDr. Petra Reková



Petra.Rekova@vfn.cz



224 965 519

DEJTE NÁM O SOBĚ VĚDĚT A **POJĎTE DO TOHO S NÁMI!**

# Chirurgická léčba sekundární stenózy bederní páteře (narativní přehled problematiky)

**MUDr. Pavel Barsa, Ph.D.**

Neurochirurgické oddělení, Neurocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

Neurochirurgická a neuroonkologická klinika, 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice Praha

Pacienti s bederní spinální stenózou mohou vykazovat příznaky, jakými jsou bolest zad, kořenové iritace a neurogení klaudikace. Přestože podle dosavadních studií nejsou rozdíly mezi konzervativním a chirurgickým způsobem léčby jednoznačné, lze po operaci pacienta s těžkou bederní stenózou očekávat pozitivní účinky, jako je časný ústup bolesti, související zlepšení funkčnosti a zvýšení kvality života. Chirurgická léčba spočívá v dekompresi nervových struktur. Přidatnou stabilizaci zvažujeme v závislosti na stupni dekomprese a doprovodné nestabilitě. Recentně zaváděné techniky minimálně invazivní chirurgie přinášejí slibné výsledky a v blízkém horizontu lze očekávat jejich další rozvoj. Optimální výsledek léčby lze očekávat při obsáhnutí patofyziologie, znalosti morfologie a pochopení prediktorů léčebných metod lumbální stenózy.

**Klíčová slova:** bederní páteř, sekundární stenóza, chirurgická léčba, dekomprese, chirurgická stabilizace.

## Surgical treatment of the secondary lumbar spinal stenosis (a narrative review)

Patients with lumbar spinal stenosis may experience symptoms such as back pain, nerve root irritation and neurogenic claudication. Although studies have shown that differences between non-surgical and surgical treatments are not significant, positive effects such as early pain relief, associated functional improvement and higher quality of life, may be expected after surgery in patients with severe lumbar stenosis. Surgical treatment consists of decompression of nerve structures. Additional stabilization is considered depending on the degree of decompression and accompanying instability. Recently introduced techniques of minimally invasive surgery bring promising surgical results and their further development can be expected in the near future. Thus, even better therapeutic effects may be expected with an approach aimed at understanding the pathophysiology, taking into account morphology and knowledge of predictors of treatment methods for lumbar spinal stenosis.

**Key words:** lumbar spine, secondary stenosis, surgical treatment, decompression, surgical stabilization.

## Úvod

Stenózu bederní páteře definujeme jako zúžení anatomických poměrů kanálu páteřního (centrální typ), laterálních recesů nebo neuroforamin (laterální typ). V klinické praxi jde o segmentální formu nebo o postižení víceetážové. Redukci anatomických prostor páteře, kterými probíhají nervové struktury, způsobuje hypertrofie přilehlých faceto- vých kloubů, zhrubění vazivového aparátu, protruze disků, snížení meziobratlového

prostoru, skluz obratlových těl (spondylo- listéza), případně kombinace uvedených morfologických nálezů. Stenózou však není zmenšení anatomických poměrů vzniklé výhřezem meziobratlové ploténky nebo redukce prostor daná přítomností synovi- ální cysty.

Bederní stenózu coby klinickou entitu charakterizuje přítomnost komplexu subjektivních potíží, klinického nálezu a korelující radiologické abnormality. Bolesti v zádech

a dolních končetinách, často provázené neurogeními klau- dikacemi, patří k projevům statické či dynamické komprese nervových kořenů. Pacienti vedle těchto potíží popisují také úlevové polohy trupu. Patří mezi ně předklon, sed, nebo leh na boku. Podle intenzity a doby trvání komprese můžeme nalézt také nejrůznější stupeň senzitivního a motorického výpadu. Přestože jde o vůbec nejčastější vertebrogenní syndrom vedoucí k operačnímu řešení populace starší 65 let

(Lurie et Lane, 2016), existuje celá řada nevyřešených nebo problematických momentů:

1. Přestože většina radiologických vyšetření u pacientů ve vyšší věkové kategorii vykazuje určitý stupeň degenerativního poškození bederní páteře, přesná incidence klinicky symptomatické bederní stenózy zůstává neznámá. Na této neznalosti se podílí kromě jiného také komorbidita v této věkové skupině, kdy mohou příznaky bederní stenózy kolidovat například se symptomy vycházejícími z ischemického poškození dolních končetin, s potížemi souvisejícími s obecně nedobrou stavem kyčlí, kolen a pohybového aparátu obecně nebo s projevy polyneuropatie.

2. Základem pro stanovení diagnózy bederní stenózy je subjektivní a klinický nále. Morfologický nále stenotických poměrů v bederní páteři nebo dokonce přítomnost neurální komprese můžeme potvrdit i u osob asymptomatických nebo v lokalizacích, které nekoreluje s klinickým nálezem symptomatického pacienta.

3. Vzhledem k tomu, že velká část symptomů vedoucích k zahájení léčby spočívá v oblasti subjektivních potíží pacienta, jsou kvantifikace a porovnání terapeutických výsledků obtížné a měly by být hodnoceny v kontextu bio-psycho-sociálního pohledu na vertebrogenní problematiku.

4. Neexistuje konsenzus ohledně optimálního léčebného postupu a během rozhodovacího procesu dominuje empirický přístup. Nejednotný přístup tak nalezneme v rovině interdisciplinární a s odlišnostmi se setkáme v porovnání pracovišť jednotlivých oborů. Léčebné výsledky se logicky musí lišit a faktické stanovení evidence based strategie je obtížné.

Indikace konkrétního léčebného postupu je tedy záležitostí přísně individuální. Individualizace operačního výkonu u konkrétního pacienta by měla reflektovat klinický nále, celkový zdravotní stav pacienta zahrnující kromě jiného schopnost podstoupit rozsáhlejší chirurgický výkon. Důležité je dále zhodnocení kvality kostí, zohlednění somatotypu člověka a očekávané pooperační fyzické zátěže. Indikující chirurg musí být schopen spolehlivě interpretovat radiologické výstupy. Filozofie moderní páteřní chirurgie není jen

obsáhnutím lokálního nálezu, tedy přesným popisem stenózy (jaká část průběhu nervové struktury je komprimována a v jakém rozsahu bederní páteře). V úvahu jsou brány také parametry regionální zahrnující charakteristiku bederní lordózy, přítomnost dynamické instability a lumbopelvicke parametry. Do indikační rozvahy však pronikly také parametry globální rovnováhy trupu v sagitální i koronární rovině. Páteřní chirurg tak nemůže být tím, kdo „pouze“ dekomprimuje kritický úsek páteře. Ve jménu dlouhodobého efektu operace a možnosti pooperačního zapojení pacienta do co možná nejširšího spektra fyzických aktivit je zapotřebí, aby svými znalostmi a zkušenostmi rutinně zvládal techniky páteřní instrumentace a aby obsáhl principy léčby páteřních deformit. Následující text není systematickým zmapováním problematiky bederní stenózy z pohledu chirurga. Jedná se o zdůraznění momentů souvisejících se sekundární bederní stenózou, které se v současné době jeví jako relevantní.

### Koho operovat

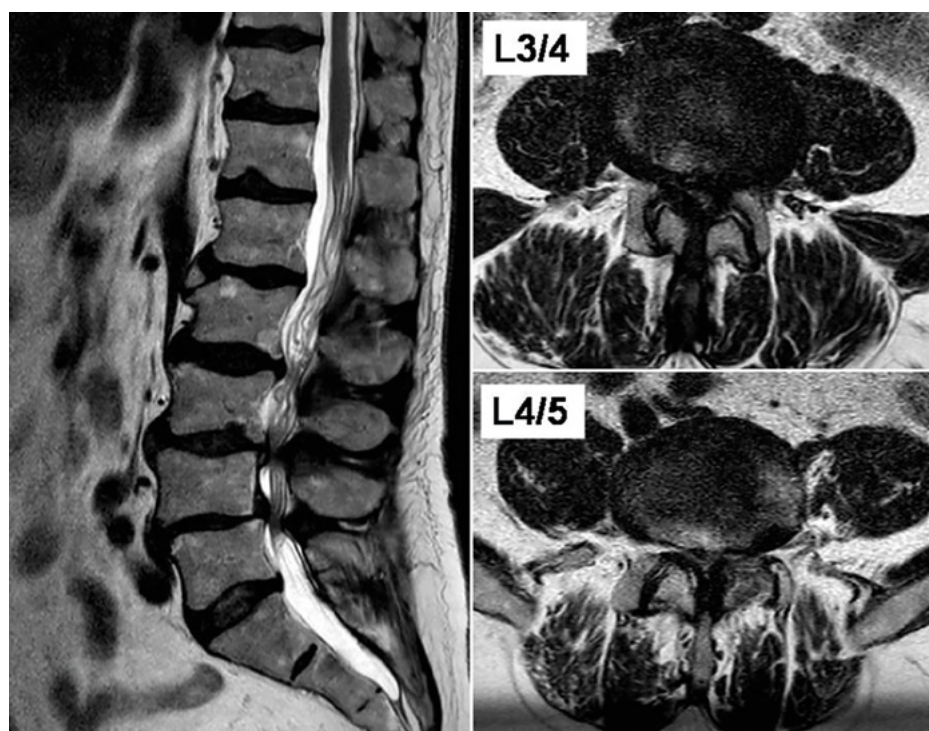
Zcela jistě platí pravidlo, podle kterého bychom těžší formy operovat měli (Obr. 1), lehčí potom spíše k operaci neindikujeme. U středně těžkých stenóz můžeme primárně

zkusit konzervativní přístup, pokud se kýžený terapeutický efekt nedostaví, zvážíme operaci (Obr. 2). Hodnocení stupně postižení vychází z konkrétního klinického nálezu. Vzhledem k obecně nízké korelaci mezi závažností klinického stavu a stupněm redukce anatomických prostor v radiologickém nález je zhodnocení morfologického obrazu pouze sekundární informací vedoucí k upřesnění rozsahu a typu operace.

Další otázkou a kontroverzí zůstává náplň termínu „těžká forma stenózy“, indikovaná k operaci. V obecné rovině se jedná o těžce tolerované až netolerovatelné symptomy zahrnující bolest v bederní krajině, vystřelující ostré a intenzivní bolesti v jedné nebo obou dolních končetinách, případně progresivní slábnutí dolních končetin a klaudikační obtíže. Mohou se přidružit také poruchy ovládání sfinkterů. V takovýchto případech bychom s indikací k operaci neměli váhat.

Problematické však je, co sám pacient vnímá jako těžce tolerované příznaky. Tělesně aktivní jedinec, pro kterého je fyzický výkon (včetně fyzického výkonu v průběhu profesní zátěže) důležitou součástí života, posunuje tuto hranici podstatně níže než pacient, většinou vyššího věku, kterému postačí ke spokojenosti aktivity vedoucí k naplnění jeho základních

**Obr. 1.** Morfologický nále těsné stenózy v segmentech L3/4 a L4/5 byl učiněn u pacienta s intenzivními bolestmi v bederní oblasti, neurogenními klaudikacemi po 50 m chůze a oboustranným senzitivně-motorickým deficitem L5; tíže klinického stavu a korelující morfologický nále vedly k indikaci chirurgické intervence



**Obr. 2.** Hypertrofie zygoapofyzeálních kloubů společně se zbytněním žlutého vazů v segmentech L4/5 a L5/S1 vedou ke stenóze kanálu páteřního menšího stupně; u pacienta s mechanickými bolestmi v dolní bederní krajině doprovázenými intermitentními pravostrannými iritacemi v dermatomu L5 jsme primárně indikovali konzervativní vedení a rozhodnutí o operačním výkonu bude učiněno podle efektu indikované rehabilitace



**Tab. 1.** Kategorizace stenózy kanálu páteřního podle Schizas (Schizas et al., 2010)

Stupeň	Stupeň stenózy	Morfologický popis na příčném řezu durálním vakem
A	Žádná nebo lehká stenóza	Kořeny jsou odlišitelné, nezaplňují celou plochu příčného průřezu durálního vaku, kde významnou část představuje signál mozkomíšního moku
B	Střední stenóza	Kořeny jsou odlišitelné, na průřezu zaplňují celý durální vak
C	Těžká stenóza	Kořeny nejsou odlišitelné a vyplňují celý durální vak, není signál mozkomíšního moku, epidurální tuk je přítomen
D	Extrémní stenóza	Kořeny nejsou odlišitelné a vyplňují celý durální vak, není signál mozkomíšního moku, epidurálně není odlišitelný tuk

životních potřeb. Pro fyzicky vysoce aktivní jedince není fyzická aktivita pouhým pohybem, díky němuž se dobře cítí a pomocí níž přispívá ke svému fyzickému zdraví. Pohyb je pro něho také cestou ke zpracování každodenního stresu, cestou k psychické pohodě a současně cestou k sociálním kontaktům. Stále více našich pacientů (i těch z vyšších věkových kategorií) vidí smysl svého života v polohách spojených s intenzivnějším fyzickým výkonem, sportem nebo s outdoorovými aktivitami. Na druhé straně existuje skupina pacientů s nízkými fyzickými požadavky, kteří často tolerují přerušování aktivit se zaujatím úlevové polohy. V souvislosti s předoperační rozvahou se tak vedle zohlednění fyzického nálezu stále častěji na pořad dne dostávají otázky očekávání konkrétního pa-

cienta, jeho psychická odolnost, stejně jako životní a profesní motivace. Během indikací k chirurgické intervenci pro bederní stenózu čím dál ostřeji vnímáme jako zásadní přístup související s bio-psycho-sociální kontextem konkrétního pacienta.

### Prediktory operační léčby

Znalost přirozeného průběhu onemocnění a prediktivních faktorů v souvislosti s operací bederní stenózy jsou klíčem ke správnému rozhodnutí o optimálním léčebném postupu. Dosavadní studie se snažily identifikovat význam celé řady potenciálních prediktorů z oblasti morfologie, kliniky a elektrofyziologie.

Ve vztahu k tíži funkčního postižení považujeme jako významný morfologický ná-

**Obr. 3.** Undulace redundantních nervových kořenů kranálně k centrální stenóze kanálu páteřního v etáži L3/4



lez předozadního rozměru kanálu páteřního v sagitální rovině a v úrovni intervertebrálního disku menší než 7 mm (Hurri et al., 1998). Většina pacientů s tímto a menším předozadním rozměrem mívá těžký stupeň příznaků a bývá indikována k dekompresi. Schizas se ve své studii nezabýval rozměry kanálu páteřního nebo neuroforamin, ale svou pozornost věnoval uspořádání kořenů uvnitř durálního vaku při příčném MR zobrazení v T2 sekvencích. Poté, co kategorizoval rozložení nervových kořenů do čtyř základních typů (Tab. 1), konstatoval, že stupeň C a D, tedy situace, kdy nejsou v místě zúžení odlišitelné jednotlivé kořeny a kdy na příčném řezu centrálně stenotickým segmentem chybí signál mozkomíšního moku, často dochází k selhání konzervativní léčby a doporučuje spíše chirurgickou léčbu (Schizas et al., 2010). Z klinické praxe dále známe nález redundantních tortuózně probíhajících nervových kořenů v durálním vaku kranálně nad stenotickým segmentem (Obr. 3). Jedná se o nález, který zpravidla doprovází těžkou centrální stenózu a vzhledem k výsledkům dekomprese bývá chirurgickou obcí vnímán jako nepříznivý. Jeho přítomnost autoři spojují s demyelinizačními změnami a endoneurální fibrotizací postižených kořenů (Suzuki et al., 1989). Pooperační zlepšení klinického stavu pacienta při něm bývá málokdy kompletní (Min et al., 2008). Existují autoři, kteří považují nález redundantních tortuózních kořenů za obraz související s chronickou těžkou kompresí nervových kořenů. Nepříznivá

pooperační prognóza, stejně jako popsané histopatologické změny, podle nich souvisí s chronickou ischemizací kořenů (Yang et al., 2013). K dalším nepříznivým prediktorům chirurgického zákroku patří přítomnost sekundární stenózy v terénu degenerativní skoliózy. Skolióza představovala ve vybraných studiích nález, kvůli kterému pacienti pooperačně vykazovali horší subjektivní výstup ve srovnání se sekundární stenózou bez přítomnosti deformity páteře (Simotas et al., 2000; Adamová et al., 2015).

Elektrofyzilogické vyšetření není rutiním u pacienta se stenózou bederní páteře, patří však do širšího spektra předoperačních vyšetření. Klíčovým diagnostickým cílem je odlišit polyneuropatii od příznaků způsobených stenotickým terénem bederní páteře. V souvislosti s predikcí pooperačního vývoje se jako ukazatel neuspokojivého výsledku operace jeví EMG nález pluriradikulárního postižení a průměrná amplituda H-reflexu snímaného z m. soleus < 2,8 mV (Micankova Adamova et al., 2012; Adamova et al., 2015).

Z klinických parametrů vyšetřovaných v souvislosti s pooperační prognózou nebyl označen jediný, který by predikoval lepší či horší operační výsledek. Jednoznačně je ale za faktor vedoucí k horším výsledkům léčby chirurgické (ale i nechirurgické) považována přítomnost depresivního syndromu a psychiatrická komorbidita obecně (Nechanicka et al., 2016). Stále však trvá potřeba studií dokumentujících jak dlouhodobý přirozený průběh onemocnění, tak průběh pooperační.

## Chirurgická léčba

V případě pacientů, u kterých nezaznamenáme zlepšení během konzervativní léčby nebo kteří mají závažné, obtížně tolerovatelné příznaky a morfologickou korespondující kompresi nervových struktur, je obecným doporučením chirurgický zákrok. Systematický přehled literatury ukázal, že odložení operace po dobu konzervativní léčby není spojeno s horším chirurgickým výsledkem a že operace je účinnější než pokračující konzervativní léčba, když konzervativní možnosti selhaly po období tří až šesti měsíců (Kovacs et al., 2011).

Existuje množství chirurgických přístupů k dekompresi LSS. Tyto zahrnují v obecné ro-

vině dekompresi přímou a nepřímou. Přímá dekomprese si klade za cíl odstranit veškeré tkáně, které komprimují durální struktury. Historicky nejdéle prověřenou je otevřená cesta dekomprese laminektomií nebo hemilaminektomií (Jansson et al., 2003; Gibson et Waddell, 2005). Komplikace spojené s tímto přístupem (Stromqvist et al., 2012) později vedly k navržení méně invazivních operačních technik, jakými jsou jednostranné nebo oboustranné laminotomie, split laminoplastiky či oboustranné undercutting dekomprese z jednostranného přístupu (Aryanpur et Ducker, 1988; Spetzger et al., 1997). V současnosti se v programech spondylochirurgických pracovišť stále častěji setkáváme s postupy minimálně invazivními, vedenými pod mikroskopickou vizualizací, nebo přístupy endoskopickými. Právě v této oblasti lze v blízké budoucnosti očekávat rozvoj. Samotná přímá dekomprese by u velké části pacientů měla být dostačující strategií a přídatná stabilizace se většinou nedoporučuje (Machado et al., 2015). Zcela jednoznačně tato strategie platí u pacientů vyšších věkových kategorií, u morfologického nálezu nízkého pohybového segmentu, u ankylotického pohybového segmentu a v případě pacientů s nižšími hodnotami BMI a nízkým stupněm očekávané fyzické zátěže.

V případech preexistující nestability, nutnosti rozsáhlé dekomprese, která tuto instabilitu způsobí, u pacientů oběžných či těžce pracujících obvykle pomýšlíme na stabilizační operační výkon s výslednou segmentální fúzí. Dalším důvodem pro užití vnitřní fixace s cílem dosažení fúze je princip nepřímé dekomprese nervových struktur. Ta spočívá v dekompresi za použití distrakce a fixace páteře v obnoveném postavení asistovaném spinálními instrumentačními systémy. V souvislosti s instrumentovanými výkony v bederní páteři však podle dosud provedených analýz musíme nést v paměti riziko vyšší míry reoperací, pooperačních komplikací a za rozvahu stojí také vyšší náklady doprovázející instrumentované operace. V případě stabilizačních výkonů dále musíme brát v potaz vyšší krevní ztráty a delší pooperační hospitalizaci (Katz et al., 1997; Deyo et al., 2013). V současné době nejsou k dispozici doporučení založená na důkazech, která

by určovala, jak postupovat za specifických klinických situací nebo u konkrétní kategorie pacientů. Jediný možný tak zůstává individuální přístup stanovený na základě anatomické lokalizace stenózy, počtu postižených segmentů a přítomnosti abnormálního anatomického nálezu nebo nestability a deformity. Zásadní je chirurgova zkušenost a dokonalé zvládnutí operační techniky. Jen operátor ovládající plné spektrum chirurgických výkonů dokáže pacientovi doporučit vhodný typ intervence, kriticky zváží všechna úskalí, výkon provede bezpečně a v přijatelném operačním čase.

Dosud bylo publikováno několik randomizovaných studií s cílem porovnat účinnost chirurgické dekomprese s konzervativní léčbou. Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) je studií největší, která porovnávala standardní dekompresní laminektomií s neoperačním řešením u pacientů s LSS bez spondylolistézy. Interpretace této studie byla poněkud zatemněna vysokou mírou změny léčebné taktiky v průběhu sledování. Probandi měli tendenci odstupovat z kontrolní konzervativně vedené skupiny do kohorty operované, nicméně v analýze skutečné léčby („as treated analysis“) byl zjištěn léčebný efekt mluvící ve prospěch chirurgického zákroku. Operace vedla ke snížení intenzity bolesti. Navíc pacienti léčení chirurgicky popisovali vedle snížení intenzity bolesti také zlepšení funkce po dvou letech (Weinstein et al., 2008). Po dalších čtyřech letech autoři publikovali údaje o pokračujícím zlepšení bolesti a funkce u operovaných (Pearson et al., 2012).

## Závěr

Cílem každé operace je uvolnit stlačené nervové elementy a poskytnout tak symptomatickou úlevu. Současně by cílem operace mělo být zpomalit další proces degenerace páteře, nedestabilizovat páteř a dekompresní operací nespustit rozvoj páteřní deformity. Vzhledem k tomu, že v současnosti neprobíhají velké klinické studie a rozvoj chirurgických technik je vpravdě explozivní, zůstává rozhodnutí o konkrétním operačním postupu zodpovědností toho kterého chirurga. Ten svá rozhodnutí opírá o dosažené medicínské vzdělání a zkušenosti. Základem poctivého a zodpovědného přístupu k problematice tak musí být kontinuální vzdělávání a soustavná práce.

## HLAVNÍ TÉMA

CHIRURGICKÁ LÉČBA SEKUNDÁRNÍ STENÓZY BEDERNÍ PÁTEŘE (NARATIVNÍ PŘEHLED PROBLEMATIKY)

### LITERATURA

1. Adamova B, Vohanka S, Dusek L, et al. Outcomes and their predictors in lumbar spinal stenosis: a 12-year follow-up. *Eur Spine J.* 2015;24(2):369-80. doi: 10.1007/s00586-014-3411-y.
2. Aryanpur J, Ducker T. Multilevel lumbar laminotomies for focal spinal stenosis: case report. *Neurosurgery.* 1988;23(1):111-5. doi: 10.1227/00006123-198807000-00021.
3. Deyo RA, Martin BI, Ching A, et al. Interspinous spacers compared with decompression or fusion for lumbar stenosis: complications and repeat operations in the medicare population. *Spine.* 2013;38:865-872. doi: 10.1097/BRS.0b013e31828631b8.
4. Gibson JN, Waddell G. Surgery for degenerative lumbar spondylosis: updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(20):2312-20. doi: 10.1097/01.brs.0000182315.88558.9c
5. Hurri H, Slätis P, Soini J, et al. Lumbar spinal stenosis: assessment of long-term outcome 12 years after operative and conservative treatment. *J Spinal Disord.* 1998;11(2):110-5.
6. Jansson KA, Blomqvist P, Granath F, Németh G. Spinal stenosis surgery in Sweden 1987-1999. *Eur Spine J.* 2003;12(5):535-41. doi: 10.1007/s00586-003-0544-9.
7. Lurie J, Tomkins-Lane C. Management of lumbar spinal stenosis. *BMJ.* 2016;352:h6234. doi:10.1136/bmj.h6234.
8. Katz JN, Lipson SJ, Lew RA, et al. Lumbar laminectomy alone or with instrumented or noninstrumented arthrodesis in degenerative lumbar spinal stenosis. Patient selection, costs, and surgical outcomes. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997;22(10):1123-31. doi: 10.1097/00007632-199705150-00012.
9. Kovacs FM, Urrutia G, Alarcon JD. Surgery versus conservative treatment for symptomatic lumbar spinal stenosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Spine.* 2011;36(20):E1335-51. doi: 10.1097/BRS.0b013e31820c97b1.
10. Machado GC, Ferreira PH, Harris IA, et al. Effectiveness of surgery for lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122800. doi: 10.1371/journal.pone.0122800.
11. Micankova Adamova B, Vohanka S, et al. Prediction of long-term clinical outcome in patients with lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J.* 2012;21(12):2611-2619. doi:10.1007/s00586-012-2424-7.
12. Min JH, Jang JS, Lee SH. Clinical significance of redundant nerve roots of the cauda equina in lumbar spinal stenosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110:14-8. doi: 10.1016/j.clin-neuro.2007.08.005.
13. Nechanicka N, Barsa P, Harsa P. Psychosocial factors in patients indicated for lumbar spinal stenosis surgery. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2016;77(5):432-40. doi: 10.1055/s-0036-1583179.
14. Pearson A, Lurie J, Tosteson T, et al. Who should have surgery for spinal stenosis? Treatment effect predictors in SPORT. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37(21):1791-1802. doi:10.1097/BRS.0b013e3182634b04.
15. Schizas C, Theumann N, Burn A, et al. Qualitative grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the dural sac on magnetic resonance images. *Spine.* 2010;35(21):1919-1924. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181d359bd.
16. Simotas AC, Dorey FJ, Hansraj KK, et al. Nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis. Clinical and outcome results and a 3-year survivorship analysis. *Spine.* 2000;25(2):197-203. doi: 10.1097/00007632-200001150-00009.
17. Spetzger U, Bertalanffy H, Reinges MHT, et al. Unilateral laminotomy for bilateral decompression of lumbar spinal stenosis. Part II: Clinical experiences. *Acta Neurochir (Wien).* 1997;139:397-403. doi: 10.1007/BF01808874.
18. Stromqvist F, Jonsson B, Stromqvist B. Swedish Society of Spinal Surgeons. Dural lesions in decompression for lumbar spinal stenosis: incidence, risk factors and effect on outcome. *Eur Spine J.* 2012;21:825-828. doi: 10.1007/s00586-011-2101-2.
19. Suzuki K, Ishida Y, Ohmori K, et al. Redundant nerve roots of the cauda equina: clinical aspects and consideration of pathogenesis. *Neurosurgery.* 1989;24:521-8. doi: 10.1227/00006123-198904000-00006.
20. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2008;358:794-810. doi: 10.1056/NEJMoa0707136.
21. Yang SM, Park HK, Cho SJ, et al. Redundant nerve roots of cauda equina mimicking intradural disc herniation: a case report. *Korean J Spine.* 2013;10:41-43. doi:10.14245/kjs.2013. 10. 1. 41.



# 3.

## dny praktické neurologie

14.-15. 9. 2023  
ÚSTÍ NAD LABEM



VÍCE INFORMACÍ NA  
[www.kongresneurologie.cz](http://www.kongresneurologie.cz)





# Znovu se probouzet do jasných dnů...

**Brintellix**<sup>®</sup>  
vortioxetin

O krok dál v léčbě deprese

**ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU. NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA:** Brintellix 5 mg potahované tablety, Brintellix 10 mg potahované tablety, Brintellix 15 mg potahované tablety, Brintellix 20 mg potahované tablety a Brintellix 20 mg/ml perorální kapky, roztok. **LÉČIVÁ LÁTKA:** Jedna potahovaná tableta obsahuje vortioxetini hydrobromidum, což odpovídá vortioxetinum 5 mg (pro Brintellix 5 mg), 10 mg (pro Brintellix 10 mg), 15 mg (pro Brintellix 15 mg) a 20 mg (pro Brintellix 20 mg), jeden ml roztoku obsahuje vortioxetini lactas, což odpovídá vortioxetinum 20 mg, jedna kapka odpovídá vortioxetinum 1 mg (pro Brintellix 20 mg/ml perorální roztok, kapky). **INDIKACE:** Brintellix je indikován k léčbě depresivních epizod u dospělých. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Úvodní a doporučená dávka je 10 mg jednou denně, užitá perorálně s jídlem nebo nalačno. Starší pacienti  $\geq 65$  let: Úvodní dávka je 5 mg jednou denně. **Pediatrická populace (< 18 let):** Nemá se používat. **Ukončení léčby:** Pacienti mohou užívání léčivého přípravku Brintellix ukončit náhle bez nutnosti postupného snižování dávky. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Současné užívání s neselektivními inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) nebo selektivními MAO-A inhibitory.** **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko sebevraždy, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. U pacientů se záchvaty v anamnéze, případně nestabilní epilepsii, má být léčba zahájena s opatrností. Pacienti musí být sledováni pro případné známky a příznaky serotoninového syndromu nebo neuroleptického maligního syndromu. Brintellix by měl být používán s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno léčbu tímto přípravkem ukončit. Pacienti léčení antidepresivy, včetně vortioxetinu, mohou rovněž zaznamenat pocity agresivity, hněvu, agitovanosti a podrážděnosti. Stav pacienta i stav onemocnění musí být bedlivě monitorován. Při užívání antidepresiv se serotonergním účinkem, včetně vortioxetinu, byly hlášeny vzácné poruchy krvácení (ekchymóza, purpura, gastrointestinální nebo gynekologické krvácení) a vzácně byla pozorována hyponatremie. V souvislosti s užíváním antidepresiv, včetně vortioxetinu, byl hlášen výskyt mydriázy. Tento mydriatický účinek může vést k zúžení komorového úhlu oka a následně zvýšení nitroočního tlaku a glaukomu s uzavřeným úhlem. Je třeba postupovat s opatrností u pacientů s poruchou ledvin a jater. Brintellix 20 mg/ml perorální kapky, roztok obsahuje 85 mg alkoholu (96% ethanol) v jednom ml, což odpovídá 10,1 % obj. **INTERAKCE:** Je třeba opatrnosti při podání v kombinaci s inhibitory MAO, MAO-A, (moklobemid), MAO — reverzibilní neselektivní (linezolid), MAO-B ireverzibilní selektivní (selegilin, rasagilin), serotonergně působícími léčivými přípravky, s přípravky snižujícími práh pro vznik záchvatů, lithiem, tryptofanem, tiazalkou tečkovou, perorálními antikoagulanty, antitrombotiky a přípravky převážně metabolizovanými enzymy CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a cytochromem P450. U pacientů, kteří užívali vortioxetin, byly hlášeny falešně pozitivní výsledky testů používajících metodu enzymové imunoanalýzy ke stanovení přítomnosti metadonu v moči. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Podání těhotným ženám pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží nad potenciálním rizikem pro plod. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. S ohledem na hlášené nežádoucí účinky, např. závratě, je doporučena opatrná jízda a odpovídající monitoring. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** H.Lundbeck A/S, Ottilavej 9, 2500 Valby, Dánsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** tablety — EU/1/13/891/002, 010, 011, 012, 020, 021, 029, perorální kapky, roztok — EU/1/13/891/036. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU SPC:** 09/2021. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE ZKRÁCENÉ INFORMACE:** 21. 04. 2022. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek Brintellix předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění Souhru údajů o přípravku. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách [www.lundbeck.cz](http://www.lundbeck.cz) a [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

# Současné možnosti operačního řešení krční spondylogenní myelopatie

**MUDr. Luděk Ryba, Ph.D., doc. MUDr. Richard Chaloupka, CSc., MUDr. Dušan Matějčka**

Ortopedická klinika MU LF Brno, FN Brno

Principem operačního řešení spondylogenní krční myelopatie je odstranění útlaku nervových struktur nebo zvětšení prostoru páteřního kanálu. Operační možnosti se dělí na přední, zadní a kombinované výkony. Při předním výkonu se odstraňují struktury komprimující nervové struktury – meziobratlové ploténky, event. obratlové tělo – dorzální osteofyty, zadní podélný vaz. Kromě dříve používaného kostěného štěpu, většinou autoštěpu z pánve, zde došlo k výraznému pokroku v rámci možnosti náhrady různými materiály – kov, titan, PEEK, Trabecular Metal – vyplněné umělou kostí se snahou rychlého prorůstání do sousedních obratlových těl. Velký rozvoj je i při použití předních dlah, v současné době již 3. generace, s úhlově nastavitelnými a zamykatelnými šrouby v dlaze. U zadních výkonů máme možnost laminektomie a laminoplastiky, s možností fixace lamin speciálními dlažkami. Při snaze o šetření svalových úponů je možnost laminoplastiky s jednostranným přístupem.

**Klíčová slova:** krční myelopatie, přední krční disektomie a fúze, laminoplastika, krční spondylochirurgie, autoštěp, klec.

## Current options for surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy

The principle of the surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy is to eliminate the compression of nerve structures or increase the diameter of the spinal canal. Surgery options are divided into anterior, posterior, and combined approaches. Through the anterior approach, the intervertebral discs are removed, and if necessary also vertebral body. In addition to the previously used bone graft, mostly an autologous graft from the pelvis, there has been significant progress in the possibility of using various materials, metal, titanium, PEEK, Trabecular Metal, filled with artificial bone with the aim of rapid growth into neighboring vertebral bodies. There is also great development in the use of front plates, currently already 3rd generation, with angle-adjustable and lockable screws in the plates. For the posterior approach, laminectomy and laminoplasty are used, with the possibility of fixing the laminae with special plates. In an effort to save muscle attachments, there is the possibility of unilateral laminoplasty.

**Key words:** cervical myelopathy, anterior cervical disectomy and fusion, laminoplasty; cervical spine stenosis; cervical spine surgery, autograft, cage.

## Současné možnosti operačního řešení krční spondylogenní myelopatie

Cervikální spondylogenní myelopatie (CSM) je nejčastější příčinou krční myelopatie u pacientů nad 50 let (Kadaňka et al., 2009) a nejčastější příčinou onemocnění krční míchy na světě (Fehlings et al., 2013). Rizikové

faktory rozvoje CSM se v poslední době dělí na statické a dynamické (Matsunaga et al., 2015). Ze statických faktorů je to hlavně primární (vrozená) a sekundární stenóza páteřního kanálu. V asijských zemích dále osifikace zadního podélného vazy (OPLL). Dynamické rizikové faktory jsou dány pohybem krční páteře a tzv. „pincer“ mechanismem, po-

kud dochází k posunu obratlů při flexi a extenzi, způsobujícímu dynamickou stenózu (Breig et al., 1966). Další sledované faktory jsou genetické a cévní, s poruchou zásobení nervových struktur. Budoucnost se zaměřuje na biomechanické markery sledující změny na buněčné a molekulární úrovni, kde lze nalézt zánětlivé intradurální změny při CSM



MUDr. Luděk Ryba, Ph.D.  
Ortopedická klinika FN Brno  
ryba.ludek@fnbrno.cz

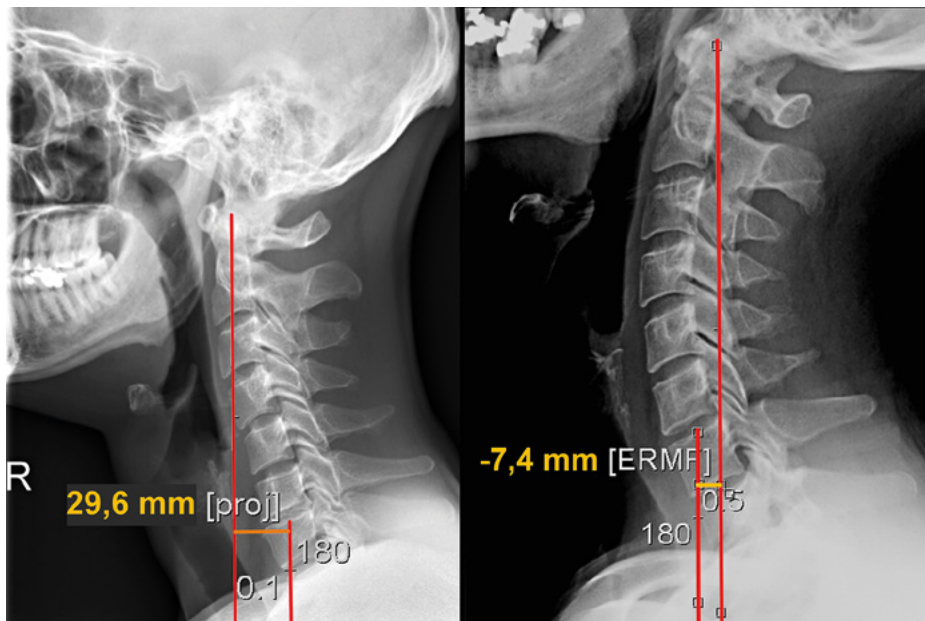
Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):32-38

Článek přijat redakcí: 15. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 22. 9. 2022

**Tab. 1.** Rozsah pohybů v jednotlivých pohybových segmentech krční páteře

Etáž	Flexe – extenze	Úklony	Rotace
	úhel (stupně)	úhel (stupně)	úhel (stupně)
Okciput-C1	13	8	8
C1–C2	10	0	47
C2–C3	8	10	9
C3–C4	13	11	11
C4–C5	12	11	12
C5–C6	17	8	10
C6–C7	16	7	9
C7–T1	9	4	8

**Obr. 1.** Vlevo pozitivní hodnota, dekompenzace krční páteře ventrálně, vyrovnaná krční lordóza; vpravo negativní hodnota, dekompenzace lehce dorzálně

(Fehlings et Skaf, 1998). Nejdůležitějším faktorem v Evropě je progredující degenerativní postižení krční páteře s následnou sekundární stenózou. Velký význam má i primární stenóza páteřního kanálu, kde již menší sekundární změny mohou vést k neurologickému postižení. Z pohledu spondylochirurga je nutné hodnotit nejen každý pohybový segment páteře, ale komplexně celou páteř jak ve frontální, tak hlavně v sagitální rovině. Pohybový segment obsahuje dva přilehlé obratle s meziobratlovou ploténkou, jejich vzájemné skloubení a spojení pomocí vazů, kloubních pouzder a svalových úponů. Degenerace postihuje většinou celý pohybový segment – meziobratlovou ploténku, horní a dolní krycí ploténky obratlů, se vznikem okrajových osteofytů. Výraznější ventrální osteofyty mohou působit polykací potíže. Dorzální osteofyty směřující do páteřního kanálu působí sekundární stenózu a kompresi nervových struktur. Snížením meziobratlového prostoru dochází současně k přetížení intervertebrálních

kloubů, zmenšení jejich pohyblivosti a rozvoji spondylartrózy, způsobující laterální a dorzální stenózu. Degenerace postihující unkovertébrální klouby vede k laterální stenóze a současně může působit kompresi a vertebralis a vertebrálních věn. Vlivem snížení celého pohybového segmentu dochází k nařasení a zduření ligamentum flavum, které vede k tlaku na nervové struktury ze zadní strany. Degenerativní změny nejčastěji postihuje subaxiální krční páteř C3–7. Je to dáno rozsahem pohybů v jednotlivých segmentech a silovým působením. Maximální rozsah pohybů je v segmentu C5/6, následují přilehlé segmenty C4/5 a C6/7 (Tab. 1).

Pro předoperační plánování je nutné důkladné zhodnocení radiologické dokumentace. Základem jsou klasické rentgenové snímky v předozadní (AP) a boční projekci, které informují o statickém nálezu, včetně dlouhých formátů celé páteře. Je potřeba vždy dělat tyto snímky ve stoje. O dynamických vlastnostech krční páteře informují funkční snímky v předklonu a záklonu, kde se hod-

notí posuny obratlů, rozevírání v jednotlivých pohybových segmentech, subluxace v intervertebrálních kloubech, a to vše k vyloučení nestability páteře. Dále se hodnotí velikost lordózy celé krční páteře, event. její kyfotizace a současně i jednotlivé pohybové segmenty (Obr. 1). Nezbytným vyšetřením, pokud není kontraindikace, je magnetická rezonance (MRI), která ukáže lokalizaci útlaku nervových struktur – přední, zadní, kombinovaný útlak a rozsah myelopatických ložisek (Kovalová et al., 2016). Pokud je kontraindikace MRI, doplňuje se výpočetní tomografie (CT), lépe myelo CT.

Při progresi neurologického nálezu nereagující na konzervativní terapii nebo výrazné stenóze páteřního kanálu způsobující kompresi nervových struktur, nestabilitě, po vyšetření neurologem a radiologickým došetřením, je vhodné odeslat pacienta na spondylochirurgické pracoviště ke zvážení operačního řešení (Bakhsheshian et al., 2017; Fehlings et al., 2017). Principem chirurgické léčby je odstranění útlaku nervových struktur. Dekomprese nervových struktur může být přímá, kdy se odstraňují prominující a stenozující části, nebo nepřímá, kdy je principem zvětšení plochy páteřního kanálu. Operační přístupy a výkony se dělí na přední, zadní a kombinované (McCormick et al., 2020). Přední operační výkon je indikován v 80–90 % případů, hlavně u jedno- a dvusegmentového postižení s útlakem zepředu. Přední přístup popsali Smith a Robinson (Smith et Robinson, 1958). V poloze na zádech z pravostranného nebo levostranného přístupu, dle zvyku operátora, z podélného nebo příčného kožního řezu, který je kosmeticky výhodnější, a po protnutí m. platysma následuje většinou tupá preparace až k přední ploše páteře. Následuje kompletní odstranění meziobratlové ploténky a dorzálních osteofytů na zadním okraji obratlových těl, které způsobují útlak nervových struktur. Nyní již prakticky všechny pracoviště používají při dekompresi operační mikroskop, který kromě mnohem lepších světelných podmínek výrazně ozřejmuje dekompresi nervových struktur a ložiska krvácení. Pokud je příčinou útlaku měkký výhřez ploténky, nejsou přítomny větší degenerativní změny, je možné nahradit ploténku totální náhradou disku. To umožní zachování pohybu. V ostatních případech je principem

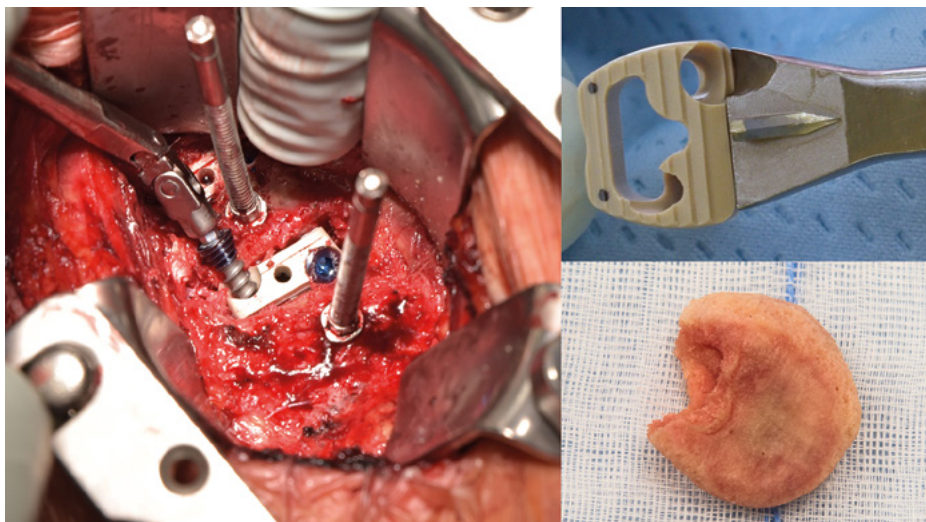
## HLAVNÍ TÉMA

SOUČASNÉ MOŽNOSTI OPERAČNÍHO ŘEŠENÍ KRČNÍ SPONDYLOGENNÍ MYELOPATIE

**Obr. 2.** Různé typy moderních zamykatelných dlah, s možností zavedení šroubů pod různým úhlem



**Obr. 3.** PEEK klec vyplněná aloštěpy z pately, fixovaná dvěma šrouby zanořenými bez prominence – peroperační snímek



operace fúze, zpevnění jednoho nebo více pohybových segmentů. Z počátku byla zlatým standardem náhrada meziobratlové ploténky kostěným štěpem, kterou popsal Cloward (Cloward, 1958). Používají se autogenní štěpy, nejčastěji z lopaty kyčelní, nebo alogenní štěpy z tkáňové banky. Nevýhodou autogenního štěpu je riziko z další operační rány, infekce, krvácení, při větším štěpu i zlomenina v oblasti lopaty kyčelní. Postupně byly kostěné štěpy nahrazeny klecemi, které jsou vyrobeny z různých materiálů – titanové, kar-

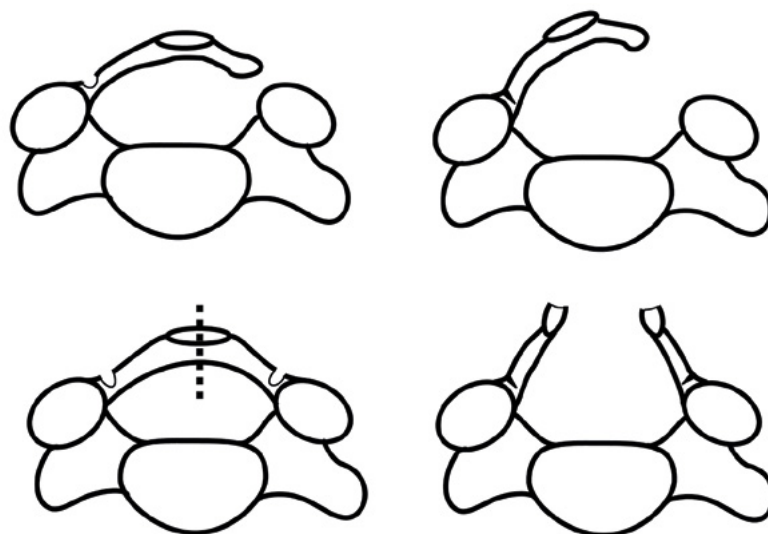
bonové, tantalové, PEEK (polyetherethereton), sklokeramické, ze vstřebatelných materiálů nebo z materiálů nahrazujících kost (bikalciumpfosfát, trikalciumpfosfát, hydroxyapatit). Je možné jednotlivé materiály kombinovat mezi sebou a vyplnit pevné klece kostními štěpy odebranými při dekompresi z osteofytů nebo umělou kostí. Urychlí a zlepší se kvalita prohojení. Klece se vyrábějí v různých velikostech šířky, délky, výšky a stupně lordotizace. Snahou je co nejlepší přizpůsobení meziobratlovému prostoru, kdy horní plocha je

konvexní, dolní je rovná. Štěpy a klece se dají použít samostatně, princip stand alone techniky. Menším rizikem je možnost vycestování klece nebo štěpu, než dojde ke zhojení, a také riziko nepříhojení a vzniku pseudoartrózy. I když některá pracoviště stále používají tuto techniku, ve většině případů se přemostuje štěp nebo klec dlahou. Přední dlahy dosáhly v průběhu let velkých změn ve smyslu zlepšení stability a možnosti dynamického využití dlah. První dlahy byly neuzamykatelné, bylo riziko vycestování šroubů z dlahy, jeho zlomení a pro fixaci bylo nutno použití bikortikální fixace, tzn. zavedení šroubů přes celé obratlové tělo, a penetrovat zadní hranu obratlového těla s rizikem iritace nervových struktur. Následovaly uzamykatelné dlahy, kde různými principy došlo k fixaci šroubu v dlahě, a poslední typ, nejmodernější, jsou dynamické dlahy. Tyto dlahy mají oválné otvory pro šrouby a postupně dochází k dosednutí obratlových těl na štěp nebo klec a tím k rychlejšímu prohojení. Další výhodou je možnost zavádění šroubů do dlahy pod větším úhlem sklonu a použití kratších dlah, díky kterému nedochází k dráždění sousedních meziobratlových plotének a jejich degeneraci (Obr. 2). Kromě použití štěpu, klece a dlahy je s výhodou použití stand alone klecí, které v sobě mají již fixační systém. K fixaci používají šrouby nebo kotvy s nízkým profilem, zanořené do implantátu. Výrazně se tím omezí prominence na přední ploše páteře, která může být nepříjemná při použití dlahy a působit pocit tlaku v krku a polykací potíže, dysfagie (Obr. 3). Pokud je výraznější deformace obratlového těla a delší rozsah stenózy, je z předního přístupu nutné odstranění celého obratlového těla, somatektomie, a přilehlých krycích obratlových plotének. Modifikací je subtotální resekce obratlových těl dle Boniho (Boni et al., 1984), která je indikována při nutnosti odstranění více obratlových těl. Při této technice se odstraňují střední 2/3 obratlových těl s dekompresí míchy. K náhradě může být použitý opět kostěný štěp nebo klec. Zde došlo také k výraznému pokroku, kdy dříve používané klece – košíky se zkrátily na požadovanou délku, vyplnily štěpy a vložily se do připraveného prostoru s přemostěním dlahou. Docházelo k neprohojení uvnitř klece a následnému selhání instrumentace. Novější klece jsou již expandibilní, na koncích

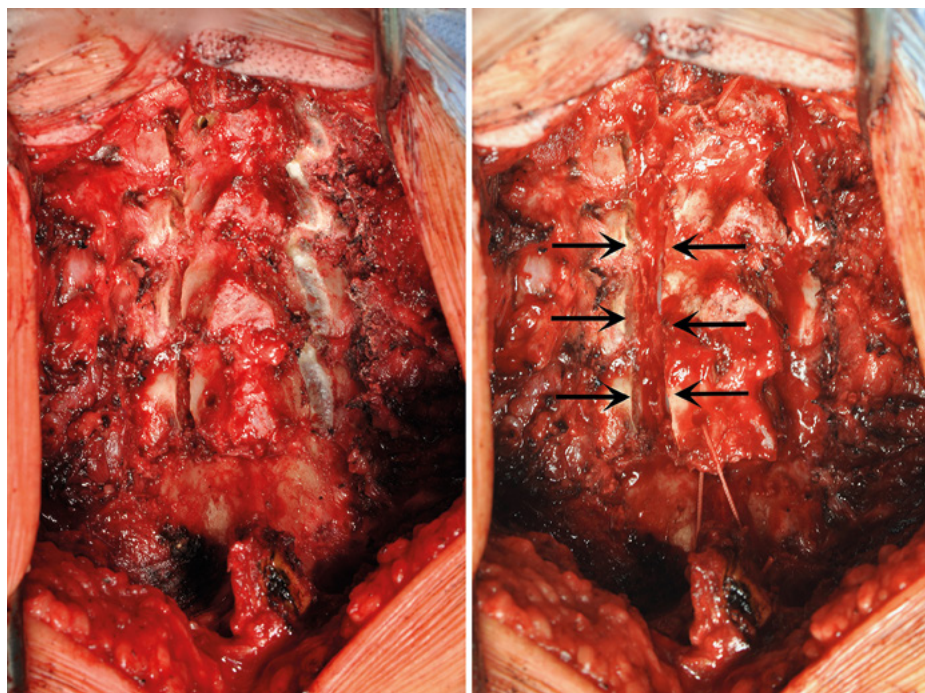
vyztužené, s úhlově částečně upravitelnými koncovkami a po vložení se roztáhnou do požadované délky. Komplikace při předních výkonech mohou být v rámci přístupu – poranění cév, nervů, orgánů dýchací a trávicí soustavy. Z dalších komplikací je nutné zmínit možnost vzniku pooperačního hematomu. Ten může být lokalizován do oblasti dekomprese v páteřním kanále, s následným útlakem nervových struktur a většinou postupným zhoršováním neurologického nálezu. K došetření je vhodná kontrolní MRI a dle nálezu operační revize, odstranění náhrady, vypuštění hematomu, stavění krvácení a opět vrácení náhrady a stabilizace. Druhou možností výskytu pooperačního hematomu je prevertebrální lokalizace v měkkých částech krku. Po operaci dochází k otoku krku, zhoršenému polykání a dýchání. Je hned indikovaná operační revize, výplach koagul, stavění krvácení a zavedení odsavné drenáže. Infekční komplikace mohou být časně, nebo pozdní. Oproti zadním výkonům jsou po předních výkonech velice vzácné. Nejzávažnější komplikací může být zhoršení neurologického nálezu při malpozici štěpu, klece, šroubů a dlahy. Po MRI došetření je indikovaná okamžitá revize s úpravou implantátů a štěpů. Z pozdních komplikací se vyskytuje nezhojení fúze, poškození implantátů, vycestování šroubů, vzácně i polykací potíže při prominenci dlahy a implantátu. Principem operačního výkonu je pevná fúze. Časem může docházet u některých pacientů k přetížení sousedních segmentů, jejich degeneraci a vzniku tzv. adjacent segment disease (ADS). Prevencí je šetrná operační preparace, bez poškození přilehlých plotének, nepřekorigování výšky náhrady ploténky a tím opět zvýšení tlaku na přilehlé segmenty, a v rámci pooperační péče dbát na správnou rehabilitaci, instruktáž cvičení na uvolnění zkrácených šijových svalů a současně posílení oslabených svalů se snahou o obnovení fyziologického tvaru krční páteře.

Ze zadního přístupu je operace většinou indikovaná při víceetážovém postižení, primární stenóze a zachované krční lordóze. Operační výkon se dělí na laminektomii, odstranění celého obratlového oblouku, a laminoplastiku, otevření obratlového oblouku a tím rozšíření páteřního kanálu. Při deformitě, kyfotizaci, nestabilitě je nutná zad-

**Obr. 4.** Nahoře Hirabayashiho jednostranná, open door, laminoplastika, dole Kurokawova oboustranná, french door, laminoplastika



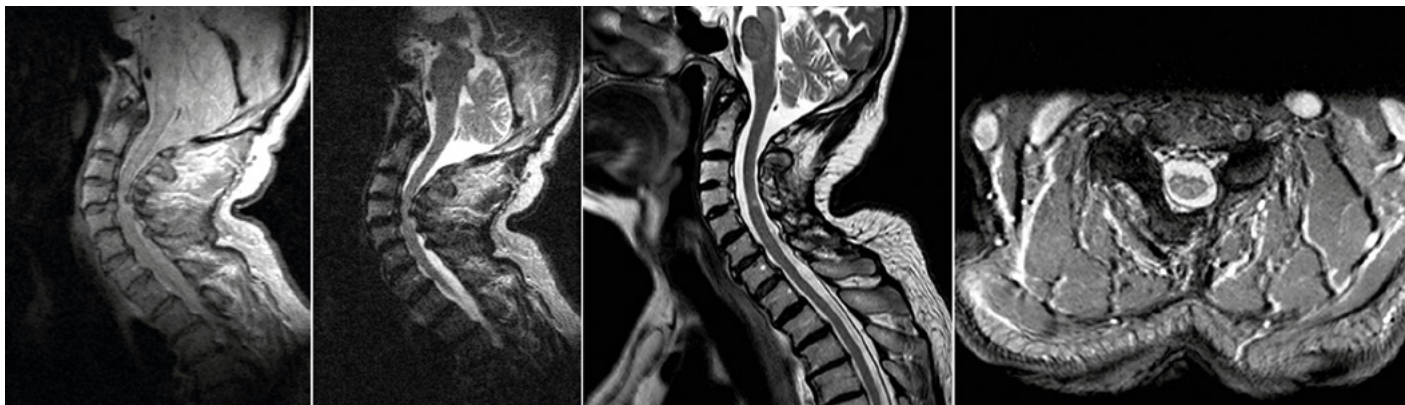
**Obr. 5.** Peroperační snímky, vlevo po protnutí oblouku vlevo a žlábek vpravo, vpravo po odklopení a šipky naznačují rozšíření páteřního kanálu, šedě prosvítající durální vak



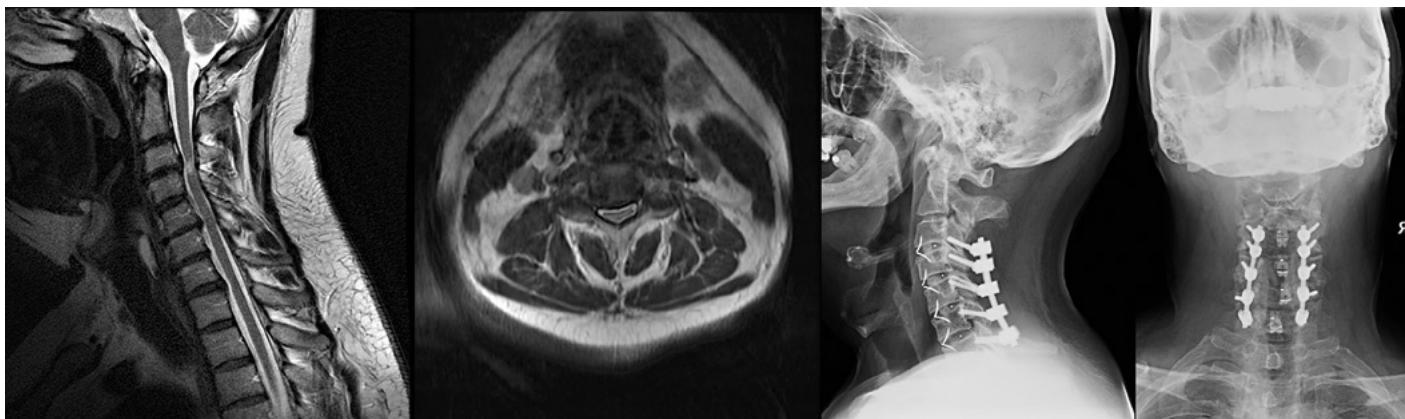
ní stabilizace. Laminektomie je indikovaná spíše u jedno- až dvouetážového postižení. Principem je částečné nebo úplné odstranění obratlového oblouku, laminy, s dekompresí nervových struktur a ve většině případů je doplněná zadní stabilizací páteře. Při zadní stabilizaci se použijí šrouby implantované do kloubních masivů. Druhou možností v oblasti dolní krční páteře je zavedení pedikulárních

šroubů. Velice vzácně se dají použít i speciální háčky, zavedené za obratlové oblouky, nebo drátěné kličky podvlečené opět pod obratlové oblouky. Vše se spojuje pomocí tyčí. Zadní stabilizace umožňuje udělat částečnou kompresi, stažení, nebo distrakci, roztažení pohybového segmentu. Chirurgické řešení CSM má za úkol dekompresi nervových struktur a co nejméně poškodit stabilitu páteře. V oblasti krční páteře

**Obr. 6.** Vlevo sagitální MRI před operací, výrazný víceetážový útlak, zachovaná lordóza, uprostřed MRI tři roky po operaci s výrazným rozšířením páteřního kanálu, přetrvává ložisko myelopatie, vpravo transverzální MRI po operaci s rozšířením páteřního kanálu



**Obr. 7.** Vlevo předoperační MRI s těžkou stenózou a ložiskem myelopatie C3/4, víceetážová degenerace; vpravo pooperační rtg po kombinovaném výkonu



se nabízí dvě možnosti. První je odstranění prominujících kostěných a vazivových struktur a druhá možnost je rozšíření páteřního kanálu, a tím nepřímo odstranit útlak. Laminoplastika odstraní dorzálně prominující části a současně i zvětší plochu páteřního kanálu. Pokud se nepoužije instrumentace, zůstane zachovaný pohyb krční páteře. Zatímco vývoj předních přístupů je hlavně v USA a v Evropě, zadní přístupy s laminektomií a laminoplastikou dominují v asijských zemích. Hlavní příčinou krční myelopatie je zde víceetážová komprese se spondylózou, primární stenóza páteřního kanálu a víceetážová osifikace zadního podélného vazy (OPLL). První typ, Z-laminoplastiku, zavedl Oyama a Hattori v roce 1972. V roce 1977 popisuje Hirabayashi (Hirabayashi et al., 1983) jednostrannou open-door laminoplastiku. Kurokawa et al. vyvinuli v roce 1980 oboustrannou, double-door, laminoplastiku, také zvanou „french door“ (Kurokawa et al., 1982). Podle typu osteotomie obratlového oblouku v současnosti dělíme laminoplastiky na dva základní typy, Hirabayashiho jednostranná, open door, a Kurokawova oboustranná, french door, laminoplastika (Obr. 4). Z těchto

metod následně vzniklo velké množství modifikací. Do rozevřeného prostoru je možné vložení kostěných auto-, aloštěpů, různých spacerů nebo pouze materiálů stavějících krvácení. K fixaci se používají silné stehy, šrouby a v poslední době modelované dlahy určené přímo k fixaci rozevřené laminy (Jiang et al., 2012). Prevencí pooperační kyfotizace je snaha chránit oboustranné úpony musculus semispinalis cervicalis na spinózní výběžek C2, které hrají důležitou roli při udržování krční lordózy (Lin et al., 2015). Dále také kloubní pouzdra intervertebrálních kloubů a svalové úpony v oblasti C–T přechodu. Výhodou je použití kostěné frézky. Při Hirabayshiho open door laminoplastice rozlišujeme dvě strany, otevřenou a závěsnou. Frézou se na otevřené straně protíná lamina oblouku v celém rozsahu, na závěsné straně pouze zevní kortika. Na závěsné straně se zavedou silné stehy do kloubních pouzder a přilehlých měkkých tkání. Následuje odklopení lamin na závěsnou stranu a připravené silné stehy se dotahují přes odklopené spinózní výběžky (Ryba et al., 2015) (Obr. 5). Double door laminoplastika vychází z původní Kurokawovy metody. Na

obou stranách obratlového oblouku se udělá závěs, žlábek protínající pouze zevní kortiku. Osteotomie se dělá tenkou frézou ve střední rovině oblouku, po částečném snezení spinózního výběžku, a následně pomocí speciálního laminospreaderu dochází k rozevření oblouku na obě strany. Do vzniklého prostoru se původně vkládaly kostěné bločky z lopaty kosti kyčelní. Vzhledem k možným komplikacím v místě odběru štěpů byly opět nahrazeny aloštěpy nebo hydroxyapatitovými spacersy. Stehy se pak stahují rozpolcené spinózní výběžky. Při obou metodách je nutná důkladná rekonstrukce svalstva a ligamentum nuchae. Měkký límeč se používá do zhojení rány. V rámci prevence kyfotizace a šetření svalových úponů se v poslední době začala dělat open door laminoplastika pouze s unilaterálním přístupem na straně odklopení (Schmeiser et al., 2021). Každá operace má svoje rizika, včetně laminoplastiky a laminektomie, a zde se přidávají i některé specifické komplikace, o kterých je nutné se také zmínit (Paracino et al., 2021; Sakaura et al., 2014). Pooperační hematoma s útlakem nervových struktur se projevuje různě rychlým nástupem

progrese neurologické symptomatologie po operaci. Příčinou může být nedokonalé stažení krvácení v průběhu operace, nepoužití pooperační odsavné drenáže, ale také hematologické poruchy, onemocnění jater a užívání léků ovlivňujících srážlivost krve. Při zhoršení neurologického nálezu v pooperačním období je nutné doplnění akutní MRI, která odhalí kompresi míchy hematodem. Základem terapie je akutní revize, odstranění hematomu, drenáž a současně při poruše koagulace její úprava. Při zhoršení neurologického nálezu po operaci můžeme najít na MRI intramedulární poškození míchy – myelomalacii, zvětšení ložiska myelopatie, otok... Ve většině případů jsou změny již na předoperační MRI a vlivem otoku, manipulace, cévních změn po laminoplastice může dojít k jejich progresi. Léčba je pouze symptomatická podáváním antiedematózní terapie a následná rehabilitace (Obr. 6). Při poškození durálního vaku dochází k liquorei. Je nutné důsledné zastavení liquorei, sutura, zalepení umělou durou nebo fibrinovým lepidlem. Další charakteristickou komplikací je opětovné zavření odklopeného oblouku. Příčinou je selhání fixace a také perioperační fixace v maximální flexi krční páteře a následné povolení do neutrální polohy. Zavření oblouku většinou nevede v pooperačním období ke zhoršení klinického nálezu. To se může projevit po delší době, kdy dochází k další progresi krční myelopatie a uzavření se ukáže na kontrolní MRI. Specifickou komplikací je vznik pooperačního kořenového oslabení horní končetiny, nejčastěji kořene C5. Toto postižení může být jak po zadní, tak i po přední dekompresi a při kontrolním vyšetření CT nebo MRI se nenajde útlak nervových struktur. Projevuje se různými příznaky, pouze motorický, senzitivní nebo smíšený deficit. Postihuje většinou jeden nebo dva kořeny a paréza je obvykle jednostranná, vzácně oboustranná. Může se postupně rozvíjet v pooperačním období. Udávají se tři hlavní příčiny: 1) parenchymatózní poškození míchy dané rychlou expanzí objemu a náhlým zvýšením průtoku krve, 2) intradurální napnutí

kořene, způsobené dorzálním posunem míchy, 3) extradurální napnutí způsobené tahem tvrdé pleny (Sakara et al., 2003). Spontánní úprava trvá 1–2 roky, v některých případech, a více u těžkých forem, nemusí dojít ke zlepšení a může přetrvávat.

Poslední možností je kombinovaný výkon zahrnující zadní dekompresi s laminektomií nebo laminoplastikou, eventuálně zadní stabilizaci a současně v jedné době, nebo ve dvou dobách s různým časovým odstupem, i přední výkon s dekompresí a stabilizací. Tyto operace jsou indikovány při kombinovaném předním i zadním útlaku, většinou při těžké primární nebo sekundární stenóze a deformitě páteře. Začíná se zadním výkonem, kdy rozšíření páteřního kanálu umožní bezpečnější manipulaci a dekompresi u předního výkonu.

CSM má většinou chronický průběh a klinické příznaky mohou kolísat. Při konzervativní terapii lehkých a středních forem myelopatie je až v 80 % stav bez progresu. Při progresi onemocnění je indikováno operační řešení. Udávaná prevalence operovaných pro CSM je 1,6 osob na 100 000 obyvatel (Boogaarts et Bartels, 2015). Důležité je vždy hodnocení výsledků jak konzervativní, tak operační terapie. Hodnotí se neurologický nálezu, klinicky pomocí skórovacích systémů (Nurickova škála) (Nurick, 1972) a modifikované skóre Japonské ortopedické asociace (Japanese Orthopaedic Association score) mJOA skóre (Kadaňka, 2010), radiologický nálezu, kde se hodnotí zhojení fúze, změny výšky sousedních meziobratlových plotének, změna v sagitální rovině celé krční páteře i změny v jednotlivých segmentech, a subjektivní hodnocení pacientem Visual Analog Scale (VAS), zvláště pro bolesti krční páteře a zvláště pro bolesti končetin (Ara et al., 2010; Mesfin et al., 2015). Operační řešení se doporučuje většinou při poklesu pod 15 bodů mJOA (Kadaňka et al., 2010; Fehlings et al., 2017). Výsledky ukazují na lepší pooperační JOA skóre u předních přístupů, ale vyvážené větším množstvím komplikací – větší krevní ztráty, nezhojení,

nepřihojení štěpu, větší množství neurologických komplikací. V komplikacích byl větší výskyt u předních výkonů 16 % oproti 11 % po zadních výkonech (Kato et al., 2017). Rozdíl byl v typu některých komplikací, kdy dysfagie, dysfonie byly zjištěny pouze u předních výkonů, a naopak u zadních výkonů se vyskytují více infekce a radikulopatie C5, které nebyly u předních výkonů (Hashimoto et al., 2010). Fehlings et al. hodnotili 278 pacientů také v prospektivní multicentrické studii v Severní Americe. Hodnotili rozdíl mezi předními a zadními výkony. Zjistili, že přední byly indikovány u mladších pacientů, s méně závažným postižením, zadní u starších pacientů a výraznějším neurologickým nálezem. V každém případě u obou skupin ekvivalentní účinnost při léčbě CSM (Fehlings et al., 2013; Luo et al., 2015).

Závěrem, dle publikovaných výsledků i našich zkušeností s operačním řešením CSM, je přední výkon více indikován u mladších pacientů s předním útlakem v jednom až dvou segmentech. U starších pacientů jsou více indikovány zadní nebo kombinované výkony, vzhledem k víceetážovému postižení a kombinovanému útlaku. Vždy je nutné individuální komplexní zhodnocení subjektivních potíží, neurologického a radiologického nálezu. U progredujících forem neváhat včas indikovat operační řešení ve specializovaných centrech, zabývajících se spondylochirurgií. Nelze u těžkých nálezů, s výrazným myelopatickým ložiskem na MRI, očekávat výrazné zlepšení, ale spíše zastavení progresu.

#### Zkratky:

ADS – *adjacent segment disease*

AP – *předozadní*

CT – *výpočetní tomografie*

CSM – *cervikální spondylogenní myelopatie*

mJOA – *modifikované skóre Japonské ortopedické společnosti*

MRI – *magnetická rezonance*

NDI – *Neck Disability Index*

OPLL – *osifikace zadního podélného vazy*

VAS – *vizuální analogová škála*

## LITERATURA

1. Ara T, Iizuka H, Sorimachi Y, et al. Evaluation of neck pain by using a visual analog scale before and after laminoplasty in patients with cervical myelopathy: relationship with clinical results. *Spine*. 2010;12(6):635-640.

2. Bakhsheshian J, Mehta VA, Liu JC. Current Diagnosis and Management of Cervical Spondylotic Myelopathy. *Global Spine J*. 2017;7(6):572-586.

3. Boni M, Cherobino P, Benazzo J. Multiple subtotal soma-

tectomy. Technique and evaluation in a series of thirty – nine cases. *Spine*. 1984;9(4):358-362.

4. Boogaarts HD, Bartels RHMA. Prevalence of cervical spondylotic myelopathy. *Eur Spine J*. 2015;24(2):139-141.

## HLAVNÍ TÉMA

### SOUČASNÉ MOŽNOSTI OPERAČNÍHO ŘEŠENÍ KRČNÍ SPONDYLOGENNÍ MYELOPATIE

5. Breig A, Turnbull I, Hassler O. Effects of mechanical stresses on the spinal cord in cervical spondylosis. A study on fresh cadaver material. *J Neurosurg.* 1966;25:45-56.
6. Cloward RB. The anterior approach for removal of ruptured cervical discs. *J Neurosurg.* 1958;15:602-614.
7. Fehlings MG, Skaf G. A review of the pathophysiology of cervical spondylotic myelopathy with insights for potential novel mechanisms drawn from traumatic spinal cord injury. *Spine.* 1998;23:2730-2737.
8. Fehlings M, Barry S, Kopjar B, Yoon ST, et al. Anterior versus posterior surgical approaches to treat cervical spondylotic myelopathy: outcomes of the prospective multicenter AOSpine North America CSM study in 264 patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38(26):2247-52.
9. Fehlings MG, Wilson JR, Karadimas SK, et al. Clinical evaluation of a neuroprotective drug in patients with cervical spondylotic myelopathy undergoing surgical treatment: design and rationale for the CSM-protect trial. *Spine.* 2013;38:68-75.
10. Fehlings MG, Tetreault LA, Riew KD, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Degenerative Cervical Myelopathy: Recommendations for Patients With Mild, Moderate, and Severe Disease and Nonmyelopathic Patients With Evidence of Cord Compression. *Global Spine J.* 2017;7(3 Suppl):70-83.
11. Hashimoto M, Mochizuki M, Aiba A, et al. C 5 palsy following anterior decompression and spinal fusion for cervical degenerative diseases. *Eur Spine J.* 2010;19:1702-1710.
12. Hirabayashi K, Watanabe K, Wakano K, et al. Expansive open-door laminoplasty for cervical stenotic myelopathy. *Spine.* 1983;8:693-699.
13. Jiang L, Chen W, Chen Q, et al. Clinical application of a new plate fixation system in open-door laminoplasty. *Orthopedics.* 2012;35(2):225-231.
14. Kadaňka Z, Benešová Y, Mechl M. Krční myelopatie – diagnostický souhrn. *Česk Slov Neurol N.* 2009;72/105(2):110-114.
15. Kadaňka Z. Spondylogenní cervikální myelopatie. *Česk Slov Neurol N.* 2010;73/106(3):209-226.
16. Kato S, Nouri A, Wu D, et al. Comparison of Anterior and Posterior Surgery for Degenerative Cervical Myelopathy. *JBJS Surgery.* 2017;99(12):1013-1021.
17. Kovalova I, Kerkovsky M, Kadanka Z, et al. Prevalence and imaging characteristics of asymptomatic and symptomatic spondylotic cervical spinal cord compression. *Spine.* 2016;41(24):1908-1916.
18. Kurokawa T, Tsuyama N, Tanaka H, et al. Enlargement of the spinal canal by the sagittal splitting of the spinous process. *Bessatsu Seikeigeka.* 1982;2:234-240.
19. Lin S, Zhou F, Sun Y, et al. The severity of operative invasion to the posterior muscular-ligament complex influences cervical sagittal balance after open-door laminoplasty. *Eur Spine J.* 2015;24:127-135.
20. Luo J, Cao K, Huang S, et al. Comparison of anterior approach versus posterior approach for the treatment of multilevel cervical spondylotic myelopathy. *Eur Spine J.* 2015;24:1621-1630.
21. Matsunaga S, Komiya S, Toyama Y. Risk factors for development of myelopathy in patients with cervical spondylotic cord compression. *Eur Spine J.* 2015;24:142-149.
22. McCormick JR, Sama AJ, Schiller NC, Butler AJ, Donnelly CJ 3rd. Cervical Spondylotic Myelopathy: A Guide to Diagnosis and Management. *J Am Board Fam Med.* 2020;33(2):303-313.
23. Mesfin A, Park MS, Piyaskulkaew Ch, Chuntarapas T, et al. Neck pain following laminoplasty. *Global Spine J.* 2015;5:17-22.
24. Nurick S. The natural history and the results of surgical treatment of the spinal cord disorder associated with cervical spondylosis. *Brain: J Neurol.* 1972;95(1):101-108.
25. Paracino R, Fasinella MR, Mancini F, et al. Review of laminoplasty versus laminectomy in the surgical management of cervical spondylotic myelopathy. *Surg Neurol Int.* 2021;12:44.
26. Ryba L, Chaloupka R, Repko M, Cienciala J. Dlouhodobé výsledky operačního řešení cervikální spondylogenní myelopatie pomocí „open-door“ laminoplastiky. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2015;3:209-215.
27. Sakara H, Hosono N, Mukai Y, et al. C5 palsy after decompression surgery for cervical myelopathy: review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28:2447-2451.
28. Sakaura H, Hosono N, Mukai Y, et al. C3-6 laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy maintains satisfactory long-term surgical outcomes. *Global Spine J.* 2014;4:169-174.
29. Schmeiser G, Bergmann JJ, Papavero L, Kothe R. Surgical Treatment of Multilevel Degenerative Cervical Myelopathy: Open-Door Laminoplasty and Fixation via Unilateral Approach. A Feasibility Study. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2021. doi: 10.1055/s-0041-1739224.
30. Smith GW, Robinson RA. The treatment of certain cervical spine disorders by the anterior removal of the intervertebral disc and interbody fusion. *J Bone Joint Surg.* 1958;40 A:607-624.

# 5. NEURO-MUSKULÁRNÍ FÓRUM

NEUROMUSKULÁRNÍ SEKCE ČNS



21.–22. 9. 2023

Hotel Kraskov  
Třemošnice-Starý Dvůr



VÍCE INFORMACÍ NA  
[www.kongresneurologie.cz](http://www.kongresneurologie.cz)



Objednejte si  
**ZDARMA** náš  
diagnostický set.



# NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JIŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha  
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: cz-info@sanofi.com  
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-1.0-01/2023.

**sanofi**

# Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy?

MUDr. Dominika Štátná<sup>1</sup>, MUDr. Ingrid Menkyová<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Roztroušená skleróza (RS) je závažné chronické onemocnění centrálního nervového systému, v jehož patogenезi hraje již od počátku roli jak autoimunitní zánět, tak neurodegenerace. Terapeutické možnosti RS se v posledních letech významně posunuly. V popředí zájmu je v současnosti časně nasazení vysoce účinných léků již po první atace, což nově v České republice u monoklonálních protilátek cílících na molekulu CD20 umožňují i úhradová kritéria. Ofatumumab je navíc možno aplikovat i v domácím prostředí, a to subkutánně jednou měsíčně. I ve světle těchto příznivých vyhlídek však nesmíme zapomínat na nutnost komplexního individuálního přístupu včetně nefarmakologických intervencí, zejména ovlivnění faktorů životního stylu.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, vysoce účinná terapie, chorobu modifikující léky, ofatumumab, úhradová kritéria, etiopatogeneze, monoklonální protilátky.

## High efficacy treatment since the first attack – an important step in the treatment of multiple sclerosis?

Multiple sclerosis (MS) is a serious chronic disease of the central nervous system, in whose pathogenesis both autoimmune inflammation and neurodegeneration play a role from the beginning. Therapeutic options for MS have expanded significantly in recent years. Early initiation of high efficacy treatment after the first attack is now at the forefront of interest, as reimbursement criteria now allow it for monoclonal antibodies targeting the CD20 molecule in the Czech Republic. Ofatumumab can also be administered at home, subcutaneously once a month. However, even in light of these favourable prospects, we must not forget the need for a comprehensive individual approach, including non-pharmacological interventions, especially influencing lifestyle factors.

**Key words:** multiple sclerosis, high efficacy therapy, disease-modifying drugs, ofatumumab, reimbursement criteria, etiopathogenesis, monoclonal antibodies.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je závažné chronické onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Díky pokrokům v poznání etiopatogeneze a novým terapeutickým možnostem však dnes lze u většiny nově diagnostikovaných pacientů významně zmírnit průběh nemoci a omezit či oddálit invaliditu. Jaké strategie respektují nejnovější poznatky, jaké léčebné možnosti máme v současnosti v České republice a jak zvolit správný postup u konkrétního pacienta?

## Etiopatogeneze a fenotypy

Nejnámější klasifikace RS pochází z roku 1996. Rozděluje onemocnění na čtyři základní fenotypy – relapsremitentní, sekundárně progresivní, primárně progresivní a progresivně-relabující (Lublin et Reingold, 1996). Toto dělení se nicméně ve světle nejnovějších poznatků o patogenезi stává do značné míry arteficiální. Nejnovější klasifikace z roku 2013 změnu chápání RS částečně zohledňuje a rozděluje fenotypy RS na relabující a progresivní a oba pak na aktivní nebo neaktivní (dle

magnetické rezonance (MR) či přítomnosti relapsů) (Lublin et al., 2014). Respektuje tedy přítomnost jak zánětlivé aktivity, tak neurodegenerativních procesů u všech pacientů již od počátku nemoci a zároveň zohledňuje účinek v současnosti dostupných chorobu modifikujících léků (DMD – disease-modifying drugs) cílících dominantně na zánětlivý proces. Ani toto dělení však plně nezohledňuje všechny patologické procesy určující svým kvantitativním rozdílem finální klinický fenotyp – tedy (1) akutní zánětlivou aktivitu, (2) chronický



MUDr. Dominika Štátná  
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze  
dominika.statna@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):40-44  
Článek přijat redakcí: 2. 10. 2022  
Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2022

„doutnající“ zánět, (3) demyelinizaci bílé i šedé hmoty, (4) axonální degeneraci, (5) ztrátu nervových buněk a (6) remyelinizaci (Obr. 1) (Pitt et al., 2022).

Akutní zánět zprostředkovaný T- i B-lymfocyty a monocyty migrujícími do CNS z periferie je dominantní zejména v raných fázích onemocnění, kdy je hematoencefalická bariéra (HEB) ještě otevřená. Na MR se tato aktivita projevuje vznikem nových hyperintenzních lézí, které několik týdnů vychytávají gadolinium. V pozdějších letech především u progresivní RS se HEB zavírá, to však neznamená, že zánět vymizel. Narůstá ale podíl chronické parenchymatózní a intersticiální zánětlivé aktivity manifestující se difúzní aktivací mikroglie na okrajích již existujících ložisek. Na MR nacházíme odpovídající chronické aktivní (doutnající/pomalou expandující) léze (Pitt et al., 2022; Giovannoni et al., 2022). Tato chronická zánětlivá aktiva je daleko hůře dosažitelná pro naše léčebné možnosti.

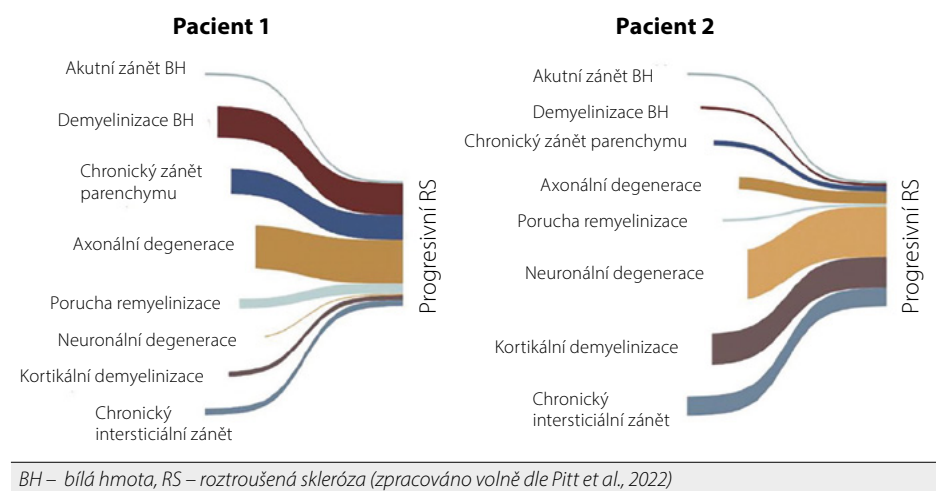
Cílem zánětu jsou primárně myelinové obaly nervových vláken, a to jak v bílé hmotě, tak ve hmotě šedé. Při demyelinizaci dochází k rozvoji akutní neurologické symptomatologie, podkladem trvalého poškození i progresse nezávislé na relapsech je ale ztráta neuronů a nervových vláken. Je přítomna vedle zánětlivé složky již od počátku nemoci a postupně začíná dominovat. Připisuje se zánětu s následnou retro i anterográdní neuronální degenerací, mitochondriálnímu poškození, oxidačnímu stresu, akumulaci železa, ektopickým lymfoidním folikulům tvořeným B-lymfocyty i věkem podmíněné neurodegeneraci a ztrátě funkčních rezerv (Macaron et Ontaneda, 2019). Tuto složku bohužel v současnosti napřímo ovlivnit nedokážeme. Ke zpomalení progresse dochází pouze prostřednictvím působení na zánětlivou aktivitu.

Zapomínat nesmíme ani na druhou stranu mince, tedy opravné procesy, konkrétně remyelinizaci. Ta je však bohužel významná jen u minority (20 %) pacientů. Nejintenzivnější je v počátcích nemoci (Patrikios et al., 2006), pozorována nicméně může být ve všech stádiích RS (Chang et al., 2012). Nejrozsáhlejší bývá u kortikálních lézí, méně se objevuje periventrikulárně a subkortikálně a prakticky ji nenalzáme v mozečku (Goldschmidt et al., 2009).

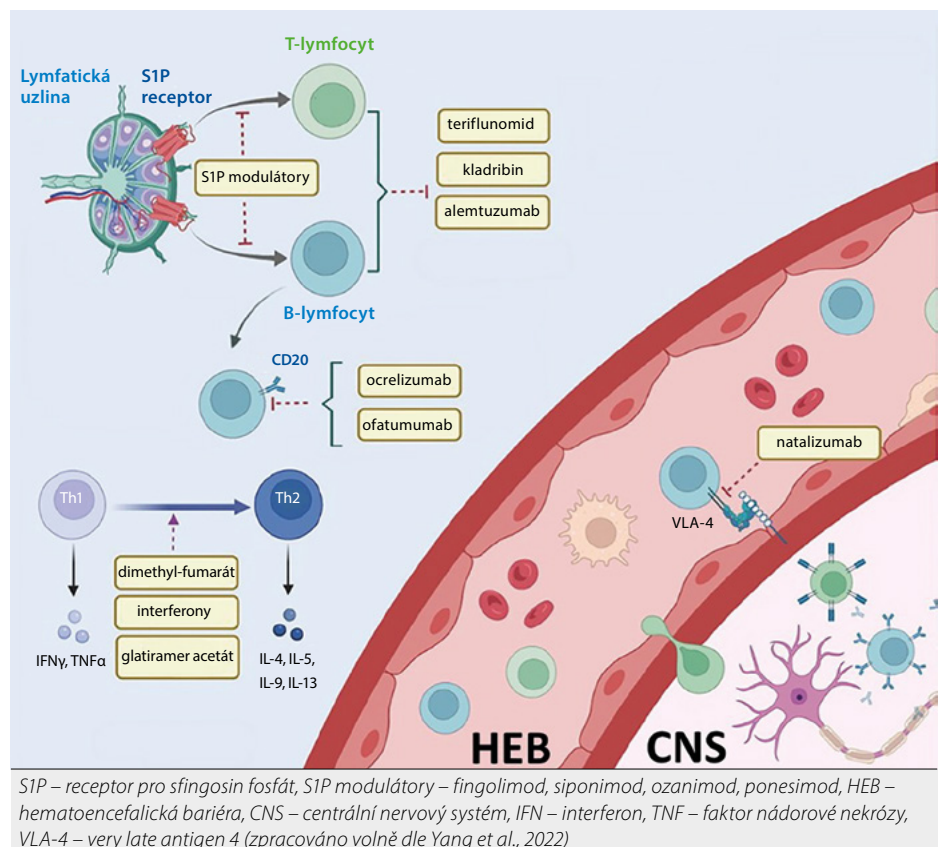
## Léčebná paleta se rozšiřuje

Začátky účinné léčby RS lze datovat do 60. let minulého století, kdy bylo zjištěno, že kortikoidy vedou k rychlejší úpravě stavu při akutních atakách. K přijetí konceptu dlouhodobé imunomodulační léčby však bylo zapotřebí ještě dalších 30 let. Zlom nastal v roce 1993, kde se na trh se dostal první DMD – interferon beta. Od té doby se léčebná paleta stále rozšiřuje. V současnosti máme k dispozici více než desítku DMD s různými mechanismy účinku (Tab. 1, Obr. 2).

Obr. 1. Odlíšný podíl patologických procesů u pacientů se stejnými klinickými fenotypy



Obr. 2. Mechanismus účinku chorobu modifikujících léků



**Tab. 1.** Chorobu modifikující léky schválené pro léčbu roztroušené sklerózy v České republice

Účinná látka (název přípravku)	Mechanismus účinku	Frekvence a způsob podání	Typické nežádoucí účinky	Kategorie/účinnost
Interferon beta 1a (Avonex, Plegridy, Rebif 22, Rebif 44) Interferon beta 1b (Betaferon, Extavia)	Potlačuje expresi prozánětlivých a podporuje expresi protizánětlivých cytokinů, inhibuje proliferaci a snižuje vstup zánětlivých buněk do CNS	1x týdně i. m. 1x á 2 týdny s. c. 3x týdně s. c. Obden s. c.	Chřipkové příznaky, možné zvýšení jaterních testů a změny v krevním obraze, kožní reakce	Základní
Glatiramer acetát (Copaxone)	Působí přesmyk od prozánětlivých k regulačním T-lymfocytům, inhibuje APC kompeticí s myelinovým antigenem	1x denně s. c. 3x týdně s. c. (dle dávky)	Reakce v místě vpichu, bezprostřední poinjekční reakce	Základní
Teriflunomid (Aubagio)	Redukuje proliferaci aktivovaných T- a B-lymfocytů blokováním mitochondriálního dýchání prostřednictvím inhibice dihydroorotát dehydrogenázy	1x denně p. o.	Gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, alopecie	Základní
Dimethyl-fumarát (Tecfidera)	Posiluje antioxidační schopnost buněk stimulační transkripčního faktoru Nrf2, indukuje tvorbu protizánětlivých cytokinů IL-4 a IL-10 a snižuje hladinu TNF alfa	2x denně p. o.	Zarudnutí kůže, gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie	Základní
Natalizumab (Tysabri)	Zamezuje pronikání autoreaktivních T-lymfocytů přes HEB	1x měsíčně i. v. nebo s. c.	Progresivní multifokální leukoencefalopatie	HET
Alemtuzumab (Lemtrada)	Protilátka proti CD52, působí panlymfocytární depleci	1. rok 1x denně i. v. 5 dní, 2. rok 1x denně 3 dny	Infuzní reakce, herpetické infekce, autoimunitní komplikace	HET
Ocrelizumab (Ocrevus)	Protilátka proti CD20, působí selektivní depleci B-buněk s výjimkou hematopoetických kmenových buněk a plazmatických buněk	Nejprve 2x i. v. s odstupem 14 dní, následně 1x i. v. každých 6 měsíců	Infuzní reakce, infekce, malignity??	HET
Ofatumumab (Kesimpta)	Protilátka proti CD20, působí selektivní depleci B-buněk s výjimkou hematopoetických kmenových buněk a plazmatických buněk	Po úvodní titraci 1x měsíčně s. c.	Infuzní reakce, infekce, malignity??	HET
Kladribin (Mavenclad)	Působením na syntézu a opravné mechanismy DNA působí buněčnou smrt	1x p. o. 5 dní v 1. a 2. měsíci, cyklus se opakuje za 12 měsíců	Lymfopenie, malignity??	HET
Fingolimod (Gilenya)	Blokací receptoru pro sfingosin fosfát (podtyp 1, 3, 4 a 5) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS	1x denně p. o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie	HET
Siponimod (Mayzent)	Blokací receptoru pro sfingosin fosfát (podtyp 1 a 5) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS	1x denně p. o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie	HET
Ozanimod (Zeposia)	Blokací receptoru pro sfingosin fosfát (podtyp 1 a 5) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS	1x denně p. o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie	HET
Ponesimod (Ponvory)	Blokací receptoru pro sfingosin fosfát (podtyp 1) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS	1x denně p. o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie	HET

CNS – centrální nervový systém, i. m. – intramuskulárně, s. c. – subkutánně, APC – antigen prezentující buňka, p. o. – perorálně, Nrf2 – jaderný faktor 2 odvozený od erytroidů, IL – interleukin, TNF – faktor nádorové nekrózy, HEB – hematoencefalická bariéra, i. v. – intravenózně, HET – vysoce účinné léky, MoAb – monoklonální protilátka, DNA – deoxyribonukleová kyselina, AV – atrioventrikulární (zpracováno volně dle Attfield et al., 2022)

Dalším samostatným tématem je celkový přístup k podávání DMD. Obecně jsou nasazovány v rámci dvou základních terapeutických strategií. U tzv. eskalační strategie jsou zpočátku nasazovány základní DMD s obecně příznivějším bezpečnostním profilem (interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid a dimethyl-fumarát)

a teprve při nedostatečné účinnosti je léčba eskalována na HET. Druhou variantou je časná intenzivní strategie s nasazením HET (S1P modulátory, DMD cílicí na molekulu CD20, natalizumab, alemtuzumab, kladribin) již od počátku RS. Data z klinických studií i z reálné klinické praxe stále více ukazují, že použití vysoce

účinné protizánětlivé terapie hned v úvodu přináší lepší klinický benefit (Spelman et al., 2021; Buron et al., 2020; Harding et al., 2019; He et al., 2020; Uher et al., 2021). Je ale třeba mít na paměti i horší bezpečnostní profil HET ve srovnání s DMD základními (Luna et al., 2020).

**Tab. 2.** Nomenklatura monoklonálních protilátek

Předpona	Původní cílová struktura	Původ (typ) protilátky	Přípona
variabilní	Tumor: -tu(m)-	Myší (mouse): -o-	-mab
	Imunitní systém: -li(m)-	Chimerická: -xi-	
	Nervový systém: -neu(r)-	Humanizovaná: -zu-	
	Interleukin: -ki(n)-	Humánní: -u-	

## Monoklonální protilátky

Velká část HET se řadí mezi tzv. monoklonální protilátky (MoAb). MoAb jsou využívány s velkým úspěchem napříč celým spektrem medicínských oborů. První MoAb byly myšího původu, vysoce imunogenní s rizikem rozvoje anafylaktické reakce, zvláště pak při opakovaném podání. Vzhledem k pokrokům v oblasti genového inženýrství však byly postupně připravovány MoAb s čím dál tím lepším bezpečnostním profilem a nižší imunogenicitou – MoAb chimérické, humanizované a nakonec i plně humánní (Tab. 2) (Bayer, 2019).

MoAb jsou proteiny, je tedy třeba aplikovat je parenterálně. Zpočátku byly dominantně podávány intravenózně. Díky nízké proteolytické aktivitě podkožní tkáň je nicméně možné podávat je i subkutánně a ve světle četných výhod této formy podání začíná být dnes podkožní aplikace trendem nejenom v neurologii. Přináší řadu výhod pro pacienty i zdravotníky – menší invazivitu, větší šetrnost a komfort, lepší adherenci pacientů, úsporu času, nižší náklady na spotřební materiál, uvolnění kapacit zdravotnických zařízení a zejména pak větší schůdnost aplikace i v méně specializovaném ambulantním nebo dokonce domácím prostředí. Nevýhodou je naopak vyšší podíl možných reakcí v místě vpichu (Viola et al., 2018; Hamuro et al., 2017).

První MoAb určená pro pacienty s RS, natalizumab, byla uvedena v roce 2007 a přinesla více než dvojnásobnou efektivitu ve srovnání s tehdy dostupnými DMD (Polman et al., 2006). Naopak jednou z nejnovějších MoAb využívanou v léčbě RS je ofatumumab.

## Ofatumumab

Ofatumumab je plně humánní monoklonální protilátka třídy IgG cílící proti molekule CD20 na povrchu B-lymfocytů. Úloha B-lymfocytů v patogenezi RS byla dlouho podceňována a za hlavní viníky RS byly označovány T-lymfocyty. S postupem času se však začaly objevovat důkazy o důležitosti dalších složek imunitního systému (zejm. B-lymfocytů, mikroglií, astrocytů)

a B-lymfocyty začaly být dokonce považovány za klíčové faktory zodpovídající za tkáňové poškození. Již od počátku nemoci formují na mozkových plenách a v okolí zánětlivých lézí ektopické lymfoidní folikuly a poškozují CNS prostřednictvím prezentace antigenu, interakce s dalšími složkami imunitního systému i produkce autoprotiátek, prozánětlivých cytokinů a solubilních neurotoxických faktorů (Cree, Oksenberg et Hauser, 2022). Nejpresvědčivějším důkazem o aktivním zapojení těchto multifunkčních buněk do etiopatogeneze RS je pak jednoznačně efektivita léčby založené na depleci B-lymfocytů.

Ofatumumab má ve srovnání s jinými DMD cílícími na molekulu CD20 využívanými v léčbě RS řadu výhod. Na rozdíl od chimérického rituximabu a humanizovaného ocrelizumabu je méně imunogenní. Unikátní je rovněž vazebný epitop ofatumumabu, který se na rozdíl od ostatních antiCD20 DMD váže nejenom na velkou, ale i na malou extracelulární smyčku molekuly CD20 (Teeling et al., 2006). Dalším důležitým poznatkem je distribuce ofatumumabu přes lymfatický systém. Ta zajišťuje vyšší koncentraci v místě rezervoárů autoreaktivních lymfocytů. Rozdílem je i subkutánní podání, jehož výhody byly diskutovány výše. Po iniciačním dávkovacím režimu se ofatumumab podává jednou měsíčně, a to pomocí autoinjektoru v nízkém aplikačním objemu 0,4 ml (řádově nižší ve srovnání s intravenózně podávanými antiCD20 DMD) bez nutnosti premedikace (SPC Kesimpta).

Vysoká účinnost a příznivý bezpečnostní profil ofatumumabu byly prokázány ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze III. Ve studii ASCLEPIOS I byla roční míra relapsů ve srovnání s teriflunomidem redukována o 50,5 %, ve studii ASCLEPIOS II o 55,5 %. Metaanalýza prokázala i signifikantní snížení rizika dosažení tříměsíční a šestiměsíční potvrzené progresy disability ve srovnání s teriflunomidem o 34,4 %, respektive 32,5 %. Rovněž pacienti léčení ofatumumabem vykazovali ve srovnání s pacienty léčenými teriflunomidem

81,9% (ASCLEPIOS I) a 84,5% (ASCLEPIOS II) redukcí v počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí na MR. Výskyt nežádoucích příhod byl u ofatumumabu a teriflunomidu podobný (83,6 % a 84,2 %). U ofatumumabu se jednalo dominantně o reakce v místě vpichu (Hauser et al., 2020). Data z otevřené extenze ALITHIOS pak přinesla další zajímavé poznatky. Potvrdila, že časné nasazení HET ve srovnání s pacienty, u nichž byla zvolena eskalační strategie, zlepšuje více dlouhodobou prognózu (Hauser et al., 2022).

## Doporučení a úhradová kritéria se přibližují

V reálné klinické praxi v České republice je kromě indikačních kritérií nutno zohledňovat i kritéria úhradová, ta však bohužel dlouhodobě zaostávají za odbornými doporučeními. Zlom nastává v roce 2022, kdy se úhradová kritéria přibližují k českému doporučenému standardu (Kubala Havrdová et Piřha, 2020) vycházejícímu z doporučení mezinárodních (Montalban et al., 2018). V přítomnosti negativních prognostických markerů je totiž nově možná léčba pacientů s klinicky definitivní RS pomocí HET již od první ataky. Vedle ocrelizumabu se od 1. 4. 2022 tato možnost otevřela i pro ofatumumab, tedy pro DMD užívané v domácím prostředí.

Ofatumumab je nyní hrazen u pacientů s definitivní RS (dle McDonaldových kritérií z roku 2017) s invaliditou nepřesahující na Kurtzkeho škále (EDSS – Expanded Disability Status Score) skóre 5,5: (1) se známky nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého relapsu nebo (2) s aktivní formou choroby (jeden dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce nebo dva dokumentované a léčené relapsy v předchozích dvou letech) a zároveň s významným nálezem na MR (přítomnost T1 gadolinium enhancující léze nebo infratentoriální léze nebo spinální léze).

## Individuální přístup

S dostupností celé škály DMD a rozvolněním úhradových kritérií vyvstává logická otázka, jak postupovat u individuálního pacienta. Léčbu je jednoznačně důležité zahájit co nejdříve. Na druhou stranu RS je chronické onemocnění s vyhlídkou celoživotní terapie

a v první řadě je tak třeba diagnózu nestanovit ukvapeně a pacienta pečlivě vyšetřit. Dostupnost HET již po první atace je zásadní změnou umožňující zamezit nevratnému poškození CNS v době, kdy je efektivita terapie nejvyšší. U minority pacientů s mírnou formou nemoci však není důvod podstupovat vyšší bezpečnostní riziko plynoucí z podávání HET a vhodnou volbou je terapie eskalační. Soustředit bychom se tedy měli vedle diagnostiky i na stanovení prognostických markerů. Dalším důležitým faktorem je přítomnost komorbidit a samozřejmě i informace o plánování gravidity. V neposlední řadě nesmíme zapomínat na preference pacienta, který musí být součástí rozhodovacího procesu. To je ještě potvrzeno skutečností, že léčba je většinou zahájena v době, kdy pacient subjektivně nepocítuje větší zdravotní problémy.

Ihned po stanovení diagnózy a zejména pak po zahájení léčby je třeba začít i s pečli-

vou monitorací s ohledem na aktivitu nemoci i bezpečnost terapie. Kromě pravidelných laboratorních odběrů a vyhodnocení EDSS je optimální zařadit do sledování i další klinické testy doplňující nedostatky této škály (minimálně Symbol Digit Modalities Test hodnotící kognici, Nine-Hole Peg Test hodnotící jemnou motoriku a Timed 25 Foot Walk Test vyhodnocující rychlost chůze) (Goldman et al., 2019). Důležitá je i pravidelná monitorace pomocí MR, která umožní odhalit také subklinickou aktivitu nemoci.

Jak vidno, volba léčivého přípravku a celkově vedení terapie je ovlivněno řadou proměnných. Patří proto do rukou zkušeného neurologa s dobrou znalostí mechanismu účinku, farmakokinetiky a farmakodynamiky i nežádoucích účinků jednotlivých DMD i dalších, symptomatických, případně nefarmakologických terapeutických přístupů (rehabilitace, faktory životního stylu, ergoterapie, psychoterapie apod.).

## Závěr

I přes stále se rozšiřující terapeutické možnosti RS ovlivňují aktuálně dostupné DMD dominantně zánětlivou složku a neuroprotektivní a neuroreparační léčba zůstávají nedosaženým ideálem. Časné potlačení zánětu je tak naší hlavní léčebnou strategií a i z tohoto důvodu je změna českých úhradových kritérií umožňující zahájení léčby vysoce účinnými léky hned po první atace důležitým posunem v boji proti nevratnému poškození CNS. Ofatumumab navíc představuje vítanou variantu léčby s možností jednoduché aplikace léku v domácím prostředí. I ve světle těchto příznivých vyhlídek však nesmíme zapomínat na nutnost komplexního přístupu včetně nefarmakologických intervencí, zejména ovlivnění faktorů životního stylu.

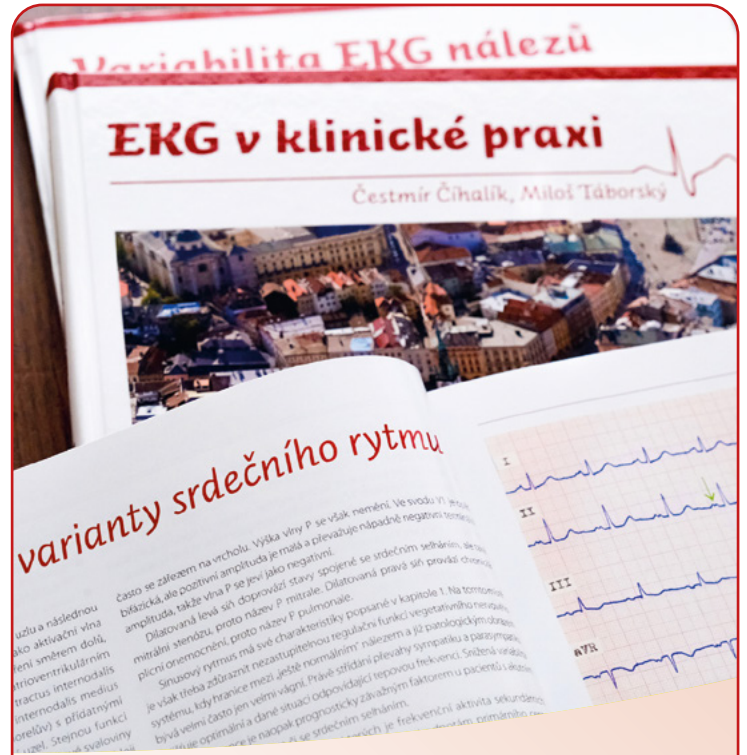
*Práce byla podpořena grantem MZ ČR-RVO-VFN64165 a výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio Neuroscience.*

## LITERATURA

1. Attfield KE, Jensen LT, Kaufmann M, Friese MA, Fugger L. The immunology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 2022. Published online May 4, 2022;1-17. doi:10.1038/s41577-022-00718-z.
2. Bayer V. An Overview of Monoclonal Antibodies. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(5). doi:10.1016/J.SONCN.2019.08.006
3. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Neurology*. 2020;95(8):E1041-E1051. doi:10.1212/WNL.00000000000010135.
4. Cerqueira JJ, Compston DAS, Geraldes R, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):844-850. doi:10.1136/JNNP-2017-317509.
5. Cree BAC, Oksenberg JR, Hauser SL. Multiple sclerosis: two decades of progress. *Lancet Neurol*. 2022;21(3):211-214. doi:10.1016/S1474-4422(22)00040-0.
6. Giovannoni G, Popescu V, Wuferl J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the „real MS.“ *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15. doi:10.1177/17562864211066751.
7. Goldman MD, Larocca NG, Rudick RA, et al. Evaluation of multiple sclerosis disability outcome measures using pooled clinical trial data. *Neurology*. 2019;93(21):e1921-e1931. doi:10.1212/WNL.00000000000008519.
8. Goldschmidt T, Antel J, König FB, Brück W, Kuhlmann T. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. *Neurology*. 2009;72(22):1914-1921. doi:10.1212/WNL.0B013E3181A8260A.
9. Hamuro L, Kijanka G, Kinderman F, et al. Perspectives on Subcutaneous Route of Administration as an Immunogenicity Risk Factor for Therapeutic Proteins. *J Pharm Sci*. 2017;106(10):2946-2954. doi:10.1016/J.XPHS.2017.05.030.
10. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):536-541. doi:10.1001/JAMANEUROL.2018.4905.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab

- versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557. doi:10.1056/NEJM0A1917246.
12. Hauser SL, Fox E, Aungst A, et al. Long-term Efficacy of Ofatumumab in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. P5.004. AAN. Published 2022.
13. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316. doi:10.1016/S1474-4422(20)30067-3.
14. Chang A, Staugaitis SM, Dutta R, et al. Cortical remyelination: a new target for repair therapies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(6):918-926. doi:10.1002/ANA.23693.
15. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(9):1233-1240. doi:10.1177/1352458516675039.
16. Kubala Havrdová E, Piřha J. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra. Published online 2020. Accessed September 28, 2022. [https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/rs\\_odborna-2\\_0\\_final\\_pub\\_web-2.pdf](https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/rs_odborna-2_0_final_pub_web-2.pdf).
17. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
18. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-911. doi:10.1212/WNL.46.4.907.
19. Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184-191. doi:10.1001/JAMANEUROL.2019.3365.
20. Macaron G, Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicine*. 2019;7(3). doi:10.3390/BIMEDICINES7030056.
21. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/

- EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120. doi:10.1177/1352458517751049.
22. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006;129(Pt 12):3165-3172. doi:10.1093/BRAIN/AWL217.
23. Pitt D, Lo CH, Gauthier SA, et al. Toward Precision Phenotyping of Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2022;9(6):e200025. doi:10.1212/NXI.0000000000200025.
24. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):899-910. doi:10.1056/NEJM0A044397/SUPPL\_FILE/NEJM\_POLMAN\_899SA1.PDF.
25. SPC Kesimpta. Accessed September 28, 2022. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0250535>.
26. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 2021;78(10):1197-1204. doi:10.1001/JAMANEUROL.2021.2738.
27. Teeling JL, Mackus WJM, Wiegman LJJM, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol*. 2006;177(1):362-371. doi:10.4049/JIMMUNOL.177.1.362.
28. Uher T, Krasensky J, Malpas C, et al. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(3):e797. doi:10.1212/NXI.0000000000000979.
29. Viola M, Sequeira J, Seiça R, et al. Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: How do we get there? *J Control Release*. 2018;286:301-314. doi:10.1016/J.JCONREL.2018.08.001.
30. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13:1111. doi:10.3389/FNEUR.2022.824926/BIBTEX.



# ČASOPISY

SUPPLEMENTA  
REPRINTY

TIŠTĚNÁ FORMA

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY  
BROŽURY

**Komunikujeme  
s lékaři všemi  
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

E-SHOP  
ARCHIV ČLÁNKŮ  
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ

# ON-LINE

SEMINÁŘE  
AKCE NA KLÍČ

# KONGRESY



# Využití anti-CGRP monoklonálních protilátek u širokého spektra pacientů

**MUDr. Markéta Škodová**

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava, p. o.

Monoklonální protilátky CGRP představují specifickou profylaxi migrény. Velmi dobrá účinnost u epizodické i chronické migrény včetně komorbidní bolesti hlavy z nadužívání analgetik byly prokázány jak ve studiích, tak také v reálné praxi. Výhodou je dávkování v jednoměsíčních nebo kvartálních intervalech, které zvyšují adherenci k terapii. Léčba je velmi dobře tolerována. Monoklonální anti-CGRP protilátky neovlivňují imunitní systém a nemají lékové interakce.

**Klíčová slova:** monoklonální protilátky, CGRP, migréna, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab.

## The use of anti-CGRP monoclonal antibodies amongst wide variety of patients

Monoclonal CGRP antibodies represent a specific type of migraine prophylaxis. A high effectiveness on both episodic and chronic migraine including concomitant medication overuse headache was proven in scientific studies as well as in clinical practice. Once-monthly or once-quarterly dosing improving the therapy adherence proved to be the main advantage of the treatment. The therapy is well tolerated by patients. Monoclonal CGRP antibodies do not affect the immune system and do not have drug interactions.

**Key words:** monoclonal antibodies, CGRP, migraine, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab.

## Úvod

Migréna je jedním z nejčastějších neurologických onemocnění. Diagnóza migrény byla celosvětově stanovena zhruba u 1,04 miliardy lidí s největší prevalencí u žen ve věku 15–49 let. Prevalence migrény v ČR je odhadována na 1,72 milionu obyvatel (Nežádal et al., 2020). Charakterizuje ji středně silná až silná pulzující bolest hlavy, která se zhoršuje fyzickou námahou a je provázena dalšími příznaky, jako jsou fotofobie, fonofobie, nauzea a zvracení. Podle frekvence výskytu ji můžeme dělit na formu epizodickou (EM) s výskytem záchvatů méně než 15 dnů v měsíci, nebo chronickou (CM), kde se bolest hlavy objevuje 15 a více dnů v měsíci, z nichž nejméně 8 splňuje charakteristiku migrény, a to po dobu minimálně 3 měsíců. Uvádí se, že více

než 33 % migreniků má obtíže 4 a více dnů v měsíci a 5 % pacientů více než 15 dnů v měsíci (Bártková, 2019).

Kromě samotných bolestí hlavy mají migrenici i trojnásobně vyšší riziko anxiety a deprese včetně zvýšeného rizika dalších psychiatrických a kardiovaskulárních komorbidit. Dalším rizikem je i v rámci akutní symptomatiky nadužívání analgetik, které může vést k rozvoji MOH (medication overuse headache) (Nissan et al., 2022).

## Klíčová role CGRP

Již v 90. letech minulého století byla objevena klíčová role CGRP (calcitonin gene related peptide) v patofyziologii migrény. Tento neuropeptid má zásadní úlohu v aktivaci migrenózního záchvatu, podílí se zejména na

cévní vazodilataci, aktivaci mastocytů, vzniku perivaskulárního zánětu i na periferní senzitivizaci (Šípková et al., 2022). Během migrény byl pozorován významný nárůst hladin CGRP a intravenózní podání CGRP formou infuze u pacientů indukovala bolest hlavy podobnou migréně (SPC Aimovig). Protrahovaná aktivace trigeminálních drah pomocí CGRP může vést k centrální senzitivizaci, a tím může přispívat k transformaci EM do CM (Wen et al., 2014).

Již od roku 2019 se na trhu objevily monoklonální protilátky k profylaxi migrény. Jako první byl plně humánní erenumab, který silně a specificky soutěží o vazebné místo s CGRP a inhibuje jeho vliv na CGRP receptor. Záhy v roce 2019 následoval fremanezumab jako první zástupce humanizovaných protilátek, které cílí přímo na molekulu CGRP, podobně



MUDr. Markéta Škodová  
Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava, p. o.  
skodovam@nemji.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):46-49  
Článek přijat redakcí: 31. 10. 2022  
Článek přijat k publikaci: 9. 1. 2022

**AJOVY**<sup>®</sup> ▼  
(fremanezumab)  
injekce 225 mg/1,5 ml

**MIGRÉNA UŽ VÁŠ  
ŽIVOT NEZASTAVÍ**



## Dobře tolerovaná léčba pro prevenci migrény.

✓  
**Jediný schválený  
anti-CGRP lék, který  
nabízí flexibilní  
čtvrtletní a měsíční  
dávkování<sup>1</sup>**

✓  
**Dlouhodobý  
účinek  
a nízké riziko  
wearing-off  
efektu<sup>2</sup>**

✓  
**Léčba AJOVY<sup>®</sup>  
je bezpečná  
i u pacientů  
s kardiovaskulárním  
onemocněním<sup>3,4,5</sup>**

✓  
**Pacientský program  
a [www.migrena-kompas.cz](http://www.migrena-kompas.cz)  
web pro pacienty**

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

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

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

**Literatura:** 1. AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. SPC, aktualizace textu 12/2021. 2. Cohen-Barak, et al. Cephalalgia 2018;18:1960–1971. 3. Silberstein, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. The Journal of Headache and Pain 2020. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>. 4. Dodick DW, et al. JAMA 2018;319:1999–2008. 5. Nahas SJ, et al. Presented at: American Academy of Neurology (AAN) 2020 Annual Meeting; April 25–May 1, 2020.

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

**teva**

jako galcanezumab dostupný od roku 2020 (Kojecský, 2021). Tyto protilátky se aplikují subkutánně velmi jednoduše pomocí předplněného autoinjektoru. Jako poslední zástupce humanizovaných protilátek proti molekule CGRP přišel na trh v roce 2021 eptinezumab, který se podává formou intravenózní infuze. Preskripce a aplikace protilátek je vázána na specializovaná centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy. Fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab redukuje nadbytek CGRP na trigeminálních senzických senzitivních vláknech. Rychlost vazby na peptid a následné disociace se u těchto tří protilátek liší, klinický význam tohoto rozdílu však není zatím zřejmý (Nežádal et al., 2020). Monoklonální anti-CGRP protilátky mají ve srovnání s konvenční perorální profylaxí řadu výhod. Na cílové místo se vážou s vysokou specificitou a díky vysoké molekulové hmotnosti téměř neprocházejí přes hematoencefalickou bariéru. Dlouhý eliminační poločas umožňuje podávání v jednoměsíčních a v případě fremanezumabu a eptinezumabu také v tříměsíčních intervalech. Po aplikaci dochází k degradaci enzymatickou proteolýzou pomocí retikuloendotelového systému, výsledkem jsou malé peptidy a aminokyseliny, které mohou být v organismu využity de novo nebo vyloučeny ledvinami. Díky tomuto mechanismu nedochází k interakcím s dalšími léky, které podléhají renální nebo hepatální exkreci. Přesně cílený mechanismus působení snižuje míru nežádoucích účinků, takže podávání je velmi dobře tolerováno (Nežádal et al., 2020). Výskyt s léčbou spojených nežádoucích účinků byl ve studiích srovnatelný s placebem. Většinou šlo o lokální reakci v místě vpichu, respirační virové a močové infekce. Z gastrointestinálních potíží byla nejčastější nauzea, zvracení (2–6 %) a zácpa (0,6–2,6 %), četnost průjmů byla pod 1 % (Kojecský, 2021). V postmarketingovém sledování se vzácně ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) vyskytly i případy anafylaxe u všech zmiňova-

ných protilátek (SPC Aimovig, SPC Ajovy, SPC Emgality, SPC Vyepti).

### Nasazení a vysazení protilátek proti CGRP

Profylaktickou léčbu migrény lze obecně zvažovat v případech výskytu 4 a více dní s migrénou v měsíci, výrazné interference s denními aktivitami, kontraindikace nebo nežádoucích účinků analgetik v symptomatické léčbě. Při progresi migrény do chronické formy, která je definována 15 a více dny s bolestí hlavy v měsíci, z nichž nejméně 8 má charakter migrény, a to po dobu minimálně 3 měsíců, nabývá vhodně zvolená a dobře fungující profylaxe na významu. Uvádí se, že pomocí perorálních profylaktik lze dosáhnout 50% zlepšení u 50–75 % pacientů (Goadsby et al., 2002). Tato léčiva nebyla primárně vyvinuta k terapii migrény, mají často limitovaný efekt a nízkou tolerabilitu, což souvisí s nízkou adherencí k léčbě (Nissan et al., 2022). Z databáze 4 600 pacientů vyplynulo, že po 6 měsících přerušilo terapii minimálně 73 % nemocných (Bártková, 2019).

Léčba monoklonálními protilátkami proti CGRP je indikována při selhání nebo intoleranci nejméně dvou perorálních profylaxí, které jsou uvedeny v tabulce 1, z nichž nejméně jedna musí být antiepileptikum (topiramát nebo valproát) při výskytu 4 a více dnů s migrénou. Selhání účinku lze hodnotit až po 3 měsících terapie.

Po nasazení anti-CGRP protilátek se efekt léčby hodnotí za 3 měsíce. Je-li dosaženo alespoň 50% zlepšení po 3. měsíci užívání ve smyslu redukce MMD (monthly migraine days), v terapii lze pokračovat. Evaluace dosaženého terapeutického působení se provádí pravidelně v tříměsíčních intervalech. Pokud ve 3 po sobě jdoucích měsících je efekt nižší než 50 %, léčba je vysazena (Nežádal et al., 2020). V případě nedostatečného terapeutického efektu by připadalo u úvahu zvážit tzv. „switch“ na protilátku s jiným mechanismem účinku, což podporují

i některá kazuistická sdělení (Nežádal et al., 2020). Tato možnost však v ČR zatím nemá oporu ve formě úhrady pojišťovnou. Je nutné individuální posouzení revizním lékařem pojišťovny.

V českém souboru 130 pacientů léčených erenumabem ve standardní dávce 140 mg po 28 dnech nebo fremanezumabem v obvyklé dávce 225 mg po 1 měsíci nebo 675 mg po 3 měsících se potvrdil výborný terapeutický efekt protilátek. Po 3 měsících došlo k průměrnému poklesu MMD o 60,5 %, po 6 měsících účinnost dokonce stoupla na 70 %. Účinnost terapie byla vyšší u CM než u EM (75,9 % vs. 69,9 % po 12 měsících terapie). Při porovnání pacientů s MOH a bez ní nebyl v prvních 9 měsících pozorován významný rozdíl efektu terapie. Po 12 měsících léčby byl pokles MMD výraznější u pacientů s MOH (76,2 %) vs. bez MOH o 68,0 %. U podávání fremanezumabu nebyl zaznamenán významný rozdíl mezi jednoměsíčním a kvartálním podáním, nicméně počet pacientů byl relativně nízký. Z celkového počtu 130 pacientů se nežádoucí účinky vyskytly pouze u 10 z nich, většinou šlo o mírnou reakci v místě vpichu, u jednoho pacienta na erenumabu však musela být léčba vysazena pro úpornou obstipaci. Ze skupiny léčených fremanezumabem nebyla pro nežádoucí účinky léčba vysazena u nikoho, nicméně je nutné brát v potaz i velikost obou skupin, kdy značně převažovali pacienti léčení erenumabem (Šípková et al., 2022).

Celková délka léčby monoklonálními protilátkami není určena. Konsensus expertů EHF (European Headache Federation) doporučuje přerušit terapii po 6–12 měsících k posouzení nutnosti dalšího pokračování. Současně dostupná real-world klinická data však ukazují, že po přerušení léčby často dochází k progresivnímu nárůstu frekvence migrén až ke stavu před zahájením léčby. V italské observační studii, kde bylo zařazeno 154 pacientů (107 pacientů s CM a 47 pacientů s vysoko frekventní EM), byla terapie erenumabem nebo galcanezumabem vysazena po 12 měsících terapie. Během následujících 3 měsíců postupně rostla frekvence migrén a docházelo ke zhoršování dalších sledovaných parametrů, přesto u více než třetiny pacientů s CM i po 3 měsících od vysazení léčby přetrvávala nejméně poloviční redukce

**Tab. 1.** Skupiny profylaktické léčby v ČR (podle údajů v souhrnu o léčivém přípravku)

Skupina 1	topiramát
Skupina 2	valproát*
Skupina 3	betablokátory (metoprolol, propranolol <sup>§</sup> , bisoprolol <sup>§</sup> )
Skupina 4	antidepresiva (amitriptylin a venlafaxin <sup>§</sup> )
Skupina 5	blokátoři kalciových kanálů (flunarizin* a cinarizin)

\* kontraindikován u dívek a žen ve fertilním věku; <sup>§</sup> léky neregistrované k léčbě migrény, ale s prokázanou účinností;

<sup>§</sup> dříve registrovaný v ČR pro terapii migrény

migrén (Vernieri et al., 2021). Opětovné nasazení terapie po tříměsíčním vysazení vede k obnovení léčebného efektu s redukcí frekvence migrén a zlepšení dalších sledovaných parametrů, jak naznačují data německého souboru, který zahrnoval 39 pacientů

lčených erenumabem, galcanezumabem či fremanezumabem (Raffaelli et al., 2022).

### Závěr

Profylaktická léčba migrény monoklonálními protilátkami je v současné době

považována za vysoce efektivní a velmi dobře tolerovanou léčbu. Nízké procento nežádoucích účinků a dlouhý biologický poločas umožňující podávání v měsíčních nebo kvartálních intervalech jsou nespornými benefity terapie.

### LITERATURA

1. Bártková A. Akutní a profylaktická terapie migrény. *Prakt. lékař. 2019;15(4):208-212.*
2. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current Understanding and treatment. *N Engl J Med. 2002;346(4):257.*
3. Kojecký V. Anti-CGRP léčiva a trávicí trakt. *Neurol. praxi. 2021;22(4):315-319.*
4. Nežádal T, Marková J, Bártková A, et al. CGRP monoklonální protilátky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N. 2020;83/116(4):445-451.*
5. Nissan GR, Kim R, Cohen JM, et al. Reducing the Burden of Migraine: Safety and Efficacy of CGRP Pathway-Targeted Pre-

- ventive Treatments. *J. Clin. Med. 2022;11:4359.*
6. Raffaelli B, Terhart M, Mecklenburg J, et al. Resumption of migraine preventive treatment with CGRP (-receptor) antibodies after a 3 month drug holiday: a real world experience. *J Headache Pain. 2022;23:40.*
7. Souhrn údajů o přípravku Ajovy 225 mg 1 × 1,5 ml. 15. 10. 2022.
8. Souhrn údajů o přípravku Aimovig 70 mg inj sol 1 × 1 ml. 15. 10. 2022.
9. Souhrn údajů o přípravku Emgality 120 mg inj sol 1 × 1 ml. 15. 10. 2022.
10. Souhrn údajů o přípravku Vyepti 100 mg 1 × 1 ml. 15. 10. 2022.

11. Šípková J, Nežádal T, Čtrnáctá D, et al. Protilátky CGRP v profylaktické léčbě migrény. *Cesk Slov Neurol N. 2022;85/118(3):248-256.*
12. Vernieri F, Brunelli N, Messina R, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain. 2021;22:154.*
13. Wen F, Yuhua Lv, Guomin Y, et al. Pilot study of amitriptyline in prophylactic treatment of medication-overuse headache: A 1-year follow-up. *Pain Medicine. 2014 [cited 2022 Sep 8];15:1803-1810.*



# Předplatné 2023

## Neurologie pro praxi

### Neplatte zbytečně víc ...

Při objednání předplatného na našich vzdělávacích akcích získáte časopis za kongresovou cenu 1260 Kč.

Cena časopisu na rok 2023 je 1680 Kč (6 čísel).



50% SLEVA

Předplatitelé do 35 let získají 50% slevu.



Supplementa a odborné publikace



Všechny články ihned ve formátu PDF



Objednávejte

[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)  
[předplatne@solen.cz](mailto:předplatne@solen.cz)

# Molekulární a buněčná biologie amyotrofické laterální sklerózy

**RNDr. Kateřina Klíčová, prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA**

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je vážné progresivní onemocnění charakterizované změnami centrálních a periferních motorických neuronů. Z důvodu degenerace a zániku motoneuronů postupně dochází ke svalové slabosti a atrofii. ALS je stále častěji považována za multisystémové onemocnění. Pochopení patogeneze ALS je důležité pro vývoj účinných terapeutických přístupů. Cílem tohoto článku je identifikovat a shrnout vybrané molekulární a buněčné mechanismy, které se podílí na patogenezi ALS – mitochondriální dysfunkce, aberantní metabolismus RNA, oxidační stres, a dále také molekulární přístupy k léčbě.

**Klíčová slova:** amyotrofická laterální skleróza, onemocnění motoneuronu, mitochondriální dysfunkce, aberantní metabolismus RNA, molekulární přístupy k léčbě.

## Molecular and cellular biology of amyotrophic lateral sclerosis

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a severe progressive disease characterized by changes in upper and lower motor neurons. Due to degeneration and extinction of motoneurons, muscle weakness and atrophy gradually occur. ALS is increasingly considered a multisystem disease. Understanding the pathogenesis of ALS is important for the development of effective therapeutic approaches. The aim of this article is to identify and summarize selected molecular and cellular mechanisms involved in the pathogenesis of ALS - mitochondrial dysfunction, aberrant RNA metabolism, oxidative stress, as well as molecular approaches to treatment.

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, motoneuron disease, mitochondrial dysfunction, aberrant RNA metabolism, molecular approaches to treatment.

## Úvod

Amyotrofická laterální skleróza (ALS), též známá jako motor neuron disease (MND), Charcotova choroba nebo Lou Gehrigova choroba, je způsobena progresivní degenerací motorických neuronů (Wijesekera et Leigh, 2009). ALS poprvé pozoroval Charles Bell v roce 1830, ale plně ji popsal a pojmenoval Jean-Martin Charcot v roce 1874 (Mathis et al., 2017). ALS je fatální onemocnění charakterizované degenerativními změnami centrálních a periferních motorických neuronů, progresivní asymetrickou slabostí a atrofií svalů břišních, bulbárních, hrudních a svalů končetin. ALS je také považována

za multisystémovou degeneraci s dalšími příznaky, jako jsou kognitivní porucha, spasticita, extrapyramidové rysy nebo posturální abnormality (Mathis et al., 2016). Pacienti pociťují nejen příznaky progresivní svalové atrofie a slabosti, ale i zvýšenou únavu a problémy s polykáním. Progresivní funkční deficit má za následek ztrátu soběstačnosti. Medián přežití se pohybuje v rozmezí 2–4 let od nástupu onemocnění a pouze 5–10 % pacientů přežívá déle než 10 let. Ačkoliv se jedná o relativně vzácné onemocnění, tak osobní, společenská a ekonomická zátěž, kterou představuje, je značná (Chió et al., 2013). K rizikovým faktorům ALS patří především

vyšší věk, mužské pohlaví a rodinná anamnéza (Ingre et al., 2015). Většina pacientů umírá na komplikace související s onemocněním, jako je respirační selhání.

V 90–95 % případů hovoříme o sporadické ALS, kdy je příčina neznámá. Pouze 5–10 % případů je spojeno se známými genetickými mutacemi (familiární typ). Nejběžnější mutace se nacházejí v genech *C9orf72*, *SOD1*, *FUS* nebo *TARDBP* (Obrador et al., 2020). ALS se obvykle projevuje jako slabost v končetinách (spinální) nebo potížemi s mluvením a polykáním (bulbární) (Longinetti et Fang, 2019). Incidence a prevalence ALS stoupá v různých částech světa. Odhadovaný výskyt

v Evropě je 2,2/100 000 obyvatel/rok. Další populační studie zaznamenaly nejvyšší výskyt ve východní Asii 0,89/100 000 obyvatel/rok a v jižní Asii 0,79/100 000 obyvatel/rok (Logroscino et Picinnini, 2019).

Přežití pacientů závisí na několika faktorech – klinický fenotyp, věk při nástupu onemocnění, pohlaví, časná přítomnost respiračního selhání, ztráta hmotnosti a léčba Riluzolem (jediný chorobu modifikující lék schválený pro ALS). Diagnostika je založena především na klinickém vyšetření a elektromyografickém vyšetření (EMG). Klinická kritéria pro diagnostiku ALS byla stanovena v roce 1994 (kritéria El Escorial), následně byla revidována a od roku 2008 jsou k diagnostice využívána Awaji-Shima kritéria, která jsou senzitivnější (Mathis et al., 2017; Wijesekera et Leigh, 2009).

V současnosti neexistuje žádný definitivní diagnostický test nebo biomarker pro ALS a lékaři spoléhají především na klinická kritéria. Vývoj nových biomarkerů pro sledování progresu ALS je příslibem zdokonalení designu terapeutických studií a lepší pochopení často nepředvídatelné progresu onemocnění (Kiernan et al., 2011). Slibným diagnostickým a prognostickým markerem pro ALS by mohl být pNF-H, jehož zvýšené hladiny v mozkomíšním moku byly zaznamenány u pacientů s touto diagnózou (Ganesalingam et al., 2013; Kaiserová et al., 2017).

S ALS jsou spojeny mutace ve více než 30 genech, avšak ty vysvětlují pouze 20 %

všech případů. Molekulární funkce těchto genů implikují širokou škálu buněčných procesů v patologii ALS. Pochopení těchto procesů může poskytnout vodítka k běžným molekulárním mechanismům jak u familiárních, tak sporadických forem ALS a mohly by být klíčem k vývoji účinných terapeutických přístupů (Le Gall et al., 2020). Cílem tohoto článku je identifikovat a shrnout vybrané molekulární mechanismy, které byly zkoumány u ALS – mitochondriální dysfunkce, aberantní metabolismus RNA a další.

## Molekulární a buněčné mechanismy ALS

ALS je stále častěji považována za multisystémové onemocnění. Změny v buněčných procesech mohou být přítomné nejen v motorických neuronech samotných, ale i v dalších buněčných populacích, jako jsou periferní, zánětlivé a gliové buňky. Například astrocyty a mikroglie se podílejí na uvolňování prozánětlivých mediátorů, které vedou k chronickému zánětu neuronů a toxicitě motorických neuronů (Le Gall et al., 2020).

Patogenní mechanismy u ALS fungují prostřednictvím vzájemně souvisejících molekulárních a genetických drah (Kiernan et al., 2011). K navrhovaným mechanismům se řadí (Obr. 1):

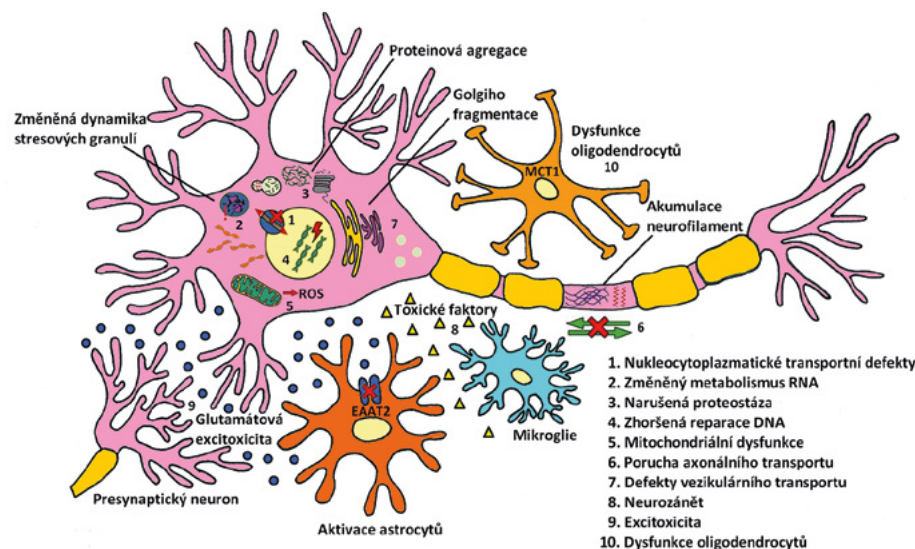
- nukleocytoplazmatické transportní defekty a změna transportu RNA molekul a RNA vazebných proteinů a aberantní metabolismus RNA,

- nesprávná lokalizace proteinů vázajících RNA včetně TDP-43 a FUS v cytoplasmě a následná změna transkripce a sestřihu,
- agregující proteiny včetně TDP-43 se hromadí v cytoplasmě a narušují proteostázu,
- zhoršená reparace DNA (geny podílející se na reparaci DNA a zároveň spojeny s ALS – *FUS*, *TARDBP*, *TAF15*, *SETX*, *EWRS1*),
- mitochondriální dysfunkce vede ke zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku (ROS) a je považována za iniciační faktor u ALS, s mitochondriemi interaguje také několik proteinů spojených s ALS (*SOD1*, *TDP-43*, *FUS*),
- porucha axonálního transportu,
- akumulace neurofilament; dezorganizace cytoskeletu,
- zhoršený vezikulární transport (geny spojené s vezikulárním transportem a zároveň spojeny s ALS – *OPTN*, *VAPB*, *CHMP2B*, *UNC13A*), který má za následek akumulaci proteinů,
- sekrece zánětlivých proteinů aktivovaných mikroglie vedoucí k neurozánětu a neurotoxické aktivaci astrocytů,
- excitotoxicita a dysfunkce oligodendrocytů (Mejzini et al., 2019).

## Mitochondriální dysfunkce

Mitochondrie plní v buňce řadu důležitých funkcí včetně energetického metabolismu, biosyntézy lipidů, homeostázy vápníku a apoptózy. S mitochondriální dysfunkcí se setkáváme u řady neurodegenerativních onemocnění. Mitochondrie hrají klíčovou roli v přežití buněk. Předpokládá se, že narušení jejich struktury, dynamiky a bioenergetiky je zapojeno také do patogeneze ALS (Smith et al., 2019). Kvůli vysokým energetickým nárokům jsou neurony obzvláště náchylné vůči dysfunkčnosti mitochondrií. Rozsáhlé poškození mitochondrií má za následek odumírání buněk, protože již nemohou produkovat dostatek energie. V centrálním nervovém systému (CNS) je dostatečná dávka energie, která je nutná pro přežití a excitabilitu neuronů většinou závislá právě na mitochondriálních zdrojích. K mitochondriální dysfunkci přispívají mutace v mitochondriální DNA, narušení transkripce a změněná dynamika mitochondrií. V patogenezi ALS může hrát roli snížená mitochondriální kapacita  $Ca^{2+}$ , změněná distribuce

**Obr. 1.** Navrhované patogenní mechanismy u ALS (vytvořeno podle Mejzini et al., 2019)



axonálních mitochondrií, abnormální morfologie mitochondrií, zvýšená produkce ROS a deficit produkce ATP v CNS. Léčba zaměřená na základní mitochondriální procesy vykazuje velký potenciál (Golpich et al., 2017).

### Oxidační stres

Oxidační stres (OS) je důsledkem nerovnováhy mezi produkcí a eliminací ROS. Gliové a infiltrované imunitní buňky jsou považovány za hlavní producenty ROS v patologických stavech CNS. Ačkoliv se nevěří, že ROS způsobuje ALS, pravděpodobně zhoršuje její progresi. OS může být zvýšen u familiární i sporadické ALS a může ovlivnit mitochondriální funkci, zhoršit stres endoplazmatického retikula, a také ovlivnit mechanismy homeostázy proteinů, což vede k poškození buněk a ztrátě neuronů (Le Gall et al., 2020; Obrador et al., 2020).

### Aberantní metabolismus RNA

V souvislosti s ALS byla pozornost zaměřena také na dysregulaci RNA jako klíčového mechanismu. Důležitou roli v patofyziologii neurodegenerativních onemocnění (zejména ALS, Alzheimerovy choroby, frontotemporální demence) hraje odpověď metabolismu RNA na stres. Proteiny vázající RNA (RNA binding protein – RBP) řídí využití mRNA během stresu částečně prostřednictvím tvorby organel bez membrán, tzv. stresových granulí (SG). Mnoho těchto proteinů obsahuje prionové domény, které se podílí na tvorbě a dynamice SG, jedná se o komplexy RNA/protein vznikající pod buněčným stresem, které jsou schopny bránit translaci specifických mRNA (neesenciálních transkriptů a proapoptických proteinů), a tím usnadňují přežití buněk, pokud jsou vystaveny stresu. Chronický stres spojený se stárnutím vede ke vzniku chronických perzistentních SG, které pravděpodobně působí jako ohnisko pro agregaci proteinů souvisejících s onemocněním. Předpokládá se, že také prionové domény hrají důležitou roli v reverzibilním sestavení SG. V souvislosti s ALS vzrostl zájem o zapojení SG do její patogeneze. Terapeutické přístupy inhibující akumulaci SG chrání před progresí onemocně-

ní na zvířecích modelech (Mejzini et al., 2019; Wolozin et Ivanov, 2019).

### Genetické faktory

V souvislosti s ALS bylo identifikováno velké množství genetických faktorů, které zvyšují náchylnost nebo ovlivňují rychlost progresse nemoci. Až 10 % případů ALS je přenášeno v rámci rodin (familiární typ), většinou jsou zděděny autosomálně dominantním způsobem, často s vysokou penetrací. První gen spojený s ALS byl popsán v roce 1993 a jednalo se o gen *SOD 1*. Při použití přísných kritérií je možné vytvořit seznam genů, jejichž mutace se jednoznačně podílejí na patogenezi ALS. Tyto geny mění proteostázu a kontrolu kvality proteinů, narušují aspekty stability, funkce a metabolismu RNA, narušují dynamiku cytoskeletu v axonu. Na základě sekvenování DNA u sporadických případů ALS bylo u 1–3 % pacientů zjištěna misense mutace *SOD 1* a dalších 5 % bylo způsobeno intronickou expanzí v *C9ORF72* (Taylor et al., 2017).

### Molekulární přístupy k léčbě

ALS je nevléčitelné onemocnění, avšak pokroky v genové terapii otevírají novou perspektivu léčby. Pozornost byla upřena na léčiva cílená na RNA se dvěma hlavními zkoumanými strategiemi, kterými jsou krátká interferující RNA (siRNA) a antisense oligonukleotidy (AO). siRNA lze použít k downregulaci exprese cílových genů, ke kterým jsou komplementární, prostřednictvím interakcí s RNA-indukovaným umlčovací indexem. Přestože již bylo provedeno několik preklinických výzkumů o použití k cílení genů ALS, žádný z nich doposud nedosáhl klinických studií. Přístupy genové terapie zahrnující dodání AO do CNS jsou testovány v klinických studiích u pacientů s mutacemi v *SOD1* nebo *C9orf72*. AO se mohou navázat na RNA a změnit genovou expresi prostřednictvím několika různých mechanismů. Mohou být použity k obnovení či snížení exprese proteinu nebo k modifikaci produkce izoforem proteinu prostřednictvím strategií sestřihu. Léčba neurodegenerativních onemocnění pomocí AO může být v tomto ohledu výhodná, protože

AO lze podávat přímo do CNS intratékálněm podáním. AO mohou být slibné pro budoucí terapeutický vývoj pro podskupiny pacientů s ALS (Mejzini et al., 2019; Cappella et al., 2019).

Jak bylo již zmíněno, RBP hrají klíčovou roli v patogenezi ALS. Mutace v proteinu obsahujícím valosin (VCP/p97) způsobuje ALS a vykazuje chybnou lokalizaci RBP, příčinou je změněná funkce D2 ATPázové domény VCP. Ve studii Harley et al. (2021) inhibice domény D2 ve VCP mutantních motorických neuronech dokázala zvrátit nesprávnou lokalizaci TDP-43 a FUS. Jedná se o zajímavou možnost využití inhibitorů VCP D2 ATPázy při léčbě ALS související s VCP. Inhibitory VCP však mohou narušit buněčnou homeostázu a v budoucích studiích bude důležité optimalizovat terapeutickou dávku (Harley et al., 2021).

### Závěr

Patofyziologie neurodegenerativních onemocnění může vycházet ze zranitelnosti v buněčném metabolismu. ALS je jedním ze závažných neurodegenerativních onemocnění. Diagnostika ALS je především v počátcích onemocnění složitá. Pochopení molekulárně genetických mechanismů této choroby je důležité k identifikaci budoucích vhodných diagnostických a prognostických biomarkerů, a také biomarkerů vhodných k monitoraci odpovědi pacientů na terapii.

#### Seznam zkratek

- ALS – amyotrofická laterální skleróza
- AO – antiense oligonukleotid
- ATP – adenosin trifosfát
- CNS – centrální nervový systém
- EMG – elektromyografické vyšetření
- MND – motor neuron disease
- OS – oxidační stres
- RBP – RNA biding protein
- ROS – reaktivní formy kyslíku
- SG – stress granule

Podpořeno z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt ENOCH (reg.č. : CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16\_019/0000868).

### LITERATURA

1. Cappella M, Ciotti Ch, Cohen-Tannoudji M, Biferi MG. Gene therapy for ALS – a perspective. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4388.  
2. Ganesalingam J, An J, Bowser R, Andersen PM, Shaw CH. pNfH is a promising biomarker for ALS. *Amyotroph Lateral*

*Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14(2):146-9.  
3. Golpich M, Amini E, Mohamed Z, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in neurodegenerative diseases: pathogenesis and treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(1):5-22.

4. Harley J, Hagemann C, Serio A, Patani R. TDP-43 and FUS mislocalization in VCP mutant motor neuron sis reversed by pharmacological inhibition of the VCP D2 ATPase domain. *Brain Commun.* 2021;3(3):166.

5. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118-30.
6. Ingre C, Ross PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015;7:181-93.
7. Kaiserová M, Grambalova Z, Otruba P, et al. Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A and phosphorylated neurofilament heavy chain are elevated in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(4):360-364.
8. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011;77(9769):942-55.
9. Le Gall L, Anakor E, Connolly O, et al. Molecular and cellular mechanism affected in ALS. *J Pers Med*. 2020;10(3):101.
10. Logroscino G, Piccininni M. Amyotrophic lateral sclerosis descriptive epidemiology: the origin of geographic difference. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):93-103.
11. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):771-776.
12. Mathis S, Couratier P, Julian A, et al. Management and therapeutic perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(3):263-276.
13. Mathis S, Couratier P, Julian A, Corcia P, Le Masson G. Current view and perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen Res*. 2017;12(2):181-184.
14. Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, et al. ALS genetics, mechanisms, and therapeutic: where are we now? *Front Neurosci*. 2019;13:1310.
15. Obrador E, Salvador R, López-Blanch R, et al. Oxidative stress, neuroinflammation and mitochondria in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(9):901.
16. Smith EF, Shaw PJ, De Vos K. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*. 2019;710:132933.
17. Taylor JP, Brown Jr RH, Cleveland DW. Decoding ALS: from gene to mechanism. *Nature*. 2016;539(7628):197-206.
18. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:3.
19. Wolozin B, Ivanov P. Stress granule and neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2019; 20(11):649-666.

# hledá se OBCHODNÍ MANAŽER/KA

VÍCE  
INFORMACÍ



**LÉKAŘSKÉ ČASOPISY | ODBORNÉ PUBLIKACE | PODCASTY  
ODBORNÉ VZDĚLÁVACÍ AKCE | ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ**

**SOLEN** MEDICAL EDUCATION

# Otravy jedovatými rostlinami v neurologii – záměny za jedlé nebo léčivé rostliny

PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Pavel Rössner, Ph.D.<sup>2</sup>, MUDr. Petra Bártová, Ph.D.<sup>3,4</sup>, prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno

<sup>2</sup>Centrum pro Kognitivní poruchy, I. neurologická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno

<sup>3</sup>Neurologická klinika, Fakultní nemocnice, Ostrava

<sup>4</sup>Katedra klinických neurověd, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

<sup>5</sup>Centrum pro epilepsie Brno, I. neurologická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno

Závažnost intoxikací rostlinami nám dokládají každoroční zprávy o úmrtí způsobeném záměnou listů ocúnu za medvědí česnek, a to není jediný problém, který může přivodit nerozumné požívání přírodních rostlinných produktů. Předkládáme přehled otrav způsobených záměnami za jedlé rostliny s ohledem na možnost přítomnosti neurologických příznaků. Tyto stavy nejsou časté, ale při akutních neurologických vyšetřeních se s nimi můžeme setkat. Je nutné je znát a umět řešit, proto jsme stručně nastínili i možné způsoby léčby. V našem sdělení se zabýváme rostlinami z biotopů našeho podnebného pásma střední Evropy, které, ač nejsou časté, mohou mít i fatální následky.

**Klíčová slova:** jedovaté rostliny, intoxikace, otrava rostlinami, záměny rostlin.

## Poisoning with poisonous plants in neurology: misidentification with edible or medicinal plants

The severity of plant poisonings is documented by annual reports on deaths caused by mistaking colchicum leaves for wild garlic, and this is not the only problem that can be brought about by unwise use of natural plant products. We present an overview of poisonings caused by confusion with edible plants, while considering the possible presence of neurological symptoms. These conditions are infrequent, but can be encountered during acute neurological evaluations. Since it is necessary to identify and know how to manage them, possible methods of treatment are briefly outlined. Our paper deals with plants of Central European biotopes, which, although infrequent, may even have fatal consequences.

**Key words:** poisonous plants, intoxication, plant poisoning, mistaking plants.

## Úvod

Pokud nám posádka záchranné služby doveze pacienta se souborem příznaků, který se vyvíjí ve směru postupně se zhoršující nauzea, opakovaný vomitus, bolesti hlavy, celková slabost a závrať, zvýšené pocení, bradykardie, mydriáza zornic, generalizované tonické křeče postupně s bezvědomím a následně koma, zástava dechu a srdeční činnosti a smrt, zřejmě náš diagnostické úvahy povedou k narůstající-

címu intrakraniálním tlaku, intrakraniálnímu krvácení nebo akutnímu neuroinfektu. Málokdo si ale uvědomí, že takto je popsána otrava kýchaví bílou (*Veratrum album*), která každoročně v květnu tvoří na horských loukách pod Velkým Javorníkem bohaté porosty a rozhodně to není nedostupná exotická rostlina. Trend „návratu k přírodě“ vede k tomu, že se lidé snaží obohatit si jídelníček rostlinami z volného sběru, současně se ale vytrácí obecná botanická vzdělanost. Málokdo dnes

ví, jak ve skutečnosti vypadá rulík, lýkovec a další rostliny, neznají jejich rizika. A tak laický bylinkář po konzultaci s internetem může vyrazit na sběr hořce žlutého (*Gentiana lutea*) a při záměně za kýchaví bílou přijít k nepříjemné otravě (Obr. 1). Je třeba dodat, že u hořce je drogou kořen, sbírá se v době, kdy rostlina nekvete, a tak je záměna za kýchaví poměrně snadná.

Závažnost intoxikací rostlinami nám dokládají každoroční zprávy o úmrtí způsobeném zá-



PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno  
vranavi@seznam.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):54-58

Článek přijat redakcí: 23. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 23. 8. 2022

měnou listů ocúnu za medvědí česnek a není to jediný problém, který může přivodit nerozumné požívání rostlinných drog. Podle retrospektivní studie provedené v letech 1996–2001 v osmi českých dětských nemocnicích bylo nejčastější příčinou hospitalizace dětí v důsledku otravy rostlinami zneužití durmanu. Drtivá většina těchto případů (92,3 %) byly děti ve věku 7–18 let, k požití často došlo v rámci experimentování s halucinogenním účinkem této velmi nebezpečné rostliny (Víchová et Jahodář, 2003; Rakovcová et Navrátil, 2009).

Předkládáme přehled otrav způsobených záměnami za jedlé rostliny. Možné experi-

mentování s rostlinnými drogami (rekreační užívání) a záměrné otravy nebyly vzhledem k rozsahu tématu v tomto textu zpracovány. Uvedené kategorie se však prolínají, např. ruřík zlomocný hraje významnou roli ve všech těchto kategoriích. V rámci popisu symptomů otrav zmiňujeme i možné neurologické symptomy s diferenciální diagnostikou, která může padat v úvahu zejména při chybějící anamnéze. Stručně jsme nastínili i možné způsoby léčby. Účelem našeho přehledového článku je především upozornit na otravy v souvislosti s pobyty v biotopech našeho podnebného pásma střední Evropy, které, ač nejsou časté, mohou mít i fatální následky. Otravy houbami jsme nezahmuli.

## 1. Záměny česnek medvědí – ocún jesenní – konvalinka vonná

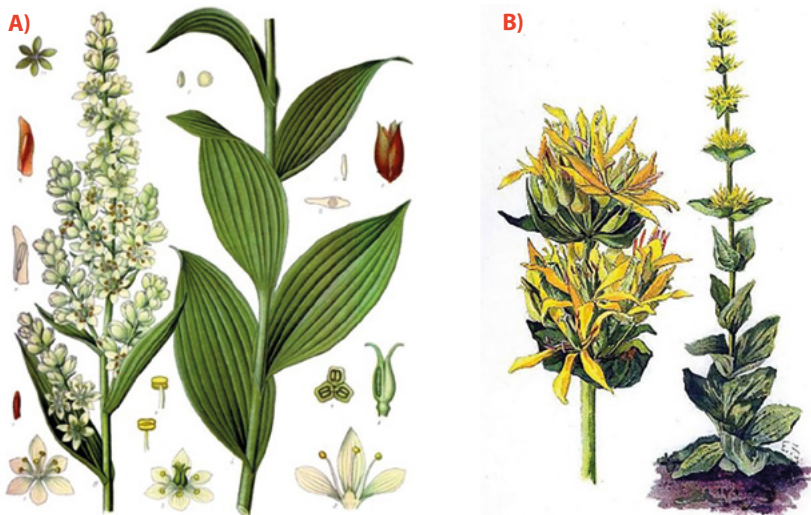
Česnek medvědí (*Allium ursinum*) je velmi populární bylina, každoročně je však hlášeno několik případů intoxikací při záměně za jiné rostliny, zejména ocún jesenní (*Colchicum autumnale*), teoreticky je možná i záměna za konvalinku vonnou (*Convallaria majalis*).

### 1. 1. Ocún jesenní *Colchicum autumnale*

**Popis rostliny:** Vytrvalá bylina, 10–30 cm vysoká, s hluboce uloženou podzemní hruškovitou cibulí (Obr. 2). Na jaře se vytváří několik podlouhle kopinatých listů, v létě vyrůstá krátký stonek, z něhož na podzim vyroste velký bledě fialový květ (Jahodář, 2018).

**Účinná látka:** Celá rostlina je jedovatá, obsahuje soubor prudce toxických alkaloidů, z nichž nejznámější je mitotický jed kolchicin, postihující zejména tkáň s vysokou mitotickou aktivitou. Při déletrvající expozici může způsobovat až nebezpečný útlum kostní dřeně (Jahodář, 2018). Za smrtelnou dávku se považuje 20 mg kolchicinu, 60 g čerstvých ocúnových listů nebo 6 g semen (Jahodář, 2018). Pro představu, na přípravu špenátu z listů se počítá 125 g čerstvého špenátu na porci. Pokud by byl ocún s medvědí česnekm ve směsi v poměru 1 : 1, lze očekávat těžkou otravu s možností, že bude letální.

Obr. 1. A) Kýčavice bílá; B) Hořec žlutý



Zdroje obrázků: [https://cs.wikipedia.org/wiki/K%C3%BDchavice\\_b%C3%ADl%C3%A1](https://cs.wikipedia.org/wiki/K%C3%BDchavice_b%C3%ADl%C3%A1); <https://cz.pinterest.com/pin/82894449376866950/>

Obr. 2. A) Česnek medvědí; B) Ocún jesenní; C) Konvalinka vonná



Zdroje obrázků: <https://www.herbalista.cz/bylinky/cesnek-medvedi-allium-ursinum/>; [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Colchicum\\_autumnale\\_%E2%80%94\\_Flora\\_Batava\\_%E2%80%94\\_Volume\\_v10.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Colchicum_autumnale_%E2%80%94_Flora_Batava_%E2%80%94_Volume_v10.jpg); [https://en.wikipedia.org/wiki/Lily\\_of\\_the\\_valley](https://en.wikipedia.org/wiki/Lily_of_the_valley)

**Popis intoxikace:** První příznaky otravy se projevují za 2–5 hodin po požití. Obvykle začínají pálením a škrábáním v krku, problémy s polykáním, zvracením a průjemem a bolestmi břicha. Stolica je v důsledku rozpadu krevních kapilár trávicího traktu hlenovitá až krvavá, pacient je dehydratovaný, úzkostný, cyanotický, bolí ho klouby a svaly, jsou možné svalové krampy (Jahodář, 2018). Otrava končí postupnou anurií, selháním dechové aktivity s nutností umělé plicní ventilace, srdečním selháním a následnou zástavou srdeční činnosti, smrt může nastat do 7–12 hodin (Brvar et al., 2004; Brncić et al., 2001; Sannone et al., 2002). Pokud bychom vyšetřovali pacienta s úvodními příznaky krampů a úzkostí, může být tato případná otrava bagatelizována a uzavírána např. jako možné tetanické projevy, následná cyanóza s dušností i jako možná plicní embolie, zejména následuje-li bezvědomí se selháním oběhu se zástavou srdce, případně diferenciativně diagnosticky připadají v úvahu další kardiovaskulární či cerebrovaskulární etiologie. Podrobná anamnéza požití podezřelé rostlinné stravy je vždy nesmírně důležitá. Stanovení hladiny kolchicinu lze provést z tekutiny získané laváží žaludku, z moči, séra i ze žluči. Detekční metodou je plynová chromatografie nebo hmotnostní spektrofotometrie, které prokážou přítomnost kolchicinu. Bohužel takto

lze potvrdit diagnózu velmi často až post-mortem (Brvar et al., 2004; Danel et al., 2001; Sannone et al., 2002).

Případy, kdy nebyla zjištěna přítomnost kolchicinu, lze vysvětlit skutečností, že biologický poločas je krátký, cca 12–30 minut. Určité množství kolchicinu, cca 10–25 %, je nezměněné vylučováno žlučí spolu s jeho dalšími metabolity. Kolchicin podstupuje entero-hepatální recirkulaci a tím, že je reabsorbován zpětně ze střev, lze vysvětlit déletrvající efekt i při teoreticky krátkém biologickém poločasu (Brncić et al., 2001).

**Terapie:** Je třeba vyvolat zvracení, zbavit se toxinů podáváním aktivního uhlí. Terapie je symptomatická – podpora oběhu, symptomatická léčba hypotenze, srdečního selhání (Rakovcová, 2013; Rakovcová et Navrátil, 2009).

## 1. 2. Konvalinka vonná *Convalaria majalis*

**Popis rostliny:** Vytrvalá bylina, 10–20 cm vysoká, s plazivým oddenkem a dvěma až třemi eliptickými zašpičatělými a dlouze řapíkatými listy (Obr. 2). Lodyha je bezlistá, nese jednostranný hrozen bílých květů, vykvétá v květnu a červnu. Plodem je oranžově červená bobule (Tomko et al., 1989).

**Účinné látky:** Celá rostlina je jedovatá, obsahuje soubor kardioaktivních glykosidů, nejvýznamnější jsou konvalatoxol, konvalosid

a konvalatoxin. Dále rostlina obsahuje steroidní saponiny a vonné silice (Jahodář, 2018).

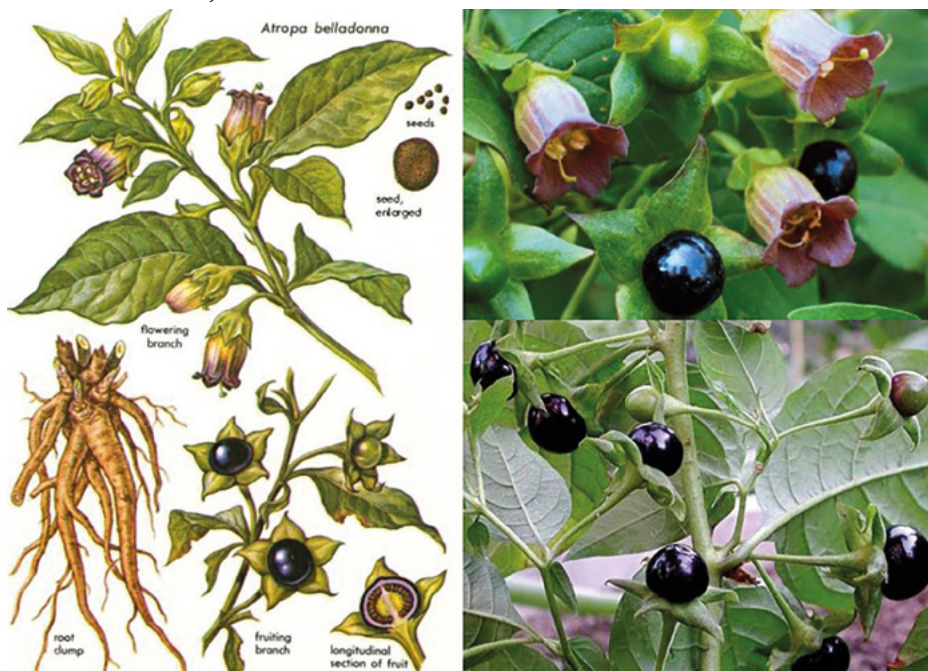
**Popis intoxikace:** Otravy konvalinkou jsou vzácné, výjimečně jsou popsány smrtelné případy. Projevují se nauzeou, sliněním, při větší dávce působí dýchací a srdeční potíže. Saponin konvalamarosid totiž silně dráždí sliznice, intoxikace se tak projeví primárně zvracením, a tak nedojde ke vstřebání dostatečného množství kardiotoxických glykosidů (Jahodář, 2018). O nízké četnosti intoxikací konvalinkou vypovídá rešerše na Medline, kde jsou k dispozici k heslu *Convalaria majalis intoxication* pouze čtyři články a z toho tři se týkají intoxikace zvířat – ve dvou psa a jednom kočky. Jediný článek věnující se humánní medicíně není kazuistika otravy konvalinkami, ale výzkum konvalatoxinu (Alexandre et al., 2012). Diferenciativně diagnosticky zvýšené slinění s dušností může vést k chybné úvaze o možné cholinergní krizi u myasthenika, u pokročilého stadia otravy diferenciativně diagnostická úvaha může vést k poruchám dýchání a oběhu s bezvědomím dalších etiologií, pokud není známa anamnéza požití podezřelých rostlin.

**Terapie:** Odstranění toxického agens vyvoláním zvracení. Po požití 1–3 plodů postačí podání tekutin, po větším množství se podává aktivní uhlí (dávka závisí na počtu snědených bobulí). Další je terapie symptomatická. Digitalisové působení se projevuje při požití většího množství rostliny (Rakovcová, 2013). Tyto otravy jsou nejčastější na jaře, setkat se s nimi ale můžeme i později – ze zamražených nebo jinak upravených listů rostlin, např. ocúnové pesto.

## 2. Záměny brusnice borůvka – rulík zlomocný – vraní oko čtyřlísté

Jednou z nejnebezpečnějších rostlin, se kterou se můžeme setkat, je **rulík zlomocný** (*Atropa belladonna*). Velmi často dochází k otravě jejím plodem záměnou např. s brusnicí borůvkou (*Vaccinium myrtillus*), a to zejména u dětí. Lesní borůvky jsou sice mnohem menší, než je plod rulíku, ale lidé zvyklí na tzv. kanadské borůvky ze supermarketu – plody brusnice chocholičnaté (*Vaccinium corymbosum*), je pravděpodobně očekávají i v našich lesích. Podobné plody má i **vraní oko čtyřlísté** (*Paris quadrifolia*).

Obr. 3. Rulík zlomocný



Zdroj obrázku: [https://www.researchgate.net/figure/The-features-of-the-Atropa-belladonna-plant-showing-the-leaves-roots-and-berries-Atropa\\_fig1\\_351265689](https://www.researchgate.net/figure/The-features-of-the-Atropa-belladonna-plant-showing-the-leaves-roots-and-berries-Atropa_fig1_351265689)

Obr. 4. Vraní oko čtyřlísté



Zdroj obrázku: [https://es.wikipedia.org/wiki/Paris\\_quadrifolia](https://es.wikipedia.org/wiki/Paris_quadrifolia)

## 2. 1. Rulík zlomocný *Atropa belladonna*

**Popis rostliny:** Vytrvalá až 1,5 m vysoká bylina s větvenými hranatými lodyhami. Květy mají pěticípý kalich a zvonkovitou trubkovitou korunu, zvenku hnědě fialovou, zevnitř šedožlutou, plodem je kulatá bobule velikosti menší třešně, v době zralosti (srpen, září) leskle černá (Obr. 3) (Jahodář, 2018).

**Účinné látky:** Jedovatá je celá rostlina, zejména kořen. Obsahuje významné množství tropanových alkaloidů, zejména hyoscyamin, atropin, skopolamin a belladonin. V lékopise je oficiální list, k izolaci alkaloidů se užívá i kořen. Nejčastěji dochází k otravě plodem, např. již zmíněnou záměnou s borůvkou. U dětí mohou být smrtelné již 3–4 bobule, u dospělých 10–12 (Jahodář, 2018).

**Popis intoxikace:** První příznaky intoxikace se obvykle projeví 30–60 min po požití a mohou přetrvávat 24–48 hod. (Kwakye et al., 2018). Předávkování působí poruchy paměti, dezorientaci, halucinace (Joshi et al., 2003), tachykardii, kardiovaskulární a respirační selhání (Bouziri et al.,

2011), periferně se manifestuje sníženou žláзовou sekrecí, např. suchostí úst, zácpou, horečkou, retencí moče, mydriázou a hypertenzí (Berdai et al., 2012).

Typické jsou čtyři význačné symptomy – překrvení obličeje, suchost sliznic, tachykardie a rozšíření zorniček. Nastávají hypertermie, centrální excitace, psychomotorické poruchy, mnohmluvnost, halucinace, klonické spazmy, poruchy vědomí. U dospělých je životu nebezpečná dávka 50 mg atropinu, která končí kómou a respirační paralýzou, často se ale vyskytují jedinci se zvýšenou citlivostí na atropin, u nichž se delirium a koma dostávají u dávek mnohem nižších (Jahodář, 2018).

**Diferenciální diagnóza:** Deliria různých etiologií, intoxikace anticholinergiky, mydriáza s hypertenzí s deliriem a postupnou kvantitativní poruchou vědomí může vést k úvaze o cévní mozkové příhodě, narůstajícímu intrakraniálnímu tlaku s podezřením na edém při tumoru, ale i úvaze o rychle progredujícím neuroinfektu, a to i ve spojení s narůstajícími febriliemi, zvažována mohou být deliria dalších etiologií, septikemie, psychóza, kruciólně je důležitá anamnéza (Agarwal et al., 2014). Účinky atropinu mohou zesilovat ostatní léky s anticholinergní aktivitou, jako např. tricyklická antidepresiva, některá H1 antihistaminika, antiparkinsonika (amantadin), disopyramid, fenothiaziny, klozapin, některá antiarytmika třídy Ia (disopyramid, chinidin), antiemetika a svalová relaxancia (SPC Atropin). Předpokládaný průběh otravy u rulíku a příbuzných rostlin může podle těchto dat probíhat tedy těžší formou, je-li v užívání některé z uvedených farmak. V odborné literatuře jsme nenalezli zprávu o takto modifikované intoxikaci, ale teoreticky lze uvažovat o možnosti těžké až fatální otravy u parkinsonika či kardiaka, užívajícího některé z uvedených farmak, při požití např. borůvkovo-rulíkového koláče s tím, že zbytek rodiny bude otravou postižen výrazně méně.

**Terapie:** V první fázi dekontaminace pomocí aktivního uhlí a pokus o vyvolání zvr-

acení. Dále snižování teploty pomocí zábalů (antipyretika nejsou účinná), v excitační fázi diazepam apod. Při tachykardii betablokátory bez vnitřní sympatomimetické aktivity. Specifickou protilátkou je fyzostigmin v dávce 1–2 mg (u dětí 0,5 mg), bývá třeba opakované podání (Jahodář, 2018; Rakovcová, 2013).

## 2. 2. Vraní oko čtyřlísté *Paris quadrifolia*

**Popis rostliny:** Vytrvalá bylina 10–40 cm vysoká (Obr. 4). Jednoduchá lodyha se čtyřmi široce vejčitými listy nese jediný květ. Plodem je kulatá modročerná bobule (Jahodář, 2018).

**Účinné látky:** Jedovatá je celá rostlina, obsahuje steroidní saponiny, jako je paristyfnin, paridin a kyselinu chelidonovou, které především dráždí trávicí ústrojí. Otrava nekončí smrtí, protože účinné látky se těžko vstřebávají (Jahodář, 2018).

**Popis intoxikace:** Zvracení, průjem, bolesti hlavy, mióza. Diferenciálně diagnosticky při přítomnosti zvracení s cefaleou může přicházet v úvahu intrakraniální proces typu narůstající hemorhagie či dekompenzace edému u tumorů, mióza může vést spíše na stopu intoxikací látkami ze skupiny opiátů, důležitá je správná a přesná anamnéza.

**Terapie:** Odstranění toxického agens vyvoláním zvracení a podáním aktivního uhlí.

## Závěr

I když záměny jedovatých rostlin za jedlé tvoří jen menší část z celkového počtu otrav, i ony mohou být velmi nebezpečné, zejména u dětí. Mnohdy mohou v určitých okamžicích svého průběhu i imitovat některé stavy, které mohou vést k indikaci neurologického vyšetření. Konkrétní situaci je vhodné konzultovat na nepřetržitých telefonních linkách 224 91 92 93 a 224 91 54 02 s pracovníky Toxikologického informačního centra (TIS). Stručnou orientaci v této tematice, včetně dostupnosti v ČR neregistrovaných antidot, lze získat na webových stránkách TIS [www.tis-cz.cz](http://www.tis-cz.cz), případně ve veterinární toxikologické databázi na stránkách Veterinární univerzity Brno – <https://cit.vfu.cz/vettox/>.

## LITERATURA

1. Alexandre J, Foucalt A, Countance G, Scanu P, Milliez P, Digtalis intoxication induced by an acute accidental poisoning

by lily of the valley. *Circulation*. 2012;125(8):1053-5. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.111.044628.

2. Agarwal P, Bansal S, Sharma A, Sainu VK. Atropine poisoning mimicking septicemia. *Annals of Neurosciences*. 2014;21(1):

## Z POMEZÍ NEUROLOGIE

OTRAVY JEDOVATÝMI ROSTLINAMI V NEUROLOGII – ZÁMĚNY ZA JEDLÉ NEBO LÉČIVÉ ROSTLINY

34-35. doi : 10.5214/ans.0972.7531.210111

3. Berdai MA, Labib S, Chetouani K, Harandou M. Atropa belladonna intoxication: a case report. *Pan Afr. Med. J.* 2012;11:72.

4. Brncić N, Visković I, Perić R, et al. Accidental plant poisoning with *Colchicum autumnale*: report of two cases. *Croat Med J.* 2001;42(6):673-5. PMID: 11740853.

5. Brvar M, Ploj T, Kozelj G, et al. Case report: fatal poisoning with *Colchicum autumnale*. *Crit Care.* 2004;8(1):R56-9. doi: 10.1186/cc2427. Epub 2004 Jan 2. PMID: 14975056; PMCID: PMC420069.

6. Danel VC, Wiart JFD, Hardy GA, et al. Self-Poisoning with *Colchicum autumnale* L. Flowers. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology.* 2001;39(4):409-411. DOI: 10.1081/CLT-100105163

7. [https://cs.wikipedia.org/wiki/K%C3%BDchavice\\_b%C3%A1d%C3%A1](https://cs.wikipedia.org/wiki/K%C3%BDchavice_b%C3%A1d%C3%A1).

8. <https://cz.pinterest.com/pin/82894449376866950/>.

9. <https://www.herbalista.cz/bylinky/cesnek-medvedi-allium-ursinum/>.

10. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Colchicum\\_autumnale\\_%E2%80%94\\_Flora\\_Batava\\_%E2%80%94\\_Volume\\_v10.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Colchicum_autumnale_%E2%80%94_Flora_Batava_%E2%80%94_Volume_v10.jpg).

11. [https://en.wikipedia.org/wiki/Lily\\_of\\_the\\_valley](https://en.wikipedia.org/wiki/Lily_of_the_valley).

12. [https://www.researchgate.net/figure/The-features-of-the-Atropa-belladonna-plant-showing-the-leaves-roots-and-berries-Atropa\\_fig1\\_351265689](https://www.researchgate.net/figure/The-features-of-the-Atropa-belladonna-plant-showing-the-leaves-roots-and-berries-Atropa_fig1_351265689).

13. [https://es.wikipedia.org/wiki/Paris\\_quadrifolia](https://es.wikipedia.org/wiki/Paris_quadrifolia).

14. Jahodář L. Rostliny způsobující otravy. Univerzita Karlova 2018. ISBN 978-80-246-4050-1.

15. Joshi P, Wicks AC, Munshi SK. Recurrent autumnal psychosis. *Postgrad. Med. J.* 2003;79:239-240.

16. Kasal A, Bechyňová L, Daňková Š, et al. Situation Analysis of Suicide Prevention in the Czech Republic A background document for the National Plan for Suicide Prevention 2020–2030. DOI: 10.13140/RG.2.2.33479.65441

17. Kwakye GF, Jiménez J, Jiménez JA et al. Atropa belladonna neurotoxicity: implications to neurological disorders. *Food and*

*Chemical Toxicology.* 2018;116:346-353.

18. Rakovcová H. Dětské nehody s rostlinami a houbami. *Pediatr. praxi.* 2013;14(4):262-264.

19. Rakovcová H, Navrátil T. Rostliny v dotazech TIS. 2009, Státní zdravotní ústav v Praze, online na: [http://www.szu.cz/uploads/2\\_Rakovcova.pdf](http://www.szu.cz/uploads/2_Rakovcova.pdf).

20. Sannohe S, Makino Y, Kita T, et al. Colchicine poisoning resulting from accidental ingestion of meadow saffron (*Colchicum autumnale*). *J Forensic Sci.* 2002;47(6):1391-6. PMID: 12455670.

21. SPC léčivého přípravku Atropin. SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2022-04-03]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0243863&tab=texts>.

22. Tomko J. Farmakognózia. Martin: Osveta, 1989. Vysokoškolské učebnice. ISBN 80-217-0083-1.

23. Víchova P, Jahodář L. Plant poisonings in children in the Czech Republic, 1996–2001. *Hum Exp Toxicol.* 2003;22:467-472.

## ON-LINE KURZ

# On-line kurz pro praktické neurology 2022

## Trendy v léčbě migrény

### PŘEDNÁŠKY

- Význam studie PEARL pro klinickou praxi – MUDr. Jolana Marková, FEAN
- Medication overuse headache a role anti-CGRP – MUDr. Petra Migalová
- Lékové interakce migréna a RS – update – PharmDr. Josef Suchopár
- Výhody flexibility podání fremanezumabu u našich pacientů – MUDr. Monika Záhumenská

### ODBORNÝ GARANT

MUDr. Jolana Marková, FEAN  
Neurologická klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze

POČET KREDITŮ **2**

Registrace ZDARMA

### TERMÍN

prosinec 2022  
až listopad 2023  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)

PARTNER

teva



# 10.

## konference Neurologie pro praxi

25.–26. 1. 2023  
PLZEŇ

### Jubilejní 10. ročník Konference Neurologie pro praxi navštívilo téměř 200 odborníků



V tradičním prostředí nám dobře známého Parkhotelu zahájili jubilejní 10. konferenci Neurologie pro praxi prezidenty Konference doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D. (vlevo) a MUDr. Jiří Polívka, CSc. (vpravo).



Na úvod středního odborného programu zazněly přednášky o onemocnění svalu na neurologicko-interním pomezí, které svou odbornou přednáškou uvedl garant bloku MUDr. Heřman Mann, Ph.D.



Příjemným zpestřením odborného programu byl křest knihy „Bolesti hlavy v kazuistikách“, kterou představila hlavní autorka prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, s částí autorského kolektivu.



Letošní kulatý ročník Konference Neurologie pro praxi navštívilo téměř 200 praktických a klinických neurologů, kteří diskutovali nejen v rámci odborného programu, ale dlouhá diskuze probíhala i v kuloárech.



V přednáškách a zajímavé diskuzi u kulatého stolu se přítomní dozvěděli, jak se od symptomů dostat k diagnózám bolesti hlavy, akutní bolesti zad a zmatenosti. Zleva přednášející MUDr. Jolana Marková, FEAN, doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., MUDr. Tereza Uhrová, Ph.D., a MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.



Ani v letošním roce nemohl na závěr odborného programu Konference chybět soutěžní blok kazuistik. Účastníci Konference jako nejlepší sdílení zvolili práci Dr. Evgeni Diyanova Kavrakova (na fotografii uprostřed) „Vzácný syndrom, kde multioborová spolupráce pacientce významně pomohla“.



Zavzpomínejte s námi na 10 ročníků Konference Neurologie pro praxi v prezentaci v archivu akce.



### Základní informace o akci

**Termín:** 25.–26. 1. 2023

**Místo konání:** Parkhotel Plzeň

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

**Počet účastníků:** 190

### Odborný program

- › Onemocnění svalu na neurologicko-interním pomezí
- › Diagnostické metody up-to-date
- › Proměny v epileptologii
- › Varia
- › Prezidentské sympozium
- › Kulatý stůl – od symptomu k diagnóze
- › Cerebrovaskulární onemocnění
- › Soutěžní blok kazuistik

### ZLATÝ PARTNER

 **NOVARTIS**

### STŘÍBRNÍ PARTNEŘI

 **Angelini Pharma**  **Biogen**  **Janssen**  
 **KRKA**  **MERCK**  **Roche**  
**sanofi**

Poděkování patří všem partnerům za finanční spoluúčast na zajištění akce.

**Těšíme se na viděnou na  
11. konferenci Neurologie pro praxi  
v Plzni 31. 1. – 1. 2. 2024**

# Autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek – kazuistika

MUDr. Lubomír Jurák, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>, MUDr. Zuzana Eichlová<sup>4</sup>, MUDr. Eva Řeháčková<sup>4</sup>, MUDr. Martin Jíra<sup>4</sup>, MUDr. David Krýsl, Ph.D.<sup>5</sup>, MUDr. Martin Elišák, Ph.D.<sup>5</sup>, prof. MUDr. Petr Suchomel, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurochirurgické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

<sup>2</sup>Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>3</sup>Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci

<sup>4</sup>Neurologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

<sup>5</sup>Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek je relativně vzácná choroba s charakteristickým nálezem anti-CASPR2 protilátek v séru, případně v likvoru. Projevuje se řadou různých symptomů – z centrálního nervového systému (porucha kognitivních funkcí, epilepsie a mozečkové příznaky), z periferního nervového systému (hyperexcitabilita periferního nervu a neuropatická bolest) a z autonomního nervového systému (autonomní dysfunkce, insomnie a ztráta hmotnosti). Kazuistika: 61letý pacient byl přijat na jednotku intenzivní péče neurologického oddělení pro myoklonické záškuby abdominálního svalstva s intermitentní generalizací a myoklony pravé horní končetiny, poruchy chování, kognitivní deterioraci, intermitentní dezorientaci a agresi, bulbární syndrom, dysarthrii a dysautonomii (hypersomnii, hypersalivaci, bronchiální hypersekreci a oběhovou instabilitu). Pro progresi poruchy vědomí hyperkapnické etiologie musel být pacient zaintubován a napojen na umělou plicní ventilaci. Na EMG byla prokázána axonální motorická polyneuropatie s postižením HKK i DKK. Na MR mozku bylo několik drobných ložisek gliózy paraventrikulárně vlevo. Ze séra i likvoru byla potvrzena výrazná pozitivita anti-CASPR2 protilátek. Pro diagnózu autoimunitního onemocnění byla aplikována terapie v podobě i. v. methylprednisolonu a intravenózních imunoglobulinů. Pacientův neurologický stav se postupně zlepšil až ke schopnosti vertikalizace, nicméně progredovala již jeho vstupní kachektizace i přes maximálně možnou výživu. Opakovaně došlo k poruchám vědomí na podkladě respirační insuficience. Při jedné z nich nastala i srdeční zástava s nutností kardiopulmonální resuscitace. Následně se opětovně objevily myoklonické záškuby. Pro zhoršení celkového stavu pacienta bylo rozhodnuto o nerozšiřování jeho terapie se zachováním maximálního komfortu. Při dalším respiračním selhání pacient zemřel.

Komentář: Uvedená kazuistika pacienta s autoimunitním onemocněním s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek ilustruje na jedné straně pestré a často nespecifické klinické symptomy tohoto onemocnění, a na straně druhé jeho závažný průběh, který, i přes počáteční efekt imunosupresivní léčby, skončil fatálně. Včasné odhalení diagnózy spolu s časnou a agresivní imunoterapií jsou u těchto pacientů klíčové.

**Klíčová slova:** CASPR2 protilátky, autoimunitní onemocnění, limbická encefalitida, imunosupresivní léčba, plazmaferéza.

## Autoimmune disease with positivity of anti-CASPR2 antibodies – a case report

Autoimmune disease associated with anti-CASPR2 antibodies is a relatively rare neurological illness characterized by the presence of anti-CASPR2 antibodies in serum and/or CSF. It manifests with a variety of symptoms – from the central nervous system (cognitive impairment, epilepsy and cerebellar symptoms), from the peripheral nervous system (peripheral nerve hyperexcitability and neuropathic pain), and from the autonomic nervous system (autonomic dysfunction, insomnia and weight loss).

Case report: The 61-year-old patient was admitted to the intensive care unit of our neurological department with myoclonic



MUDr. Lubomír Jurák, Ph.D.  
Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec  
lubomirjurak@nemlib.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):60-64

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2021

Článek přijat k publikaci: 12. 4. 2022

abdominal muscle twitching with intermittent generalization and right upper limb myoclonus, associated with behavioral change, cognitive deterioration, intermittent disorientation and aggression, bulbar syndrome, dysarthria, and dysautonomia (hypersalivation, bronchial hypersecretion, and circulatory instability). Due to progressive hypercapnia and loss of consciousness, the patient had to be intubated and connected to artificial pulmonary ventilation. EMG investigation demonstrated axonal motor polyneuropathy of both upper and lower limbs. Several unspecific gliotic lesions located in the white matter adjacent to the left cerebral ventricle were described on the brain MRI. Significant anti-CASPR2 antibody positivity was found both in serum and cerebrospinal fluid. Treatment with i.v. methylprednisolone and intravenous immunoglobulins was applied. With this treatment, the patient's neurological status gradually improved to the ability of verticalization. However, his cachectization, which was already present on admission, progressed despite the maximal effort in nutrition therapy. Also, repeated episodes of respiratory insufficiency resulting in transitory impairment of consciousness occurred. One such episode resulted in cardiac arrest followed by successful cardiopulmonary resuscitation. However, myoclonic jerks reappeared afterward and the patient's overall condition worsened. At this stage, it was decided not to further escalate and extend the treatment. Palliative treatment was commenced. The patient died during the following episode of respiratory failure.

**Comment:** This case report of a patient with autoimmune disease associated with anti-CASPR2 antibodies highlights its multiple and often disease-unspecific clinical symptoms on the one hand, and on the other, its severe and ultimately fatal clinical course despite the initial effect of immunotherapy. Early diagnosis and early and aggressive immunomodulatory treatment are crucial in patients with this disorder.

**Key words:** CASPR2 antibodies, autoimmune disease, limbic encephalitis, immunosuppressive therapy, plasmapheresis.

## Úvod

Autoimunitní onemocnění s pozitivitou protilátek proti membránovému proteinu Contactin-associated protein-like 2 (CASPR2) je choroba projevující se řadou různých symptomů – z centrálního nervového systému (CNS) – porucha kognitivních funkcí, epilepsie a mozečkové příznaky, z periferního nervového systému (PNS) – hyperexcitabilita periferního nervu a neuropatická bolest a z autonomního nervového systému (ANS) – autonomní dysfunkce, insomnie a ztráta hmotnosti (van Sonderen et al., 2016). V rámci diagnostiky autoimunitního onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek je podstatné vyšetření séra a likvoru, provedení elektromyografie (EMG) a magnetické rezonance (MR). V likvoru detekujeme abnormní nález u přibližně 25 % pacientů (Lancaster et al., 2010). Při séropozitivitě anti-CASPR2 protilátek v dostatečných titrech při klinicky odpovídajícím průběhu není pozitivita v likvoru nutná. EMG je zásadní v případě podezření na periferní hyperexcitabilitu (Latta, Ehler et Zámečník, 2009). MR může u zhruba 40 % pacientů odhalit změny svědčící pro limbickou encefalitidu (Lancaster et al., 2010).

Předkládáme kazuistiku pacienta přijatého do nemocnice pro atypické neurologické příznaky s finální diagnózou autoimunitního onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek. Dále uvádíme základní fakta o této chorobě z dostupných literárních zdrojů.

## Kazuistika

61letý pacient byl přijat na jednotku intenzivní péče (JIP) neurologického oddělení pro myoklonické záchvaty abdominálního svalstva s intermitentní generalizací a myoklony pravé horní končetiny (PHK), poruchu chování, kognitivní deterioraci, intermitentní dezorientaci a agresi, bulbární syndrom, dysarthrii a dysautonomii (hypersalivaci, bronchiální hypersekreci a oběhovou instabilitu). Potíže se začaly objevovat přibližně jeden rok před přijetím. Zhruba poslední dva týdny došlo k dekompenzací stavu s epizodou hypersomnie s asi 28 hodin trvajícím spánkem. Na dolních končetinách (DKK) byly patrné otoky do 1/3 bérků se zarudnutím. Hmotnost pacienta byla 50 kg. V osobní anamnéze pacienta byla léčba hypertenze a úzkostně depresivního syndromu. Rodinná anamnéza stran případných dědičných chorob nebyla použitelná, jelikož pacient byl adoptovaný a neznal své biologické rodiče.

Stimulační EMG odhalila polyneuropatii lehkého až středně těžkého stupně axonálního typu. Výpočetní tomografie (CT) mozku a CT angiografie mozkových cév byly bez zásadní patologie. V mineralogramu či krevním obraze nebyla žádná anomální hodnota. V krevních plynech byla přítomna hyperkapnie a hypoxemie. Na elektrokardiogramu byl sinusový rytmus, bez záchyty arytmie. Byla provedena lumbální punkce s nálezem čirého

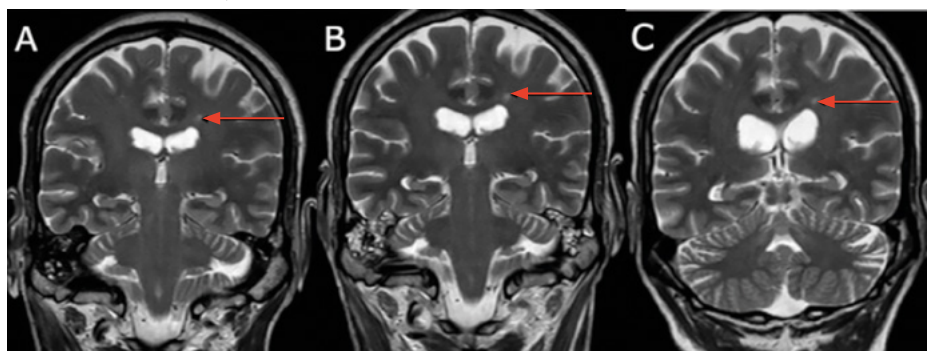
likvoru, s normální proteinorhachií a počtem buněk 3/μl, z toho 95 % bylo aktivovaných lymfocytů, s prokázanou oligoklonální intratékální syntézou IgG typu II s nálezem 12 pášů v alkalické a neutrální oblasti. Za tři hodiny od přijetí došlo u pacienta k progresi poruchy vědomí do úrovně Glasgow Coma Scale (GCS) 4 hyperkapnické etiologie s nutností akutní orotracheální intubace a umělé plicní ventilace (UPV). Na elektroencefalogramu (EEG) byla frontotemporálně vlevo zachycena epileptická aktivita (v F7-T3 opakovaný výskyt ostrých vln, odlišující se amplitudou, trvání 100–140 ms, se zvratem fáze přes oblast F7-T3). V séru nebyly zjištěny onkomarkery ani paraneoplastické protilátky. Na MR mozku a krční a hrudní páteře bylo zjištěno několik drobných nespecifických ložisek gliózy paraventrikulárně vlevo (Obr. 1A). Na CT hrudníku a břicha byla zachycena zánětlivá infiltrace téměř celého levého dolního plicního laloku, ovšem žádné tumorózní změny. Jelikož pacient nebyl schopen extubace, byla pro možné odvykání od sedace a ventilátoru provedena perkutánní dilatační tracheostomie. Po vysazení sedace byl pacient v bazálním kontaktu. Znovu se ale objevily myoklonické záchvaty a hypersalivace s výtokem slin z dutiny ústní bez jakékoliv schopnosti pacienta polykat. Z toho důvodu byl pacientovi aplikován botulotoxin do obou příušních a podčelistních žláz. Ze séra byla v té době potvrzena výrazná pozitivita

**Obr. 1.** Magnetická rezonance mozku, koronární projekce

A: první MR – ložisko gliózy paraventriculárně vlevo (šipka) – nález dva dny po přijetí na JIP neurologického oddělení

B: druhá MR – ložisko gliózy paraventriculárně vlevo (šipka) – nález tři dny od ukončení i. v. aplikace Solumedrolu

C: třetí MR – ložisko gliózy paraventriculárně vlevo (šipka) – nález 68 dnů od ukončení aplikace IVIG



anti-CASPR2 protilátek metodou nepřímé imunofluorescence na transfekovaných buňkách (kit Autoimmune-Encephalitis-Mosaic – Euroimmun) v titru 1 : 20 480. Pozitivita anti-CASPR2 protilátek byla detekována i v likvoru.

Devátý až 13. den po přijetí byla pacientovi aplikována pětidenní kúra Solumedrolem v celkové dávce pět gramů s následným užíváním 60 mg Prednisonu denně. Antiepileptická terapie byla započata s levetiracetamem a následně byla, pro stále patrné myoklony, doplněna o valproát. Nakonec byla provedena výměna levetiracetamu za karbamazepin. Odběr na protein 14-3-3 byl negativní, hodnoty h-TAU, p-TAU i beta amyloid zvýšené, nicméně jejich vzájemné poměry byly v normě. Druhá MR mozku ukázala stacionární nález několika ložisek gliózy paraventriculárně vlevo (Obr. 1B). Na kontrolní EMG včetně jehlové metodiky byl nezměněný nález axonální motorické polyneuropatie na horních končetinách (HKK) i na DKK. V rámci eskalace terapie byly pacientovi osmý den po ukončení intravenózní terapie Solumedrolem v pěti dnech podány intravenózní imunoglobuliny (IVIG; Flebogamma DIF®) v celkové dávce 2 g/kg. Pacient se na této léčbě postupně probral k vědomí – otevřel oči, vypláznul jazyk, objevila se hybnost s HKK i DKK. Byl kachektický s výrazným poklesem svalové hmoty. Jeho hmotnost byla 48 kg. U pacienta se podařilo zahájit perorální příjem výživy a díky intenzivní rehabilitaci byl postupně vertikalizován do vysokého chodítka. Na kontrolním EEG nebyla zachycena epileptická aktivita. Po 68 dnech od ukončení aplikace IVIG proběhla tře-

tí MR mozku opět s nálezem několika ložisek gliózy paraventriculárně vlevo (obrázek 1C). Po snížení dávky kortikoidů a karbamazepinu se opět objevily intermitentní myoklony a nystagmoidní záškuby. Kortikoidy byly proto navraceny do původního dávkování (Prednison 60 mg denně), pro možné nežádoucí účinky charakteru zhoršené pohybové koordinace, mimovolních pohybů, ospalosti a celkového útlumu byl karbamazepin nahrazen eslikarbazepin acetátem, který měl v kombinaci s valproátem pozitivní efekt na myoklony. U pacienta však dále progredovala celková slabost se znovu zhoršením dysfagie. Jelikož pacient netoleroval nazogastrickou ani nazojejunální sondou, byla mu provedena perkutánní endoskopická gastrostomie. Pro výrazné depresivní příznaky a dysforii byla změněna antidepressivní medikace z citalopramu na mirtazapin. Po 93 dnech od ukončení aplikace IVIG se u pacienta opět rozvinula respirační insuficience s nutností znovu napojení pacienta na UPV při opakující se hyperkapnii s poruchou vědomí. Zhoršení celkového stavu bylo kombinací více faktorů – kromě základního onemocnění byl přítomen výrazný podíl dehydrace, malnutrice a abulie. Jeho hmotnost byla 46 kg. V daný okamžik nebyl pacient schopen zvládnout další plánovanou specifickou imunosupresivní léčbu. Do medikace byl přidán azathioprin 25 mg denně a následně byla postupně snížena dávka Prednisonu z původních 60 mg denně na finálních 20 mg denně. Znovu byl proveden odběr séra na anti-CASPR2 protilátky s jejich opakovanou výraznou pozitivitou v titru 1 : 320.

Po 172 dnech od ukončení aplikace IVIG došlo při dalším respiračním selhání (s možným podílem epileptického záchvatu) k srdeční zástavě s úspěšnou kardiopulmonální resuscitací a návratem pacienta k plnému vědomí. Opětovně se u pacienta objevily myoklony břišního svalstva jako úleková (startle) reakce až hyperekplexie. Vzhledem k postupující kachektizaci, apatii a abulii, recidivujícím infekčním onemocněním a opakovaným sklonům k respirační insuficenci bylo po 199 dnech od primárního přijetí do nemocnice (175 dnů od ukončení aplikace IVIG) rozhodnuto o nerozšiřování léčby pacienta se zachováním jeho maximálního komfortu. Při dalším respiračním selhání den po nastavení nerozšiřující terapie pacient zemřel.

## Diskuze

CASPR2 je membránový protein exprimovaný v CNS a PNS. Je nezbytný pro správnou lokalizaci napětově řízených draslíkových kanálů (voltage-gated potassium channels – VGKC). Protilátky proti VGKC byly zpočátku diagnostikovány u pacientů s neuromyotonií, Morvanovým syndromem a limbickou encefalitidou (LE) (van Sonderen et al., 2016). Morvanův syndrom („la chorée fibrillaire de Morvan“) byl poprvé popsán v roce 1890 (Morvan, 1890). Je charakterizován neuromyotonií s periferní autonomní hyperexcitabilitou a encefalopatií s psychiatrickými příznaky (zmatenost, insomnie) (Krýsl et Elišák, 2015). Neuromyotonie a myokymie jsou velmi důležité ke stanovení Morvanova syndromu, nicméně jejich nepřítomnost tuto diagnózu kompletně nevylučuje (Abou-Zeid et al., 2012). Neuromyotonie neboli Isaacsův syndrom se projevuje svalovou ztuhlostí, křečemi, opožděnou relaxací svalů a patologickou kontinuitní aktivitou svalových vláken (Junkerová et Novák, 2013). Pro limbickou encefalitidu je typický subakutní rozvoj symptomů – porucha krátkodobé paměti, epileptické záchvaty a psychiatrické příznaky (Krýsl, 2015; Elišák et Marušič, 2015).

Postupně bylo zjištěno, že protilátky u těchto syndromů nebyly namířeny proti samotným VGKC, ale proti s nimi souvisejícím proteinům. V roce 2010 byly identifikovány leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) (Lai et al., 2010), námi již zmíněný CASPR2

a Contactin-2 (Irani et al., 2010) a v roce 2013 dipeptidyl-peptidase-like protein-6 (DPPX) (Boronat et al., 2013).

U anti-CASPR2 protilátek byla nalezena přímá úměra mezi jejich titry a pacientovými příznaky. Pacienti s nízkými titry anti-CASPR2 protilátek v séru mají projevy postižení PNS. Naopak pacienti s vysokými titry anti-CASPR2 protilátek v séru mají známky postižení CNS (Paterson et al., 2014). Rovněž ovšem můžeme konstatovat, že anti-CASPR2 protilátky pouze v séru nacházíme u pacientů s neuromyotonií či Morvanovým syndromem, zatímco anti-CASPR2 protilátky v likvoru mají jen pacienti s příznaky encefalidity (Joubert et al., 2016).

Autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek se častěji vyskytuje u mužů (van Sonderen et al., 2016), a to až v 85 % s průměrným věkem kolem 60 let (Lancaster et al., 2010). Naším pacientem byl muž ve věku 61 let.

Pacienti s autoimunitním onemocněním s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek mají dobře definované, ale široké spektrum známých symptomů: z CNS – porucha kognitivních funkcí, epilepsie a mozečkové příznaky, z PNS – hyperexcitabilita periferního nervu a neuropatická bolest, a z ANS – autonomní dysfunkce, insomnie a ztráta hmotnosti (van Sonderen et al., 2016). Rozvoj příznaků i celkový průběh choroby nebývá tak rychlý jako v případech ostatních autoimunitních encefalitid (van Sonderen et al., 2016), např. anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encefalitida (Shin et al., 2017). U Morvanova syndromu je popsáno zvýšené riziko srdečních arytmií z důvodu narušené funkce draslíkových kanálů způsobené protilátkami proti VGKC, resp. s nimi souvisejícím proteínům (Latta, Ehler et Zámečník, 2009). Klinické příznaky našeho pacienta zahrnovaly myoklonické záškuby abdominálního svalstva s intermitentní generalizací a myoklony PHK, poruchy chování, kognitivní deteriorace, intermitentní dezorientace a agrese, bulbární syndrom, dysartrie, hypersomnie a dysautonomie (hypersalivace, bronchiální hypersekrece a oběhová instabilita). Předpokládáme, že opakovaná respirační selhání byla rovněž neurogenní etiologie.

Diagnostika autoimunitních onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek se opírá

o zhodnocení klinického stavu pacienta, vyšetření mozkomíšního moku a séra a metodiku neurofyziologickou a radiologickou.

V likvoru detekujeme abnormní nález (lymfocytární pleocytóza se zvýšenou bílkovinou a oligoklonální intratékální syntéza IgG) u přibližně 25 % pacientů (Lancaster et al., 2010). U našeho pacienta byla v likvoru prokázána oligoklonální intratékální syntéza typu II s nálezem 12 páسů v alkalické a neutrální oblasti. U autoimunitních onemocnění se séropozitivitou anti-CASPR2 protilátek v dostatečných titrech při klinicky odpovídajícím průběhu není pozitivita v likvoru nutná. Námí sledovaný pacient měl potvrzenou pozitivitu anti-CASPR2 protilátek jak v séru, tak i v likvoru.

V případech podezření na periferní hyperexcitabilitu je zásadní provedení EMG (Latta, Ehler et Zámečník, 2009). EMG u námí popisovaného pacienta prokázalo axonální motorickou polyneuropatii na HKK i DKK.

Při epileptických záchvatech je nutné provedení EEG, stejně tak v případě akutně vzniklé encefalopatie k vyloučení nekonvulzivního status epilepticus (Elišák et Marušič, 2015). Jak už bylo uvedeno v naší kazuistice, vstupní EEG zachytilo epileptickou aktivitu frontotemporálně vlevo, na dalších kontrolách již epileptická aktivita zaznamenaná nebyla.

MR může u zhruba 40 % pacientů odhalit změny svědčící pro limbickou encefalitidu (vyšší intenzita signálu v oblasti mediálních částí temporálních laloků) (Lancaster et al., 2010). Na MR mozku našeho pacienta bylo opakovaně několik stacionárních nespecifických drobných ložisek gliózy paraventriculárně vlevo.

Je důležité pátrat po případném tumoru v rámci možné paraneoplastické etiologie pacientova stavu (Majerová et al., 2011), ovšem ve většině případů autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek nebývá asociováno s výskytem nádorového onemocnění (Zborníková et al., 2012), resp. současný výskyt nádoru (nejčastěji thymomu) je zjištěn asi u 31 % pacientů (Lancaster et al., 2010). Jak jsme již zmínili v naší kazuistice, CT hrudníku a břicha, onkomarkery ani paraneoplastické protilátky neodhalily tumorózní patologii.

Diferenciálně diagnosticky bylo u našeho pacienta vzhledem k postižení centrálního, periferního a autonomního nervového systému při pozitivitě anti-CASPR2 protilátek primárně uvažováno o diagnóze inkompletně vyjádřeného Morvanova syndromu pro absenci neuromyotonie.

Dále byla posuzována varianta syndromu progresivní encefalomyelitidy s rigiditou a myoklonem (PERM), u našeho pacienta bez výrazněji vyjádřené rigidity. Tento syndrom je zejména asociovaný s protilátkami proti glycinovým receptorům (anti-GlyR). Nicméně nezdívka bývá zaznamenána pozitivita i jiných protilátek, ať už samostatně, nebo v kombinaci. Nejčastěji se jedná o protilátky proti glutamát dekarboxyláze (anti-GAD), anti-DPPX, anti-NMDAR a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) (Su et al., 2020). Protilátky proti glycinovým receptorům nejsou ke dnešnímu dni v České republice vyšetřovány, a proto se v daných případech vzorky séra a likvoru pacientů s podezřením na encefalitidu autoimunitní etiologie musí zasílat na rozbor do zahraničí.

Také anti-DPPX encefalitida jakožto možná diagnóza nebyla opomenuta. Její symptomatologie v podobě progresivní kognitivní dysfunkce, hyperexcitability gastrointestinálního traktu (GIT) a nervového systému, výrazného váhového úbytku, startle reakce, myoklonů, rigidity a hyperreflexie (Boronat et al., 2013) byla velmi blízká potížím našeho pacienta až na, jak již bylo dříve uvedeno, nepřítomnou rigiditu.

Terapie autoimunitních onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 či jiných antineurálních protilátek zahrnuje symptomatickou terapii v podobě nasazení analgetik, antiepileptik či psychiatrické medikace a dále imunoterapii, u které rozlišujeme dvě léčebné linie. Do první linie patří intravenózní kortikoidy ve formě methylprednisolonu, intravenózní imunoglobuliny a eliminační metody (plazmaferéza a selektivní IgG imunoabsorpce). Do druhé terapeutické linie řadíme cytostatickou léčbu (cyklofosfamid) a rituximab (Krýsl et Elišák, 2015). Dále je možné využít alternativní terapii ve formě tocilizumabu, u kterého byl prokázán efekt u autoimunitního onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek rezistentního na

klasickou terapii (Krogias et al., 2013). O udržovací terapii mluvíme při podávání perorálních kortikoidů (prednisolon), v dávce 1 mg/kg váhy pacienta, a kortikoid-šetřících léků (azathioprin, mykofenolát mofetil) (Shin et al., 2017). V antiepileptické léčbě je jako lék první volby obvykle volen levetiracetam. Nicméně účinnější se zdají antiepileptika ovlivňující sodíkové kanály – karbamazepin s 19% a lakosamid s 17% úspěšností dosažení bezzáchvatového období (Feyissa, Chiriboga et Britton, 2017). Většina pacientů s autoimunitním onemocněním s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek dobře reaguje na imunosupresivní léčbu (Zborníková et al., 2012), přičemž přibližně 25 % pacientů má relapsy (van Sonderen et al., 2016). Prognóza onemocnění bývá dobrá (Lancaster et al., 2010), 73 % pacientů dosahuje hodnoty 0–2

na modifikované Rankinově škále (mRS) (van Sonderen et al., 2016). Léčba našeho pacienta zahrnovala imunoterapii první linie (kortikoidy a intravenózní imunoglobuliny), udržovací terapii v podobě perorálních kortikoidů a azathioprinu a symptomatickou terapii antiepileptiky a antidepresivy. V případě zlepšení celkového stavu pacienta bylo po třech měsících od ukončení aplikace IVIG uvažováno o terapii rituximabem, k čemuž bohužel z důvodu zhoršení stavu při infekčních komplikacích a následnému úmrtí pacienta již nedošlo. Ze stejného důvodu a s ohledem na fakt, že efekt této imunosuprese se dal očekávat až s odstupem týdnů od nasazení, nebyla ani navýšena počáteční dávka azathioprinu 25 mg denně na terapeutické množství 2 mg/kg/den. Rozhodování o intenzitě terapie u takto komplikovaných pacientů je dosud

nedořešenou otázkou z řady důvodů, jakými jsou např. absence prospektivních studií.

## Závěr

Autoimunitní onemocnění s pozitivitou anti-CASPR2 protilátek je relativně vzácná choroba charakterizovaná signifikantním titrem anti-CASPR2 protilátek v séru a v některých případech v likvoru. Klinické projevy ani výsledky pomocných vyšetření nejsou specifické pouze pro tuto klinickou jednotku, ale i pro některá další onemocnění sdružená s antineurálními protilátky. Imunosupresivní léčba je ve většině případů účinná s příznivým dopadem na prognózu pacientů, zvláště pokud je aplikována v časných fázích rozvoje onemocnění. Bohužel u části pacientů s touto diagnózou i přes imunosupresivní léčbu bývá průběh závažný až fatální.

## LITERATURA

1. Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, Gundogdu B. Morvan syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul, Dis.* 2012;13(4):214-27. doi: 10.1097/CND.0b013e31822b1977.
2. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol.* 2013;73(1):120-8. doi: 10.1002/ana.23756.
3. Elišák M, Marušič P. Kdy v klinické praxi myslet na vzácná autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému. *Neurol. praxi.* 2015;16(6):340-344.
4. Feyissa AM, López Chiriboga AS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(4):e353. doi: 10.1212/NXI.0000000000000353.
5. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain.* 2010;133(9):2734-48. doi: 10.1093/brain/awq213.
6. Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, et al. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospi-

7. Junkerová J, Novák V. Neuromyotonie. *Neurol. praxi.* 2013;14(2):105-108.
8. Krogias C, Hoepner R, Müller A, et al. Successful treatment of anti-Caspr2 syndrome by interleukin 6 receptor blockade through tocilizumab. *JAMA Neurol.* 2013;70(8):1056-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.143.
9. Krýsl D. Autoimunitní encefalitidy. *Neurol. praxi.* 2015;16(6):317-323.
10. Krýsl D, Elišák M. Autoimunitní encefalitidy. *Cesk Slov Neurol N.* 2015;78/111(1):7-23.
11. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):776-85. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70137-X.
12. Latta J, Ehler E, Zámečník J. Získaná neuromyotonie s nevelkými centrálními příznaky s průkazem protilátek proti napětově řízeným kaliovým kanálům – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N.* 2009;72/105(4):373-377.
13. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):67-76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70324-2.

14. Majerová V, Roth J, Waishaupt J, et al. Limbická encefalitida – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N.* 2011;74/107(3):335-338.
15. Morvan A. De la chorée fibrillaire. *Gazette Hebdomadaire de médecine et de Chirurgie.* 1890;27(15):173-176/16(1);186-189/17(17):200-202.
16. Paterson RW, Zandi MS, Armstrong R, Vincent A, Schott JM. Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies: experience from a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(6):625-30. doi: 10.1136/jnnp-2013-305218.
17. Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;11:1756285617722347. doi: 10.1177/1756285617722347.
18. Su Y, Cui L, Zhu M, Liang Y, Zhang Y. Progressive Encephalomyelitis With Rigidity and Myoclonus With Thymoma: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol.* 2020;11:1017. doi: 10.3389/fneur.2020.01017.
19. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of CASPR2 antibody-associated disease. *Neurology.* 2016;87(5):521-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002917.
20. Zborníková P, Krasulová E, Bušek P, et al. Autoimunitní limbická encefalitida asociovaná s LGI1 protilátky. *Neurol. praxi.* 2012;13(6):343-346.

# 36.

## ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

29.11. – 1.12.  
2023

Aldis  
Hradec Králové

www.mhconsulting.cz

# Spinální muskulární atrofie postihující dolní končetiny, dominantně dědičná (SMALED) jako příklad non-5q formy onemocnění

MUDr. Pavlína Hemerková<sup>1</sup>, MUDr. Hana Matulová<sup>1</sup>, MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Lenka Pospíšlová<sup>1</sup>, MUDr. Jiří Jandura, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Spinální muskulární atrofie (SMA) je degenerativní onemocnění motoneuronů předních rohů míšních, které je přibližně v 95 % případů způsobené mutací v *SMN1* genu na chromozomu 5q13. Pokroky v genetickém testování, především sekvenování nové generace, vede k objevům dalších kauzálních genů podmiňujících vznik non-5q forem SMA. Ty jsou velmi vzácné a geneticky i fenotypově velmi heterogenní. Jeden z těchto subtypů je podmíněn mutací genu pro těžký řetězec cytoplazmatického dyneinu, genu *DYNH1C1*. Jedná se o formu SMA s dominantním postižením dolních končetin, autosomálně dominantně dědičnou, v literatuře tedy popisovanou pod zkratkou SMALED. Ačkoli se jedná o SMA, tento fenotyp choroby je jen velmi pomalu progredující a významně nenarušuje kvalitu života.

**Klíčová slova:** spinální muskulární atrofie, non-5q spinální muskulární atrofie, dynein, axonální transport.

## Spinal muscular atrophy affecting the lower limbs, dominantly inherited (SMALED), an example of a non-5q form of the disease

Spinal muscular atrophy (SMA) is a degenerative disease of the motoneurons of the anterior horns of the spinal cord, which in approximately 95% of cases is caused by a mutation in the *SMN1* gene on chromosome 5q13. Progress in genetic testing, particularly next-generation sequencing, has led to the discovery of additional causative genes underlying non-5q forms of SMA. These are very rare and genetically and phenotypically very heterogeneous. One of these subtypes is caused by a mutation in the cytoplasmic heavy chain gene dynein, gene *DYNH1C1*. It is a form of SMA with dominant involvement of the lower extremities, autosomal dominantly inherited and thus described in the literature under the acronym SMALED. Although it is SMA, this phenotype of the disease is only very slowly progressive and does not significantly impair quality of life.

**Key words:** spinal muscular atrophy, non-5q spinal muscular atrophy, dynein, axonal transport.

## Úvod

Spinální muskulární atrofie (SMA) je skupinou dědičných neuromuskulárních chorob vedoucích k degeneraci motoneuronů v předních rozích míšních, a tedy působící progresivní svalovou slabostí, která vede ke zvýšené morbiditě a u některých typů nemoci k předčasnému úmrtí nejčastěji vlivem respiračního selhání. Přibližně v 95 % případů se jedná

o autosomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené mutací v *SMN1* genu na krátkém raménku 5. chromozomu. Zbytek případů je geneticky i klinicky velmi variabilní. Popisujeme případ SMA, která se primárně a dominantně projevuje na dolních končetinách a je autosomálně dominantně dědičná (spinal muscular atrophy, lower extremity, dominant – SMALED). Nápadná a neobvyklá je svojí velmi pomalou

progresí a tedy výrazně lepší prognózou ve srovnání s klasickou formou SMA. Je podmíněná mutací genu pro těžký řetězec cytoplazmatického dyneinu, genu *DYNH1C1*.

## Kazuistika

V létě 2021 byla na dětské oddělení naší kliniky přijata 3letá dívka bez prenatálních či perinatálních rizik k došetření poruchy



MUDr. Pavlína Hemerková  
Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové  
pavlina.hemerkova@fnhk.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):65-69

Článek přijat redakcí: 13. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 22. 8. 2022

stereotypu chůze s rozvojem přibližně od 20 měsíců věku. Jednalo se o dívku ze třetí fyziologické gravidity narozenou ve 37. týdnu těhotenství císařským řezem (pro polohu koncem pánevním). Porod i bezprostřední poporodní adaptace byly nekomplikované. Porodní hmotnost a délka byly v normě. Vývoj dítěte v novorozeneckém a kojeneckém období se zprvu zdál zcela fyziologický, ale nástup samostatné bipedální lokomoce až ve 20. měsíci věku již značil mírné opoždění ve vývoji hrubé motoriky. Navíc si rodiče všimli, že se děvče při chůzi zvláště kolíbe a že v pohybových dovednostech zaostává za svými vrstevníky. Když byly dítěti tři roky, rodiče se rozhodli navštívit dětského neurologa, který dceru odeslal k diagnostické hospitalizaci na naši kliniku.

### Objektivní neurologický náález

Objektivně byla holčička čilá, v pěkném sociálním kontaktu, bystrá, s bohatou slo-

vní zásobou. Stoj byl stabilní s rekurvačním zámekem v kolenních kloubech. Nápadné bylo abdomen prominens s hyperlordózou distální hrudní a bederní páteře. Lopatky neodstávaly. Horní končetiny byly normální konfigurace, schopné hybnosti v plném rozsahu. Byl patrný abnormální chůzový stereotyp myopatického charakteru s nápadnou hypotrofií svalů stehenních i lýtkových. Neběhala, byla schopna pouze popoběhnout, neskákala, dobře chodila po špičkách, chůzi po patách nepředvedla. Z podložky se zvedala za opory horních končetin myopatickým šplhem. Kontrakturny nebyly přítomny. Šlachookosticové reflexy byly na horních i dolních končetinách výbavné.

### Diagnostický proces

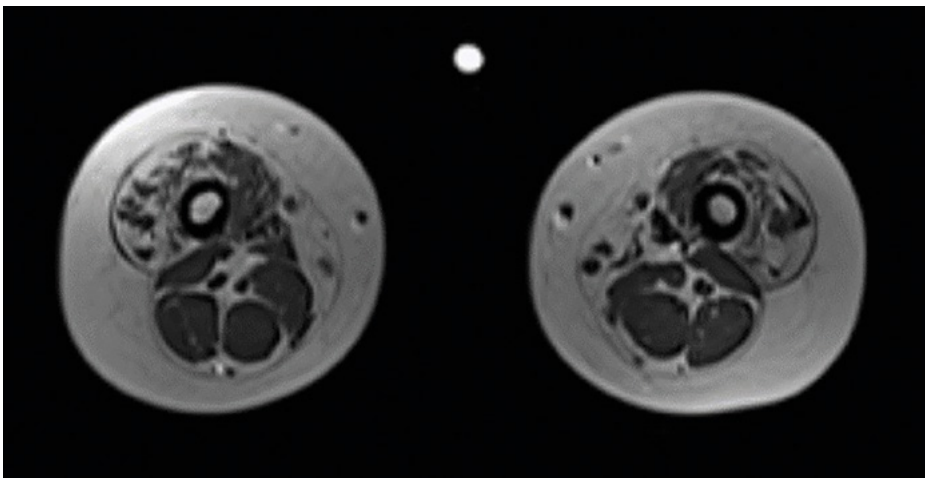
Vstupní laboratorní odběry včetně hladiny kreatinkinázy a myoglobinu byly v normě. Při elektromyografickém (EMG) vyšetření byly kondukční studie senzitivních i motorických

nervů na dolních končetinách v normě, jehlová EMG byla nevytěžná. MR mozku a míchy byla se zcela normálním nálezem. MR svalů stehenních a bérků prokázalo významnou chronickou atrofii (tukovou degeneraci) symetricky posti-hující ventrální skupiny svalů obou stehenních, bez edematózních změn (Obr. 1). Genetickým vyšetřením byla vyloučena delece exonu 7 a 8 v genu *SMN1* podmiňující klasickou 5q SMA.

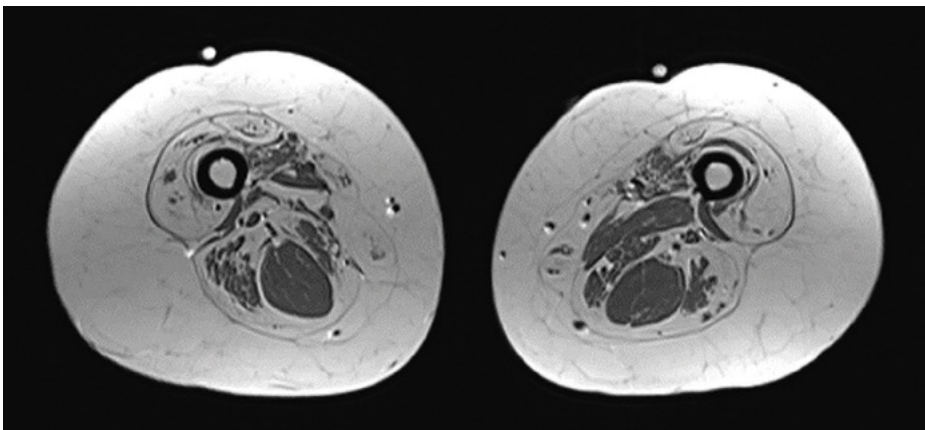
### Důležitá role rodinné anamnézy

Zásadní ale byla rodinná anamnéza holčičky. Obdobný chůzový stereotyp byl na první pohled patrný i u její maminky. Žena, narozená v roce 1983, byla na spádové neurologii sledovaná od dětství s diagnózou spinální muskulární atrofie III. typu v. s. Uváděla, že i ona se začala při chůzi kolébat záhy potom, co se naučila chodit, tedy kolem 18. měsíce věku. Nikdy se nenaučila pořádně běhat, skákat, postupně začala chodit po špičkách. V 18 letech podstoupila operaci zkrácených Achillových šlach a od té doby se nepostavila na paty. Ušla maximálně jeden kilometr bez zastavení. S horními končetinami žádné potíže nereférovala. Její matka (tedy babička námi vyšetřované dívky) měla rovněž obdobné potíže s chůzí. Byla v minulosti vyšetřovaná pro myopatický syndrom a pedes equinovares a její diagnóza zněla pravděpodobná hereditární spastická paraparéza. Objektivně byla u matky dívky přítomna chabá paraparéza dolních končetin s kořenovým maximem, hypotrofie svalů stehenních a lýtek, šlachookosticová areflexie na horních i dolních končetinách, myopatický chůzový vzorec. Ze dřepu se zvedala s oporou horních končetin. Laboratorní odběry včetně hladiny kreatinkinázy a myoglobinu byly v normě. Byla doplněna EMG, kondukční studie motorických i senzitivních nervů na dolních končetinách vykazovaly normální nálezy. Při hodnocení souboru akčních potenciálů motorických jednotek (MUP), tedy v multi-MUP analýze, byla amplituda MUP ve všech vyšetřovaných svalech střední až vyšší, byly povšechně přítomny polyfázie a kontrakční křivky byly simplifikované, což by tedy svědčilo spíše pro neurogení charakter léze. Předčasný nábor MUPs zachycen v žádném svalu nebyl. Trvání MUPs bylo při vyšetření musculus vastus lateralis vpravo a musculus vastus medialis vlevo

**Obr. 1.** Magnetická rezonance svalů stehenních dívky \*2018 v T1 vážené sekvenci; zobrazení magnetickou rezonancí v T1 vážené sekvenci ukazuje pokročilou a stranově symetrickou tukovou degeneraci v předních svalových skupinách obou stehenních



**Obr. 2.** Magnetická rezonance svalů stehenních matky probandky \*1983 v T1 vážené sekvenci; zobrazení magnetickou rezonancí v T1 vážené sekvenci ukazuje značně pokročilou tukovou degeneraci předních a částí zadních svalových skupin obou stehenních





# zolgensma®

(onasemnogene  
abeparvovec)

## Kontinuální a setrvalá exprese proteinu SMN po jediné dávce\*<sup>1</sup>

### ZOLGENSMA je genová terapie určená k řešení hlavní příčiny SMA\*<sup>1</sup>

- **Významně zvýšené přežití bez příhod**  
vs. přirozený vývoj<sup>+†1</sup>
- **Rychlé zlepšení motorických funkcí**  
po 1 měsíci po infuzi vs. přirozený vývoj<sup>5\*\*2</sup>
- **Dosažení milníků ve vývoji motoriky**  
do 18 měsíců po infuzi<sup>†††</sup>

### ZOLGENSMA je indikována k léčbě

- pacientů s 5q spinální muskulární atrofií (SMA) s bíalelickou mutací genu *SMN1* a klinicky stanovenou SMA 1. typu, nebo
- pacientů s 5q SMA s bíalelickou mutací genu *SMN1* a až 3 kopiemi genu *SMN2*.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

**Zkrácená informace o přípravku • Zolgensma 2 × 10<sup>13</sup> genomů vektoru/ml infuzní roztok • Složení:** Jeden ml obsahuje onasemnogenem abeparvovecem s nominální koncentrací 2 × 10<sup>13</sup> genomů vektoru (vg). **Indikace:** Přípravek Zolgensma je indikován k léčbě pacientů s 5q spinální muskulární atrofií (SMA) s bíalelickou mutací genu *SMN1* a klinicky stanovenou SMA 1. typu, nebo pacientů s 5q SMA s bíalelickou mutací genu *SMN1* a až 3 kopiemi genu *SMN2*. **Dávkování:** Pouze k jednorázové intravenózní infuzi. Pacienti dostanou dávku v nominální výši 1,1 × 10<sup>13</sup> vg/kg onasemnogen abeparvovec. Celkový objem je dán tělesnou hmotností pacienta. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Před infuzí onasemnogen abeparvovec je třeba provést test na přítomnost protilátek proti AAV9. Pokud bude jejich titer nad 1:50, testování lze opakovat. Zatím není známo, zda a za jakých podmínek lze onasemnogen abeparvovec bezpečně a účinně podávat za přítomnosti protilátek proti AAV9 s titrem nad 1:50. Po uvedení na trh byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie (TMA), které se objevily přibližně jeden týden po infuzi. TMA je akutní a život ohrožující stav charakterizovaný trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií. Současně bylo také pozorováno akutní poškození ledvin. V některých případech byla hlášena souběžná aktivace imunitního systému. \* Trombocytopenie je klíčovým projevem TMA, proto je třeba pečlivě sledovat počty trombocytů během prvních dvou týdnů po infuzi a pravidelně poté. \* V případě trombocytopenie je třeba provést další vyšetření, včetně diagnostiky hemolytické anémie a renální dysfunkce. Pokud pacienti vykazují klinické známky, příznaky nebo laboratorní nálezy shodné s TMA, je nezbytné se okamžitě poradit s odborníkem, aby byla TMA léčena podle klinické indikace. Pečovatelé mají být informováni o známkách a příznacích TMA a mají být poučeni, aby vyhledali neodkladnou lékařskou péči, pokud se takové příznaky objeví. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Zkušenosti s používáním onasemnogen abeparvovec u pacientů užívajících hepatotoxické léčivé přípravky nebo hepatotoxické látky jsou omezené. Bezpečnost onasemnogen abeparvovec u těchto pacientů nebyla dosud stanovena. Zkušenosti se souběžným podáváním přípravků cílených na 5q SMA jsou omezené. **Těhotenství a kojení:** Data získaná u člověka týkající se použití během těhotenství a kojení nejsou k dispozici a studie fertility a reprodukční studie u zvířat nebyly provedeny. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* Zvýšení hladiny jaterních enzymů. *Časté:* trombocytopenie (zahrnuje trombocytopenii a snížený počet trombocytů), zvracení, hepatotoxicita, pyrexie, zvýšená hladina troponinu. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.* **Doba použitelnosti:** \* 2 roky. \* Po rozmrazení se nesmí přípravek znovu zmrazovat a může se uchovávat v chladničce při teplotě 2 až 8 °C v původním obalu po dobu 14 dnů. Jakmile je objem dávky natežen do injekční stříkačky, musí se během 8 hodin provést aplikace infuze. **Zvláštní podmínky pro uchování:** Uchovávejte a transportujte zmrazené (≤ -60 °C). Uchovávejte v chladničce (2-8 °C) okamžitě po přijetí. Uchovávejte v původním obalu. Před uložením přípravku do chladničky se musí na původní krabičce vyznačit datum příjmu. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Je třeba dodržovat příslušná opatření pro zacházení, likvidaci nebo náhodnou expozici. **Velikost balení:** Přípravek se dodává ve dvou různých velikostech objemu injekční lahvičky, 5,5 ml nebo 8,3 ml. Dávka onasemnogen abeparvovec a přesný počet injekčních lahviček se vypočítá dle tělesné hmotnosti pacienta. \* **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. \* **Registrační číslo:** EU/1/20/1443/001-037. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 18.5.2020/17.5.2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 10.11.2022. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. *Přípravek je poskytován při ústavní péči (hospitalizace) a je plně hrazen ze zdravotního pojištění.* \* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

\* ZOLGENSMA je léčivý přípravek pro genovou terapii, který exprimuje protein motorického neuronu pro přežití člověka (SMN), jehož exprese je konstitutivním promotorem. Poskytnutím alternativního zdroje exprese proteinu SMN v motorických neuronech se očekává podpora přežití a funkce transdukovaných motorických neuronů.<sup>1</sup> • <sup>1</sup> Přípravek ZOLGENSMA byl podáván v 18měsíční klinické studii fáze 3 SMA AVXS-101-CL-303 jako jedna intravenózní infuze 22 pacientům ve věku 0,5–6,9 měsíce. • <sup>1</sup> 90,9% (n = 20/22) pacientů bylo bez příhod ve věku 14 měsíců, u 2/22 pacientů se vyskytla příhoda (smrt nebo trvalá ventilace). Ve srovnání s přirozeným vývojem: pouze 25 % pacientů (n = 23) bylo bez příhody ve studii SMA (SMN2 = 2 kopie) provedené Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCRC) Network.<sup>1</sup> • <sup>1</sup> ZOLGENSMA byla podávána v klinické studii fáze 1 SMA AVXS-101-CL-101 jako jedna intravenózní infuze u 12 pacientů od 2,6–8,5 kg (0,9–7,9 měsíce věku). Pacienti byli sledováni po dobu 24 měsíců.<sup>12</sup> • <sup>12</sup> Pacienti (n = 12) dosáhli statisticky významného zlepšení motorických funkcí 1 měsíc po infuzi, měřeno průměrným zvýšením skóre CHOP INTEND oproti výchozí hodnotě o 9,8 bodu (P < 0,001).<sup>2</sup> • <sup>11</sup> Při hodnocení po 18 měsících bylo 14 pacientů schopno sedět bez podpory po dobu 10 sekund, 14 pacientů sedělo bez podpory po dobu 30 sekund a 1 pacient byl schopen chodit s asistencí.<sup>1</sup>

**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). 2. Mendell JR et al. N Engl J Med. 2017;377:1713–1722.

v normě, avšak při vyšetření musculus tibialis anterior vlevo bylo trvání MUP zkrácené na 65 % normy (věková norma dle Buchthala činí pro tento sval 13,5 milisekund (ms) a hodnota u nemocné byla 8,8 ms) (Ludin, 1981). Nález zkráceného trvání MUP v tomto svalu tedy podporoval suspekci spíše na myogenní lézi. Klidová spontánní aktivita ve vyšetřovaných svalectech zachycena nebyla. Nález tedy spolehlivě nesvědčil pro neurogenní, ale ani pro myogenní lézi a EMG zde nebyla pro správnou diagnostiku klíčová.

MR stehenních svalů zobrazila rozsáhlou symetrickou značně pokročilou tukovou degeneraci, kdy nejvíce byly postiženy ventrální svalové skupiny (obdobně jako u dcerky). Byl prokázán jen incipientní edém reziduálních snopců m. vastus intermedius vlevo (Obr. 2).

### Výsledek genetického vyšetření

U dívky i její maminky byla následně genetickým vyšetřením detekována mutace v genu *DYNH1C1* v heterozygotní formě (varianta c.1741 A > T). Jedná se o gen pro těžký řetězec cytoplazmatického dyneinu.

### Dyneiny

Dynein je motorický protein nacházející se ve většině eukaryotických buněk. Je to velký bílkovinný komplex skládající se ze dvou těžkých řetězců, na které jsou napojeny řetězce intermediární a lehké. Je to bílkovina schopná pohybu podél mikrotubulů (tvořící součást cytoskeletu) a tedy zajišťující transport některých látek či organel uvnitř buňky – účastní se tedy axonového transportu. Axonální transport je buněčný proces, prostřednictvím kterého jsou například mitochondrie, lipidy, proteiny transportovány z buněčného těla neuronu cytoplazmou jeho axonu směrem k synapsi (transport anterográdní), nebo ve směru opačném (transport retrográdní). Motoneurony jsou velké polarizované buňky s někdy i velmi dlouhými axony (až jeden metr) a u těch nemusí být dostatečná prostá difuze produktů z jádra a organel do konce jejich axonů a jiných látek zpět. Dyneiny jsou zodpovědné právě za transport retrográdní. Tím jsou transportovány látky určené k degradaci v lysosomech, ale také signální molekuly (například trofické signály při axonálním poškození). Retrográdní transport využívají například i neurotrofiny, růstové

faktory syntetizované v neuronech. Nezbytné pro správnou funkci nervové soustavy jsou v prenatalním i v postnatalním období.

Poruchy axonového transportu vedou k rozvoji neurodegenerace a data ze zvířecích modelů ukazují, že k tomu dochází právě pomocí inhibice funkce neurotrofinů (Huang et Reichardt, 2001); Chevalier-Larsen et Holzbaur, 2006).

Defekty axonového transportu jsou spojeny například i s amyotrofickou laterální sklerózou (Guo et al., 2020).

### Klinické projevy mutací v genu *DYNH1C1*

Mutace v genu *DYNH1C1* nepodmiňuje pouze SMALED, ale fenotypový projev může být velmi heterogenní. Postižen může být periferní a/nebo centrální nervový systém. Bílkovina totiž obsahuje několik různých domén, tedy strukturních částí, které jsou schopny zaujmout určitý tvar nezávisle na zbytku proteinu a mají konkrétní funkci či vazebnou schopnost. Různé mutace postihující různé části proteinu pak vedou k odlišným klinickým projevům.

Dosud bylo v literatuře publikováno přibližně 200 případů nemocných ve 143 rodinách (Amabile et al., 2020). Autoři Amabile et al. v roce 2020 navrhli dělit spektrum chorob podmíněných mutací genu *DYNH1C1* takto: neuromuskulární nemoci podmíněné mutací *DYNH1C1*, poruchy CNS spojené s mutací *DYNH1C1* a jednotky kombinující oba typy postižení (Tab. 1). Autoři ve skupině publikovaných případů vypozaovali i další typické znaky, které onemocnění provází. Nejčastější znak je abnormita chodidla, kterou najdeme přibližně u 25 % nemocných. Bývá přítomna právě u nemocných se SMALED. Mezi další uváděné znaky patří mikrocefalie, deformity páteře, artrogrypóza, vrozené dislokace/dysplazie kyčle, perinatální fraktury a dále šlachookosticová hyporeflexie/areflexie, epileptické záchva-

ty, kongenitální katarakta a poruchy motility střeva.

### Neuromuskulární nemoci podmíněné mutací genu *DYNH1C1*

Obecně se udává, že přibližně polovina případů se manifestuje čistě periferním postižením predominantně dolních končetin, které probíhá pod obrazem SMALED či Charcot-Marie Tooth 20 (CMT20) (Tsurusaki et al., 2012). Pro obě onemocnění je typické opoždění dosažení milníků motorického vývoje, svalová slabost a šlachookosticová areflexie. U většiny nemocných se přidá ortopedická problematika, jako jsou deformity chodidla a hyperlordóza bederní páteře (Punetha et al., 2014). U našich pacientek byla z těchto přidružených znaků typických pro SMALED přítomna hyperlordóza bederní páteře jak u maminky, tak u holčičky, a dále šlachookosticová areflexie u maminky.

SMALED začíná v raném dětství a projevuje se svalovou slabostí na dolních končetinách s akcentem proximálně a s dominantním postižením musculus quadriceps femoris. Senzitivní systém postižen není. I přes brzký začátek onemocnění během života neprogreduje nebo je progresse jen velice pozvolná (Harms et al., 2012). Nemocní obvykle mají potíže s chůzí do schodů a s během. Svalová slabost a atrofie se sice dominantně projevují v m. quadriceps femoris, ale mírně mohou být postiženy i ostatní svaly dolních končetin. Postižení horních končetin obvykle popisováno není, ačkoli u jednoho nemocného byly ve věku 49 let EMG vyšetřením prokázány denervace na horních končetinách, které ale byly klinicky němé (Harms et al., 2010). Onemocnění neomezuje délku života a výrazně ani jeho kvalitu. Proč se onemocnění projevuje výhradně na dolních končetinách, zůstává nejasné, ale nejspíše má souvislost s délkou axonu, kdy u neuronů s delšími axony vedoucími k dolním končetinám se porucha

Tab. 1. Spektrum chorob podmíněných mutací genu *DYNH1C1*

1. Neuromuskulární onemocnění podmíněná mutací <i>DYNH1C1</i> : ■ SMALED, CMT20
2. Postižení centrální nervové soustavy podmíněné mutací <i>DYNH1C1</i> : ■ pachygyrie, polymikrogyrie, anomálie komorového systému, hypoplazie mozečku či corpus callosum ■ různý stupeň vývojové poruchy intelektu, učení, řeči; epilepsie
3. Kombinace periferního a centrálního postižení podmíněná mutací <i>DYNH1C1</i>

retrográdního transportu nápadněji projeví. Kromě mutace v *DYNH1C1* může být SMALED podmíněna i mutací v genu *BICD2*, což je gen pro bicaudální D cargo adaptér 2, který je stejně jako dynein důležitý při axonálním transportu. Proto se někdy SMALED dělí na typ SMALED1 (s mutací *DYNH1C1*) a SMALED2 (s mutací *BICD2*) (Picher-Martel et al., 2020).

## Neurovývojové poruchy podmíněné mutací genu *DYNH1C1*

Druhou skupinu nemocných s mutací *DYNH1C1* tvoří nemocní s neurovývojovými poruchami. Dyneiny totiž nezabezpečují pouze retrográdní transport axonem, ale zajišťují i pohyb organel uvnitř buňky, účastní se mitózy a jsou tedy nezbytné při neuronální proliferaci, buněčné diferenciaci a migraci. U nemocných jsou popisovány malformace centrální nervové soustavy, pachygyrie a polymikrogyrie, které se často kombinují s anomáliemi komorového systému, hypoplazií mozečku či corpus callosum (Willemsen et al., 2012; Scoto et al., 2015). Tito nemocní pak mají různý

stupeň vývojové poruchy intelektu, učení či řeči a mohou trpět i epilepsií (Matsumoto et al., 2015). Centrální nervový systém postižen ani u jedné z našich pacientek není.

## Závěrem

Klinický nálezn u obou pacientek, kde dominovala porucha stereotypu chůze, která imponovala jako myopatická, a výskyt potíží ve třech generacích nás vedly k suspekci na hereditární svalové onemocnění. Avšak výsledky paraklinických vyšetření během diagnostického procesu nebyly pro toto zcela přesvědčivé. MR svalů prokázala nespecifickou tukovou degeneraci, která může být následkem jak chronické myogenní, tak neurogenní léze. Stejně tak EMG nám s jistotou odlišit myogenní a neurogenní lézi v tomto případě nedovedla. Avšak klinický obraz přesvědčivě imponoval jako myopatický syndrom, a tak nás výsledek genetického vyšetření, které prokázalo, že se jedná o variantu SMA a tedy neurogenní postižení, překvapilo.

Kazuistika je příkladem toho, že i když je k dispozici MR svalů a jehlová EMG, chronickou neurogenní a myogenní lézi se nedaří vždy

spolehlivě rozlišit. SMA je ve většině případů choroba s autosomálně recesivní dědičností a rychle progredující svalovou slabostí podmíněnou degenerací míšních motoneuronů. My popisujeme případ SMA s jiným fenotypem, podmíněným mutací genu *DYNH1C1*, tedy příkladem non-5q SMA. Svalová slabost se projevuje výhradně na dolních končetinách, a to především proximálně – postihuje musculus quadriceps femoris. Horní končetiny, dýchací a polykací svaly postiženy nejsou. Jako u typické SMA, i toto onemocnění začíná v raném dětském věku, ale nezkracuje délku života ani významně nenarušuje jeho kvalitu. Toto ale nemusí platit u všech nemocných s mutací *DYNH1C1* a například někteří pacienti s centrálním typem postižení plnohodnotný život vést ani zdaleka nemohou. Znalost přesné diagnózy a předpoklad, že tento typ onemocnění bude progredovat pouze velice pomalu a málo, i přestože kauzální léčba neexistuje, mají pro rodinu, především maminku, která byla dosud sledována s dg. SMA III. typu vs., zásadní význam a vedly k velké psychické úlevě v rodině.

## LITERATURA

1. Amabile S, Jeffries L, McGrath JM, et al. DYNC1H1-related disorders: A description of four new unrelated patients and a comprehensive review of previously reported variants. *Am J Med Genet A*. 2020;182(9):2049-2057. doi: 10.1002/ajmg.a.61729.
2. Erratum in: *Am J Med Genet A*. 2022;188(8):2512.
3. Guo W, Fumagalli L, Van Den Bosch L. Targeting Axonal Transport: A New Therapeutic Avenue for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis - Recent Advances and Therapeutic Challenges*, edited by Muralidhar Hegde, IntechOpen, 2020. 10.5772/intechopen.91963.
4. Harms MB, Allred P, Gardner R Jr, et al. Dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: linkage to 14q32. *Neurology*. 2010;75(6):539-546. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ec800c.
5. Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2012;78(22):1714-20. doi: 10.1212/

WNL.0b013e3182556c05.

6. Huang EJ et Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
7. Chevalier-Larsen E et Holzbaur EL. Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(11-12):1094-108. doi: 10.1016/j.bba-dis.2006.04.002.
8. Ludin HP. *Praktische Elektromyographie*. Stuttgart: Enke. 1981.
9. Matsumoto A, Kojima K, Miya F, et al. Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy. *Brain Dev*. 2021;43(8):857-862. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.005.
10. Picher-Martel V, Morin C, Brunet D, et al. SMALED2 with *BICD2* gene mutations: Report of two cases and portrayal of a classical phenotype. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(8):669-673. doi: 10.1016/j.nmd.2020.05.009.

11. Punetha J, Monges S, Franchi ME, et al. Exome Sequencing Identifies DYNC1H1 Variant Associated With Vertebral Abnormality and Spinal Muscular Atrophy With Lower Extremity Predominance. *Pediatr Neurol*. 2015;52(2):239-244. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.003.
12. Scoto M, Rossor AM, Harms MB, et al. Novel mutations expand the clinical spectrum of DYNC1H1-associated spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2015;84:668-79. doi: 10.1212/WNL.0000000000001269.
13. Tsurusaki Y, Saitoh S, Tomizawa K, et al. A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics*. 2012;13(4):327-332. doi: 10.1007/s10048-012-0337-6.
14. Willemsen MH, Vissers LE, Willemsen MA, et al. Mutations in DYNC1H1 cause severe intellectual disability with neuronal migration defects. *J Med Genet*. 2012;49(3):179-183. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100542.



# Subakutní cerebelární degenerace aneb protilátky jako nepřítel

MUDr. Karolína Javornická, MUDr. Tereza Jirmusová, MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA, MUDr. Ing. David Černík, Ph.D., MBA

Neurologické oddělení, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem, KZ, a. s., Ústí nad Labem

**Úvod a cíle:** Subakutní cerebelární degenerace patří mezi paraneoplastické neurologické syndromy, které vznikají u nádorových onemocnění, kde buňky tumoru exprimují neuronální proteiny vyvolávající imunitní odpověď nejen proti nádoru, ale i proti nervovému systému. Pacientem produkováné onkoneurální protilátky atakují různé části nervového systému a poškozují jej, v důsledku čehož vzniká široké spektrum neurologických symptomů.

**Metodika:** Představujeme kazuistiku 62leté ženy s onkologickou anamnézou a rozvinutými neurologickými mozečkovými příznaky. Vzhledem k této skutečnosti byla, po vyloučení nejčastějších příčin mozečkového syndromu (cévní mozková příhoda, neuroinfekt), diagnostika cílena na paraneoplastický proces, který byl potvrzen vysokou séropozitivitou paraneoplastických anti-Yo protilátek (vysoce specifické protilátky napadající Purkyňovy buňky mozečku).

**Závěr:** Rozvoj neurologických symptomů u onkologicky nemocných pacientů by měl vyvolat podezření na paraneoplastický proces. Léčebné postupy nám v dnešní době umožňují paraneoplastický proces pouze minimálně zpomalit, zásadním zůstává léčba primárního onkologického onemocnění.

**Klíčová slova:** paraneoplastický syndrom, cerebelární degenerace, anti-Yo protilátky, onkoneurální protilátky.

## Subacute cerebellar degeneration, or Antibodies as an enemy

**Introduction and aim:** Subacute cerebellar degeneration is one of the paraneoplastic neurological syndromes that occur in cancer diseases in which tumour cells express neuronal proteins, causing an immune response not only against the tumour, but also against the nervous system. Patient-produced onconeural antibodies attack and damage various parts of the nervous system, resulting in the development of a broad spectrum of neurological symptoms.

**Methods:** We report the case of a 62-year-old woman with a history of cancer and advanced neurological cerebellar signs. Accordingly, after the exclusion of the most common causes of cerebellar syndrome (stroke, neurological infection), the diagnostic workup was aimed at identifying a paraneoplastic process that was confirmed by a high seropositivity of paraneoplastic anti-Yo antibodies (highly specific antibodies attacking the Purkinje cells of the cerebellum).

**Conclusion:** The development of neurological symptoms in cancer patients should raise suspicion of a paraneoplastic process. Current treatment strategies allow to only minimally slow down the paraneoplastic process, and it is the treatment of the underlying cancer disease that remains essential.

**Key words:** paraneoplastic syndrome, cerebellar degeneration, anti-Yo antibodies, onconeural antibodies.

## Úvod

Paraneoplastické neurologické syndromy jsou heterogenní skupinou neurologických příznaků asociovaných se systémovou

malignitou. Mozeček je v těchto případech poměrně častým cílem autoimunitní reakce. Paraneoplastická cerebelární degenerace může být sdružena s prakticky jakoukoliv

malignitou; nejčastěji se vyskytuje u malobuněčného karcinomu plic, karcinomu ovarií a mammy a u lymfomů (Dalmau et al., 2012). Byl popsán značný počet autoprotilátek



MUDr. Karolína Javornická  
Neurologické oddělení, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem, KZ, a. s.  
karolina.javornicka@kzcr.eu

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):70-72  
Článek přijat redakcí: 1. 12. 2021  
Článek přijat k publikaci: 8. 2. 2022

asociovaných s touto klinickou jednotkou, jednotlivé autoprotilátky jsou často asociované se specifickými typy nádorů a s určitými klinickými symptomy (Loehrer et al., 2021; Dalmau et Rosenfeld, 2020). K typické klinice paraneoplastické cerebelární degenerace patří závrať, nauzea nebo zvracení, poruchy stability a chůze. Neurologické symptomy často předcházejí vlastní stanovení onkologické diagnózy.

Naše kazuistika se zabývá případem 62leté ženy s onkologickou anamnézou, cerebelární symptomatikou a poruchou zraku. Dle klinického obrazu a výsledků pomocných vyšetření, mimo jiné i positivity anti-Yo protilátek, byla stanovena diagnóza cerebelární degenerace.

## Kazuistika

Pacientka se dostavila na emergency pro přibližně týden progredující neurologické obtíže, konkrétně zhoršení artiklace, rozmazaný visus, slabost levé horní končetiny a rotační závrať. Důležitým bodem anamnézy byla přítomnost onkologického onemocnění. Pacientka absolvovala přibližně tři měsíce před rozvojem neurologických symptomů totální hysterektomii a adnexektomii pro karcinom endometria. Po radikální gynekologické operaci byla indikována následná chemoterapie, kterou však pacientka odmítla a přiklonila se k alternativní medicíně.

Při vstupním neurologickém vyšetření byl přítomen nevýčerpávající se horizontální nystagmus prvního stupně doleva a frustní monoparéza levé horní končetiny s dystaxií. Dále byla přítomna celková porucha stability patrná zejména při chůzi (pomalá chůze o široké bázi, nestejná délka kroku, titubace všemi směry bez zhoršení při snížení zrakové kontroly), nicméně pacientka byla schopna chůze bez protetické pomůcky. Akutně bylo provedeno CT vyšetření mozku včetně CT angiografie mozkových tepen, které bylo bez průkazu akutní patologie. Vyšetření krevního obrazu, mineralogramu a zánětlivých parametrů bylo v normě. Pacientka byla k další diagnostice přijata na standardní oddělení neurologie.

S ohledem na onkologickou anamnézu bylo pomýšeno na metastatické poškození

mozku. Byla provedena kontrastní magnetická rezonance mozku, nicméně ani toto vyšetření příčinu neprokázalo (přítomny byly pouze ojedinělé nespecifické gliózní změny). Vzhledem k dosavadním výsledkům provedených vyšetření bylo indikováno vyšetření mozkomíšního moku s nálezem mírné lymfocytární pleiocytózy, nicméně proteinorachie a glykorachie byly v normě, stejně jako koeficient energetické bilance.

Likvorový nález byl konzultován s infektologem, vzhledem k nízkým hodnotám zánětlivých parametrů (leukocyty v krevním obraze  $7,0 \cdot 10^9/l$ , CRP 7 mg/l), absenci meningeálních příznaků a febrilií byla infekční příčina obtíží považována za spíše nepravděpodobnou. Protilátky proti viru klíšťové meningoencefalitidy a borreliím nebyly prokázány, vyšetření PCR herpetických virů bylo negativní.

Po vyloučení akutního neuroinfektu byla v rámci širší diferenciální diagnostiky odebrána sérologie antineurálních protilátek (paraneoplastické autoprotilátky, autoimunitní encefalitidy) a byla zahájena bolusová kortikoterapie. Pacientce byl podáván po dobu pěti dnů intravenózně kortikosteroid (methylprednisolon v dávce jeden gram denně). Po ukončení intravenózního podávání kortikosteroidů došlo k částečnému zlepšení obtíží – zejména stability. Před plánovanou dimisí byla zjištěna vysoká séropozitivita antineurálních protilátek anti-Yo, pozitivní byla i přítomnost syntézy IgG protilátek ve formě oligoklonálních páسů. Vzhledem k této skutečnosti a částečné efektivitě kortikoterapie byla pacientka dimitována s pokračující perorální kortikoterapií, methylprednisolon v dávce 16 mg denně s postupnou redukcí.

V následujících třech týdnech od propuštění došlo ke zhoršení neurologických příznaků – zejména poruchy řeči charakteru dysartrie, a dále progresi poruchy stability s limitací samostatné chůze. Pacientka pro toto zhoršení navštívila emergency a byla naplánována brzká hospitalizace k opětovnému podání bolusové kortikoterapie.

Při příjmu k hospitalizaci byly zjištěny zvýšené zánětlivé parametry, proto bylo od imunosupresivní terapie odstoupeno. V rámci pátrání po zdroji infektu bylo

provedeno sonografické vyšetření břicha, které odhalilo mohutný ascites, svědčící pro progresi základního onkologického onemocnění. Tu potvrdilo i CT vyšetření břicha (lymfadenopatie retroperitonea s nekrotickým rozpadem lymfatických uzlin). Celkový stav a nález pacientky byl konzultován s onkology, kteří již další onkologickou terapii neindikovali. V rámci multioborového konzilia bylo rozhodnuto o zahájení paliativní péče, pacientka byla umístěna do hospicu.

## Diskuze

V případě naší pacientky byla stanovena diagnóza subakutní cerebelární degenerace na základě několika faktorů:

- přítomnost vysokého titru paraneoplastických protilátek anti-Yo,
- známé onkologické onemocnění,
- fyziologický nález na provedených zobrazovacích metodách mozku,
- lehce abnormní likvorový nález bez jasných známek probíhajícího akutního neuroinfektu,
- typický klinický obraz.

Progredující příznaky mozečkového syndromu jsou typickou klinikou tohoto onemocnění. V některých případech se klinické příznaky neurologického poškození mohou projevit měsíce až roky před samotnou manifestací onkologického onemocnění. V době rozvoje neurologických symptomů není u 60–70 % pacientů známá malignita (Dalmau et Rosenfeld, 2020). U pacientů s pozitivním titrem anti-Yo protilátek je nejčastěji diagnostikován tumor ovaria či mammy. Doba přežití pacienta s pozitivitou anti-Yo a prokázaným tumorem se pohybuje okolo 13 měsíců (Adam et al., 2007).

V iniciální fázi vyšetřování bývá obvykle obraz na magnetické rezonanci mozku normální, v ojedinělých případech může být zachycen zvýšený enhancement kontrastní látky v oblasti mozečku (Dalmau et Rosenfeld, 2020). V pozdější fázi onemocnění můžeme zachytit difuzní mozečkovou atrofii. Pokud bychom provedli histologické vyšetření mozečku, pravděpodobným nálezem by byla destrukce Purkyňových buněk a spinocerebelárních struktur se zánětlivým infiltrátem (Adam et al., 2007).

**Tab. 1.** Paraneoplastické protilátky, syndromy a asociované malignity

Autoprotilátka	Neurologický syndrom	Asociovaná malignita
Anti-Hu	Encefalomyelitidy, cerebelární degenerace, senzorycké neuropatie, autonomní dysfunkce	Malobuněčný karcinom plic
<b>Anti-Yo</b>	<b>Cerebelární degenerace</b>	<b>Gynekologické nádory, nádor prsu</b>
Anti-Ri	Cerebelární degenerace, kmenová encefalitida, syndrom opsoklonus-myoklonus	Gynekologické nádory, nádor prsu, malobuněčný karcinom plic
<b>Anti-Tr</b>	<b>Cerebelární degenerace</b>	<b>Hodgkinův lymfom</b>
Anti-CV2/CRMP5	Encefalomyelitidy, cerebelární degenerace, chorea, periferní neuropatie	Malobuněčný karcinom plic, thymom
Anti-Ma	Encefalitidy (limbická, kmenová)	Testikulární nádory, plicní tumory
Anti-VGCC	Cerebelární degenerace, Lambert-Eatonův syndrom	Malobuněčný karcinom plic
Antiampifysin	Stiff-person syndrom, encefalomyelitida	Nádor plic, nádor prsu
Anti-Kelch protein 11	Kmenová encefalitida, mozečková encefalitida	Teratom, seminom
Anti-PCA-2	Periferní neuropatie, cerebelární ataxie, encefalopatie	Malobuněčný karcinom plic
<b>Anti-mGluR1</b>	<b>Cerebelární degenerace</b>	<b>Hodgkinův lymfom, tumor nezjištěn</b>

Zdroj: Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic cerebellar degeneration, UpToDate, 2020

V léčbě paraneoplastických neurologických syndromů stále zůstává na prvním místě léčba primárního tumoru. V další léčbě se uplat-

ňuje imunoterapie (kortikoterapie, výměnná plazmaferéza, intravenózní imunoglobuliny, azathioprin, cyklofosamid, rituximab), u které

#### LITERATURA

1. Adam Z, Chlupová G, et al. Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění. *Vnitř Lék.* 2007;53(3):253-285.  
 2. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic cerebellar degeneration, UpToDate, 2020, dostupné na: [https://www.uptodate.com/contents/paraneoplastic-cerebellar-degeneration?search=paraneoplastic%20cerebellar%20degeneration&source=search\\_result&selectedTitle=1~12&usage\\_](https://www.uptodate.com/contents/paraneoplastic-cerebellar-degeneration?search=paraneoplastic%20cerebellar%20degeneration&source=search_result&selectedTitle=1~12&usage_)

type=default&display\_rank=1.  
 3. Loehrer PA, Zieger L, Simon OJ. Update on Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *Brain sciences.* U.S. National Library of Medicine. Accessed. 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34827413/>.  
 4. Štourač P, Ambler Z. Paraneoplastické neurologické syndromy – základní charakteristika, klasifikace, etiopatogene-

však nebyl zaznamenán významný a dlouhodobý efekt (Dalmau et Rosenfeld, 2020).

Existuje široká škála paraneoplastických protilátek asociovaných s malignitami (viz tabulka 1). Pouze tři autoprotilátky jsou predominantně asociovány s mozečkovou degenerací. Jedná se o protilátky anti-Yo, anti-Tr a anti-mGluR1. Ostatní autoprotilátky jsou spojovány s širším spektrem neurologických symptomů, jelikož atakují různé oblasti nervového systému, včetně mozečku (Dalmau et Rosenfeld, 2020).

#### Závěr

Na možnost přítomnosti paraneoplastického neurologického syndromu je nutné pomyslet vždy u pacientů s neurologickými příznaky, jejichž příčinu se nedaří základními vyšetřovacími postupy objasnit. Včasná detekce specifické protilátky a verifikace onkologické diagnózy spolu se zahájením odpovídající léčby základního onemocnění představují nejlepší možnost ovlivnit průběh onemocnění.

ze a diagnostika. *Neurol. praxi.* 2013;14(1):8-1.  
 5. Štourač P, Bednářová J. Paraneoplastické neurologické syndromy centrálního nervového systému. *Neurol. praxi.* 2013;14(1):12-15.  
 6. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: An update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol.* 2002;1:294-305.

# Chcete číst aktuální články časopisu **Neurologie pro praxi** ON-LINE?

## Řešením je ELEKTRONICKÉ PŘEDPLATNÉ



- na **www.neurologiepropraxi.cz** ČTĚTE IHNEDE v podobě listovačky či ve formátu PDF
- bez přihlášení/předplatného jsou články přístupné až **po 1 roce**
- **6 čísel/rok – 1008 Kč** (vč. tematických příloh)

Objednávejte v našem e-shopu →



# Jak vyšetřovat afázii v klinické praxi

doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. PaedDr. Zsolt Cséfalvay, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>2</sup>Katedra logopedie, Komenského univerzita, Bratislava

I přes velkou variabilitu symptomů je možné většinu pacientů s vaskulární afázií zařadit do hlavních klinických syndromů afázie. Základní dichotomie afázií vychází z lokalizace mozkových lézí (u anteriorních lézí vznikají neplynulé/nonfluentní afázie, u posteriorních lézí mozkové kůry se objevují plynulé/fluentní afázie). Stupeň afázie většinou odpovídá rozsahu léze. Vzhledem k tomu, že anomie se vyskytuje u každého typu afázie, klinické vyšetření se následně zaměřuje na tři jazykové procesy: porozumění řeči, spontánní řeč a opakování. Předkládáme algoritmus vyšetření, který pomocí pěti postupných kroků umožňuje u lůžka pacienta rozpoznat klinické syndromy afázií: Brocovu, Wernickeovu, globální, kondukční, transkortikální motorickou nebo transkortikální sensorickou a anomickou afázii.

**Klíčová slova:** řeč, klinické vyšetření, typy afázií.

## How to assess aphasia in clinical practice

Despite the large variability of language symptoms, it is possible to cluster most patients with stroke induced aphasia into basic clinical syndromes of aphasia. The core dichotomy of aphasias is based on the localization of brain lesions (in anterior lesions, non-fluent aphasia occurs, while fluent aphasias develop in posterior lesions of the cerebral cortex). The degree of aphasia mostly corresponds to the extent of the lesion. Since anomia occurs in every type of aphasia, the clinical assessment consequently focuses on three language processes: speech comprehension, spontaneous speech, and repetition. We propose a simple roadmap for bedside examination, based on five steps. This algorithm allows clinicians to identify clinical syndromes of aphasias: Broca's, Wernicke's, global, conduction, transcortical motor, or transcortical sensory, and anomic aphasia.

**Key words:** language, clinical assessment, aphasia subtypes.

*Language is where change is made.*

*Stephen Jenkinson*

## Úvod

Předkládaný text není koncipován jako přehledové sdělení, ani nemá ambice působit jako kapitola do učebnice neurologie nebo afaziologie. Text byl sepsán jako příspěvek do nové rubriky časopisu Neurologie pro praxi „Od symptomu k diagnóze“. Z úvodníku prof. Rektora k této rubrice citujeme „nechceme nahrazovat učebnice neurologie, smyslem rubriky je pomoci klinické praxi. Od symptomu k diagnóze bude rozvíjet do hloubky v kontextu práci se symptomy neurologických

onemocnění. Vzácnými, i s těmi, které řešíme v každodenní praxi. Obraz a čísla nestačí, především musíme vidět pacienta.“ (Rektor, 2020).

## Jak číst tento článek

Jestliže klinické vyšetření v neurologii a interpretaci jeho nálezů můžeme považovat za relativně komplexní proces vyžadující určitou míru teoretických znalostí, tréninku a zkušenosti, tak pro vyšetřování kognitivních funkcí a řeči to platí obzvláště. Tento článek je primárně určen pro klinika, který by si rád u lůžka nemocného zařadil typ afázie u svého pacienta s cévní mozkovou příhodou i v korelaci s CT/MR nálezem, a může si svůj klinický

závěr ověřit na základě afaziologického rozboru provedeného logopedem.

Přesná diagnostika typu, rozsahu a tíže řečového postižení je plně v kompetenci logopeda, který využívá validované testové baterie, diagnostické nástroje a profesionální erudici, a náš text se nesnaží roli logopeda nahrazovat. Proto se nevěnujeme složitější diferencially-diagnostické rozvaze řečového postižení, problematiku agrafie a alexie zmiňujeme jen okrajově a nediskutujeme vývojové poruchy řeči.

Tabulka 1 ukazuje rozdělení afázií vaskulárního původu, které jsou podkladem široce používané tzv. Bostonské klasifikace afázií



doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Neurologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha  
robert.rusina@lf3.cuni.cz

Cit. zkr. *Neurol. praxi.* 2023;24(1):73-78

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2022

Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2022

(viz dále). Toto rozdělení vychází z hlavních klinických manifestací afázií, ale nevyplývá z něho, jak se můžeme k typologii afázií „dopracovat“. Klinický neurolog může používat standardizovaný Mississippi screening afázií v české verzi (MASTcz, Košťálová et al., 2008). Pro použití MASTcz by měl být použit testovací obrázek, přesné instrukce a testovací bodovací systém. Výhodou je, že výkon je kvantifikován a je k dispozici i referenční hodnota pro zdravé kontroly.

Jako alternativu nabízíme jednoduchý screenovací algoritmus pěti logických postupných kroků (Tab. 2), který umožní zájemci rozpoznat typ afázie u svého pacienta „prohloubeným“ klinickým vyšetřením bez nutnosti používat tabulky, obrázky a další pomůcky nutné ke standardizovanému logopedickému vyšetření.

### Terminologická vymezení poruch řeči

Afázie je získaná porucha jazykového systému (sémantika, fonologie a/nebo gramatika – angl. „language“) a vyznačuje se poruchami porozumění a produkce jazykového kódu, a narušená je i pragmatická rovina jazyka (používání jazyka). Afázie vznikají při získaných lézích mozkové kůry a s ní spojených níže uložených podkorových struktur v dominantní hemisféře.

### Hlavní příznaky afázie jsou:

1. porucha plynulosti spontánní řeči,
2. anomie (pauzy v řeči, hledání náhradního vyjádření, opisy – cirkumlokuce, častější používání gest, ukazování),
3. porucha porozumění řeči,
4. narušené opakování,
5. neologismus – nově vytvořené neexistující slovo,
6. agramatismus (nesprávný gramatický tvar slov nebo věty),
7. parafázie (záměny hlásek nebo slov): fonemické (pes/ves); sémantické (kočka/pes),
8. verbální perseverace (nechtěné opakování slov i po změně podnětu).

Alexie a agrafie jsou získané poruchy čtení a psaní, často provázející poruchu mluvené řeči (afázie). Proces čtení (a psaní) je výsledkem interaktivního používání dvou procesů, kdy

se aktivují fonologické procesy (zvuková rovina) a sémantika (obsahová rovina). U mozkových lézí mohou být tyto procesy narušeny i selektivně, a proto vznikají minimálně dva klinické syndromy: povrchová a hloubková alexie a agrafie (surface/deep alexia, agraphia). Jedná se o tzv. centrální alexie (agrafie), kdy se dezintegrují zmíněné jazykové procesy (Papathanasiou et al., 2022).

Na rozdíl od afázie, centrální alexie nebo agrafie, jsou u čistě motorických poruch řeči (dysartrie a apraxie řeči) jazykové procesy zachovány.

U dysartrie je narušena motorická realizace řeči (angl. „speech“). Dysartrie vzniká při postižení inervace svalů, podílejících se na mluvení. Výsledkem je obtížná realizace řeči, bez narušení porozumění. Kromě zhoršené artikulace („pacient nedokáže správně vyslovovat“) se objevují i poruchy fonace, artikulace, rezonance a prozodie. U čistě dysartrie nejsou poruchy porozumění řeči (Cséfalvai, 2010).

Apraxie řeči je narušení plánování a programování pohybů nutných pro řeč. Tyto obtíže se nejnápadněji projevují při artikulaci („pacient neví, jak by měl vyslovovat, působí bezradně“). Typické je postižení rytmu, důrazu a intonace (dysprosodie), hledání správné artikulace (metodou „pokus-omyl“) s nekonzistentními chybami v artikulaci (různé chyby při opakování téže věty, delšího slova). Na rozdíl od apraxie řeči je postižení artikulace při dysartrii konzistentní (stále stejné obtíže při stejných hláskách).

V dalším textu budeme věnovat pozornost pouze afáziím, jejich rozdělení, hlavním klinickým projevům jednotlivých typů afázie, základním anatomickým korelátům, a představíme algoritmus orientačního vyšetření pacienta s afázií v klinické praxi s cílem upřesnit typ afázie.

Nejčastěji používaná (tzv. bostonská) klasifikace afázií vychází z validované testovací baterie The Boston Diagnostic Aphasia Examination (Goodglass et Kaplan, 1983). Na tomto místě je nezbytné upřesnit, že „kanonické bostonské“ afázie (Brocova, Wernickeova, konduktivní a transkortikální) vznikají na podkladě ischemické cévní mozkové příhody (Damasio, 1991; Copland et al., 2018).

U mozkových hemoragií nebo tumorů je klinická manifestace mnohem méně vy-

hraněná, symptomy se často překrývají a jen málokdy lze fatické postižení u těchto pacientů jednoznačně syndromologicky zařadit do některé z „kanonických“ typů afázie, navíc dynamika změn klinického obrazu se zejména u mozkových tumorů může výrazně dále měnit. Zcela samostatnou kapitolou jsou pak neurodegenerativní onemocnění ze skupiny primárních progresivních afázií, které mají poměrně vyhraněný řečový a kognitivní profil (Cséfalvai et al., 2020).

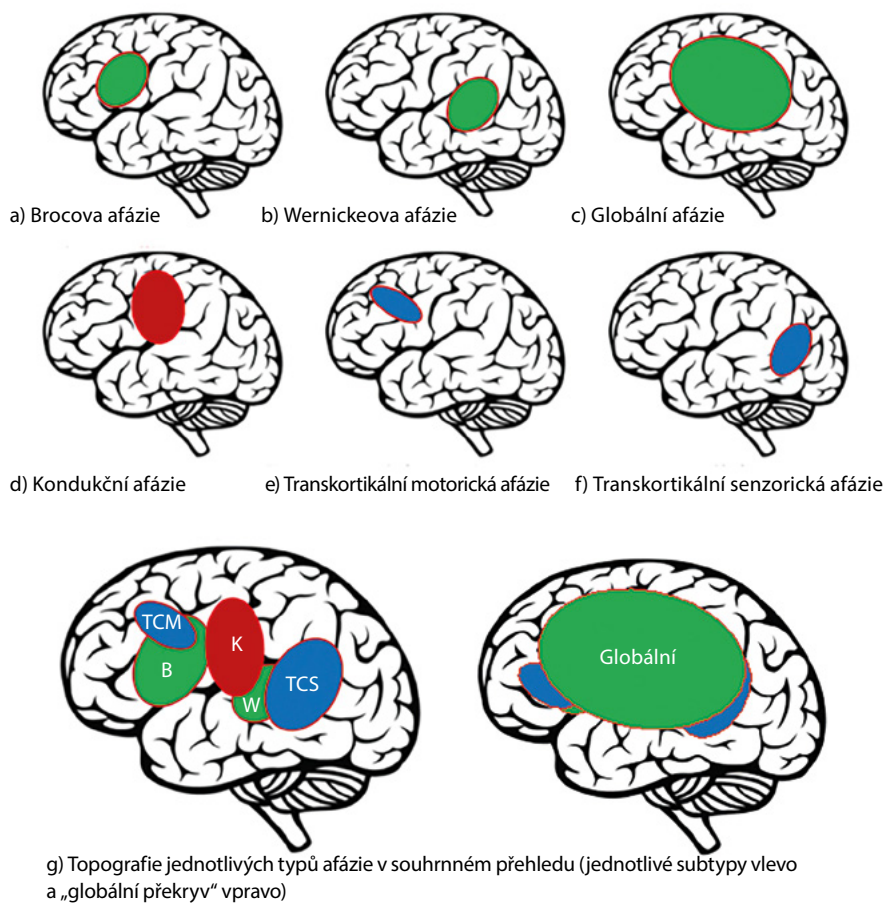
### Typy afázií

Základní komunikační proces v dominantní hemisféře probíhá na ose „sluchové (zrakové) vstupy – porozumění slyšeného/psaného – analýza a koncepce odpovědi – formulace odpovědi – fonace a artikulace“ s odpovídající anatomickou distribucí „sluchová/zraková kůra – Wernickeovo centrum – fasciculus arcuatus – Brocovo centrum – motorická kůra – motorický systém (pyramidový, extrapyramidový, mozeček, periferní motorické neurony“).

Hlavní anatomické podklady řečových systémů zahrnují klíčové kortikální struktury a jejich propojení svazky drah v bílé hmotě dominantní hemisféry (Hickok et Poeppel, 2007; Friederici, 2015; Brazis et al., 2017). Dorzální okruh (gyrus frontalis inferior (IFG), gyrus precentralis, insula, gyrus supramarginalis, gyrus temporalis superior (STG) – a fasciculus longitudinalis superior (SLF)) je důležitý pro zpracovávání syntaktických procesů; zatímco ventrální okruh (gyrus temporalis inferior, gyrus angularis, temporální pól – a fasciculus longitudinalis inferior (ILF)) je zásadní pro sémantické procesy.

Porucha vyhledávání slov z mentálního lexikonu (anomie) je příznakem, který je přítomen u každého typu afázie. Přítomnost fokální léze a anomie jsou výchozím bodem pro bostonskou klasifikaci afázie. Klasifikace klinických syndromů afázií je založena na analýze následující trias: porozumění řeči, spontánní řeč a opakování. Základní rozdělení afázií je možné do dvou skupin: afázie neplynulá – nonfluentní vs. plynulá – fluentní (Tab. 1). Toto rozdělení nahrazuje starší terminologii afázie motorická (expresivní) versus afázie senzoric-ká, perceptivní. Každá afázie, i velmi plynulá, zahrnuje různou mírou zastoupenou poruchu exprese (!) řeči a u každé afázie se vyskytuje

**Obr. 1.** Základní typy afázií a jejich anatomické koreláty v dominantní hemisféře (velmi přibližná a orientační distribuce)



Zkratky: B – Brocova afázie, K – kondukční afázie, TCM – transkortikální motorická afázie, TCS – transkortikální senzorická afázie, W – Wernickeova afázie

porucha dekódování (porozumění) řeči od úrovně slov až po narušené porozumění složitějším syntaktickým strukturám (např. souvětí).

Pojem „smíšená afázie“ je nepřesný, nemá totiž jasně stanovená kritéria: většinou se takto označuje buď afázie globální (viz dále), nebo nevyhraněný případně neupřesněný klinický obraz fatické poruchy.

V následujícím přehledu neuvádíme subkortikální afázie (talamičká afázie, lentikulární afázie apod.), protože tyto syndromy jsou vázány výrazně na okruhy pozornosti, emocí a extrapyramidový systém, nejsou součástí klasických „kanonických“ afázií, bývají v úzkém vztahu k poruchám hybnosti a klinická diagnostika vyžaduje detailnější logopedické vyšetření (Cséfalvay et Košťálová, 2013).

Textů korelujících subtypy afázií a lokalizaci byla publikována řada, pro prakticky zaměřené motivované čtenáře můžeme doporučit učební text v didakticky velmi zdařilé publikaci „Neurology Secrets“ určené především mladým lékařům v atestační přípravě v USA.

Kapitola věnovaná afáziím je srozumitelná a názorně přibližuje současnou klasifikaci afázií dle Damasia (Rosenfield, 2001).

### Brocova afázie

Brocova afázie vzniká při kortikální nebo subkortikální lézi frontální (gyrus frontalis inferior, area 44, 45 – Brocovo centrum řeči) a inzulární krajiny (Obr. 1a).

Hlavním rysem je nápadně nonfluentní řeč s narušenou větnou stavbou, jsou přítomny četné anomie, cirkumlokuce a řeč je chudá, stereotypní, s chybami v gramatické stavbě. S tím kontrastuje celkem zachované porozumění slovům (ale vážně u složitějších vět) a je narušena schopnost opakovat, hlavně delší slova a věty. Neurologické vyšetření typicky nachází pravostrannou hemiparézu s brachiofaciální převahou.

### Wernickeova afázie

Wernickeova afázie se vyznačuje špatným porozuměním pro věty – ale i jednotlivá slova, řeč je plynulá, ale nesrozumitelná, bezobsaž-

ná, vážně opakování a v řeči jsou četné parafázie, až nesmyslné neologismy. Vzniká při poruše parieto-temporálního pomezí – gyrus supramarginalis, lobus temporalis superior (Wernickeovo centrum řeči, Obr. 1 b) a v neurologickém nálezu může někdy být pravostranná homonymní hemianopsie.

### Globální afázie

U globální afázie jsou přítomny závažné poruchy produkce řeči podobně jako u těžké Brocovy afázie a zároveň i výrazné poruchy porozumění řeči, podobně jako u Wernickeho afázie. Nežádá jedinou řečovou produkci je opakování slabiky („to-to-to“, „no-no-no“), nebo perseverace určitého slova, případně neologismu („zibala-zabala“). Vzniká při rozsáhlejších lézích parietální, frontální a horní temporální oblasti dominantní hemisféry (Obr. 1c) a klinicky typicky nacházíme pravostrannou hemiplegii.

Míra postižení se postupem času může zlepšovat, ustupuje perifokální edém a diaschíza (dezintegrace funkce v části mozku spojená se vzdálenou, ale poškozenou oblastí mozku), rozvíjí se revaskularizace, neuronální plasticita apod. Globální afázie tak často přechází do Brocovy, méně často i do reziduální kondukční afázie. Dynamika změn v klinickém obrazu afázie může být také pozitivně ovlivněna systematickou logopedickou terapií.

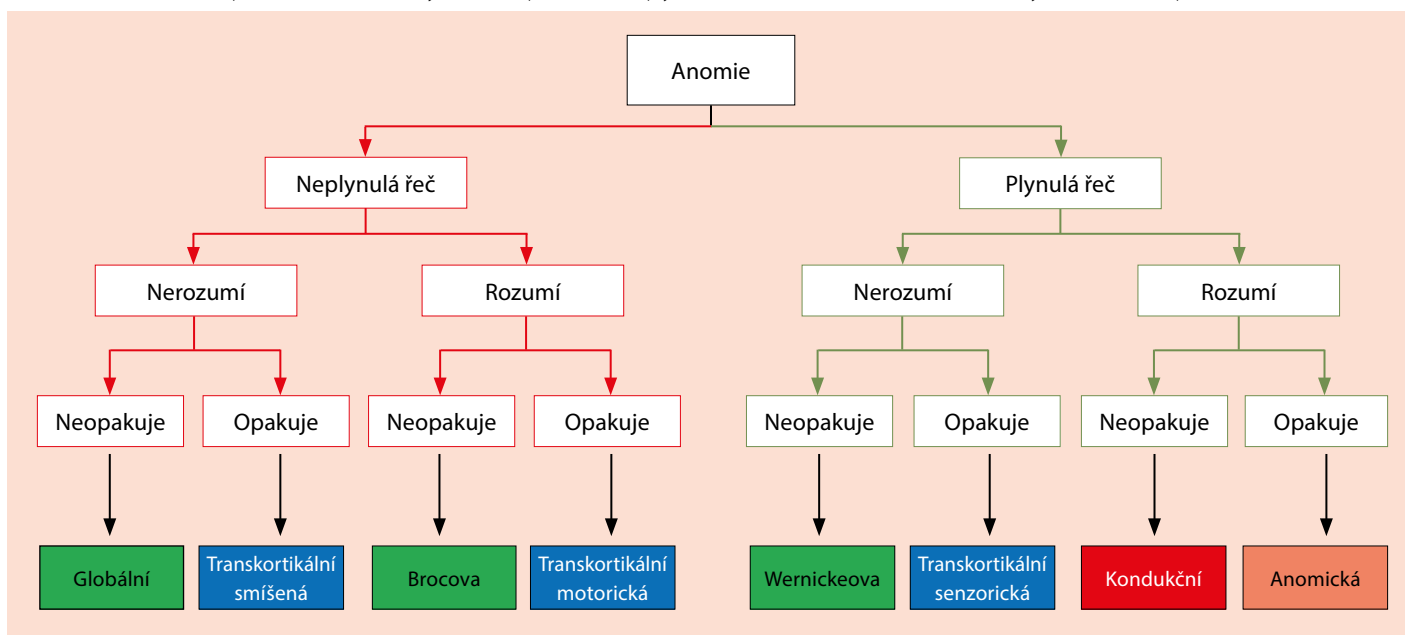
### Kondukční afázie

Kondukční afázie při lézi fasciculus arcuatus (Obr. 1d), bývá častá jako trvalý následek částečně upravené globální afázie, ale může provázet i akutní iktus. Vyvolává typicky ztrátu schopnosti opakovat, přitom je však zachována exprese i porozumění řeči („pacient docela dobře mluví i rozumí, ale má velké problémy opakovat“) a typicky nacházíme anomické pauzy. Motorický deficit na pravostranných končetinách bývá mírný, může ale i zcela chybět.

### Transkortikální motorická afázie

Transkortikální motorická afázie při postižení frontálního kortexu sousedícího s Brocovou zónou (Obr. 1e) svou málo fluentní řečí s anomii a cirkumlokucemi připomíná afázii Brocovu, má ale zachované opakování

**Tab. 1.** Rozdělení afází podle hlavních klinických kritérií: porozumění, plynulost řeči, anomie (narušené lexikální vyhledávání), a opakování



Barevné členění pro názornost reflektuje hlavní charakteristiky typů afázie: zeleně jsou označeny klasické a nejznámější typy afázie (Brocova, Wernickeova a globální), červeně označená kondukcční afázie má nejvíce postiženu schopnost opakování, zatímco společným rysem modře označených transkortikálních afází je naopak nápadně zachovaná schopnost opakování (viz i Obr. 1)

(„pacient moc nemluví, ale dokáže překvapivě dobře opakovat“), porozumění slovům a jednoduchým větám celkem zachované a pravostranná hemiparéza je jen mírná.

### Transkortikální senzoričká afázie

Transkortikální senzoričká afázie při postižení zadní části temporálního kortexu blízko Wernickeovy zóny (Obr. 1f) má velmi fluentní nesrozumitelnou řeč připomínající Wernickeovu afázii, má ale výrazně zachované opakování („pacient opakuje i to, čemu nerozumí“, často až echolalicky, odtud starší kolokviální označení „papouščí afázie“). Porozumění je špatné (pro větné celky, ale i izolovaná slova) a pravidlem je pravostranná homonymní heminaopsie.

### Anomická afázie

Anomická afázie je ve své podstatě poruchou deklarativní paměti. Jedná se o narušení přístupu do mentálního lexikonu, přitom význam (koncept) hledaného výrazu je pacientům jasný. Morfologický korelát anomické afázie je méně určitý, často se s ní setkáváme u rozsáhlých vaskulárních změn v bílé hmotě hemisfér a u neurodegenerativních onemocnění.

Při produkci řeči nebo na cílený dotaz se pacient snaží pojem opsat a z nabídnutých slov určí předmět správně. Porozumění ře-

či i vyjadřování nejsou výrazněji narušeny. Nemocný s touto poruchou například není schopen pojmenovat klíče, avšak pozná jejich účel: „to je to, čím se odemýká“, nebo „to je to, co se strká do dveří“, a je schopen správně předmět použít, například správně odemkne dveře.

### Poruchy řeči při lézi nedominantní hemisféry

Řečová komunikace je komplexní děj a zdaleka není vázána jenom na dominantní hemisféru, výrazným způsobem se podílí i hemisféra nedominantní – především emocionálním doprovodem a kontextuálním obsahem v analýze slyšené a expresi mluvené řeči.

Při postižení předních oblastí nedominantní hemisféry (topograficky odpovídajících Brocově zóně dominantní hemisféry) je mluvená řeč monotónní, apozodická, stereotypní, bez slyšitelného projevu emocí. Pokud je pacient požádán, aby promluvil emotivně (hněv, rozhořčení, radost apod.), výstupem je zpravidla hlasitější řeč, ale nadále monotónní, „emocně indiferentní“.

Důsledkem poškození zadních oblastí nedominantní hemisféry (analogie Wernickeovy zóny dominantní hemisféry) je zachované porozumění pouze slovnímu obsahu řeči, nikoliv emocionálnímu obsahu (ironie, nadsázka) nebo situačnímu kontextu.

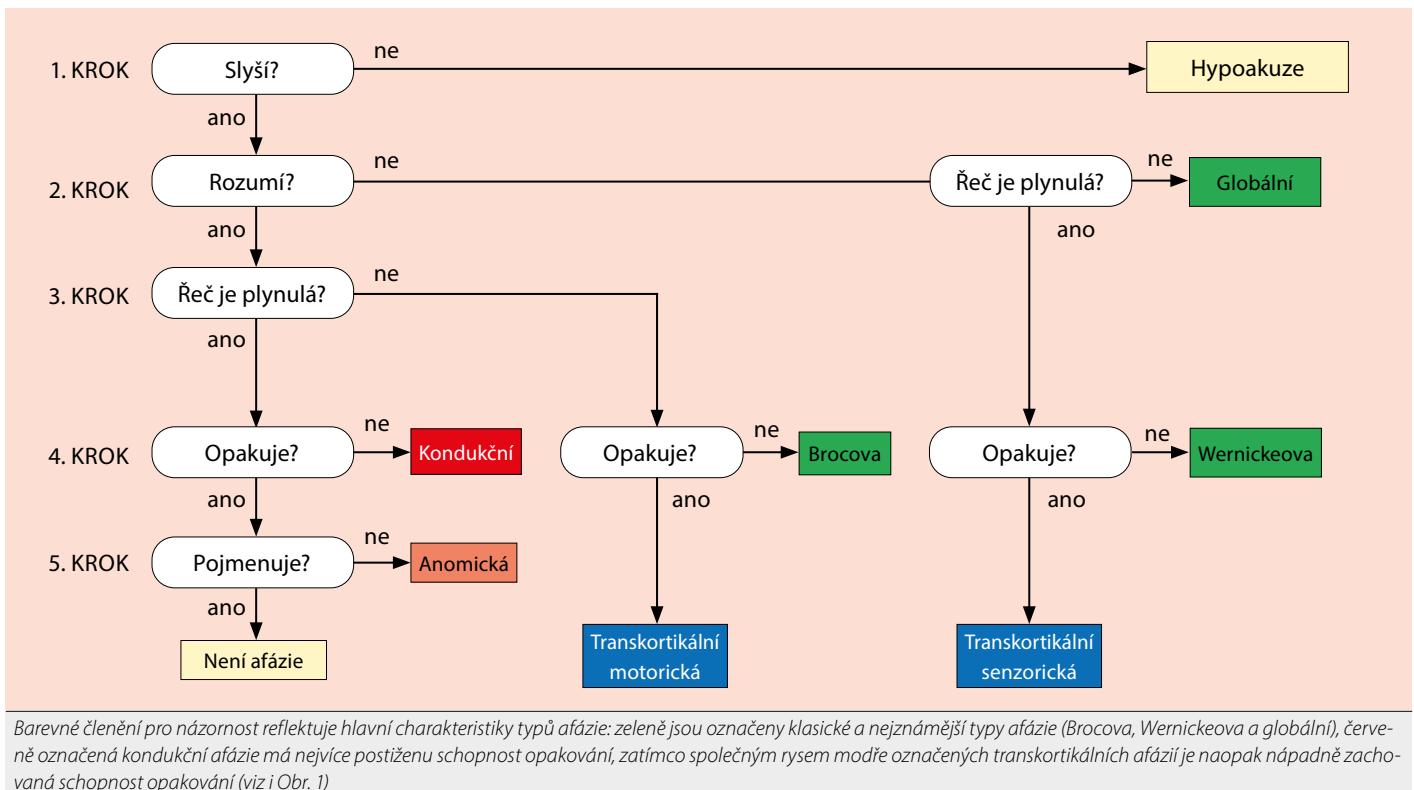
### Jak vyšetřovat pacienta s afází

Před vlastním cíleným klinickým vyšetřením pacienta s afází, zejména v časné fázi po vzniku iktu jako příčiny afázie, je důležité posoudit celkový klinický stav (včetně kognitivního výkonu, motorického deficitu a schopnosti spolupráce při vyšetření). Především je nutno zhodnotit míru unavitelnosti a pozornosti, výskyt deliria a případně postižení dalších kognitivních funkcí (paměť, praxie, gnosie, exekutivní funkce), které mohou negativně ovlivnit řečové postižení a někdy mohou být i překážkou pro posouzení typu a míry afázie.

Při hodnocení jazykových schopností posuzujeme hlavně obsah (co pacient říká) a hledáme symptomy afázie (Rusina, 2019). Při klinickém vyšetření afázie vždy hodnotíme porozumění řeči, spontánní řeč a opakování. Anomie, typický příznak pro každý typ afázie, se projevuje i ve spontánní řeči, ale také je cíleně hodnocena v úkolu pojmenování (praktický postup u lůžka pacienta shrnuje Tab. 2). Součástí logopedického vyšetření je i zhodnocení psaní a čtení.

Na začátku vyšetření probíhá krátký rozhovor s pacientem, který už naznačuje, zda má pacient poruchu řeči a komunikace, a zda je schopen adekvátně reagovat na běžné konverzační otázky (Cséfalvay et Košťálová, 2013).

Tab. 2. Algoritmus vyšetření pacienta s afázií v klinické praxi u lůžka („bed-side“)



## 1. KROK: Lateralita a posouzení sluchu

U pacientů s postižením řeči může být obtížné odebrání anamnézy, proto je velmi důležitá heteroanamnéza (údaje od příbuzných, známých). Vždy je nutné určit, zda je pacient pravák nebo levák a jaká je jeho rodná řeč.

Nezbytnou podmínkou adekvátního posouzení řečové poruchy je ověření, že pacient nemá těžkou poruchu sluchu, která výrazně omezuje komunikační schopnosti (a přitom se nejedná o poruchu sémantiky ani syntaxe). Těžká porucha sluchu totiž může napodobovat poruchu porozumění nebo interferovat se schopností porozumět a případně i opakovat.

## 2. KROK: Porozumění

Pokud pacient při vstupním rozhovoru vykazuje nápadné potíže s porozuměním nebo téměř nemluví, je na místě položit na začátku vyšetřování jednoduché otázky („Jak se jmenujete? Kde bydlíte? Jaké máte povolání?“).

V případě, že pacient má potíže verbálně odpovědět na jednoduché otázky, je vhodné použít otázky s očekávanou odpovědí ANO/NE („Je toto pero?“, „Jsou moje kalhoty modré?“, nutno předložit více předmětů

na výběr). Nebo předložíme 2–3 předměty (pero, brýle, klíče) a vyzveme pacienta, aby je po výzvě postupně identifikoval („Ukažte pero!“). Pokud má pacient paretickou pravou horní končetinu, požádáme ho, aby předměty ukázal druhou rukou.

Pokračováním je ověřit porozumění jednoduchým příkazům („ukážete jazyk, pravou rukou si sáhněte na nos“), pokud se podaří, pak i složitějším příkazům („levou rukou si sáhněte na nos a pak pravou rukou na levé ucho“).

## 3. KROK: Plynulost spontánní řeči

Řečovou produkci nejlépe zhodnotíme tak, že pacienta vyzveme, aby krátce pohovořil o tom, jak a kdy vznikla řečová porucha a jaké má nyní potíže s mluvením. Pokud pacient rozumí, ale nemluví, je vhodné se zeptat, jestli má potíže najít správné slovo (kývne, usměje se, že byl pochopen). Hodnotí se, zda řeč je plynulá, zda používá slova a věty korektně, zda jsou přítomny parafázie a agramatismy.

## 4. KROK: Opakování

Při testování opakování je vhodné začít nejprve izolovanými slovy, pak jednoduchými, následně i složitějšími větami. Mírnou poruchu opakování můžeme odhalit větami,

kteří jsou významově nelogické (např. „dlouhonožný parostroj roztrpčeně přechyloval“), nebo sémanticky nepředvídatelné („vždy jedl polévku malou vidličkou“), takže si pacient nemůže usnadnit úkol využitím kontextu a porozumění. Užitečné jsou i logatomy (slabiky bez sémantického významu), např. „do-fal-mi-sek“.

## 5. KROK: Pojmenování

U pacientů s afázií pojmenování vyšetřujeme i tím, že jim ukazujeme běžné předměty, které máme v danou chvíli k dispozici. Citlivým testem je hodnocení verbální fluence (slovní plynulosti), tj. vyjmenování zvířat (aspoň 12–14 slov za minutu), a slov se stejným počátečním písmenem (Nikolai et al., 2015). Kromě jazykových deficitů (afázie) může být výkon i výrazně ovlivněn narušením exekutivních funkcí.

Dále je vhodné doplnit cílené vyšetření afázie krátkým zhodnocením čtení (hlasité čtení slov a porozumění písemné instrukce) a psaní (vlastní jméno, adresa pacienta a psaní nadiktované delší věty).

Detailní vyšetření afázie, dysartrie a apraxie řeči provádí klinický logoped, který má k dispozici standardizované testy afázie, a ty mu umožňují upřesnit nejen typ, ale i míru afá-

zie (stupeň narušení řeči) nebo zachytit i diskrétní narušení řeči, které se při orientačním klinickém vyšetření vůbec nemusí projevit. Klinický logoped se posléze účastní i v terapeutickém procesu těchto poruch a poradenství pro příbuzné.

### Praktická doporučení

Na závěr přehledu klinického vyšetření uvádíme několik praktických tipů, které mohou usnadnit průběh vyšetření:

- pacient může mít poruchu sluchu, když nerozumí, někdy pomůže mluvit hlasitěji,
- pacient může mít poruchu tělesného schématu, navíc často je při vizitách žádán při orientačním vyšetření porozumění o zavření očí, vypláznutí jazyka nebo stisknutí ruky, tyto úkoly se pak následkem opakování může naučit vykonávat, i když má těžkou poruchu porozumění. Je proto vhodné zeptat se i na předměty v okolí („ukážete mi okno, dveře...“),
- při motorickém deficitu mohou být obtížné s vykonáváním jednoduchých příkazů zahrnujících motoriku. Proto je důležité

požadovat jen ty úkony, kterých je pacient hybně schopen,

- velmi důležité je aktivně vyhledávat parafázie. Přítomnost parafází je známkou fatické poruchy, nikoliv dysartrie,
- pokud má pacient nízkou slovní produkci, je užitečné nespěchat, dát mu čas,
- při testu pojmenování lze využít předmětů, které má lékař při vizitě na sobě nebo po ruce (hodinky, řetězek, košile, kalhoty, knoflík, náušnice, prsten, propiska...).

### Jak zhodnotit projevy afázie

Závěrem lze shrnout, že Tab. 1 ukazuje přehlednou klasifikaci afází, ale není to vyšetřovací algoritmus, shrnuje nálezy a typické manifestace afází. Pokud vyšetřujeme pacienta u lůžka, je rozumné postupovat metodou několika kroků, jak demonstruje Tab. 2, kde algoritmičticky (formou ano/ne) se lze postupně už v průběhu vyšetření „dopracovat“ k syndromové diagnóze (subtyp afázie). Jedná se tedy o dva komplementární pohledy na tentýž klinický obraz (afázie) ze dvou různých perspektiv.

Vyšetření umožní shrnout semiologický obraz afázie, např. Brocova afázie, fonémické parafázie, agramatismus s narušeným opakováním, přidružena hloubková alexie a agrafie, se středně těžkými poruchami porozumění řeči (na úrovni vět apod).

Pokud je v klinickém obrazu anomie, pokračujeme dále hodnocením porozumění řeči, spontánní řeči a opakování. Při vyšetřování afázie lze přihlídnout i k celkovému neurologickému nálezu (např. u Brocovy afázie bývá přidružena pravostranná hemiparéza s převahou brachiofaciální, globální afázie se druzí s pravostrannou hemiplegií, orální apraxií a poruchami polykání, u Wernickeovy afázie bývá pravidlem pravostranná homonymní hemianopsie a neřídka i anosognosie).

### Poděkování

*Autoři děkují kolegům a studentům za průběžně cenné zpětné vazby při vytváření a upravování algoritmu vyšetřování pacientů s afázií u lůžka.*

*Podpořeno grantem AZV NV18-04-00346.*

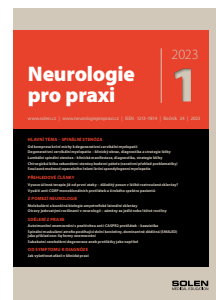
### LITERATURA

1. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. *Localization in clinical neurology*. 7th Edition. Philadelphia, New York: Wolters Cluwer. 2017. ISBN 978-1496319128.
2. Cséfalvay Z, Bajtošová R, Keller J, et al. Primární progresivní afázie. *Cesk Slov Neurol N*. 2020;83/116(3):127-139. doi:10.14735/amcsnn2020127.
3. Cséfalvay Z, Košťálová M. Diagnostika afázie. Cséfalvay Z, Lechta V. *Diagnostika narušené komunikační schopnosti u dospělých*. Praha: Portál. 2013; str. 84-112. ISBN 978-80-262-0364-3.
4. Cséfalvay Z. Afázie a iné poruchy komunikácie sprežívajúce mozgové ischemie a hemorágie. Kalvach P a kol. *Mozkové ischemie a hemorágie*. 3. přeprac. a doplněné vydání. Praha: Grada. 2010; str. 381-394. ISBN: 978-80-247-2765-3.
5. Copland DA, McNeil MR, Mienzer M. *Aphasia Theory, Models, and Classification*. LaPointe LL, Stierwart JAG. Apha-

- sia and Related Neurogenic Communication Disorders, 5th Edition. New York: Thieme Publishers. 2018; str. 23-34. ISBN: 978-1626234413.
6. Damasio AR. Aphasia. *N Engl J Med*. 1992;326(8):531-539. doi:10.1056/NEJM199202203260806.
7. Friederici AD. White-matter pathways for speech and language processing. *Handb Clin Neurol*. 2015;129:177-186. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00010-X.
8. Goodglass H, Kaplan E. *Assesment of aphasia and related disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1983. ISBN: 978-0812109016.
9. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(5):393-402. doi: 10.1038/nrn2113.
10. Kostálová M, Bártková E, Sajgalíková K, et al. J. A standardization study of the Czech version of the Mississippi Aphasia Screening Test (MASTcz) in stroke patients

- and control subjects. *Brain Inj*. 2008;22(10):793-801. doi: 10.1080/02699050802372190.
11. Nikolai T, Štěpánková H, Michalec J, et al. Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Cesk Slov Neurol N*. 2015;78/111(3):292-299. doi: 10.14735/amcsnn2015292.
12. Rektor I. *Neurol. praxi*. 2020; 21(1):75.
13. Rosenfield DB. *Aphasia and behavioral neurology*. Rolak LA. *Neurology secrets*, 3<sup>rd</sup> editio. Philadelphia: Hanley and Belfus. 2001; str. 219-228. ISBN 1-56053-456-6.
14. Rusina R. *Poruchy řeči*. Růžička E. Praha: Triton. 2019; str. 23-31. ISBN 978-80-7553-681-5.
15. Papathanasiou I, Efstradiadou EA, Cséfalvay Z. *Written language and its impairments*. Paphanasiou I, Coppens P. *Aphasia and Related Neurogenic Communication Disorders*. 3rd edition. Burlington (MA): Jones and Barlett, Learning. 2021; str. 267-294. ISBN: 978-1284184099.

[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)



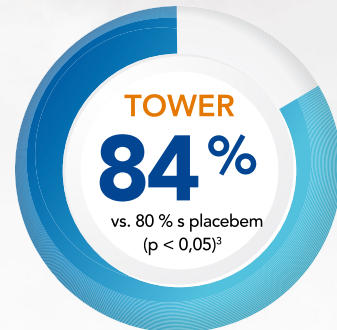
Jednou denně

**AUBAGIO®**  
(teriflunomid) 14 mg tablety

**Procházejte bouří RS  
s jistotou...**



**PACIENTŮ  
BEZ PROGRESE  
INVALIDITY**



**Zkrácená informace o přípravku**

**Název přípravku:** AUBAGIO 7 mg potahované tablety a AUBAGIO 14 mg potahované tablety. **Složení:** Teriflunomidum 7 mg a 14 mg v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Léčba dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RS). **Dávkování a způsob podání:** U dospělých je doporučena dávka 14 mg jednou denně. **Pediatrická populace (10 let a starší):** U pediatrických pacientů (ve věku 10 let a výše) závisí doporučená dávka na tělesné hmotnosti: pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností >40 kg: 14 mg jednou denně, pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností ≤40 kg: 7 mg jednou denně. **Pediatrickí pacienti, kteří dosáhli stabilní tělesné hmotnosti vyšší než 40 kg, by měli být převedeni na 14 mg jednou denně. **Pediatrická populace (mladší než 10 let) – bezpečnost a účinnost teriflunomidu u dětí ve věku do 10 let nebyla stanovena. **Porucha funkce jater:** Teriflunomid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou jater. **Způsob podání:** Tablety jsou určeny k perorálnímu podání, je třeba je polknout vcelku a zapít vodou. Lze užívat s jídlem nebo samostatně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C). Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku, které během léčby teriflunomidem nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Před začátkem léčby je nutné vyloučit těhotenství. **Kojící ženy.** Pacienti se závažnými imunodeficitními stavy, s významně narušenou funkcí kostní dřeně nebo významnou anémií, leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií, se závažnou aktivní infekcí, a to až do vyléčení tohoto stavu. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin podstupující dialýzu, závažnou hypoproteinemii. **Zvláštní upozornění a opatření:** Monitorování: Před zahájením léčby a během léčby teriflunomidem je zapotřebí vyšetřit a monitorovat: krevní tlak, alaninaminotransferázu (ALT), úplný krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů. Eliminace teriflunomidu z plazmy trvá v průměru 8 měsíců. Může však trvat až 2 roky. Po ukončení léčby teriflunomidem lze použít zrychlenou eliminaci. Hladinu jaterních enzymů je nutné zkontrolovat minimálně každé čtyři týdny v prvních 6 měsících léčby a poté pravidelně. Zvážit další sledování, pokud se přípravek AUBAGIO podává pacientům s již existující poruchou funkce jater spolu s jinými potenciálně hepatotoxickými léky nebo pokud je indikováno na základě klinických známek a příznaků, jakými může být např. nevysvětlená nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, anorexie nebo ikterus a/nebo přítomnost tmavé moči. Hladina jaterních enzymů musí být zkontrolována každé dva týdny během prvních 6 měsíců léčby a poté minimálně každých 8 týdnů, po dobu alespoň 2 let od zahájení léčby. Při 2 až 3násobném zvýšení ALT nad horní hranici normy musí být hladina monitorována každý týden. Pokud existuje podezření na poškození jater, u závažných hematologických reakcí včetně pancytopenie nebo pokud se rozvine ulcerózní stomatitida nebo se objeví kožní a/nebo slizniční reakce s podezřením na možnost generalizace, léčbu teriflunomidem je nutné ukončit. Riziko zvýšených jaterních enzymů při užívání teriflunomidu může být vyšší u pacientů s již existujícím onemocněním jater a/nebo u pacientů konzumujících velké množství alkoholu, proto je třeba pečlivě monitorovat, zda se u těchto pacientů nerozvíjejí známky jaterního onemocnění. Teriflunomid se nemá používat u pacientů se závažnou hypoproteinemii. Během léčby teriflunomidem může dojít ke zvýšení krevního tlaku. U pacientů se závažnou aktivní infekcí je nutné zahájit léčbu teriflunomidem odložit až do vyléčení. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné zvážit pozastavení léčby stejně tak, pokud se rozvine potvrzená periferní neuropatie. **Respirační reakce:** Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (ILD) a plicní hypertenze související s teriflunomidem. Riziko ILD může být zvýšené u pacientů sILD v anamnéze. Plicní příznaky jako perzistující kašel nebo dyspnoe mohou být důvodem k přerušení léčby a dalšímu vyšetření. Byl zjištěn mírný pokles počtu bílých krvinek o méně než 15 % od vychozích hodnot. U pacientů s již existující anémií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s narušenou funkcí kostní dřeně nebo pacientů s rizikem útlumu funkce kostní dřeně existuje zvýšené riziko rozvoje hematologických poruch. V průběhu sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných kožních reakcí (včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy). Při výskytu závažných kožních reakcí je třeba přerušit léčbu, zahájit rychlou eliminaci a dále nepodávat teriflunomid. Při přechodu pacientů z natalizumabu na přípravek je nutné postupovat opatrně. Na základě poločasů fingolimodu je třeba pacienta ponechat 6 týdnů bez léčby. V pediatrické klinické studii byly u pacientů užívajících teriflunomid pozorovány případy pankreatitidy, některé akutní. Pokud je pankreatitida potvrzena, je nutné léčbu teriflunomidem ukončit a zahájit zrychlenou eliminaci. Protože přípravek obsahuje laktosu, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Silné induktoři cytochromu CYP a transportéři (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a třezalka tečkovaná), je nutné během léčby teriflunomidem používat opatrně. Kolestyramin a aktivní uhlí způsobují rychlé a významné snížení plazmatické koncentrace teriflunomidu. Pokud není přímo vyžadována rychlá eliminace, doporučuje se pacientům během léčby tyto přípravky neužívat. Během léčby teriflunomidem je nutné používat opatrně léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP2C8 (např. repaglinid, paklitaxel, pioglitazon nebo rosiglitazon), CYP1A2 (např. duloxetin, alosetron, theofylin a tizanidin) i v kombinaci se substráty OAT3 (např. cefalok, benzylpenicilin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotrexát nebo zidovudin), při podávání substrátů BCRP (např. methotrexát, topotekanu, sulfasalazin, daunorubicin nebo doxorubicin) a inhibitorů HMG-CoA reductázy, zejména ze skupiny OATP (např. simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, methotrexátu, nateglinidu, repaglinidu či rifampicinu). Je nutné zvážit typ a dávku perorální antikoncepce, jež se bude v kombinaci s teriflunomidem užívat. Doporučuje se pečlivě monitorovat INR při kombinované léčbě warfarinem a teriflunomidem. Při podávání rosvastatinu v kombinaci s teriflunomidem se doporučuje snížit dávku rosvastatinu na 50 %. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Teriflunomid je v těhotenství a během kojení kontraindikován. Ženy ve fertilním věku musí během léčby teriflunomidem a po ní používat účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají teriflunomid a chtějí otěhotnět, mají léčbu ukončit a doporučuje se provést zrychlenou eliminaci. U mužů ani u žen se neočekává žádný účinek na fertilitu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek AUBAGIO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V případě výskytu nežádoucích účinků, které byly hlášeny u leflunomidu, tj. výchozí sloučeniny (např. závratě), může být narušena pacientova schopnost koncentrovat se a správně reagovat. V takových případech pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** bolest hlavy, chřipka, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, parestezie, zvýšená hladina ALT, průjem, nauzea, alopecie, bronchitida, sinusitida, faryngitida, cystitida, virová gastroenteritida, herpes úst, zubní infekce, laryngitida, tinea pedis, neutropenie, mírné alergické reakce, úzkost, ischias, syndrom karpálního tunelu, hyperstezie, neuralgie, artralgie, periferní neuropatie, hypertenze, zvracení, bolest zubů, vyrážka, akné, muskuloskeletální bolest, myalgie, polakisurie, menorrhagie, bolest, zvýšená gamaglutamyltransferáza (GGT), zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená kreatinofosfokináza v krvi, snížení tělesné hmotnosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet leukocytů, bolest po traumatu, závažné infekce včetně sepse, reakce z přecitlivělosti (okamžitě nebo opožděně) včetně anafylaxe a angioedému, stomatitida, závažné kožní reakce. **Předávkování:** Při předávkování se doporučuje podání kolestyraminu nebo aktivního uhlí, které urychlí eliminaci. **Doba použitelnosti a podmínky pro uchování:** 3 roky, přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a obsah balení:** blistry v pouzdrech (14 a 28 potahovaných tablet) balených v krabičkách po 14, 28, 84. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/13/838/001-5. **Datum revize textu:** 21. 11. 2022. Přípravek je vydáván na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku. **Souhrn údajů o přípravku obdržené na adrese:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/1764, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou rovněž k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.****

**Reference:** 1. SPC AUBAGIO®, poslední revize textu 21. 11. 2022. 2. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreau C, et al; for the TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293-1303. 3. Confavreau C, O'Connor P, Comi G, et al; for the TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):247-256.

**MAVENCLAD®**  
cladribine tablets

Pro Vaše pacienty s relabující roztroušenou sklerózou

**NOVÉ PODMÍNKY  
ÚHRADY**

**OD 1. ÚNORA 2023**

**MAVENCLAD® je nově hrazen:**

- **při pokračování v léčbě po 4. roce od jejího zahájení<sup>1</sup>**
- **při eskalaci z DMD 1. linie také kvůli MR aktivitě<sup>1</sup>**

\*MAVENCLAD je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> www.sukl.cz

<sup>2</sup> MAVENCLAD EU SmPC

DMD - léky ovlivňující průběh onemocnění, MR - magnetická rezonance

**Zkrácená informace o přípravku MAVENCLAD® (cladribinim)**

**Název přípravku a složení:** MAVENCLAD® 10 mg tablety. Jedna tableta obsahuje cladribinim 10 mg. **Indikace:** Přípravek MAVENCLAD® je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: lymfopenie. Časté: snížení počtu neutrofilů, labiální herpes, dermatomální herpes zoster, vyrážka, alopecie. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená kumulativní dávka přípravku MAVENCLAD® je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let podávána jako 1 léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg za rok. Každý léčebný pulz zahrnuje 2 týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Je-li to z lékařského pohledu nutné (např. než se hladina lymfocytů upraví), může se léčebný pulz v roce 2 odložit až o 6 měsíců. Každý léčebný týden zahrnuje 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Po dokončení 2 léčebných pulzů není nutná žádná další léčba cladribinimem během 3. a 4. roku. Opakované zahájení léčby po 4. roce nebylo hodnoceno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, infekce virem lidské imunodeficience, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení léčby cladribinimem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, aktivní malignita, středně

těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min), těhotenství a kojení. **Těhotenství a kojení:** Zkušenosti získané u člověka s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA naznačují, že cladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrození vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Není známo, zda se cladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojenců dětí je kojení během léčby přípravkem MAVENCLAD® a 1 týden po poslední dávce kontraindikováno. **Uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Velikost balení: Blistr z orientovaného polyamidu (OPA)/aluminia (Al)/polyvinylchloridu (PVC) - aluminia (Al), zatavený do kartonové krabičky a upevněný do dětského bezpečnostního vnějšího obalu. Velikost balení: 1, 4, 5, 6, 7 nebo 8 tableť. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Registrační čísla:** EU/1/17/1212/001, 002, 003, 004, 005, 006. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 04/2022. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.