



# 4. NEURO- MUSKULÁRNÍ FÓRUM

23.–24. 9. 2021

OREA resort Santon Brno

NEUROMUSKULÁRNÍ SEKCE ČNS



**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION



## PRVNÍ SCHVÁLENÝ LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MODIFIKUJÍCÍ PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ K LÉČBĚ OSOB SE SPINÁLNÍ SVALOVOU ATROFIÍ

**Ian**  
věk 36 let\*

SMA s pozdějším nástupem (typ III)  
Léčba přípravkem SPINRAZA™

\* Věk v době pořízení fotografie.

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU SPINRAZA

**Název přípravku:** Spinraza 12 mg injekční roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje nusinersenum natrium, což odpovídá nusinersenum 12 mg. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Spinraza je indikován k léčbě spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu přípravkem Spinraza má zahájit pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou spinální svalové atrofie. Doporučená dávka je 12 mg (5 ml) při jednom podání. Léčba přípravkem Spinraza má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami ve dnech 0, 14, 28 a 63. Udržovací dávka má být potom podávána jednou za 4 měsíce. Přípravek Spinraza je určen k intratekálnímu podání pomocí lumbální punkce. Léčbu má podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s prováděním lumbální punkce. Přípravek Spinraza se podává prostřednictvím intratekální bolusové injekce po dobu 1 až 3 minut za použití spinální anestetické jehly. Injekce se nesmí podat do míst na kůži, která vykazují známky infekce či zánětu. Doporučuje se, aby se před podáním přípravku Spinraza odebral takový objem cerebrospinálního moku, který odpovídá objemu přípravku Spinraza, který má být aplikován. Při podání přípravku Spinraza může být zapotřebí sedace. Při přípravě a podání přípravku Spinraza je nutné použít aseptický postup. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Lumbální punkce: V souvislosti s provedením lumbální punkce existuje riziko výskytu nežádoucích účinků (např. bolest hlavy, bolest zad, zvracení). Možné obtíže mohou nastat u velmi mladých pacientů a u pacientů se skoliózou. Pro usnadnění provedení intratekálního podání přípravku Spinraza lze podle uvážení lékaře zvážit použití ultrazvuku nebo jiných zobrazovacích technik. **Trombocytopenie a koagulační abnormality:** Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byly pozorovány koagulační abnormality a trombocytopenie včetně akutní těžké trombocytopenie. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se před podáním přípravku Spinraza provést laboratorní vyšetření trombocytů a koagulace. **Renální toxicita:** Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byla pozorována renální toxicita. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se provést vyšetření bílkovin v moči. Při přetrvávající zvýšené hladině bílkovin v moči se mají zvážet další vyšetření. **Hydrocefalus:** V období po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených nusinersenem hlášeny případy komunikujícího hydrocefalu bez souvislosti s meningitidou nebo krvácením. Některým pacientům byla implantována ventrikuloperitoneální drenáž (shunt). Přínosy a rizika léčby nusinersenem u pacientů s ventrikuloperitoneální drenáží nejsou v současnosti známy a pokračování v léčbě po tomto zákroku je nutné pečlivě zvážit. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. *In vitro* studie naznačily, že nusinersen není induktorem ani inhibitorem metabolismu zprostředkovaného CYP450. *In vitro* studie naznačují, že pravděpodobnost interakcí s nusinersenem kvůli kompetici o vazbu na plazmatické bílkoviny nebo kompetici s transportéry či kvůli inhibici transportérů je nízká. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Spinraza v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se nusinersen/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Spinraza. Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích na fertilitu u člověka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Spinraza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy, bolest zad, zvracení. U pacientů léčených přípravkem Spinraza za použití lumbální punkce byly zaznamenány závažné infekce, např. meningitida. Taktéž byl hlášen výskyt komunikujícího hydrocefalu, aseptické meningitidy a hypersenzitivity (např. angioedém, kopřivka a vyrážka). Frekvence těchto účinků není známa. **Předávkování:** V případě předávkování je třeba poskytnout podpůrnou lékařskou péči, včetně konzultace se zdravotnickým pracovníkem a důkladného vyšetření klinického stavu pacienta. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 5ml injekční lahvička. Jedna injekční lahvička v krabici. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/17/1188/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 01/2021.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku

# 4. NEURO- MUSKULÁRNÍ FÓRUM

NEUROMUSKULÁRNÍ SEKCE ČNS



23.–24. 9. 2021  
OREA Resort Santon  
Brno – Bystrc



» TIRÁŽ »

## 4. NEUROMUSKULÁRNÍ FÓRUM

23.–24. 9. 2021 | OREA Resort Santon, Brno – Bystrc

### Pořadatel

Společnost Solen, s. r. o., ve spolupráci  
s Neuromuskulární sekci ČNS

### Odborný garant

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

### Organizátor

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

### Kontaktní osoba

Ing. Lucie Zlámalová  
733 111 013, zlamalova@solen.cz

### Programové zajištění

Mgr. Zdeňka Bartáková  
777 557 416, bartakova@solen.cz

Účast je v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání  
dle stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena 6 kredity pro  
lékaře.

Supplementum G časopisu Neurologie pro praxi

Citační zkratka: Neurol. praxi 2021; 22(Suppl. G)

Grafické zpracování a sazba: Lucie Šilberská

Vydal: Solen, s. r. o., IČ 25553933

ISBN 978-80-7471-365-1

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION



## Čtvrtek 23. září 2021

**11.00–12.00 JEDNÁNÍ VÝBORU NEUROMUSKULÁRNÍ SEKCE ČNS**

**12.00–13.00 PŘESTÁVKA**

**13.00–15.00 REGISTRY – SCHŮZKA KURÁTORŮ A CENTER**

**15.30–15.35 SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ 4. NEUROMUSKULÁRNÍHO FÓRA – Voháňka S.**

**15.35–16.20 SATELITNÍ SYMPOZIUM SPOLEČNOSTI SANOFI GENZYME**

Předsedající: Adamová B.

- **Statinové myopatie** – Bednařík J.
- **Klasifikace zánětlivých myopatií ve světle nových poznatků** – Voháňka S.

**16.20–16.40 PŘESTÁVKA**

**16.40–17.30 PŘEDNÁŠKOVÝ BLOK I**

Předsedající: Ridzoň P.

- **Dermatomyozitida s anti-NXP-2 autoprotilátkami – kazuistika** – Junkerová J., Kovalová E.
- **Je asociace mezi GBS a infekcí SARS-CoV-2?** – Adamová B.
- **Brněnská přehrada** – Voháňka S.

## Pátek 24. září 2021

**9.00–9.25 SATELITNÍ SYMPOZIUM SPOLEČNOSTI PFIZER, s. r. o.**

Je transthyretinová amyloidóza společné téma pro neurologa a kardiologa?

Předsedající: Voháňka S.

Přednášející: Mazanec R., Poloczková H.

**9.25–10.00 PŘEDNÁŠKOVÝ BLOK II**

Předsedající: Voháňka S.

- **Význam kapnometrie u DMD** – Dostálová S., Příhodová I.
- **Klinický trial fáze III s venglustatem jako naděje pro pacienty s adultní formou Tay-Sachsovy nemoci** – Jahnová H., Ješina P., Klempíř J.
- **Morfologické parametry lumbálních paraspinálních svalů v obrazech MR** – Krkoška P., Vlažná D., Dostál M., Gerstberger R., Straka M., Adamová B.

**10.00–10.15 PŘESTÁVKA**

**10.15–10.40 SATELITNÍ SYMPOZIUM SPOLEČNOSTI BIOGEN (CZECH REPUBLIC) s. r. o.**

Předsedající: Vlčková E.

- **Nusinersen, data z reálné praxe** – Voháňka S.

**10.40–11.15 PŘEDNÁŠKOVÝ BLOK III**

Předsedající: Vlčková E.

- **Analýza genů asociovaných s MND-ALS – zkušenosti z Neuromuskulárního centra FN Motol** – Baumgartner D., Potočková V., Mensová L., Mazanec R., Mušová Z., Hedvičáková P., Stránecký V.
- **Genetika a epidemiologie ALS u Slovanské populace – představení nové studie** – Navrátilová N., Sila K. N., Khazaal M., Šlachťová L.
- **Senzitivita subjektivních obtíží v identifikaci bulbární a respirační dysfunkce u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou** – Vlčková E., Lasotová N., Vlažná D., Betík A., Michnáčková L., Riegerová L., Bednařík J.
- **Kongenitální myastenienie Dok-7 – když diagnostika umožní terapii** – Příhodová I., Fajkusová L., Zeman J.

**11.15–11.30 PŘESTÁVKA**

**11.30–12.30 PŘEDNÁŠKOVÝ BLOK IV**

Předsedající: Ehler E.

- **Stiff-person syndrom – kazuistika** – Potužník P., Kotas R., Vejskal J.
- **Radiací indukovaná lumbosakrální plexopatie (RILP) – pozdní komplikace radioterapie karcinomu děložního čípku** – Krkoška P., Vlažná D., Adamová B.
- **Validace české jazykové verze dotazníků pro diagnostiku neuropatické bolesti (DN4 a PainDETECT)** – Vlčková E., Krkoška P., Rajdová A., Bednařík J., Ryba L., Adamová B.

**12.30 ZÁVĚR FÓRA**

# Má váš pacient **symetrickou senzo-motorickou progresivní polyneuropatii** v kombinaci s alespoň **jedním či více z těchto klinických příznaků?** <sup>8</sup>



Přítomnost těchto symptomů spolu s pozitivním genetickým testem mutace genu TTR může potvrdit diagnózu **familiární transtyretinové amyloidní polyneuropatie (ATTR-PN).** <sup>1</sup>

ATTR-PN (familiární transtyretinová amyloidní polyneuropatie); TTR (transtyrelin)

REFERENCE: 1. Conceicao I, et al. *Amyloid* 2019; DOI: 10.1080/13506129.2018.1556156, [Epub ahead of print]; 2. González-López E, et al. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:991-1004; 3. Ando Y, et al. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31. 4. Milani P, et al. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10:e2018022; 5. Mollee P, et al. *Intern Med J* 2014;44:7-17; 6. Siddiqui OK, et al. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:10-21; 7. Mohty D, et al. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:528-40; 8. Conceicao I, et al. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2016; 21:5-9.

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz



## Satelitní sympozium společnosti Sanofi Genzyme

Předsedající: Adamová B.

čtvrtek / 23. září 2021 / 15.35–16.20 hod.

### Statinové myopatie

Bednařík J.

Neurologická klinika FN Brno

Statiny jsou kompetitivními inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktázy (HMGCR) snižujícími hladinu cholesterolu a lipoproteinů nízké hustoty. Vzhledem k vysoké účinnosti v primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění jsou jednou z nejčastěji užívaných skupin léků na světě. Obecně patří k velmi dobře tolerovaným lékům. Nejčastějším a nejzávažnějším nežádoucím účinkem jsou statinové myopatie, které postihují přibližně 10 % nemocných užívajících statiny a jsou ve většině případů benigní. Jejich klinické spektrum je široké, od asymptomatické hyper-CK-émie přes myalgie, krampy, svalovou slabost až po závažné, ale velmi vzácné rabdomyolýzy s 10% mortalitou. Statinová myopatie vyvolaná myotoxickým efektem statinů se vyskytne obvykle do jednoho roku od nasazení léčby a je částečně či plně reverzibilní po vysazení statinů. Výjimkou je nově popsaná statiny indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie asociovaná s autoprotilátkami proti HMGCR, objevující se obvykle roky po zavedení léčby statiny a vyžadující imunomodulační léčbu. Je uveden přehled současných znalostí o patofyziologii statinové myopatie a současných názorech na jejich praktický management.

### Klasifikace zánětlivých myopatií ve světle nových poznatků

Voháňka S.

Neuromuskulární centrum ERN, Neurologická klinika FN Brno

Zánětlivé myopatie patří mezi vzácná svalová onemocnění a tvoří pomezí s revmatickými chorobami. Současná klasifikace vychází z klinického obrazu, MR svalů, protilátkového profilu a histologického vyšetření svalové tkáně.

Protilátky nacházíme až u 80 % pacientů a dělíme je na myositis specifické (vyskytuje se u 20–50 % nemocných) a myositis asociované. Histologie je založená na charakteru zánětlivého vzorce, perifascikulární atrofii, přítomnosti vakuol a imunohistochemickém barvení.

Aktuální dělení zánětlivých myopatií je následující: overlap myozitida (s podskupinou antisyntetázový syndrom), dermatomyozitida, imunitně podmíněná nekrotizující myozitida a myozitida s inkluzními tělísky. Polymyozitida, její výskyt a klinický obraz jsou aktuálně zpochybňovány a je předmětem kontroverze.

Důležité je odlišení zánětlivých myopatií od některých myopatií hereditárních a toxických, u kterých lze při biopsickém vyšetření taktéž nalézt zánětlivý vzorec. Jde o závažné riziko chybné diagnózy s rizikem dlouhodobé zbytečné imunosuprese.

## Přednáškový blok I

Předsedající: Ridzoň P.

čtvrtek / 23. září 2021 / 16.40–17.30 hod.

### **Dermatomyozitida s anti-NXP-2 autoprotilátkami – kazuistika**

**Junkerová J., Kovalová E.**

Neurologická klinika FN Ostrava

Dermatomyozitida je jedna z idiopatických zánětlivých myopatií. Klinický obraz juvenilních i adultních forem této nemoci se liší v souvislosti s typem produkováných autoprotilátek. Dysfagie, těžší stupeň myopatie, lehčí stupeň nebo absence kožních projevů a otoky jsou více studii na velkých souborech pacientů zdokumentovány jako charakteristické pro dermatomyozitidu s pozitivitou protilátek anti-NXP-2.

Uvádíme kazuistiku 33letého muže, u kterého jsme dermatomyozitidu s anti-NXP2 autoprotilátkami komplexně podložili, a výčet léčebných postupů, vůči kterým se tato forma nemoci ukázala rezistentní.

### **Je asociace mezi GBS a infekcí SARS-CoV-2?**

**Adamová B.**

Neurologická klinika, ERN-EURO NMD centrum, Fakultní nemocnice Brno

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Guillain-Barré syndrom (GBS) je akutní autoimunitní polyradikuloneuropatie s monofázickým průběhem. GBS zahrnuje několik subtypů, mezi nejčastější patří akutní inflamatorní demyelinizační neuropatie (AIDP) a akutní motorická axonální neuropatie (AMAN), mezi méně časté varianty patří akutní motoricko-senzitivní axonální neuropatie (AMSAN), Miller-Fischer syndrom (MFS) nebo faryngo-cerviko-brachiální varianta GBS. V patogenezi GBS hrají úlohu molekulární mimikry, antigangliosidové protilátky a aktivace komplementu, zvažuje se i úloha genetické susceptibility.

V době covidové pandemie způsobené SARS-CoV-2 se objevila řada kazuistik GBS u pacientů s bezprostředně předcházející infekcí SARS-CoV-2 a začala se diskutovat možná asociace mezi těmito chorobami. Systematické přehledové práce, které analyzují tyto kazuistiky, udávají, že u pacientů s infekcí SARS-CoV-2 dominuje převážně demyelinizační varianta GBS, protilátky proti gangliosidům jsou nacházeny jen u malého počtu pacientů, GBS u těchto pacientů má příznivou prognózu a odpovídá na standardní léčbu.

Byla stanovena prevalence GBS u pacientů s covidem-19, a to 0,15 promile (tzn. 15 na 100 000). Ačkoliv je tedy popisováno zvýšené riziko GBS u pacientů s infekcí SARS-CoV-2, je asociace mezi GBS a SARS-CoV-2 považována za slabší ve srovnání s patogeny, které jsou kauzálně spojeny s GBS (Campylobacter jejuni či Cytomegalovirus). Existuje však i práce anglických autorů, která signifikantní vztah mezi GBS a infekcí SARS-CoV-2 nepotvrdila, nicméně tato práce byla podrobena kritice a bylo upozorněno na špatnou interpretaci výsledků. Patofyziologie GBS spojeného s infekcí SARS-CoV-2 je tedy pravděpodobně postinfekční, nicméně přesný mechanismus dosud nebyl objasněn.

U pacientů s GBS v době covidové pandemie je doporučováno pacienty na SARS-CoV-2 testovat, rozvoj GBS je popisován i u asymptomatického průběhu covidu-19. Dále u pacientů s těžkou infekcí SARS-CoV-2 je nutné odlišit případnou polyneuromyopatii kriticky nemocných od možného rozvoje GBS, což má i terapeutický dopad.

Bude uvedena kazuistika naší pacientky, u které se rozvinul GBS (varianta AIDP) s těžkým neurologickým postižením a současně u ní byla diagnostikována infekce SARS-CoV-2, jejíž příznaky rozvoji GBS předcházely. Klinický outcome u této pacientky byl výborný (GBS disability scale 1 z původního stupně 5).

Lze shrnout, že ačkoliv je v literatuře popsána řada případů rozvoje GBS u pacientů se SARS-CoV-2 infekcí, vzájemná asociace těchto chorob je stále nejasná, nicméně je považována za velmi pravděpodobnou. Je třeba provést další pro objasnění patogeneze GBS asociované se SARS-CoV-2 infekcí a pro ověření kauzálního vztahu těchto dvou jednotek.

## Satelitní sympozium společnosti Pfizer, s. r. o.

Předsedající: Vohánka S.

pátek / 24. září 2021 / 9.00–9.25 hod.

### Je transthyretinová amyloidóza společné téma pro neurologa a kardiologa?

Mazanec R.<sup>1</sup>, Poloczková H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Interní kardioangiologická klinika FN u sv. Anny, Brno

Amyloidózy jsou heterogenní skupinou chorob, jejichž příčinou je ukládání insolubilního proteinu amyloidu v podobě nerozpustných fibril do extracelulárního prostoru tkání různých orgánů. Amyloidózy jsou většinou získané (např. ukládání lehkých řetězců u monoklonálních gamapatií – AL amyloidóza) nebo geneticky podmíněné (hereditární) amyloidózy. Transthyretinová amyloidóza, podmíněná mutací TTR genu (ATTRv), je nejčastější hereditární amyloidózou. Relativně častým typem transthyretinové amyloidózy je wild type TTR amyloidóza (ATTRwt), která není geneticky podmíněná ani není spojená s jiným např. hematoonkologickým onemocněním. Pro hereditární ATTRv publikovaná data ukazují na značnou variabilitu fenotypu v závislosti na genotypu a na variabilní penetranci mutací. Pro ATTRwt je naopak typický výskyt u mužů > 65 let a převaha kardiologických příznaků (ATTR-CM).

Vyhledávání pacientů s vzácnou nemocí je obtížné pro malou informovanost nejen praktických lékařů, ale i specialistů (kardiolog, neurolog, nefrolog, oftalmolog). Odhalení správné diagnózy je obvykle > 2 roky, což způsobuje menší účinnost léčebných postupů.

Zásadní je rozpoznání tzv. red flags symptomů a včasné provedení screeningového testu suché kapky pro ATTRv nebo konzultace specializovaného centra s možností odhalit nejen ATTRv, ale i ATTRwt. Stanovit včasnou diagnózu je aktuálně imperativem pro možnost účinné léčby nejen ATTRv (tafamidis, inotersen, patisiran), ale i ATTRwt (tafamidis).

Cílem sympozia je seznámit posluchače s vyhledáváním obou typů ATTR na podkladě neurologických a kardiologických příznaků, což umožní včas stanovit správnou diagnózu a zahájit léčbu.

## Přednáškový blok II

Předsedající: Vohánka S.

pátek / 24. září 2021 / 9.25–10.00 hod.

### Význam kapnometrie u DMD

Dostálová S., Příhodová I.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd Univerzita Karlova v Praze,

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

V prezentaci je uvedena kazuistika pacienta s Duchennovou svalovou dystrofií, u něhož byla diagnostikována porucha dýchání ve spánku. Diagnostika byla založena na polygrafii a polysomnografii, ale až na základě kapnometrického vyšetření byla stanovena diagnóza hypoventilace ve spánku a mohla být zahájena terapie neinvazivní ventilací.

*Podpořeno Progres Q27/LF1*



## Klinický trial fáze III s venglustatem jako naděje pro pacienty s adultní formou Tay-Sachsovy nemoci

Jahnová H.<sup>1</sup>, Ješina P.<sup>1</sup>, Klempíř J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu (KPDPM) 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Neurologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Tay-Sachsova nemoc je autosomálně recesivně dědičné neurodegenerativní onemocnění ze skupiny GM2 gangliosidóz, jehož příčinou jsou patogenní mutace na obou alelách genu HEXA, kódujícího lysosomální enzym, beta-hexosaminidázu A. Velmi nízká reziduální aktivita enzymu se manifestuje známou fatální infantilní formou nemoci. Pokud se alespoň na jedné alele vyskytuje mutace c.805G>A (p.Gly269Ser) s negativním efektem na tvorbu proteinového dimeru, ale se zachovanou katalytickou aktivitou, onemocnění se manifestuje až v dospělosti, přičemž pro rychlost progresu je zásadní charakter mutace na druhé alele. Pro adultní (late-onset) formu Tay-Sachsovy nemoci (LOTS) je z klinického hlediska typická kombinace axonální polyneuropatie s dominantním postižením motoneuronů předních rohů míšních s různě intenzivně vyjádřenou cerebellární symptomatikou. Asi u třetiny pacientů je motorické postižení doprovázeno psychiatrickými projevy ve smyslu deprese či maniodeprese, primární kognitivní deficit však není obvyklý. Hlavním důvodem invalidizace je u většiny pacientů různě rychle progredující oslabení svalstva pánevního pletence, někdy v kombinaci s dysartrií.

Efektivní kauzální či modifikující léčba nemoci není dosud u LOTS dostupná. Na podkladě zkušeností se stabilizujícím efektem tzv. substrát redukující terapie (SRT) s jinými malými molekulami probíhá aktuálně u pacientů s LOTS (primární populace) nábor do mezinárodní multicentrické dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III s přípravkem venglustat (ibiglustat) firmy Sanofi-Genzyme. Jde o inhibitor glykosylceramid syntázy, klíčového enzymu pro tvorbu glykosfingolipidů, jejichž akumulace byla prokázána u řady lysosomálních i některých dalších onemocnění. 104 týdnů trvající studie se účastní 22 center z 15 zemí, jedním z těchto center je i metabolické centrum (MC) KPDPM VFN ve spolupráci s Neurologickou klinikou VFN v Praze. Studie počítá celosvětově se zařazením asi 57 pacientů, v MC KPDPM je aktuálně do studie zařazeno 6 pacientů, přičemž počítáme se zařazením dalších 4 pacientů, kteří s velkou pravděpodobností splní vstupní kritéria a mají o zařazení do studie zájem. Předchozí studie svědčí pro bezpečnost a dobrou toleranci perorálního přípravku.

## Morfologické parametry lumbálních paraspinálních svalů v obrazech MR

Krkoška P.<sup>1,2</sup>, Vlažná D.<sup>1,2,3</sup>, Dostál M.<sup>2,4</sup>, Gerstberger R.<sup>4</sup>, Straka M.<sup>4</sup>, Adamová B.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika, ERN-EURO NMD Centrum, Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

<sup>3</sup>Rehabilitační oddělení Fakultní nemocnice, Brno

<sup>4</sup>Klinika radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice, Brno

Lumbální paraspinální svaly (LPM) hrají důležitou roli při stabilizaci bederní páteře a jsou odpovědné za iniciaci a kontrolu všech pohybů bederní páteře. Předpokládá se, že porucha funkce LPM hraje důležitou úlohu při rozvoji bolestí dolní části zad. Postižení paraspinálních svalů se také předpokládá i u pacientů s některými nervosvalovými chorobami (např. myotonická dystrofie typ 2). Paraspinální svaly však nejsou standardně morfologicky vyšetřovány. Nejobjektivnějším a nejsenzitivnějším vyšetřením těchto svalů se jeví magnetická rezonance (MR). Publikované normativní hodnoty morfologických parametrů těchto svalů se v dostupné literatuře značně liší. Zejména hodnocení tukové infiltrace, která je spojována se sníženou svalovou silou, nemá jednotný protokol.

Byla vybrána a sestavena vhodná sekvence magnetické rezonance (mDIXON-Quant sekvence) pro morfologické hodnocení a kvantifikaci tukové frakce LPM (m. multifidus

a m. erector spinae). S nastaveným MR protokolem je možné dobře identifikovat jednotlivé LPM a manuálně je segmentovat. Dosud jsme pomocí MR vyšetřili celkem 36 zdravých dobrovolníků a 31 pacientů s chronickými nespecifickými bolestmi dolní části zad (CLBP). 19 pacientů s CLBP bylo kontrolně vyšetřeno i po absolvování cvičebního programu zaměřeného na zlepšení funkce paraspinálních svalů. Rovněž bylo vyšetřeno 20 pacientů s myotonickou dystrofií typ 2 (MD 2) i s ohledem na přítomnost bolestí zad. Nyní zahajujeme analýzu získaných morfologických nálezů, která spočívá v segmentaci lumbálních paraspinálních svalů a následném stanovení morfologických parametrů (tuková frakce a rozměry svalů). Tato získaná data bude možné korelovat i s funkčním vyšetřením svalů trupu (svalová síla a vytrvalost), a to u všech vyšetřovaných skupin.

Manuální segmentace LPM je časově náročný proces, proto plánujeme využít získaná data i pro vytvoření nástrojů pro semiautomatickou či automatickou segmentaci. Vyšetření morfologických parametrů LPM u dobrovolníků bude použito pro tvorbu normativních dat zdravé populace, což umožní srovnání se skupinou pacientů s CLBP a skupinou s MD 2.

**Závěr:** Definovali jsme specifický MR protokol vhodný k morfologickému hodnocení LPM, který zároveň umožňuje jejich segmentaci i kvantifikaci tukové frakce. Předpokládáme, že znalost parametrů morfologie těchto svalů přispěje k lepšímu pochopení etiologie CLBP, k navržení specifické rehabilitace u těchto pacientů a umožní zhodnocení paraspinálních svalů i u pacientů s nervosvalovými nemocemi, které mohou být spojené se slabostí axiálních svalů.

*Tato práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705) a projektem specifického výzkumu MUNI/A/1600/2020 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě. Tři z autorů jsou členy Evropské referenční sítě pro vzácná neuromuskulární onemocnění (the European Reference Network for Neuromuscular Diseases – Project ID N° 870177).*

## Satelitní sympozium společnosti Biogen (Czech republic) s. r. o.

Předsedající: Vlčková E.

pátek / 24. září 2021 / 10.15–10.40 hod.

### Nusinersen, data z reálné praxe

Vohánka S.

Neuromuskulární centrum ERN, Neurologická klinika FN Brno

Spinální muskulární atrofie (SMA) je vzácné závažné autosomálně recesivní onemocnění. Jeho podkladem je homozygotní delece 7. a 8. exonu genu SMN1 (survivor motor neuron). Nejdůležitějším modifikátorem tíže nemoci je počet záložních kopií genu SMN2. Jde o identický gen jako SMN1, pouze v exonu 7 na pozici 6 je díky nukleotidové změně stop kodon. Důsledkem je tvorba zkráceného málo funkčního SMN proteinu. Prvním lékem uvedeným do reálné praxe byl nusinersen, tedy antisense oligonukleotid, který umí přemostit tento stop kodon, čímž dochází ke tvorbě většího množství funkčního SMN proteinu.

V České republice byl v roce 2020 zahájen program léčby dospělých se SMA. Léčba je intratékální, doživotní. Řada pacientů s výraznou neuromuskulární skoliózou vyžaduje pro aplikaci radiologickou asistenci (CT).

V Neuromuskulárním centru Neurologické kliniky FN Brno je aktuálně léčeno 22 dospělých nusinersenem, 11 mužů a 11 žen. Ve 13 případech jde o typ III, 9 pacientů má typ II. V 9 případech probíhají aplikace pod CT navigací.

Od června 2020 do začátku září 2021 bylo provedeno celkem 106 intratékálních aplikací.

## Přednáškový blok III

Předsedající: Vlčková E.

pátek/ 24. září 2021 / 10.40–11.15 hod.

### **Analýza genů asociovaných s amyotrofickou laterální sklerózou – zkušenosti z Neuromuskulárního centra FN Motol**

Baumgartner D.<sup>1</sup>, Potočková V.<sup>1</sup>, Mensová L.<sup>1</sup>, Mazanec R.<sup>1</sup>, Mušová Z.<sup>2</sup>, Hedvičáková P.<sup>2</sup>, Stránecký V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup>Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN, Praha

V přednášce budou prezentována data vlastního souboru pacientů (n = 65) se sporadickou i familiární formou amyotrofické laterální sklerózy, u kterých v období 2016–2021 bylo provedeno molekulárně genetické vyšetření genů, asociovaných s MND-ALS. Soubor představuje téměř polovinu všech pacientů (48 %), kteří byli během daného období v našem Centru diagnostikovani (n = 135). Prezentovaný soubor se skládá jednak z pacientů (n = 54), kteří participovali v letech 2016–2019 na výzkumném projektu, realizovaném ve spolupráci s ÚLBG 2. LF UK a FN Motol, jednak z pacientů (n = 11), u kterých byla v letech 2019–2021 analýza provedena formou rutinní diagnostiky dostupné v Centru molekulární biologie a genetiky IHOK FN Brno. Vlastní data budou diskutována v kontextu vývoje recentních poznatků na poli dané problematiky.

### **Senzitivita subjektivních obtíží v identifikaci bulbární a respirační dysfunkce u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou**

Vlčková E.<sup>1,2</sup>, Lasotová N.<sup>1</sup>, Vlažná D.<sup>1,2,3</sup>, Betík A.<sup>1,2</sup>, Michnáčová L.<sup>1,2</sup>, Riegerová L.<sup>1,2</sup>, Bednařík J.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno, Neuromuskulární centrum ERN, Brno

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

<sup>3</sup>Rehabilitační oddělení Fakultní nemocnice, Brno

**Úvod:** Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je vzácné progresivní letální neurodegenerativní onemocnění postihující motoneurony mozku a míchy. Mezi jeho nejzávažnější projevy patří bulbární příznaky (BP), tedy dysartrie a dysfagie vedoucí k riziku aspirace, a respirační symptomy (RS), k nimž patří zejména noční hypoventilace, snížená efektivita kašle a smrkání, a námahová a později i klidová dušnost. V některých případech může jít o iniciální symptomy ALS, u většiny pacientů se však předpokládá jejich rozvoj až v pozdních stadiích vývoje tohoto onemocnění. Výskyt těchto příznaků přitom představuje významný mezník v péči o daného pacienta, protože jde o potenciálně ovlivnitelné potíže a jejich rozvoj indikuje nutnost kvalifikovaného rozhodnutí pacienta o dalším případném rozšiřování nebo naopak nerozšiřování péče. Spolehlivá identifikace BP a RS je proto důležitou součástí péče o ALS pacienty. V klinické praxi je však jejich výskyt hodnocen většinou jen na základě anamnesticky zjištěných subjektivních potíží pacienta, případně vyšetřením funkční vitální kapacity (FVC), i když spolehlivost těchto údajů v odhalení těchto závažných projevů ALS je nejasná.

Cílem studie bylo zhodnotit výskyt BP a RS v době stanovení diagnózy ALS a posoudit spolehlivost identifikace BP a RS na základě hodnocení subjektivních symptomů ve srovnání s průkazem poruchy respiračních a bulbárních funkcí pomocí objektivních vyšetřovacích metod.

Soubor a metodika: Ve studii byla analyzována data 100 pacientů s diagnózou ALS sledovaných prospektivně na Neurologické klinice FN Brno v období od 7/2013 do 7/2021. Hodnoceny byly (1) subjektivní potíže pacienta s řečí, polykáním a dechovými funkcemi, zjišťované pomocí strukturovaného dotazníku; (2) klinické vyšetření polykacích, řečových a dechových funkcí



klinickým logopedem a/nebo fyzioterapeutem specializovaným na vyšetření respiračních funkcí; (3) flexibilní endoskopické vyšetření polykání (FEES) umožňující objektivizaci faryngeální fáze polykacího aktu (86 pacientů); (4) podrobné spirometrické vyšetření (57 pacientů). Hodnocení probíhalo po dobu sledování každých 3–6 měsíců a bylo tedy u většiny pacientů provedeno opakovaně.

**Výsledky:** Již při vyšetření provedeném nejpozději tři měsíce od stanovení diagnózy byla prokázána přítomnost subjektivních poruch polykání u 97,0 % pacientů s bulbární formou onemocnění a u 70,6 % pacientů s formou spinální. Objektivně byla faryngeální fáze polykání (jejíž narušení je rizikové z hlediska možné aspirace) narušena již v době stanovení diagnózy u 73,5 % s bulbární formou onemocnění a u 58,8 % pacientů s formou spinální. Pouze asi u poloviny těchto pacientů však šlo o závažnější objektivní narušení těchto funkcí se signifikantně zvýšeným rizikem aspirace. S jedinou výjimkou udávali všichni pacienti, u nichž byly prokázány závažné objektivní poruchy polykacího aktu, alespoň mírné subjektivní symptomy. Senzitivita podrobnějšího anamnestického vyšetření polykacích funkcí pomocí strukturovaného dotazníku byla tedy 95 %, zatímco izolovaný dotaz „Máte/nemáte potíže s polykáním?“ vykazoval senzitivitu výrazně nižší.

Subjektivní známky respirační dysfunkce byly v době do 3 měsíců od stanovení diagnózy zachyceny u 73,3 % ALS pacientů. Alterace alespoň některých spirometrických parametrů reflektující objektivní známky narušení dechových funkcí však byla již při úvodním vyšetření prokázána u 100 % pacientů, z toho u 80 % pacientů byl alespoň jeden ze sledovaných parametrů narušen těžce. Přitom 16,7 % pacientů se závažným narušením respiračních funkcí nevykazovalo žádné subjektivní potíže. FVC (doporučované pro monitoraci respiračních funkcí) byla normální v 17,5 % provedených spirometrických vyšetření. Všichni tito pacienti však měli narušené jiné spirometrické parametry, a to v polovině případů dokonce těžce.

**Závěr:** Provedená studie prokázala vysoký výskyt subjektivních i objektivních příznaků bulbární i respirační dysfunkce již krátce po stanovení diagnózy ALS, což svědčí proti často udávanému předpokladu, že jde o pozdní komplikace tohoto onemocnění. Podrobné hodnocení subjektivních symptomů umožní identifikovat většinu pacientů s objektivním narušením polykacích funkcí, zatímco část pacientů vykazujících dokonce těžkou alteraci respiračních funkcí nevnímá žádné odpovídající subjektivní obtíže. Pro spolehlivou monitoraci respirační dysfunkce tedy není dostačující anamnéza a je nutné spirometrické vyšetření, a to optimálně provedené v širším rozsahu než je základní doporučované vyšetření FVC.

### Kongenitální myastenie Dok-7 – když diagnostika umožní terapii

Příhodová I.<sup>1</sup>, Fajkusová L.<sup>2</sup>, Zeman J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>IHOK, Centrum molekulární biologie a genetiky, FN Brno a LF MU, Brno

<sup>3</sup>Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Brno

Kongenitální myastenické syndromy (CMS) jsou heterogenní skupinou dědičných poruch nervosvalového přenosu. Popisujeme dva pacienty (32 a 31 let) s méně častou formou CMS – Dok-7 myastenií, která se projevuje především proximální svalovou slabostí s variabilním vyjádřením dalších příznaků, zejména ptózy. Pacienti se sice lišili věkem začátku onemocnění (v 15 letech a v batolecím věku), ale na základě svalové biopsie byli oba sledováni pro pletencovou svalovou dystrofii. U prvního pacienta posléze k podezření na CMS vedl nález na EMG a v obou případech pak diagnózu potvrdila analýza genů spojených s nervosvalovými onemocněními (next generation sequencing). Oba pacienti se významně zlepšili na léčbě salbutamolem.

Klinický obraz Dok-7 kongenitální myastenie může být podobný jako u pletencových svalových dystrofií. Ke stanovení diagnózy přispívá zjištění poruchy nervosvalového přenosu na EMG a definitivně pak genetické vyšetření. Diagnostika CMS je důležitá z hlediska možné léčby.

*Podpořeno Progres Q27/LF1*

## 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>§\*\*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 bialelickou mutací genu *SMN1* a klinicky stanovenou SMA 1. typu, nebo
- pacientů s 5q SMA s bialelickou 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  $2 \times 10^{13}$  genomů vektoru/ml infuzní roztok • **Složení:** Jeden ml obsahuje onasemnogenum abeparvovec s nominální koncentrací  $2 \times 10^{13}$  genomů vektoru (vg). **Indikace:** Přípravek Zolgensma je indikován k léčbě pacientů s 5q spinální muskulární atrofií (SMA) s bialelickou mutací genu *SMN1* a klinicky stanovenou SMA 1. typu, nebo pacientů s 5q SMA s bialelickou mutací genu *SMN1* a až 3 kopiemi genu *SMN2*. **Dávkování:** Pouze k jednorázové intravenózní infuzi. Pacienti dostanou dávku v nominální výši  $1,1 \times 10^{14}$  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 v týdnu 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. Pečovateli 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:** Humánní data o 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, zvracení, hepatotoxicita, pyrexie, zvýšená hladina troponinu, troponinu T, snížený počet trombocytů. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Doba použitelnosti:** 1 rok. Po rozmrazení se nesmí přípravek znovu zmrazovat a může se uchovávat v chladu při teplotě 2 až 8 °C v původním obalu po dobu 14 dnů. Po natažení objemu dávky do injekční stříkačky je nutné během 8 hodin provést aplikaci infuze. **Zvláštní podmínky pro uchovávání:** Uchovávejte a transportujte zmrazené ( $\leq -60$  °C). Uchovávejte v chladničce (2–8 °C) okamžitě po přijetí. Uchovávejte v původním obalu. Před uložením přípravku do chladničky je třeba 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 Gene Therapies EU Limited, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/20/1443/001-037. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 18.5.2020/18.5.2021. **Datum poslední revize textu SPC:** 18.5.2021. **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.* \* Všímejte 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 transdukcovaných motorických neuronů.<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> • <sup>†</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>††</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>§</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>1</sup> • <sup>†††</sup> Pro 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.

## Přednáškový blok IV

Předsedající: Ehler E.

pátek/ 24. září 2021 / 11.30–12.30 hod.

### Stiff-person syndrom – kazuistika

Potužník P., Kotas R., Vejskal J.

Neurologická klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a FN Plzeň

Stiff-person syndrom je onemocnění s pomalou progresivní ztuhlostí svalů a bolestivými spazmy. Postihuje hlavně axiální a proximální svalstvo. Při elektromyografickém vyšetření prokážeme kontinuální aktivitu motorických jednotek. Laboratorně podpoří diagnózu protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti-GAD65).

Etiopatogeneticky se jedná o autoimunitní onemocnění. Může se jednat o paraneoplastický syndrom, proto vždy pátráme po malignitě.

Léčebně používáme imunosupresivní (modulační) terapii a symptomaticky preparáty zvyšující gabaergní inhibici.

V kazuistice popisujeme případ pacienta včetně komplikací, vyšetřovacího postupu, léčby a odpovědi na ni.

### Radiací indukovaná lumbosakrální plexopatie (RILP) – pozdní komplikace radioterapie karcinomu děložního čípku

Krkoška P.<sup>1,2</sup>, Vlažná D.<sup>1,2,3</sup>, Adamová B.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika, ERN-EURO NMD centrum, Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

<sup>3</sup>Rehabilitační oddělení Fakultní nemocnice, Brno

**Úvod:** S nárůstem dlouhodobého přežívání pacientů s onkologickým onemocněním se diagnostika a léčba pozdních komplikací onkologické léčby stává významným problémem ve zdravotnictví. Radioterapie je řadu let standardní metodou používanou při léčbě onkologických onemocnění. Tato metoda s sebou však nese řadu nežádoucích účinků. Jedna z nejzávažnějších komplikací radioterapie je radiací indukovaná lumbosakrální plexopatie (RILP). Uvádíme kazuistiku pacientky, u které se 36 let po úspěšné radioterapii karcinomu děložního čípku rozvinula tato vzácná pozdní komplikace.

**Kazuistika:** 29leté ženě byl v roce 1979 diagnostikován invazivní karcinom děložního čípku. Pacientka podstoupila v té době standardní protokol léčby, a to kombinaci zevní radioterapie betatronem (40 Gy) a brachyterapii radiem. Celý léčebný protokol byl velmi dobře tolerován a pacientka byla bez komplikací až do roku 2008.

V roce 2008 se poprvé objevily komplikace protinádorové terapie, jednou z nich byl rozvoj retroperitoneální fibrózy, která vedla ke stenóze močovodů, ta měla za následek hydronefrózu s nutností trvalé nefrostomie, další komplikací byla těžká kolitida, která se projevila v roce 2017. Neurologické potíže začaly v roce 2015 (36 let od ukončené radioterapie) jako subjektivně vnímané potíže s chůzí. Neurologickým vyšetřením byla zjištěna chabá paraparéza dolních končetin s akrální akcentací více vlevo. Parézy na dolních končetinách progredovaly, přidala se porucha citlivosti na levé dolní končetině s výraznými neuropatickými bolestmi. První EMG bylo nesprávně interpretováno jako senzitivně-motorická polyneuropatie v kombinaci s radikulopatií L5 a S1 vlevo. Magnetická rezonance (MR) bederní páteře prokázala víceetážové degenerativní změny, kterým byla přisouzena etiologie obtíží, a pacientka byla odeslána na specializované pracoviště FN Brno. Těžký neurologický deficit pacientky ale nekoreloval klinicky ani radiologicky s vertebrogenní etiologií. Proto bylo provedeno nové EMG, kde nález odpovídal oboustranné subakutní axonální lézi lumbosakrálního plexu (s výraznějším postižením sakrálního plexu)



s levostrannou akcentací. Vzhledem k anamnéze radioterapie s již přítomnými komplikacemi bylo vysloveno podezření na RILP. MR páneve nezachytila recidivu tumoru nebo metastázy. Vyšetření mozkomíšního moku a krevní testy byly bez nálezu abnormalit, které by vysvětlovaly rozvoj plexopatie. Diagnóza RILP byla stanovena per exclusionem v korelaci s EMG nálezem. Pacientce byla nasazena symptomatická terapie pregabalinem k ovlivnění neuropatických bolestí, která byla s efektem. Od roku 2020 je neurologický stav pacientky stacionární.

**Závěr:** I když je riziko poškození lumbosakrálního plexu radioterapií nízké, naše kazuistika a také dostupná literatura ukazují, že se jedná o jednu z nejzávažnějších komplikací způsobenou radioterapií, která zároveň představuje diagnostickou a terapeutickou výzvu. Tato komplikace se může rozvinout s dlouhým časovým odstupem od radioterapie.

*Tato práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705) a projektem specifického výzkumu MUNI/A/1600/2020 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě. Autoři jsou členy Evropské referenční sítě pro vzácná neuromuskulární onemocnění (the European Reference Network for Neuromuscular Diseases – Project ID N° 870177).*

## Validace české jazykové verze dotazníků pro diagnostiku neuropatické bolesti (DN4 a PainDETECT)

Vlčková E.<sup>1,2</sup>, Krkoška P.<sup>1,2</sup>, Rajdová A.<sup>1,2</sup>, Bednařík J.<sup>1,2</sup>, Ryba L.<sup>2,3</sup>, Adamová B.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno, Neuromuskulární centrum ERN

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

<sup>3</sup>Ortopedická klinika Fakultní nemocnice, Brno

**Úvod:** Neuropatická bolest je častým klinickým projevem řady neurologických onemocnění. Představuje i častou a významnou složku bolestí vertebrogenních či nádorových. Klíčovou součástí jejího diagnostického algoritmu jsou jednoduché dotazníkové nástroje, založené na přítomnosti typických popisných charakteristik (tzv. deskriptorů).

Cílem studie byla validace českých jazykových verzí dvou nejčastěji užívaných jednoduchých screeningových dotazníkových nástrojů zaměřených na neexpertní diagnostiku neuropatické bolesti, tj. dotazníků DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) a PainDETECT.

**Soubory a metodika:** Po jazykové validaci českých verzí obou dotazníků byly tyto následně administrovány skupině pacientů s periferní neuropatickou bolestí při polyneuropatii diabetické či jiné etiologie (N = 55, 25 žen, věk: medián 69 let, rozsah 34–84 let) a skupině nemocných s bolestí nociceptivní v důsledku pokročilé artrózy kyčelního nebo kolenního kloubu (N = 40, 21 žen, věk: medián 69 let, rozsah 52–81 let). Za účelem hodnocení reprodukovatelnosti byla část pacientů pomocí uvedených dotazníků vyšetřena dvakrát s odstupem přibližně 7–14 dní.

**Výsledky:** Oba dotazníky prokázaly vynikající srozumitelnost a snadnou použitelnost. Pacienti s neuropatickou bolestí dosahovali statisticky vysoce významně vyšších celkových skóre obou dotazníků a u dotazníku PainDETECT i vyšších skóre jednotlivých hodnocených položek ve srovnání s pacienty s bolestí nociceptivní. Při použití dotazníku DN4 byl výskyt všech hodnocených deskriptorů bolesti i klinických abnormit senzitivních funkcí také vysoce významně častější ve skupině pacientů s neuropatickou bolestí oproti pacientům s bolestí nociceptivní. ROC (Receiver Operating Characteristic) analýza potvrdila vynikající diagnostickou validitu obou dotazníků v odlišení neuropatické a nociceptivní bolesti: plocha pod ROC křivkou (Area Under Curve, AUC) dosahovala hodnot v rozmezí 0,996–1,000. Pro dotazník DN4 analýza potvrdila vhodnost použití cut-off hodnot doporučených tvůrci originální jazykové verze dotazníku (tedy cut-off 3 a více pro zkrácenou 7položkovou verzi dotazníku a cut-off 4 a více pro plnou 10položkovou verzi). Dotazník PainDETECT však dosáhl nejlepší diagnostické validity pro významně nižší než doporučený cut-off: nejvyšší diskriminační hodnotu v odlišení neuropatické a nociceptivní bolesti vykazoval dotazník při hodnotě cut-off 8 a více. Při použití cut-off hodnoty 19 doporučené tvůrci originální verze dotazníku byla senzitivita dotazníku

v souboru pacientů s neuropatickou bolestí pouze 20 %. Opakovatelnost dotazníků byla také velmi dobrá a plně srovnatelná s jinými jazykovými verzemi. Hodnota Cronbachova alfa dosahovala u obou dotazníků i jejich jednotlivých položek hodnot v rozmezí 0,752–0,990 (hodnoty nad 0,7 přitom značí vysokou konzistenci a reliabilitu škály).

**Závěr:** České verze dotazníků DN4 a PainDETECT prokázaly vynikající diagnostickou validitu v odlišení neuropatické a nociceptivní bolesti. Oba otazníky lze proto doporučit jako snadné a přínosné nástroje pro neexpertní diagnostiku neuropatické bolesti. U dotazníku DN4 jsou cut-off hodnoty doporučené autory dotazníku zcela optimální. V případě dotazníku PainDETECT je však vhodné použít významně nižší cut-off (8 a více), než byl doporučen tvůrci originální jazykové verze.



POŘADATELÉ DĚKUJÍ  
UVEDENÝM FIRMÁM ZA SPOLUÚČAST  
NA FINANČNÍM ZAJIŠTĚNÍ FÓRA

PLATINOVÝ  
PARTNER

SANOFI GENZYME 

ZLATÍ  
PARTNEŘI



PARTNEŘI

Deymed  
DIAGNOSTIC

GRIFOLS

 NOVARTIS

MEDIÁLNÍ  
PARTNER

Neurologie  
pro praxi

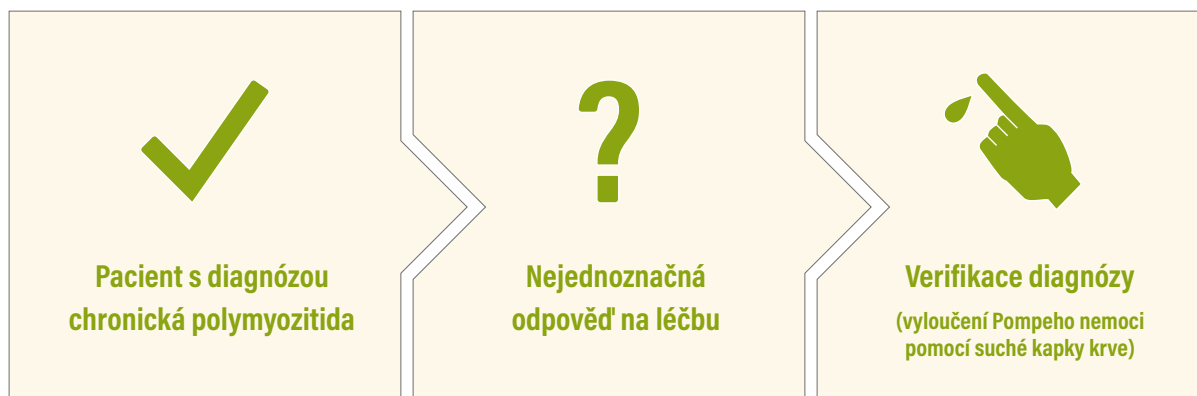




## Kazuistika<sup>2</sup>

U 37leté ženy se začala pozvolna vyvíjet **slabost proximálního svalstva DK a axiálního svalstva**. Pacientka byla hospitalizována na obvodním neurologickém pracovišti. Lékaři provedli svalovou biopsii, při níž fixace preparátů a jejich zpracování byly technicky nesprávně realizovány. Histomorfologicky byly ve svalových vláknech popsány opticky prázdné vakuoly a stav byl diagnosticky uzavřen jako benigní proximální vakuolární myopatie. Pro opakovaně vyšší hladiny CK v séru a progresi svalové slabosti s predilekčním postižením proximálního svalstva obvodní neuroložka odeslala pacientku s dg. chronická polymyozitida k diagnostickému dořešení na naše pracoviště. Klinickým vyšetřením jsme zjistili **myopatický syndrom s predilekčním postižením proximálního svalstva, výrazněji na dolních končetinách než na horních. Hladina CK v séru byla mírně zvýšená 7,74  $\mu$ kat/l**. Jehlovým EMG vyšetřením se zjistil nespecifický myogení nále. Klinický fenotyp a průběh onemocnění byl suspektní z diagnózy **chronické polymyozitidy**. Realizovali jsme svalovou biopsii z m. rectus femoris l. sin. Histomorfologicky a imunohistochemicky se zjistil nále myopatie při Pompeho nemoci – akumulace glykogenu s masivní vakuolizací svalových vláken. **Screeningové vyšetření metodou suché kapky krve prokázalo sníženou hladinu  $\alpha$ -glukosidázy = pozitivní výsledek. Diagnózu Pompeho nemoci definitivně potvrdilo enzymologické a molekulárně-genetické vyšetření.**

## Doporučený postup



**Literatura:** 1. Vencovský a kol. *Neurologie pro praxi* 2014;15(5):268-272. 2. Špalek a kol. *Neurologia* 2014;9(3):1-7. 3. John Hopkins Medicine website. Polymyositis information page. [http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/nervous\\_system\\_disorders/polymyositis\\_13445/](http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/nervous_system_disorders/polymyositis_13445/). Accessed October 16, 2014. 4. Pompe disease. Genetics Home Reference website. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/pompe-disease>. Reviewed February 2010. Accessed October 17, 2014.

**Název přípravku:** Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Léčivá látka:** alglucosidasum alfa. **Indikace:** Přípravek Myozyme je indikován pro dlouhodobou enzymatickou substituční léčbu u pacientů s potvrzenou diagnózou Pompeho nemoci. Přípravek Myozyme je indikován u dospělých i dětských pacientů všech věkových kategorií. **Kontraindikace:** Život ohrožující hypersenzitivita (anafylaktická reakce) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pokud opětovné nasazení přípravku znovu vyvolalo příslušnou reakci. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku alglucosidasum alfa je 20 mg/kg tělesné hmotnosti a aplikuje se jedenkrát za 2 týdny intravenózně. Doporučuje se začít podávat infuzi počáteční rychlostí 1 mg/kg/hod a postupně, pokud se neobjeví příznaky reakcí souvisejících s infuzí, dávkování zvyšovat o 2 mg/kg/hod každých 30 minut, a to až do maximální rychlosti 7 mg/kg/hod. **Zvláštní upozornění a opatření pro užití:** Žávažné a život ohrožující anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku byly během infuzí přípravku Myozyme hlášeny u pacientů s infantilní i pozdní formou nemoci. Při podávání přípravku Myozyme je z důvodu možnosti závažných reakcí souvisejících s infuzí nutné mít připravená vhodná lékařská podpůrná opatření, včetně přístroje pro kardiopulmonální resuscitaci. Jestliže se vyskytnou závažné hypersenzitivní/ anafylaktické reakce, okamžitě přerušte infuzi přípravku Myozyme a zahajte odpovídající léčbu za dodržení lékařských standardů. Pacienti s pokročilou Pompeho nemocí mohou mít zhoršenou srdeční a respirační funkci a tak vyšší riziko vzniku závažných komplikací způsobených reakcemi souvisejícími s infuzí a mají být proto během podávání přípravku Myozyme pečlivě monitorováni. Objeví-li se reakce imunitního systému, je třeba zvážit rizika a přínos opětovného zahájení podávání přípravku. **Sledovatelnost:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Myozyme nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Při aplikaci přípravku Myozyme se doporučuje přerušit kojení. Neexistují žádné klinické údaje o účinku alglucosidázy alfa na fertilitu. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. **Nežádoucí účinky:** **Infantilní forma Pompeho nemoci:** velmi časté: tachykardie, zrudnutí, tachypnoe, kašel, zvracení, kopřivka, vyrážka, pyrexie, snížená saturace kyslíkem. Časté: agitovanost, tremor, cyanóza, hypertenze, bledost, dýchání, nauzea, erytém, makulopapulózní vyrážka, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, pruritus, podrážděnost, zimnice, zvýšená srdeční frekvence, zvýšený krevní tlak, zvýšená tělesná teplota. **Pozdní forma Pompeho nemoci:** časté: přecitlivělost, závrať, parestezie, bolest hlavy, zrudnutí, pocit staženého hrdla, průjem, zvracení, nauzea, kopřivka, papulózní vyrážka, pruritus, hyperhidróza, svalové spazmy, svalové fascikulace, myalgie, pyrexie, hrudní diskomfort, periferní otok, lokální zduření, únava, pocit horka, zvýšený krevní tlak. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). **Balení:** 50 mg prášku v injekční lahvičce. **Registrační čísla:** EU/1/06/333/001-003. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 22. 10. 2020. 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. Další informace jsou k dispozici na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na [www.sanofi.cz](http://www.sanofi.cz).

**SANOFI GENZYME** 

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6  
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com)  
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2100363-1.0-05/2021

**POMPEHO  
nemoc**

# Chronická polymyozitida nebo adultní forma Pompeho nemoci?



|                                                           | Svalová slabost | Potíže s chůzí | Zvýšená hladina CK | Respirační slabost | Potíže s polykáním | Intolerance námahy |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Polymyozitida</b> <sup>1, 3</sup><br>2,7–70 na 100 000 | ✓               | ✓              | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  |
| <b>Pompeho nemoc</b> <sup>1, 4</sup><br>2,5 na 100 000    | ✓               | ✓              | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  |

## Klinický obraz

Chronická polymyozitida se stejně jako adultní forma Pompeho nemoci manifestuje proximální svalovou slabostí v oblasti horních končetin a ramen a/nebo dolních končetin a pánve.<sup>1–4</sup>

Pacienti s těmito diagnózami mají často potíže se vstáváním ze židle, s chůzí po schodech, zvedáním rukou nad hlavu a pod. Objevuje se slabost jazyka a potíže s dýcháním a polykáním.<sup>1–4</sup>

U obou diagnóz se v laboratorním nálezu objevují zvýšené hladiny CK, ALT a AST.<sup>1, 2</sup>

## Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika polymyozitidy je poměrně široká a zahrnuje i početnou skupinu nezánettivých stavů, mezi jinými i lyzomální onemocnění ze skupiny metabolických chorob. Do této skupiny patří také Pompeho nemoc.

Případů, kdy se dystrofická či metabolická onemocnění mylně diagnostikují jako polymyozitida, není málo.<sup>1</sup>

Odpověď na léčbu polymyozitidy je variabilní. U většiny pacientů však po léčbě glukokortikoidy a imunosupresivy dochází ke zlepšení stavu. **Pokud tomu tak není, je to signál k verifikaci diagnózy.**<sup>1</sup>

Zvažte vyšetření na Pompeho nemoc u všech pacientů s nejasnou diagnózou polymyozitidy. Pompeho nemoc je již dnes možné léčit. O úspěchu léčby rozhoduje včasná diagnóza.<sup>2</sup>

Diagnostický set si můžete ZDARMA objednat na [www.spravnadiagnoza.cz](http://www.spravnadiagnoza.cz)

