

# Neurológia pre prax



Odborný program a abstrakty

**Slovenský a český  
XII. NEUROMUSKULÁRNY  
KONGRES  
s medzinárodnou účasťou**

25. – 26. apríl 2019, Bratislava

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION



Sofia  
vek 2,5

SMA s prepuknutím v detsťe (I. typ)  
liečená liekom SPINRAZA®

## INDIKÁCIA

Liek SPINRAZA® je indikovaný na liečbu 5q spinálnej svalovej atrofie (SMA).  
Pred predpisaním lieku spinraza sa oboznámte so súhrnom charakteristických vlastností lieku. Názov lieku: Spinraza 12 mg injekčný roztok. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie: lievkova s objemom 5 ml obsahuje 12 mg nusinersenu. Therapeutické indikácie: Spinraza je indikovaná na liečbu 5q spinálnej svalovej atrofie. Dávkovanie a spôsob podávania: Odporúčaná dávka je 12 mg (5 ml) na jedno podanie. Lievku Spinrazu sa musí začať čo najskôr po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami v dňoch 0, 14, 28 a 63. Udržiavacia dávka sa má potom podáva každé 4 mesiace. Spinraza je určená na intratekálnu použitie formou lumbálnej punkcie ako intratekálna bolusová injekcia počas 1 až 3 minút použitím ihly na spinálnu anestéziu. Injekcia sa nesmie podáva do oblasti kože, na ktorých sú prejavy infekcie alebo zápalu. Odporúča sa, aby po podaní odobrával taký objem cerebrospinalného moku, ktorý je ekvivalentný objemu Spinrazy určenému na podanie injekcie. Pri podaní Spinrazy môže byť potrebná sedátia, a to v závislosti od klinického stavu pacienta. Kontraindikácie: Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní: Procedúra lumbálnej punkcie: Možné obťažstvo s touto cestou podania môžu byť u všetkých mladých pacientov a u pacientov so skoliozou. Použitie ultrasonografie alebo inej zobrazovacej techniky sa môže zvážiť pre ulahčenie intratekálneho podania podla uvádzania lekára. Trombocytopenia a koagulačná abnormalita: Po subkutánom alebo intravenóznom podaní iných antisense oligonukleotídov sa pozorovala trombocytopenia a koagulačná abnormalita, vrátane akútnej závažnej trombocytopenie. Ak je to klinicky indikované, vrátane podaním Spinrazy sa odporúča laboratórne vyšetrenie hodnôt krvných doštíčiek a koagulačie. Renálna toxicita: Po subkutánom alebo intravenóznom podaní iných antisense oligonukleotídov sa pozorovala renálna toxicita. Ak je to klinicky indikované, odporúča sa vyšetrenie bielekovín v moči sa musí zvážiť ďalej vyšetrenie. Hydrocefalus: Pri použítiu lieku po uvedení na trh u pacientov liečených nusinersenom bol hlášený prípad komunikujúceho hydrocefalu bez súvislosti s meningitidou alebo krvácaním. U niektorých pacientov bol implantovaný ventrikuloperitoneálny shunt. U pacientov so zniženým vedomím sa má zvážiť vyšetrenie na hydrocefalus. Prínosy a riziká liečby nusinersenom u pacientov s ventrikuloperitoneálnym shuntom nie sú v súčasnosti známe a pokracovanie v liečbe je potrebné starostlivo zvážiť. Liekové interakcie: Neuskutoční sa žiadne interakcie studie. In vitro štúdie naznačili, že nusinersen nie je induktör ani inhibitor metabolismu sprostredkovanej CYP450. In vitro štúdie naznačili, že pravdepodobnosť interakcií s nusinersenom kvôli kompetícii o väzbu na plazmatickej proteíne alebo kompetícii s prenášačmi, alebo ich inhibíciu je nízka. Fertilita, gravida a laktácia: Nie sú k dispozícii údaje o používaní nusinersenu v graviditách žien. Nie je známe, či sa nusinersen/metabolity vylučujú do ľudskej mlieka. V štúdiach toxicity na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu, k dispozícii väčšie nie sú žiadne údaje o možných účinkoch na fertilitu ľudí. Nežiaduce účinky: Veľmi časte sú nežiaduce udalosti považované za súvisiace s procedúrou lumbálnej punkcie, ktoré možno považovať za prejav postupkúncovo syndrómu: bolest hlavy, bolest chrbta, vracanie. Boli pozorované aj komplikácie súvisiace s procedúrou lumbálnej punkcie vrátane závažných infekcií ako je meningitida, frekvencia nie je známa. U pacientov liečených Spinrazou formou lumbálnej punkcie sa pozorovali závažné infekcie, ako je meningitida. Taktiež bol hľásený komunikujúci hydrocefalus. Frekvencia týchto reakcií nie je známa, keďže boli hľásené po uvedení lieku na trh. Imunogenita: Celkovo bol výskyt protitielov proti lieku nízky (u 6 % pacientov); nebol zrejmý účinok ich tvorby na klinickú odpovied, nežiaduce udalosti ani na farmakokinetický profil. Číslo registrácie: EU/1/17/1188/001 Dátum poslednej revízie textu SPC: 11/2018. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Spojené kráľovstvo. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je hradený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Podrobnejšie informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Kontakt v SR: Biogen Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava.

## DAJTE IM MOŽNOSŤ KONAŤ S LIEKOM SPINRAZA®

**PRVÁ SCHVÁLENÁ LIEČBA MODIFIKUJÚCA OCHORENIE U OSÔB SO SPINÁLNOU SVALOVOU ATROFIAMI (SPINAL MUSCULAR ATROPHY, SMA)<sup>1</sup>**      **Ďalšie informácie nájdete na webovej stránke [spinraza.eu](http://spinraza.eu).**

### Skrátená informácia o lieku : SPINRAZA® ▼ (nusinersen) 12 mg injekčný roztok

Pred predpisaním lieku spinraza sa oboznámte so súhrnom charakteristických vlastností lieku. Názov lieku: Spinraza 12 mg injekčný roztok. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie: lievkova s objemom 5 ml obsahuje 12 mg nusinersenu. Therapeutické indikácie: Spinraza je indikovaná na liečbu 5q spinálnej svalovej atrofie. Dávkovanie a spôsob podávania: Odporúčaná dávka je 12 mg (5 ml) na jedno podanie. Lievku Spinrazu sa musí začať čo najskôr po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami v dňoch 0, 14, 28 a 63. Udržiavacia dávka sa má potom podáva každé 4 mesiace. Spinraza je určená na intratekálnu použitie formou lumbálnej punkcie ako intratekálna bolusová injekcia počas 1 až 3 minút použitím ihly na spinálnu anestéziu. Injekcia sa nesmie podáva do oblasti kože, na ktorých sú prejavy infekcie alebo zápalu. Odporúča sa, aby po podaní odobrával taký objem cerebrospinalného moku, ktorý je ekvivalentný objemu Spinrazy určenému na podanie injekcie. Pri podaní Spinrazy môže byť potrebná sedátia, a to v závislosti od klinického stavu pacienta. Kontraindikácie: Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní: Procedúra lumbálnej punkcie: Možné obťažstvo s touto cestou podania môžu byť u všetkých mladých pacientov a u pacientov so skoliozou. Použitie ultrasonografie alebo inej zobrazovacej techniky sa môže zvážiť pre ulahčenie intratekálneho podania podla uvádzania lekára. Trombocytopenia a koagulačná abnormalita: Po subkutánom alebo intravenóznom podaní iných antisense oligonukleotídov sa pozorovala trombocytopenia a koagulačná abnormalita, vrátane akútnej závažnej trombocytopenie. Ak je to klinicky indikované, vrátane podaním Spinrazy sa odporúča laboratórne vyšetrenie hodnôt krvných doštíčiek a koagulačie. Renálna toxicita: Po subkutánom alebo intravenóznom podaní iných antisense oligonukleotídov sa pozorovala renálna toxicita. Ak je to klinicky indikované, odporúča sa vyšetrenie bielekovín v moči sa musí zvážiť ďalej vyšetrenie. Hydrocefalus: Pri použítiu lieku po uvedení na trh u pacientov liečených nusinersenom bol hľásený prípad komunikujúceho hydrocefalu bez súvislosti s meningitidou alebo krvácaním. U niektorých pacientov bol implantovaný ventrikuloperitoneálny shunt. U pacientov so zniženým vedomím sa má zvážiť vyšetrenie na hydrocefalus. Prínosy a riziká liečby nusinersenom u pacientov s ventrikuloperitoneálnym shuntom nie sú v súčasnosti známe a pokracovanie v liečbe je potrebné starostlivo zvážiť. Liekové interakcie: Neuskutoční sa žiadne interakcie studie. In vitro štúdie naznačili, že nusinersen nie je induktör ani inhibitor metabolismu sprostredkovanej CYP450. In vitro štúdie naznačili, že pravdepodobnosť interakcií s nusinersenom kvôli kompetícii o väzbu na plazmatickej proteíne alebo kompetícii s prenášačmi, alebo ich inhibíciu je nízka. Fertilita, gravida a laktácia: Nie sú k dispozícii údaje o používaní nusinersenu v graviditách žien. Nie je známe, či sa nusinersen/metabolity vylučujú do ľudskej mlieka. V štúdiach toxicity na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu, k dispozícii väčšie nie sú žiadne údaje o možných účinkoch na fertilitu ľudí. Nežiaduce účinky: Veľmi časte sú nežiaduce udalosti považované za súvisiace s procedúrou lumbálnej punkcie, ktoré možno považovať za prejav postupkúncovo syndrómu: bolest hlavy, bolest chrbta, vracanie. Boli pozorované aj komplikácie súvisiace s procedúrou lumbálnej punkcie vrátane závažných infekcií ako je meningitida, frekvencia nie je známa. U pacientov liečených Spinrazou formou lumbálnej punkcie sa pozorovali závažné infekcie, ako je meningitida. Taktiež bol hľásený komunikujúci hydrocefalus. Frekvencia týchto reakcií nie je známa, keďže boli hľásené po uvedení lieku na trh. Imunogenita: Celkovo bol výskyt protitielov proti lieku nízky (u 6 % pacientov); nebol zrejmý účinok ich tvorby na klinickú odpovied, nežiaduce udalosti ani na farmakokinetický profil. Číslo registrácie: EU/1/17/1188/001 Dátum poslednej revízie textu SPC: 11/2018. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Spojené kráľovstvo. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je hradený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Podrobnejšie informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Kontakt v SR: Biogen Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hľásili akékoľvek podозrenia na nežiaduce reakcie.

Fotografie slúžia len na ilustračné účely a zobrazujú prínosy pre týchto uvedených jednotlivcov. Jednotlivé výsledky sa môžu lísiť.

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku SPINRAZA®: November 2018.

**Biogen**

Biogen Slovakia s. r. o. Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava

© 2018 Biogen. Všetky práva vyhradené. Biogen-00141. Dátum prípravy: október 2018

**SPINRAZA®**  
(nusinersen) 12 mg  
injekčný roztok



**Slovenská neurologická spoločnosť, Sekcia pre neuromuskulárne ochorenia  
Česká neurologická spoločnosť, Neuromuskulární sekce  
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Bratislava  
Neurologická klinika SZU a UNB, Bratislava  
spoločnosť SOLEN**

**Slovenský a česky**  
**XII. NEUROMUSKULÁRNY KONGRES**  
**s medzinárodnou účasťou**

**25. – 26. apríl 2019**  
Holiday Inn, Bratislava

**PREZIDENTI KONGRESU**

**Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.**  
*predseda Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia  
Slovenskej neurologickej spoločnosti*

**MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA**  
*predseda Neuromuskulární sekce  
České neurologické společnosti*

**VEDECKÝ VÝBOR**

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD. (Bratislava)  
MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA (Brno)  
Prof. MUDr. Josef Bednářk, CSc. (Brno)  
MUDr. František Cibulčík, CSc. (Bratislava)  
Doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc. (Pardubice)  
MUDr. Ladislav Gurčík, PhD.  
MUDr. Gabriel Hajaš, PhD. (Nitra)  
Prof. MUDr. Zdeněk Kadaňka, CSc. (Brno)

Doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD. (Bratislava)  
Prof. Jan B. M. Kuks, MD, PhD. (Groningen)  
Prof. MUDr. Egon Kurča, PhD. (Martin)  
MUDr. Ivan Martinka, PhD. (Bratislava)  
MUDr. Radim Mazanec, CSc. (Praha)  
MUDr. Petr Ridzoň (Praha)  
MUDr. Eva Vlčková, PhD. (Brno)  
MUDr. Juraj Vyletelka (Žilina)

*Podujatie je ohodnotené CME kreditmi.*

# Podujatie podporili

generálny partner

**SANOFI GENZYME**



hlavní partneri

**Biogen**

**Pfizer**

**Takeda**

vystavovatelia

**ADA MED**

**argenx**

**BELUPO**

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

**BIOMARIN**

**CSL Behring**  
Biotherapies for Life™

**DESITIN**  
SUCCESS IN CNS

**Deymed**  
DIAGNOSTIC

**GRIFOLS**

**pharco**

**teva**

**WORWAG**  
PHARMA

**ZENTIVA**

# ŠTVRTOK, 25. apríl 2019

8.00

## Registrácia

8.45 – 9.00

## OTVORENIE KONGRESU

P. Špalek, S. Voháňka

9.00 – 10.30

## MYASTÉNIA GRAVIS A MYASTENICKÉ SYNDRÓMY

Predsedníctvo: J. B. M. Kuks, P. Špalek, S. Voháňka

1. J. B. M. Kuks (Groningen): **The Lambert Eaton Myasthenic Syndrome in anecdotes** (20 + 5 min.)
2. I. Martinka, M. Fulová, M. Špaleková, P. Špalek (Bratislava): **Zmeny epidemiológie myasténie gravis v Slovenskej republike a vo svete** (15 + 3 min.)
3. P. Špalek, K. Viestová, I. Martinka, M. Kolníková (Bratislava): **Juvenilná myasténia gravis v Slovenskej republike** (15 + 3 min.)
4. S. Voháňka (Brno): **Ovlivnění autoimunity Efgartigimodem. Alternativní přístup k léčbě myastenie/Counteracting autoimmunity: Investigating Efgartigimod in Myasthenia Gravis** (20 + 5 min.)  
Prednáška podporená spoločnosťou ARGENX

10.30 – 10.50

## Prestávka

10.50 – 12.00

Predsedníctvo: F. Cibulčík, M. Jakubíková

5. D. Botiková, M. Horáková, J. Bednárik, J. Haberlová, R. Mazanec, P. Otruba, J. Staněk, J. Junkerová, E. Ehler, N. Kopecká, P. Ridzoň, J. Piňha, M. Jakubíková, M. Bařinová, S. Voháňka (Brno, Praha, Olomouc, Ostrava, Pardubice): **Národní registr myastenie gravis MyReg** (10 + 2 min.)
6. F. Cibulčík, A. Hergottová, P. Špalek (Bratislava): **SFEMG a myasténia gravis – špecificita, senzitivita, interpretačné omyly** (10 + 2 min.)
7. M. Lučenčík, M. Janík, I. Martinka, P. Juhos, P. Špalek (Bratislava): **Tymektómia v liečbe myasténie gravis: aktuálne trendy** (10 + 2 min.)

8. M. Jakubíková (Praha): **Imunopatogenetické mechanismy u myasthenia gravis a vliv thymektomie** (10 + 2 min.)
9. M. Týblová (Praha): **Vakcinace u pacientů s diagnózou myasthenia gravis** (10 + 2 min.)

12.00 – 13.00

## **AKTUÁLNE TRENDY V DIAGNOSTIKE A LIEČBE NEUROMUSKULÁRNYCH OCHORENÍ**

Satelitné sympózium podporené spoločnosťou  
**SANOFI GENZYME**

Predsedníctvo: P. Špalek, S. Voháňka

10. S. Voháňka (Brno): **Nejčastější metabolické myopatie** (20 min + 3 min.)
11. P. Špalek (Bratislava): **Orphan drugs v liečbe zriedkavých neuromuskulárnych chorôb** (20 + 3 min.)
12. K. Juríčková, A. Hlavatá, K. Brennerová, S. Mattošová, A. Šalingová, V. Hupka, P. Špalek (Bratislava): **Skúsenosti s liečbou pacientov s Pompeho chorobou v SR** (15 + 3 min.)

13.00 – 14.00

### **Obed**

14.00 – 15.10

## **POLYNEUROPATHIE**

Predsedníctvo: E. Vlčková, G. Hajaš

13. E. Vlčková, J. Bednářík (Brno): **Terapie neuropatické bolesti – přehled doporučení a klinická praxe** (15 + 3 min.)
14. P. Špalek, I. Martinka, S. Mattošová, J. Veveřka, J. Chandoga (Bratislava): **Prvý prípad sporadickej late-onset formy familiárnej amyloidnej polyneuropatie v SR** (15 + 3 min.)  
Prednáška podporená spoločnosťou PFIZER
15. A. Rajdová, J. Raputová, I. Kovalčová, M. Horáková, G. Honová, D. Kec, J. Bednářík, E. Vlčková (Brno): **Morfologické metody objektivizace neuropatie tenkých vláken – výhody a limitace** (10 + 2 min.)
16. G. Hajaš, B. Jamrichová, B. Veselý, M. Brozman (Nitra): **CIDP a diabetes mellitus – dilema a výzva** (10 + 2 min.)



**Spoločne pracujeme  
pre zdravší svet.™**



PFIZER LUXEMBOURG SARL, o.z.

Pribinova 25, 811 09 Bratislava

tel.: +421 2 3355 5500

[www.pfizer.sk](http://www.pfizer.sk)

15.10 – 16.00

## DIABETICKÁ POLYNEUROPATHIA

Predsedníctvo: J. Bednařík, E. Kurča

17. J. Bednařík, E. Vlčková (Brno): **Bolestivá diabetická polyneuropatie: fakta a otázky** (20 + 5 min.)
18. E. Kurča (Martin): **Algoritmy a úskalia diagnostiky diabetickej neuropatie** (20 + 5 min.)

16.00 – 16.20

## Prestávka

16.20 – 18.00

## MYOPATIE

Predsedníctvo: R. Mazanec, M. Koprušáková

19. R. Mazanec, L. Mensová, M. Ivaničová, D. Baumgartner, V. Potočková, J. Zámečník, K. Stehlíková, L. Fajkusová (Praha, Brno): **Pletencová svalová dystrofie spojená s mutací ve FKRP genu – variabilita fenotypu a úskalí diagnostiky** (15 + 3 min.)
20. B. Adamová, E. Vagaská, S. Voháňka (Brno): **Změna struktury a funkce paraspinálních svalů u pacientů s bolestmi dolní části zad** (10 + 2 min.)
21. S. Voháňka, B. Adamová (Brno): **Axiální myopatie** (15 + 3 min.)
22. L. Juříková, Z. Bálintová, O. Havlík (Brno): **Translarna – dosavadní výsledky léčby a výhled do budoucna** (15 + 3 min.)
23. M. Sosková, F. Jurčaga, A. Kadubcová, P. Špalek (Bratislava): **Hypokaliemická myopatia** (10 + 2 min.)
24. J. Martinková, I. Straka, G. Timárová (Bratislava): **Hypokaliemické periodické paralýzy sekundárnej genézy** (10 + 2 min.)

# PIATOK, 26. apríl 2019

8.30

## Registrácia

9.00 – 9.30

## INVITED LECTURE

Predsedníctvo: J. Bednárik, E. Ehler

25. J. B. M. Kuks (Groningen): **Statin-myopathy and myositis** (25 + 5 min.)

9.30 – 10.40

## AUTOIMUNITNÉ NEUROMUSKULÁRNE OCHORENIA

Predsedníctvo: J. Bednárik, L. Gurčík

26. E. Ehler, I. Štětkářová (Pardubice, Praha): **Stiff person syndrom. Soubor nemocných** (20 + 5 min.)
27. P. Špalek, M. Kolníková, L. Nemčovičová, M. Koprušáková (Bratislava, Nitra, Martin): **Klinický obraz, diagnostika a liečba CIDP u detí** (20 + 5 min.)  
Prednáška podporená spoločnosťou CSL BEHRING
28. L. Gurčík, P. Špalek, F. Cibulkík (Levoča, Bratislava): **MMN a MADSAM – kontinuum jedného ochorenia (kazuistika)** (10 + 2 min.)  
Prednáška podporená spoločnosťou TAKEDA
29. P. Špalek, J. Kochanová, L. Mišáková, A. Cimprichová, M. Kotrbancová, M. Špaleková (Bratislava, Trenčín): **Faryngo-cerviko-brachiálny variant Guillain-Barrého syndrómu s akútym respiračným zlyhaním indukovaný Legionella pneumophila** (10 + 2 min.)

10.40 – 11.00

## Prestávka

11.00 – 12.00

## SPINÁLNE MUSKULÁRNE ATROFIE

Satelitné sympózium podporené spoločnosťou BIOGEN

Predsedníctvo: M. Kolníková, J. Haberlová

30. I. Martinka (Bratislava): **Spinálne muskulárne atrofie** (20 + 5 min.)
31. J. Haberlová (Praha): **Léčba dětských SMA pacientů lékem nusinersen (Spinraza) – první zkušenosti** (20 + 5 min.)

12.00 – 13.00

## VARIA

Predsedníctvo: E. Ehler, I. Martinka

32. D. Baumgartner, R. Mazanec, Z. Mušová, P. Hedvičáková, V. Stránecký (Praha): **Analýza klinického exomu a expanzních genů C9orf72 a ATXN2 v souboru 35 pacientů s onemocněním motoneuronů** (10 + 2 min.)
33. L. Mensová, R. Mazanec, P. Ješina, V. Malinová (Praha): **Klinický obraz klíčem ke genetické verifikaci diagnózy Pompeho nemoci (kazuistika)** (10 + 2 min.)
34. O. Parmová, I. Šrotová, E. Vlčková, M. Hulová, L. Mensová, I. Crha, P. Strádalová, E. Králičková, L. Juříková, M. Podborská, R. Mazanec, L. Dušek, J. Jarkovský, J. Bednařík, S. Voháňka (Brno, Praha): **Anti-Müllerianský hormon jako markér ovariální rezervy u žen s nejčastějšími svalovými dystrofiemi** (10 + 2 min.)
35. D. Botiková, S. Voháňka (Brno): **Doporučení pohybové aktivity pacientům s neuromuskulárním onemocněním** (10 + 2 min.)
36. Z. Kadaňka jr. (Brno): **Klinické syndromy v oblasti cervikálníhoplexu** (10 + 2 min.)

13.00 – 13.15

## ZÁVER PODUJATIA

P. Špalek, S. Voháňka

13.15

**Obed**

# Myastenia gravis a myastenické syndrómy

## The Lambert Eaton Myasthenic Syndrome in anecdotes

J. B. M. Kuks

University Medical Centre Groningen,  
The Netherlands

Lambert Eaton Myasthenia (LEMS) is a presynaptic disorder with antibodies to the voltage gated calcium channels at the nerve terminal. Calcium flow through these channels is crucial for acetylcholine release after the arrival of a nerve action potential at the neuromuscular junction. Symptoms may resemble post-synaptic myasthenia but cranial muscles are less often and less severe involved and the main affection of the proximal limb muscles may mimic a myopathy thus making the diagnosis difficult in several patients. The autonomous nervous system is also involved and a „dry mouth“ with fluctuating muscle weakness always should point to the diagnosis. In 30–50 % of the patients LEMS is secondary to a small cell lung carcinoma and other paraneoplastic diseases may coincide with LEMS in these cases. 3,4-diaminopyridine is an effective therapy and some pyridostigmin in addition may enhance its effect. In my experience immunomodulation is less effective than in myasthenia gravis. In this presentation a will get you acquainted with some of my 32 patients I met the past 30 years and show how I missed the diagnosis in some of them or had difficulties with finding an effective treatment.

## Zmeny epidemiológie myasténie gravis v Slovenskej republike a vo svete

I. Martinka<sup>1</sup>, M. Fulová<sup>2</sup>,  
M. Špaleková<sup>2</sup>, P. Špalek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Epidemiologický ústav, Lekárska fakulta UK, Bratislava

**Úvod:** Myastenia gravis (MG) je autoimunitne spôsobené ochorenie nervovosvalovej platničky, je jedným z najdlhšie známych autoimunitných ochorení. Za posledných 50 rokov sa pozorujú výrazné zmeny základných epidemiologických charakteristik MG.

**Ciel:** Cieľom práce bolo poukázať na zmeny epidemiologických ukazovateľov MG v Slovenskej republike (SR) počas obdobia 1977 – 2015 a porovnať ich s epidemiologickými údajmi o MG z iných častí Európy a sveta.

**Materiál a metodika:** Analyzovali sme údaje pacientov s MG dispenzarizovaných v Centre pre neuromuskulárne ochorenia (NMO) SR v rokoch 1977 – 2015. Sledovali sme výskyt viacerých parametrov: rok stanovenia diagnózy MG, pohlavie, vek pri vzniku MG, úmrtia a ich príčiny. Z týchto údajov sme stanovili incidenciu a prevalenciu MG (celkovú aj špecifickú pre vek a pohlavie), mortalitu MG počas celého obdobia štúdie, ako aj

v jednotlivých obdobiach (1977 – 1989, 1990 – 1999, 2000 – 2009, 2010 – 2015). Súčasťou práce bolo aj porovnanie výsledkov zo SR s epidemiologickými údajmi o MG vo svete od 80. rokov minulého storočia až po súčasnosť a stanovovali sa trendy vývoja epidemiologických ukazovateľov MG za posledných 40 rokov.

### Výsledky:

- **Pohlavie:** V rokoch 1977 – 2015 sa MG v SR diagnostikovala u 2 074 pacientov, u 891 mužov (43,0 %) a 1 183 žien (57,0 %) (1). Počas tohto obdobia došlo k signifikantnej zmene pomeru mužov a žien, z 1 : 2,38 v rokoch 1977 – 1989 na 1 : 1 v období 2010 – 2015. Podobné zistenia uvádzajú aj iné práce, tento pomer sa zmenil z 1 : 3,0 (2) v najstarších epidemiologických prácach na 1 : 1,4 v ostatných rokoch (3).
- **Vek pri vzniku:** MG môže vzniknúť v akomkoľvek veku. V minulosti bola MG ochorením mladších žien a starších mužov. Priemerný vek vzniku MG u žien sa v minulosti pohyboval medzi 20. – 30. rokom života, u mužov medzi 40. – 50. rokom života (4, 5). Epidemiologické práce z posledných rokov z celého sveta poukazujú na výrazný posun vo veku pacientov s MG, prevažujú pacienti so vznikom MG po 50. roku života a vysoké zaštúpenie majú pacienti so vznikom MG po 70. roku života (6, 7, 8). V našej štúdii sa zvýšil priemerný vek pacientov pri vzniku MG z 35,8 roka v 1977 – 1989 na 60,0 rokov v období rokov 2010 – 2015, rovnaké trendy v posune veku

sa pozorujú u oboch pohlaví (muži: zo 48,5 rokov na 62,7 rokov; ženy: z 30,7 rokov na 57,3 rokov) (1).

- **Incidencia MG:** Incidencia MG v SR má stúpajúcu tendenciu, zvýšila sa z 0,18/100 000 obyvateľov v roku 1977 na 2,12/100 000 obyvateľov v roku 2015 (1). Celková priemerná ročná incidencia v rokoch 1977 – 2015 bola 1,08/100 000, v priebehu štúdie došlo k jej signifikantnému nárastu z 0,36/100 000 v rokoch 1977 – 1989 na 1,70/100 000 v rokoch 2010 – 2015 (1). Vo svete sa tiež zaznamenáva postupný nárast incidencie MG v priebehu dekád. V prácach z 90. rokov minulého storočia sa priemerná ročná incidencia MG pohybovala od 0,44/100 000 do 1,67/100 000 (9, 10). Neskôr, v rokoch 2010 – 2016 sa uvádzá vyššia incidencia MG v rozmedzí 1,48/100 000 – 2,49/100 000 (11, 12, 13). Najvyšší nárast priemernej ročnej incidencie MG sme v SR zaznamenali u starších pacientov ( $\geq 50$  rokov), najmä vo vekových kategóriách 70 – 79 rokov (z 0,34/100 000 v rokoch 1977 – 1989 na 7,10/100 000 v rokoch 2010 – 2015) a u 80 – 89-ročných (bez výskytu MG v rokoch 1977 – 1989 až na 5,31/100 000 v rokoch 2010 – 2015) (1). Podobné trendy sa zaznamenali aj v iných krajinách (Kanada, Japonsko, Taliansko) (6, 7, 8).
- **Prevalencia MG:** Vzhľadom na predlžovanie strednej dĺžky života pacientov s MG a nárast incidencie MG dochádza vo svete, ako aj v SR k signifikantnému nárastu prevalencie MG. Celková prevalencia MG v SR

- k 31. 12. 2015 bola 24,75/100 000 obyvateľov. V Európe sa vyššia prevalencia MG ako v SR nezistila v žiadnej štúdii. Vo svete zaznamenali vyššiu prevalenciu MG len Breiner et al. (2016) v kanadskej provincii Ontario v roku 2013 – 32,0/100 000 obyvateľov (12).
- **Mortalita MG:** Mortalita u pacientov s MG sa analyzovala v 7 štúdiach, pohybuje sa v rozmedzí 0,006 – 0,009/100 000 obyvateľov (14). V našej štúdii sme zaznamenali v rokoch 1977 – 2015 priemernú mortalitu v myastenickej kríze na úrovni 0,012/100 000 obyvateľov, v rokoch 2010 – 2015 sa nevyskytlo ani jedno úmrtie pacienta v kauzálnej súvislosti s MG (1).

**Záver:** Epidemiologické štúdie mapujúce výskyt MG vo svete a na Slovensku zaznamenávajú nárast incidencie aj prevalencie MG, zvyšuje sa výrazne vek pacientov pri vzniku MG, mení sa a takmer sa vyrovnáva pomer pohlaví. Z výsledkov epidemiologických štúdií z posledného obdobia vyplýva, že v súčasnosti je na diagnózu MG potrebné myslieť u oboch pohlaví a v každom veku, u najmladších (< 10 rokov), ako aj u najstarších vekových skupín (> 80 rokov) pacientov.

## Literatúra

1. Martinka I, Fulova M, Spalekova M, Spalek P. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977 –2015. Neuroepidemiology. 2018;50(3-4):153-159.
2. Alter M, Rhett Talbert O, Kurland LT. Myasthenia Gravis in Southern Community. Arch Nerol. 1960;3(4):399-403.
3. Casetta I, Groppo E, De Gennaro R, et al. Myasthenia Gravis: A Changing Pattern of Incidence. J Neurol. 2010;257(12):2015-2019.
4. Špalek P. Myasthenia gravis – register a epidemiológia na Slovensku. Diagnostický význam stapediovej reflexometrie.

Analýza účinnosti imunologických foriem liečby. Kandidátska dizertačná práca. Bratislava, Slovakia: Lekárska fakulta Univerzity Komenského;1983: 1-143.

5. Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, et al. A Multicentre Follow-up Study of 1152 Patients with Myasthenia Gravis in Italy. J Neurol. 1990;237(6):339-344.
6. Somnier FE. Increasing Incidence of Late-onset Anti-AChR Antibody-seropositive Myasthenia Gravis. Neurology. 2005;65(6):928-930.
7. Matsui N, Nakane S, Nakagawa Y, et al. Increasing Incidence of Elderly Onset Patients with Myasthenia Gravis in A Local Area of Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(10):1168-1171.
8. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing Incidence of Myasthenia Gravis among Elderly in British Columbia, Canada. Neurology. 2011;76(17):1526-1528.
9. Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Denmark: A Longitudinal and Comprehensive Population Study. Arch Neurol. 1991;48(7):733-739.
10. Kyriallis K, Hristova A, Middleton I. What Is the Real Epidemiology of Myasthenia Gravis? Neurology. 1995;45:351-352.
11. Lai ChH, Tseng HF. Nationwide Population-based Epidemiological Study of Myasthenia Gravis in Taiwan. Neuroepidemiology. 2010;35(1):66-71.
12. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Ontario, Canada. Neuromuscul Disord. 2016;26(1):41-46.
13. Gattellari M, Goumas C, Worthington JM. A National Epidemiological Study of Myasthenia Gravis in Australia. Eur J Neurol. 2012;19(11):1413-1420.
14. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A Systematic Review of Population Based Epidemiological Studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010;10(46):1-9.

## Juvenilná myasténia gravis v Slovenskej republike

P. Špalek<sup>1</sup>, K. Viestová<sup>2</sup>, I. Martinka<sup>1</sup>,  
M. Kolníková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

V slovenskom registri myasténie gravis (MG) bolo k 31. decembru 2018 evidovaných 2 416 pacientov. U 179 (7,4 %)

vznikla MG vo veku do 18 rokov. Diagnóza MG bola potvrdená na základe klinických kritérií, reparačného farmakologického testu, nálezov pri repetitívnej stimulácii, stapediovej reflexometrii, SFEMG a výsledkov vyšetrenia autoprotílátok proti AChR a proti MuSK. Priemerná ročná incidencia MG v SR je 18,9/1 milión, priemerná ročná incidencia juvenilnej MG v SR je 0,8/milión. Juvenilná MG vznikla u 134 dievčat a u 45 chlapcov (3,0 : 1). V celom súbore 2 416 myastenikov je pomer ženy k mužom 1,3 : 1. Priemerný vek detí pri vzniku MG bol 12,9 rokov, u dievčat 13,4 rokov, u chlapcov 11,7 rokov. Medián sledovania je 18,7 rokov (6 mesiacov – 39 rokov). V 3 skupinách detí 0 – 9; 10 – 15; 16 – 18 rokov sme hodnotili epidemiologické parametre, klinické charakteristiky, výskyt pozitívnych autoprotílátok proti AChR a proti MuSK, výsledky liečby a prognózu. U 85,8 % detí išlo o AChR séropozitívnu MG, u 14,2 % o séronegatívnu formu. Ani u jedného dieťaťa sa nezistila MuSK pozitívna MG ani MG asociovaná s tymómom.

**MG so vznikom vo veku 0 – 9 rokov:** 27 detí (15,1 %). Najmladšie dievča malo pri vzniku MG dva roky. Zastúpenie pohlaví je rovnaké, 14 dievčat a 13 chlapcov (1,1 : 1). Temer rovnaký je podiel AChR séropozitívnej MG (52 %) a séronegatívnej MG (48 %). Okulárna MG a spontánne remisie majú v tejto vekovej skupine podstatne častejší výskyt ako u detí starších ako 10 rokov. Preto sa pri okulárnych formách, najmä séronegatívnych, odporúča „wait and see policy“ – ordinácia len inhibítora

cholínesterázy, ktorý sa po násupe spontánnej remisie vysadí. Výskyt myastenických kríz je v tejto vekovej skupine zriedkavý.

**MG so vznikom vo veku 10 – 15 rokov:** 82 detí (45,8 %). Zastúpenie dievčat oproti chlapcom je v tejto vekovej skupine najvýraznejšie v pomere 4,5 : 1. Podiel AChR pozitívnej MG je 84 % oproti 16 % séronegatívnej MG. Vyskytujú sa myastenické krízy, ich najčastejšou príčinou je neskorá ordinácia imunosupresívnej liečby a používanie nízkych, nedostatočne účinných dávok prednizónu a azatioprínu.

**MG so vznikom vo veku 16 – 18 rokov:** 70 detí (39,1 %). Zastúpenie dievčat oproti chlapcom dominuje v pomere 3,1 : 1, ale je už nižšie oproti vekovej skupine 10 – 15 rokov. AChR pozitívna MG má v tomto veku najvyšší výskyt – 88 %, séronegatívna MG – 12 %. Výskyt myastenických kríz je v tejto skupine relatívne najvyšší. Klinická symptomatológia a reakcia na imunoterapiu je v tejto vekovej skupine identická ako u dospelých s AChR pozitívou early-onset MG. Z celkového počtu 179 malo 22 detí (12,3 %) lokalizovanú okulárnu formu, 157 detí (87,7 %) generalizovanú formu. Myastenická kríza vznikla u 27 detí (15,1 %).

**Liečba:** U všetkých 179 detí (100 %) bola ordinovaná symptomatická liečba inhibítormi cholínesterázy, obvykle Mestinon. Kortikoterapia bola indikovaná u 53 detí (29,6 %). Kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón a azatioprína) u 76 detí (42,5 %). Pri komplementárnom efekte oboch

liekov sa dosahujú lepšie výsledky ako pri samostatnej liečbe prednizónom alebo azatioprínom. Prednizón umožňuje rýchly nástup terapeutického účinku a azatioprín je výhodný u všetkých detí s ťažšími formami MG, ktoré vyžadujú dlhodobú alebo trvalú imunosupresívnu liečbu. Tymektómia (TE) bola indikovaná u 153 detí (85,5 %). TE je indikovaná u detí v remisii alebo vo výrazne zlepšenom klinickom stave. 116 detí bolo pred TE liečených kortikoterapiou alebo kombinovanou imunosupresívou liečbou, v najťažších prípadoch plazmaferézou alebo IVIG. 33 detí s ľahšími formami MG užívali pred TE len inhibítory cholínesterázy. V liečbe myastenických kríz a hroziacich myastenických kríz jednoznačne preferujeme IVIG. Súčasne je základnou liečbou kombinovaná imunosupresívna liečba. IVIG má oproti plazmaferéze (PE) v detskom veku výrazné výhody. IVIG je patogenetická intervenčná imunoterapia, ktorá pôsobí na autoimmunitné mechanizmy a produkciu autoprotilátok. Účinok IVIG trvá 3 – 6 týždňov. PE je symptomatická liečba eliminujúca cirkulujúce autoprotiľátky, ktorá nemá žiadny účinok na aktivitu autoimunitných mechanizmov. IVIG má výborný bezpečnostný profil. Naopak, plazmaferéza je v detskom veku zaťažená značným rizikom vzniku nežiaducích komplikácií. PE je vysoko riziková pri závažných MG so zápalovými komplikáciami, absolútne je kontraindikovaná pri ťažkých formách myastenií, najmä myastenických kríz so

sepsou. Ďalej, PE pri ťažkých stavoch, pri myastenických krízach, eliminuje z plazmy aj lieky vrátane antibiotík.

#### Výsledky liečby MG u 179 detí:

Klinická remisia 74 (41,3 %), farmakologická remisia 36 (20,1 %), výrazné zlepšenie 42 (23,5 %), stacionárny stav 6 (3,4 %), recidivujúce exacerbácie 18 (10,0 %) a exitus 3 (1,7 %).

#### Prognóza MG u 179 detí:

V skupine 110 detí s klinickou a farmakologickou remisiou bol medián medzi vznikom prvých príznakov MG a určením správnej diagnózy, ordinovaním účinnej imunoterapie 6 mesiacov. V skupine 27 detí so stacionárnym stavom, recidivujúcimi exacerbáciami MG a úmrtím bol medián 3,6 roka. Prognóza je jednoznačne závislá od dĺžky intervalu medzi vznikom MG, určením správnej diagnózy a začiatím adekvátnej liečby. Pri dlhom trvaní nediagnostikovanej a neliečenej MG vznikajú irreverzibilné zmeny AChR a postsynaptickej platničky s trvalou reziduálnou symptomatológiou. Preto je nutné neustále zdôrazňovať fakt, že priaznivá prognóza detí (aj dospelých) s MG v rozhodujúcej miere závisí od včasného určenia diagnózy MG a ordinácie účinnej imunoterapie.

#### Ovlivnení autoimunity

**Efgartigimodem. Alternativní přístup k léčbě myastenie/Counteracting autoimmunity: Investigating Efgartigimod in Myasthenia Gravis**

Prednáška podporená spoločnosťou ARGENX  
S. Voháňka

Neuromuskulárni centrum FN Brno

## Národní registr myastenie gravis MyReg

D. Botiková<sup>1,2</sup>, M. Horáková<sup>1</sup>,  
 J. Bednářík<sup>1,3</sup>, J. Haberlová<sup>4</sup>,  
 R. Mazanec<sup>5</sup>, P. Otruba<sup>6</sup>, J. Staněk<sup>7</sup>,  
 J. Junkerová<sup>8</sup>, E. Ehler<sup>9</sup>, N. Kopecká<sup>9</sup>,  
 P. Ridzoň<sup>10</sup>, J. Piťha<sup>11</sup>, M. Jakubíková<sup>11</sup>,  
 M. Bařinová<sup>12</sup>, S. Voháňka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Rehabilitační oddělení FN Brno

<sup>3</sup>CEITEC – Středoevropský technologický institut MU, Brno

<sup>4</sup>Klinika dětské neurologie FN Motol, Praha

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

<sup>6</sup>Neurologická klinika FN Olomouc

<sup>7</sup>Klinika dětské neurologie FN Ostrava

<sup>8</sup>Neurologická klinika FN Ostrava

<sup>9</sup>Neurologické oddělení KN Pardubice

<sup>10</sup>Neurologické oddělení

Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>11</sup>Neurologická klinika VFN Praha

<sup>12</sup>Institut biostatistiky a analýz, Brno

Národní registr myastenie gravis vznikl v roce 2015 a na jeho fungování se v dnešní době podílí 10 pracovišť po celé republice. Jednotlivé položky registru byly vybrány a sestaveny na základě doporučení EuroMyasthenia, což umožňuje propojení informací s registry ostatních evropských zemí a dává registru nadnárodní kontext. Součástí registru je interaktivní prostředí pro pacienty, které bude v budoucnu rozšírováno. K březnu 2019 je v registru 827 pacientů s myastenií gravis, z toho 436 mužů a 391 žen. K nástupu onemocnění nejčastěji dochází mezi 60. až 70. rokem života, přičemž u žen je období nástupu příznaků rozloženo rovnoměrněji. K nejčastějším

prvním příznakům patří čistě okulární symptomatologie (40 %), dále bulbární (9 %), slabost končetin (4 %) a jen zřídka se jako první objevuje pouze dušnost. Diagnóza bývá obvykle stanovena v rámci jednoho roku od počátku příznaků (80 %). Z hlediska formy onemocnění je v populaci obsažené našim registrem 55 % pacientů s generalizovanou formou onemocnění, 24 % pacientů s okulární formou, 18 % okulobulbární formou a 3 % pacientů trpí čistě bulbární formou onemocnění. Thymom se vyskytl v 7 % zkoumané populace. 27 % z celkového počtu pacientů podstoupilo thymectomii, 40 % všech žen a 16 % všech mužů. 83 % pacientů má pozitivní Anti ACHR protilátky. Nejvíce pacientů, 39 %, je klasifikováno dle MGFA jako IIb, o něco méně, 26 %, je klasifikováno jako I, poté následuje IIa s 22 %, IIIa s 8 % a IIIb s 5 %. Jen jeden pacient byl klasifikován jako IVa, 4 pacienti jako IVb a 2 pacienti jako V. Registr nám pomáhá vysledovat souvislosti mezi jednotlivými subtypy pacientů s myastenií gravis. Do budoucna nám bude sloužit jako zdroj dat při sledování efektu léčby na klinickou symptomatologii a kvalitu života pacientů, což může vést ke zlepšení terapie a celkové péče o pacienty s myastenií gravis.

## SFEMG a myastenia gravis

– špecifita, senzitivita,

interpretačné omyly

F. Cibulčík, A. Hergottová, P. Špalek  
 Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Single-fibre elektromyografie (SFEMG) je metodika považovaná za sen-

zitívnu a špecifickú na zistenie porúch neuromuskulárneho prevodu. Myasténia gravis ako autoimunitne podmienená porucha neuromuskulárnej transmisie na postsynaptickej úrovni patrí v klinickej praxi k najčastejším ochoreniam, ktoré sa indikujú na SFEMG vyšetrenie. Cieľom SFEMG vyšetrenia v tomto prípade je diferenciálne diagnostické odlišenie iných ochorení postihujúcich motorické neuróny, svaly a neuromuskulárny prevod. V našej práci uvádzame v literatúre dostupné údaje a naše skúsenosti ohľadom senzitivity a špecificity SFEMG vyšetrenia u pacientov odoslaných s podozrením na myastéнию gravis.

### Tymektómia v liečbe myasténie gravis: aktuálne trendy

M. Lučenič<sup>1</sup>, M. Janík<sup>1</sup>, I. Martinka<sup>2</sup>, P. Juhos<sup>1</sup>, P. Špalek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika hrudníkovej chirurgie SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Wolfe a spol. (2016) publikovali výsledky randomizovanej prospektívnej multicentrickej štúdie MGTX, v ktorej potvrdili pozitívny vplyv rozšírenej transternálnej tymektómie v súbore 126 pacientov so séropozitívou netymomatóznou formou myastéнию gravis (MG). O tri roky neskôr potvrdili v pokračovaní tejto štúdie v súbore so 68 pacientmi pretrvávajúci benefit tymektómie zo sternotomického prístupu aj u pacientov

s 5-ročným sledovaním. Randomizované štúdie s vyšším počtom pacientov nie sú aktuálne k dispozícii. V MGTX štúdiu pacienti podstúpili rozšírenú tymektómiu s predpokladom odstránenia 85 – 95 % tymického tkaniva. Niektoré práce potvrdili signifikantne vyšší podiel kompletívnych remisií pri použití tejto techniky pri porovnaní so štandardnou tymektómiou. Minimálne invazívne techniky v chirurgii týmu ponúknuť v porovnaní so sternotomickým prístupom pacientom kratší čas hospitalizácie, menšiu bolestivosť a lepší estetický výsledok pri porovnateľnom počte komplikácií a výsledného efektu operácie. Vzhľadom na prudký rozvoj minimálne invazívnych techník v roku 2018 MGFA modifikovalo svoju klasifikáciu a k pôvodným 4 skupinám výkonov pridali 5. skupinu výkonov zo subxifoidálneho prístupu. Randomizované prospektívne štúdie, ktoré by potvrdili výhody niektorého z prístupov pred ostatnými, nie sú aktuálne k dispozícii. Problematicou otázkou zostáva indikácia a benefit tymektómie u starších pacientov ako 50 rokov, u ktorých sa v imunopatogenéze MG uplatňujú najmä extratýmusové imunopatogetické mechanizmy. Niektoré práce poukazujú na rozdiely v efektivnosti tymektómie u pacientov v závislosti od histologického nálezu. Súčasťou výkonu u pacientov s myasténiou gravis v asociácii s tymómom (MGAT) alebo tymickým karcinómom je sampling mediastínalných lymfatických uzlín v prednom mediastíne (N1) a v hornej a dolnej paratracheálnej oblasti bilaterálne (N2).

V operačnom riešení využívame viaceré minimálne invazívne techniky u pacientov s nádorovým ochorením týmusu, MG a MGAT. Preferovaným výkonom sa v období posledných rokov stala maximálna minimálne invazívna tymektómia (MMIT) z kombinovaného cervikálneho a subxifoidálneho prístupu. V sledovanom období (05/2008 – 01/2019) sme na klinike hrudníkovej chirurgie operovali 90 pacientov s MG a patológiou týmusu. Netymomatóznu myasténiu gravis malo 58 pacientov, myasténia gravis asociovaná s tymómom bola indikáciou na operačný výkon u 32 myastenikov. Séropozitívnu formu MG malo 88 pacientov, len dvaja pacienti v mladom veku mali „dvojito séronegatívnu MG“ s negatívnymi protilátkami proti AChR a proti MuSK. MMIT podstúpilo 83 (92 %) pacientov s MG. Tymektómia zo sternotomického prístupu bola metódou voľ'by u 7 (7,8 %) pacientov s MG, dôvodom bola veľkosť tymómov nad 6 cm. Ženy tvorili 80 % (80/90) pacientov operovaných pre MG, pričom prevahu ženského pohlavia (66 %) sme zaznamenali aj v skupine pacientov s MGAT. Priemerný vek operovaných pacientov s MG bol 38,6 roka (13 – 78 rokov). Medián operačného času MMIT bol 195 minút (76 – 370 minút) a 125 minút (90 – 125) v skupine so sternotómou. Medián dĺžky pooperačnej hospitalizácie bol 4 a 5 dní v prospech MMIT. Perioperačné komplikácie sme zaznamenali u 9 (10,8 %) pacientov po MMIT, pričom najčastejšie sme zaznamenali exacerbáciu MG (2 pacienti), peroperačné krvácanie (2 pacienti). Pľúcna

embólia, pneumotorax, hemotorax, lézia frenického nervu a krátkodobá posttymektomická respiračná insuficiencia sa zaznamenali jednotlivo u 5 pacientov. V skupine pacientov so sternotómou sme zaznamenali u jednej pacientky (14,3 %) akútnu respiračnú insuficienciu s krátkodobou potrebou umelej plúcnej ventilácie. Najfrekventovanejším histologickým nálezzom bol tymóm (34 %), nasledovaný atrofiou týmusu (30 %) a pravou alebo folikulárnu tymickou hyperpláziou (28 %). Normálny týmus bol prítomný v necelých 6 %, tymická cysta a tymický karcinóm v jednom percente nálezov. V podskupine pacientov s MGAT boli podľa delenia WHO najviac zastúpené histologické typy A (28,6 %) a B3 (po 21,4 %). Histologické typy AB a B2 boli oba prítomné v 14 % nálezov a typ B1 v 10 % prípadov. Zmiešané formy B1 + B2 a B2 + B3 sme identifikovali u necelých 4 %, resp. 7 % pacientov. Ektopické tkanivo patológovia detegovali u 23 % pacientov.

**Záver:** Každý pacient je individuálny z pohľadu autoimunitných a klinických charakteristík svojej MG a mediasstinálneho nálezu. Pracovisko, ktoré sa zaoberá chirurgiou týmusu, musí mať v súčasnosti v repertoári všetky operačné techniky, aby mohlo pacientovi poskytnúť výkon, z ktorého bude najviac profitovať. Súčasťou štandardnej starostlivosti je multidisciplinárny tím, v ktorom sú neurológovia – špecialisti na myasténiu gravis, špecializovaní odborníci na hrudníkovú chirurgiu a špecialisti na intenzívnu medicínu s dlhorocnými skúsenosťami so starostlivosťou o tora-

kochirurgických pacientov. Pri indikáciách na operáciu je rozhodujúce posúdenie imunopatogenetických a klinických špecifík pacientov s myasténiou gravis v kombinácii s abnormitami thymusu. Na operačný zákrok sú indikovaní predovšetkým pacienti s intratýmusovou imunopatogenézou myasténie a pacienti s MGAT.

### **Imunopatogenetické mechanismy u myasthenia gravis a vliv thymektomie**

M. Jakubíková

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN, Praha

**Úvod:** Myasthenia gravis (MG) je autoimunitní onemocnění, v jehož důsledku dochází k poruše nervosvalového přenosu a u kterého je thymus považován za patogenní orgán. Dřívější představy o tom, že MG je pouze receptorová nemoc, jsou již překonány. Dochází k imunopatologickým změnám jak v oblasti cílových struktur [specifických receptorů pro acetylcholin (AChR), svalově specifickou tyrosinkinázu (MuSK) a nízkodenzitnímu lipoproteinu 4 (Lrp4)], thymu, ale i periferních lymfoidních orgánů. Prvotní poznatky o poruše humorální imunity s rozhodující rolí patologických autoprotilátek byly korigovány nálezem imunitní dysregulace na úrovni T lymfocytů. Podle dnešních znalostí se při rozvoji a udržování MG účastní autoimunitního zánětu téměř všechny typy buněk s imunitní funkcí: pomocné CD4+ T lymfocyty, cytotoxické

CD8+ T lymfocyty, regulační CD4+CD25+ T lymfocyty, Th17 lymfocyty, B lymfocyty i plazmatické buňky. Dominující roli v imunopatologických dějích má u mladších pacientů thymus, u nemocných starších se uplatňují i extrathytické mechanismy. V důsledku toho, thymektomie (TE) je všeobecně přijímaná jako součást léčby u MG. Dosud ale neexistují nepochybná data ověřená prospektivní kontrolovanou studií, která by prokazovala efekt této léčebné alternativy. Rovněž není jasný přesný mechanismus, kterým TE zmírňuje příznaky MG. Thymom je považován za špatný prognostický faktor MG, protože sebou většinou nese těžší průběh MG nebo snížení schopnosti reagovat na léčbu. Každopádně stále zůstávají otázky v mnoha oblastech, pokud jde o terapeutickou roli TE u nonthyromatózní MG.

**Cíle práce:** 1. definovat a komparativně zhodnotit skupiny nonthyromatózních a thyromatózních pacientů léčených TE v letech 2010 – 2013 s cílem nalézt klinické ukazatele budoucí odpovídavosti na tuto léčbu; 2. longitudinálně sledovat vývoj lymfocytárních subpopulací, specifických protilátek a produkci intracelulárních cytokinů v periferní krvi u myastenických pacientů před a po TE se současným vyhodnocováním jejich kvantitativního myastenického skóre (QMGS) a postintervenčního statu; 3. objasnit společný imunopatogenetický mechanismus několika autoimunitních chorob u jednoho pacienta, následného klinického průběhu těchto onemocnění a managementu jejich léčby.

**Pacienti a metody:** Vyhodnocovali jsme neurologické výsledky po TE u pacientů s thymomem a bez thymomu a následného vlivu TE s nebo bez souběžné imunoterapie na různé lymfocytární subpopulace T a B lymfocytů se zaměřením na CD4+CD25+ regulační T buňky v definovaných časových intervalech (před TE; 1 měsíc, 6 měsíců, 12 měsíců a 24 měsíců po TE) u sledovaných skupin pacientů: A) pacientů s generalizovanou nonthymomatózní MG léčených pyridostigminem (bez imunosupresivní léčby); B) pacientů s generalizovanou nonthymomatózní MG léčených kortikosteroidy; C) pacientů s generalizovanou nonthymomatózní MG léčených kombinovanou imunosupresí (kortikosteroidy a azathioprin); D) pacientů s generalizovanou MG s histologicky prokázaným thymomem a léčených kombinovanou imunosupresí (kortikosteroidy a azathioprin).

**Výsledky:** Celkem bylo zahrnuto 62 pacientů s generalizovanou MG, kteří podstoupili TE. Thymom byl histologicky potvrzen u 16 pacientů. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v dosažení kompletní stabilní remise (KSR) 24 měsíců po TE (24 % nonthymomatózních a 25 % thymomatózních pacientů) nebo počtu relapsů ( $p = 0,843$ ) mezi thymomatózní a nonthymomatózní skupinou během pooperačního sledování, a rovněž jsme mezi nimi nepozorovali významný rozdíl v poklesu QMGS po operaci ( $p = 0,757$ ). Zjistili jsme, že doba trvání generalizované MG před operací u nonthymomatóz-

ních pacientů neovlivňuje terapeutický efekt operace ( $p = 0,64$ ). TE u pacientů užívajících souběžně nějakou formu imunoterapie byla spojena se statisticky významně zvýšeným procentuálním podílem CD4+CD25+ Treg lymfocytů ( $p < 0,001$ ) a sníženou autoreaktivitou T buněk (pokles CD4+,  $p = 0,038$ ; nárůst CD8+,  $p = 0,009$ ). Dokázali jsme, že předoperační terapie kortikosteroidy je dobrým prediktivním ukazatelem pozitivního efektu thymektomie [největší pokles QMGS a % podílu CD4+, největší vzestup % podílu Treg a CD8+ a vysoký podíl pacientů (38 %), kteří dosáhli statu KSR v rámci nonthymomatózní skupiny]. Nonthymomatózní skupina, která podstoupila TE a byla léčena jenom pyridostigminem bez doprovodné imunoterapie nevykazovala žádné významné zvýšení Treg buněk nebo jakékoli jiné statisticky významné změny v dalších subpopulačích lymfocytů (CD4+, CD8+, CD19), jakož i jejich postintervenční status po 24 měsících sledování byl nejhorší ze všech sledovaných skupin MG pacientů. Potvrdili jsme hypotézu, že seronegativní pacienti profitují z TE stejně jako seropozitivní, jejich terapeutické výstupy a laboratorní parametry jsou ve všech sledovaných obdobích podobné ( $p = 0,368$ ) a že výskyt antistriatálních protilátek v krvi je indikátorem přítomnosti thymomu ( $p < 0,001$ ). Prokázali jsme, že čtyři klinicky heterogenní jednotky na autoimunitním podkladě (MG, Castlemanova nemoc, pemphigus vulgaris, antifosfolipidový syndrom) mají

společné imunopatogenetické pozadí tkví v molekule interleukínu 6, co nám umožnilo hledat společnou a strategicky cílenou terapii.

**Závěr:** Thymomatózní a nonthyomatózní skupina profituje z thymektomie stejně. Přesný mechanismus, kterým TE zmírňuje příznaky myasthenia gravis není přesně znám. Byly zjištěny zvýšené hladiny cirkulujících CD4+CD25+ regulačních T buněk u klinicky stabilních MG thymektomovaných pacientů užívajících buď kortikosteroidy nebo kombinovanou imunosupresivní léčbu. Na základě těchto výsledků samotná TE bez konkomitantní imunoterapie není dostačující pro zvýšení počtu cirkulujících CD4+CD25+ regulačních T buněk a k nastolení kompletní stabilní remise.

## Vakcinace u pacientů s diagnózou myasthenia gravis

M. Týblová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1.  
lékařská fakulta Univerzity  
Karlova a Všeobecná fakultní  
nemocnice v Praze

Režimová opatření včetně omezení očkování patří do základního managementu léčby u pacientů s myasthenia gravis (MG). Dlouhodobě dodržujeme

pravidlo vakcíny, pokud možno nepodávat, mimo očkování proti tetanu. V poslední době jsme se na toto téma zaměřili více, ne ani tak s cílem změnit nastavená pravidla, ale spíše považujeme za důležité být připraveni na situace, kdy rizika infekce převáží nad riziky očkování. Z posledních let se jedná o epidemie chřipky, klíšťové encefalitidy, spalniček atd. Závažné riziko infekce také může nastat při podávání biologické léčby (např. při podávání eculizumabu).

Cílem bylo nejen vyhledat, zda existují studie nebo guidelines, která se očkováním a rizikem vzniku relapsu onemocnění u pacientů s myasthenia gravis zabývají, ale také zmapovat ojedinělé kazuistiky a shromáždit základní informace o jednotlivých očkováních.

Vedle obecně známé informace, že živé vakcíny jsou rizikové u imunosuprimovaných nemocných, musíme brát v potaz i některé komplikace způsobené adjuvancií u neživých vakcín. Dále je nutné vždy zvažovat i vliv imunomodulační léčby na protilátkovou odpověď po vakcinaci. Obecně studií na téma vakcín u pacientů s MG je velmi málo, ale očkování proti tetanu a chřipce lze velmi pravděpodobně považovat za nerizikové i u pacientů s myasthenia gravis.

# Aktuálne trendy v diagnostike a liečbe neuromuskulárnych ochorení

Satelitné sympózium podporené spoločnosťou  
SANOFI GENZYME

## Nejčastější metabolické myopatie

S. Voháňka

Neuromuskulární centrum FN Brno

Metabolické myopatie představují heterogenní skupinu svalových chorob, které se manifestují převážně intolerancí zátěže a epizodickou rabdomolyzou. Méně často se projevují trvalou svalovou slabostí kořenového a axiálního svalstva. Některé mají lehký průběh nebo velmi pozvolné zhoršování svalové síly s nenápadným začátkem, což vede k významnému zpoždění v diagnostice.

**Glykogenóza typ V**, tedy deficit svalové fosforylázy, neboli McArdleho nemoc (ONIM 232600) patří mezi nejčastější příčiny intolerance zátěže a epizodické rabdomolyzy. Autosomálně recesivní choroba začíná zpravidla v dětství, charakteristický je tzv. fémén druhého dechu, tedy vymízení slabosti a myalgií po krátkém odpočinku. Diagnostika je molekulárně genetická, prokážeme mutaci v genu PYGM (11q13), v kavkazské populaci v 50 % p.Arg50Ter.

**Deficit karnitin palmytoyl trans-ferázy II** (ONIM 255110) je druhou nejvýznamnější příčinou epizodické rabdomolyzy a intolerance zátěže. Přesná prevalence není stejně jako u předchozí jednotky známa. Choroba se manifestuje asi ve dvou třetinách již v dětství, opět intolerance zá-

těže a epizodickou rabdomolyzou, v tomto případě po delší zátěži. Těžší epizody bývají spojeny s hladověním nebo interkurentními virovými infekty. Diagnosticky lze měřit aktivitu CPT2 v buňkách, vyšetřit profil acylkarnitinů v séru a molekulárně biologicky prokázat mutace v genu pro CPT2, nejčastěji (60 %) p.Ser113Leu.

**Adultní forma Pompeho nemoci** (deficit lysozomální alfa 1,4 glukosidázy) (ONIM 232300) je opět autosomálně recessivní onemocnění, kdy (na rozdíl od časné infantilní formy) částečná aktivita enzymu vede k manifestaci kdykoliv v mladistvém či dospělém věku. Hromadění glycogenu v lysozomech způsobuje trvalou strukturální progredující myopatiю. Postiženo je především pletencové, axiální a respirační svalstvo. Intolerance zátěže je způsobena respirační insuficiencí svalového původu. Pro tuto chorobu existuje specifická substituční terapie.

## Orphan drugs v liečbe zriedkavých neuromuskulárnych chorôb

P. Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Geneticky podmienené a autoimunitné neuromuskulárne ochorenia patria k najčastejším zriedkavým

chorobám. **Dantrolen** je historicky prvý „orphan drug“, ktorý predstavuje kauzálnu liečbu *malígnej hypertermie* (MH) (1). MH je vzácne farmakogenetické ochorenie priečne pruhovaného svalstva, pri ktorom volatilné anestetiká a depolarizujúce anestetiká spôsobujú výrazný vzostup voľného intracelulárneho kalcia jeho uvoľňovaním zo sarkoplazmatického retikula. Hlavná príčina MH je porucha na úrovni ryanodínového receptora (RYR1) v membráne sarkoplazmatického retikula, ktorá spôsobuje zvýšené uvoľňovanie kalcia a súčasne aj poruchu jeho spätného vychytávania. Pri MH bolo identifikovaných vyše 200 mutácií génu RYR1. Nekontrolovaný vzostup voľného intracelulárneho kalcia vedie k aktivácii kalcium-dependentných proteáz, ktoré spôsobujú deštrukciu myofibríl, cytoskeletálnych a membránových proteínov. Dochádza k rabdomyolýze, myoglobinúrii, metabolickému rozvratu a úmrtiu. Dantrolen má kauzálny účinok, blokuje uvoľňovanie kalcia zo sarkoplazmatického retikula, tým znižuje intracelulárnu hladinu kalcia a zabráňuje rozvoju rabdomyolýzy a ďalších prejavov MH (1).

**Enzymatická substitučná liečba (ESL) rekombinantnou alfa-glukozidázou** znamenala významný prelom v liečbe a v prognóze pacientov s Pompeho chorobou, ktorá sa manifestuje v dospelosti myopatiou až u 80 % pacientov (2, 3). Čím skôr sa začne s ESL, tým väčšie klinické zlepšenie sa dosahuje. Preto v SR už 11 rokov realizujeme projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou metódou suchej kvapky krvi, identifikovali sme 13

pacientov (3). **ESL rekombinantnou acetylgalaktozidázou** má priaznivý vplyv na prejavy polyneuropatie pri Fabryho chorobe a pri včasnej indikácii má preventívny význam pri zabráňovaní vzniku irreverzibilných orgánových lézií obličeiek, myokardu a mozgu (4). Pri neskorej ordinácii ESL nemá žiadny vplyv na manifestné cerebrálne prejavy Fabryho choroby. Liečbu je nutné ordinovať včasne, len tak možno predísť rozvoju orgánových komplikácií. Včasné určenie diagnózy je z prognostického hľadiska rozhodujúce, preto sa v SR začal realizovať aj projekt vyhľadávania pacientov s Fabryho chorobou suchou kvapkou krvi (5). **Ataluren** dosiahol významný liečebný pokrok u časti chlapcov s Duchennovou muskulárной dystrofiou (DMD) (6, 7). U chlapcov s DMD s geneticky dokázanou nonsense bodovou mutáciou ataluren modifikuje prepis genetickej informácie a tým zmierňuje klinický fenotyp DMD na typ Beckerov muskulárnej dystrofie, ktorá má podstatne priaznivejšiu prognózu. **Nusinersen** bol schválený Európskou liekovou agentúrou na liečbu pacientov so spinálnou muskulárной atrofiou (SMA) (8, 9, 10, 11). Spinálne muskulárne atrofie sú hereditárne autozómovo recessívne degeneratívne ochorenia spôsobujúce stratu motorických neurónov v mieche, čo sa klinicky manifestuje progredujúcou svalovou slabosťou a svalovými atrofiami. Infantilná forma SMA má rýchlu progressiu, viedie po niekoľkých mesiacoch/rokoch k úmrtiu. Príčinou SMA je homozygotná mutácia v SMN1 géne, výsledkom je redukované množstvo SMN pro-

teínu, ktorý je nevyhnutný na prežitie motorických neurónov. Nusinersen je „antisense“ oligonukleotid, ktorého úlohou je na základe zásahu do trankripcie mRNA SMN2 génu zvyšovať hladinu plne funkčného SMN proteínu u pacientov so SMA. Liečba nusinersenom viedie k zlepšeniu prognózy u detí s najťažšími formami SMA (9, 10, 11). Najlepšia motorická odpoveď sa zaznamenala pri ordinácii nusinersenu u pacientov s SMA1 a SMA2 v presymptomatickom štádiu (9, 10). **Tafamidis** je účinnou „orphan drug“ v liečbe *transtyretnovej familiárnej amyloidnej polyneuropatie* (TTR-FAP) (12, 13). TTR-FAP má AD typ dedičnosti. Spôsobuje ju abnormný proteín TTR (produkovaný inak zdravou pečeňou) transformujúci sa na amyloid, ktorý sa ukladá do všetkých periférnych nervov a spôsobuje progresívny zánik senzitívnych, motorických a vegetatívnych nervových vlákien. Neliečená TTR-FAP má chronicko-progradientný priebeh s infauistnou prognózou, pacienti zomierajú do 10 rokov od prvých príznakov. Tafamidis je prvým farmakom, ktoré sa selektívne viaže na TTR a inaktivuje jeho tetraméry (12, 13). Tým zabraňuje transformáciu TTR na amyloid a klinickému rozvoju ochorenia. V roku 2012 Európska leiková agentúra odporučila tafamidis na liečbu TTR-FAP v iniciálnom štádiu. **Amifampridín** bol v roku 2010 schválený Európskou leikovou agentúrou ako nová „orphan therapy“ pre *Lambert-Eatonov myastenický syndróm* (LEMS) (14). LEMS je vzácné a zneschopňujúce autoimunitné ochorenie nervosvalového spo-

jenia. Manifestuje sa výraznou svalovou slabostou, ktorú spôsobujú autoprotilátky proti napäťovo-závislým kalciovým kanálom typu P/Q v presynaptických motorických zakončeniach (14, 15, 16). Autoprotilátky spôsobujú významný pokles vstupu kalcia do presynaptických zakončení, čo viedie k blokáde uvoľňovania acetylcholínu z presynaptických motorických zakončení a k zlyhaniu nervosvalového prenosu, ktoré sa manifestuje výraznou svalovou slabostou. U pacientov s LEMS má v liečbe klúčový význam imunoterapia. Viacerí pacienti s LEMS však nereagujú dostatočne na imunoterapiu a majú dlhodobo zneschopňujúcu neurologickú symptomatológiu. Amifapridín blokuje napäťovo-závislé káliové kanály a tým prolonguje depolarizáciu presynaptickej motorickej membrány. Predĺženie akčných potenciálov zvyšuje vstup kalcia do presynaptických zakončení a následne zvyšuje uvoľňovanie acetylcholínu, čo viedie k zlepšeniu nervosvalového prenosu a k zlepšeniu svalovej sily a klinických príznakov LEMS (14, 15, 16). **Autoimunitné neuromuskulárne ochorenia** tvoria širokú skupinu zriedkavých chorôb: akútne a chronické autoimunitné polyneuropatie, akvirovaná neuromyotónia, Morvanov syndróm, stiff person syndróm, 6 foriem myastenie gravis s variabilnou imunopatogenézou a rôznymi cieľovými antigénmi, Lambert-Eatonov myastenický syndróm, heterogénnu skupinu autoimunitne podmienených myozitíd. Autoimunitné neuromuskulárne ochorenia sú liečiteľné a vyliečiteľné modernými metódami imunoterapie a ich vzájomnými kombináciami.

# Rozpoznajte Pompeho chorobu včas



a pomôžte zmeniť  
prognózu ochorenia.<sup>1</sup>

K dispozícii je jednoduché skríningové vyšetrenie.

Viac informácií na:  
[www.spravnadiagnoza.cz](http://www.spravnadiagnoza.cz)



Literatúra: 1. Hogemann MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, Reuser AJJ, van den Doorn PA, van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005;64(12):2139-2141.

(kortikoterapia, imunosupresívne preparáty, tymektómia, plazmaferéza, intravenózny imunoglobulín, monoklonové protilátky). Pre prognózu pacientov quo ad sanationem je rozhodujúce včasné určenie správnej diagnózy.

### Literatúra

1. Špalek P. Rabdomyolýza – etiológia, patogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba. Neurológia 2017;12(1):5-10.
2. Mattosova S, Hlavata A, Špalek P, et al. Late-onset form of Pompe disease. Bratisl Med J. 2015;115:502-505.
3. Špalek P. 10 rokov projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR. Neurológia 2017;12(3):135-139.
4. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018;123(4):416-427.
5. Špalek P. Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho a Fabryho chorobou v SR. Neurológia 2018;13(1):41.
6. Mrázová L. Duchennova svalová dystrofie – patogeneza, klinický obraz, diagnostika, aktuální možnosti terapie. Neurológia 2016;11(1):13-15.
7. Mercuri E, Quinlivan R, Tuffery-Giroud S. Early diagnosis and treatment – the use of Ataluren in the effective management of Duchenne muscular dystrophy. Eur Neurol Review. 2018;13(1). Epub ahead of print.
8. Haberlová J, Slábá A, Hedvíčáková P, Doušová T. Spinální svalové atrofie – diagnostika, liečba, výzkum. Neurol prax. 2016;17(6):349-353.
9. Gidari T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. Dev Med Child Neurol. 2018 Sept 17. doi:10.1111/dmcn.14027 [Epub ahead of print].
10. Parente V, Corti S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. 2018 Feb 5;11:1756285618754501. doi: 10.1177/1756285618754501. eCollection 2018.
11. Messina S. New directions for SMA therapy. J Clin Med. 2018;7:251. doi:10.3390/jcm7080251.
12. Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. Neurol prax. 2013;14(6):296-300.
13. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5,5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. Amyloid 2016;23:178-183.
14. Mantegazza R, Meisel A, Sieb JP, Le Masson G, Desnuelle C, Essing M. The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches. Neurol Ther. 2015;4(2):105-124.
15. Oh SJ, Shcherbakova H, Kostera-Pruszczyk A, et al. LEMS Study Group. Amifampridine phosphate (Firdapse) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. Muscle Nerve 2016;53(5):717-725.
16. Špalek P, Cibulčík F, Vincent A. Amifampridín – „orphan drug“ v liečbe Lambert-Eatonovo myastenického syndrómu: výsledky 4-ročnej liečby u 2 pacientov. Neurológia 2019;14 (1):5-11.

### Skúsenosti s liečbou pacientov s Pompeho chorobou v SR

K. Juríčková<sup>1</sup>, A. Hlavatá<sup>1</sup>,  
K. Brennerová<sup>1</sup>, S. Mattošová<sup>2</sup>,  
A. Šalingová<sup>3</sup>, V. Hupka<sup>4</sup>, P. Špalek<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Detská klinika LF UK a NÚDCH,  
Centrum dedičných metabolických  
porúch, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav lekárskej biológie, genetiky  
a klinickej genetiky LF UK a UNB,  
Bratislava

<sup>3</sup>Oddelenie laboratórnej medicíny  
NÚDCH, Centrum dedičných  
metabolických porúch, Bratislava

<sup>4</sup>NÚSCH, a. s., Detské kardiocentrum,  
Bratislava

<sup>5</sup>Centrum pre neuromuskulárne  
ochorenia, Neurologická klinika  
SZU a UNB, Nemocnica Ružinov,  
Bratislava

Pompeho choroba (PD) je autozómovo recesívne dedičné metabolické ochorenie na úrovni lyzozómov. Deficit  $\alpha$ -glukozidázy vedie k akumulácii glykogénu v lyzozómoch všetkých tkanív, najmä v priečne pruhovanom svalstve a v myokarde. Priebeh ochorenia je variabilný. Od najťažšieho a rýchlo progredujúceho postihnutia novorodencov a dojčiat až po manifestáciu v dospelosti s postupnou progresiou príznakov. Infantilná forma sa typicky prezentuje

s výraznou svalovou slabostou, kardiomypatiou a respiračným zlyhávaním. Klinický obraz u pacientov s juvenilnou a adultnou formou („late-onset“ forma) je spojený so slabosťou proximálneho končatinového svalstva, zátažovou dýchavičnosťou a respiračnou nedostatočnosťou. Dysfunkcia respiračného svalstva môže predchádzať pletencovú slabosť až u tretiny „late-onset“ pacientov. Korelácia medzi respiračnými a pohybovými schopnosťami je slabá. Postihnutie dýchacieho svalstva, najmä diafragmy, je spôsobené myopatickými zmenami a akumuláciou glycogenu v neurónoch. Prvá pacientka s infantilnou formou bola diagnostikovaná v druhej polovici 90-tych rokov, ešte v období, keď nebola dostupná liečba. Od roku

2006 je už aj na toto lyzozómové ochorenie dostupná enzymová substitučná liečba (ERT) rekombinantnou α-glukozidázou. V roku 2009 sme na Slovensku začali liečiť pomocou ERT prvého pacienta s PD. Dodnes ich bolo spolu 13 (3 s infantilnou formou, 10 s late-onset formou). Vzhľadom na progresiu tohto chronického ochorenia pacienti okrem pohybových pomôcok (barla, chodítka či vozík) využívajú aj prístroje na podporu respiračných funkcií (DÚPV, SiPAP, kašľový asistent). Pravidelné sledovanie pacientov (motorické a respiračné funkcie, biochemické a metabolické parametre) umožňuje nielen správny manažment komplikácií vznikajúcich pri ochorení, ale aj správne načasovanie liečby u asymptomatických pacientov.

## Polyneuropatie

### Terapie neuropatickej bolesti – přehled doporučení a klinická praxe

E. Vlčková, J. Bednařík

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Neuropatická bolest (NB) je bolest vznikající důsledkem léze či nemoci, které postihují somatosenzitivní nervový systém. Jedná se o klinický příznak širokého spektra onemocnění periferního i centrálního nervového systému. Její prevalence se podle provedených metaanalýz klinických studií v obecné populaci pohybuje v rozmezí 7 – 10 %. Terapie NB vykazuje určitá specifika a řada běžně užívaných analgetik (paracetamol, nesteroidní revmatika) není v této indikaci

dostatečně účinných. V posledních 10 letech bylo proto publikováno několik doporučení pro léčbu NB, a to včetně českého klinického standardu (Bednařík et al., 2011). Doporučení zmíněného standardu jsou plně v souladu s následně publikovanými guidelines, a to vč. velmi detailní metaanalýzy speciální skupiny zaměřené na neuropatickou bolest (Special Interest Group on Neuropathic Pain, NeuPSIG) při Mezinárodní asociaci pro studium bolesti (International Association for the Study of Pain, IASP) (Finnerup et al., 2015) nebo britských doporučení National Institute for Health and Care Excellence (NICE, upgrade

2018). Mezi léky 1. volby patří podle všech uvedených doporučení antiepileptika pregabalin a gabapentin a antidepresiva ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu či noradrenalinu ( duloxetin a venlafaxin) či tricyklických antidepresiv (zejména amitriptylin). Při výběru vhodného léku je nutné zvážit preference pacienta a také kontraindikace jednotlivých preparátů a jejich nežádoucí účinky. Většina doporučení se shoduje na vhodnosti zvážit při neúčinnosti či neoptimální toleranci nasazeného preparátu jiný lék 1. volby. Častým důvodem neúčinnosti terapie je přitom nízké dávkování, v němž léky nedosahují účinných terapeutických hladin. Možnou léčebnou alternativou je také kombinace více preparátů. Teprve při nedostatečné účinnosti či nemožnosti použít žádny z léků 1. volby přichází na řadu možnost použít léků 2. volby, k nimž patří opiody (především tramadol) a v případě lokalizované bolesti také topická léčba transdermálně aplikovaným koncentrovaným kapsaicinem nebo lidocainem. Ostatní léky (tedy jiná antiepileptika, botulotoxin A, kanabinoidy či kyselina thioktová) jsou pak řazeny až mezi léky 3. nebo 4. volby a jejich použití se v různých doporučeních liší. Přehledné sdělení sumarizuje možnosti využití jednotlivých preparátů, jejich doporučené dávkování a možné nežádoucí účinky a kontraindikace a také specifika jejich použití (preskripní či indikační omezení) v klinické praxi v českých a slovenských podmínkách. Zhodnocena je také specifická léčba určitých klinických jednotek (např. post-

herpetické neuralgie, neuralgie trigemini apod.), pokud jsou pro ni k dispozici cílená doporučení.

### Literatura

1. Bednář J, Ambler Z, Opavský J, et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N.* 2012;75/108(1):93-101.
2. Finnerup NB, Attal N, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
3. NICE. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Update 2018. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.

### **Prvý prípad sporadickej late-onset formy familiárnej amyloidnej polyneuropatie v SR**

Prednáška je podporená spoločnosťou PFIZER

P. Špalek<sup>1</sup>, I. Martinka<sup>1</sup>, S. Mattošová<sup>2</sup>, J. Veverka<sup>1</sup>, J. Chandoga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia (TTR-FAP) je zriedkavé hereditárne ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti. TTR-FAP spôsobuje proteín transtyretín (TTR) s pozmenenou primárhou štruktúrou, inak produkovaný zdravou pečeňou. Identifikovaných bolo cca 130 patogénnych amyloidogenných mutácií v TTR géne lokalizovanom na 18. chromozóme.

Mutácie zodpovedajú za destabilizáciu tetraméru transtyretínu, zvýšené zastúpenie monomérov a následne tvorbu amyloidných formácií. Amyloid sa ukladá do všetkých periférnych nervov a spôsobuje progresívny zánik senzitívnych, motorických a vegetatívnych nervových vláken.

Existujú 2 formy TTR-FAP:

- Early-onset forma so začiatkom vo veku okolo 30 rokov, ktorú sme diagnostikovali v jednom príbuzenstve v SR. Spôsobuje ju vzácná mutácia Val71Ala v TTR géne. Neliečená TTR-FAP má chronicko-progredientný priebeh s infaustnou prognózou. TTR je produkovaný pečeňou, preto sa koncom 90. rokov 20. storočia u pacientov s TTR-FAP začali realizovať transplantácie pečene. Tafamidis je prvým farmakom, ktorý sa selektívne viaže na transtyretín, zabraňuje jeho transformácii na amyloid a zamedzuje rozvoju ochorenia. U jedného pacienta sme v roku 2010 indikovali transplantáciu pečene, ktorá významne spomalila progresiu polyneuropatie. Traja nositelia patogénnej mutácie Val71Ala sú zatiaľ asymptomatickí a kandidáti na liečbu tafamidisom.
- Late-onset forma TTR-FAP vzniká vo veku nad 60 rokov. Jej rozvinutú formu sme diagnostikovali u dvoch bratov vo veku 70 a 73 rokov potvrdením patogénnej amyloidnej mutácie Val30Met. V ďalších 2 generáciách sa patogénna mutácia potvrdila u piatich asymptomatických jedincov, ktorí sú dispenzarizovaní a kandidáti na liečbu tafamidisom.

Sporadickej forma transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie nemá familiár-

ny výskyt. Je spôsobená *de novo* mutáciami v TTR géne. Sporadickej formu sme diagnostikovali u 71-ročnej ženy, ktorá bola odoslaná na našu kliniku s diagnózou polyneuropatie nejasnej etiologie. Klinickými, laboratórnymi a elektrofyziológickými vyšetreniami sme u pacientky zistili chronic-kú axonálnu senzomotorickú polyneuropatiu, ktorá je najčastejším klinickým fenotypom sporadickej formy. Diagnózu sme definitívne potvrdili sekvenčnou analýzou TTR génu s nálezom patogénnej amyloidnej mutácie Ile127Val v heterozygotnom stave. V rodinnej anamnéze sa nezistili údaje svedčiace o výskytre ochorenia u rodičov ani žiadneho z ich príbuzných.

**Záver:** Priažnivá prognóza pacientov so všetkými 3 formami transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie závisí od včasného určenia správnej diagnózy a včasnej ordinácie tafamidisu. Od 1. januára 2019 sme v SR iniciovali projekt výhľadávania pacientov s transtyretínovou amyloidnou polyneuropatiou. V súčasnosti možno patogénne amyloidogénne mutácie detegovať skríningovým molekulárno-genetickým vyšetrením, pričom DNA sa izoluje zo suchej kvapky krvi.

### **Morfologické metody objektivizace neuropatie tenkých vláken – výhody a limitace**

A. Rajdová, J. Raputová, I. Kovalčová, M. Horáková, G. Honová, D. Kec, J. Bednářík, E. Vlčková

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Neuropatie tenkých vláken (NTV) je samostatným subtypom polyneuropatie, postihujúcim predilekčeně či výhradne

málo myelinizovaná či nemyelinizovaná tenká nervová vlákna. Zlatým standardem diagnostiky NTV je vyšetření intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken (IENFD) z kožní biopsie. Relativně novou metodou je pak konfokální mikroskopie rohovky (CCM), umožňující hodnocení tenkých nervových vláken v rohovce. Cílem sdělení je poskytnout souhrn výhod, a naopak limitací obou těchto morfologických metod.

Kožní biopsie je metodou minimálně invazivní a zejména u pacientů s diabetickou neuropatií je zvažováno možné vyšší riziko zhoršeného hojení ran. CCM je metodou zcela neinvazivní a v tomto smyslu se jeví výhodnější. V klinické praxi se však s komplikovaným hojením ran po provedeném odběru kožní biopsie setkáváme výjimečně. Na pracovišti autorů se za 16 let zkušeností a více než 1 000 odebraných vzorků jednalo max. o 0,5 – 1 % provedených výkonů a ani v jednom případě nešlo o komplikace závažné či vyžadující následnou intervenci.

Kontraindikací obou metod je alergie na lokální anestetika. Pacienti jsou na tuto okolnost před vyšetřením obou metod cíleně dotazováni a v případě anamnézy alergie není vyšetření prováděno – alergická reakce během vyšetření je proto extrémně vzácná. Hodnocení CCM není spolehlivé ani u pacientů s anamnézou oční operace (včetně laserových zákroků) či úrazů očí. Z těchto důvodů nelze vyšetření CCM provést asi u 30 % pacientů, došetřovaných pro možnou NTV. Naproti tomu kožní biopsii je možné vyšetřit prakticky u všech pacientů s výjimkou jedinců se závažnými trofickými změnami ve

vyšetřované oblasti, což je však u pacientů s čistou NTV velmi vzácné.

Limitem CCM vyšetření je nutnost dobré spolupráce pacienta. CCM proto nelze vyšetřit např. u pacientů s kognitivním deficitem či některými okohybnnými poruchami. Vzhledem ke konstrukci mikroskopu může být provedení CCM limitováno i habitem pacienta (komplikované u výrazně obézních pacientů) nebo závažnějším onemocněním krční páteře. Vyšetření je také obtížně proveditelné u pacientů vysoce citlivých na jakoukoli manipulaci v oblasti očí nebo jejich blízkosti. Kožní biopsie je v tomto smyslu vhodnější metodou s menším spektrem omezení, proveditelnou téměř u všech jedinců. Také tolerance neinvazivního CCM vyšetření je dle našich zkušeností významně horší než tolerance minimálně invazivní kožní biopsie (v souboru více než 200 jedinců vyšetřených oběma metodami byla pro 85 % z nich CCM vyšetřením náročnějším a/nebo hůř tolerovaným).

Validita a technické provedení vyšetření CCM stejně jako kvalita získaných snímků významně kolísá v závislosti na zkušenostech vyšetřujícího. Nižší kvalita snímků může přitom komplikovat možnost hodnocení a spolehlivost nálezů. Validita preparátů získaných v rámci zpracování kožní biopsie je závislá na zkušenosti zpracujícího laboratoře, na erudovaných pracovištích je však zcela bezproblémová.

Obě metody vyžadují zaučení vyšetřujících v metodice hodnocení. Výhodou CCM je však neomezená možnost přehodnocování získaných snímků. V tomto smyslu je méně výhodná kožní biopsie, protože na preparátech barvených pomocí metody

neprímé imunofluorescence dochází při opakovaném hodnocení ke snížení fluorescence a omezené hodnotitelnosti.

Výhodou CCM je také prakticky neomezená opakovatelnost vyšetření (v případě, že pacient vyšetření toleruje) a tedy dobrá možnost využití vyšetření pro longitudinální sledování pacientů. Počet kožních biopsíí, proveditelných u jednoho pacienta, je pochopitelně omezený. Komplikovanou otázku je pak diagnostická validita vyšetření. Vzhledem k length-dependent distribuci postižení u většiny pacientů s NTV lze předpokládat vyšší senzitivitu kožní biopsie. Publikované práce však poukazují i na dobrou diagnostickou validitu CCM. K dispozici je dosud jen velmi omezený počet prací, přímo srovnávajících obě metody a k této otázce se zatím nelze zcela jednoznačně vyjádřit.

V souhrnu je CCM vhodnější z hlediska neomezené opakovatelnosti vyšetření a hodnocení snímků. Je však častěji kontraindikováno a vykazuje řadu dalších limitů a horší toleranci ze strany pacientů. V případě srovnatelné či dokonce lepší validity kožní biopsie tak toto vyšetření pravděpodobně zůstane zlatým standardem diagnostiky NTV.

### CIDP a diabetes – dilema a výzva

G. Hajaš, B. Jamrichová, B. Veselý,  
M. Brozman  
Neurologická klinika FSVaZ UKF a FN  
Nitra

Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) patrí

medzi liečiteľné autoimunitné neuromuskulárne ochorenia. Je charakterizovaná postupným vývojom proximálnej a distálnej svalovej slabosti končatín, senzitívnej poruchy a poklesu reflexov. Diagnostika CIDP je náročná a zahŕňa dôkladné zhodnotenie klinického obrazu a precízne elektrofyziologické vyšetrenie. Diagnostický a terapeutický problém môže nastaviť v prípade, že ide o diabetického pacienta. Klinické aj elektrodiagnostické prejavy CIDP a diabetickej neuropatie sú podobné a môžu sa navzájom prekrývať. Výskyt CIDP je u diabetikov vyšší ako v ostatnej populácii.

Prezentujeme kazuistiku 59-ročného pacienta s diabetes mellitus 2. typu, u ktorého sa v priebehu niekoľkých mesiacov vyvinula chabá kvadruparéza s dominujúcou proximálnou svalovou slabosťou a senzitívnu poruchou. Na základe klinického obrazu, vývoja ochorenia, výsledkov likvoru a elektrofyziologického vyšetrenia sme diagnostikovali CIDP. Keďže išlo o diabetika, ako liečbu prvej voľby sme indikovali intravenózny imunoglobulín (IVIG), z ktorej pacient významne profitoval. Vztah diabetu a CIDP je predmetom diskusií. Pri rozlišovaní CIDP u diabetických pacientov by nás k správnej diagnóze mohli naviest characteristiky, ako je signifikantná proximálna motorická slabosť, významné postihnutie horných končatín, nedávna diagnóza diabetu – väčšinou dobre kompenzovaného, ako aj pozitívna reakcia na podanie IVIG.

# Diabetická polyneuropatia

## Bolestivá diabetická polyneuropatie: fakta a otázky

J. Bednářík, E. Vlčková

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Bolestivá forma diabetické distální symetrické senzitivně-motorické polyneuropatie (pDSPN) postihuje asi 20 % nemocných s diabetem. Je spojena s častými a významnými komorbiditami (zejména poruchami spánku, úzkostí a depresí) a zhoršuje kvalitu nemocných s diabetem. V diagnostice pDSPN se používají jak screeningové dotazníkové testy založené na typických deskriptorech neuropatické bolesti, tak laboratorní metody (kožní biopsie, konfokální mikroskopie rohovky, stanovení termických prahů) založené na detekci poštižení tenkých senzitivních nervových vláken, které je podmínkou vzniku neuropatické bolesti. Poznatky o patofyzioligii rozvoje bolestivé formy diabetické polyneuropatie se rozšiřují, avšak dosud nejsou známy jednoznačné rizikové faktory, které by umožnily její prevenci či predikci jejího rozvoje. Mechanismy vzniku neuropatické bolesti jsou multifaktoriální, v poslední době se zvyšuje zájem o geneticky podmíněný vliv dysfunkce napěťově řízených sodíkových kanálů stejně jako o podíl centrálního nervového systému. Léčba bolesti je prozatím symptomatická a dosud nepříliš uspokojivá.

## Algoritmy a úskalia diagnostiky diabetickej neuropatie

E. Kurča

Neurologická klinika JLF UK a UNM,

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Martin

Diagnostika diabetickej neuropatie (DN) sa zakladá na klinickom neurologickom vyšetrení a výsledkoch pomocných laboratórnych a prístrojových metodíkach. 1. Klinické posúdenie subjektívnych a objektívnych príznakov s možnosťou použitia špeciálnych validovaných dotazníkov (napr. MNSI – Michigan Neuropathy Screening Inventory). 2. Kvantitatívne testovanie senzitivity (napr. Biothesiometria, CASE IV). 3. Testovanie sudomotoriky (napr. Neuropad, Thio-Test, sympatiková kožná odpoveď). 4. Neurofyziológia (motorické a senzitívne konduktívne štúdie, prípadná ihlová EMG). 5. Kožná biopsia s hodnotením IENFD. 6. Korneálna konfokálna mikroskopie s hodnotením rohovkových tenkých vláken. 7. Testy na prítomnosť autonómnej neuropatie v jednotlivých systémoch (napr. spektrálna analýza variability srdcového rytmu pri kardiovaskulárnej autonómnej neuropatii). Osobitnou diagnostickou výzvou je izolovaná diabetická neuropatia tenkých vláken. Ďalším problémom je stanovenie neinvazívneho biologického markera, ktorý by bol vhodný nielen na stanovenie diagnózy diabetickej neuropatie, ale zároveň by spĺňal podmienky pre presnú kvantifikáciu diabetického neuropatického poškodenia a jeho prípadnej progresie, ktorý by mohol byť použitý ako cieľový ukazovateľ v rámci kontrolovaných klinických štúdií (štandardné EMG túto potrebu napĺňa iba čiastočne).

# Myopatie

## Pletencová svalová dystrofie spojená s mutací ve FKRP genu – variabilita fenotypu a úskalí diagnostiky

R. Mazanec<sup>1</sup>, L. Mensová<sup>1</sup>,  
M. Ivaničová<sup>1</sup>, D. Baumgartner<sup>1</sup>,  
V. Potočková<sup>1</sup>, J. Zámečník<sup>2</sup>,  
K. Stehlíková<sup>3</sup>, L. Fajkusová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neuromuskulární centrum FN Motol a 2. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup>Interní hematologická a onkologická klinika, Sekce vrozených genetických chorob, FN Brno a CEITEC, Brno

Pletencové svalové dystrofie limb girdle (LGMD) představují vzácnou skupinu svalových dystrofií, které jsou charakterizované svalovou slabostí pletencových svalů s progresivním průběhem. Nová molekulárně genetická klasifikace z roku 2017 představuje LGMD jako heterogenní skupinu svalových dystrofií s autozomálním typem dědičnosti buď dominantním (LGMD 1, nově LGMD D), kterých je cca 10 %, nebo recesivním (LGMD2, nově LGMD R). Nejčastější pletencové svalové dystrofie LGMD představují LGMD R1 (mutace v genu pro kalpain3) cca 30 % a LGMD R9 (mutace v genu FKRP – fukutin related protein) cca 19 %.

LGMD R9 FKRP related jsou příkladem extrémní variability fenotypu od lehkých forem až po Duchenne/Becker-like formy. Věk nástupu příznaků kolísá mezi 12 – 20 lety a postihují nejprve svaly pleťence pánevního, později i ramenního, jsou symetrické, mohou být spojené s hypertrofií

lýtek, se šlachovými kontrakturami a méně často s dilatační kardiomyopatií. Progrese myopatického syndromu je relativně rychlá a ztráta samostatné lokomoce nastává obvykle mezi 30. – 40. rokem života. V paraklinických testech je nápadná vysoká elevace hladiny kreatinkinázy ( $CK > 50 \text{ ukat/l}$ ). Významnou roli v diagnostice hraje zobrazování svalů (MRI), které je neinvazivní a prokazuje typické vzorce postižených svalů. Význam svalové biopsie (imunohistochemie) je v posledních letech snížen preferencí molekulárně genetických testů, které sekvenační analýzou potvrzují kauzální mutace ve FKRP genu. Histopatologické nálezy zahrnují sníženou expresi α-dystroglykanu a endomyziální infiltráty s invazí makrofágů do svalových vláken, což imponuje jako zánětlivá reakce a může vést k záměně dystrofie za myozitidu. Kauzální terapie není k dispozici a dispenzární péče v neuromuskulárních centrech (NMC) zahrnuje především péči kardiologickou (možnost TX srdce), ventilační (non-invazivní BiPAP a kašlaci asistenty), genetické poradenství a rehabilitační léčbu. Naše zkušenosti s touto formou LGMD budou prezentované na souboru pacientů z NM Centra FN Motol.

## Změna struktury a funkce paraspinalních svalů u pacientů s bolestmi dolní části zad

B. Adamová, E. Vagaská, S. Voháňka  
Neurologická klinika FN Brno  
a Lékařské fakulty MU, Brno

Bolesti dolní části zad (low back pain – LBP) jsou mimořádně častým a ze

socioekonomického hlediska závažným zdravotním problémem. Celoživotní prevalence bolestí dolní části zad se udává kolem 84 %, přičemž u 44 – 78 % osob se vyskytují relapsy těchto potíží.

S bolestmi dolní části zad jsou asociovaný různé degenerativní změny bederní páteře, které lze identifikovat pomocí MR bederní páteře, na bolestech dolní části zad se rovněž podílí i postižení paraspinálních svalů.

Paraspinalní svaly jsou tvořeny dvěma hlavními svalovými skupinami, mediálně se nachází transversospinální skupina, která zahrnuje především m. multifidus, a laterálněji je m. erector spinae, který je tvořen zejména m. longissimus a m. iliocostalis. Paraspinalní svaly hrají důležitou funkci při pohybech trupu, přispívají k udržení postury a stability páteře. U pacientů s bolestmi dolní části zad dochází k funkčním i strukturálním změnám paraspinálních svalů.

Morfologické změny, které jsou spojené se svalovou degenerací, zahrnují tukovou infiltraci a svalovou atrofii. Tyto změny lze vyšetřit na CT a zejména na MR. Vizuálně semikvantitativně můžeme pomocí CT nebo MR hodnotit tukovou infiltraci (fatty infiltration; FI), pomocí kvantitativních parametrů můžeme hodnotit tři základní morfologické vlastnosti paraspinálních svalů: velikost průřezové plochy (cross sectional area; CSA), svalovou denzitu a podíl tukové tkáně neboli tukovou infiltraci (fatty infiltration; FI). Při procesu svalové degenerace dochází ke změnám těchto parametrů, které se radiologicky projeví snížením hodnoty CSA, snížením denzity a zvýšením FI.

Struktura paraspinálních svalů je také ovlivněna řadou fyziologických proměnných, ke kterým patří věk, pohlaví, BMI (body mass index). V dostupné literatuře existují důkazy, že atrofie paraspinálních svalů a zvýšení podílu tukové tkáně uvnitř paraspinálních svalů je významně asociováno s LBP.

Z diferenciálně diagnostického hlediska je nutné změny v paraspinálních svalech asociované s bolestmi dolních částí zad odlišit od postižení paraspinálních svalů u pacientů s myopatií. Výrazná slabost thorakolumbálních svalů může být spojena s tzv. camptocormií (neboli bent spine syndrome). Myopatie s postižením paraspinálních svalů se označují jako axiální myopatie, jsou však relativně vzácné.

Axiální myopatie můžeme rozdělit na 2 skupiny dle přítomnosti postižení i jiných svalových skupin (mimo axiální svaly), a to (1) myopatie s dominantním postižením axiálních svalů a (2) myopatie s výrazným postižením paraspinálních svalů jako součást širšího myopatického postižení (kromě myopatického postižení axiálních svalů je přítomno i postižení jiných svalových skupin obdobně též). Bude uveden diagnostický postup při chronických bolestech dolní části zad spojených s degenerací paraspinálních svalů k vyloučení přítomnosti axiální myopatie.

Lze shrnout, že strukturální a funkční změny paraspinálních svalů jsou časným nálezem u pacientů s chronickými bolestmi dolní části zad, je nutné je odlišit od fyziologických změn (zejména v důsledku sarkopenie) a dále od-

lišit od postižení paraspinalních svalů v důsledku axiální myopatie, která je však vzácná.

Práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705) a projektem specifického výzkumu MUNI/A/1072/2017.

### Axiální myopatie

S. Voháňka, B. Adamová

Neuromuskulární centrum FN Brno

Postižení axiálního svalstva je více či méně obvyklou součástí řady svalových chorob. U některých nosologických jednotek však jde o dominantní a charakteristický typ postižení. Klinicky se manifestuje kyfotizací postury a tzv. „bent spine“ syndromem neboli kamptokormií. Někdy je spojena s kontrakturnami a syndromem rigidní páteře. Postižení axiálního svalstva můžeme také detektovat magnetickou rezonancí. Nejčastější příčinou jsou různé geneticky podmíněné svalové choroby, méně často zánětlivé myopatie.

Mezi pletencovými myopatiemi je axiální postižení nejčastěji zmiňováno u kalpainopatie a dysferlinopatie. Dále je popisována u laminopatií a RYR1 myopatií.

V dětském věku je axiální myopatie spojena s mutacemi v genu pro SEPN1 (Selenoprotein-1) a DNM2 (Dynamin-2). V dospělosti může být prominentním příznakem adultní formy Pompeho nemoci (GSD II) nebo sporadické pozdní formy nemalinové myopatie. Axiální myopatie může být spojena s respirační insuficiencí zvl. v případě mutace v SEPN1 nebo pozdní adultní formy Pompeho nemoci.

V první kazuistice je demonstrován případ pacientky s mutací v genu SEPN1, který se projevil se syndromem rigidní páteře a respirační insuficiencí. V druhé kazuistice je popsán případ nemocného s pozdní adultní formou Pompeho nemoci. Choroba se projevila „bent spine“ syndromem, který byl dlouho mylně považován za spinální postižení, včetně operačního řešení.

### Translarna – dosavadní výsledky léčby a výhled od budoucna

L. Juříková, Z. Bálintová, O. Havlík

Klinika dětské neurologie FN Brno a LF MU, Brno

Duchennova svalová dystrofie (DMD) je se svou incidencí 1 : 3 500 nově narozených chlapců nejčastější svalovým onemocněním dětského věku. Je způsobena mutací v genu pro dystrofin, který se nalézá na X chromozomu. Jedná se o onemocnění poměrně rychle progredující, ke ztrátě samostatné chůze dochází průměrně kolem 12 let, postupně se svalová slabost šíří i na horní končetiny, v časně dospělosti se přidávají srdeční a dechové potíže, a právě srdeční či dechové selhání bývá nejčastější příčinou smrti, a to již kolem 30. roku života.

Translarna (účinná látka ataluren) představuje první schválenou léčbu pro pacienty s DMD u nichž je onemocnění způsobeno bodovou nonsense mutací. Jedná se o malou molekulu, která cílí na překlenutí genetického defektu a částečně obnovuje produkci dystrofinu. Tím zmírňuje

klinické projevy nemoci. Účinnost Atalurenu prokázala randomizovaná, placebem zaslepená studie, které se zúčastnilo 164 pacientů z 11 zemí ve věku od 5 do 16-ti let. Lék schválila Evropská léková komise v červenci roku 2014 ke komerčnímu použití. V ČR jsou pacienti léčeni od roku 2016 a aktuálně tuto léčbu dostává 12 pacientů.

Přednáška se zaměřuje na princip léku, výsledky klinických studií, ale zejména na výsledky léčby nejen u našich pacientů, ale i ve světě. V poslední části budou prezentovány novinky, zejména úprava indikačních kritérií pro léčbu Translarnou.

### Hypokaliemická myopatia

M. Sosková<sup>1</sup>, F. Jurčaga<sup>1</sup>,  
A. Kadubcová<sup>2</sup>, P. Špalek<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurologické oddelenie, Nemocnica sv. Michala, a. s., Bratislava

<sup>2</sup>Oddelenie AIM, Nemocnica sv. Michala, a. s., Bratislava

<sup>3</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

**Úvod:** Hypokaliémia je najčastejšou elektrolytovou abnormalitou, ktorá sa prejavuje svalovými príznakmi. Ľahká hypokaliémia (3 – 3,5 mmol/l) môže spôsobovať únavu, miernu svalovú slabosť a myalgie, stredne ľažká hypokaliémia (2,5 – 3,0 mmol/l) zreteľnú svalovú slabosť postihujúcú najmä proximálne svalstvo. V sére dochádza k zvýšeniu CK v korelácii so stupňom hypokalié-

mie a svalovej slabosti. Ľažká hypokaliémia (pod 2,5 a najmä pod 2,0 mmol/l) spôsobuje štrukturálnu myopatiu so segmentálnou nekrózou, degeneráciou a vakuolizáciou svalových vlákien. Výraznejšia hypokaliémia v kombinácii s hyperosmolalitou predstavuje riziko vzniku rabdomolyzy. Príčinou hypokaliémie sú nadmerné renálne alebo gastrointenstínalne straty kália, farmáká (káliumdiuretické, laxanciá, amfotericín, mineralokortikoidy, lítium), etylizmus a chronický abúzus toluénu. Korekcia hypokaliémie vedie k úprave svalovej sily a poklesu zvýšenej hladiny CK v sére.

**Kazuistiky:** 52-ročná žena s náhlym vznikom generalizovanej svalovej slabosti. Klinicky bol prítomný obraz chabej kvadruplégie a nevýbavné šľachovo-okosticové reflexy. Respiračné, bulbárne a tvárové svalstvo bola intaktné. V anamnéze abúzus etanolu, laxancií a fenacetínu. Vyšetrením likvoru a EMG vyšetrením sme vylúčili akútну polyradikuloneuritídu Guillain-Barré. V sére bola prítomná výrazná hypokaliémia (2,5 mmol/l), výrazne zvýšená hladina CK (147 ukat/l) a hyperosmolalita. Pri rehydratácii a substitúcii kália došlo k rýchlej úprave klinického nálezu a laboratórnych parametrov. Promptná úprava klinického stavu po korekcii kália potvrdila diagnózu akútnej myopatie pri závažnej hypokaliémii.

44-ročná pacientka s anamnézou venóznej trombózy v oblasti ľavého stehna v roku 2012, inak bez závažnejšieho predchorobia. Bola prijatá na neuro-

logické oddelenie pre 5 dní trvajúce progredujúce výrazné svalové bolesti HKK aj DKK s pocitom ich opuchu a slabosti. Objektívne bola prítomná slabosť končatinového svalstva akcentovaná proximálne na HKK, menej na DKK, s edematózne presia knutými svalmi a podkožím s palpačnou bolestivosťou, nízke ršo, erytému v oblasti dekoltu a vitiligo. Vo vstupných laboratórnych parametroch bola hypokaliémia ( $2,88 \text{ mmol/l}$ ), hyperCKémia ( $20,84 \text{ ukat/l}$ ), elevácia myoglobínu ( $654,7 \text{ ng/l}$ ), ľahko zvýšené CRP ( $9,2 \text{ mg/l}$ ). Po parenterálnej substitúcii kália sme vzhľadom na supnovanú dermatomyozitídu podali metylprednizolón i. v., pacientka pocíťovala zmiernenie bolesti a subjektívne zlepšenie svalovej sily. V krvných výsledkoch, ktoré boli k dispozícii až poobede v deň prijatia, bolo výrazne zvýšené TSH ( $14,57 \text{ IU/l}$ ), hyperosmolarita ( $320 \text{ mosm/l}$ ), hypovitaminóza B12 ( $140 \text{ pg/ml}$ ) a hypovitaminóza D ( $16,64 \text{ ng/ml}$ ). Večer prišlo k rýchlemu postupnému rozvoju výraznej slabosti ľavých končatín až takmer s obrazom chabej hemiplégie. CT a CTAg vyšetrenie mozgu ordinované na vylúčenie centrálnej príčiny ťažkostí bolo v norme. Počas CT vyšetrenia sa stav pacientky zhoršoval, pridala sa výrazná slabosť pravých končatín a slabosť šijového svalstva. V kontrolných laboratórnych vyšetreniach bola prítomná ťažká hypokaliémia ( $1,79 \text{ mmol/l}$ ), metabolická acidóza. Ordinovaná bola kontinuálna substitúcia kália cez CVK, kaliémia sa napriek substitúcii prehĺbila až na hodnotu  $1,40 \text{ mmol/l}$ . V priebehu

noci sa hladina kália postupne zvyšovala a paralelne sa zlepšoval klinický stav pacientky. S úpravou hypokaliémie došlo súčasne k postupnému poklesu až úprave hladiny CK v priebehu 3 dní a k úplnej úprave klinického stavu. Pacientka bola vyšetrená endokrinológom, ktorý pre novodiagnostikovanú Hashimotovu autoimunitnú tyreoiditídu s hypotyreózou začal substitučnú liečbu. V súvislosti s pátraním po príčine hypokaliémie nefrológ diagnostikoval renálnu tubulárnu acidózu.

Vzhľadom na rýchly pokles hyperCKémie paralelne s úpravou hypokaliémie a následnú rýchlu úpravu klinického obrazu predpokladáme, že hypokaliémia zohrávala rozhodujúcu úlohu v pri vzniku klinických ťažkostí. Na rýchлом rozvoji klinického obrazu sa mohla spolupodieľať aj neliečená hypotyreóza a nedá sa vylúčiť zvýraznenie hypokaliémie po i. v. podaní metylprednizolónu.

**Záver:** Pre prognózu pacientov s hypokaliemickou myopatiou je okrem korekcie hypokaliémie dôležitá včasná diagnostika jej príčiny a v prípade potreby promptná kauzálna terapia primárneho ochorenia.

### Hypokaliemické periodické paralýzy sekundárnej genézy

J. Martinková, I. Straka, G. Timárová  
II. neurologická klinika LF UK a UNB,  
Bratislava

Periodické paralýzy predstavujú vzácnu skupinu neuromuskulárnych ochorení, pri ktorých je porucha na úrovni iónových kanálov. V klinickom ob-

raze dominujú epizódy svalovej slabosti s absenciou myalgií, pričom precipitu-júcim faktorom vedúcim k manifestácii býva nadmerné cvičenie, hladovanie či diéta s vysokým obsahom karbohydrátov. Hypokaliemické periodické paralýzy (HPP) delíme na primárne (familiárne) a sekundárne.

V našej prednáške prezentujeme 4 pacientov hospitalizovaných na našom pracovisku, u ktorých sme diagnostikovali hypokaliemickú periodickú paralýzu sekundárnej príčiny.

V prvej kazuistike išlo o opakovanej HPP po diéte a po dehydratácii u pacienta s chronickým obličkovým

zlyhaním. V kazuistike 2 išlo o opakovanej HPP indukovanú liekmi a pri novodiagnostikovanej hypertyreóze. V tretej kazuistike bola HPP spôsobená nadmer-ným príjomom cukrov u pacienta s hypo-tyreózou. V kazuistike 4 bola pri HPP u pacienta novodiagnostikovaná renálna insuficiencia.

Záverom chceme poukázať na to, že v klinickej praxi je dôležité myslieť na periodické paralýzy ako príčinu svalovej slabosti a na správnu diagnostiku sekundárnej príčiny hypokalimémie, nakoľko býva vo väčšine prípadov dobre liečiteľná s kompletou úpravou svalovej slabosti.

## Invited lecture

### **Statin-myopathy and myositis**

J. B. M. Kuks

University Medical Centre Groningen,  
The Netherlands

Most myopathies have a genetic cause but in the case of an acquired myopathy it is of utmost importance to get a proper diagnosis to prevent the patient from getting severely disabled. In this presentation I will discuss a dramatic clinical course in a patient who

became nearly tetraplegic after using statins. In spite of discontinuation of the medication he got worse and worse and finally he became bedridden to despair of his care givers.

Some considerations on statin-myopathy and the development to an auto-immune problem will be the hallmark of this presentation. Some caveats regarding other medications, as provided by literature, will be highlighted.

# Autoimunitné neuromuskulárne ochorenia

## Stiff person syndrom. Soubor nemocných

E. Ehler<sup>1</sup>, I. Štětkářová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a PKN, Pardubice

<sup>2</sup>Neurologická klinika 3. LF UK Praha a FNKV, Praha

Stiff person syndrom (SPS) je řidce se vyskytující porucha charakterizovaná zvýšením svalového napětí, epizodickým výskytem svalových spazmů a řadou další klinických příznaků. Příčinou hypertonie je porucha GABA-ergní inhibice, a to jak na úrovni míšní tak i mozkové. EMG nález se vyznačuje přítomnost trvalé aktivity motorických jednotek, a to nezávisle na poloze končetin či protažení svalu. Aktivita se tlumí po podání diazepamu. Až u 60 % nemocných se v séru nachází u autoimunitních forem protilátky proti GAD65 (dekarboxyláza kyseliny glutamové), u paraneoplastických forem protilátky proti amphiphysinu. U SPS se často vyskytuje další autoimunitní nemoci (thyreoidita, encefalitida). SPS je často asociovaný s dalšími chorobami. U části nemocných se jedná o paraneoplastický typ SPS. Nejčastější léčba SPS zaměřená na autoimunitní proces je plazmaferéza nebo vysoké dávky imunoglobulinu intravenózně, méně často i. v. kortikosteroidy. V léčbě zaměřené na hypertoni a spasmy svalů je na prvním místě baclofen, ale tak diazepam a další myorexancia. Udržovací léčba je nej-

častěji kombinací kortikoidu s imuranem a malou dávkou baclofenu. Prezentujeme soubor 7 nemocných – 4 žena a 3 muže. U 2 z nich jsme prokázali tumor (tymom B, karcinom močového měchýře) a u 2 jiný autoimunitní proces (thyreoidita, autoimunitní limbickou encefalitidu). Terapeuticky jsme zvolili 4-krát plazmaferézu, 2-krát intravenózní imunoglobulinu a jedna nemocná byla opakováně léčena jak plazmaferézou, tak imunoglobulinu.

Podpořeno výzkumným projektem Karlovy Univerzity Progres Q35.

## Klinický obraz, diagnostika a liečba CIDP u detí

Prednáška podporená spoločnosťou CSL BEHRING

P. Špalek<sup>1</sup>, M. Kolníková<sup>2</sup>,

L. Nemčovičová<sup>3</sup>, M. Koprušáková<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

<sup>3</sup>Ambulancia pediatrickej neurológie, Neuroped, s. r. o., Nitra

<sup>4</sup>Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Chronická inflamatívna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je zriedkavé autoimunitné ochorenie, ktoré sa manifesteruje závažnými motorickými a senzitívnymi príznakmi. CIDP sa diagnostikuje podľa EFNS/PNS klinických, elektromyografic-

kých, podporných a vylučujúcich kritérií z roku 2010 (1). Diagnostika je založená na klinickom obraze a priebehu, elektrodiagnostických kritériách multifokálnej demyelinizačnej neuropatie, na náleze proteino-cytologickej disociácie v CSL, na MR náleze zhrubnutia a enhancementu gado-línia v oblasti plexov a/alebo spinálnych koreňov a na základe klinického zlepšenia pri imunoterapii (1, 2, 3, 4, 5). V práci referujeme o našich skúsenostiach s diagnostikou a liečbou CIDP v detskom veku – u 3 chlapcov a 3 dievčat. Pre prognózu detí s CIDP je rozhodujúce včasné určenie správnej diagnózy a adekvátnie ordinovaná imunoterapia. Autoimunitný proces pri CIDP spôsobuje demyelinizáciu nervových vlákien, pri dlhšom trvaní neliečeného ochorenia dochádza k axonálnej dysfunkcii, ktorá je terapeuticky ľahko ovplyvniteľná (2, 3, 4). Závažnosť prognózy v závislosti od stupňa axonopatie výstižne vyjadruje pojem „time is axon“. Pri voľbe liečby prvej línii u detí je nutné zohľadňovať formu a závažnosť CIDP, komorbiditu a riziko vzniku nežiaducích účinkov (1, 2, 3, 4, 5). U 40 – 50 % detí sa CIDP manifestuje akútnym „Guillain-Barré like“ vznikom so závažnou symptomatológiou. Tento klinický stav vyžaduje rýchly a intenzívny liečebný zásah, preto je indikovaná 5-dňová kúra IVIG v dávke 0,4 g/kg/deň. Liečba detí s CIDP musí byť dlhodobá/dlhoročná. Dlhodobá kortikoterapia má u detí v porovnaní s dospelými signifikantne vyšší výskyt závažných nežiaducích účinkov. Najzávažnejším a špecifickým nežiaducim účinkom kortikoterapie v detskom veku je retardácia rastu (6). Ďalšími závažnými vedľajšími prejavmi sú cushingoidný syndróm, výrazná nadváha,

útlm nadobličkových funkcií, steroidný diabetes, u dievčat poruchy menštruácie (6). U detí s CIDP je jednoznačne preferovaná chronicko-intermitentná liečba IVIG aj pre jeho výborný bezpečnostný profil (2, 3, 4, 5). IVIG sa podáva v jednorazovej dennej dávke 0,4 – 0,6 g/kg/deň v 4 – 5-týždňových intervaloch. Po dosiahnutí farmakologickej remisie sa jednorazová dávka IVIG pozvolne znižuje a neskôr sa predĺžuje interval medzi podaniami IVIG. Klinický stav detí s CIDP sa musí pravidelne kontrolovať. Pri znižovaní a ukončovaní liečby IVIG je nutné kalkulovať s rizikom recidívy CIDP. Doteraz nie sú k dispozícii žiadne biomarkery, ktoré by umožňovali predvídať relapsy CIDP. Deti s CIDP sú veľmi dobrými respondérmi na liečbu IVIG. Podľa literárnych údajov sa u detí s CIDP trvalá remisia dosiahne po priemerne 4-ročnom trvaní liečby IVIG (3, 4, 6).

### Literatúra

1. EFNS/PNS CIDP Guidelines. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. J Peripher Nerv Syst. 2010;15:1-9.
2. Riekhoff AGM, Jadoul C, Mercelis R, et al. Childhood chronic demyelinating polyneuropathy - three cases and a review of the literature. Eur J Ped Neurol. 2013;16:315-331.
3. Haliloglu G, Yüksel D, Temocin CM, et al. Challenges in pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neuromusc Dis. 2016;26(12):817-824.
4. Špalek P. Intranervózny imunoglobulín v liečbe CIDP. Neurol praxi. 2018;19(4):271-275.
5. Silwal A, Pitt M, Phadke R, et al. Clinical spectrum, treatment and outcome of children with suspected diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neuromusc Dis. 2018;28(9):757-765.
6. Ferra G, Petrillo MG, Giani T, et al. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. Int J Molec Sci. 2019;20:444-469.

## **MMN a MADSAM – kontinuum jedného ochorenia (kazuistika)**

*Prednáška podporená spoločnosťou TAKEDA*

L. Gurčík<sup>1</sup>, P. Špalek<sup>2</sup>, F. Cibulčík<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologické oddelenie VNsP, Levoča

<sup>2</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

**Úvod:** Multifokálna motorická neuropatia (MMN) je autoimunitná neuropatia s charakteristickým atakovitým alebo chronickým vývojom asymetrickej svalovej slabosti horných alebo aj dolných končatín bez porúch senzitivity. Diagnóza sa opiera o kardinálne klinické, elektrofiziologické a o podporné nálezy podľa medzinárodne akceptovaných diagnostických kritérií MMN (EFNS/PNS rok 2010). V klinickom náleze je na určenie diagnózy potrebná viacložisková progresívna svalová slabosť v distribúcii najmenej dvoch periférnych nervov a normálna senzitivita. Pri vodivostných štúdiach motorických nervov býva kardinálnym nálezom istý alebo pravdepodobný kondukčný blok. K podporným diagnostickým kritériám patria pozitívny titer IgM autoprotilátok proti GM1ganglioziidom, zvýšená proteinorachia v likvore <1 g/l, MRI nález T2 signálových hyperintenzít a zhrubnutí štruktúr v oblasti plexus brachialis a klinické zlepšenie pri liečbe intravénozným imunoglobulínom (IVIG).

Multifokálna získaná demyelinizačná senzitívna a motorická neuropatia (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy – MADSAM) na rozdiel od MMN postihuje aj senzitívne nervy, niekedy aj s prítomnosťou neuropatickej boles-

ti. Podľa EFNS/PNS kritérií (rok 2010) patrí MADSAM do skupiny atypických foriem chronickej inflamatórnej demyelinizačnej polyneuropatie (CIDP). Z pomocných vyšetrení sa u skoro všetkých pacientov zistuje hyperproteinorachia likvoru, ktorá býva výraznejšia ako pri MMN, niekedy presahuje 1 g/l. U určitých odlišnostiach v imunopatogenéze MADSAM svedčí prítomnosť normálnych titrov IgM autoprotilátok proti GM1ganglioziidom a významnejšie uplatňovanie celulárnych imunopatologických mechanizmov. V porovnaní s MMN sú pri MADSAM v EMG náleزوchn okrem motorických kondukčných blokov prítomné aj kondukčné abnormality senzitívnych nervov. V terapii CIDP vrátane MADSAM sú liečbou prvej voľby IVIG alebo kortikosteroidy.

**Kazuistika:** Prezentujeme 53-ročného pacienta, u ktorého sa v roku 2010 začala vyvíjať atakovite progredujúca asymetrická slabosť svalov s dominujúcim postihnutím ľavej hornej končatiny v distribúcii viacerých nervov bez porúch citlivosti. Pacient spĺňal kardinálne klinické, elektromyografické aj podporné diagnostické kritériá pre diagnózu MMN. V roku 2014 bol nastavený na chronickú udržiavaciu terapiu IVIG v pravidelných intervaloch s priaznivým efektom – zastavenie progresie MMN a zlepšenie paréz na ľavej HK. V roku 2017 sa pridružili príznaky postihnutia senzitívnych nervov na dolných končatinách a ľavej hornej končatine – parestézie, mierne poruchy taktilnej citlivosti. Klinický obraz, elektrofiziologické a laboratórne nálezy v súčasnosti spĺňajú diagnostické kritériá pre MADSAM. U pacienta pokračujeme v chronicko-intermitentnej

liečbe IVIG v jednorazovej dávke 50 g. Po skrátení intervalu medzi aplikáciami IVIG senzitívne príznaky významne ustúpili.

**Záver:** MMN a MADSAM patria k zriedkavým chronickým autoimunitným ochoreniam periférneho nervového systému. Napriek určitým rozdielom v patogenéze, diagnostických kritériach a terapeutických postupoch majú MMN a MADSAM podobný klinický obraz, priebeh, elektrofyziologické nálezy a priaznivú reakciu na IVIG, preto sú považované za kontinuum jedného ochorenia.

### Faryngo-cerviko-brachiálny variant Guillain-Barrého syndrómu s akútym respiračným zlyhaním indukovaný *Legionella pneumophila*

P. Špalek<sup>1</sup>, J. Kochanová<sup>2</sup>,  
Ľ. Mišáková<sup>3</sup>, A. Cimprichová<sup>2</sup>,  
M. Kotrbancová<sup>4</sup>, M. Špaleková<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Neurologické oddelenie, FN Trenčín

<sup>3</sup>OAIM, FN Trenčín

<sup>4</sup>Ústav epidemiológie LF UK,  
Bratislava

**Úvod:** Guillain-Barrého syndróm (GBS) je akvirovaná akúttna zápalová polyradikuloneuropatia, ktorá spôsobuje demyelinizáciu a/alebo axonálne postihnutie na rôznych úrovniach vrátane spinálnych koreňov a kraniálnych nervov. Hoci GBS je často idiopatický, viaceré infekčné agens môžu indukovať vznik GBS, napr. *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, vírus influenze alebo parain-

fluenzy, skupina herpetických vírusov. *Legionella pneumophila* (L. p.) je gram-negatívna baktéria, ubikvitárna vo vodných prírodných a v človekom vytváraných eko-systémoch (vodovodná sieť, klimatizačné zariadenia, prevádzky hydroterapie), ktorá môže vyvolávať ďalšiu formu pneumónie známu ako legionárska choroba. L. pneumophila nie je bežný patogénny faktor pri GBS. V literatúre je opísaných len niekoľko prípadov akútnej polyradikuloneuritidy, ktoré vznikli v kauzálnej súvislosti s legionelovou pneumóniou.

**Kazuistika:** U 75-ročného pacienta referujeme o faryngo-cerviko-brachiálnej manifestácii GBS s akútou respiračnou insuficienciou, ktorá sa manifestovala v časovej koincidencii s ďalšou pneumóniou spôsobenou L. pneumophila. Ochorenie začalo v polovici 02/2017 pocítom diskomfortu v hrdle a febrilitami. 22. februára 2017 bol pacient priyatý na NO FN Trenčín pre bulbárny syndróm, neschopnosť prehlitania (zavedená nazogastrická sonda), poruchu artikulácie a fonácie, výraznú slabosť svalstva oboch ramenných pletencov a výraznú slabosť šijového svalstva. V likvore sa zistila hraničná proteinorachia. EMG nález bol nešpecifický. CT vyšetrením hrudníka sa zistila pneumónia; CRP 175; leukocytóza 13 460. Pre vznik akútnej respiračnej insuficiencie bol pacient 24. februára 2017 preložený na OAIM FN Trenčín. Bola realizovaná tracheostómia, pacient bol napojený na ÚPV. Stav bol hodnotený ako akút na respiračná insuficiencia kombinovanej etiológii pri GBS a pri pneumónii. Pacientovi bola ordinovaná 5-dňová kúra

IVIG v celkovej dávke 140 g a empirická i. v. liečba Augmentinom a Amoksiklavom. 27. februára 2017 sa v moči dokázal antigen L. pneumophila séroskupiny 1 v ELISA teste s vysokou pozitivitou – OD (optická denzita) 131,4 (cut-off -3,0). L. pneumophila sa dokázala aj PCR vyšetrením v moči a v sére pacienta. Všetky ostatné sérologické a kultivačné vyšetrenia zamerané na inú etiológiu pneumónie boli negatívne. Po potvrdení legionelovej etiológie bol pacient liečený cielene Ciprofloxacínom i. v. po období 17 dní a následne Azitromycínom per os počas 14 dní. Pri tejto antibiotickej liečbe a po 5-dňovej kúre IVIG sa klinický stav faryngo-cerviko-brachiálneho GBS a legionelovej pneumónie postupne zlepšoval. Pacient bol prestavený na spontánnu ventiláciu a 8. marca 2017 extubovaný. Po efektívnej cielenej antibiotickej liečbe bolo 13. marca 2017 kontrolné vyšetrenie moču na dôkaz antigenu L. pneumophila ešte ľahko pozitívne, ale s výrazným poklesom OD z hodnoty 131,4 na 5,9 (norma do 3,0). Objektívna neurologická

symptomatológia sa zlepšovala pomaly. Pacient bol 21. marca 2017 s cieľom intenzívnej rehabilitácie preložený do UNB Ružinov. 28. apríla 2017 pri prepustení do ambulantnej starostlivosti bol objektívny neurologický nález v norme, ako rezíduum boli nevýbavné rša, svalová sila a aktívna motorika boli upravené.

**Záver:** L. pneumophila patrí k infekčným agens, ktoré môžu indukovať vznik GBS. Akútne polyradikuloneurítida GBS v časovej koincidencii s legionelovou pneumóniou sa považuje za prejav kauzálnej súvislosti medzi legionelovou infekciou a vznikom GBS. Dôkaz antigenu L. pneumophila v moči ELISA testom má konfirmačný význam pri stanovení diagnózy legionárskej choroby. Pre priaznivú prognózu pacientov majú rozhodujúcu úlohu včasné určenie diagnózy GBS a legionelovej pneumónie, kvalitná intenzívistická terapia, ordinácia cielenej antibiotickej liečby a intervenčná imunoterapia intravenóznym imunoglobulínom.

## Spinálne muskulárne atrofie

### Satelitné sympózium podporené spoločnosťou BIOGEN

#### Spinálne muskulárne atrofie

I. Martinka

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Spinálne muskulárne atrofie (SMA) predstavujú skupinu autozomál-

ne recesívnych hereditárnych ochorení charakterizovaných progresívou degeneráciou dolných motoneurónov, klinicky progredujúcou slabosťou a atrofizáciou kostrového svalstva.

Molekulárno-genetickým podkladom SMA je homozygotné poškodenie génu

SMN1 (survival motor neuron) kódujúceho tvorbu SMN proteínu, ktorého nedostatok spôsobuje narušený splicing pre-mRNA v dolných motoneurónoch, čo vedie k predčasnej degenerácii a bunkovej smrti. U každého jedinca (zdraví aj pacienti so SMA) je v genóme obsiahnutý aj SMN2 gén minimálne v jednej kópii. SMN2 gén tiež kóduje tvorbu SMN proteínu. V 75 – 90 % je jeho produkтом afunkčný rozvetvený SMN1 proteín a len v 10 – 25 % plne funkčný proteín SMN. Od počtu kópií SMN2 génu v genóme pacienta so SMA (a tým aj od celkovej hladiny SMN proteínu) závisí vek prezentácie a závažnosť klinických príznakov. Podľa týchto kritérií rozlišujeme 4 typy SMA:

1. **SMA typ I** (akútnej infantilnej, m. Werdnig-Hoffman) so vznikom od narodenia do 6 mesiacov,
2. **SMA typ II** (chronická infantilná) so vznikom vo veku 6 – 18 mesiacov,
3. **SMA typ III** (chronická juvenilná, m. Kugelberg-Welander) so vznikom od 18 mesiacov veku do dospelosti,
4. **SMA typ IV** (adultná) so vznikom v dospelosti (typicky v polovici 4. dekády).

Klinicky sa SMA všeobecne prezentuje **chabou slabostou kostrového svalstva s prevahou proximálne, hypotóniou, šlachovo-okosticovou areflexiou, fascikuláciemi, atrofiami svalov**. Závažnosť príznakov a rýchlosť progresie sa pri jednotlivých formách SMA značne líšia. Pri SMA I je prítomná ťažká generalizovaná hypotónia a svalová slabosť („floppy baby“), sťažené satie a prehĺtanie, respiračná insuficiencia, môže byť prítomná arthrogryposis

multiplex a deformity skeletu (skolióza). Pre SMA II je typické oneskorenie motorického vývinu (neschopnosť samostatne sa posadiť ani po 1. roku života). Môže byť prítomný aj posturálny tremor, respiračné zlyhávanie, muskuloskeletálne deformity, pseudo-hypertrofia m. gastrocnemius. Väčšina pacientov s SMA III je schopných samostatne sedieť a chodiť, manifestuje sa však progredujúca proximálna svalová slabosť s výraznejším postihnutím dolných končatín, fascikulácie, hypotónia a svalové atrofie. Klinický obraz u pacienta so SMA IV je podobný ako pri SMA III, motorický deficit je menej výrazný, progresia pomalšia.

Pri diagnostike SMA má veľký význam anamnéza, klinický obraz, EMG (šíroké polyfázické potenciály s vysokou amplitúdou, spontánna aktivita). Definitívna diagnóza sa stanoví na základe molekulárno-genetického vyšetrenia SMN1 génu.

Liečba SMA bola donedávna len symptomatická a podporná (rehabilitácia, protetické pomôcky, korekčné operácie, non-invazívna ventilácia, PEG). Od roku 2017 je k dispozícii na liečbu pacientov so SMA **nusinersen**. Ide o „antisense“ oligonukleotid, ktorého úlohou je na základe zásahu do trankripcie mRNA SMN2 génu zvyšovať hladinu plne funkčného SMN proteínu u pacientov so SMA.

Prognóza pacientov so SMA je rôzna. 95 % pacientov so SMA I zomiera do 18 mesiacov veku. Dĺžka života pacientov so SMA II sa rôzni od 2 rokov veku až po 3. dekádu života. U väčšiny pacientov so SMA III a IV nie je celková stredná

dĺžka života skrátená, je však výrazne narušená kvalita života. Je výrazný predpoklad, že liečba nusinersenom povedie k zlepšeniu prognózy predovšetkým u pacientov s najťažšími formami SMA. Dlhodobé výsledky s nusinersenom zatiaľ nie sú k dispozícii.

### **Léčba dětských SMA pacientů lékem nusinersen (Spinraza) – první zkušenosti**

J. Haberlová

Neuromuskulární centrum, Klinika  
dětské neurologie FN Motol, Praha

Spinální svalová atrofie je vrozené neurodegenerativní onemocnění motoneuronů předních rohů míšních. S incidencí 1 : 10 000 se řadí mezi vzácná onemocnění. Příčina je u většiny pacientů dána homozygotní delecí SMN1 genu s následnou poruchou tvorby SMN proteinu, proteinu nutného pro přežití motoneuronů předních rohů míšních. V malém množství je SMN protein tvořen i tzv. pseudogenem – SMN2 genem. Počet kopíí SMN2 genu je v populaci variabilní a modifikuje tíži obtíží u SMA pacientů. Fenotypicky dle věku nástupu obtíží a tíže svalové slabosti rozlišujeme základní 4 typy. SMA typ 1 s nástupem do 6. měsíce věku, pacienti bez léčby nikdy nejsou schopni samostatného sedu, SMA

typ 2 s nástupem do 18. měsíce věku, pacienti jsou schopni samostatného sedu ale ne samostatné chůze, SMA typ 3 věk nástupu obtíží po roce věku – pacienti jsou schopni samostatné chůze ale jen dočasně, SMA typ 4 první obtíží se objevují až v dospělosti. Do roku 2016 byla SMA nejčastější příčinou úmrtí kojenců a batolat na vrozené onemocnění. Nyní, pro novou možnost léčby nusinersenem (Spinrazou), je situace velmi odlišná.

Nusinesren (Spinraza) je lék který modifikuje přepis RNA v oblasti SMN2 genu a tím zvyšuje tvorbu chybějícího SMN proteinu. Jedná se o první a prozatím jedinou kauzální léčbu SMA. Lék je v ČR dostupný od 11/2017. Aktuálně je na léčbě v celé ČR okolo 50 dětských pacientů.

Jelikož je léčba nusinersenem (Spinrazou) finančně nákladná je v ČR centrována do 3 neuromuskulárních center pro dětské pacienty (FN Motol Praha, FN Brno, FN Ostrava). Do dnešního dne je v ČR léčba limitována věkem a tíží obtíží, nyní však probíhají nová jednání s plátcí o změně téchto pravidel. První zkušenosti ukazují, že z léčby profituje většina SMA pacientů.

Během sdělení budou prezentovány výsledky 33 pacientů léčených aktuálně v NM Centru FN Motol, jejich úskalí a rizika.

# Varia

## **Analýza klinického exomu a expanzních genů *C9orf72* a *ATXN2* v souboru 35 pacientů s onemocněním motoneuronů**

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

Genetika onemocnění motoneuronů je značně heterogenní, s formami monogenetickými i mnohem méně prozkoumanými komplexními genetickými rizikovými faktory. Pouze 5 – 10 % pacientů s onemocněním motoneuronů má pozitivní rodinnou anamnézu, avšak více než 70 % těchto případů lze vysvětlit kauzální mutací jednoho z 20 známých genů. Až 90 % onemocnění představují formy sporadické, u kterých jsou kauzální mutace obvykle nalézány jen v 10 % případů.

V našem souboru vybraných 35 pacientů s převážně sporadickou formou onemocnění motoneuronů (33 sporadická, 2 familiární) byla provedena 1. PCR a fragmentační analýza pro zachycení expanze v genu *C9orf72* a v genu *ATXN2* (genetický analyzátor ABI3130) 2. Sekvenování nové generace s použitím panelu pokrývajícím více než 4 800 klinicky relevantních genů s popsanou funkcí (TruSight One Panel, Illumina) na platformě HiSeq 1500/2000 3. bioin-

formatická analýza dat a identifikace kauzálních variant.

V souboru byly zachyceny mutace u 8 pacientů z 35 (oba pacienti s familiární formou a 6 ze 33 pacientů s formou sporadickou, 18 %) v genech asociovaných s onemocněním motoneuronů: *C9orf72* (4 pacienti), *ATXN2*, *FUS*, *SOD1*, *TBK1* (každá mutace po 1 pacientovi) a dále *OPTN* (současně s expanzí *C9orf72* u jedné pacientky). Analýza širšího souboru dále probíhá a stejně tak jsou další možné kauzální varianty předmětem pokračující bioinformatické analýzy.

## **Klinický obraz klíčem ke genetické verifikaci diagnózy Pompeho nemoci (kazuistika)**

L. Mensová<sup>1</sup>, R. Mazanec<sup>1</sup>, P. Ješina<sup>2</sup>, V. Malinová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neuromuskulární centrum FN Motol a 2. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

Pompeho nemoc (glykogenóza II. typu) je vzácné autozomálně recessivní dědičné metabolické onemocnění zapříčiněné mutacemi v genu pro lysozomální kyselou α-1,4-glukosidázu (GAA). Důsledkem mutací je úplný či částečný deficit enzymu s následným střídáním glykogenu v buňkách mnohých tkání vedoucí k jejich poškození. Fenotypické projevy Pompeho nemoci jsou velmi variabilní. U forem s nástupem v dětství a dospělosti (late onset Pompe disease, LOPD) charakterizovaných přítomností

reziduální enzymatické aktivity dominuje svalová slabost a respirační obtíže. Prezentujeme kazuistiku 68leté ženy vyšetřované od jejích 40 let pro myalgie, únavu a slabost pelvifemorálních svalů. V 67 letech se nově objevila námahová dušnost a postupně intolerance horizontální s výraznou úlevou vsedě a ve stojí, pro kterou byla pneumologem indikována ventilační podpora. Biochemické vyšetření opakováně prokázalo elevaci transamináz, kreatinkinázy a myoglobinu. Elektromyografické vyšetření prokázalo pokročilou myogenní lézi. Sonografické vyšetření břicha odhalilo difuzní jaterní lézi s hepatomegalii. Test suché krevní kapky prokázal nízkou enzymatickou aktivitu kyselé  $\alpha$ -1,4-glukosidázy, proto bylo přistoupeno ke konfirmaci molekulárně genetickým vyšetřením. Vyšetřením genomové DNA byla u probandky nalezena jedna dříve popsaná patogenní mutace c.-32-12T>G v heterozygotní formě. Druhá patogenní mutace nalezena nebyla. Podmínkou pro definitivní diagnózu Pompeho nemoci a možnosti dosáhnout na léčbu je však přítomnost 2 mutací. Klinický obraz u této pacientky byl natolik přesvědčivý, že bylo genetické vyšetření opakováno a rozšířeno o vyšetření transkriptu. Toto druhé vyšetření objevilo heterozygotii pro dříve popsanou patogenní mutaci r.670C>U (na úrovni mRNA), c.670C>T na úrovni genomové DNA. Nález druhé mutace jednoznačně potvrdil diagnózu Pompeho nemoci u pacientky. Pacientce byla schválena úhrada enzymové substituční terapie.

## Anti-Müllerianský hormon jako markér ovariální rezervy u žen s nejčastějšími svalovými dystrofiemi

O. Parmová<sup>1</sup>, I. Šrotová<sup>1</sup>, E. Vlčková<sup>1,2</sup>, M. Hulová<sup>1</sup>, L. Mensová<sup>3</sup>, I. Crha<sup>4</sup>, P. Strádalová<sup>1</sup>, E. Králičková<sup>1</sup>, L. Juříková<sup>5</sup>, M. Podborská<sup>6</sup>, R. Mazanec<sup>3</sup>, L. Dušek<sup>7</sup>, J. Jarkovský<sup>7</sup>, J. Bednářík<sup>1,2</sup>, S. Voháňka<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika LF MU a FN

Brno, Brno, Česká republika

<sup>2</sup>CEITEC – Středoevropský technologický institut MU Brno, Brno, Česká republika

<sup>3</sup>Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česká republika

<sup>4</sup>Gynekologicko-porodnická klinika FN Brno, Brno, Česká republika

<sup>5</sup>Klinika dětské neurologie, LF MU a FN Brno, Brno, Česká republika

<sup>6</sup>Oddělení klinické biochemie FN Brno, Brno, Česká republika

<sup>7</sup>Ústav biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika

**Úvod:** Některé svalové dystrofie mohou mít negativní vliv na fertilitu. Jedním z faktorů, které se patofyziologicky podílí na poruše plodnosti u řady onemocnění, je snížená ovariální rezerva. Ovariální rezerva reflektuje počet oocytů, které jsou vaječníky schopné poskytovat k případnému oplodnění. Za nejlepší měřítko ovariální rezervy je v současnosti považován Anti-Müllerianský hormon (AMH). Cílem studie bylo vyhodnotit hladinu AMH jako jeden z markérů snížené plodnosti u pacientek s různými typy svalových dystrofií.

**Metodika:** Do studie bylo zahrnuto 21 žen fertilního věku s myotonickou dystrofií (MD) typu 1, 25 žen s MD typu 2, 12 žen s facioskapulohumerální svalovou dystrofií (FSHD), 12 žen nositelek mutace pro Duchennovu svalovou dystrofii (DMD) a 86 zdravých kontrol odpovídajícího věku (18 – 44 let). K měření hladiny anti-Mülleriánského hormonu v séru byla použita amplifikovaná enzymatická imunoanalýza.

**Výsledky:** Skupina žen s MD1 vykazovala významný pokles hodnot AMH (medián 0,7 ng/ml; rozsah 0 – 4,9 ng/ml) ve srovnání se zdravými kontrolami odpovídajícího věku (medián 2,7 ng/ml; rozsah 0 – 11,3 ng/ml) ( $p = 0,01$ ). Hladiny anti-Mülleriánského hormonu naopak nebyly statisticky významně rozdílné mezi zdravými kontrolami a ostatními hodnocenými skupinami žen, tedy pacientkami s MD2 ( $p = 0,98$ ), FSHD ( $p = 0,55$ ) ani nositelkami mutace pro DMD ( $p = 0,60$ ).

**Závěry:** Výsledky této studie prokazují poruchu plodnosti reflektovanou sníženou ovariální rezervou pouze u žen s MD1, ale ne u MD2, FSHD ani u nositelek mutace pro DMD.

### Doporučení pohybové aktivity pacientům s neuromuskulárním onemocněním

D. Botiková<sup>1,2</sup>, S. Voháňka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Rehabilitační oddělení FN Brno

Po dlouhou dobu byla pohybová aktivity u pacientů s neuromuskulárním onemocněním považována za nevhodnou

a kontraindikovanou z důvodu nadbytého poškozování svalových vláken fyzickou námahou. Pacient se tak dostával do bludného kruhu. Fyzická námaha sice může vést k určitému poškozování už i tak oslabených svalových vláken, avšak inaktivita vede k dalším ztrátám hmoty nepostižených svalů, ke snížení vytrvalosti, kondice a poklesu funkčních schopností pacienta. Vadné držení těla při inaktivitě prohlubuje zhoršení dechových funkcí, které jsou již oslabeny poklesem svalové hmoty dechových svalů. Dušnost podporuje další inaktivitu skrze nepříjemný a tísňivý vjem spojený s tělesnou námahou. Postupně se snižuje práh únavy, objevují se svalové a kloubní bolesti. Přirozeně dochází k hmotnostnímu přírůstku a pozvolna i ke snížení kostní denzity. Dle studií nyní víme, že středně intenzivní aerobní aktivita a nízce až středně intenzivní silová aktivita má potenciál zlepšit celkovou kondici a tím i funkční schopnosti pacientů s neuromuskulárním onemocněním. Morfologické změny ve svalech probíhají charakteristicky pro daný typ onemocnění. Prostřednictvím silového cvičení se tedy snažíme obsáhnout a formovat většinu nepostižených a dechových svalů. Aerobní aktivita udržuje a zlepšuje funkce transportního systému a přináší další benefity pohybu pro zdraví, kromě jiného i endorfiny snižující bolest a navozující pocit fyzické a psychické pohody. Rehabilitace by měla u pacientů s neuromuskulárním onemocněním implementovat komplexní pohybové aktivity do denního režimu a dlouhodobě dohlížet

na jejich správné a pravidelné provádění. O možnostech pohybových aktivit je vhodné pacienta informovat při pravidelných kontrolách v neuromuskulárním centru, ideálně formou vypracované příručky. Pouze tak může pacient alespoň částečně převzít odpovědnost a kontrolu nad svým pohybovým stavem a může tak ovlivnit kvalitu svého života.

### **Klinické syndromy v oblasti cervikálního plexu**

Z. Kadaňka jr.

Neurologická klinika FN Brno

Postižení kořenů C1 – 4 a cervikálního plexu v klinické praxi je sice časté, ale klinicky obtížně detekovatelné, protože postihuje senzitivní nervy v oblasti týla a ucha a motoricky mnoho svalů napojených na jazylku, jejíž porucha

ovlivňuje takové nespecifické funkce jako je dýchání, polykání a řeč a udržování otevřených dýchacích cest ve spánku. Jejich postižení je spíše vysvětlováno poruchami v oblasti mozkového kmenu. Postižení kořenů C4 vedoucí k paréze bránice je výjimečně oboustranné. Bolesti ucha jsou často vysvětlovány z lokálních poruch v oblasti zevního zvukovodu či mediootitidou. Cílem tohoto sdělení je upozornit na některé klinické syndromy z oblasti cervikálního plexu na podkladě jeho anatomie, jejich diagnostiku a léčbu. Půjde zejména o neuralgie n. occipitalis major a minor, n. auricularis magnus, nervu Arnoldova a Jacobsonova, o syndromu červeného ucha, o vztahu okcipitální neuralgie k migréně, o trigeminocervikálním komplexu a o lézi n. accessorius a phrenicus.





**Flebogamma® DIF**

Normálny ľudský  
imunoglobulín (IVIg)

50 mg/ml

100 mg/ml

# Be DIFFerent

- > Vysoká miera bezpečnosti vďaka **Dúálnej Inaktivácií** (Pasterizácia a metóda Solvent-Detergent) a **Filtrácií** (20 nm)<sup>1,2</sup>
- > Dostupnosť 5% a 10% koncentrácie, pripravený na okamžité použitie
- > Overená účinnosť a znášanlivosť pri substitučnej a imunomodulačnej terapii<sup>3,6</sup>

#### Skrátená informácia o lieku

**Flebogamma DIF 50 mg/ml infúzny roztok.** **Zloženie:** 1ml obsahuje 50mg normálneho ľudského imunoglobulínu (IVIg). **Indikácie:** Substitučná liečba dospeľých, detí a dospevajúcich (2 - 18 r.). Syndróm primárneho imunodeficitu so zniženou tvorbou protílátok. Hypogamaglobulinémia a rekurenčné bakteriálne infekcie u pacientov s chronickou lymphatickou leukémiou, u ktorých zlyhalo profilaktická liečba antibiotikami. Hypogamaglobulinémia a rekurenčné bakteriálne infekcie u pacientov vo fáze mnohopočetného myelómu, u ktorých zlyhalo odpoveď na pneumokovú imunizačiu. Hypogamaglobulinémia u pacientov po transplantácii krvotvorných alegénnych kmeňových buniek (HSCT). Kongenitálny AIDS s rekurenčnými bakteriálnymi infekciami. **Imunomodulačia u dospeľých, detí a dospevajúcich (2 - 18 r.):** Primárna imunitná trombocytopenia (ITP) u pacientov s významnou krvácaním alebo pred chirurgickým zákrokom na úpravu počtu trombocytov. Guillain-Barrého syndróm, Kawasakiho choroba. **Dávkovanie:** Velkost dávky a režim dávkovania závisia od indikácie. Podrobnej schéma je súčasťou SPC. **Kontraindikácie:** Precitilivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Precitilivenosť na ľudské imunoglobulíny, najmä u pacientov s protílátkami proti IgA. Intolerancia fruktózy. U detí vo veku 0 - 2 r. nemusí byť vodená intollerancia fruktózy (HF) ešte zistená a môže byť smrteľná, preto im nesmie byť podaný tento liek. **Osobitné upozornenia:** Sorbitol: 1 ml lieku obsahuje 50 mg sorbitolu. Tento liek nesmie byť použitý u pacientov so vzácnou HF. Niektoré závažné nežiaduce účinky môžu súviest s rýchlosťou podávania infúzie. Je potrebné presne dodržiavať odporúčanú rýchlosť podávania infúzie. Niektoré nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie: v prípade vysokej rýchlosťi podávania infúzie, u pacientov, ktorí dostali normalný ľudský imunoglobulin prívýkrať, alebo keď bol zmernený prípravok normálneho ľudského imunoglobulínu, alebo ak uplynul dlhý časový interval od poslednej aplikácie infúzie. **Interakcie:** Po podaní prípravku môže dojsť po dobu minima 6 týždňov až 3 mesiacov k zníženiu účinnosti živých obstarávnych virušových vakcín (vakciny proti osýpkam, rubele, mumpsu a ovčinovým kňahám). **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hľásené nežiaduce účinky sú súvisiace s rýchlosťou podávania infúzie. Je potrebné presne dodržiavať odporúčanú rýchlosť podávania infúzie. Niektoré nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie: v prípade vysokej rýchlosťi podávania infúzie, u pacientov, ktorí dostali normalný ľudský imunoglobulin prívýkrať, alebo keď bol zmernený prípravok normálneho ľudského imunoglobulínu, alebo ak uplynul dlhý časový interval od poslednej aplikácie infúzie. **Interakcie:** Po podaní prípravku môže dojsť po dobu minima 6 týždňov až 3 mesiacov k zníženiu účinnosti živých obstarávnych virušových vakcín (vakciny proti osýpkam, rubele, mumpsu a ovčinovým kňahám). **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hľásené nežiaduce účinky prijaté od doby schválenia boli bolesť na hrudníku, sčerenie, zvýšený a znižený krvný tlak, malatrosnosť, dušnosť, nefroložos, zvracanie, horúčka, bolesť chriba, bolesť hlavy a zimnica. **Uchovávanie:** Pri teplote <30°C. **Balenie:** 10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml alebo 400 ml roztoku v liekoviach. **Držiteľ rozhodnutia o registrácií:** Instituto Grifols, S.A. Can Guasch, 2 - PARETS DEL VALLES 08150 Barcelona – Španielsko. **Registračné číslo:** EU/1/07/404/001-005. **Dátum prejazd registrácie/predĺženia registrácie:** 23.08.2007/24.04.2017. **Dátum revízie textu:** 01/2019.

**Flebogamma DIF 100 mg/ml infúzny roztok.** **Zloženie:** 1ml obsahuje 100mg normálneho ľudského imunoglobulínu (IVIg). **Indikácie:** Substitučná liečba dospeľych, detí a dospevajúcich (2 - 18 r.). Syndróm primárneho imunodeficitu so zniženou tvorbou protílátok. Hypogamaglobulinémia a rekurenčné bakteriálne infekcie u pacientov s chronickou lymphatickou leukémiou, u ktorých zlyhalo profilaktická liečba antibiotikami. Hypogamaglobulinémia a rekurenčné bakteriálne infekcie u pacientov vo fáze mnohopočetného myelómu, u ktorých zlyhalo odpoveď na pneumokovú imunizačiu. Hypogamaglobulinémia u pacientov po transplantácii krvotvorných alegénnych kmeňových buniek (HSCT). Kongenitálny AIDS s rekurenčnými bakteriálnymi infekciami. **Imunomodulačia u dospeľych, detí a dospevajúcich (2 - 18 r.):** Primárna imunitná trombocytopenia (ITP) u pacientov s významnou krvácaním alebo pred chirurgickým zákrokom na úpravu počtu trombocytov. Guillain-Barrého syndróm, Kawasakiho choroba. **Dávkovanie:** Velkost dávky a režim dávkovania závisia od indikácie. Podrobnej schéma je súčasťou SPC. **Kontraindikácie:** Precitilivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Precitilivenosť na ľudské imunoglobulíny, najmä u pacientov s protílátkami proti IgA. Intolerancia fruktózy. U detí vo veku 0 - 2 r. nemusí byť vodená intollerancia fruktózy (HF) ešte zistená a môže byť smrteľná, preto im nesmie byť podaný tento liek. **Osobitné upozornenia:** Sorbitol: 1 ml lieku obsahuje 50 mg sorbitolu. Tento liek nesmie byť použitý u pacientov so vzácnou HF. Niektoré závažné nežiaduce účinky môžu súvisiť s rýchlosťou podávania infúzie. Je potrebné presne dodržiavať odporúčanú rýchlosť podávania infúzie. Niektoré nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie: v prípade vysokej rýchlosťi podávania infúzie, u pacientov, ktorí dostali normalný ľudský imunoglobulin prívýkrať, alebo keď bol zmernený prípravok normálneho ľudského imunoglobulínu, alebo ak uplynul dlhý časový interval od poslednej aplikácie infúzie. **Interakcie:** Po podaní prípravku môže dojsť po dobu minima 6 týždňov až 3 mesiacov k zníženiu účinnosti živých obstarávnych virušových vakcín (vakciny proti osýpkam, rubele, mumpsu a ovčinovým kňahám). **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hľásené nežiaduce účinky prijaté od doby schválenia boli bolesť na hrudníku, sčerenie, zvýšený a znižený krvný tlak, malatrosnosť, dušnosť, nefroložos, zvracanie, horúčka, bolesť chriba, bolesť hlavy a zimnica. **Uchovávanie:** Pri teplote <30°C. **Balenie:** 50 ml, 100 ml alebo 200 ml roztoku v liekoviach. **Držiteľ rozhodnutia o registrácií:** Instituto Grifols, S.A. Can Guasch, 2 - PARETS DEL VALLES 08150 Barcelona – Španielsko. **Registračné číslo:** EU/1/07/404/006-008. **Dátum prejazd registrácie/predĺženia registrácie:** 23.08.2007/24.04.2017. **Dátum revízie textu:** 01/2019.

Podrobnejšie informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.** Pred predpísaním lieku si prečítajte, prosím, súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC). **Uplné znenie SPC je možné tiež získať na adresu:** Grifols International, S.A., obchodné zastúpenie pre Slovensko, Trnavská cesta 50/B, 821 02 Bratislava.

#### Referencie:

- 1) Belda FJ, Caballero S, Diez JM, et al. Study of PlanovaTM 20N nanofiltration as applied to Flebogamma® DIF. In: Etzioni A, Gambineri E, editors. Proceedings of the 15th Meeting of the ESID Medimond s.r.l., Florence, Italy; 2012. p. 5-8.
- 2) Jorquera JL. Flebogamma® 5% DIF development: rationale for a new option in IgM therapy. Clin Exp Immunol. 2009;157 Suppl 1:17-21.
- 3) Berger M. Flebogamma DIF Investigators. A multicenter, prospective, open label, historically controlled clinical trial to evaluate efficacy and safety in PID patients of Flebogamma® 5% DIF. J Clin Immunol. 2007;27(6):628-33.
- 4) Berger M, Pinciaro PJ, Althaus A, et al. Efficacy, pharmacokinetics, safety, and tolerability of Flebogamma® 10% DIF, a high-purity human IVIg, in PID. J Clin Immunol. 2010;30(2):321-9.
- 5) Julia A, Kovaleva L, Loría S, et al. Clinical efficacy and safety of Flebogamma® DIF, a new high-purity human IVIg, in adult patients with chronic ITP. Transfus Clin Immunol. 2009;19(5):260-8.
- 6) Kovaleva L, et al. Safety and efficacy of a 10% IVIg preparation in patients with ITP: results of two international, multicenter studies. Immunotherapy. 2016 Dec;8(12):1371-1381.





# Now Enrolling:

## A Phase 3 Clinical Trial for Eligible Patients with gMG

*Stop by our booth to learn more*

[www.argenx.com](http://www.argenx.com)

This study is sponsored by argenx. The safety and efficacy of the investigational agent being studied have not been established. There is no guarantee that the agent will receive health authority approval or become commercially available in any country where it is being investigated.  
© 2019 argenx all rights reserved

**Neurológia pre prax – Suplement 2**

Samostatne nepredajná príloha.

Citačná skratka: Neurol. Prax. Supl.

Vychádza ako príloha časopisu Neurológia pre prax.

Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).

Citácie sú spracované v CiBaMed.

**Spracovala spoločnosť SOLEN, s. r. o.,**

vydavateľ časopisu Neurológia pre prax

**Adresa redakcie:** SOLEN, s. r. o., Ambrova 5, 831 01 Bratislava,  
www.solen.sk, e-mail: redakcia@solen.sk

**Redaktorka:** Michaela Malová, malova@solen.sk

**Obchodné oddelenie:** Mag. Helena Machánková, machankova@solen.sk

**Grafická úprava a sadzba:** Ján Kopčok, kopcok@solen.sk

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov či inzerátov.

Reprodukcia obsahu je povolená len s priamym súhlasom redakcie.

**ISSN 1337-4451**

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION



**Normálny ľudský imunoglobulín  
(IVIg), 10 % roztok**

# Sila a odolnosť'



## ✓ Skrátená informácia o lieku

Pred predpisovaním si prečítajte úplnú informáciu o produkte: **KIOVIG** 100 mg/ml infúzny intravenezový roztok Liečivo 1 ml obsahuje: Normálny ľudský imunoglobulín 100 mg (čistota najmenej 98 % IgG). **Farmakoterapeutická skupina:** imunosféra a imunglobuliny; imunglobuliny, normálne ľudske, na intravaskulárne podanie, ATC kód: J06BA02. **Terapeutické indikácie:** Substitučná terapia u dospeľých, detí a dospevajúcich (vo veku 0 – 18 rokov) v nasledujúcich prípadoch: Syndróm primárnej imunodeficiencie (PID) s narušenou tvorbou protílátok. Sekundárna imunodeficiencia (SID) u pacientov, ktorí majú závažné alebo opakujúce sa infekcie, u ktorých je neúčinná antimikrobiálna liečba a ktorí majú preukázané zlyhanie špecifických protílátok (proven specific antibody failure, PSAF)\* alebo sérovú hladinu IgG < 4 g/l. \*PSAF = neschopnosť dosiahnuť aspoň 2-násobné zvyšenie množstva protílátok IgG proti pneumokómovým polysacharidovým a polyptitídovým antigenom.

**Imunomodulácia u dospeľých, detí a dospevajúcich (vo veku 0 – 18 rokov) v nasledujúcich prípadoch:** Primárna imúnna trombocytopenia (ITP) u pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo pred lekárskym zákonrom na úpravu počtu krvných doštičiek. Guillain-Barrého syndróm. Kawasakiho choroba (v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou). Chronická zapalovacia demyelinizačná polyradikuloneuropatia (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP). Multifokálna motorická neuropatia (MMIN).

**Dávkovanie:** Dávka a dávkovacia schéma závisia od indikácie. Pri substitučnej terapii dávka môže byť odlišná pre každého pacienta v závislosti od farmakogenetické a klinické odpovede. Normálny ľudský imunoglobulín sa podáva intravenozne pri počiatku rýchlosť 0,5 mg /kg TH/h počas 30 minút. Ak je mášas dobre, rýchlosť podávania sa môže postupne zvyšovať až na maximálnu hodnotu 6 ml/kg TH/h. Klinické údaje získané od obmedzeného počtu pacientov takisto svedčia o tom, že dospelí pacienti s PID môžu tolerovať rýchlosť podávania až do 6 ml/kg TH/h. **Kontraindikácie:** Prečítivenosť na liečivo alebo na ktorokolvek z pomocných látok. Prečítivenosť na ľudske imunglobuliny, najmä u pacientov s protílátokmi proti IgA. Pacienti so selektívnom deficienciou IgA, u ktorých sa vytvorili protílátky na IgA, pretože podávanie liekov obsahujúcich IgA môže viesť k anafylaxii. **Osobitné upozornenia:** Rýchlosť infúzie môže súvisieť s výskytom určitých závažných nežiaducích reakcií (napr. bolest hlavy, nával horúčavy, zimnica, myalgia, sipoť, tachykardia, bolest v spodnej Časti chrbta, nevrfosť a hypotenzia). Odporúčaná rýchlosť infúzie sa musí prísne dodržať. Počas celého doby podávania infúzie musia byť pacienti pozorne monitorovaní a starostivo sledovaní pre prípad výskytu akýchkolvek príznakov. V prípade nežiaducej reakcie sa bud' musí znížiť rýchlosť podávania, alebo zastaviť infúziu. Podávanie lieku IVig si u všetkých pacientov výzaduje: dostatočnú hydratáciu pred začiatkom infúzie, monitorovanie výdaja moču, monitorovanie hladiny sérového kreatinínu, monitorovanie príznakov trombózy, stanovenie výskytu krví u pacientov s rizikom vzniku hyperkvapitosti, zadržanie súčasnému používaniu kľučkových diuretik. Pri predpisovaní a aplikovaní infúzie IVIg sa musí zachovávať opatrnosť, najmä v prípade obežných pacientov a pacientov s už existujúcimi rizikovými faktormi pre trombotické problémy. **Interakcie:** Vakciny so živými oslabenými virussami. Podanie imunglobulinu môže slabíť na obdobie najmenej 6 týždňov a najviac 3 mesiacov účinnosť vaksíni živými oslabenými virusmi, ako sú ošíryky, rubela, mumps a ovcie kŕňa. Po podaní tohto lieku musia uplynúť 3 mesiace pred očkováním vakcinami so živými oslabenými virusmi. V prípade oširokých môže totiž odslenevie trvať až 1 rok. Preto môžu byť u pacientov s očkováním proti oširokym kontrolovaným stav protílátok. Zriedenie KIOVIG-u 8 % roztokom glukózy môže viesť k zvýšeniu hladín glukózy v krvi. Je potrebné vymiechať sa súčasne užívaniem kľučkových diuretik. Uvedené interakcie sa vzťahujú na dospeľých aj na deti. **Nenžiaduce účinky:** Zhrnutie bezpečnostného profilu. Priležitosťne sa môže vyskytnúť nasledujúce nenžiaduce reakcie: triáska, bolest hlavy, závrat, horúčka, zvražacie, alergické reakcie, neauza, artralgia, nízky krvný tlak a stredne ľahká bolest v dolnej Časti chrbta. Normálny ľudský imunoglobulín môže zriedkavo spôsobiť náhlé zniženie krvného tlaku a v jedinečných prípadoch analyticky ťok, dokonca aj vtedy, ak sa pri predchádzajúcom podaní neobjavil príznaky prečítivenosťi. U normálneho ľudského imunglobulinu bol porozvárení prípad reverzibilnej aseptickej meningitidy a zriedkavej prípady prechodných kožných reakcií. U pacientov, najmä s krvnými skupinami A, B a AB, bol porozváreni reverzibilné hemolytické reakcie. Po liečbe vysokými dávkami IVIg sa zriedkavo môže vyniť hemolytická anémia s potrebou transfúzie. Bol porozvárený vystup hladiny sérového kreatinínu a/alebo akutné zlyhanie obličeja. Veľmi zriedkavé: tromboembolické reakcie ako sú infarkt myokardu, mŕtvica, plučna embolia a trombózy hlbokých žil. Prípad akútneho poškodenia plúc pri transfúzii (TRALI) **Balenie:** 10, 25, 50, 100, 200 alebo 300 ml roztok v injektívnych lekárskych sklo typu I so zátkou (bronrombut). Vekofit balenie: 1 injektívna lekárskva. Nie všetky veklosti balenia musia byť uvedené na trhu. **Dátum poslednej revízie textu:** Podrobnej informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej lekárskej agentúry <http://www.ema.europa.eu>. **Registračné číslo a džízef® rozchodu na registráciu o registrácii:** • 1 g EU/1/05/0329/001 • 2,5 g EU/1/05/0329/002 • 5 g EU/1/05/0329/003 • 10 g EU/1/05/0329/004 • 20 g EU/1/05/0329/005 • 30 g EU/1/05/0329/006 Baxter AG, Industriestrasse 67, A-1221 Viedeň, Rakúsko. **Výdaj lieku** je viazaný na lekársky predpis. **Liek je uhrádzaný na základe verejného zdravotného poistenia. Dátum revízie textu:** Február 2019, Baxter Slovakia s.r.o., Myšna 48, 811 07 Bratislava, tel.: +421 2-2039 9300.



# SILA JEHO SVALOV ZÁVISÍ OD VAŠEJ DIAGNOSTICKEJ ÚVAHY

Zmeňte kvalitu života pacientov  
s Pompeho chorobou

POMPE



Život ohrozujúce, progresívne neuromuskulárne ochorenie  
spôsobujúce nezvratné poškodenie svalov<sup>1-4</sup>

Pompeho choroba je liečiteľná<sup>5</sup>

Diagnostický set na Pompeho chorobu  
si môžete objednať pomocou web  
stránky [www.spravnadiagnoza.cz](http://www.spravnadiagnoza.cz)

**Literatúra:** 1. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2009;40(1):149-160. 2. Hagemans MLC et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005;64(12):2139-2141. 3. Hirschhorn R et al. Glycogen storage disease type II: acid α-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR et al, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3389-3420. 4. Kishnani PS et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267-288. 5. Güngör D et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:49.

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika  
tel.: +421 233 100 100, fax: +421 233 100 199, e-mail: recepcia@sanofi.com

Dátum prípravy: apríl 2017  
Určené pre odbornú verejnosť.

SANOFI GENZYME