

# ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

## **Choroba Charcot-Marie-Tooth s obrovskými axony. Samostatná klinicko-patologická a genetická jednotka**

Choroba Charcot-Marie-Tooth (CMT) může mít dědičnost autosomálně dominantní, autosomálně recesivní či vázanou na X chromozom. Současná klasifikace rozděluje CMT na dvě základní skupiny:

1. Formy s dysfunkcí Schwannových buněk s tvorbou cibulovitých hypertrofických změn myelinu a s redukcí rychlosti vedení motorickými i senzitivními vlákny (demyelinizační CMT či CMT1)
2. Formy s axonální degenerací s normální či lehce sníženou rychlostí vedení (axonální CMT či CMT2).

Molekulárně genetické studie u CMT1 prokázaly u většiny nemocných duplikaci a bodovou mutaci v genu PMP22 (CMT1A) či bodovou mutaci v genu P0 (CMT1B). Na podkladě těchto studií se ukázalo, že CMT2 je heterogenní poruchou s autosomálně dominantním typem dědičnosti s lokusy na chromozomech 1p35-p36 (CMT2A), 3q13-q22 (CMT2B), 7p14 (CMT2D), 8p21 (CMT2E) a 7q11-q21 (CMT2F).

V nedávné době se také prokázalo, že mutace genu 1Bbeta – ze skupiny kinezinu – (KIF1Bbeta) a genu lehkého řetězce neurofilamentu (NEFL), jsou podkladem pro CMT2A a CMT2E. Mutace v genu conexinu 32 (GJB1, Cx32) a specifické mutace v myelinovém proteinu 0 (MPZ, P0) mohou rovněž vytvořit fenotyp CMT2. Recentní výzkumy ukázaly, že mutace v gigatoxinu (GAN) – nově prokázaný cystoskeletální protein – jsou podkladem axonální neuropatie s obrovskými axony (giant axonal neuropathy – GAN).

Prvé klinické a elektronmikroskopické popisy CMT2 s obrovskými axony pocházejí z biopsie nervu v r. 1985 v Německu. Autoři nyní publikovaného sdělení o italské rodině s autosomálně dominantní formou CMT s obrovskými axony, která je originální v tom, že pomocí molekulárně genetických studií byly u ní vyloučeny všechny známé formy mutací vyskytujících se současně s CMT. V této rodině se vyskytuje CMT s gigantickými axony, která je samostatnou klinickou jednotkou odlišnou od klasických forem CMT.

Lus G, Nelis E, Jordanova A, Löfgren A, Timmerman V, DeJonghe P. *Neurology* 2003; 61: 988–990.  
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

## **Urgentní endovaskulární revaskularizace pro symptomatickou intrakraniální arteriosklerotickou stenózu**

Arterioskleróza intrakraniálních tepen je příčinou asi 8–10% ischemických iktů. Medikamentózní léčba těchto nemocných nemívá velký efekt, a proto se stále častěji přistupuje k angioplastice intrakraniálních tepen, a to jak v kombinaci se stenty, tak bez nich. Nedávná studie z let 1996 a 1997 zahrnovala údaje ze 47 center, která prováděla intrakraniální angioplastiky. I když většina těchto zákroků byla indikována pro vazospazmy po proběhlém subarachnoideálním krvácení, přesto asi v jedné třetině případů byla indikací arteriosklerotická stenóza intrakraniálních tepen, což je asi 12 angioplastik na jedno centrum. Tato indikace angioplastik stále ještě zůstává výzkumným a značně kontraverzním výkonem.

Autoři (Columbia University, New York) ve svém článku sdělují své zkušenosti s angioplastikou u nemocných s hrozcím iktem a s instabilitou neurologického nálezu. V průběhu šesti let byla provedena angioplastika u 18 nemocných (celkově 21 intrakraniálních lézí). U všech těchto nemocných byly projevy selhání i maximální medikamentózní léčby (antikoagulační terapie s INR mezi 2,0 a 3,0, případně v kombinaci s antiagregační léčbou), a to zejména manifestací cerebrálních příznaků při mírné hypotenzii či prokázané snížené perfuzi (dle SPECT či TCD s CO<sub>2</sub>). Endovaskulární revaskularizace byla provedena 8x na distální vnitřní karotidě, 6x na a. cerebri media, 4x na intrakraniálním úseku vertebrální arterie a 3x na bazilární arterii. Kompletní rekanalizace byla dosažena na 5 arteriích (TIMI stupeň III), částečná na 14 tepnách (TIMI stupeň II) a kompletní okluze (TIMI 0) se rozvinula na jedné tepně. U jednoho nemocného se angioplastika nezdařila pro příliš těsnou stenózu bazilární arterie, kterou nebylo možno proniknout ani zavaděčem. Závažná periprocedurální komplikace se objevila u 9 nemocných (50%): intrakraniální krvácení u 3 (17%), invalidizující ischemický iktus u 2 (11%) a větší extrakraniální hemoragie u 4 (22%). Zemřeli 3 nemocní: jeden na mozkové krvácení a dva na kardiorepirační selhání. Endovaskulární revaskularizace intrakraniálních tepen je technicky proveditelná a může být úspěšná. Avšak periprocedurální morbidita a vysoká mortalita u neurologicky nestabilního nemocného jsou vysoké. Výsledky studie ukazují, že výběr nemocných,

načasování zákroku a periprocedurální medikamentózní léčba jsou kritickými faktory, které mohou redukovat periprocedurální morbiditu a mortalitu.

Gupta R, Schumacher HC, Mangla S, et al. *Urgent endovascular revascularization for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. Neurology* 2003; 61: 1729–1735.  
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

## **Klinicky a MR dokumentovaná funikulární myelóza u pacientky s deficiencí vitamínu B12 při jeho normálních sérových hladinách – kazuistika**

Funikulární myelóza je subakutní míšní degenerace v důsledku deficitu vitamínu B12. Včasná terapie vede k regresi patologických změn v míše a může zabránit dlouhodobé invalidizaci. Některé laboratorní sety detekující hladinu tohoto vitamínu v séru mají příliš nízkou senzitivitu a specifitu, proto bylo do praxe zavedeno stanovování dvou vitamin B12-dependentních metabolitů, kyseliny metylmalonové a homocysteinu. Bude prezentována 66letá pacientka s metabolickým deficitem vitamínu B12, normálními hladinami tohoto vitamínu v séru a klinicky a MR dokumentovaným obrazem funikulární myelózy.

Pacientka byla přijata s anamnézou tři měsíce trvající ataxie stoje a chůze, při neurologickém vyšetření byl zjištěn centrální kvadruparéza lehkého stupně, syndrom zadních provazců a porucha termoalgie čítající od segmentu Th6 distálně. Dále bylo patrné vyhlazení jazyka (podezření na Hunterovu glossitidu), subjektivně pacientka udávala asi šest měsíců trvající pálení v krku. Nebyl zjištěn kognitivní deficit. Opakované likvorologické vyšetření bylo bez patologického nálezu, v krevním obraze byla zjištěna jen lehká makrocytóza (107fl), ostatní parametry byly v normě. Vzhledem k podezření na deficit vitamínu B12 byla opakovaně vyšetřována jeho hladina v séru, vždy s normálními nálezy. Zatímco MR vyšetření mozku bylo v normě, MR míchy prokázalo hyperintenzity v T2 vážených obrazech v zadní části hrudní a krční míchy. Všechny nálezy podporovaly podezření na funikulární myelózu, proto byly vyšetřeny sérové hladiny homocysteinu a metylmalonové kyseliny. Hladina homocysteinu byla 120 mmol/l (norma 5–15), hladina metylmalonové kyseliny 15,29 nmol/l (norma 73–271). Schillingův test prokázal poruchu

resorbce kobalaminu, gastrofibroskopickým vyšetřením byla diagnostikována chronická atrofická gastritis (typ A). Vyšetření protilátek proti parietálním buňkám bylo negativní, vnitřní faktor byl v normě.

Pacientka byla léčena intravenózně podávaným vitaminem B12 v dávce 1 mg denně po dobu 12 dní, v dalším průběhu pak jednou týdně. Intramuskulární aplikace byla kontraindikována vzhledem k antikoagulační terapii pro hlubokou trombózu pánevních žil a před třemi měsíci proběhlou plicní embolií. Během terapie pacientka udávala mírné zlepšení především vibračního citu. Po čtyřech týdnech došlo k normalizaci sérových hladin homocysteinu (10,5 mmol/l) a metylmalonové kyseliny (237 nmol/l), hladina vitaminu B12 stoupla na 1760 ng/l. Po šesti měsících došlo k ústupu ataxie, subjektivně

pacientka pocítovala jen mírné dysestezie v dolních končetinách. Na kontrolním MR míchy došlo k regresi hyperintenzit v krčném i hrudním úseku.

Klinický obraz, přítomnost hyperintenzních ložisek na MR míchy, Hunterova glossitida a makrocytóza vedly k diagnóze funikulární myelózy i navzdory detekovaným normálním sérovým hladinám vitaminu B12. Vysvětlení pro tento laboratorní nález při zjevném klinickém deficitu jsme u naší pacientky nezjistili, nicméně bylo publikováno, že u pacientů s neurologickými projevy deficitu vitaminu B12 bývají někdy standardními laboratorními testy detekovány tzv. „analogy“ vitaminu, které jsou nefunkční. Lze jen spekulovat, zda přítomná trombóza pánevních žil byla způsobena vysokými sérovými hladinami homocysteinu, který je považován

za rizikový faktor trombózy a dalších vaskulárních onemocnění.

Kazuistika demonstruje, že metabolický deficit vitaminu B12 je nutno zvažovat i u těch pacientů, kteří při standardním testování vykazují normální sérové hladiny tohoto vitaminu. V těchto případech je cenným diagnostickým testem stanovení sérových hladin homocysteinu a kyseliny metylmalonové, přičemž test lze s úspěchem využít i v následném sledování úspěšnosti terapie.

*Lorenz S, Vogeser M, Müller-Schunk S, Pfister HW. Clinically and MRI documented funicular myelosis in a patient with metabolic vitamin B12 deficiency but normal vitamin B12 serum level. J Neurol 2003; 250: 1010–1011.*

*MUDr. David Goldemund*