

# Neurologie pro praxi

2024

4

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 25 | 2024

## HLAVNÍ TÉMA – NEUROPATHOLOGIE

Praktická diagnostika nádorů CNS podle WHO klasifikace 2021:  
všeobecné změny a diagnostika difúzních gliómů

Diagnostika nádorů CNS dětí – nový pohled

Novinky v diagnostické patologii nádorů hypofýzy – klinickopatologická perspektiva

Extra-axiální tumory centrální nervové soustavy z pohledu patologa

Současné standardy molekulárně-patologického testování nádorů centrálního nervového systému

Analýza genů asociovaných s neurodegenerativními onemocněními: praktické zkušenosti  
neurodegenerativního centra ve FTN

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Friedreichova ataxie – co jsme se naučili za 160 let

## Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Vestibulární schwannom

Současná praxe a budoucí využití virtuální reality v neurovědě a neurologii

## FARMAKOTERAPIE

Fenfluramin



# Kesimpta®

## ofatumumab

### VYSOCE ÚČINNÁ TERAPIE (HET) RELAPS-REMITENTNÍ FORMY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY<sup>1</sup>

✓ **Setrvalá účinnost a příznivá bezpečnost<sup>1,3</sup>**

✓ **Jednoduché dávkování (1x měsíčně)<sup>1</sup>**

✓ **Subkutánní podání (Sensoready pero)  
v domácím prostředí<sup>1\*</sup>**

✓ **Bez nutnosti hospitalizace,  
premedikace a monitorace při podání<sup>1</sup>**

\*První dávka má být podána pod vedením zdravotnického pracovníka.<sup>1</sup>



# SÍLA S ELEGANCÍ



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

**Zkrácená informace • Kesimpta 20 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje ofatumumabum 20 mg v 0,4 ml roztoku (50 mg/ml). **Indikace:** Přípravek Kesimpta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování:** Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech. Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita. **Zvláštní upozornění/varování:** \*Reakce související s injekcí: Pacienti mají být informováni, že se mohou vyskytnout systémové reakce související s injekcí (SIRR), obvykle do 24 hodin a převážně po první injekci. Příznaky zahrnují horečku, bolest hlavy, myalgii, zimnici, únavu, nauzeu, zvracení, vyrážku, kopřivku, dušnost a angioedém (např. otok jazyka, hltanu nebo hrtanu) a vzácné případy, které byly hlášeny jako anafylaxe. Některé příznaky SIRR mohou být klinicky nerozlišitelné od akutních hypersenzitivních reakcí 1. typu (zprostředkovaných IgE). Hypersenzitivní reakce se může projevit během kterékoli injekce, i když se obvykle neprojevují při první injekci. Pacienti se známou hypersenzitivní reakcí na ofatumumab zprostředkovanou IgE nesmí být ofatumumabem léčeni\*. Infekce: Podávání přípravku musí být odloženo u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. Ofatumumab se nesmí podávat pacientům se závažným oslabením imunity (např. významná neutropenie nebo lymfopenie). Progressivní multifokální leukoencefalopatie (PML): Lékaři by měli být ostražití ohledně anamnézy PML a jakýchkoli klinických příznaků nebo MRI nálezů, které by mohly naznačovat PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být léčba ofatumumabem pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. Reaktivace viru hepatitidy B: U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami došlo k reaktivaci hepatitidy B, což v některých případech vedlo k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidou B nesmějí být ofatumumabem léčeni. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Screening má minimálně zahrnovat testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) a testování protilátek proti jádrovému antigenu hepatitidy B (HBcAb). Pacienti s pozitivní sérologií hepatitidy B (HBsAg nebo HBcAb) se mají před zahájením léčby poradit s odborníkem na choroby jater a mají být sledováni a léčeni podle místních lékařských standardů, aby se zabránilo reaktivaci hepatitidy B. Léčba těžce imunokompromitovaných pacientů: Pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu nesmí být ofatumumabem léčeni, dokud se tento stav nevyřeší. Nedoporučuje se užívat současně s ofatumumabem další imunosupresiva kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů. Očkování: Všechna očkování mají být podána podle imunizačních pokynů nejméně 4 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u živých nebo živých oslabených vakcín a pokud je to možné, nejméně 2 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u inaktivovaných vakcín. Ofatumumab může ovlivňovat účinnost inaktivovaných vakcín. Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami se během léčby a po ukončení léčby až do doplnění B-buněk nedoporučuje. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí, protože nejsou očekávány žádné interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů. Při současném podávání imunosupresivních přípravků s ofatumumabem je třeba vzít v úvahu riziko aditivních účinků na imunitní systém. Při zahájení léčby ofatumumabem po jiném imunosupresivním přípravku s prodlouženými imunitními účinky nebo při zahájení jiné imunosupresivní léčby s prodlouženými imunitními účinky po léčbě ofatumumabem je třeba vzít v úvahu dobu trvání a způsob účinku těchto léčivých přípravků z důvodu možných aditivních imunosupresivních účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Kesimpta a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání ofatumumabu těhotným ženám jsou omezené. Ofatumumab může podle zjištění ze studií na zvířatech procházet placentou a způsobit depleci B-buněk plodu. Léčba ofatumumabem nemá být zahajována během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. Použití ofatumumabu u žen během kojení nebylo studováno. Není známo, zda se ofatumumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, reakce v místě vpichu (lokální), reakce související s injekcí (systémové). Časté: Orální herpes, snížený imunoglobulin M v krvi, \*nauzea, zvracení\*. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Pokud je to nezbytné, může být přípravek Kesimpta jedenkrát uchováván nechlazený po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (ne vyšší než 30 °C). Pokud se během této doby nepoužije, může být přípravek Kesimpta vrácen do chladničky na maximálně 7 dní. Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Kesimpta je k dispozici v jednotlivých baleních obsahujících 1 předplněné pero a v mnohočetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/21/1532/001-004. **Datum registrace:** 26.3.2021 **Datum poslední revize textu SPC:** 20.06.2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** \*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku

**Reference:** 1. SPC Kesimpta. 2. Rozhodnutí SÚKL o stanovení výše a podmínek úhrady LP Kesimpta ze dne 10.3.2022 – Správní řízení sp. zn. SUKLS143841/2021. 3. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 2020;383:546-57. Suppl. Appendix.

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

CZ/FA-11230866/07/24

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

válka je válka. Současné válečné změny ve východní a střední Evropě jsou evidentní, vidíme je. Vyšetřili jsme 43 Ukrajinek, které uprchly z války na Ukrajině do Česka. Věk byl 18–60 let. Působily dobře, dámy byly upravené, u většiny z nich jsme neviděli na první pohled stres. Samozřejmě, muži se vyšetření neúčastnili, nemají možnost odejít z Ukrajiny. Vyšetřili jsme pouze dámy s normální kognicí. Vyšetřovali je dvě psychologičky, které také odešly z Ukrajiny – Sofia Berezka a Tetjana Evmenova. Když dámy vyšetřily, všechny byly ve stresu. Ukrajinky proti českým kontrolám měly stres signifikantní ( $p < 0,001$ ), také depresi ( $p = 0,019$ ) a anxieta ( $p = 0,001$ ). Nelišily se od kontrolní skupiny s pamětí a inteligencí (Preiss, 2024).

MRI ukázaly signifikantní změny v mozku, hlavně v posteriorní a centrální části thalamu a v konektivité také orbitální části mozku a inzulu. Šlo tedy o limbický systém. Nevíme, zda jde o přechodné nebo trvalé následky. Když jsme vyšetřovali holocaust, přeživší po 70–75 letech po válce měli signifikantní změny v mozku. Ve druhé a třetí generaci v MRI nebyly změny v kortexu, ale byly změny v konektivité mezi hlubokými částmi (např. hypothalamus) a kortexem. Když jsme sledovali holandské vojáky, kteří se účastnili vietnamské války, změny mozku v MRI byly evidentní po návratu do Holandska, ale za 1,5 roku už nebyly přítomné. Takže nevíme, zda Ukrajinci budou mít dlouhodobé změny v mozku, nebo ne. Obávám se však, že spíše ano, protože sice odešli z Ukrajiny, ale jejich muži, bratři nebo

otcové tam zůstali, někteří jsou v ukrajinské armádě. Ženy jsou tedy ve stresu.

*Na vaše příspěvky se i s redakční radou těší*

*Prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,  
FCMA, FANA, FEAN  
předseda redakční rady*



#### LITERATURA

1. Preiss M, Fňášková M, Berezka S, et al. War and women: An analysis of Ukrainian refugee women staying in the Czech Republic. *Cambridge Prisms: Global Mental Health*, 2024;11(e47):1–9.
2. Rektor I, Fňášková M, Berezka S, et al. Acute war stress in Ukrainian refugees. *Neurobiological and psychological impact*. Submitted.



**FACEBOOK**

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



**X**

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



**LINKEDIN**

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

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

... a mnoho dalšího

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

## SLOVO ÚVODEM

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

## HLAVNÍ TÉMA – NEUROPATHOLOGIE

- 255** prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.  
**Úvod k hlavnímu tématu Neuropatologie**
- 256** doc. MUDr. Marián Švajdler, Ph.D., MUDr. Peter Švajdler, MUDr. Richard Kolečák, doc. MUDr. Vladimír Přibáň, Ph.D., doc. MUDr. Jan Mraček, Ph.D.  
**Praktická diagnostika nádorů CNS podle WHO klasifikace 2021: všeobecné změny a diagnostika difúzných gliómů**
- 263** MUDr. Miroslav Koblížek, prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.  
**Diagnostika nádorů CNS dětí – nový pohled**
- 267** MUDr. Jiří Soukup, Ph.D., MUDr. Mikuláš Kosák, prof. MUDr. David Netuka, Ph.D., doc. MUDr. Filip Gabalec, Ph.D.  
**Novinky v diagnostické patologii nádorů hypofýzy – klinickopatologická perspektiva**
- 274** MUDr. Jiří Soukup, Ph.D., MUDr. Aleš Kohout, Ph.D., MUDr. Michaela May, Ph.D., prof. MUDr. David Netuka, Ph.D.  
**Extra-axiální tumory centrální nervové soustavy z pohledu patologa**
- 282** doc. RNDr. Markéta Kalinová, Ph.D., Mgr. Tereza Valterová, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.  
**Současné standardy molekulárně-patologického testování nádorů centrálního nervového systému**
- 289** RNDr. Eva Parobková, Ph.D., MUDr. Petr Šuhaj, Ing. Hana Šulcová, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.  
**Analýza genů asociovaných s neurodegenerativními onemocněními: praktické zkušenosti neurodegenerativního centra ve FTN**

## » **NEUROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 25, 2024, ČÍSLO 4**

**TIRÁŽ**

**Předseda redakční rady:** prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN **Místopředseda redakční rady:** prof. MUDr. Pavol Traubner, Ph.D.

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

**Širší redakční rada:** doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., doc. MUDr. Hana Brožová, Ph.D., MUDr. Miloslav Dvorák, Ph.D., doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., prof. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D., prof. MUDr. Peter Kukumberg, Ph.D., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., MUDr. Ján Necpál, MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D., prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., prof. MUDr. Jan Roth, CSc., doc. MUDr. Štefan Sívák, Ph.D., prof. MUDr. Jarmila Szilasiiová, Ph.D., doc. MUDr. Pavel Šiarnik, Ph.D., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., prof. MUDr. Stanislav Šutovský, Ph.D., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., prof. MUDr. Peter Valkovič, Ph.D., prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., MUDr. Branislav Veselý, Ph.D., MUDr. David Zeman, Ph.D.

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

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

**Šéfredaktorka:**  
Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

**Grafická úprava a sazba:**  
DTP SOLEN, Mgr. Tereza Krejčí

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

**Citační zkratka: Neurol. praxi.**

**Registrace MK ČR pod číslem 10340**  
**ISSN 1213-1814 (print)**  
**ISSN 1803-5280 (online)**

**Časopis je excerpován do:**  
EBSCO, Bibliographia Medica Československa.

Články prochází dvojistou recenzí. Vydavatel nenesie odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce. Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

**Předplatné** šesti čísel časopisu včetně supplementu na rok 2024.

**ČR:** tištěná 1 980 Kč, elektronická 1 188 Kč.  
Objednávky na [www.solen.cz](http://www.solen.cz) →  
[předplatne@solen.cz](mailto:předplatne@solen.cz)  
nebo 585 204 335.

**SR:** tištěná 36€, elektronická 24€.  
Objednávky na [www.solen.sk](http://www.solen.sk) →  
[předplatne@solen.sk](mailto:předplatne@solen.sk)  
nebo (00421) 252 632 409.



**25 SOLEN**  
let s vámi

- léčí příčinu
- viditelně mění životy pacientů<sup>1,2</sup>

První a jediný schválený IgG Fc fragment pro léčbu generalizované myasthenia gravis u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům<sup>2,3</sup>

**Zkratky:** Fc = fragment krystalizovatelné oblasti; IgG = imunoglobulin G.

**Reference:** 1. Howard JF et al. Lancet Neurol 2021;20(7):526-536. 2. Vyvgart EMA SmPC <https://www.ema.europa.eu/>. 3. Wolfe GI et al. J Neurol Sci 2021;430:118074.

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

**Zkrácená informace o přípravku Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok▼, Vyvgart 1 000 mg injekční roztok▼**

**Název přípravku:** Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučená dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. • **Nežádoucí účinky:**\* Velmi časté (≥1/10): infekce horních cest dýchacích. Časté (≥1/100 až <1/10): infekce močových cest, bronchitida, myalgie, bolest hlavy spojená s výkonem. **Není známo (z dostupných údajů nelze určit):** anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** Koncentrát v jednodávkových 20 ml skleněných injekčních lahvičkách s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

**Název přípravku:** Vyvgart 1 000 mg injekční roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml (180 mg/ml). • **Léková forma:** injekční roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. • **Nežádoucí účinky:**\* Velmi časté (≥1/10): infekce horních cest dýchacích, reakce v místě injekce. Časté (≥1/100 až <1/10): infekce močových cest, bronchitida, myalgie. **Není známo (z dostupných údajů nelze určit):** anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** 5,6 ml roztoku v 6 ml skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

**Informace o všech přípravcích Vyvgart:**

• **Účinná látka:** efgartigimod alfa • **Terapeutická indikace:** Přidatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR). • **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití:**\* **Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myasthenia gravis (MGFA)** – Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. **Infekce** – Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. **Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce\*** – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. Pokud se objeví reakce, infuze má být na základě závažnosti reakce podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce\*** – Byly hlášeny reakce na injekci, jako je vyrážka nebo svědění. Pacienti mají být po dobu 30 minut po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na injekci. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Imunizace\*** – U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby podávány kdykoli podle potřeby. **Imunogenita\*** – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly zjištěny u 35 % pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 20 % pacientů léčenými intravenózní lékovou formou. **Léčba imunosupresivou a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zrušení nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. • **Lékové a jiné interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Fertilita, těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor. Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Předpokládá se, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek a potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, proto se očekává snížení pasivní ochrany novorozence. O léčbě těhotných a kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky. • **Inkompatibility:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v SmPC. • **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** argenx BV, Industrieweg-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgie • **Registrační číslo:** EU/1/22/1674/001, EU/1/22/1674/002 • **Datum první registrace:** 10. srpna 2022 • **Datum revize textu:** 11/2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který naleznete na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtete Souhrn údajů o přípravku.

\*Prosím, všimněte si změny v informacích o přípravku.

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

CZ-VV-003-04/2023-R03, datum přípravky: 11/2023

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 296** prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN, MUDr. Simona Halúsková, MUDr. David Matyáš,  
MUDr. Pavlína Hemerková  
**Friedreichova ataxie – co jsme se naučili za 160 let**

## Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 303** MUDr. Lenka Peterková, MUDr. Zdeněk Fík, Ph.D., prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc., FCMA,  
MUDr. Aleš Vlasák, Ph.D., MUDr. Jan Lazák, MUDr. Vladimír Koucký, MUDr. Michaela Tesařová,  
MUDr. Rudolf Černý, CSc., MUDr. Zuzana Balatková, Ph.D., prof. MUDr. Jan Betka, DrSc., FCMA  
**Vestibulární schwannom**
- 310** Petr Roudenský, Msc., Bc. Jan Horský  
**Současná praxe a budoucí využití virtuální reality v neurovědě a neurologii**

## FARMAKOTERAPIE

- 315** MUDr. Ondřej Horák  
**Fenfluramin**

## SDĚLENÍ Z PRAXE

- 322** MUDr. Pavel Potužník, Ph.D., MUDr. Ing. Radek Tupý, Ph.D., MUDr. Eliška Kopáčková, MUDr. Marek Peterka  
**Akutní diseminovaná encefalomyelitida nebo roztroušená skleróza?**

## INFORMACE

- 328** Bc. Tadeáš Řáha  
**Uniká až drtivá většina pacientů. Včasný záchyt Scheuermannovy choroby a skoliózy podpoří kampaň**

**Neurologie pro praxi**  
[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)



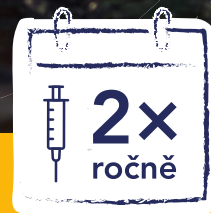
# RADOSTNÉ SPORTOVÁNÍ

Roche

*Společně měníme RS*

## OCREVUS® SC právě registrován

Přípravek OCREVUS® nadále mění RS díky ~10minutové aplikaci subkutánní injekce jen dvakrát za rok. Počáteční písmena RS mohou pro Vaše pacienty znamenat více než jen roztroušenou sklerózu.<sup>1</sup>



**Jen ~10 minut 2krát ročně.<sup>1</sup> Uvidíme se za 6 měsíců!**

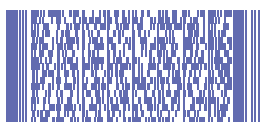
Reference: 1. SPC OCREVUS® (okrelizumab), datum poslední revize textu 20. 6. 2024.

### Zkrácená informace o přípravku Ocrevus 300 mg koncentrát pro infuzní roztok a Ocrevus 920 mg injekční roztok

**Účinná látka:** okrelizumab. **Indikace:** Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod. Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou, s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou zánětlivou aktivitu. **Dávkování a způsob podání:** Koncentrát 300 mg pro infuzní roztok, výhradně pro intravenózní podání (i.v.); Úvodní dávka 600 mg se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300 mg infuze, následovaná po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí. Následné dávky se poté podávají v podobě jednorázové 600 mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců. Doporučení pro úpravy rychlosti a způsobu dávkování u konkrétních případů naleznete v SPC. Injekční roztok 920 mg okrelizumabu ve 23 ml s rekombinantní lidskou hyaluronidázou (rHuPH20) výhradně pro subkutánní podání (s.c.); Doporučená dávka je 920 mg podávaných každých 6 měsíců subkutánní injekcí v oblasti břicha po dobu přibližně 10 minut. Rozdělení úvodní dávky ani následných dávek do samostatných podání se nevyžaduje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce, pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu, známé aktivní maligní onemocnění. **Upozornění:** Při podávání se mohou vyskytnout reakce související s infuzí u i.v. podání (IRR) nebo reakce na injekci u s.c. podání (IR). Příznaky mohou nastat v průběhu jakéhokoliv podání, ale nejčastěji během prvního podání a v průběhu 24 hodin od podání. U i.v. podání nejčastěji IRR jako je pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrat, nauzea, tachykardie a anafylaxe. U s.c. podání nejčastěji IR v místě vpichu jako je erytém, bolest, otok a pruritus. Nejčastější systémové IR byly bolest hlavy a nauzea. **Hypersenzitivní reakce** se mohou u obou lékových forem projevit v průběhu jakéhokoliv podání, ale typicky se neprojevují v průběhu prvního podání. U následných podání se mohou objevit závažnější než dříve pozorované příznaky, nebo nové závažné příznaky. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na okrelizumab nebo kteroukoli pomocnou látku nesmějí být tímto přípravkem léčeni. **Infekce:** okrelizumab nesmí být podáván při aktivní infekci a až do jejího odeznění. Těžce imunokompromitovaní pacienti (např. s lymfopenií, neutropenií, hypogamaglobulinemií) by neměli být tímto přípravkem léčeni. **Reaktivace viru hepatitidy B (HBV)** již byla při léčbě anti-CD20 protilátkami hlášena a měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a smrt. Před zahájením léčby okrelizumabem musí být proveden screening HBV podle místní praxe. Pacienti s aktivní HBV nesmějí být okrelizumabem léčeni. **Pozdní neutropenie:** U s.c. formy byly hlášeny případy pozdního nástupu neutropenie nejméně 4 týdny po podání, většinou st. 1 a 2, ale v některých případech i st. 3 a 4. Při podezření na infekci je doporučeno sledování hodnot neutrofilů v krvi. **Malignity:** Známa aktivní malignita je kontraindikací léčby okrelizumabem. **Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů** nesmí být započata, dokud se stav nevyřeší. **Očkování** živými nebo atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby a dokud nedojde k doplnění B-lymfocytů nedoporučuje. Pacienti, kteří potřebují očkování, musí svou imunizaci dokončit nejméně 6 týdnů před zahájením léčby okrelizumabem. Doporučuje se očkovat pacienty sezónními usmrčenými chřipkovými vakcínami. **Lékové interakce** se nepředpokládají, protože okrelizumab se z oběhu odstraňuje katabolismem. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musejí během léčby přípravkem a 12 měsíců po poslední infuzi okrelizumabu používat antikoncepci. Okrelizumab je monoklonální protilátka IgG1 a může procházet skrze placentu. Je třeba se vyvarovat podávání okrelizumabu v těhotenství, pokud možný prospěch pro matku převažuje nad možnými riziky pro plod. **Nežádoucí účinky** byly nejčastěji hlášeny jako IRR, IR a infekce. **Podmínky uchovávání:** Lahvičky uchovávejte v chladničce (2°C-8°C), chraňte před mrazem, chraňte před světlem. **Balení přípravku:** 10 ml koncentrátu (i.v. podání) a 23 ml injekčního roztoku (s.c. podání) v bezbarvě skleněné injekční lahvičce. Držitel registračního rozhodnutí: Roche Registration GmbH, Grenzach - Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1231/001, EU/1/17/1231/002, EU/1/17/1231/003. **Datum první registrace:** 8.1.2018. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 20.6.2024, aktuální verze SPC je dostupná na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) a [www.roche.cz/cs/produkty-vpoids.html](http://www.roche.cz/cs/produkty-vpoids.html).

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek pro intravenózní podání je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Ocrevus. Podrobné informace k dispozici na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), případně na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111.

ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, e-mail: [prague.info@roche.com](mailto:prague.info@roche.com), [www.roche.cz](http://www.roche.cz)



M-CZ-00004157

**OCREVUS®**  
ocrelizumab  
subkutánní injekce



# ROZPROUDIT SÍLU

Roche

Společně měníme RS

Více než 10 let klinických zkušeností  
nově v ~10 minutách jen dvakrát ročně<sup>1</sup>

>10 let zkušeností, ověřené účinnosti  
a bezpečnosti s okrelizumabem, nyní pro vaše  
pacienty s RS k dispozici také ve formě  
subkutánních injekcí OCREVUS® SC.<sup>1-5</sup>

Dávkování jen 2krát ročně.<sup>1</sup> Uvidíme se za 6 měsíců!

2x  
ročně

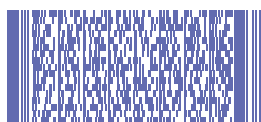
Reference: 1. SPC OCREVUS® (okrelizumab), datum poslední revize textu 20. 6. 2024. 2. de Sèze, J., et al. 2023. *Frontiers in immunology*, 14, p.1004795. 3. Hauser SL, et al. *Neurology* 2020;95(13):e1854-e1867. 4. Wolinsky JS, et al. *Lancet Neurol* 2020;19:998-1009. 5. Weber MS, et al. *ECTRIMS-ACRIMS 2023* (Poster P302).

Zkrácená informace o přípravku Ocrevus 300 mg koncentrát pro infuzní roztok a Ocrevus 920 mg injekční roztok

**Účinná látka:** okrelizumab. **Indikace:** Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod. Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou, s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou závažnou aktivitu. **Dávkování a způsob podání:** Koncentrát 300 mg pro infuzní roztok, výhradně pro intravenózní podání (i.v.): Úvodní dávka 600 mg se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300 mg infuze, následovaná po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí. Následné dávky se poté podávají v podobě jednorázové 600 mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců. Doporučení pro úpravu rychlosti a způsobu dávkování u konkrétních případů naleznete v SPC. Injekční roztok 920 mg okrelizumabu ve 23 ml s rekombinantní lidskou hyaluronidázou (rHuPH20) výhradně pro subkutánní podání (s.c.): Doporučená dávka je 920 mg podávaných každých 6 měsíců subkutánní injekcí v oblasti břicha po dobu přibližně 10 minut. Rozdělení úvodní dávky ani následných dávek do samostatných podání se nevyžaduje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce, pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu, známé aktivní maligní onemocnění. **Upozornění:** Při podávání se mohou vyskytnout reakce související s infuzí u i.v. podání (IRR) nebo reakce na injekci u s.c. podání (IR). Příznaky mohou nastat v průběhu jakéhokoliv podání, ale nejčastěji během prvního podání a v průběhu 24 hodin od podání. U i.v. podání nejčastěji IRR jako je pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea, tachykardie a anafylaxe. U s.c. podání nejčastěji IR v místě vpichu jako je erytém, bolest, otok a pruritus. Nejčastější systémové IR byly bolest hlavy a nauzea. **Hypersenzitivní reakce** se mohou u obou lékových forem projevit v průběhu jakéhokoliv podání, ale typicky se neprojevují v průběhu prvního podání. U následných podání se mohou objevit závažnější než dříve pozorované příznaky, nebo nové závažné příznaky. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na okrelizumab nebo kteroukoli pomocnou látku nesmějí být tímto přípravkem léčeni. **Infekce:** okrelizumab nesmí být podáván při aktivní infekci a až do jejího odeznění. Těžce imunokompromitovaní pacienti (např. s lymfopenií, neutropenií, hypogamaglobulinemií) by neměli být tímto přípravkem léčeni. **Reaktivace viru hepatitidy B (HBV)** již byla při léčbě anti-CD20 protilátkami hlášena a měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a smrt. Před zahájením léčby okrelizumabem musí být proveden screening HBV podle místní praxe. Pacienti s aktivní HBV nesmějí být okrelizumabem léčeni. **Pozdní neutropenie:** U s.c. formy byly hlášeny případy pozdního nástupu neutropenie nejméně 4 týdny po podání, většinou st. 1 a 2, ale v některých případech i st. 3 a 4. Při podezření na infekci je doporučeno sledování hodnot neutrofilů v krvi. **Malignity:** Známa aktivní malignita je kontraindikací léčby okrelizumabem. **Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů** nesmí být započata, dokud se stav nevyřeší. **Očkování živými nebo atenuovanými vakcínami** se v průběhu léčby a pokud nedojde k doplnění B-lymfocytů nedoporučuje. Pacienti, kteří potřebují očkování, musí svou imunizaci dokončit nejméně 6 týdnů před zahájením léčby okrelizumabem. Doporučuje se očkovat pacienty sezónními usmrcenými chřipkovými vakcínami. **Lékové interakce** se nepředpokládají, protože okrelizumab se z oběhu odstraňuje katabolismem. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musejí během léčby přípravkem a 12 měsíců po poslední infuzi okrelizumabu používat antikoncepci. Okrelizumab je monoklonální protilátka IgG1 a může procházet skrze placentu. Je třeba se vyvarovat podávání okrelizumabu v těhotenství, pokud možný prospěch pro matku převáží nad možnými riziky pro plod. **Nežádoucí účinky** byly nejčastěji hlášeny jako IRR, IR a infekce. **Podmínky uchovávání:** Lahvičky uchovávejte v chladničce (2°C-8°C), chraňte před mrazem, chraňte před světlem. **Balení přípravku:** 10 ml koncentrátu (i.v. podání) a 23 ml injekčního roztoku (s.c. podání) v bezbarvé skleněné injekční lahvičce. Držitel registračního rozhodnutí: Roche Registration GmbH, Grenzach - Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1231/001, EU/1/17/1231/002, EU/1/17/1231/003. **Datum první registrace:** 8.1.2018. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 20.6.2024, aktuální verze SPC je dostupná na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) a [www.roche.cz/cs/produkty-vpoui.html](http://www.roche.cz/cs/produkty-vpoui.html).

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek pro intravenózní podání je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Ocrevus. Podrobné informace k dispozici na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), případně na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111.

ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, e-mail: [prague.info@roche.com](mailto:prague.info@roche.com), [www.roche.cz](http://www.roche.cz)



M-CZ-00004157

OCREVUS®  
ocrelizumab



# Úvod k hlavnímu tématu Neuropatologie

**prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D. – editor hlavního tématu**

Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha

Milí čtenáři,

přichystali jsme pro vás speciální číslo vašeho oblíbeného časopisu věnované neuropatologii. Jedná se o obor, s nímž se ve své každodenní praxi setkáváte velice proměnně. Ti z vás, kteří pečují o neuroonkologické pacienty, prakticky na denní bázi, v ambulanci praktického neurologa na Vysočině zpravidla jen zřídka a často to nevěstí žádnou pozitivní zprávu. Proto je důležité o možnostech současné molekulární patologie vědět vše podstatné. Možná budete nakonec překvapeni, čím vším vám může být neuropatolog prospěšný, protože už dávno neplatí aforismus významného vídeňského patologa Hanse Bankla, kterým nazval svou svěží knihu o patologii minulého tisíciletí „Patolog ví všechno ... ale pozdě“.

Docent Švajdlr s kolektivem připravili stručný a srozumitelný přehled současných postupů

diagnostiky nádorů CNS dospělých založený na komplexní molekulárně-patologické analýze nádorové tkáně, bez níž už přesná diagnostika a následná individualizovaná léčba těchto lézí nejsou ani možné. Totéž shrnuli i dr. Koblížek a prof. Zámečník z FN Motol pro nádory CNS dětského věku. Z pera (či spíše od klávesnice) primáře Soukupa a jeho kolegů z ÚVN se dozvíte naprosto vše podstatné o nádorech hypofýzy a tumorózních lézích mozkových obalů. O zásadní důležitosti principů molekulárně-patologických metod pro správnou diagnózu nádorů CNS vás přesvědčí doc. Kalinová a kolegové z FNKV, o nedílné součásti molekulárně-patologických postupů v procesu komplexní diagnostiky neurodegenerativních onemocnění včetně praktické demonstrace na zajímavých kazuistikách pak dr. Parobková a autorský kolektiv z FTN.

Všechna sdělení byla pečlivě připravena s důrazem na srozumitelnost a potenciální využitelnost v každodenní praxi, což budete moci nejlépe posoudit sami. Pokud by přeci jen nějaká souvislost zůstala nejasná či přímo utajena, jistě vám na ni autorky a autoři prací rádi odpoví e-mailem. Alespoň budete mít možnost poznat, pokud to již nevíte, že neuropatologové a molekulární biologové jsou vstřícní, přívětiví a milí, často i vtipní jedinci, a ne roztodivná poloautistická monstra pravidelně svačící na pitevnách, jak je občas mají tendenci vykreslovat různé seriály, často pochybné kvality.

Přeji pěkné počtení.

prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.  
radoslav.matej@ftn.cz

## 37. ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

27.-29. 11. 2024 | CLARION CONGRESS HOTEL OSTRAVA

ČESKÁ  
NEUROLOGICKÁ  
SPOLEČNOST

SLOVENSKÁ NEUROLOGICKÁ  
SPOLEČNOST

[www.registrace-solen.cz](http://www.registrace-solen.cz)

Těšíme se na setkání s Vámi  
v listopadu 2024 v Ostravě!



# Praktická diagnostika nádorov CNS podľa WHO klasifikácie 2021: všeobecné zmeny a diagnostika difúznych gliómov

doc. MUDr. Marián Švajdler, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>, MUDr. Peter Švajdler<sup>3</sup>, MUDr. Richard Koleják<sup>4</sup>,  
doc. MUDr. Vladimír Přibáň, Ph.D.<sup>4</sup>, doc. MUDr. Jan Mraček, Ph.D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Šiklův ústav patologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>2</sup>Bioptická laboratoř, s. r. o., Plzeň

<sup>3</sup>Cytopathos, s. r. o., Bratislava

<sup>4</sup>Neurochirurgická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

WHO klasifikácia nádorov CNS z roku 2021 (WHO CNS 2021) predstavuje zásadné zmeny v klasifikácii nádorov mozgu a miechy, ktoré vychádzajú z významných pokrokov v oblasti molekulovej patológie. Základom patologickej diagnostiky je stále histomorfologické vyšetrenie podporené imunohistochémiou, mnohé typy nádorov však nie je možné správne diagnostikovať bez genetickej analýzy, vrátane použitia novej techniky – metylačného profilovania. WHO CNS 2021 popisuje mnohé nové nádorové jednotky, predstavuje nový prístup ku gradingu, vrátane tzv. molekulového gradingu a zdôrazňuje dôležitosť tzv. integrovanej histologicko-genetickej diagnózy. V prehľadovom článku sú zhrnuté niektoré hlavné zmeny vo WHO CNS 2021 a stručne je predstavená praktická diagnostika difúznych gliómov.

**Kľúčové slová:** nádory CNS, gliómy, molekulová patológia, metylačné profilovanie, WHO klasifikácia.

## Practical diagnosis of CNS tumors according to WHO CNS 2021 classification: General changes and diagnosis of diffuse gliomas

WHO classification of tumors of the central nervous system published in 2021 (WHO CNS 2021) introduces major changes in classification of tumors of the brain and the spinal cord which reflect major advances in the molecular genetics. Histology and immunohistochemistry still represent the cornerstone of diagnostics, but in many tumor types advanced molecular techniques, including methylation profiling, are required to arrive at correct diagnosis. WHO CNS 2021 introduces many new tumor types, establishes different approach to grading, including molecular grading, and emphasizes the importance of integrated diagnosis. This review summarizes some general changes in WHO CNS 2021 and briefly introduces practical diagnosis of diffuse gliomas.

**Key words:** CNS tumors, gliomas, molecular pathology, methylation profiling, WHO classification.

## Úvod

Piate vydanie WHO (World Health Organization) klasifikácie nádorov centrálného nervového systému z roku 2021 (ďalej WHO CNS 2021) je postavené na základoch aktuali-

zovaného 4. vydania z roku 2016 a doporúčeniami skupiny cIMPACT-NOW (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) publikovaných v následujúcom období rokov 2018–2020 (WHO

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

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

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest:

Not applicable.

#### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):256-262

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.020>

Článok prijat redakci: 29. 12. 2023

Článok prijat k publikaci: 24. 3. 2024

doc. MUDr. Marián Švajdler, Ph.D.  
svajdler@biopticka.cz

**Tab. 1.** Nové typy nádorov WHO CNS 2021. Kurzívou sú uvedené provizórne typy

Difúzny astrocytóm, MYB/MYBL1-alterovaný
Polymorfný low-grade neuroepiteliálny tumor mladých pacientov (Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young – PLNTY)
Difúzny low-grade glióm, s alteráciou MAPK cesty
Difúzny hemisferický glióm, H3 G34-mutovaný
Difúzny high-grade glióm pediatrického typu, H3 a IDH-wildtype
Hemisferický glióm infantilného typu
High-grade astrocytóm s piloidnými rysmi
Difúzny glioneuronálny tumor s rysmi podobnými oligodendrogliómu a jadrovými zhlukmi (Diffuse glioneuronal tumor with oligodendrogloma-like features and nuclear clusters)
Myxoidný glioneuronálny tumor
Multinodulárny a vakuolizujúci neuronálny tumor
Supratentoriálny ependymóm s fúziou YAP1
Ependymóm zadnej jamy, skupina PFA
Ependymóm zadnej jamy, skupina PFB
Spinálny ependymóm s amplifikáciou MYCN
Kribriformný neuroepiteliálny tumor
CNS neuroblastóm, FOXR2-aktivovaný
CNS tumor s BCOR internou tandemovou duplikáciou
Dezmoplastický myxoidný tumor pineálnej oblasti, SMARCB1-deficientný
Intrakraniálny mezenchymálny tumor s fúziou FET-CREB
CIC-rearanžovaný sarkóm
Primárny intrakraniálny sarkóm DICER1-mutovaný
Pituitárny blastóm

Classification of Tumours Editorial Board, 2021; Louis et al., 2016; Louis et al., 2018; Brat et al., 2018; Ellison et al., 2019; Brat et al., 2020; Louis et al., 2020; Ellison et al., 2020). Základom patologickej diagnostiky je stále histomorfologické vyšetrenie, vhodne doplnené imuno-histochemiou; klasifikácia WHO CNS 2021 sa však v mnohých prípadoch výrazne opiera o genetické vyšetrenia, bez ktorých dnes už nie je možné niektoré jednotky správne diagnostikovať. Práve vďaka novým poznatkom z oblasti molekulovej genetiky nádorov CNS, vrátane použitia výsledkov nových techník (viď nižšie) WHO CNS 2021 popisuje mnohé nové nádorové jednotky (Tab. 1).

Aj keď by sa mohlo zdať, že v niektorých prípadoch má detailná klasifikácia s použitím techník molekulovej genetiky zatiaľ význam skôr akademický (napr. z pohľadu aktuálnych terapeutických postupov), v mnohých prípadoch je výsledkom integrovanej histopatologicko-genetickej diagnostiky nielen presná klasifikácia nádoru, ale aj prognostická a potenciálne aj prediktívna informácia.

## Všeobecné zmeny v klasifikácii WHO CNS 2021

WHO CNS 2021 zavádza celé spektrum formálnych zmien (Louis et al., 2021). Ide

o zmeny taxonómie, ktorá má aktuálne hybridný morfológicko-molekulovo-genetický charakter; (i) niektoré nádorové typy sú definované kombináciou histológie a molekulovej genetiky, (ii) u niektorých má genetická informácia iba doplňujúci/podporný charakter a nie je súčasťou diagnostických kritérií a (iii) u niektorých typov je genetika využívaná iba vzácnne, alebo prakticky nikdy a tieto nádory sú stále definované najmä morfológicky. Ďalšie zmeny zahŕňajú nahradenie pojmov jednotka a variant termínmi typ a podtyp a používanie arabských čísl pri gradingu (ide o zjednotenie s WHO klasifikáciami nádorov ostatných orgánových systémov). Zmenou je aj snaha o maximálnu simplifikáciu názvov nádorov, napr. odstránenie anatomických označení u niektorých typov nádorov (napr. chordoidný glióm tretej komory je v novej klasifikácii označený iba ako chordoidný glióm), alebo odstránenie prívlastku anaplastický, ktorý je nahradený gradingom v rámci typu nádoru (napr. anaplastický astrocytóm, IDH-mutovaný je po novom iba astrocytóm, IDH-mutovaný, Grade 3). Modifikátory v názve nádorov – odkaz na genetické zmeny, lokalizáciu, alebo vekovú kategóriu – sú ponechané iba v prípadoch s klinickým významom (Louis et al., 2021).

## Grading a kombinovaný histologicko-molekulový grading

Grading nádorov CNS sa dlhodobo líšil od gradingu nádorov iných orgánových systémov. Grade bol pridelený naprieč rôznymi jednotkami na základe očakávaného klinického priebehu. Napríklad, očakávaný priebeh ochorenia a prežívanie u anaplastického astrocytómu grade III a anaplastického meningeómu grade III bol považovaný za približne rovnaký, napriek tomu, že sa biologicky jednalo o veľmi odlišné nádory a skutočný priebeh ochorenia a prognóza sa častokrát výrazne líšili. WHO CNS 2021 zavádza grading v rámci nádorových typov a tým zdôrazňuje biologickú podobnosť v rámci konkrétneho histologického typu, poskytuje väčšiu flexibilitu gradingu v rámci histologického typu a približuje sa tak k WHO gradingu nádorov ostatných orgánových systémov (Louis et al., 2021). Nový prístup ku gradingu nádorov CNS viedol napr. ku značnému zjednodušeniu klasifikácie difúzných gliómov u dospelých pacientov; v tejto skupine bolo v predošlej klasifikácii WHO 2016 zaradených až 15 histologických jednotiek, pričom nová klasifikácia WHO CNS 2021 rozoznáva iba tri histologické typy: astrocytóm, IDH-mutovaný (ktorý môže mať grade 2, 3, alebo 4), oligodendroglióm, IDH-mutovaný, s kodeléciou 1p/19q (grade 2 alebo 3) a glioblastóm, IDH-wildtype (grade 4).

Novinkou je využitie molekulových markerov v gradingu niektorých nádorov. Prítomnosť konkrétnych genetických alterácií vedie ku stanoveniu vyššieho grade aj pri absencii high-grade morfológických zmien. Napríklad, morfológicky low-grade IDH-mutovaný astrocytóm s homozygótnou deléciou *CDKN2A/B* je klasifikovaný ako grade 4 (Brat et al., 2020). Podobne, histologicky low-grade astrocytóm, IDH-wildtype, s amplifikáciou *EGFR*, alebo kombinovaným ziskom chromozómu 7 a stratou chromozómu 10 (+7/-10), alebo mutáciou v promotórovej oblasti génu *TERT* má priradený grade 4 (Brat et al., 2018).

## Metódy molekulovej genetiky v klasifikácii nádorov CNS

Až na niektoré výnimky, WHO CNS 2021 nedoporučuje konkrétne techniky na dôkaz

genetických charakteristík jednotlivých typov nádorov. Na otázku aké sú prijateľné techniky/metódy a aký by mal byť časový rámec genetického vyšetrenia nedokázali odpovedať ani oficiálne doporučenia renomovaných patologických spoločností (Brat et al., 2022). Tieto rozhodnutia sú aktuálne v rukách konkrétneho patológa, ktorý musí pri výbere najspohľadlivejšej metódy veľmi úzko spolupracovať s genetikmi, ako aj klinickými partnermi, aby vyšetrenie netrvalo neprimerane dlho a bolo, podľa možnosti, čo najekonomickejšie.

Väčšina nových genetických poznatkov o nádoroch CNS zahrnutých vo WHO CNS 2021 bolo získaných vďaka použitiu novších robustných techník, z ktorých najvýznamnejšie miesto má sekvenovanie novej generácie (next generation sequencing – NGS) a metylačné profilovanie. Patológ si v mnohých prípadoch stále vystačí použitím klasických genetických techník (napr. Sangerovo sekvenovanie, fluorescenčná *in situ* hybridizácia – FISH), prípadne je možné niektoré genetické markery pomerne spoľahlivo identifikovať zástupným imunohistochemickým (IHC) vyšetrením (napr. dôkaz expresie IDH1, ATRX, H3K27M, H3K27Mme3, EZHIP, BRAF a ďalších proteínov). Nezriedka je však výhodnejšie použiť identifikáciu celého spektra genetických zmien v rámci jedného vyšetrenia (tj. použiť NGS). Takáto „panelová“ diagnostika je jednoznačne doporučovaná aj v prípadoch hľadania prípadných terapeutických cieľov (Capper et al., 2023).

Metylácia je epigenetická modifikácia DNA, ktorou je regulovaná transkripcia génov. Biochemicky ide o naviazanie metylovej skupiny na cytozín, alebo menej často adenín. Metylóm nádorovej bunky odráža pôvod nádorovej bunky a somaticky získané zmeny v procese karcinogenézy. Klasifikácia nádorov založená na metylačnom profilovaní využíva skutočnosť, že metylóm buniek rôznych typov nádorov sa vzájomne dostatočne líši. Metóda používa techniky strojového učenia a pri odlišovaní jednotlivých typov nádorov porovnáva prítomnosť (alebo neprítomnosť) metylácie na tisícok vybraných miest v celej DNA (Capper et al., 2018). Aktuálne (december 2023) celosvetovo zrejme najpoužívanejší klasifikátor nádorov CNS založený na metylačnom profilovaní rozoznáva 370 molekuly

Tab. 2. Vybrané nové typy nádorov, ktoré nie sú zahrnuté vo WHO CNS 2021

Typ	Klinické charakteristiky	Molekulovo-genetické charakteristiky	Referencia
Glioneuronálny tumor, NOS, Subtyp A	Tumor detského veku, potenciálne agresívny, ale prognóza aktuálne neistá	Identifikovateľný iba metylačným profilovaním; fúzie <i>NTRK</i> a <i>ALK</i>	Tauziède-Espariat, 2022
Glioneuronálny tumor s alteráciou <i>ATRX</i> , kinázovými fúziami a anaplastickými rysmi (GTAKA)	Supratentoriálny tumor, vek 4 – 76 rokov (median 19 rokov), potenciálne agresívny tumor, rekurencia priemerne po ~ 23 mesiacoch	Identifikovateľný iba metylačným profilovaním; alterácie <i>ATRX</i> , fúzie <i>NTRK</i> , <i>FGFR1</i> , <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>MET</i> ; homozygotná delícia <i>CDKN2A/B</i> (50 %)	Bogumil, 2023
CNS embryonálny tumor s alteráciami <i>PLAGL</i> (L)	Tumor detského veku, väčšinou primitívna malobunková morfológia, klinicky agresívny tumor	Najlepšie identifikovateľný metylačným profilovaním; amplifikácia <i>PLAGL1</i> , <i>PLAGL2</i> , fúzia <i>PLAG1</i>	Keck, 2023; Tauziède-Espariat, 2023
Supratentoriálny neuroepiteliálny tumor s <i>PLAGL1</i> fúziou	Tumor prevažne detského veku, pravdepodobne s ependymálnou diferenciáciou, median PFS = 35 mesiacov	Identifikovateľný iba metylačným profilovaním	Tauziède-Espariat, 2023
High-grade glióm s pleomorfnými a pseudopapilárnymi rysmi (HPAP)	Ohraničene rastúci glióm dospelých (median 46,5 rokov), morfologicky podobný pleomorfnému xanthoastrocytému, astroblastómu, ependymómu, alebo PLNTY. Agresívny tumor, prognóza ale výrazne lepšia ako pri glioblastóme, IDHwt	Identifikovateľný iba metylačným profilovaním; strata chromozómu 13, mutácie <i>p53</i> , <i>RB1</i> , <i>NF1</i> , <i>NF2</i> , vzácné <i>BRAF</i>	Prat, 2022
Gliomatosis cerebri-like glioma, IDH-wildtype (GCLG, IDH-wt)	Radiologicky často obraz podobný gliomatosis cerebri, morfologicky difúzny glióm s astrocytárnou morfológiou, bez nekrózy alebo mikrovaskulárnej proliferácie. Prognóza signifikantne lepšia ako pri glioblastóme, IDHwt, podobná IDH-mutovaným astrocytómom	Identifikovateľný iba metylačným profilovaním; mutácie promotora <i>TERT</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>p53</i>	Muench, 2023

lových tried, ktoré zahŕňajú histologické typy, podtypy a podtriedy väčšiny nádorov CNS, nádorov hypofýzy, nádorov zo zárodočných buniek, nádorov z obalov periférnych nervov a niektoré typy sarkómov (Capper et al., 2018; www.molecularneuropathology.org). Mnohé nové jednotky vo WHO CNS 2021 boli objavené práve vďaka metylačnému profilovaniu, pričom niektoré typy nádorov (napr. difúzny glioneuronálny tumor s rysmi podobnými oligodendroglíomu a jadrovými zhlukmi/DGONC, alebo high-grade astrocytóm s piloidnými rysmi) nie je možné správne identi-

fikovať inými genetickými technikami. V prípade high-grade astrocytómu s piloidnými rysmi ide o zásadný problém – tento tumor vo väčšine prípadov nemá high grade morfológiu a skutočne môže byť zamenený za pilocytický astrocytóm alebo iný low-grade tumor, jeho prognóza je však iba o niečo lepšia ako prognóza glioblastómu, IDH-wildtype (Bender et al., 2021). Metylačné profilovanie má ďalej nezastupiteľnú úlohu v klasifikácii a stratifikácii rizika vybraných typov nádorov, napríklad ependymómov zadnej jamy, alebo medulloblastómov (viac o metylačnom profi-

lovaní a diagnostike nádorov CNS detského veku v ďalšom článku v tomto čísle). Metylačné profilovanie je ďalej doporučované v diagnostike morfoloicky obtiažnych nádorov, prípadov s nejednoznačným, alebo protichodným genetickým profilom, alebo prípadov s neobvyklým klinickým priebehom. Klinická užitočnosť tejto techniky bola preukázaná v mnohých prácach – diagnostika postavená na metylačnom profilovaní môže viesť k zmene histologickej diagnózy v 6 – 25 % prípadov nádorov u detí i dospelých (Capper et al. 2018; Jaunmuktane et al., 2019, Priesterbach-Ackley et al., 2020, Schepke et al., 2022). V jednej práci, v ktorej boli zahrnuté iba morfoloicky obtiažne prípady, viedlo metylačné profilovanie k zmene pôvodnej histopatologickej diagnózy až v 84 % prípadov, pričom až v 15 % prípadov zmena diagnózy ovplyvnila onkologický manažment (Karimi et al., 2019).

### Nové jednotky identifikované po publikácii WHO CNS 2021

Metylačným profilovaním boli od vydania WHO CNS 2021 objavené ďalšie nové

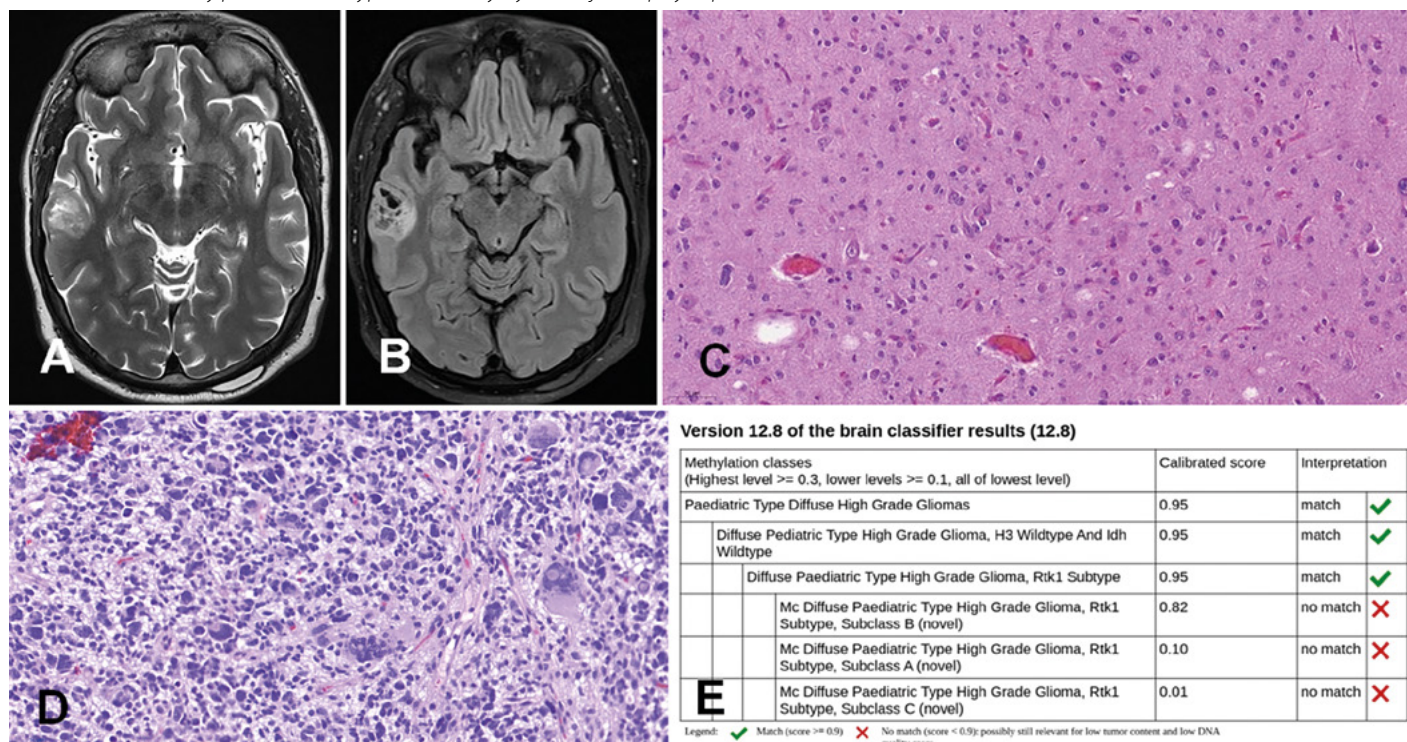
typy nádorov, napr. glioneuronálny tumor, NOS, Subtyp A (Tauziède-Espariat et al., 2022), glioneuronálny tumor s alteráciou ATRX, kinázovými fúziami a anaplastickými rysmi (GTAKA) (Bogumil et al., 2023), CNS embryonálny tumor s alteráciami PLAG(L) (Keck et al., 2023), supratentoriálny neuroepiteliálny tumor s PLAGL1 fúziou (Tauziède-Espariat et al., 2023), high-grade glióm s pleomorfnými a pseudopapilárnymi rysmi (HPAP) (Prat et al., 2022), alebo gliomatosis cerebri-like glióm, IDH-wildtype (GCLG, IDH-wt) (Muench et al., 2023). Objavenie posledne menovaného tumoru (GCLG, IDH-wt) komplikuje ináč doposiaľ pomerne jednoduchú diagnostiku väčšiny difúzných astrocytómov u dospelých; tento tumor typicky nemá nekrózy ani mikrovaskulárnu proliferáciu, ale má často mutáciu v promotórovej oblasti *TERT* a podľa súčasných doporučení by mohol byť klasifikovateľný ako glioblastóm, IDH-wildtype, Grade 4. Prognózu však má signifikantne lepšiu, porovnateľnú skôr s IDH-

-mutovanými astrocytómami (Muench, 2023). Základné charakteristiky niektorých nových typov nádorov objavených až po publikácii WHO CNS 2021 sú uvedené v tabulke 2.

### Integrovaná diagnóza a diagnózy NOS (Not Otherwise Specified) a NEC (Not Elsewhere Classified)

WHO CNS 2021 doporučuje pri reportovaní výsledkov patologického vyšetrenia používanie integrovaných a vrstvených („layered“) diagnóz. Prvý riadok výsledku by mal obsahovať integrovanú konečnú WHO diagnózu, (napr. Difúzny low-grade glióm s alteráciou MAPK cesty), ktorá by mala byť nasledovaná histopatologickou diagnózou, odkazujúcou na morfológiu tumoru (napr. astrocytóm, alebo oligodendroglióm). Poslednou zložkou vrstvenej diagnózy je súhrn výsledkov molekulovej diagnostiky a popis metodiky (napr. duplikácia *FGFR1*, dokázaná pomocou NGS vyšetrenia) (Louis et al., 2021).

**Obr. 1.** Gliové nádory pediatrického typu sa môžu vyskytovať aj u dospelých pacientov



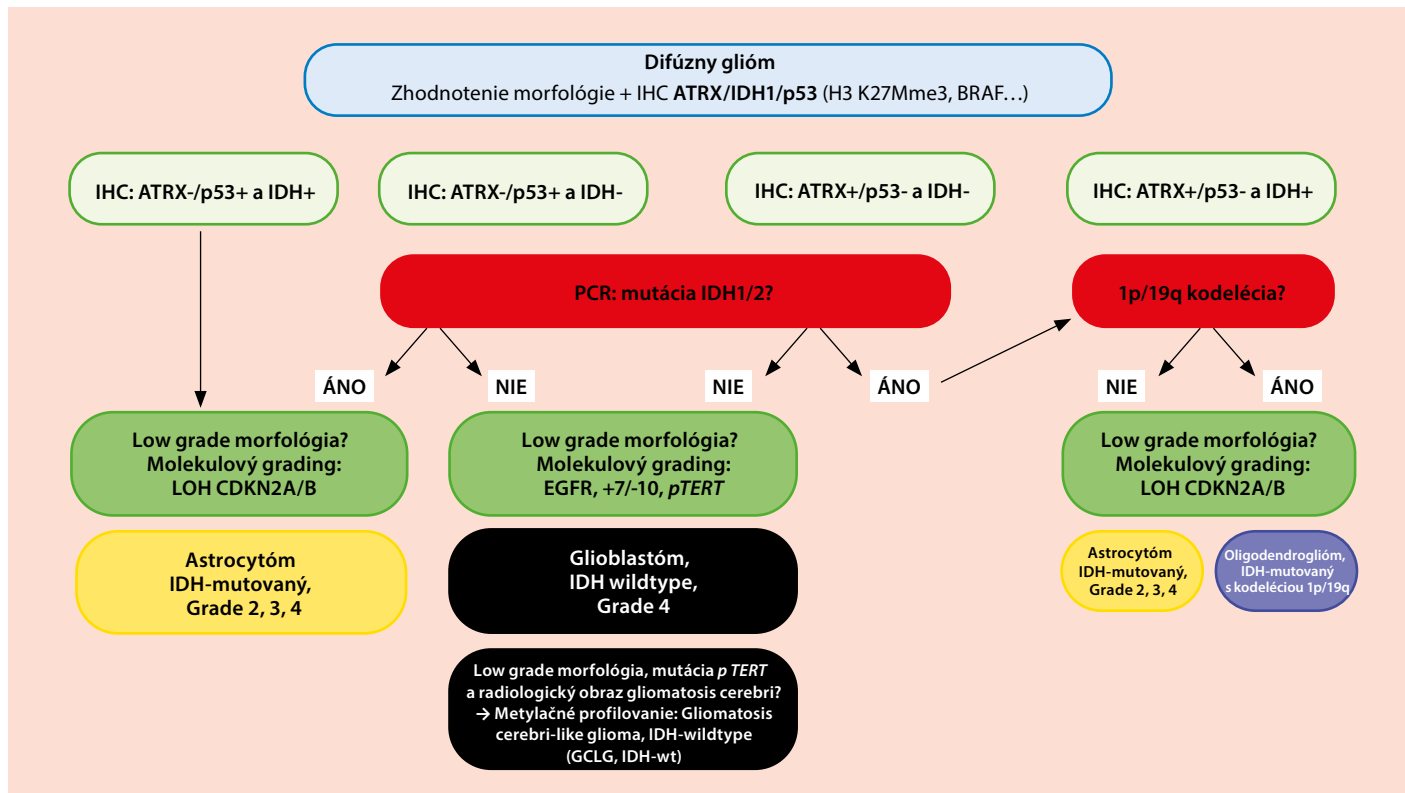
V prípade ilustrovanom na obrázkoch A–C išlo o 34-ročného muža s chronickou epilepsiou trvajúcou najmenej 13 rokov. Na MRI bol identifikovaný a následne resekovaný tumor temporálneho laloka vpravo. Morfoloicky sa jednalo o low-grade gliálny tumor s morfológiou astrocytómu a oligodendrogliómu. Geneticky bol IDH1/2-wildtype, bez kodelácie 1p/19q, bez amplifikácie EGFR, bez 7+/10- a bez mutácie pTERT. NGS vyšetrením bola dokázaná fúzia *FGFR2::CTNNA3* a tumor mohol byť klasifikovaný ako glióm pediatrického typu: Difúzny low-grade glióm, s alteráciou MAPK cesty. Alterácia *FGFR2* je zároveň potenciálnym terapeutickým cieľom.

Na obrázkoch D a E je ilustrovaný prípad 76-ročnej pacientky s tumorom mozoka. Morfoloicky išlo o glióm tvorený až bizarne atypickými bunkami, tumor však nemal nekrózy ani mikrovaskulárnu proliferáciu. Geneticky sa nejednalo o IDH-mutovaný glióm, ani glioblastóm IDH-wildtype, a po iničálnom vyšetrení bol teda klasifikovateľný iba ako high grade glióm/astrocytóm, NOS. Na základe vyšetrenia metylačného profilu (E) bol tumor klasifikovaný ako difúzny high-grade glióm pediatrického typu, H3 a IDH-wildtype, podtyp RTK1, podtrieda B

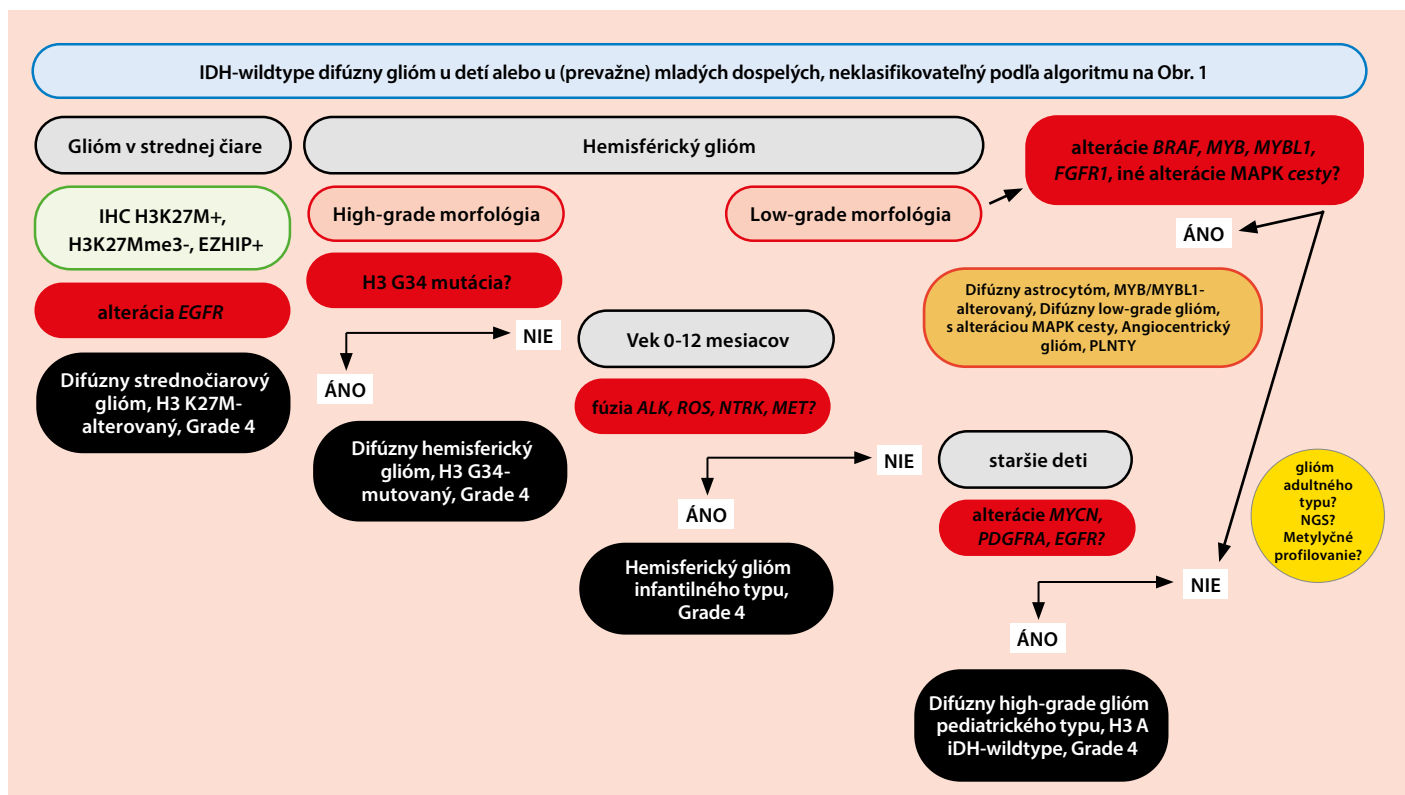
## HLAVNÍ TÉMA

PRAKTICKÁ DIAGNOSTIKA NÁDOROV CNS PODĽA WHO KLASIFIKÁCIE 2021: VŠEOBECNÉ ZMENY A DIAGNOSTIKA DIFÚZNYCH GLIÓMOV

**Obr. 2.** Jeden z možných testovacích algoritmov difúzných gliómov u dospelých pacientov, slúžiaci na klasifikáciu nádorov s IDH-mutáciami a identifikáciu glioblastómu IDH-wildtype. Tento algoritmus vychádza z iniciálneho imunohistochemického vyšetrenia. Niektoré laboratória preferujú mierne modifikované postupy, napr. iniciálne testovanie kodelície 1p/19q, následované vyšetrením ATRX/p53, alebo multigénové/panelové testovanie. Uvedeným algoritmom je možná klasifikácia drvivej väčšiny difúzných gliómov u dospelých pacientov. Diagnostiku glioblastómu IDH-wildtype s low-grade morfológiou komplikuje existencia novej jednotky gliomatosis cerebri-like glioma, IDH-wildtype (GCLG, IDH-wt) – bližšie informácie v texte



**Obr. 3.** Testovací algoritmus difúzných gliómov bez IDH mutácií. Spektrum genetických alterácií, ktoré sú typické pre jednotlivé typy nádorov je pomerne pestré a vyšetovanie jednotlivých alterácií (napr. pomocou FISH a klasického Sangerovského sekvenovania) môže byť zdĺhavé, finančne nákladné a môže viesť k spotrebovaniu bioptického materiálu ešte pred stanovením správnej diagnózy. Efektívnejšou stratégiou je použitie metylačného profilovania a/alebo NGS. Viac informácií o diagnostike nádorov detského veku v ďalšom článku v tomto čísle



Použitie prívlastku NOS alebo NEC za finálnou diagnózou umožňuje jednoznačné oddelenie štandardných, dobre charakterizovaných WHO CNS 2021 diagnóz od diagnóz, ktoré sú výsledkom nedostatočných diagnostických informácií o molekulovom pozadí tumoru (Louis et al., 2021). Označenie NOS je možné použiť v prípadoch, keď genetické vyšetrenie nebolo vykonané, alebo došlo k jeho technickému zlyhaniu. Prípona NEC je použitá v prípadoch, keď bolo potrebné genetické vyšetrenie úspešne vykonané, ale jeho výsledky aj tak neumožňujú jednoznačnú CNS WHO 2021 klasifikáciu. Príkladom môže byť nádor, u ktorého je nezhoda medzi klinickými, morfológickými, imunohistochemickými, alebo genetickými rysmi. Pri použití pokročilých diagnostických techník (NGS, metylačné profilovanie) by počet diagnóz s príponou NOS, alebo NEC mal byť minimálny.

## Diagnostika difúzne infiltrujúcich gliálnych tumorov

Difúzne infiltrujúce gliómy tvoria najväčšiu skupinu primárnych intraaxiálnych nádorov CNS. WHO CNS 2021 rozdeľuje tieto nádory na tumory dospelého a detského typu, pretože sa klinicky a geneticky významne líšia (Louis et al., 2021). Ako bolo uvedené vyššie, WHO CNS 2021 výrazne zjednodušila klasifikáciu difúznych gliómov u dospelých. Naopak, v skupine pediatrických difúznych gliómov pribudlo množstvo nových jednotiek. V skupine low-grade difúznych pediatrických gliómov pribudli k angiocentrickému gliómu tri nové typy: difúzny astrocytóm, MYB/MYBL1-alterovaný, polymorfný low-grade neuroepiteliálny tumor mladých pacientov (PLNTY) a difúzny low-grade glióm, s alteráciou MAPK cesty. V skupine high-grade difúznych pediatrických gliómov sú taktiež tri nové jednotky: difúzny hemisferický glióm,

H3 G34-mutovaný, difúzny high-grade glióm pediatrického typu, H3 a IDH-wildtype a hemisferický glióm infantilného typu. Difúzny strednočiarový glióm s alteráciou H3 K27M, známy už z predošlej klasifikácie WHO 2016, podľa novej klasifikácie môže byť definovaný aj aberantnou overexpresiou proteínu EZHIP, alebo alteráciami *EGFR* (Castel et al., 2020, Sievers et al., 2021).

Diagnostiku difúznych gliómov komplikuje skutočnosť, že sa nádory detského typu môžu vyskytnúť u dospelých pacientov (najmä mladších, ale výskyt je možný vo všetkých vekových kategóriách) (Obr. 1) a naopak, veľmi vzácne môže mať detský pacient tumor dospelého typu. Diagnostická schéma pre difúzne gliómy je preto spoločná pre obe vekové skupiny, líšiť sa prípadne môže iba poradie použitých vyšetrení. Patológ diagnostiku difúzneho gliómu u dospelého pacienta v typickom prípade začína vyhodnotením histomorfológie a IHC vyšetrením; minimálny doporučený IHC panel by mal obsahovať protilátky proti IDH1, ATRX a p53; v prípade lokalizácie tumoru v strednej čiare (najmä u mladšieho pacienta) aj protilátky proti H3 K27M a H3K27Mme3. Protilátka proti BRAF je doporučovaná ako skríningové vyšetrenie u IDH a H3-wildtype nádorov (Brat et al., 2022). Diagnostika ďalej podľa potreby pokračuje genetickým dôkazom mutácií génov *IDH1/2*, kodelécie 1p/19q a molekulárnym gradingom IDH-mutovaných ako aj IDH-wildtype astrocytómov s morfológicky nižším stupňom malignity (dôkaz homozygotnej delécie *CDKN2A/B*, amplifikácie *EGFR*, vyšetrenie statusu chromozómov 7 a 10 a mutácie promotóra *TERT*). Súborom týchto vyšetrení je možné klasifikovať absolútnu väčšinu difúznych gliómov u dospelých pacientov (Obr. 2). IDH-wildtype glioblastómy sú nakoniec testované na prítomnosť metylácie pro-

motóra *MGMT* za účelom predikcie účinnosti chemoterapie temozolomidom.

V prípade, že nemožno tumor klasifikovať vyššie popísaným algoritmom, najmä v prípade detských pacientov a u mladších dospelých, je nutné doplniť (resp. najlepšie paralelne zapojiť) vyšetrenia, ktoré umožnia potvrdiť diagnózu niektorého z low-grade, alebo high-grade gliómov pediatrického typu (Obr. 3). Vzhľadom na skutočnosť, že je potrebné vyšetrenie veľkého spektra genetických alterácií, najvýhodnejšie je použitie metylačného profilovania doplneného NGS analýzou, ktoré okrem podpory diagnózy vo veľkom počte prípadov zároveň identifikuje potenciálne terapeutické ciele.

## Záver

Klasifikácia WHO CNS 2021 významne zmenila diagnostiku a klasifikáciu nádorov CNS. Vo veľkej miere integruje nové poznatky z oblasti molekulovej genetiky a zavádza do rutínnej praxe nové diagnostické modalítity (NGS, metylačné profilovanie), vďaka ktorým bolo identifikovaných mnoho nových typov nádorov. Patologická diagnostika nádorov CNS sa stáva čoraz komplexnejšou a časovo i finančne náročnejšou disciplínou, ktorá patrí do rúk špecialitov a iba na plne vybavené pracoviská patológie, ktoré disponujú kvalitným genetickým zázemím. Iba tak bude výsledkom práce patológa precízna diagnóza, s prognostickou a potenciálne prediktívnou informáciou, užitočná v neuroonkologickom manažmente pacienta, dosiahnutá v čo najkratšom čase s ekonomicky najracionálnejším využitím diagnostických prostriedkov. Klasifikácia nádorov CNS stále nemá definitívnu podobu, ide o nesmierne dynamický proces a v najbližšom období určite dôjde vďaka novým poznatkom molekulovej genetiky k ďalším významným zmenám.

## LITERATÚRA

1. Bender K, Perez E, Chirica M, et al. High-grade astrocytoma with piloid features (HGAP): the Charité experience with a new central nervous system tumor entity. *J Neurooncol.* 2021;153(1):109-120. doi: 10.1007/s11060-021-03749-z.
2. Bogumil H, Sill M, Schrimpf D, Ismer B, et al. Glioneuronal tumor with ATRX alteration, kinase fusion and anaplastic features (GTAKA): a molecularly distinct brain tumor type with recurrent NTRK gene fusions. *Acta Neuropathol.* 2023;145(5):667-680. doi: 10.1007/s00401-023-02558-0.
3. Brat DJ, Aldape K, Bridge JA, et al. Molecular Biomarker Testing for the Diagnosis of Diffuse Gliomas. *Arch Pathol Lab*

4. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for „Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV“. *Acta Neuropathol.* 2018;136(5):805-810. doi: 10.1007/s00401-018-1913-0.
5. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020;139(3):603-608. doi: 10.1007/s00401-020-02127-9.
6. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based

- classification of central nervous system tumours. *Nature.* 2018;555(7697):469-474. doi: 10.1038/nature26000.
7. Capper D, Reifenberger G, French PJ, et al. EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. *Neuro Oncol.* 2023;25(5):813-826. doi: 10.1093/neuonc/noad008.
8. Castel D, Kergrohen T, Tauziède-Espariat A, et al. Histone H3 wild-type DIPG/DMG overexpressing EZHIP extend the spectrum diffuse midline gliomas with PRC2 inhibition beyond H3-K27M mutation. *Acta Neuropathol.* 2020;139(6):1109-1113. doi: 10.1007/s00401-020-02142-w.

## HLAVNÍ TÉMA

PRAKTICKÁ DIAGNOSTIKA NÁDOROV CNS PODĚA WHO KLASIFIKÁCIE 2021: VŠEOBECNÉ ZMENY A DIAGNOSTIKA DIFÚZNYCH GLIÓMOV

9. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumours. *Brain Pathol.* 2020;30(5):863–866. doi: 10.1111/bpa.12866.
10. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, et al. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. *Acta Neuropathol.* 2019;137(4):683–687. doi: 10.1007/s00401-019-01987-0.
11. Jaunmuktane Z, Capper D, Jones DTW, et al. Methylation array profiling of adult brain tumours: diagnostic outcomes in a large, single centre. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):24. doi: 10.1186/s40478-019-0668-8.
12. Karimi S, Zuccato JA, Mamatjan Y, et al. The central nervous system tumor methylation classifier changes neuro-oncology practice for challenging brain tumor diagnoses and directly impacts patient care. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):185. doi: 10.1186/s13148-019-0766-2.
13. Keck MK, Sill M, Wittmann A, et al. Amplification of the PLAGL-family genes-PLAGL1 and PLAGL2-is a key feature of the novel tumor type CNS embryonal tumor with PLAGL amplification. *Acta Neuropathol.* 2023;145(1):49–69. doi: 10.1007/s00401-022-02516-2.
14. Louis DN, Giannini C, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol.* 2018;135(4):639–642. doi: 10.1007/s00401-018-1826-y.
15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed., updated ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2016. 408 s. ISBN 978-92-832-4492-9.
16. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
17. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACTUtrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844–856. doi: 10.1111/bpa.12832.
18. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):481–484. doi: 10.1007/s00401-018-1808-0.
19. Muench A, Teichmann D, Spille D, et al. A Novel Type of IDH-wildtype Glioma Characterized by Gliomatosis Cerebri-like Growth Pattern, TERT Promoter Mutation, and Distinct Epigenetic Profile. *Am J Surg Pathol.* 2023;47(12):1364–1375. doi: 10.1097/PAS.0000000000002118.
20. Pratt D, Abdullaev Z, Papanicolaou-Sengos A, Ketchum C, et al. High-grade glioma with pleomorphic and pseudopapillary features (HPAP): a proposed type of circumscribed glioma in adults harboring frequent TP53 mutations and recurrent monosomy 13. *Acta Neuropathol.* 2022;143(3):403–414. doi: 10.1007/s00401-022-02404-9.
21. Priesterbach-Ackley LP, Boldt HB, Petersen JK, et al. Brain tumour diagnostics using a DNA methylation-based classifier as a diagnostic support tool. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020;46(5):478–492. doi: 10.1111/nan.12610.
22. Schepke E, Löfgren M, Pietsch T, et al. DNA methylation profiling improves routine diagnosis of paediatric central nervous system tumours: A prospective population-based study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2022;48(6):e12838. doi: 10.1111/nan.12838.
23. Sievers P, Sill M, Schrimpf D, et al. A subset of pediatric-type thalamic gliomas share a distinct DNA methylation profile, H3K27me3 loss and frequent alteration of EGFR. *Neuro Oncol.* 2021;23(1):34–43. doi: 10.1093/neuonc/noaa251.
24. Tauziède-Espariat A, Siegfried A, Nicaise Y, et al. PLAG1 fusions extend the spectrum of PLAG(L)-altered CNS tumours. *Acta Neuropathol.* 2023;146(6):841–844. doi: 10.1007/s00401-023-02643-4.
25. Tauziède-Espariat A, Volodia-Dangouloff-Ros, Figarella-Branger D, et al. Clinicopathological and molecular characterization of three cases classified by DNA-methylation profiling as „Glioneuronal Tumors, NOS, Subtype A“. *Acta Neuropathol.* 2022;144(6):1179–1183.
26. WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon: 1. International Agency for Research on Cancer. 2021. 568 s. ISBN 9789283245087.

## ON-LINE KURZ

# Našli jsme vzácného pacienta – hledejme dál



### OBSAH KURZU

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

### ODBORNÝ GARANT:

doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.

### POŘADATEL:

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

POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
ZDARMA

TERMÍN  
květen 2024  
až duben 2025  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)

ZLATÝ  
PARTNER

**sanofi**



# Diagnostika nádorů CNS dětí – nový pohled

MUDr. Miroslav Koblížek, prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Neuropatologická diagnostika nádorů centrální nervové soustavy se v posledních letech výrazně posunula díky molekulárně biologickým poznatkům i novým metodám, jako je metylační profilování. V současné WHO klasifikaci se na jejich podkladě změnil jednak obecný přístup ke gradingu a reportování nádorů. Také byly vytvořeny nové skupiny nádorů a nové jednotky, zdůrazňující rozdíly mezi morfologicky obdobnými nádory s rozdílným molekulárně patologickým pozadím. Tento edukativní článek předkládá aktuální pohled na členění nejčastějších dětských nádorů CNS a jeho vliv na současné diagnostické postupy.

**Klíčová slova:** WHO klasifikace, metylační profilování, pediatrické gliomy, ependymom, medulloblastom.

## CNS tumours in children – a new perspective

Neuropathological diagnostics of central nervous system tumours has advanced significantly in recent years thanks to molecular biological insights and new methods such as methylation profiling. In the current WHO classification, the general approach to grading and reporting of tumours has changed as a result. New tumour groups and new units have also been created, highlighting the differences between morphologically similar tumours with different molecular pathological backgrounds. This educative article gives actual view on groups of the most frequent pediatric CNS tumours and its impact on diagnostic approaches.

**Key words:** WHO classification, methylation profiling, pediatric gliomas, ependymoma, medulloblastoma.

## Úvod

Nádory centrální nervové soustavy (CNS) jsou u dětí druhou nejčastější skupinou nádorových onemocnění, hned po hematologických malignitách (Krejčí et al., 2020). Jedná se o velmi heterogenní skupinu zahrnující desítky typů nádorů, od těch s excelentní prognózou až po jednotky, které jsou prakticky vždy letální. V posledních letech se rapidně rozrostly poznatky o jednotlivých nádorech, především o jejich genetickém a epigenetickém pozadí, a také se objevily nové možnosti cílené biologické léčby. Díky tomu došlo k výraznému posunu v diagnostických postupech i v celkovém pohledu na tuto skupinu nádorů. Jednotlivé změny a z nich vyplývající doporučení průběžně publikuje pracovní skupina

cIMPACT-NOW (Funakoshi et al., 2021), na jejich základě pak byly ty nejdůležitější zaneseny koncem roku 2021 do 5. vydání WHO klasifikace nádorů CNS a mají dopady i pro celkový přístup k diagnostice. V následujících odstavcích budou vysvětleny jak obecné principy diagnostiky a reportování nádorů CNS, tak změny týkající se nejčastějších pediatrických nádorů CNS.

## Obecné změny v reportování nádorů CNS

Nové vydání WHO klasifikace přineslo několik změn v reportování nádorů všech věkových kategorií. Některé úpravy jsou spíše formální ve snaze přiblížit grading mozkových nádorů zvyklostem z ostatních orgánových

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):263-266

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.053>

Článek přijat redakcí: 3. 1. 2024

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2024

MUDr. Miroslav Koblížek

miroslav.koblizek@lfmotol.cuni.cz

systémů. Nově se i pro grading nádorů CNS používají arabské číslice 1–4 namísto původně používaných římských, které v sobě nesly rizi-ko snazší záměny. Zaveden byl také grading v rámci jedné morfologické jednotky, čímž byly zrušeny a sloučeny dřívější jednotky označující nádory s různým stupněm malignity. Zatímco se v dřívější klasifikaci například rozlišoval „ependyom, grade II“ a „anaplastický ependyom, grade III“, nově jsou oba tyto nádory uváděny jako ependyom a stupeň diferenciaci je určen pouze označením grade 2, nebo grade 3. I přes tyto snahy má stále grading mozko-vých nádorů svoje specifika, a proto se do-poručuje jej v reportech uvádět jako „CNS WHO grade“.

Další změnou, která může mít i klinic-ký význam, je kombinovaný histologický a molekulární grading. Dříve bylo stanovení gradu nádoru založeno pouze na histopa-tologii (Louis et al., 2014). Díky hlubšímu poznání molekulárně biologických vlast-ností nádorů a jejich asociace s klinickým chováním a prognózou však byly u někte-rých jednotek vyčleněny konkrétní gene-tické změny, jejichž přítomnost může sa-ma o sobě určit grade nádoru nezávisle na morfologii (Louis et al., 2021). Příkladem je homozygotní delece *CDKN2A/B*, která je u IDH-mutovaného astrocytomy dosta-čujícím kritériem pro stanovení CNS WHO grade 4. Tento kombinovaný grading je ob-zvláště užitečný v případech, kdy neuropatolog dostane k vyšetření pouze limitované množství materiálu, ve kterém nemusí být morfologické rysy svědčící pro vyšší grade zastíženy. Díky kombinovanému gradin-gu je pak možné i z takto limitovaného materiálu přesněji predikovat biologické chování nádoru a adekvátně tomu zvolit léčbu pacienta.

Nová WHO klasifikace také zavádí způ-sob, jakým v závěru neuropatologické dia-gnózy upozornit na nedostatky či nesoulady histopatologie a molekulárně genetických vyšetření, a to užitím přívlasků NOS („not otherwise specified“) nebo NEC („not elsewhere classified“) (Louis et al., 2018). První jmenovaný, NOS, znamená, že z nějakého důvodu nebylo možné provést všechna vyšetření nutná pro stanovení specifické diagnózy. Mohlo se tak

stát ať už z důvodu nedostatku materiálu či nízké kvality nukleových kyselin, ale i z důvo-du limitovaných možností vyšetřujícího pra-coviště. Závěr neuropatologického vyšetření tak může znít např. „pediatrický high-grade gliom, NOS“. Takový závěr poskytne při-nejmenším základní klinickou informaci, ale zároveň v sobě nese jasnou výstrahu, že vyšetření není kompletní, a tudíž může ošetřující lékař v případě nutnosti zvážít žádost o doplnění vyšetření či opakování odběru. Přívlasek NEC naopak značí, že všechna vyšetření sice byla provedena, ale jejich výsledky dohromady nejsou v souladu a nezapadají do žádné jednotky definované WHO klasifikací. V takovém případě je lepší reportovat výsledek v rámci obecnější kate-gorie spolu s označením NEC, než se snažit i přes nejasnosti nádor zařadit ke konkrétní jednotce. Tento přístup má hned dvě poziti-va. Zaprvé, mezi přesně definovanými jed-notkami díky tomu nejsou skrytě přimísené nádory s jinými vlastnostmi, což zpřesňuje výsledky statistik. Zadruhé, hypoteticky je možné, že nádor, který nyní označíme jako NEC, bude v budoucnu blíže prozkoumán a třeba i definován jako zcela nová jednotka. Zpětně je pak mnohem snazší dohledávat takto označené nádory než ty, které jsou nesprávně skryty pod jinou diagnózou.

### Metylační profilování

Metylační profilování je molekulárně gene-tická metoda, která sehrála velmi významnou roli ve výzkumu nádorů CNS a posléze se stala i diagnostickým nástrojem, jenž je v některých případech téměř nepostradatelný (Vicha et al., 2021).

Metylace DNA patří mezi epigenetické mechanismy, které regulují, jaké geny budou v buňce exprimovány, a tím ovlivňují její feno-typ a příslušnost k určité vývojové linii. Její pod-statou je fakt, že cytosin, jeden ze čtyř nukleo-tidů, se v sekvenci DNA vyskytuje buď v čisté formě, nebo s navázanou metylovou skupinou. Nejdůležitější je tento jev v promotorových ob-lastech genů, kde metylace většího množství cytosinů vede k útlumu exprese daného genu.

V praxi se však vyšetření nezaměřuje na jeden či několik konkrétních genů, ale hodnotí se celkový metylační profil dané tkáně, získaný vyšetřením metylačního stavu více než 850 000

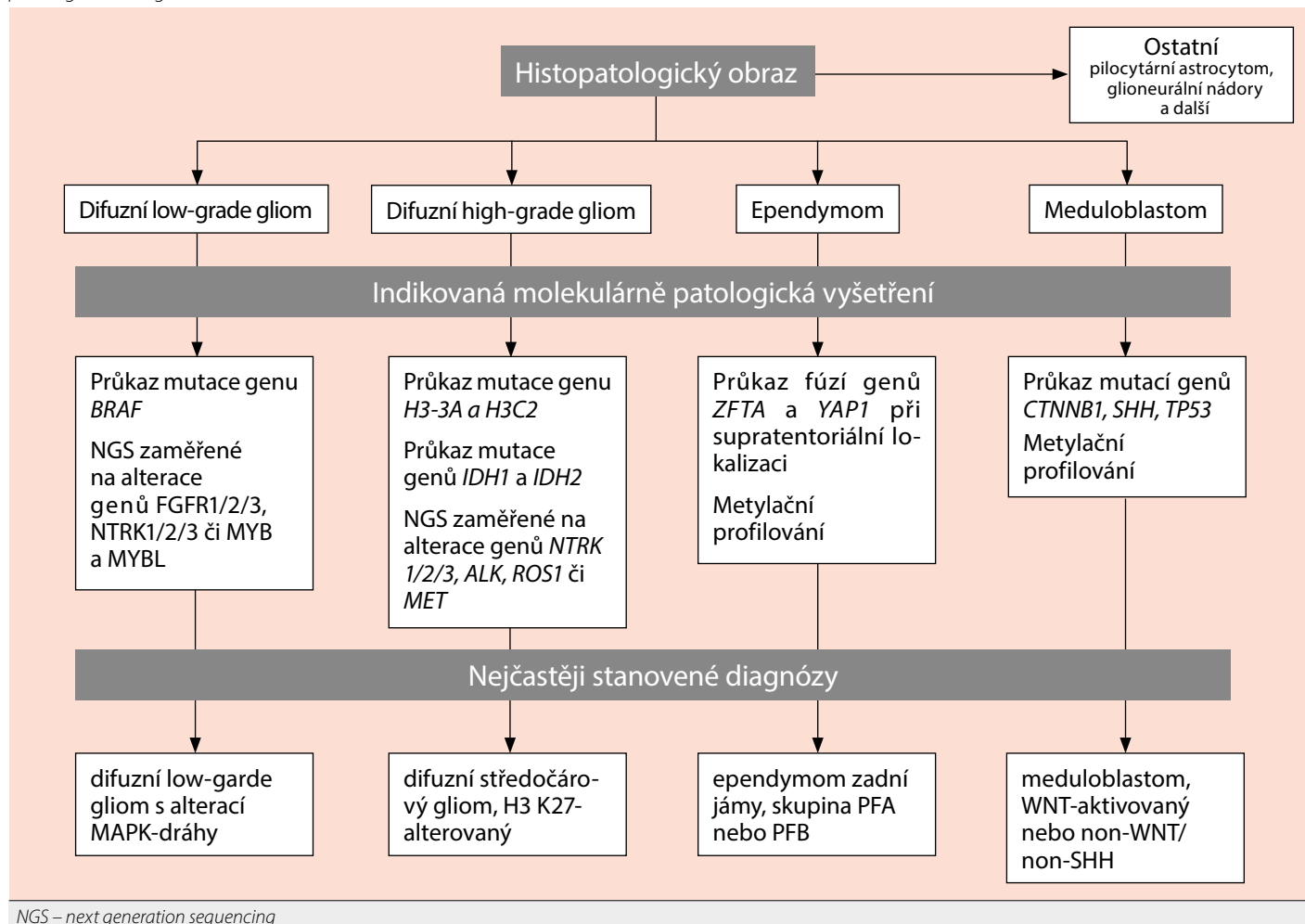
lokusů napříč genomem. Takto získaný mety-lační profil, který lze připodobnit k čárovému kódu, je poté možné porovnat s profily dříve vyšetřených vzorků nádorů a kontrolních tká-ní. K tomuto porovnání se využívá takzvaný metylační klasifikátor, což je počítačový al-goritmus na bázi strojového učení, který byl natrénován na souboru dostupných vzorků. Klasifikátor následně určí, s kterou skupinou nádorů má vyšetřovaný metylační profil nej-větší shodu a jaká je míra této podobnosti (Capper et al., 2018).

Stejně jako kterákoliv jiná diagnos-tická metoda však ani metylační profilo-vání není všemocné a má svoje limity. Problematické je vyšetřování vzácných či nově definovaných nádorů, které nebyly při vývoji klasifikátoru dostatečně zastoupeny. Dále může problémy v diagnostice a nízké skóre způsobit vyšetření tkáně s malým za-stoupením nádorových buněk (Vicha et al., 2021). Metylační profilování proto není metodou, která by rutinní mikroskopickou diagnostiku nahradila, ale jeho výsledky jsou užitečným dílkem mozaiky klinických údajů, zobrazovacích metod, histopatolo-gie a ostatních molekulárně genetických vyšetření.

### Nové jednotky a skupiny ve WHO klasifikaci

Nejvýraznější úpravou v členění 5. edice WHO klasifikace nádorů CNS byla změna rozdě-lení gliových nádorů a vytvoření oddělených skupin adultních a pediatrických difuzních gliomů. Došlo tím k zakotvení a zdůraznění poznatků, že gliové nádory u dospělých a u dětských pacientů mají zcela jiné mo-lekulárně biologické pozadí, ačkoliv mo-hou být morfologicky prakticky totožné. Skupina adultních gliomů se i díky výše popsaným změnám reportování zpřehled-nila a zúžila na pouhé tři typy nádorů: ast-rocytom, oligodendrogliom a glioblastom. Oproti tomu mezi pediatrickými difuzními gliomy, které se ještě rozdělují na skupinu high-grade nádorů a skupinu low-grade nádorů, přibyla většina nově definovaných jednotek. Kromě výše popisovaných di-fuzních gliomů pediatrického a adultního typu byla vytvořena skupina ohraničených gliových nádorů, která obsahuje převáž-

**Obř. 1.** Schéma znázorňuje nejčastější pediatrické nádory CNS a postup při jejich molekulárně patologickém vyšetřování navazujícím na úvodní histopatologickou diagnostiku



ně dlouho známé jednotky jako například pilocytární astrocytom, subependymální obrovskobuněčný astrocytom či pleomorfni xanthoastrocytom.

Základní přehled nejčastěji diagnostikovaných nádorů CNS dětského věku a přístup k indikaci molekulárně patologických metod při jejich vyšetřování je shrnut ve schématu na obrázku 1.

### Pediatrické difuzní high-grade gliomy

Skupina difuzních high-grade gliomů pediatrického typu zahrnuje čtyři nádory. Jediný z nich, který je až na drobnou úpravu názvu znám již z předchozí klasifikace, je *difuzní středočárový gliom, H3 K27-alterovaný*. Jedná se o nádor s nepříznivou prognózou, který je klasifikovaný jako CNS WHO grade 4, a to i tehdy, když morfoloicky nevykazuje jednoznačné high-grade rysy, ale molekulárně patologické vyšetření potvrdí charakteristické změny.

Prvním z nově definovaných typů nádorů je *difuzní hemisférický gliom, H3 G34-mutovaný*. Typicky postihuje adolescenty a mladé dospělé. Vzhledem k tomu, že může mít histopatologické rysy stejné jako glioblastom či astrocytom, měly by se nádory s touto morfoloíí u mladých dospělých podrobně molekulárně biologicky vyšetřit, aby se jasně rozlišilo, zda se jedná o adultní, nebo o pediatrický typ gliomu.

Dalším ze skupiny pediatrických difuzních high-grade gliomů je *difuzní gliom infantního typu*, který se obvykle prezentuje jako obrovská hemisferální masa u novorozenců nebo kojenců. Charakteristické pro tento nádor jsou potenciálně terapeuticky cílitelné fúze genů *NTRK1/2/3*, *ALK*, *ROS1* nebo *MET*.

Posledním z této nové skupiny nádorů je *difuzní high-grade gliom pediatrického typu, H3-wildtype a IDH-wildtype*. I přes možnou morfoloickou podobnost WHO doporučuje neoznačovat žádný nádor ze skupiny pedia-

trických difuzních high-grade gliomů termínem „glioblastom“ ani „pediatrický glioblastom“ (Jirásek et al., 2022).

### Pediatrické difuzní low-grade gliomy

Rovněž tato skupina nádorů obsahuje čtyři jednotky. Tři byly nově definovány, a to *difuzní astrocytom, MYB- či MYBL-alterovaný, polymorfni low-grade neuroepiteliální tumor mladých (PLNTY)* a *difuzní low-grade gliom s alterací MAPK-dráhy*. Nádozem známým již z předchozí klasifikace je *angiocentrický gliom*. Morfoloické rysy pediatrických difuzních low-grade gliomů se zčásti překrývají, a proto je molekulárně patologické vyšetření v jejich diagnostice nezbytné. *Difuzní low-grade gliom s alterací MAPK-dráhy* často mívá mutaci *BRAF V600E*, ale také fúze a další změny genů ze skupiny *FGFR1/2/3* či *NTRK1/2/3*. Znalost konkrétní alterace je klíčová pro volbu cílené biologické léčby (Lassaletta et al., 2017).

## Ependymomy

Pohled na skupinu ependymomů se v nové WHO klasifikaci také výrazně změnil. Jednotky charakterizované specifickou morfologií jako papilární, světlobuněčný či tanycytický ependymom byly zrušeny a zůstávají jenom jako morfologické varianty. Myxopapilární ependymom zůstal zachován, ale na základě nových poznatků byl zvýšen jeho grade na CNS WHO grade 2 (Louis et al., 2021). V souladu s výše popsanými obecnými změnami gradingu byla formálně zrušena jednotka anaplastický ependymom. Naopak nově bylo vzhledem k zjištěným molekulárně biologickým a klinickým odlišnostem zavedeno primárně členění na základě anatomické lokalizace na *ependymomy supratentoriální*, *ependymomy zadní jámy lebni* a *míšní ependymomy*. Jednotlivé jednotky v rámci lokalizace se ještě vyčleňují pomocí molekulární patologie na základě charakteristického fúzního genu (supratentoriální ependymomy), genové amplifikace (spínální ependymomy) nebo typického metylačního profilu (ependymomy zadní jámy lebni). Díky

těmto změnám klasifikace je při neuropatologické diagnostice ependymomů vždy nutné provést molekulárně patologické vyšetření, a to včetně metylačního profilování v případě ependymomů zadní jámy lebni (Krsková et al., 2022).

## Meduloblastomy

Různé molekulárně biologicky definované typy meduloblastomu byly popsány už v předcházející verzi WHO klasifikace nádorů CNS a i v 5. edici z roku 2021 bylo ponecháno rozčlenění na *meduloblastom WNT-aktivovaný*, *SHH-aktivovaný a TP53-wildtype*, *SHH-aktivovaný a TP53-mutovaný* a *meduloblastom non-WNT/non-SHH*, který v sobě zahrnuje molekulárně patologickou skupinu 3 a 4. Paralelně s tímto členěním však stále existuje i morfologické dělení na meduloblastom klasický, velkobuněčný, anaplastický, desmoplastický či s extenzivní nodularitou, které bylo shrnuto do jednotky meduloblastom, histologicky definovaný. Obě informace lze ideálně sloučit v závěru bioptického vyšetření v rámci tzv. vrstevnaté diagnózy, kdy se po-

stupně uvede morfologický typ, molekulárně patologický typ a případně i metylační skupina a podskupina nádoru (Jirásek et al., 2022). Právě výsledek metylační klasifikace je u meduloblastomu velmi cennou informací, neboť jednotlivé metylační skupiny a podskupiny mají rozdílné biologické chování a jejich znalost může být prognostickým markerem (Vícha et al., 2021).

## Závěr

Prohlubování poznatků o biologickém chování a molekulárně biologickém pozadí nádorů vedlo k výrazným změnám WHO klasifikace nádorů CNS. Byly odděleny adultní a pediatrické typy nádorů, které mají sice podobnou morfologii, ale naprosto odlišné molekulárně biologické pozadí. Mnoho nových nádorových jednotek je přímo definováno charakteristickou genetickou změnou a často využívaným znakem je i metylační profil nádoru. Díky tomu jsou molekulárně patologické metody již nedílnou součástí neuropatologické diagnostiky nádorů CNS u dětí a zčásti i u dospělých.

## LITERATURA

1. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018;555(7697):469-474. doi:10.1038/nature26000.
2. Funakoshi Y, Hata N, Kuga D, et al. Pediatric Glioma: An Update of Diagnosis, Biology, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 12;13(4):758. doi: 10.3390/cancers13040758.
3. Jirásek T, Krsková L, Dolinová I, et al. Novinky ve WHO klasifikaci nádorů centrálního nervového systému 2021. *Cesk Patol*. 2022;58(3):126-134.
4. Krejci D, Zapletalova M, Svobodova I, et al. Childhood cancer epidemiology in the Czech Republic (1994-2016). *Cancer Epidemiol*. 2020;69:101848. doi:10.1016/j.canep.2020.101848.
5. Krsková L, Šípálová B, Němečková T, et al. Efektivní schéma využívané v diagnostice nádorů CNS. *Cesk Patol*. 2022;58(3):135-137.
6. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, et al. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2934-2941. doi:10.1200/JCO.2016. 71. 8726.
7. Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International Society of Neuropathology – Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol*. 2014;24(5):429-35.
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106.
9. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol*. 2018;135(3):481-484. doi:10.1007/s00401-018-1808-0.
10. Vícha A, Štolová L, Jenčová P, et al. Využití metylačního profilu v diagnostice a prognostice nádorových onemocnění CNS. *Cesk Patol*. 2021;57(3):154-160.
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5<sup>th</sup> ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi EBSCO

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



# Novinky v diagnostické patologii nádorů hypofýzy – klinickopatologická perspektiva

MUDr. Jiří Soukup, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>, MUDr. Mikuláš Kosák<sup>4</sup>, prof. MUDr. David Netuka, Ph.D.<sup>5</sup>,  
doc. MUDr. Filip Gabalec, Ph.D.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Oddělení patologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

<sup>2</sup>Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

<sup>3</sup>Ústav patologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

<sup>4</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice a Vojenská fakultní nemocnice Praha

<sup>5</sup>Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN v Praze

<sup>6</sup>4. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Nádory hypofýzy jsou běžné intrakraniální tumory dospělé populace. Naprostá většina nádorů hypofýzy je představována pituitárními neuroendokrinními tumory (PitNETy, dříve adenomy), které lze klasifikovat v závislosti na linii diferenciaci nádorových buněk, jež odráží buněčné populace normální hypofýzy. Příslušnost k různým subpopulacím je řízena jedním či více transkripčními faktory (Pit1, Tpit, SF1 a GATA3), které regulují mimo jiné též hormonální produkci v normálních i nádorových buňkách hypofýzy. Tento přehledový článek v krátkosti z perspektivy diagnostické patologie shrnuje novinky ve WHO klasifikaci PitNETů a dále se zabývá vzácnějšími lézemi hypofýzy, jmenovitě kraniofaryngiomy, pituicytomy a sekundárními nádory sellární oblasti.

**Klíčová slova:** PitNET, Pit1, Tpit, SF1, GATA3, pituicytoma, craniopharyngioma.

## Update in diagnostic pathology of pituitary tumors – clinical and pathological perspective

Pituitary tumors are common intracranial tumors in adults. Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs, formerly adenomas) represent a vast majority of pituitary lesions. These tumors can be classified according to the lineage of differentiation in tumor cells that corresponds to cellular subpopulations of normal pituitary. These cell lineages are determined by one or more transcription factors (Pit1, Tpit, SF1 and GATA3) that also regulate hormonal production in both normal pituitary cells and their neoplastic counterparts. This review article summarizes briefly current approach in histopathological diagnosis of PitNETs according to the latest WHO classification. Furthermore, rarer entities, including pituicytomas and craniopharyngiomas are discussed, as well as secondary tumors of sellar region.

**Key words:** PitNETs, Pit1, Tpit, SF1, GATA3, pituicytoma, craniopharyngioma.

## Úvod

Nádory hypofýzy představují po meningiomech druhé nejčastější nádory CNS u dospělých pacientů (Ostrom, Francis et

Barnholtz-Sloan, 2021). Klinickopatologickou klasifikací hypofyzárních nádorů se v současné době zabývají dvě klasifikace nádorů WHO, a to jednak klasifikace nádorů CNS

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

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

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest:

Not applicable.

#### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):267-273

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.027>

Článek přijat redakcí: 19. 1. 2024

Článek přijat k publikaci: 16. 4. 2024

MUDr. Jiří Soukup, Ph.D.

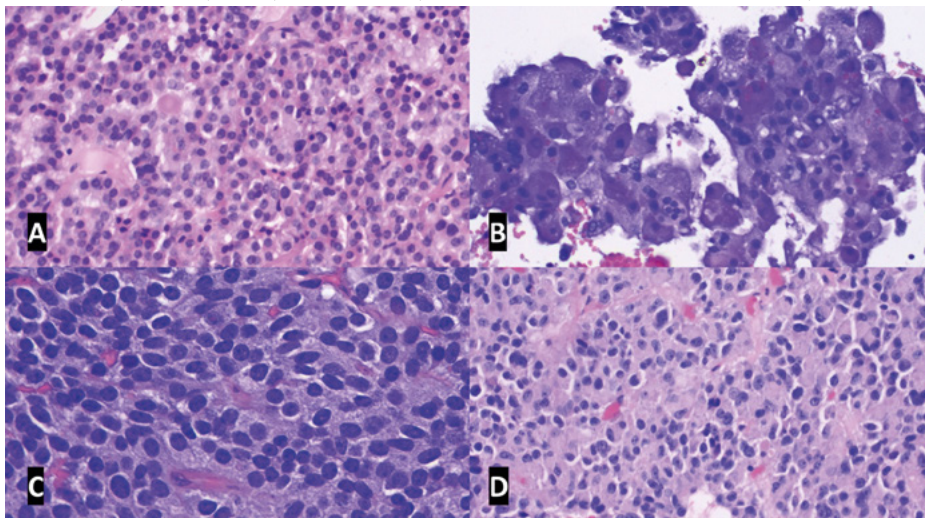
soukup.jiri@uvn.cz

z roku 2021 (WHO, 2021) a dále klasifikace nádorů endokrinních orgánů z roku 2022 (Asa et al., 2022). Obě klasifikace jsou navzájem zaměnitelné a odlišují se pouze v některých detailech, které nemají větší klinickopatologický význam. Časový odstup mezi oběma klasifikacemi odráží též trend ve změně nomenklatury primárních nádorů adenohypofýzy. Zatímco klasifikace CNS tumorů připouští označení adenom hypofýzy anebo pituitární neuroendokrinní tumor (PitNET), klasifikace nádorů endokrinních jednoznačně preferuje označení PitNET (ačkoliv pojem adenom lze i nadále používat). Důvod této změny odráží jednak biologické a dále klinické charakteristiky nádorů (Asa et al., 2019; Asa et al., 2017). PitNETy vykazují biologické charakteristiky typické pro dobře diferencované neuroendokrinní tumory jiných lokalizací (jako např. plíce anebo zažívací trakt), a to jednak ultrastrukturální (přítomnost neurosekrečních vezikul), a dále imunohistochemické (exprese charakteristických neuroendokrinních markerů, jako je synaptophysin, chromogranin A, INSM1 a CD56). Zavedením pojmu PitNET se tak dále sjednocuje nomenklatura neuroendokrinních nádorů různých lokalizací (analogická např. s NETy zažívacího traktu). Druhým důvodem je spektrum biologického chování těchto lézí vymykající se biologickým implikacím pojmu adenom: zatímco se většina PitNETů doopravdy vyznačuje benigním klinickým chováním, část těchto nádorů se chová lokálně agresivně, opakovaně recidivuje a může též metastazovat. V dřívějších klasifikacích se metastatické adenomy označovaly jako hypofyzární karcinomy, současná klasifikace preferuje termín metastatický PitNET. Ačkoliv jsou PitNETy nejčastějšími primárními nádory sellární oblasti, v oblasti hypofýzy se primárně vyskytují i jiné nádory, a to především kraniofaryngiomy, jež vznikají ze zbytků embryonální Rathkeho výchlípků, a vzácné nádory neurohypofýzy či raritní germinální nádory. Sellární oblast může být dále postižena sekundárně, buďto metastaticky, nebo přímým prorůstáním z okolních struktur (sinonazální oblast, kosti baze lebny). Jedná se však o vzácné případy.

## 2.1 Primární nádory hypofýzy – PitNETy

Udávaná incidence klinicky symptomatických PitNETů dosahuje až 2,7–4 přípa-

**Obr. 1.** PitNETy se vyznačují variabilní morfologií, jež někdy umožňuje předem odhadnout subtyp nádoru: A) Velké eosinofilní buňky jsou typické pro denzně granulované somatotropní PitNETy; B) Kortikotropní PitNETy mají často bazofilní cytoplazmu; C) Většina gonadotropních nádorů má nevýrazné buňky s minimem cytoplazmy; D) Thyrotropní tumory jsou raritní, často se světlou či eosinofilní cytoplazmou



dů/100 000 obyvatel na 1 rok (McDowell et al., 2011; Ostrom et al., 2018) a prevalence těchto tumorů je ještě vyšší a odhaduje se na 14 % na podkladě autoptických studií a 22 % na podkladě radiologických dat (Ezzat et al., 2004); většinou se v těchto případech jedná o incidentálně nalezené, klinicky tiché mikrotumory (< 10 mm v průměru). Nádory se klinicky dělí na funkční a afunkční, v závislosti na přítomnosti hormonální sekrece a s ní spojené klinické manifestace, ačkoliv v některých případech se může sekreční aktivita odrážet pouze v laboratorních hodnotách jednotlivých hypofyzárních hormonů. Většina PitNETů spadá do klinicky afunkční skupiny, zatímco z klinicky funkčních jsou nejčastější prolaktinomy následované somatotropními a kortikotropními PitNETy. Hormonálně funkční thyrotropní a gonadotropní PitNETy jsou raritní (Obr. 1). Přítomnost hypofyzárních hormonů v buňkách PitNETů nekoreluje s hormonální aktivitou a hormony lze často identifikovat i v klinicky afunkčních tumorech.

### 2. 1. 1 Klinické projevy PitNETů

Rozdělení na funkční a silentní PitNETy není binární, jedná se o spojitou stupnici od zcela silentních nádorů (zcela bez klinických i biochemických projevů hormonální aktivity) přes nádory s mírnou nadprodukcí (šepťající – whispering) až po expanze s výraznou hypersekrecí, mající, třeba i přes minimální

rozměr, masivní klinickou symptomatologii (Drummond et al., 2019). Z klinického hlediska jsou u funkčních nádorů obvykle dominantní příznaky dány hormonální nadprodukcí. U objemných funkčních i afunkčních PitNETů (resp. selárních nádorů obecně) je též vždy nutné zhodnotit hypofyzární funkce z hlediska možného hormonálního deficitu způsobeného útlakem zdravé hypofýzy resp. projevy způsobené tlakem tumoru na okolní struktury (chiasma optikum při supraselární propagaci, okoohybné nervy při paraselárním šíření). Neplatí ovšem jasná korelace mezi velikostí nádoru a pravděpodobností přítomnosti hormonálního deficitu. I objemné až gigantické expanze nemusí způsobovat poruchu hypofyzárních funkcí a naopak relativně menší nádory mohou způsobovat hypopituitarismus (Al Argan et al., 2021). Mezi nejčastější klinické projevy hormonální nadprodukce patří Cushingova nemoc spojená s kortikotropními PitNETy a dále hyperprolaktinémie a akromegalie. Prolaktinomy mají roční incidenci 3–5 případů na 100 tis. obyvatel s prevalencí cca 50 případů na 100 tisíc. Klinický obraz prolaktinomů je dán zejména útlumem tvorby gonadotropinů v důsledku hyperprolaktinémie vedoucí k amenoree u žen resp. erektilní dysfunkci a poklesu libida u mužů. Nadprodukce růstového hormonu vzniklá v dospělosti způsobuje akromegalii. Ta má roční incidenci 0,1–1,1 případů na 100 tis. s prevalencí 2,8–13,7 případů na 100 tis. obyvatel (Lavrentaki et al., 2017). Ve vzácných

**Tab. 1.** Hormonální projevy funkčních PitNETů

Typ PitNETu – dle typu buněk	Produkováný hormon	Klinický syndrom	Zastoupení mezi pitNETy (%) <sup>1</sup>	Roční incidence	Klinické projevy	Komorbidity – komplikace
Laktotropní	Prolaktin	Hyperprolaktinemie	53	21–54/1 mil. <sup>2</sup>	Oligo-amenorea, galaktorhea, pokles libida, erektilní dysfunkce, poruchy fertility	Osteoporóza (vlivem hypogonadismu)
Gonadotropní	Luteinizační (LH)/folikulo stimulační hormon (FSH) či jejich podjednotky	Obvykle bez klinických projevů nadprodukce	30	6,5–23/1 mil./rok <sup>3</sup> (klinicky významné)	Hypopituitarismus při útlaku hypofýzy	-
Kortikotropní	Adrenokortikotropní hormon (ACTH)	Cushingova nemoc	4	1,6/1 milion <sup>4</sup>	Změna habitu – centrální obezita, akné hirsutismus, pletora	DM 2. typu, art. hypertenze, dyslipidemie, TEN, osteoporóza
Somatotropní	Růstový hormon	Akromegalie, (gigantismus pokud onemocnění vznikne před uzavřením růstových štěrbin)	12	2,8–13,7/1 mil. <sup>5</sup>	Zvětšení aker prognathie, kolíkovité prsty, arthropatie, kardiomyopatie – (valvulopatie), organomegalie, hyperhidrosis, cefalea	DM 2. typu, art. hypertenze, syndrom spánkové apnoe, arthropatie, syndrom karpálního tunelu
Tyreotropní	Tyrotropní hormon (TSH)	Centrální hyperthyreóza	< 1	0,15/1 mil. <sup>6</sup>	Tachykardie, pocení, frekventní stolice, hubnutí	Fibrilace síní

<sup>1</sup>Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Sep;49(3):347-355.

<sup>2</sup>Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):20-27.

<sup>3</sup>Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018 Apr;21(2):111-118.

<sup>4</sup>Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, Olsson T, Petersson M, Berinder K, Bensing S, Höybye C, Edén Engström B, Burman P, Bonelli L, Follin C, Petranek D, Erfurth EM, Wahlberg J, Ekman B, Åkerman AK, Schwarcz E, Bryngelsson IL, Johannsson G. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary.* 2019 Apr;22(2):179-186.

<sup>5</sup>Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):4-9.

<sup>6</sup>Önne-stam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, Nyström HF. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):626-35.

**Tab. 2.** Projevy deficitu hypofyzárních hormonů (hypopituitarismu)

Hypofyzární hormony	Chybějící hormony periferních žláz	Klinická diagnóza	Klinické projevy	Laboratorní projev
ACTH	Kortizol	Centrální (sekundární) hypokortikalismus	Únava, slabost, nauzea, artralgie	Hyponatremie, hypoglykemie
TSH	Tyroxin	Centrální hypothyreóza	Únava, spavost, zimomřivost	Dyslipidemie, hyponatremie (při těžkém deficitu), anémie, elevace CK
LH/FSH	Estradiol (ženy), testosteron (muži)	Centrální hypogonadismus	Oligo-amenorrhea (ženy), erektilní poruchy, pokles libida (muži) poruchy fertility	Anémie (muži)
GH	IGF-1	Deficit růstového hormonu	Změna tělesného složení (úbytek svalové hmoty, centrální obezita), fraktury při osteoporóze	-
Prolaktin	-	deficit prolaktinu	Porucha (absence) laktace	-

případech, kdy hormonální nadprodukce růstového hormonu začne před uzavřením růstových štěrbin, vzniká gigantoakromegalie. Kromě obecně známých akromegalických

rysů (protruze dolní čelisti, makroglosie, diastáza zubů, kolíkovité prsty atd.) kakromegalii patří také metabolické komplikace (zejm. porucha glukózové tolerance resp. DM 2. typu),

a kardiovaskulární komplikace (akromegalická kardiomyopatie, art. hypertenze), akromegalická arthropatie (Colao et al., 2005) a syndrom spánkové apnoe. Hormonálně aktivní akromegalie také způsobuje terapeuticky obtížně ovlivnitelné bolesti hlavy a může také vést ke vzniku syndromu karpálního tunelu. Cushingova nemoc, tedy hyperkortizolismus způsobený hypofyzárním nadprodukcí ACTH, je nejčastější příčinou endogenního hyperkortizolismu s obecně známými projevy hyperkortizolismu. Roční incidence Cushingovy nemoci je odhadována na přibližně 1,6 případů na 1 milion obyvatel (Ragnarsson et al., 2019). TSH produkující adenomy jsou vzácné. Klinicky se projevují centrální hypertyreózou. Jak bylo uvedeno výše, klinicky funkční gonadotropiny jsou raritní a většinou jde o klinicky afunkční pitNETy. Raritně mohou např. způsobovat ovariální hyperstimulační syndrom (Papanikolaou et al., 2023).

Tab. 3. Klasifikace PitNETů dle WHO Nádorů endokrinních orgánů

Subtyp	Transkripční faktory	Hormonální profil
Denzně granulovaný somatotropní tumor	Pit1	STH, perinukleární LMWK
Řídce granulovaný somatotropní tumor		STH, dot-like LMWK
Denzně granulovaný laktotropní tumor		Prolaktin
Řídce granulovaný laktotropní tumor		Prolaktin
Mammomatotropní tumor		STH a prolaktin
Thyrotropní tumor		TSH (obvykle navíc s GATA3)
Zralý plurihormonální tumor z Pit1 linie		STH/prolaktin/TSH
Nezralý plurihormonální tumor z Pit1 linie		STH/prolaktin/TSH (variabilně)
Acidofilní nádor z kmenových buněk		Prolaktin/STH (variabilně)
Denzně granulovaný kortikotropní tumor		Tpit
Řídce granulovaný kortikotropní tumor	ACTH	
Tumor z Crookeových buněk	ACTH, perinukleární LMWK	
Gonadotropní tumor	SF1/GATA3	LH, FSH
Neklasifikovaný plurihormonální tumor	Různé kombinace	Různé kombinace
Null-cell tumor	Nic	nic

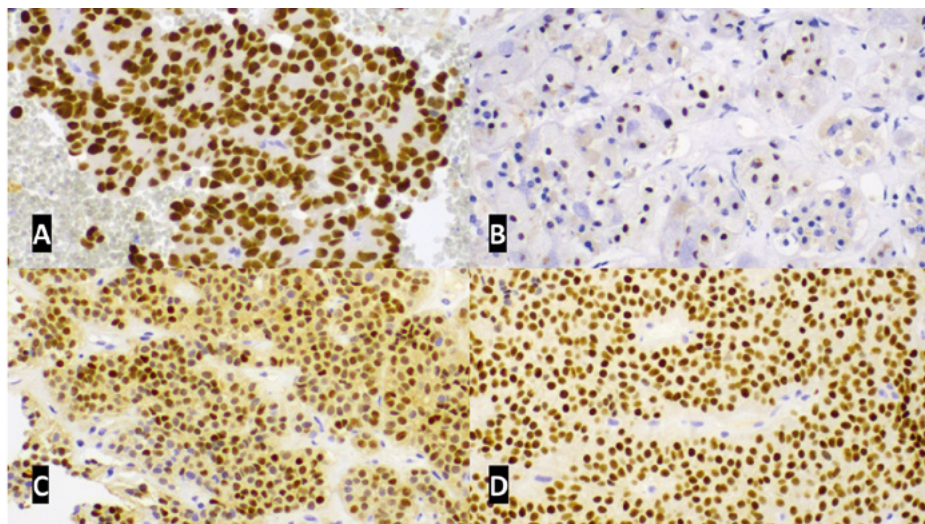
ACTH – adrenokortikotropní hormon; LMWK – nízkomolekulární cytokeratin (např cytokeratin 8/18); STH – somatotropní hormon; TSH – thyreotropní hormon

K podezření na PitNET mohou vést projevy hormonální nadprodukce (viz výše a Tab. 1) či naopak projevy deficitu hypofyzárních hormonů dle postižení jednotlivých os (viz Tab. 2) – při postižení pouze některých os hovoříme o partiálním hypopituitarismu, při chybění všech hormonů adenohipofýzy pak o panhypopituitarismu. PitNET na rozdíl od některých jiných sellárních tumorů (např. kraniofaryngeomu), až na raritní výjimky, svým růstem nezpůsobuje poruchu sekrece hormonů neurohypofýzy (diabetes insipidus). Funkci adenohipofýzy orientačně hodnotíme podle ranních odběrů hypofyzární hormonů resp. jimi regulovaných periferních hormonů. Při podezření na hormonální nadprodukcí dle potřeby provádíme supresní testy a při podezření na hormonální deficitu pak event. testy stimulační. Popis indikací a provedení jednotlivých testů přesahuje rozsah tohoto článku.

Dalšími klinickými projevy PitNETů mohou být neurooftalmologické poruchy spojené s růstem nádoru supra a parasellárně s tlakem buď na chiasma optikum, či hlavové nervy při invazivním růstu nádoru do kavernózního splavu. Jde buď o výpadky v zorném poli, či okohybné poruchy dané poruchou okohybných nervů.

Dalším, v klinické praxi velmi častým způsobem, jakým je diagnostikován PitNET, je nález sellární expanze zjištěné jako vedlejší nález na zobrazovacím vyšetření provedeným z jiné indikace. V takovém případě hovoříme o incidentalomu. K nálezů sellárního incidentalomu může dojít při CT vyšetření. V takovém případě však, pokud nejsou kontrindikace, doplňujeme MR, která jednak

Obr. 2. Imunohistochemická detekce transkripčních faktorů v jádrech buněk používaná pro typizaci tumorů využívá vazby specifické protilátky na antigen ozřejmené hnědou peroxidázovou reakcí. Řezy jsouobarveny modrým hematoxylinem. A) Pit1 v somatotropním PitNETu; B) Tpit s mozaikovitou pozitivitou v normálních kortikotropních buňkách adenohipofýzy; C) Silná pozitivita SF1 a D) GATA3 u gonadotropního PitNETu



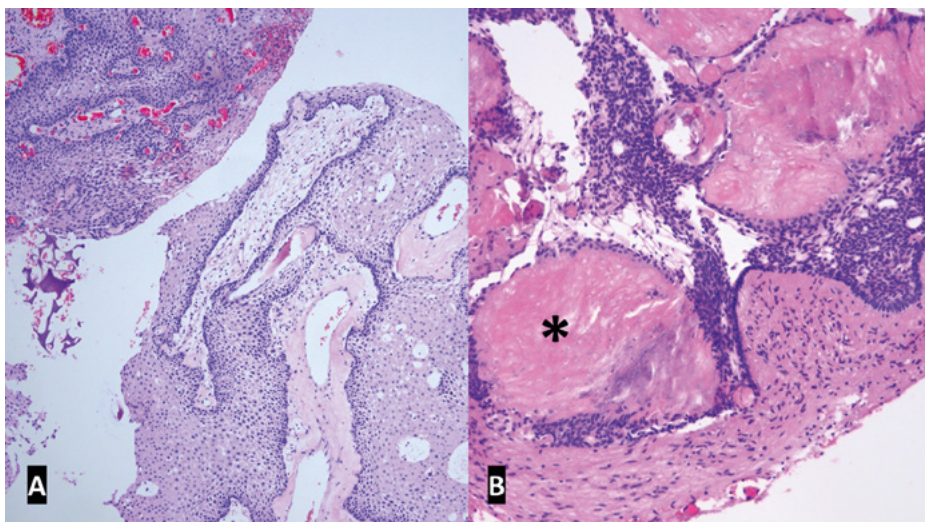
poskytne bližší informace o povaze nádoru (zda se dle charakteristik při MR vyšetření jedná o obraz typický pro PitNET či o jiný typ sellárního tumoru), a jednak umožní zhodnotit vztah nádoru k okolním strukturám. MR je také vyšetřením, které volíme, pokud při endokrinologickém vyšetření zjistíme hormonální poruchu hypofýzy (nadprodukcí či deficit).

### 2. 1. 2 Histopatologická diagnostika PitNETů

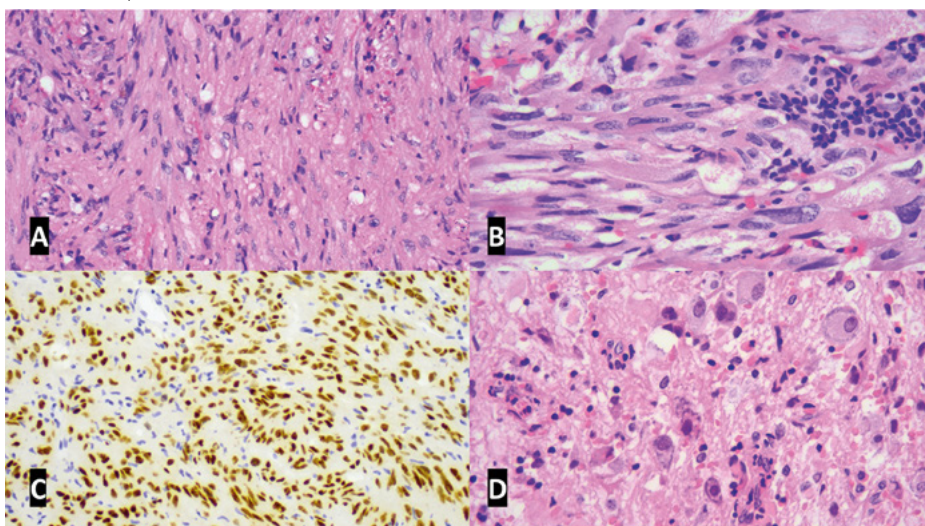
V minulosti se přítomnosti hypofyzárních hormonů a jejich kombinací používalo pro klasifikaci těchto nádorů. Syntéza hormonů v jednotlivých buněčných populacích je mimo jiné řízena transkripčními faktory (TF) specifickými pro jednotlivé buněčné linie (Obr. 2). Buňky

normální adenohipofýzy lze na podkladě exprese těchto TF rozlišit do tří linií (Asa et al., 2022; Drummond et al., 2019). Jedná se o gonadotropní linii charakterizovanou expresí SF1, GATA2 a GATA3. Buňky gonadotropní linie syntetizují folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH). Další je linie kortikotropní definovaná expresí Tpit (Tbox19) a produkcí adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Poslední transkripční faktor, Pit1, definuje buňky laktotropní (produkce prolaktinu), somatotropní (tvorba somatotropinu, STH) a thyreotropní (spolu s GATA2/3, produkce thyrotropinu, TSH) (Asa et al., 2022). Exprese těchto TF předchází a reguluje expresi hormonů a lze je tedy identifikovat i v tumorech bez prokazatelné hormonální syntézy. Z těchto

**Obr. 3.** A) Papilární kraniofaryngeom se vyznačuje papilárními protruzemi krytými dlaždicovým epitelem a představuje biologicky zcela odlišnou jednotku v porovnání s B) adamantinomatózním kraniofaryngiomem (hvězdička označuje tzv. vlhký keratin typický pro tento tumor)



**Obr. 4.** Nádory zadního laloku hypofýzy jsou vzácné a zastoupené pituicytomy s jeho morfologickými variantami, jako je A) pituicytom anebo B) vřetenobuněčný onkocytom; C) exprese TTF1 je typickým znakem těchto nádorů (hnědá peroxidázová reakce); D) Gangliocytomy bývají někdy řazeny mezi nádory zadního laloku/hypothalamu, v naprosté většině se však jedná o nádory asociované s PitNETem, obvykle z Pit1 anebo Tpit linie



důvodů a vzhledem k tomu, že produkce odpovídajících TF odráží lépe buněčnou linii, ze které tumor pochází, preferuje WHO klasifikaci PitNETů pomocí transkripčních faktorů (Pit1, Tpit, SF1 a GATA3) s dodatečnou detekcí produkováných hormonů (Asa et al., 2022). V literatuře existují výhrady k tomuto postupu (Villa et al., 2019a), jež odráží některé problémy s použitím TF: především horší dostupnost těchto imunohistochemických metod a dále skutečnost, že oproti původní hypotéze výhradní pozitivita jednotlivých TF v daných liniích se lze v praxi i literatuře setkat s PitNETy se současnou produkcí více transkripčních faktorů různých buněčných linií. Tyto případy jsou nečasté a lze je rozdělit jednak na kategorii vícečetných PitNETů, kdy se

jedná v podstatě o kolizi dvou/více odlišných PitNETů vznikajících v jedné hypofýze, kdy každý tumor vykazuje vlastní expresi TF/hormonů. Druhým případem jsou nádory nazývané podle WHO jako neklasifikované (unclassified) plurihormonální tumory, jež se vyznačují expresí nesourodé kombinace TF, případně hormonů ve stejné buněčné populaci. Nezbytné je ovšem dodat, že exprese SF1 byla opakovaně popsána v části nádorů Pit1 linie vykazujících všechny další charakteristiky Pit1 linie (včetně metylomu a expresního profilu) a GATA3 pak v části klinicky tichých tumorů Tpit linie (Neou et al., 2020). Je tedy otázkou, jak se k této problematice postaví budoucí klasifikace. S využitím TF se změnila též definice tzv. null-cell

PitNETu a v současné době se jedná o raritní nádory, které vykazují negativitu TF i všech hormonů. Samotná absence hormonů v nádoru pro diagnózu null-cell PitNETu nestačí; konečkonců v jedné z největších studií představovaly null-cell nádory (n = 119) definované pouze absencí hormonů především PitNETy gonadotropní linie (SF1+, 66 %, n = 79) a dále kortikotropní tumory (Tpit+, 27 %, n = 32) (Nishioka et al., 2015).

Pomocí transkripčních faktorů, hormonů a v některých případech též s pomocí nízkomolekulárního cytokeratinu lze PitNETy klasifikovat do stávajících kategorií WHO (Tab. 3). Přesná patologická subklasifikace má svůj význam, neboť pomáhá identifikovat nádory s potenciálně agresivním histotypem. Mezi tyto nádory řadí různé studie řídce granulované somatotropní PitNETy, nádory z Crookeových buněk, nezralé plurihormonální nádory z Pit1 linie, laktotropní tumory u mužů a klinicky tiché kortikotropní PitNETy. Samotná predikce biologického chování nádoru je kontroverzní téma. Obecně panuje shoda o významu přítomnosti invaze okolních struktur jakožto negativního prognostického znaku a rozsahu resekce coby znaku příznivého (Lu et al., 2022). Z patologických parametrů doporučuje WHO stanovit pouze proliferační index Ki67, avšak zároveň uvádí, že se jedná o ukazatel s nedostatečnou výpovědní hodnotou (Asa et al., 2022). Evropský přístup k této problematice shrnutý stále aktuálními doporučeními European Pituitary Pathology Group k diagnostice PitNETů je odlišný (Villa et al., 2019 b) a doporučuje kombinované zhodnocení proliferační aktivity v tumoru na podkladě Ki67, mitotické aktivity a exprese p53, spolu s radiologickým/peroperačním posouzením invaze sinus cavernosus (Trouillas et al., 2013). Tento systém, navržený Jacqueline Trouillas, rozlišuje nádory neinvazivní (skupina 1) a invazivní (skupina 2) spolu s nádory neproliferujícími (skupina A) a proliferujícími (skupina B). Čtyři takto vzniklé skupiny nádorů (1 A, 1 B, 2 A a 2 B) se významně lišily svým klinickým chováním, s nejagresivnějším průběhem u nádorů z 2 B skupiny (Asioli et al., 2019; Trouillas et al., 2013).

Většina PitNETů má sporadický charakter, v některých vzácných případech jsou však nádory asociovány s některou ze zárodečných

mutací. Jedná se především o pacienty se syndromem mnohotné endokrinní neoplazie 1 typu (gen *MEN1*) s častým výskytem prolaktinomu, pacienty se syndromem familiárních izolovaných adenomů hypofýzy (FIPA, gen *AIP*) s řídce granulovanými somatotrofními nádory a prolaktinomy. Vzácněji se mohou PitNETy vyskytnout i u pacientů s mutacemi v genu *SDHB*. V naprosté většině případů sporadických nádorů, s výjimkou některých kortikotropních PitNETů (mutace *USP8*, *USP48* a *BRAF*) (Chen et al., 2018), je genetická příčina vzniku nádorů nejasná a soudí se, že větší roli v tumorigenezi nejspíše hrají epigenetické faktory (Neou et al., 2020).

## 2.2 Primární nádory hypofýzy – Kraniofaryngeomy

Kraniofaryngeomy jsou vzácné léze (incidence 0,5–2,5/1 000 000/rok (WHO, 2021)) vycházející ze zbytků embryonální Rathkeho výchlípků, endodermálního derivátu, z něhož vznikají struktury adenohipofýzy. Kraniofaryngeomy se dělí na papilární (PKF, Obr. 3A) a adamantinomatózní (AKF, Obr. 3B); PKF jsou vzácnější, obvykle se vyskytují u dospělých pacientů a pouze raritně v dětském věku. AKF vykazují bimodální výskyt, jednak u dětí, a dále u dospělých, obvykle mezi 45 a 60 lety (WHO, 2021). Jedná se o cystické tumory, lokálně agresivní, avšak bez metastatického potenciálu, jež nejčastěji způsobují hypopituitarismus a lokální symptomatiku. Oba nádory jsou tvořeny proliferací dlaždicových buněk: v případě PKF s tvorbou papilárních formací, u AKF je naopak charakteristická přítomnost zvláštního typu keratinizace (tzv. „wet keratin“) a kalcifikací. Nádory se liší genetickým profilem – PKF vznikají na podkladě mutace *BRAF V600E*, zatímco AKF se vyznačují mutací v genu *CTNBB1*. Biologicky se tedy jedná o dva zcela odlišné tumory (Apps et al., 2023; Muller et al., 2019).

## LITERATURA

1. Al Argan R, Ramadhan A, Agnihotram RV, et al. Baseline MRI findings as predictors of hypopituitarism in patients with non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Connect*. 2021;10(11):1445-1454. doi:10.1530/EC-21-0386.  
2. Apps JR, Muller HL, Hankinson TC, et al. Contemporary Biological Insights and Clinical Management of Cranio-pharyngioma. *Endocr Rev*. 2023;44(3):518-538. doi:10.1210/edrv/bnac035.

## 2.3 Primární nádory hypofýzy – nádory neurohypofýzy

Primární nádory neurohypofýzy jsou raritní a řadí se mezi ně pituicytom se svými morfologickými variantami (pituicytom, nádor z granulárních buněk a vřetenobuněčný onkocytom), dále sellární neurocytom a gangliocytom/smížený PitNET-gangliocytom (Obr. 4). Zařazení poslední uvedené jednotky do této skupiny je sporné, neboť jde téměř vždy o PitNET asociovaný s komponentou gangliocytomu a nejspíše se jedná o sekundární transdiferenční/metaplastický fenomén primárního PitNETu Pit1 a Tpit linie (Lopes, Sloan et Polder, 2017), ačkoliv jiné hypotézy předpokládají sekundární indukci PitNETu gangliocytomem hypothalamické oblasti. Tři morfologické varianty pituicytomu byly v minulosti považovány za separátní jednotky. Většinou se jedná o tumory s charakteristickou morfologií, v některých případech se však jednotky překrývají, což je velmi dobře patrné na obdobném imunoprofilu nádorů (WHO, 2021). Všechny tři tumory jsou charakterizovány pozitivitou TTF1, transkripčního faktoru nezbytného pro vznik a vývoj neurohypofýzy, který je však negativní v adenohipofyzárních nádorech (Mete, Lopes et Asa, 2013). Tyto tumory mají také obdobný metylom, vytvářející diagnostickou kategorii pro účely metylačního profilování (Schmid et al., 2021). Nádory se projevují nejčastěji poruchami zraku, bolestmi hlavy, případně hypopituitarismem. Jiné manifestace jsou vzácné (Guerrero-Perez, Marengo, Vidal, Iglesias, & Villabona, 2019). Ačkoliv se jedná povětšinou o indolentní tumory, v části případů může docházet k lokální recidivě. Predikce agresivního chování tumoru není spolehlivě možná – v současné době se jako nejrobustnější schéma jeví integrovaná molekulárně genetická a histologická klasifikace navrhovaná v jedné z dosud největších molekulárně genetických studií (Schmid et al., 2021).

3. Asa SL, Asioli S, Bozkurt S, et al. Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs): nomenclature evolution, not clinical revolution. *Pituitary*. 2019. doi:10.1007/s11102-019-01015-0.  
4. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, et al.; attendees of 14<sup>th</sup> Meeting of the International Pituitary Pathology Club, A. F. N. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(4):C5-C8. doi:10.1530/

## 3.1 Sekundární nádory hypofýzy a jiné nádory sellární oblasti

Maligní nádory mohou metastazovat do obou hypofyzárních laloků, častěji však do oblasti neurohypofýzy (Tears et Silverman, 1975), což se nejčastěji projeví jako diabetes insipidus (Fassett et Couldwell, 2004). Z pohledu diagnostické patologie se jedná o velmi vzácný fenomén a metastázy do oblasti hypofýzy tvoří < 1 % operovaných případů. Metastatické postižení hypofýzy je nejspíše poddiagnostikováno, neboť až 93 % případů je klinicky asymptomatických (Fassett et Couldwell, 2004). Mezi nejčastější metastatické nádory patří karcinomy prsu a plíce (Fassett et Couldwell, 2004), lze se však setkat i se vzácnějšími tumory, včetně sarkomů a lymfomů. V naprosté většině těchto případů je metastáza do hypofýzy součástí obrazu povšechné generalizace základního nádorového onemocnění (Shimon, 2020).

Dalšími nádorovými procesy v oblasti sella turcica jsou tumory vznikající v okolní kosti, kam patří především chordomy a chondrosarkomy baze a dále kostní postižení při histiocytóze z Langerhansových buněk. V sellární oblasti se též mohou vyskytnout meningiomy, jež se nijak neliší od nádorů vznikajících v oblasti mozkových plen baze. Problematika těchto nádorových onemocnění přesahuje rámec tohoto článku a odkazujeme tedy čtenáře na odpovídající literaturu (Kaltsas et al., 2000; Kwancharoen et al., 2014).

*Vznik tohoto textu byl podpořen projektem BBMRI-CZ LM2023033; projektem BBMRI-CZ: Síť biobank – univerzální platforma k výzkumu etiopatogeneze chorob, reg.č.: EF16\_013/0001674; programem Cooperatio, vědní oblast DIAG Univerzity Karlovy v Praze a programem MO1012 Ministerstva obrany České republiky.*

ERC-17-0004.  
5. Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26. doi:10.1007/s12022-022-09703-7.  
6. Asioli S, Righi A, Iommi M, et al. Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(2):127-

134. doi:10.1530/EJE-18-0749.
7. Colao A, Pivonello R, Scarpa R, et al. The acromegalic arthropathy. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(8 Suppl.):24-31.
8. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, et al. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2473-2489. doi:10.1210/jc.2018-00688.
9. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-619. doi:10.1002/cncr.20412.
10. Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus*. 2004;16(4):E8.
11. Guerrero-Perez F, Marengo AP, Vidal N, et al. Primary tumors of the posterior pituitary: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(2):219-238. doi:10.1007/s11154-019-09484-1.
12. Chen J, Jian X, Deng S, et al. Identification of recurrent USP48 and BRAF mutations in Cushing's disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):3171. doi:10.1038/s41467-018-05275-5.
13. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;85(4):1370-1376. doi:10.1210/jcem.85.4.6501.
14. Kwacharoen R, Blitz AM, Tavares F, et al. Clinical features of sellar and suprasellar meningiomas. *Pituitary*. 2014;17(4):342-348. doi:10.1007/s11102-013-0507-z.
15. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi:10.1007/s11102-016-0754-x.
16. Lopes MB, Sloan E, Polder J. Mixed Gangliocytoma-Pituitary Adenoma: Insights on the Pathogenesis of a Rare Sellar Tumor. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(5):586-595. doi:10.1097/PAS.0000000000000806.
17. Lu L, Wan X, Xu Y, et al. Prognostic Factors for Recurrence in Pituitary Adenomas: Recent Progress and Future Directions. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4). doi:10.3390/diagnostics12040977.
18. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, et al. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*. 2011;14(1):23-30. doi:10.1007/s11102-010-0253-4.
19. Mete O, Lopes MB, Asa SL. Spindle cell oncocytomas and granular cell tumors of the pituitary are variants of pituitary. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(11):1694-1699. doi:10.1097/PAS.0b013e31829723e7.
20. Muller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, et al. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):75. doi:10.1038/s41572-019-0125-9.
21. Neou M, Villa C, Armignacco R, et al. Pangenomic Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Cancer Cell*. 2020;37(1):123-134 e125. doi:10.1016/j.ccell.2019.11.002.
22. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol*. 2015;26(4):349-355. doi:10.1007/s12022-015-9398-z.
23. Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(12):68. doi:10.1007/s11910-021-01152-9.
24. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. 2018;20(suppl\_4):iv1-iv86. doi:10.1093/neuonc/nyy131.
25. Papanikolaou N, Millar O, Coulden A, et al. Clinical characteristics of functioning gonadotroph adenoma in women presenting with ovarian hyperstimulation: Audit of UK pituitary centres. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;99(4):386-395. doi:10.1111/cen.14949.
26. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary*. 2019;22(2):179-186. doi:10.1007/s11102-019-00951-1.
27. Shimon I. Metastatic Spread to the Pituitary. *Neuroendocrinology*. 2020;110(9-10):805-808. doi:10.1159/000506810.
28. Schmid S, Solomon DA, Perez E, et al. Genetic and epigenetic characterization of posterior pituitary tumors. *Acta Neuropathol*. 2021;142(6):1025-1043. doi:10.1007/s00401-021-02377-1.
29. Teeles RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer*. 1975;36(1):216-220. doi:10.1002/1097-0142(197507)36:1<216:aid-cncr2820360123>3.0.co;2-e.
30. Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*. 2013;126(1):123-135. doi:10.1007/s00401-013-1084-y.
31. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch*. 2019a;475(6):687-692. doi:10.1007/s00428-019-02655-0.
32. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch*. 2019 b. doi:10.1007/s00428-019-02655-0
33. WHO. (2021). World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. (5th ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.

## ON-LINE KURZ

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



## OBSAH KURZU

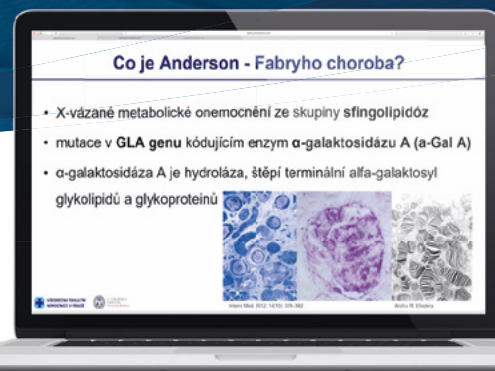
- ▶ **Teoreticky o Fabryho chorobě** – MUDr. Kristýna Bayerová, Centrum pro Fabryho chorobu, VFN Praha
- ▶ **Jak nepřehlédnout pacienta – s Fabryho chorobou v praxi kardiologa?** – MUDr. Mária Vyskočilová, FN Brno
- ▶ **Prakticky o Fabryho chorobě** – MUDr. Kristýna Bayerová, Centrum pro Fabryho chorobu,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

## ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

## POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o.,  
ve spolupráci s II. interní klinikou kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v PrazePOČET  
KREDITŮ **2**Registrace  
ZDARMATERMÍN  
duben 2024  
až březen 2025  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)ZLATÝ  
PARTNER



# Extra-axiální tumory centrální nervové soustavy z pohledu patologa

MUDr. Jiří Soukup, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>, MUDr. Aleš Kohout, Ph.D.<sup>2</sup>, MUDr. Michaela May, Ph.D.<sup>4</sup>,  
prof. MUDr. David Netuka, Ph.D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Oddělení patologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

<sup>2</sup>Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

<sup>3</sup>Ústav patologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

<sup>4</sup>Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN v Praze

Extra-axiální nádory vycházejí z tkání zevně od pia mater (z arachnoidey, dura mater nebo kosti) a jsou anatomicky oddělené od parenchymu centrální nervové soustavy. Z patologického hlediska představují tyto nádory různorodou skupinu lézí s proměnlivými morfolo­gickými, biologickými, genetickými a klinickými charakteristikami. Taktéž patří do širokého spektra histopatologických podskupin v současné 5. edici WHO klasifikace nádorů CNS. Tento článek poskytuje stručný přehled o spektru těchto nádorů, jejich genetice a úskalích v diferenciální diagnostice. Hlavní důraz je kladen na meningiomy, nádory kraniálních a paraspinálních nervů, ne-meningoteliální mezenchymální nádory, sekundární nádory mozkových plen a pseudotumory mozkových plen.

**Klíčová slova:** meningiom, solitární fibrózní tumor, hemangioblastom, CENET, pseudotumory, meningy.

## Extra-axial tumors of central nervous system – a pathologist’s perspective

Extra-axial tumors originate from tissues outside the pia mater (arachnoid, dura mater, bone), distinct anatomically from the central nervous system parenchyma. Pathologically, these tumors comprise a diverse range of lesions with varying morphological, biological, genetic, and clinical characteristics. They are classified into numerous histopathological subgroups in the latest 5th edition of the WHO classification of CNS tumors. This article offers a concise overview of these tumors, exploring their genetic aspects and addressing key considerations in differential diagnosis. Emphasis is placed on meningiomas, cranial and paraspinal nerve tumors, non-meningothelial mesenchymal tumors, secondary meningeal tumors, and meningeal pseudotumors.

**Key words:** meningioma, solitary fibrous tumor, hemangioblastoma, CENET, pseudotumors, meninges.

### 1.1 Úvod

Extra-axiální nádory jsou nejběžnějšími novotvory centrální nervové soustavy (CNS) v dospělé populaci (Ostrom et al., 2023). Obecně lze tyto nádory rozdělit na primární, vycházející ze struktur zevně od pia mater (z arachnoidey, dura mater nebo kosti), a dále na sekundární,

metastatické nádory. Problematika primárních intra-axiálních i extra-axiálních nádorů je definována WHO klasifikací nádorů CNS z roku 2021 (WHO, 2021). WHO klasifikace jednak přesně, na podkladě morfolo­gických a genetických charakteristik, definuje jednotlivé nádorové jednotky a též exaktně stanovuje systém gra-

#### DECLARATIONS:

##### Declaration of originality:

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

##### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors’ institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

##### Conflict of interest:

Not applicable.

##### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):274-281

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.054>

Článek přijat redakcí: 19. 1. 2024

Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2024

MUDr. Jiří Soukup, Ph.D.

soukup.jiri@uvn.cz

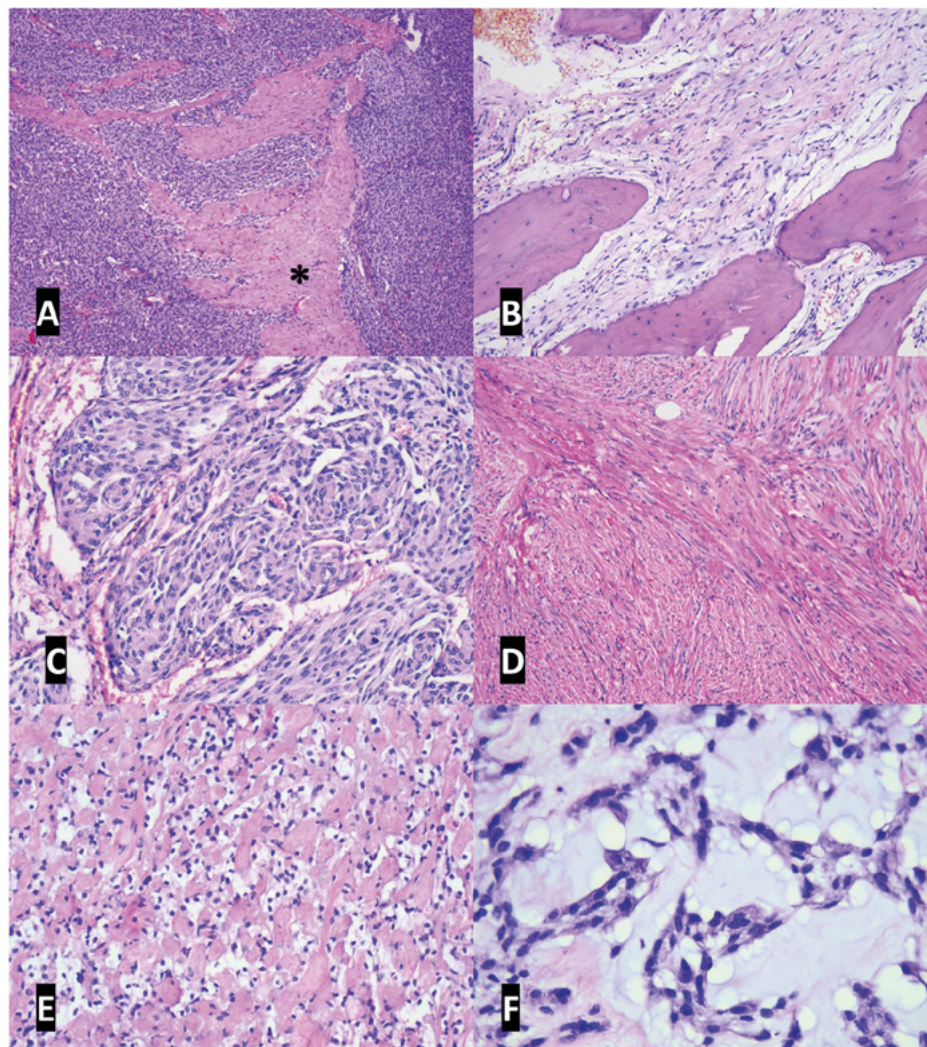
dingu těchto tumorů. K přesnému zhodnocení povahy nádorového procesu je tak nezbytné kvalifikované morfologické vyšetření patologem, často s využitím speciálních imunohistochemických metod, a v některých případech též molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně. Všechna genetická vyšetření nutná pro přesné zařazení tumoru lze v současné době provést z parafinového materiálu standardně odebraného histologického vzorku na některém z pracovišť patologie disponujícím molekulárně genetickou laboratoří.

## 2.1 Primární extra-axiální nádory CNS – přehled

Nejběžnější nádory centrální nervové soustavy jsou meningiomy (tvůřící 39,0 % všech nádorů a 54,5 % benigních nádorů), které jsou odvozeny z buněk arachnotelu. Všechny ostatní nádory mening jsou vzácné a dohromady tvoří přibližně 1,3 % primárních nádorů CNS u dospělých (Ostrom et al., 2023). Nejčastějším mezenchymálním, ne-meningoteliálním nádorem se vztahem k meningám je solitární fibrózní tumor (SFT), jenž odpovídá dřívější jednotce hemangiopericytomu. Pojem hemangiopericytom je obsoletní nespecifický morfologický termín a neměl by se v současnosti používat (Folpe, 2020). Dalšími, velmi vzácnými nádory mening jsou melanocytární léze, jež vznikají z normálních leptomeningeálních melanocytů, a měkkotkáňové nádory známé z periferních měkkých tkání, jako např. rhabdomyosarkom, *CIC*-rearanžovaný sarkom (Antonescu et al., 2017), Ewingův sarkom či mezenchymální chondrosarkom. Raritním specifickým meningeálním tumorem je pak intrakraniální mezenchymální tumor s fúzí *FET::CREB* (Sloan et al., 2021) a *DICER1*-mutovaný primární intrakraniální sarkom (Lee et al., 2019). Tyto vzácné léze vyžadují obvykle verifikaci charakteristické genetické alterace (fúze *FET::CREB*, Mutace *DICER1*, fúze genu *CIC*, fúze genu *EWSR1* u Ewingova sarkomu, fúze *HEY1::NCOA2* u mezenchymálního chondrosarkomu a fúze genů *PAX3/PAX7::FOXO1* u alveolárního rhabdomyosarkomu).

Do skupiny nádorů kraniálních a paraspinálních nervů patří schwannom, neurofibrom, perineuriom, hybridní nádor z obalů periferních nervů, maligní melanotický nádor z pochvy periferního nervu a maligní nádor z pochvy periferního nervu. Nejčastějšími z této skupiny

**Obr. 1.** Morfologické spektrum meningiomů: A) meningiom prorůstající struktury dura mater (hvězdička); B) fibrózní meningiom v kostech kalvy může někdy histologicky simulovat primární kostní léze, včetně např. fibrózní dysplazie; C) meningioteliální meningiom je nejčastější nádorový subtyp a vyznačuje se typickými epitelioidními buňkami uspořádanými ve vírovitých strukturách; D) fibrózní meningiom stojí na opačném morfologickém spektru a vyznačuje se fibroblastickými buňkami v kolagenizované matrix; E) světlobuněčný a F) chordoidní meningiom jsou vzácné tumory, jež se vyznačují agresivnějším chováním a mají přiřazen grade 2



nádorů jsou schwannomy (neurilemomy) a neurofibromy, vzácněji se pak vyskytuje maligní nádor z pochvy periferního nervu (malignant peripheral neural sheath tumor – MPNST) či perineuriom. Tyto nádory vychází ze struktur některého z histologicky definovaných hlavových nervů, nejčastěji III.–XII. hlavového nervu (tyto nervy se i přes svou odlišnou anatomickou klasifikaci neliší histologickou stavbou od jiných periferních nervů), míšních kořenů či periferních nervů.

V oblasti míšních kořenů (ale nikoliv v mozku či v mozečku) dále vznikají spinální hemangioblastomy ze struktur označovaných jako „developmentally arrested structural elements“ (DASE) (Shively et al., 2022; Vortmeyer et al., 2006). V oblasti cau-

da equina se lze setkat ještě s lézí neznámé histogeneze označovanou jako cauda equina neuroendokrinní tumor (CENET).

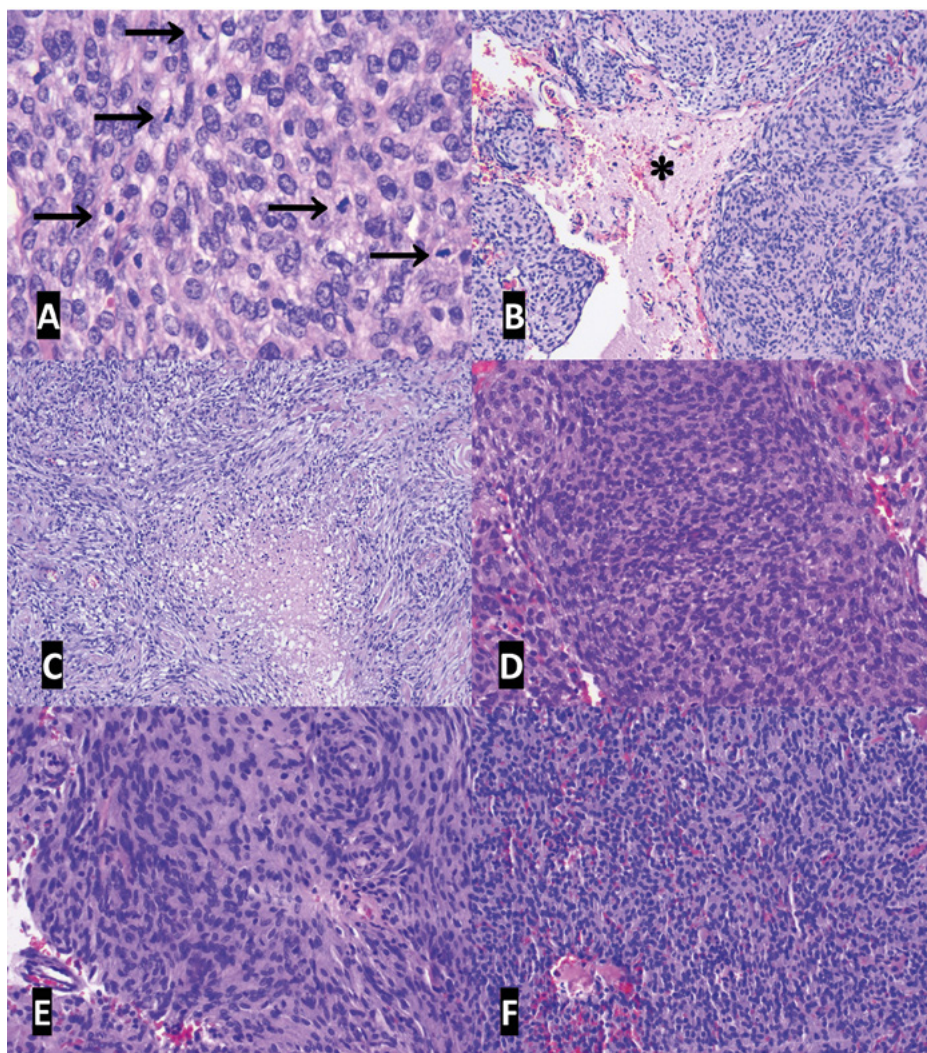
### 2.2.1 Meningiomy

Meningiomy jsou nejčastější diagnostikované intrakraniální tumory u dospělých pacientů, jež představují přibližně 40 % všech primárních nádorů CNS (Ostrom et al., 2023). Tyto nádory jsou odvozeny z buněk arachnotelu a v naprosté většině případů vznikají v souvislosti s mozkovými plenami (Obr. 1A). Ve vzácných případech se lze s meningiomy setkat i extradurálně, nejčastěji v kostech kalvy (Obr. 1B) a dále v oblasti dutiny nosní, středního ucha anebo v kůži skalpu (Rushing et al., 2009; Velazquez Vega et Rosenberg, 2015). Tyto extradurální léze se

**Tab. 1.** Morfologické subtypy meningiomů dle WHO CNS 2021

Meningotelialní meningiom
Fibrózní meningiom
Transicionální meningiom
Psammomatózní meningiom
Angiomatózní meningiom
Mikrocystický meningiom
Sekretorický meningiom
Meningiom bohatý na lymfocyty a plazmocyty
Metaplastický meningiom
Rhabdoidní meningiom
Papilární meningiom
Chordoidní meningiom (grade 2)
Světlobuněčný meningiom (grade 2)
Atypický meningiom (grade 2)
Anaplastický meningiom (grade 3)

**Obr. 2.** Znamky agresivního chování u meningiomů zahrnují A) vysokou mitotickou aktivitu (jako u tohoto anaplastického meningiomu; mitózy označeny šipkami); B) invazi mozkového parenchymu (mozkový parenchym označen hvězdičkou); C) přítomnost nekróz; D) malobuněčnou morfologii; E) hypercelularitu a F) ztrátu růstového vzoru



však svou morfologií a biologií nijak neliší od svých konvenčních protějšků.

WHO rozlišuje řadu morfologických subtypů (Tab. 1), které se většinou vyznačují variantní morfologií tumorů důležitou pro

správnou patologickou diagnózu, avšak bez většího klinického významu (Obr. 1C a 1D).

Některé subtypy se však chovají agresivněji a je jim přiřazen vyšší grade. Naprostá většina meningiomů odpovídá grade 1. Do grade 2

se řadí světlobuněčný, chordoidní (Obr. 1E a 1F) a atypický meningiom, anaplastický subtyp pak odpovídá grade 3 (Obr. 2A). Grading má prognostický význam a grade 2 tumory se vyznačují vyšším rizikem recidivy, zatímco grade 3 tumory mají jednoznačný maligní charakter, ačkoliv s metastázami se lze vzácně setkat i u grade 1 a 2 nádorů (Soukup, Kasparova, Vajda et Ryska, 2019). Grading meningiomů se odvíjí od 1) morfologického subtypu tumoru; 2) přítomnosti invaze mozkového parenchymu (Obr. 2B); 3) mitotické aktivity, 4) přítomnosti vybraných morfologických charakteristik a 5) přítomnosti vybraných genetických změn (Tab. 2) (WHO, 2021). Jak bylo uvedeno výše, světlobuněčné a chordoidní meningiomy jsou z definice grade 2. Atypický meningiom může mít morfologii jakéhokoliv nádorového subtypu (s výjimkou světlobuněčného a chordoidního), avšak navíc je přítomna invaze mozkového parenchymu a/nebo mitotická aktivita 4–19 mitóz v 10 následných HPF, každé 0,16 mm<sup>2</sup> (nejméně 2,5/mm<sup>2</sup>) a/nebo alespoň 3 z 5 následujících morfologických změn: nekróza (Obr. 2C), malobuněčná morfologie (Obr. 2D), hypercelularita (Obr. 2E), ztráta normálního růstového vzoru (Obr. 2F) a přítomnost makronukleolů. Anaplastický (grade 3) meningiom se vyznačuje mitotickou aktivitou ≥ 20 mitóz v 10 následných HPF, každé 0,16 mm<sup>2</sup> (nejméně 12,5/mm<sup>2</sup>), zjevně maligní morfologií připomínající karcinom, sarkom anebo melanom, mutací v promotoru *hTERT* anebo homozygotní delecí *CDKN2A/B* (WHO, 2021). Posledně uvedené genetické změny jsou časté v nádorech s některými z výše popsaných agresivních charakteristik a WHO klasifikace neposkytuje žádné doporučení, které nádory geneticky testovat. V minulých WHO klasifikacích byl rhabdoidnímu a papilárnímu meningiomu automaticky přiřazován grade 3. Dostupné studie nicméně neprokázaly samostatný prognostický význam papilární či rhabdoidní morfologie. Ačkoliv se rhabdoidní a papilární meningiomy často vyznačují vysokou mitotickou aktivitou a dalšími výše popsanými agresivními morfologickými charakteristikami, samotná rhabdoidní či papilární morfologie bez přítomnosti jiných rizikových faktorů v současné klasifikaci neopodstatňuje přisouzení vyššího grade.

Tab. 2. Grading meningiomů dle WHO CNS 2021

Grade 2	Grade 3
Invaze mozkového parenchymu anebo	Mitotická aktivita $\geq 20$ mitóz v 10 následných HPF, každé 0,16 mm <sup>2</sup> (nejméně 12,5/mm <sup>2</sup> ) anebo
Mitotická aktivita 4–19 mitóz v 10 následných HPF, každé 0,16 mm <sup>2</sup> (nejméně 2,5/mm <sup>2</sup> ) anebo	Maligní morfologie anebo
Chordoidní/světlobuněčný subtyp anebo	Mutace promotoru hTERT anebo
Přítomnost 3 z následujících změn:	Homozygotní delece CDKN2A/B
Nekrózy	
Malobuněčná morfologie	
Hypercelularita	
Ztráta růstového vzoru	
Velké nukleoly v jádrech buněk	

Zkratky: HPF – high power field (zorné pole velkého zvětšení mikroskopu)

Genetické pozadí meningiomů se liší v závislosti na primární lokalizaci tumoru a zahrnuje nejčastěji bialelickou inaktivaci *NF2* nebo alteraci v genech *PI3K*, *KLF4*, *TRAF7*, *SMO*, *AKT1* a *SMARCE1* (Abedalthagafi et al., 2016; Clark et al., 2013; Clark et al., 2016; Daoud et al., 2022; Choudhury et al., 2022; Ruttledge et al., 1994; Sievers et al., 2021).

### 2.2.2 Solitární fibrózní tumor

Všechny SFT mozkových plen jsou charakterizovány fúzí genů *NAB2::STAT6*, jež je zodpovědná za vznik tumoru (Robinson et al., 2013). SFT plen se vyznačují totožným morfologickým spektrem jako SFT v měkkých tkáních či v pleurálních dutinách, kde se lze s tímto tumorem nejčastěji setkat. Jedná se o nádory tvořené uniformními fibroblastickými buňkami, s charakteristickou parožnatou („staghorn“) vaskulaturou (Obr. 4A a 4B). Nádory jsou variabilně buněčné, s různým množstvím kolagenního stromatu. Na jedné straně spektra tak stojí na buňky chudé, kolagenizované nádory, zatímco druhá strana spektra je tvořena vysoce celulárními lézemi s minimem kolagenu a typickými, zejícími cévami, charakteristickými pro tzv. hemangiopericytom (Martin-Broto, Mondaza-Hernandez, Moura, et Hindi, 2021). V dřívějších WHO klasifikacích byla skutečně celulární forma SFT nazývána hemangiopericytom. Tento termín je však v současné diagnostické patologii obsoletní a zavádějící, neboť se jedná o pojem označující morfologický vzhled, s nímž se lze setkat nejen u SFT, ale i u biologicky zcela odlišných nádorů, jako je např. synoviální sarkom (Folpe, 2020). Proto není používání pojmu hemangiopericytom v souvislosti

s SFT doporučeno. Dle WHO klasifikace se SFT přiřazuje grade 1–3, přičemž grading je nezávislým faktorem pro odhad doby přežití bez nádorové progresy a doby specifického přežití (Macagno et al., 2019). Od benigních tumorů grade 1 se SFT grade 2 odlišují vyšší mitotickou aktivitou ( $\geq 2,5$  mitózy/1 mm<sup>2</sup>). Grade 3 SFT jsou charakterizovány zvýšenou mitotickou aktivitou a přítomností nekroz. Tyto nádory mají maligní charakter, mohou recidivovat a také metastazovat mimo CNS, a to i po mnoha letech (Han et al., 2016).

### 2.2.3 Melanocytární tumory plen

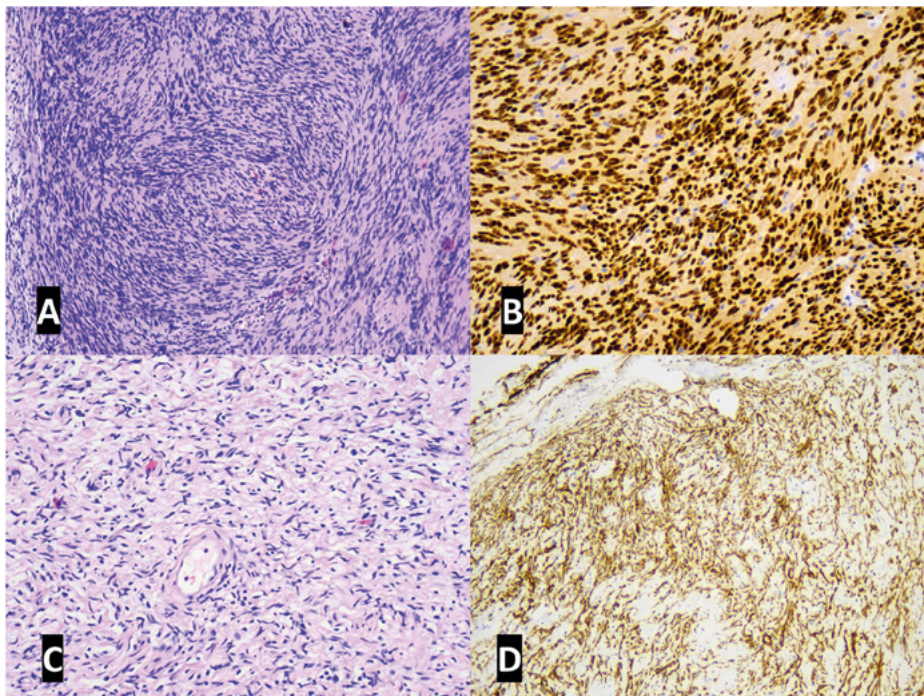
Melanocytární nádory měkkých plen jsou velmi vzácné. Rozlišují se, dle rozsahu postižení, na ohraničené anebo difuzní/multifokální léze (Kusters-Vandeveldel et al., 2015; WHO, 2021). Ohraničené léze se nejčastěji vyskytují v oblasti hrudní a krční páteře, v subarachnoidálním prostoru. Je-li tento nádor tvořen melanocyty bez cytologických atypií, mitotické aktivity, nekroz a bez invaze mozkového parenchymu, označujeme jej jako melanocytom. Tyto nádory mohou někdy po odstranění recidivovat, vzácněji může dojít k leptomeningeálnímu rozsevu či maligní progresi. Opakem melanocytomů jsou melanomy, které se vyznačují vysokou mitotickou aktivitou, přítomností nekroz či cytologických atypií. Jedná se o agresivní maligní nádory s metastatickým potenciálem. Na pomezí obou jednotek stojí tzv. melanocytomy středního grade (intermediate-grade melanocytoma), jež mohou vykazovat ojedinělou mitotickou aktivitu či invazi mozkového parenchymu. Difuzní/multifokální tumory rozlišujeme, na podkladě obdobných morfologických

kritérií jako u solitárních lézí, na meningeální melanocytózu anebo meningeální melanomatózu. Melanocytomy a melanomy mening se vyznačují aktivačními mutacemi v genech *GNAQ* a *GNA11*, což jsou alterace, které se vyskytují v uveálních melanomech a též v modrých névech, nikoliv však v konvenčních kožních melanomech dospělého věku, jež jsou charakteristické především mutacemi v *BRAF*, *NRAS* či *KIT* a lze je tak využít k odlišení primárních a metastatických melanomů (Olbryt, 2019; van de Nes et al., 2016). Situace je obtížnější u melanocytózy/melanomatózy, jež se vyznačuje častým výskytem mutace v genu *NRAS*. V takovém případě je nezbytná korelace s klinickým nálezem, anamnézou pacienta a pomoci by mohlo i stanovení metylačního profilu tumoru a identifikace UV signatur – změn DNA typických pro poškození UV zářením, jež se vyskytují často v primárních kožních tumorech (Griewank et al., 2018).

### 2.2.4 Schwannomy a neurofibromy

Schwannomy a neurofibromy jsou nejčastějšími tumory ze skupiny nádorů kranioálních a para-spinálních nervů, histologicky mají totožný vzhled jak v centrálním, tak v periferním nervovém systému. Jedná se o časté tumory, jež představují přibližně 8 % všech primárních nádorů CNS (Ostrom et al., 2023). Schwannomy (Obr. 3A a 3B) jsou tvořeny populací nádorových Schwannových buněk a ve většině případů se vyznačují mutací v genu *NF2*, jež kóduje protein merlin (Agnihotri et al., 2016). Tyto nádory jsou benigní, pouze velmi vzácně může docházet k jejich maligní transformaci, obvykle do tzv. epitelooidního maligního tumoru z počev periferního nervu (MPNST) (McMenamin et Fletcher, 2001), jež se od konvenčního MPNST výrazně odlišuje jednak morfologií, a dále častou ztrátou genu *SMARCB1* (Jo et Fletcher, 2015) a zachovalou trimetylací histonu 3 na pozici K27 (H3K27me3) (Cleven et al., 2016; Schaefer, Fletcher et Hornick, 2016). Neurofibromy jsou tumory tvořené směsnou populací fibroblastů a nádorových Schwannových buněk (Li, Chen et Le, 2020). Sporadické neurofibromy i tumory vznikající v rámci neurofibromatózy prvního typu se

**Obr. 3.** Mezi nádory kranálních a paraspinálních nervů patří A) schwannom, tvořený populací vřetenitých Schwannových buněk; B) nádorové Schwannovy buňky jsou silně pozitivní v imunohistochemickém průkazu transkripčního faktoru SOX10, zde vizualizovaném peroxidázovou reakcí (hnědá barva) v jádrech nádorových buněk; C) neurofibromy jsou naopak tvořeny směsicí nádorových Schwannových buněk a tenkých fibroblastů; D) fibroblasty neurofibromu jsou pozitivní v markeru CD34 a jejich přítomnost v tumoru vytváří typický „fingerprint pattern“ (immunohistochemie CD34 s peroxidázou)



vyznačují mutacemi v genu *NF1*, kódujícím neurofibromin. Neurofibromy (Obr. 3C a 3D) se mohou v průběhu času transformovat do konvenčního MPNST (Miettinen et al., 2017), k čemuž ve srovnání se sporadickými případy dochází častěji u pacientů s neurofibromatózou prvního typu. Ačkoliv je maligní transformace neurofibromu vzácný fenomén, dochází k ní relativně častěji nežli u schwannomů. Samostatnou jednotku představuje maligní melanotický nádor z pochvy periferního nervu, dříve známý jako psamomatózní melanotický schwannom. Jedná se o velmi vzácný tumor s paraspinální predilekcí, duální schwanniánskou a melanocytární diferenciací a charakteristickou mutací v genu *PRKAR1A* (Alexiev, Chou et Jennings, 2018; Wang et al., 2015). Tento nádor často recidivuje a může i metastazovat (Torres-Mora et al., 2014).

### 2.2.5 Spinální hemangioblastomy v oblasti míšních kořenů

Hemangioblastomy jsou benigní nádory, často s cystickou komponentou, jež se mohou vyskytovat sporadicky, nebo v asociaci se syndromem von Hippel-Lindau (Jankovic,

Vuong, Splavski, Rotim, & Arnautovic, 2023; Lonser et al., 2003). V obou případech se nádory vyznačují ztrátou genu *VHL* a následnou aktivací hypoxické intracelulární signalizace v nádorových buňkách (Mehrian-Shai et al., 2016). Za anatomicky extra-axiální nádory lze považovat spinální hemangioblastomy v oblasti míšních kořenů (ale nikoliv v mozku či v mozečku). Nádory mohou morfologicky připomínat světlobuněčný renální karcinom, jehož metastázu je nezbytné, především u syndromických případů, vyloučit např. imunohistochemickým markerem renálních karcinomů PAX8. Po morfologické stránce obvykle nečiní diagnóza hemangioblastomu obtíže – jedná se o bohatě vaskularizované nádory tvořené cytologicky blandními buňkami s objemnější světlou, vakuolizovanou cytoplazmou (Obr. 4C).

### 2.2.6 Cauda equina neuroendokrinní tumory (CENETy)

CENETy jsou vzácné nádory neznámé histogeneze, jež se vyskytují výhradně v oblasti cauda equina a lumbální míchy/míšního konu (Obr. 4D). V dřívějších klasifikacích byly nazývány paragangliomy cauda

equina, tyto tumory se však od paragangliomů periferního nervového systému biologicky i geneticky zcela odlišují a vykazují též výrazné odlišnosti od NETů známých z viscerálních orgánů (Schweizer et al., 2020; Soukup et al., 2022). Z těchto důvodů je nezbytné považovat tyto nádory za svébytnou, místně specifickou jednotku. CENETy jsou benigní, lokálně agresivní chování je vzácné a ještě vzácnější, ačkoliv v literatuře popsány, je rozsev v CNS (Schweizer et al., 2020).

### 3.1 Sekundární nádory mozkových plen

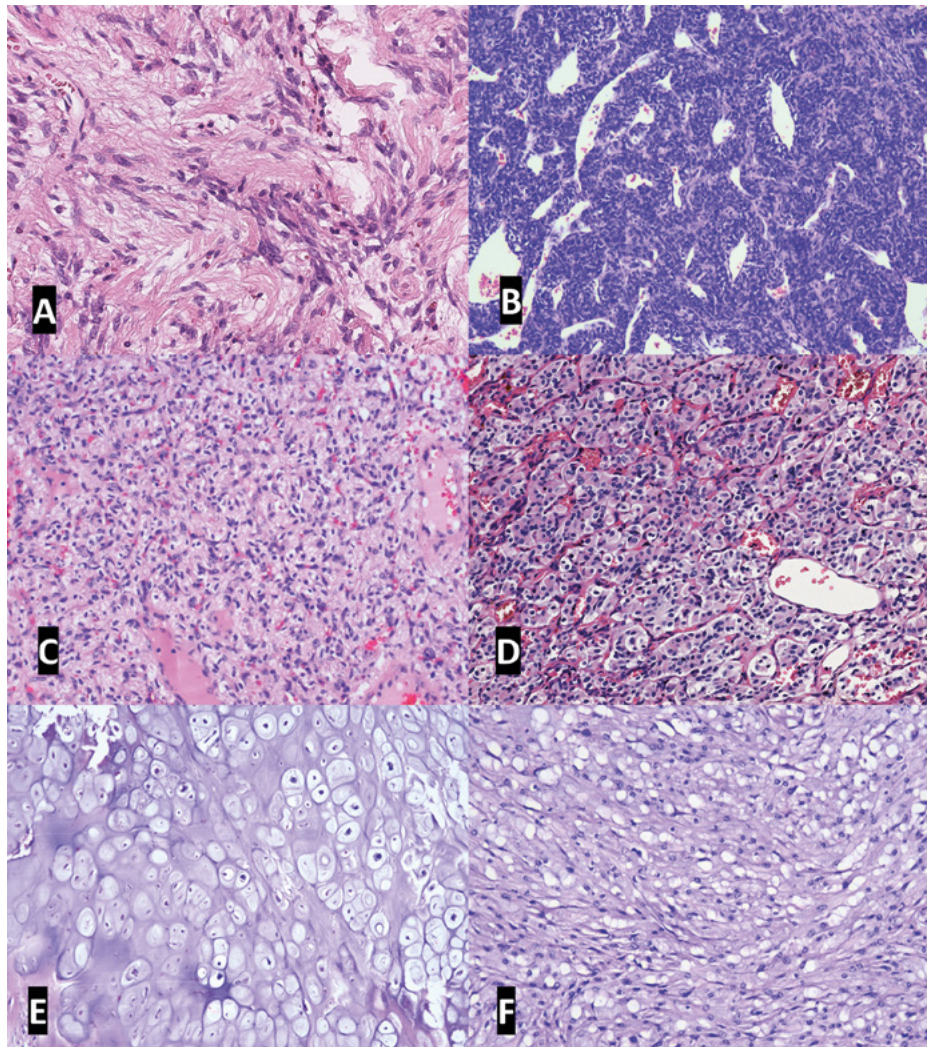
Mezi sekundární nádory mozkových plen patří metastatické karcinomy, melanomy a sarkomy, jež mohou vytvářet solitární či vícečetná metastatická ložiska anebo difúzně postihují mozkové pleny – v takovém případě hovoříme o karcinomatóze, sarkomatóze či melanomatóze mening. Ve většině případů se s nimi setkáváme u pacientů se známým primárním nádorovým onemocněním, vzácněji se však může jednat o prvotní manifestaci nádorového procesu. K odlišení jednotlivých metastatických nádorů a k určení případného primárního origa u karcinomů je nezbytná histologická verifikace, obvykle provázená doplňujícím imunohistochemickým vyšetřením, případně vyšetřením genetickým. U části pacientů lze identifikovat nádorové buňky v cerebrospinálním moku, množství takto získaného materiálu však většinou limituje přesnou typizaci. Se sekundárním meningeálním postižením se můžeme setkat též u lymfoproliferativních onemocnění. Často se jedná o high grade non-Hodgkinské lymfomy či akutní lymfoblastickou leukemii (WHO, 2021). K potvrzení lymfomatózy mening je nevhodnějším nástrojem průtokové cytometrické vyšetření cerebrospinálního moku, neboť umožňuje přesnou typizaci patologických lymfoidních buněk, a to i v relativně malém množství. Další skupinou sekundárních nádorů mozkových plen jsou nádory kostí lebky, jež mohou sekundárně do plen prorůstat. Ve většině případů je primární kostní původ zjevný ze zobrazovacího vyšetření. Nejčastěji se jedná o nádory kostí baze lebky, jež zahrnují chondrosarkom a chordom (Kremenevski et al., 2020). Chondrosarkom (Obr. 4E) je nádor s chrupavčitou diferencí-

ací a častými mutacemi v genu *IDH1* anebo *IDH2* (Pansuriya et al., 2011). Grading chondrosarkomu (grade 1–3) zohledňuje morfologické charakteristiky, jako je buněčnost, cytologické atypie či mitotická aktivita a se stoupajícím grade roste riziko metastatického chování (Eefting et al., 2009). Chordomy (Obr. 4F) vznikají obvykle v oblasti klivu z reziduálních struktur embryonální chorda dorsalis. Vždy se jedná o maligní, lokálně agresivní tumory s metastatickým potenciálem. Z diagnostického hlediska je nezbytné zmínit chondroidní chordom a špatně diferencovaný chordom (Ulici et Hart, 2022). Chondroidní chordom se vyznačuje tvorbou extracelulární chrupavčité matrix a z těchto důvodů může být snadno zaměněn za chondrosarkom, což je významná diagnostická chyba, neboť oba tumory se vyznačují odlišným biologickým chováním a též mohou být odlišně léčeny (Cha et Suh, 2019; Kremenevski et al., 2020). Rozlišení obou jednotek je snadné s pomocí imunohistochemie, neboť se chondroidní chordom vyznačuje oproti chondrosarkomu imunohistochemickou pozitivitou cytokeratinů a T-brachyury (Oakley, Fuhrer et Seethala, 2008). Špatně diferencovaný chordom je velmi vzácný, vysoce agresivní nádor dětského věku charakterizovaný ztrátou genu *SMARCB1* (Rekhi et al., 2021). Poslední kategorií sekundárních nádorů mozkové pleny jsou metastázy nádorů, obvykle karcinomů, do preexistujícího meningiomu. Nečastějším takto metastazujícím karcinomem (cca 50 %) jsou nádory prsu u žen, druhým nejčastějším (cca 30 %) je pak karcinom plíce (Joe et al., 2023). Vzácněji se lze setkat i s karcinomy z jiné primární lokalizace či např. s melanomem. V naprosté většině případů morfologický nálezu a imunohistochemické vyšetření umožňují spolehlivou diagnostiku obou patologických procesů.

#### 4.1 Pseudotumory mozkových plen

Na závěr je třeba zmínit existenci pseudotumorů, které mohou primární či sekundární nádory meningitovat. Patří mezi ně zejména zánětlivý pseudotumor, kalcifikující pseudotumor neuraxis a meningioangiomatóza. Zánětlivý pseudotumor (IPT, též plazmocytární granulom) není spe-

**Obr. 4.** Další vzácné extra-axiální nádory zahrnují A) Solitární fibrózní tumor s typickou parožnatou vaskulaturou; B) Je-li tato vaskulatura výrazná a formuje anastomozující kanály, nabývá tumor morfologického charakteru „hemangiopericytomu“; C) Hemangioblastomy se vyznačují bohatou vaskularizací a světlou cytoplasmou; D) Neuroendokrinní tumory cauda equina byly dříve nazývány paragangliomy cauda equina pro jejich morfologickou podobnost a neuroendokrinní fenotyp, ačkoliv se skutečnými paragangliomy nemají nic společného; E) Chondrosarkomy a F) chordomy baze lební jsou maligní kostní nádory a jejich prvotní odlišení od primárních meningeálních procesů je obvykle možné již na podkladě radiologického nálezu



cifickou nozologickou jednotkou, nýbrž heterogenní skupinou lézí vyznačující se denzním lymfoplazmocelulárním infiltrátem ve sklerotické kolagenním stromatu. Někdy může být provázen meningoteliální hyperplazií; v těchto případech může být odlišení od meningiomu (subtypu bohatého na lymfocyty a plazmocyty) obtížné (Hausler et al., 2003). Kalcifikující pseudotumor neuraxis (CAPNON) je kalcifikovaná ohraničená afekce tvořená amorfním bazofilním materiálem s podílem chondromyxoidní matrix a periferním lemem vřetenitých buněk připomínajících arachnotel. Může být zaměněna za meningiom, chondrosarkom či dokonce osteosarkom (Soukup et al.,

2022). Meningioangiomatóza představuje proliferaci drobných krevních cév a vřetenitých elementů charakteru fibroblastů a meningoteliálních buněk postihujících měkké pleny a povrchovou část mozkové kůry. Kromě solitárních sporadických případů se vyskytují i multifokální afekce vznikající v rámci neurofibromatózy 2. Meningioangiomatózu je nutno odlišit zejména od meningiomu s invazí do mozkové kůry (grade 2) (Tomkinson et Lu, 2018).

#### 5.1 Závěr

Extra-axiální nádory CNS představují heterogenní skupinu lézí s různorodými charakteristikami. Jejich diagnóza a klasifikace vyža-

dují pečlivě morfológické a genetické vyšetření. WHO klasifikace poskytuje rámec pro jejich kategorizaci a grading. Nejčastějšími primárními extra-axiálními nádory jsou meningiomy, vyházející z arachnotelu. Mezi vzácnější nádory se vztahem k mozkovým plenám lze zařadit solitární fibrózní tumor

a melanocytární tumory plen. Mezi nádory kraniaálních a paraspinálních nervů dominují schwannomy a neurofibromy. Vzácnějšími patologickými jednotkami jsou spinální hemangioblastomy a CENETy. Znalost jednotlivých extra-axiálních tumorů je klíčová pro poskytnutí optimální péče pacientům.

Vznik tohoto textu byl podpořen projektem *BBMRI-CZ LM2023033*; projektem *BBMRI-CZ: Síť biobank – univerzální platforma k výzkumu etiopatogeneze chorob*, reg. č.: *EF16\_013/0001674*; programem *Cooperatio*, vědní oblast *DIAG Univerzity Karlovy v Praze* a programem *MO1012 Ministerstva obrany České republiky*.

## LITERATURA

1. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):649-655. doi:10.1093/neuonc/nov316.
2. Agnihotri S, Jalali S, Wilson MR, et al. The genomic landscape of schwannoma. *Nat Genet.* 2016;48(11):1339-1348. doi:10.1038/ng.3688.
3. Alexiev BA, Chou PM, Jennings LJ. Pathology of Melanotic Schwannoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(12):1517-1523. doi:10.5858/arpa.2017-0162-RA.
4. Antonescu CR, Owosho AA, Zhang L, et al. Sarcomas With CIC-rearrangements Are a Distinct Pathologic Entity With Aggressive Outcome: A Clinicopathologic and Molecular Study of 115 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):941-949. doi:10.1097/PAS.0000000000000846.
5. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science.* 2013;339(6123):1077-1080. doi:10.1126/science.1233009.
6. Clark VE, Harmanci AS, Bai H, et al. Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas. *Nat Genet.* 2016;48(10):1253-1259. doi:10.1038/ng.3651.
7. Cleven AH, Sanna GA, Briaire-de Bruijn I, et al. Loss of H3K27 tri-methylation is a diagnostic marker for malignant peripheral nerve sheath tumors and an indicator for an inferior survival. *Mod Pathol.* 2016;29(6):582-590. doi:10.1038/modpathol.2016.45.
8. Daoud EV, Zhu K, Mickey B, et al. Epigenetic and genomic profiling of chordoid meningioma: implications for clinical management. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):56. doi:10.1186/s40478-022-01362-3
9. Eefting D, Schrage YM, Geirnaerd MJ, et al. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(1):50-57. doi:10.1097/PAS.0b013e31817e2c2b.
10. Folpe AL. "Hey! Whatever happened to hemangiopericytoma and fibrosarcoma?" An update on selected conceptual advances in soft tissue pathology which have occurred over the past 50 years. *Hum Pathol.* 2020;95:113-136. doi:10.1016/j.humpath.2019.10.001.
11. Griewank KG, Koelsche C, van de Nes JAP, et al. Integrated Genomic Classification of Melanocytic Tumors of the Central Nervous System Using Mutation Analysis, Copy Number Alterations, and DNA Methylation Profiling. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4494-4504. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0763.
12. Han N, Kim H, Min SK, et al. Meningeal Solitary Fibrous Tumors with Delayed Extracranial Metastasis. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(2):113-121. doi:10.4132/jptm.2015.10.30.
13. Hausler M, Schaade L, Ramaekers VT, et al. Inflammatory pseudotumors of the central nervous system: report of 3 cases and a literature review. *Hum Pathol.* 2003;34(3):253-262. doi:10.1053/hupa.2003.35.
14. Cha YJ, Suh YL. Chordomas: Histopathological Study in View of Anatomical Location. *J Korean Med Sci.* 2019;34(13):e107. doi:10.3346/jkms.2019.34.e107.
15. Choudhury A, Magill ST, Eaton CD, et al. Meningioma DNA methylation groups identify biological drivers and therapeutic vulnerabilities. *Nat Genet.* 2022;54(5):649-659. doi:10.1038/s41588-022-01061-8.
16. Jankovic D, Vuong K, Splavski B, et al. Supratentorial Hemangioblastoma in Adults: A Systematic Review and Comparison of Infratentorial and Spinal Cord Locations. *World Neurosurg.* 2023;173:48-62. doi:10.1016/j.wneu.2023.02.071.
17. Jo VY, Fletcher CD. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor: clinicopathologic analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(5):673-682. doi:10.1097/PAS.0000000000000379.
18. Joe WH, Lee CY, Kim CH, et al. Breast Cancer to Meningioma: A Rare Case of Tumor-to-Tumor Metastasis. *Brain Tumor Res Treat.* 2023;11(1):73-78. doi:10.14791/btr.2022.0042.
19. Kremenevski N, Schlaffer SM, Coras R, et al. Skull Base Chordomas and Chondrosarcomas. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9-10):836-847. doi:10.1159/000509386.
20. Kusters-Vandeveld HV, Kusters B, van Engen-van Grunsven AC, et al. Primary melanocytic tumors of the central nervous system: a review with focus on molecular aspects. *Brain Pathol.* 2015;25(2):209-226. doi:10.1111/bpa.12241.
21. Lee JC, Villanueva-Meyer JE, Ferris SP, et al. Primary intracranial sarcomas with DICER1 mutation often contain prominent eosinophilic cytoplasmic globules and can occur in the setting of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol.* 2019;137(3):521-525. doi:10.1007/s00401-019-01960-x.
22. Li S, Chen Z, Le LQ. New insights into the neurofibroma tumor cells of origin. *Neurooncol Adv.* 2020;2(Suppl. 1):i13-i22. doi:10.1093/nojnl/vdz044.
23. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361(9374):2059-2067. doi:10.1016/S0140-6736(03)13643-4.
24. Macagno N, Vogels R, Appay R, et al. Cradling of meningeal solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas: analysis of the prognostic value of the Marseille Grading System in a cohort of 132 patients. *Brain Pathol.* 2019;29(1):18-27. doi:10.1111/bpa.12613.
25. Martin-Broto J, Mondaza-Hernandez JL, Moura DS, Hindi N. A Comprehensive Review on Solitary Fibrous Tumor: New Insights for New Horizons. *Cancers (Basel).* 2021;13(12). doi:10.3390/cancers13122913.
26. McMenamin ME, Fletcher CD. Expanding the spectrum of malignant change in schwannomas: epithelioid malignant change, epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor, and epithelioid angiosarcoma: a study of 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(1):13-25. doi:10.1097/00000478-200101000-00002.
27. Mehrian-Shai R, Yalon M, Moshe I, et al. Identification of genomic aberrations in hemangioblastoma by droplet digital PCR and SNP microarray highlights novel candidate genes and pathways for pathogenesis. *BMC Genomics.* 2016;17:56. doi:10.1186/s12864-016-2370-6.
28. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol.* 2017;67:1-10. doi:10.1016/j.humpath.2017.05.010.
29. Oakley GJ, Fuhrer K, Seethala RR. Brachyury, SOX-9, and podoplanin, new markers in the skull base chordoma vs chondrosarcoma differential: a tissue microarray-based comparative analysis. *Mod Pathol.* 2008;21(12):1461-1469. doi:10.1038/modpathol.2008.144.
30. Olbryt M. Molecular background of skin melanoma development and progression: therapeutic implications. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(2):129-138. doi:10.5114/ada.2019.84590.
31. Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol.* 2023;25(Supplement\_4):iv1-iv99. doi:10.1093/neuonc/noad149.
32. Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet.* 2011;43(12):1256-1261. doi:10.1038/ng.1004.
33. Rekhbi B, Michal M, Ergen FB, et al. Poorly differentiated chordoma showing loss of SMARCB1/INI1: Clinicopathological and radiological spectrum of nine cases, including uncommon features of a relatively under-recognized entity. *Ann Diagn Pathol.* 2021;55:151809. doi:10.1016/j.anndiagpath.2021.151809.
34. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet.* 2013;45(2):180-185. doi:10.1038/ng.2509.
35. Rushing EJ, Bouffard JP, McCall S, et al. Primary extracranial meningiomas: an analysis of 146 cases. *Head Neck Pathol.* 2009;3(2):116-130. doi:10.1007/s12105-009-0118-1.
36. Rutledge MH, Sarrazin J, Rangaratnam S, et al. Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet.* 1994;6(2):180-184. doi:10.1038/ng0294-180.
37. Shively SB, Edwards NA, MacDonald TJ, et al. Developmentally Arrested Basket/Stellate Cells in Postnatal Human Brain as Potential Tumor Cells of Origin for Cerebellar Hemangioblastoma in von Hippel-Lindau Patients. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2022;81(11):885-899. doi:10.1093/jnen/nlnc073.
38. Schaefer IM, Fletcher CD, Hornick JL. Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics. *Mod Pathol.* 2016;29(1):4-13. doi:10.1038/modpathol.2015.134.
39. Schweizer L, Thierfelder F, Thomas C, et al. Molecular characterization of CNS paragangliomas identifies cauda equina paragangliomas as a distinct tumor entity. *Acta Neuropathol.* 2020;140(6):893-906. doi:10.1007/s00401-020-02218-7.
40. Sievers P, Sill M, Blume C, et al. Clear cell meningiomas are defined by a highly distinct DNA methylation profile and mutations in SMARCE1. *Acta Neuropathol.* 2021;141(2):281-290. doi:10.1007/s00401-020-02247-2.
41. Sloan EA, Chiang J, Villanueva-Meyer JE, et al. Intracranial mesenchymal tumor with FET-CREB fusion-A unifying diagnosis for the spectrum of intracranial myxoid mesenchymal tumors and angiomatoid fibrous histiocytoma-like neoplasms. *Brain Pathol.* 2021;31(4):e12918. doi:10.1111/bpa.12918.
42. Soukup J, Kasparova P, Vajda M, Ryska A. Adrenal metastasis of anaplastic meningioma: report of a rare case. *Folia Neuropathol.* 2019;57(4):366-372. doi:10.5114/fn.2019.91195.
43. Soukup J, Kohout A, Vosmikova H, et al. Calcifying pseu-

doneoplasm of neuroaxis (CAPNON): a comprehensive immunohistochemical and morphological characterization of five cases. *Virchows Arch.* 2022;480(2):415-423. doi:10.1007/s00428-021-03177-4.

44. Soukup J, Manethova M, Kohout A, et al. Cauda equina neuroendocrine tumors show biological features distinct from other paragangliomas and visceral neuroendocrine tumors. *Virchows Arch.* 2022. doi:10.1007/s00428-022-03441-1.

45. Tomkinson C, Lu JQ. Meningioangiomas: A review of the variable manifestations and complex pathophysiology. *J Neural Sci.* 2018;392:130-136. doi:10.1016/j.jns.2018.07.018.

46. Torres-Mora J, Dry S, Li X, et al. Malignant melanotic schwannian tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and

gene expression profiling study of 40 cases, with a proposal for the reclassification of „melanotic schwannoma“. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(1):94-105. doi:10.1097/PAS.0b013e3182a0a150.

47. Ulici V, Hart J. Chordoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;46(3):386-395. doi:10.5858/arpa.2020-0258-RA.

48. van de Nes J, Gessi M, Sucker A, et al. Targeted next generation sequencing reveals unique mutation profile of primary melanocytic tumors of the central nervous system. *J Neurooncol.* 2016;127(3):435-444. doi:10.1007/s11060-015-2052-2.

49. Velazquez Vega JE, Rosenberg AE. Microcystic meningioma of the calvarium: a series of 9 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(4):505-

511. doi:10.1097/PAS.0000000000000347.

50. Vortmeyer AO, Tran MG, Zeng W, et al. Evolution of VHL tumorigenesis in nerve root tissue. *J Pathol.* 2006;210(3):374-382. doi:10.1002/path.2062.

51. Wang L, Zehir A, Sadowska J, et al. Consistent copy number changes and recurrent PRKAR1A mutations distinguish Melanotic Schwannomas from Melanomas: SNP-array and next generation sequencing analysis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015;54(8):463-471. doi:10.1002/gcc.22254.

52. WHO. (2021). World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. (5th ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.

## ON-LINE KURZ

# On-line kurz pro praktické neurology 2023

### PŘEDNÁŠKY

- **Indukční léčba RS, včasné nasazení vysoce účinné terapie**  
MUDr. Marta Vachová
- **Co se děje při imunorekonstituci – nové detailní poznatky**  
MUDr. Veronika Tichá, Ph.D.
- **MR v prognóze a monitoraci aktivity u RS pacientů**  
prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.
- **Kdy je čas na imunorekonstituční léčbu?** – MUDr. Marta Vachová
- **TOS – anatomie, klinika, diferenciální diagnostika** – MUDr. Tomáš Bauer
- **TOS – klinické vyšetření, EMG, konzervativní léčba**  
MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA

**ODBORNÝ GARANT:** MUDr. Marta Vachová

**POŘADATEL:** SOLEN, s. r. o.,  
ve spolupráci s Neurologickým oddělením  
s RS centrem, Nemocnice Teplice, o. z. –  
Krajská zdravotní, a. s., Teplice.

POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
ZDARMA

**TERMÍN**  
prosinec 2023  
až listopad 2024  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)

ZLATÝ  
PARTNER

**MERCK**



# Současné standardy molekulárně-patologického testování nádorů centrálního nervového systému

doc. RNDr. Markéta Kalinová, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Mgr. Tereza Valterová<sup>1,2</sup>, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologie 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>2</sup>Centrální laboratoře FNKV, Laboratoř genomické medicíny, Praha

<sup>3</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha

<sup>4</sup>Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Standardy molekulárně-patologického testování se s pátým vydáním WHO klasifikace nádorů centrálního nervového systému razantně mění. Významnou změnou je zapojení molekulárně genetického testování a využívání komplexního přístupu v diagnostice. Některé typy nádorů pro své správné zařazení vyžadují vyšetření molekulárního profilu. Nejčastěji jde o vyšetření jednonukleotidových mutací, delecí a kodelecí, fúzí, případně metylací. Molekulární metody rozšiřují diagnostické spektrum založené na histopatologickém a imunohistochemickém zhodnocení. Využívají se molekulární metody, jako je PCR, Sangerovo sekvenování, I-FISH, MLPA a/nebo NGS. Zcela zásadní je pro diagnostiku úzká spolupráce vyšetřujícího neuropatologa, molekulárního genetika a neuroonkologa, bez níž může dojít nesprávně užitými postupy k významnému poškození pacienta.

**Klíčová slova:** nádory CNS, WHO klasifikace, molekulární patologie.

## Current standards for molecular pathological testing of central nervous system tumours

The standards of molecular-pathological testing are transforming with the fifth edition of the WHO classification of central nervous system tumors. A significant change involves incorporating molecular genetic testing and adopting a comprehensive diagnostic approach. Certain tumors require examining the molecular profile for accurate classification, typically analyzing single nucleotide variants, deletions, codeletions, fusions, or methylation. Molecular methods extend the diagnostic spectrum beyond histopathological and immunohistochemical assessments, using techniques like PCR, Sanger sequencing, I-FISH, MLPA, and/or NGS. Collaboration among neuropathologists, molecular geneticists, and neurooncologists is crucial for accurate diagnosis and preventing potential harm to patients.

**Key words:** CNS Tumors, WHO classification, molecular pathology.

Současné standardy molekulárně-patologického testování nádorů centrálního nervového systému (CNS) se opírají o nejnovější páté vydání WHO klasifikace nádorů CNS (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2021). Významnou změnou oproti předchozímu vydání je zapojení molekulárního profilování nádorů. V současné době standardní vyšetření vzorku zahrnuje základní diagnostické

přístupy založené na mikromorfologii, imunohistochemii a nově integruje metody molekulární využívající analýzu nukleových kyselin přímo do diferencially diagnostického procesu. Molekulární změny mají nejen diagnostický, ale i prognostický a prediktivní význam pro následnou cílenou terapii (Louis et al., 2021).

Pro komplexní diagnostiku nádorů CNS je zapotřebí v první řadě histopatologické

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

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

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest:

Not applicable.

#### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):282-286

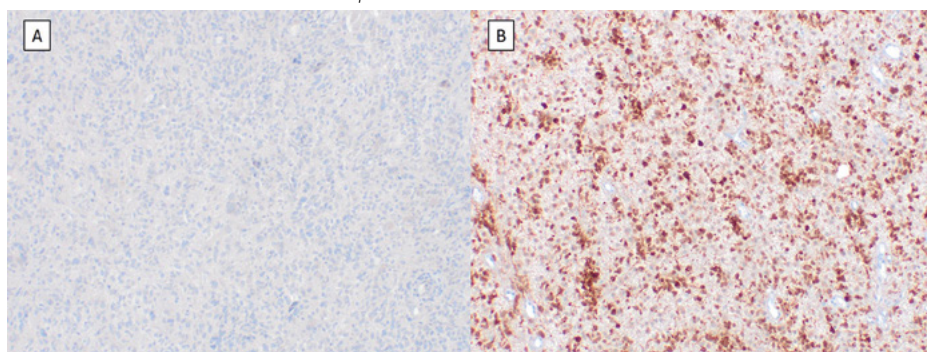
<https://doi.org/10.36290/neu.2024.016>

Článek přijat redakcí: 9. 1. 2024

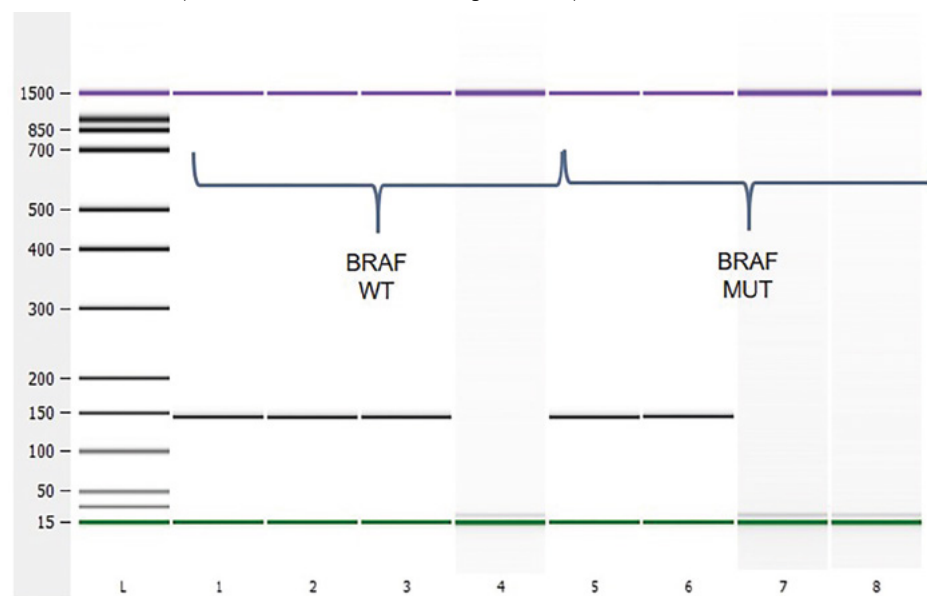
Článek přijat k publikaci: 4. 3. 2024

doc. RNDr. Markéta Kalinová, Ph.D.

marketa.kalinova@fnkv.cz

**Obr. 1.** Imunohistochemická detekce proteinu IDH1 R132H

Negativita (A) imunohistochemického průkazu IDH1 R132H u glioblastomu. Pozitivní (B) imunohistochemický průkaz IDH1 R132H u IDH mutovaného glioblastomu. Původní zvětšení 200x

**Obr. 2.** Mutačně specifické PCR, detekce mutace v genu BRAF p.V600E

Na obrázku je zobrazen výsledek mutačně specifického PCR pro detekci mutace v genu BRAF, p.V600E (NM\_004333.6: c.1799T>A). PCR produkty jsou detekovány pomocí čipové elektroforézy na přístroji 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara). Pro každý vzorek probíhají dvě reakce. Vzorky 1–4 jsou amplifikovány s primery BRAF bez mutace (wild type: wt), slouží jako kontrola amplifikace a kontrola přítomnosti wtBRAF. Vzorek 1: pacient, vzorek 2: pozitivní kontrola BRAF p.V600E, vzorek 3: wt BRAF kontrola, vzorek 4: negativní kontrola (voda). Vzorky 5–8 jsou amplifikovány s mutačně specifickými primery pro mutaci p.V600E. Vzorek 5: pacient – amplifikace s mutačně specifickým primerem znamená přítomnost dané mutace, vzorek 6: pozitivní kontrola mutační, vzorek 7: kontrola wt, vzorek 8: negativní kontrola (voda)

zhodnocení tkáně s imunohistochemickým průkazem molekul ozřejmující histogenezi (např. GFAP jako marker astrocytární diferenciace). Metodu nepřímé imunohistochemie lze využít nejen k detekci dalších důležitých markerů (proliferací index měřený Ki-67, exprese proteinu p53 a podobně), ale i ke stanovení expresního statutu specifického mutovaného proteinu, např. standardizovaná protilátka k detekci mutovaného proteinu IDH1 (izocitrátdehydrogenáza 1) R132H (Anti-Human IDH1 R132H Myší monoklonální protilátka klon H09 (Obr. 1). Výhodou imunohistochemického průkazu je rychlost vyšetření, lokalizace proteinu a cenová/přístrojová nenáročnost. Na základě indi-

kace patologa/onkologa probíhá následně molekulárně-patologické vyšetření, které se liší dle změny, kterou je zapotřebí prokázat, a detekčním limitem jednotlivých metod. Lze využít molekulární vyšetření na úrovni DNA, RNA, případně metylace DNA.

Strategie molekulárního testování:

- analýza genů *IDH*: *IDH1/IDH2* (geny pro izocitrátdehydrogenázu),
- u IDH mutovaných gliomů analýza kódelece 1p/19q,
- u IDH mutovaných bez kódelece mutační analýza v genu *ATRX*, společně s posouzením mutace v genu *TP53*,
- u IDH mutovaných astrocytomů analýza homozygotní delecce *CDKN2A/CDKN2B*,

- u glioblastomů bez mutace v *IDH* vyšetření metylace promotoru *MGMT*,
- vyšetření mutace promotoru genu *TERT* (oligodendrogliomy a glioblastomy bez mutace v *IDH*),
- difúzní gliomy bez *IDH* mutace grade 2–3, vyšetření zisku chromozomu 7 a ztráty chromozomu 10 (+7/-10), amplifikace genu *EGFR* a mutace promotoru *TERT* (určení diagnózy IDHWG GBM, WHO grade 4),
- vyšetření mutace histonu *H3F3A* p. K27 u středočarových gliomů,
- testování mutace histonu *H3F3A* p. G34, genu *MYBL1*, genu *FGFR1* u dětí a mladých dospělých pacientů bez mutace v genu *IDH*,
- testování mutace v genu *BRAF* (cílená terapie),
- průkaz fúzí specifických pro daný subtyp CNS tumoru: *ZFTA:C11orf95*, *KIAA1549:BRF* atd.

(upraveno dle: KDP [online]. Praha: ÚZIS ČR, 2020 [cit. 2023-12-21]. Dostupné z: <https://kdp.uzis.cz>). Více se strategii molekulárního testování nádorů CNS věnuje další článek tohoto čísla (Švajdler et al., 2024).

Před každým molekulárním vyšetřením je nutné určit procentuální zastoupení nádorových buněk ve vzorku biopsie, kterou provede patolog. Úzká spolupráce mezi laboratořmi (molekulárním biologem/genetikem) a vyšetřujícím patologem je stěžejní pro správnou indikaci vyšetření, výběr optimální tkáně a molekulární metodiky. Bez této úzké spolupráce může docházet ke zcela zavádějícím výsledkům (vyšetřování nenádorové tkáně či metastáz extrakraniálních nádorů v mozkové tkáni), které v konečném důsledku mohou vést k závažnému poškození pacienta. Dle 5. revize nádorů CNS je rovněž jedním z indikačních kritérií podrobnějšího molekulárně-patologického vyšetřování věk pacienta. Sice je arbitrárně stanoven věk 55 let, ale nejde jen o absolutní číslo, vždy je třeba vzít v úvahu biologický stav nemocného, jeho klinický stav a perspektivu. Z toho plyne úzká spolupráce s ošetřujícím neuroonkologem v rámci neuroonkologického multidisciplinárního týmu. V případech detekce velkých delecí, kódelecí, amplifikací (celých genů, případně oblastí na chromozomu) využíváme fluorescenční in situ hybridizaci na interfázních jádrech (I-FISH), kdy vyšetřujeme přímo DNA v jádre

ve formolem fixované a do parafínu zalité (FFPE) tkáni. Typickým příkladem je kodelece oblastí 1p/19q, která je přítomna u oligodendrogliomů. Také je možné hodnotit změny počtu chromozomů, jako např. trizomie chromozomu 7, 10 u glioblastomů bez mutace v genu *IDH1/IDH2*.

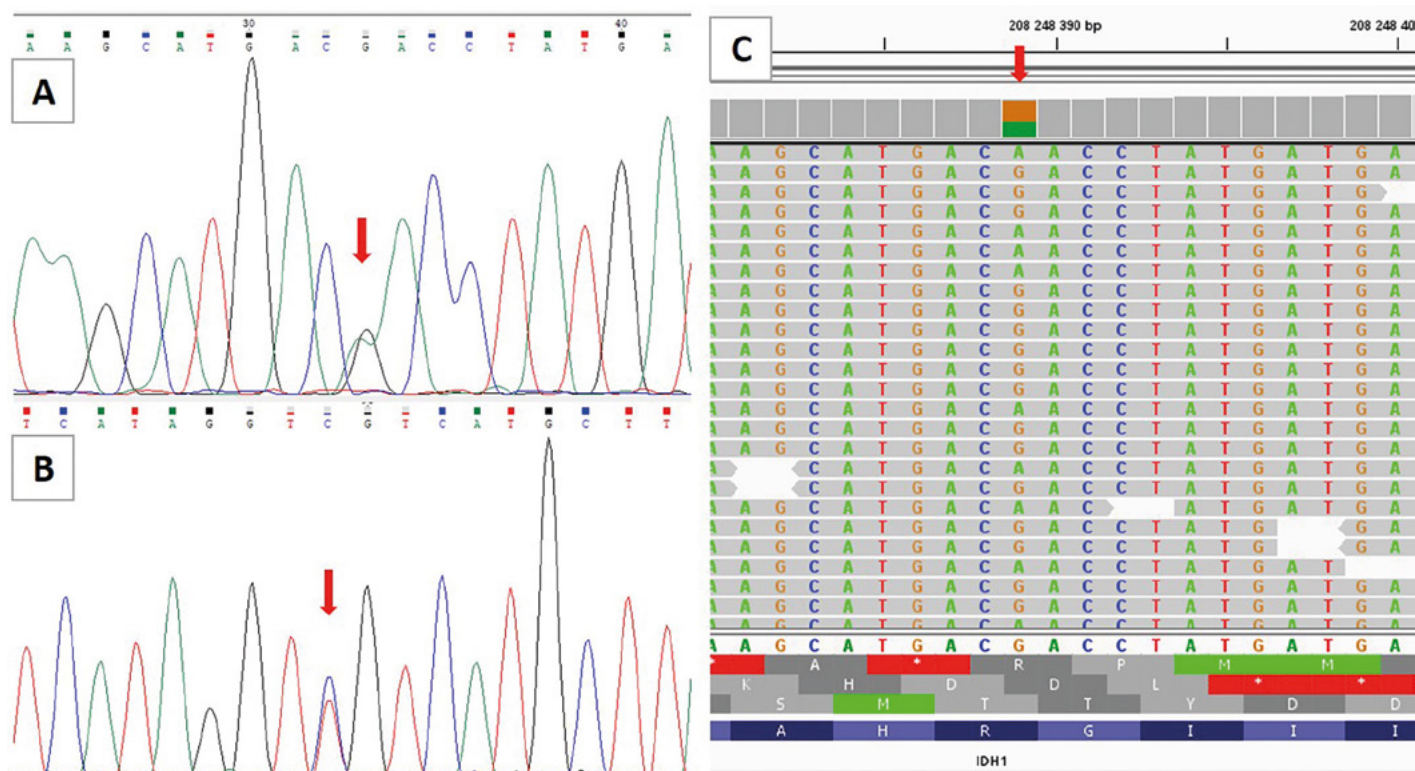
Následné metody využívají analýzu izolátu nukleových kyselin ze tkáni, kdy je nutné v první řadě znát stupeň degradace izolované nukleové kyseliny z fixované tkáně a procentuální zastoupení nádorových buněk. Doporučuje se fixovat tkáň buď zmrazením, nebo fixovat v alkoholu (40 a více procentním) či pufovaném formolu. Pro detekci mutací typu jednonukleotidové záměny či malé delece nebo inserce se využívá metoda mutačně specifického PCR, případně Sangerovo (přímé) sekvenování. Mutačně specifické PCR se využívá k průkazu specifických mutací, např. mutace v genu *BRAF* (p. V600E (NM\_004333.6: c.1799 T>A) s citlivostí kolem 1 % (Obr. 2). Sangerovo sekvenování je vhodné pro sekvenování jakéhokoliv genu, nicméně je nutné mít v tkáni přítomno minimálně 15–20 % nádorových

elementů. Sangerovo sekvenování u nádorů CNS využíváme k detekci mutací v genu *IDH1* a *IDH2* (IDH mutované tumory (Obr. 3)) tam, kde je *IDH1* imunohistochemicky negativní, případně je nutné potvrzení interpretace nálezu. Mutace v promotorové oblasti genu *TERT* není tumorově specifická pro astrocytární nádory, můžeme ji detekovat u oligodendrogliomů, glioblastomů a meningiomů. V diagnostice meduloblastomů a určení jejich podtypů napomáhá vyšetření mutace v genu *CTNNB1* (WNT aktivovaný). U pediatrických pacientů se v rámci diagnostiky high-grade gliomů (HGG) specificky vyšetřují mutace v genech kódujících histony H3 (*H3F3A*), mutace p. K27, případně p. G34, vyšetřování dětských nádorů CNS je předmětem jiného článku tohoto speciálního čísla (Koblížek et al., 2024).

Metodika NGS („next generation sequencing“) je stále častěji využívána v rámci testování somatických variant nádorové tkáně. Dnešní metody umožňují testování až celých genomů, z pohledu diagnostiky nádorů je však celogenomové nebo i celoxomové sekvenování nevýhodné. Sekvenování genomů

nebo celých exomů generuje velké množství dat, z nichž velká většina není pro diagnostiku významná. Tak velké množství dat je značně náročné pro následnou analýzu, a především interpretaci nalezených variant, což prodlužuje celý proces. Proto je pro diagnostiku somatických variant dnes nejvíce využíváno cílené sekvenování panelů genů, které jsou spjaty s diagnostikou, prognózou a cílenou terapií nádorových onemocnění. Pro samotnou metodiku je důležité mít DNA v dostatečné kvalitě i kvantitě, což může být někdy problematické u FFPE vzorků. Kvalita i kvantita DNA se ověřuje hned několikrát během procesu přípravy vzorku. Pro samotnou interpretaci nalezených variant se uplatňuje několik kritérií, kdy se v potaz berou varianty jen s dostatečným počtem sekvenačního čtení, které danou variantu obsahují, a dostatečné celkové procentuální zastoupení dané varianty (nejčastěji se toto rozmezí pohybuje od 100 do 300 čtení a minimálně 3–5 % pro každou variantu). Nicméně metodika NGS umožní nejen detekci variant, ale dává i informaci o alelové frekvenci dané varianty. Metodou

Obr. 3. Sangerovo sekvenování a NGS, detekce mutace v genu *IDH1* p.R132H



Obrázky A–C zobrazují detekci mutace v genu *IDH1* (NM\_005896.4):c.395G>A, p.(Arg132His). Na obrázcích A, B jsou zobrazeny sekvenogramy získané Sangerovým sekvenováním. Mutace je zobrazena červenou šipkou ve „forward“ (A) i „reverse“ (B) sekvenci. Obrázek C ukazuje danou mutaci získanou pomocí metody NGS a vizualizovanou programem IGV (Thorvaldsdóttir et al., 2013). V daném místě (znázorněném červenou šipkou) jsou zobrazena jednotlivá čtení, kde lze vidět báze odpovídající wild type (G) i mutované (A) sekvenci. Ve všech případech je sledovaná sekvence zarovnána k referenční sekvenci, která je na obrázku C zobrazena v dolní části

**Tab. 1.** Tabulka klíčových genů a molekulárních profilů u primárních nádorů CNS

Typ tumoru	Geny/charakteristicky alterované molekulární profily <sup>a</sup>
astrocytom, IDH mutovaný	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B
oligodendrogliom, IDH mutovaný s kodelecí 1p/19q	IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT promotor, CIC, FUBP1, NOTCH1
glioblastom, IDH wildtype	IDH-wildtype, TERT promotor, chromozomy 7/10, EGFR
difuzní astrocytom, MYB nebo MYBL1 alterovaný	MYB, MYBL1
angiocentrický gliom	MYB
polymorfní low-grade neuroepiteliální tumor mladých	BRAF, FGFR rodina
difuzní low-grade gliom, MAPK dráha alterovaný	FGFR, BRAF
difuzní středočarový gliom, H3 K27 alterovaný	H3 K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP
difuzní hemisferický gliom, H3 G34 mutovaný	H3 G34, TP53, ATRX
difuzní high grade gliom pediatrického typu, H3 wildtype, IDH wildtype	IDH wildtype, H3 wildtype, PDGFRA, MYCN, EGFR, metylom
hemisferický gliom infantního typu	NTRK rodina, ALK, ROS, MET
pilocytický astrocytom	KIAA1549::BRAF, BRAF, NF1
high grade astrocytom s piloidními rysy	BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B, metylom
pleomorfní xantastrocytom	BRAF, CDKN2A/B
subependymální velkobuněčný astrocytom	TSC1, TSC2
chordoidní gliom	PRKCA
astroblastom, MN1 alterovaný	MN1
ganglionický tumor	BRAF
dysembryoplastický neuroepiteliální tumor	FGFR1
difuzní glioneurální tumor s oligoneurogliomu podobnými rysy a jadernými shluky	chromozom 14, metylom
papilární glioneurální tumor	PRKCA
glioneurální tumor s rozetami	FGFR1, PIK3CA, NF1
myxoidní glioneurální tumor	PDGFRA
difuzní leptomeningeální glioneurální tumor	KIAA1549::BRAF, 1p, metylom
multinodulární a vakuolizující neurální tumor	MAPK dráha
dysplastický cerebrální gangliocyto	PTEN
extraventriculární neurocytom	FGFR (FGFR1::TACC1), metylom
supratentoriální ependymom	ZFTA, RELA, YAP1, MAML2
ependymom zadní jámy	H3 K27me3, EZHIP, metylom
spinální ependymom	NF2, MYCN
meduloblastom, WNT aktivovaný	CTNNB1, APC
meduloblastom, SHH aktivovaný	TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2, metylom
meduloblastom, non WNT/non-SHH	MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A, metylom
atypický teratoidní/rhabdoidní tumor	SMARCB1, SMARCA4
embryonální tumor s vícevrstevnými rozetami	C19MC, DICER1
CNS neuroblastom, FOXR2 aktivovaný	FOXR2
CNS tumor s BCOR interní tandemovou duplikací	BCOR
desmoplastický myxoidní tumor pineální oblasti, SMARCB1 mutovaný	SMARCB1
meningiom	NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA, KLF4, SMARCE1, BAP1, H3K27me3, TERT promotor, CDKN2A/B
solitární fibrózní tumor	NAB2::STAT6
meningeální melanocytický tumor	NRAS, GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2

Některé z výše zmíněných genů a jejich změny jsou důležité přímo pro určení či zpřesnění diagnózy, zatímco jiné jsou často alterované u dané diagnózy, ale nejsou esenciální pro určení diagnózy.

<sup>a</sup> V tomto sloupci jsou nejprve řazeny geny, které jsou důležité pro určení diagnózy. Většina typů nádorů nese specifický metylační profil, avšak „metylom“ je v tomto sloupci uvedeno pouze u typů, u kterých je jeho testování důležité při stanovení diagnózy či rozřazení do subtypů. H3 je tu označena genová rodina, do které spadají především geny H3F3A a HIST1H3B (Louis et al., 2021; upraveno).

tedy můžeme detekovat i případné subklony nádorového onemocnění. Reportují se varianty/mutace s klasifikací patogenní, pravděpodobně patogenní a varianty nejasného významu (Li et al., 2017). Na obrázku 3 jsou

vizualizovány výsledky metod Sangerova sekvencování a NGS genu *IDH1*.

Pro detekci genových fúzí je zapotřebí v prvním kroku izolovat RNA ze vzorku tkáně a ověřit její kvalitu. Následuje buď RT-

-PCR k detekci specifické fúze (např. fúze *ZFTA:C11orf95*, *YAP1:MAMLD1* specifické pro ependymomy, *KIAA1549:BRAF* pro pilocytický astrocytom a difuzní leptomeningeální glioneurální tumor), nebo se využívá metodika NGS pro identifikaci fúzí při zapojení alespoň jednoho genu ve fúzi v cíleném NGS panelu. RNA NGS se využívá k detekci fúzí v různých exonech vyšetřovaného genu, k hodnocení exon „skippingu“ a hladin exprese, např. lze využít Archer FusionPlex NGS panely (Archer/Invitae, Boulder, USA) (Archer FUSIONPlex Pan Solid Tumor v2 panel [online], cit. 21. 12. 2023).

Další metodou, která umožňuje hodnocení počtu kopií genu nebo oblastí DNA (detekce delecí, duplikací, CNV – „copy number variation“), je MLPA („multiplex ligation probe amplification“). Na rozdíl od metody I-FISH se touto metodou vyšetřuje již izolovaná DNA. Výhodou je možnost multiplexní reakce, kdy se může současně analyzovat až 60 cílů v genomu. Limitací metody pro analýzu nádorové tkáně je nutnost mít alespoň 50 % nádorových buněk ve vyšetřovaném materiálu. Pomocí metody MLPA je možné detekovat CNV (např. *PDGFRA* 4q12, *EGFR* 7p11.2, *CDKN2A* 9p21.3), ale i bodové mutace (např. *BRAF-IDH1-IDH2*) nebo metylaci pomocí metylačně specifické MLPA (MS-MLPA) (<https://www.mrcholland.com/> [online], cit. 19. 12. 2023; Schouten et al., 2002).

V rámci diagnostiky a léčebné strategie se u nádorů CNS rozvíjí metylační analýza. Přínosná může být informace o metylaci určitých lokusů (např. metylace promotoru genu *MGMT*) nebo komplexní metylace dané tkáně (tzv. metylační profil). Pro detekci metylace specifických lokusů DNA se může využívat metylačně specifická PCR (kvalitativní metoda) nebo metylačně senzitivní MLPA (MS-MLPA; semi-quantitativní metoda). Na trhu existuje např. komerčně dostupný kit MS-MLPA (MRC Holland, Amsterdam, Netherlands) pro detekci metylace promotoru genu *MGMT* a bodových mutací v genech *IDH1* (p. R132H=c.395G>A a p. R132C=c.394C>T) a *IDH2* (p. R172K=c.515G>A a p. R172M=c.515G>T) v jedné reakci, což představuje zajímavé řešení pro rychlý kombinovaný screening daných prediktivních genů (<https://www.mrcholland.com/> [online], cit. 19. 12. 2023).

Pokud chceme získat metylační profil nádorové léze, pak je nutné využít komplexnějších technik, jako je DNA metylační „array“ (Illumina, San Diego, CA, USA). Jedná se o robustní komplexní technologii, kterou lze využít i pro vzorky s nižší kvalitou DNA (FFPE vzorky), což je nesporná výhoda v diagnostice CNS nádorů. Optimální zastoupení nádorových buněk pro tuto metodu je > 70 % (Capper et al., 2018; Serrano et Snuderl, 2018). K následnému zařazení nádorů CNS do typů a subtypů dle metylačního profilu se využívá klasifikátor Brain classifier verze 12.8 dostupný z <https://www.moleculareuropathology.org>. Metylační profil u nádorových onemocnění může odhalit i vzácné subtypy onemocnění a je tak dalším dílkem do mozaiky integrované diagnózy (Capper et al., 2018; <https://www.moleculareuropathology.org/> [online], cit 19. 12. 2023).

## LITERATURA

1. Archer FUSIONPlex Pan Solid Tumor v2 panel <https://eu.idtdna.com/pages/products/next-generation-sequencing/archer-ngs-assay-solutions/solid-tumor-research/archer-fusionplex-pan-solid-v2-panel> [Internet] [Cit. 21. 12. 2023]. Available from: <https://eu.idtdna.com/pages/products/next-generation-sequencing/archer-ngs-assay-solutions/solid-tumor-research/archer-fusionplex-pan-solid-v2-panel>.
2. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018;555(7697):469-474. <https://doi.org/10.1038/nature26000>.
3. Capper D, Stichel D, Sahm F, et al. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: The Heidelberg experience. *Acta Neuropathologica*. 2018;136(2):181-210. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1879-y>.
4. MolecularNeuropathology.org – The platform for next generation neuropathology [Internet]. [Cit. 19. 12. 2023]. Available from: <https://www.moleculareuropathology.org/>.
5. Mrcholland.com. [Internet] [Cit. 19. 12. 2023]. Available from:

## Závěr

Diagnostika nádorů CNS se sice stále opírá o klasické histologické a IHC metody, avšak v posledních letech pronikají do rutinního diagnostického procesu čím dál tím více i molekulárně genetické metody. Ty nejen napomáhají především přesnější klasifikaci, ale mohou mít i prediktivní, prognostický a terapeutický význam. Klíčové geny pro molekulární profilování jednotlivých typů jsou shrnuty v tabulce 1. K diagnostice nádorů CNS je nutné přistupovat komplexně a multidisciplinárně. Jednotlivá vyšetření se vzájemně doplňují a společně tvoří tzv. integrovanou diagnózu. I přesto mohou být některé případy složitě z hlediska přesného určení jednoznačné diagnózy. V posledních letech napomáhá zpřesnění diagnózy některých nádorových

lézí a klinické stratifikaci pacientů také DNA metylační profilování. Určení typu nádoru CNS dle DNA metylačního profilu je nejpřenosnější u histologicky nejednoznačných případů, které mohou nést cílenou alteraci pro terapii. Bez úzké spolupráce patologa, neurochirurga, neuroonkologa a molekulárního biologa již není diagnostika nádorů CNS vůbec možná.

## Financování

Tato studie vznikla za podpory MZ ČR–DRO: Koncepční rozvoj výzkumné organizace, Všeobecná Fakultní nemocnice Praha (VFN, 00064165); Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha (TUH, 00064190) a Univerzity Karlovy (Projekt Cooperatio Medicínská diagnostika a Interního grantu FNKV 2023.

<https://www.mrcholland.com/>.

6. Koblížek M, Zámečník J. Nádory CNS dětí – nový pohled. *Neurol. praxi*. 2024;25(4):263-266.
7. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *The Journal of Molecular Diagnostics: JMD*. 2017;19(1):4-23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>.
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8):1231-1251. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
9. Serrano J, Snuderl M. Whole Genome DNA Methylation Analysis of Human Glioblastoma Using Illumina BeadArrays. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.). 2018;1741:31-51. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7659-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7659-1_2).
10. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative

quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Research*. 2002;30(12):e57-e57. <https://doi.org/10.1093/nar/gnf056>.

11. Smrčka M, Belanová R, Fadrus P, et al. KDP: Gliomy mozku – diagnostika a léčba [online]. Praha: ÚZIS ČR, 2020. [Cit. 21. 12. 2023]. Available from: <https://kdp.uzis.cz>.
12. Švajdler M, Švajdler P, Koleják R, et al. Praktická diagnostika nádorů CNS podle WHO klasifikace 2021: Všeobecné změny a diagnostika difúzních gliómů. *Neurol. praxi*. 2024;25(4):256-262.
13. Thorvaldsdóttir H, Robinson JT, Mesirov JP. Integrative Genomics Viewer (IGV): High-performance genomics data visualization and exploration. *Briefings in Bioinformatics*. 2013;14(2):178-192. Available from: <https://doi.org/10.1093/bib/bbs017>.
14. WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2021). World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System (5. vyd.). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 568 s. ISBN 9789283245087.

## VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



**ZAZNĚLO NA 21. SYMPOZIU  
PRAKTICKÉ NEUROLOGIE V BRNĚ**  
**6.–7. 6. 2024**

## Mechanismus účinku efgartigimodu v léčbě generalizované formy myasthenia gravis (gMG)

### Role autoprotilátek IgG v patogenezi gMG



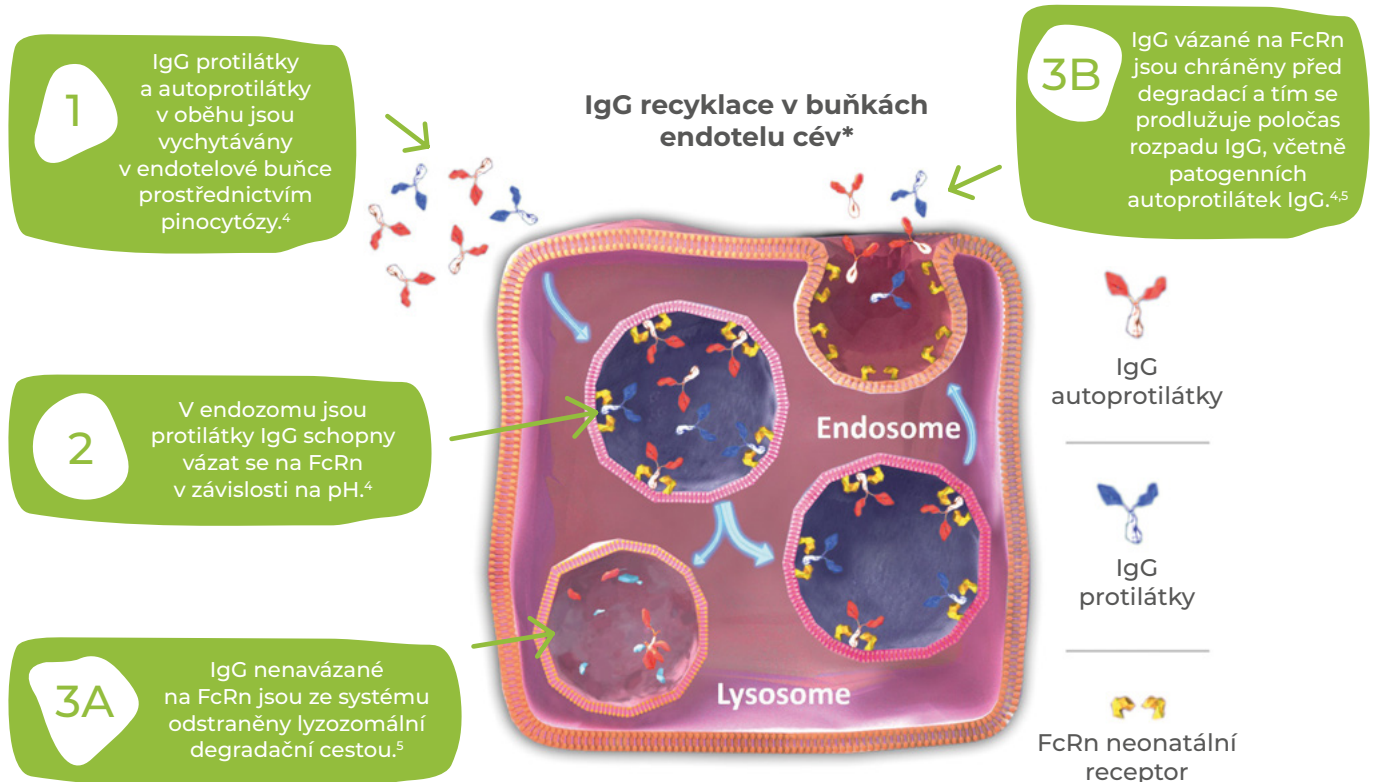
Generalizovaná myasthenia gravis je chronické, vysilující, IgG zprostředkované neuromuskulární autoimunitní onemocnění.<sup>1-3</sup>

Autoprotilátky IgG snižují počet dostupných acetylcholinových receptorů (AChR) na neuromuskulárním spojení třemi různými mechanismy:<sup>1,2</sup>

- 1) Blokování vazebného místa pro acetylcholin na AChR
- 2) Zesíťování a rychlá internalizace AChR
- 3) Komplementem řízené nervosvalové poškození

Patogenní IgG protilátky proti AChR jsou detekovatelné v séru ~85 % pacientů s gMG.<sup>2</sup>

### Neonatální Fc receptor (FcRn) je zodpovědný za regulaci IgG<sup>4</sup>



Blokování recyklace IgG zprostředkované FcRn a degradace patogenních autoprotilátek, které poškozují nervosvalové spojení, je racionální strategií pro léčbu gMG<sup>6</sup>

\* Recyklace IgG se vyskytuje i v jiných typech buněk (např. monocyty); pouze endotelové buňky jsou znázorněny pro ilustraci.

## Vyvgart je indikován jako přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům (AChR).<sup>7</sup>

**Zkratky:** AChR = acetylcholinový receptor; AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; Fc = fragment odvozený od lidského imunoglobulinu G1 (IgG1); FcRn = Fc neonatální receptor; gMG = generalizovaná myasthenia gravis; IgA = imunoglobulin A; IgG = imunoglobulin G; ITP = imunitní trombocytopenie; SEM = standard error of the mean – směrodatná chyba odhadu průměru.

**Reference:** 1. National Organization for Rare Disorders (NORD). Myasthenia gravis. 2017. <https://rarediseases.org/rare-diseases/myastheniagravis/> (last accessed November 2021); 2. Amato AA. Myasthenia Gravis and Other Diseases of the Neuromuscular Junction. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill; 2018. pp 3232–3239; 3. Gilhus NE. N Engl J Med 2016;375:2570–2581; 4. Ulrichs P, et al. J Clin Invest 2018;128:4372–4386; 5. Gable KL, Guptill JT. Front Immunol 2020;10:3052; 6. Nelke C, et al. Neurotherapeutics. 2022 (Jan 7) doi: 10.1007/s13311-021-01175-7. [Epub ahead of print]. 7. Vyvgart EMA SmPC [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_cs.pdf).

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

### Zkrácená informace o přípravku Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok▼, Vyvgart 1 000 mg injekční roztok▼

**Název přípravku:** Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučena dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. • **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥1/10): infekce horních cest dýchacích. Časté (≥1/100 až <1/10): infekce močových cest, bronchitida, myalgie, bolest hlavy spojená s výkonem. Není známo (z dostupných údajů nelze určit): anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** Koncentrát v jednodávkových 20 ml skleněných injekčních lahvičkách s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

**Název přípravku:** Vyvgart 1 000 mg injekční roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml (180 mg/ml). • **Léková forma:** injekční roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. • **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥1/10): infekce horních cest dýchacích, reakce v místě injekce. Časté (≥1/100 až <1/10): infekce močových cest, bronchitida, myalgie. Není známo (z dostupných údajů nelze určit): anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** 5,6 ml roztoku v 6 ml skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

### Informace o všech přípravcích Vyvgart:

• **Účinná látka:** efgartigimod alfa • **Terapeutická indikace:** Přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR). • **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití:** **Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myasthenia gravis (MGFA)** – Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. **Infekce** – Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. **Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce\*** – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. Pacienti mají být po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na infuzi. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce\*** – Byly hlášeny reakce na injekci, jako je vyrážka nebo svědění. Pacienti mají být po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na injekci. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Imunizace\*** – U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být podávány nejmeně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby podávány kdykoli podle potřeby. **Imunogenita\*** – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly zjištěny u 35 % pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 20 % pacienty léčenými intravenózní lékovou formou. **Léčba imunosupresiv a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zredukování nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. • **Lékové a jiné interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Fertilita, těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor. Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Předpokládá se, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek a potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, proto se očekává snížení pasivní ochrany novorozence. O léčbě těhotných a kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky. • **Inkompatibilita:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v SmPC. • **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** argenx BV, Industriepark-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgie • **Registrační číslo:** EU/1/22/1674/001, EU/1/22/1674/002 • **Datum první registrace:** 10. srpna 2022 • **Datum revize textu:** 11/2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který naleznete na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

\*Prosím, všimněte si změny v informacích o přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

Medison Pharma s. r. o.

Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

# Analýza genů asociovaných s neurodegenerativními onemocněními: praktické zkušenosti neurodegenerativního centra ve FTN

RNDr. Eva Parobková, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Petr Šuhaj<sup>1</sup>, Ing. Hana Šulcová<sup>1</sup>, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha

<sup>2</sup>Ústav patologie, Ústav patologie 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>3</sup>Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

V roce 2009 se metoda masivního paralelního sekvenování (NGS) prokázala jako velmi účinný nástroj při identifikaci variant, které souvisí s mnoha neurodegenerativními nemocemi. Množství genetických dat mělo významný dopad na klinickou diagnózu a zároveň významně přispělo k objevu molekulárních mechanismů, které jsou základem těchto onemocnění. Nicméně objasnění rolí nalezených variant identifikovaných NGS, a zejména variant nejasného významu (VUS), je náročné a je zcela klíčová spolupráce genetika, neurologa a neuropatologa. Vytvoření konsenzuálních postupů a vývoj veřejných genomických/fenotypových databází jsou proto zásadní pro usnadnění sdílení a ověřování údajů. Práce poskytuje systematický přehled nejčastějších mutací u neuropatologicky diagnostikovaných pacientů s neurodegenerativním onemocněním a shrnuje techniky genetické diagnostiky a význam bioinformatiky při interpretaci výsledků neurodegenerativních onemocnění na příkladu 5 zajímavých kazuistik.

**Klíčová slova:** neurodegenerativní onemocnění, neurogenetika, sekvenování masivní, paralelní sekvenování, sekvenování celého exomu.

## Analysis of associated genes with neurodegenerative diseases: practical experience of neurodegenerative centers in FTN

In 2009, next-generation sequencing (NGS) proved to be a very powerful tool in identifying variants associated with many neurodegenerative diseases. Whole-exome sequencing and whole-genome sequencing are effective for identifying variants in new or unexpected genes responsible for inherited diseases, while targeted sequencing is useful in detecting variants in previously known disease-associated genes. The wealth of genetic data provided by NGS has had a significant impact on clinical diagnoses while contributing to these discoveries of the molecular mechanisms underlying disease. However, elucidating the roles of the found variants identified by NGS, and especially the variants of unclear significance (VUS), is challenging and the cooperation of a geneticist, a neurologist and a neuropathologist is absolutely key. The establishment of consensus guidelines and the development of public genomic/phenotypic databases are therefore essential to facilitate data sharing and validation. In this review article, we will provide a systematic overview of the most frequent mutations in neuropathologically diagnosed patients with neurodegenerative diseases and summarize genetic diagnostic techniques and the importance of bioinformatics in the interpretation of neurodegenerative disease results.

**Key words:** neurodegenerative disease, neurogenetics, next generation sequencing, targeted sequencing, whole exome sequencing.

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

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

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest:

Not applicable.

#### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):289-294

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.044>

Článek přijat redakcí: 26. 2. 2024

Článek přijat k publikaci: 10. 6. 2024

prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.

radoslav.matej@ftn.cz

**Tab. 1.** Nejčastější formy familiárních specifických proteinopatií

Forma neurodegenerace	Mutovaný gen	Proteinová depozita
Alzheimerova nemoc	APP, PSEN1, PSEN2	Amyloid β, tau
Frontotemporální demence	MAPT, GRN, C9ORF72	Tau, TDP-43
Amyotrofická laterální skleróza	TDP-43, C9ORF72	TDP-43
Parkinsonova nemoc	SNCA, LRRK2	α-Synuklein
Huntingtonova nemoc	HTT	Huntingtin
Prionové nemoci	PRNP	Prionový protein

## Úvod

Nejrozšířenější technikou masivního paralelního sekvenování – NGS (next-generation sequencing) pro genetickou diagnostiku je WES, který zachycuje všechny známé kódující exony a hranice exon/intron v genomu. „Exom“ představuje všechny exony v lidském genomu, zahrnuje přibližně 180 000 exonů, což je 1 % lidského genomu o velikosti 30 Mb (Ng et al., 2009). Odhaduje se, že 85 % mutací způsobujících onemocnění leží v oblastech kódujících proteiny (Giau et al., 2018). WES byl tedy zaveden jako účinná strategie k identifikaci nových genů spojených se vzácnými mendelovskými poruchami. V současné době se WGS, tedy sekvenování celého genomu, nepoužívá tak široce jako WES kvůli vyšším nákladům a velikosti získaných dat, které mají vysoké nároky na jejich interpretaci, a to především v případech náhodných potenciálně rizikových nálezů (Fan et al., 2020). Nicméně stále více důkazů naznačuje, že nekódující varianty mohou způsobit nebo zvýšit riziko mnoha neurodegenerativních onemocnění. Protože WGS poskytuje mnohem komplexnější pokrytí než WES, bude mít v budoucnu rozhodně rozsáhlejší aplikace (García et Bustos, 2018a).

Na našem pracovišti se molekulární diagnostikou neurodegenerativních chorob zabýváme od roku 2005 (Matej et Rusina, 2019). V počátcích jsme využívali techniku přímého, tzv. Sangerova sekvenování. S postupem času, kdy stoupal zájem ze stran neurologů analyzovat více genů, sehrály klíčovou roli NGS technologie.

Centrum pro diagnostiku a studium neurodegenerativních onemocnění a Národní referenční laboratoř pro diagnostiku lidských prionových onemocnění (NRL CJN) se dlouhodobě věnuje vývoji a aplikacím moderních metod sekvenování a analýzy DNA u neurodegenerací (Matej et Rusina, 2019). Identifikovat genetické příčiny je v mnoha případech neurodegenerací klíčové pro stanovení správné diagnózy vzhledem k vysoké heterogenitě vzácných nemocí

a umožňuje poskytnutí genetického poradenství v rodinách pacientů. Včasné odhalení genetické příčiny řady patologií bývá nezbytné pro zařazení pacienta do vhodné klinické studie nebo přímo podmiňuje úspěšnost a samotnou aplikaci potenciální léčby. V neposlední řadě, díky porozumění patofyziologických mechanismů vzácných nemocí na molekulární úrovni, může být iniciován vývoj kauzální léčby. Předpokládá se, že až 10–15 % specifických proteinopatií má familiární výskyt se známými primárními geny (Giau et al., 2018).

Bylo popsáno několik typů genetických neurodegenerativních onemocnění včetně Alzheimerovy choroby (AD), Parkinsonovy choroby (PD), frontotemporální demence (FTD), amyotrofické laterální sklerózy (ALS), prionových onemocnění a Huntingtonovy choroby, které mohou sdílet klinické a patologické rysy (Wolfe, 2018). Společným rysem neurodegenerativních onemocnění jsou abnormální proteinové agregáty v centrálním nervovém systému (Santiago et al., 2017). U mnoha onemocnění jsou patrné klinické a patologické podobnosti (Ng et al., 2009), které jsou způsobeny překrývajícími se neurodegenerativními entitami se spolupodílem různých genetických faktorů (Lill et Bertram, 2011; Santiago et al., 2017). Navíc k rutinní diagnostice, protože tato onemocnění mají komplexní genetické pozadí, je genetické profilování nezbytné pro přesnou diagnózu a pro odhad budoucího rizika potomků vyšetřeného probanda (Prince et al., 2013).

## Koncept molekulárně genetického testování

Koncept, jakým by se mělo genetické testování neurodegenerativních chorob ubírat, jsme vytvořili po diskuzích s odborníky na neurodegenerativní onemocnění a s genetiky.

Pacienti indikovaní k molekulárně genetickému testování se podrobí podrobnému klinicko-genetickému poradenství, a to před i po laboratorním genetickém vyšetření.

Vyšetření v současné době indukuje klinický genetik v úzké spolupráci s kognitivním neurologem (Parobková et al., 2019). Rozhodující roli pro genetické testování má pozitivní rodinná anamnéza, nicméně v případech atypického klinického průběhu onemocnění může být přínosné provést molekulárně genetické vyšetření i přes falešnou „negativitu“ rodinné anamnézy (García et Bustos, 2018 b). V mnoha případech u pacientů s prokázanou kauzální mutací nemusí být příznačná pozitivní rodinná anamnéza, neboť informace mohou být mnohdy zavádějící či neúplné. Kromě toho se patogenní mutace nemusí pouze dědit, ale může i vznikat de novo, potomci takto postižených jedinců pak už dědí nově získanou mutaci standardním způsobem. K posouzení rentability genetického vyšetřování je pak vhodné konzultovat specializované centrum, které má zkušenosti s daným typem onemocnění a úzce spolupracuje s klinickým genetikem

NGS se používá při diagnostice neurodegenerativních onemocnění po odběru biologického materiálu a extrakci DNA za účelem identifikace genetických variant spojených s onemocněním (Jiang et al., 2014). Stanovení správné diagnózy vzácných neurodegenerativních nemocí je klíčové pro možnou iniciaci vývoje kauzální léčby. Genová terapie cílí na neurodegenerativní nemoc je ve 3. fázi klinických studií (Thompson, 2024).

## 1. Design panelu

Více než sto osmnáct genů bylo vybráno na základě jejich role v monogenních formách neurodegenerativních onemocnění včetně AD, FTD, ALS. Zaměřujeme se na varianty, které mění aminokyseliny; nebo které spadají do sestřihových donorových/akceptorových míst; v oblastech sestřihu nebo v 5' nebo 3' nepřeložených oblastech. Pro každý studovaný gen způsobující onemocnění byla provedena rešerše v literatuře, aby se identifikovaly dříve publikované patogenní mutace uvedené v databázích Varsome a Clinvar. Frekvence populačních variant byla stanovena pomocí gnomAD (v2.1). Navržený sekvenční panel obsahuje dostatečné množství genů, které mohou vést k odhalení varianty, která by vysvětlovala neurologické potíže u pacienta. Dalším krokem v případě, že není detekovaná varianta způsobující onemocnění, doporučujeme sekvenování celého exomu

Objednejte si  
**ZDARMA** náš  
diagnostický set.



# NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JIŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, Dejvice, 160 00 Praha 6  
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com)  
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-2.0-10/2023.

**sanofi**

(WES), protože varianty spojené s onemocněním jsou v kódujících oblastech významně nadměrně zastoupeny. DNA je extrahována z periferní krve standardními metodami. Příprava knihovny se provádí komerčními panely nebo custom panely. Sekvenování knihoven se nejčastěji provádí na NextSeq 550/550Dx společností Illumina s použitím 151 bp čtení párového konce. U všech zahrnutých vzorků musí být dosaženo cílového průměrného pokrytí alespoň 30x.

## 2. NGS a analýza dat

Analýzu dat provádíme podle standardních osvědčených postupů pomocí informačního systému Genovesa a sekvence se porovnávají s lidským referenčním genomem (GRCh38/hg38). Vytvořili jsme si workflow, které zahrnuje kontrolu kvality FASTQ souborů a jejich filtraci (Phred Qual nižší jak 20), filtraci krátkých readů (< 30), filtraci adapterové sekvence, mapování k referenční sekvenci hg38, odstranění PCR duplikátu, kontrola kvality pokrytí (min coverage 20X), analýzu výpadku regionu. Výpočet uniformity, median coverage, on/off target regionu. Hledání variant s frekvencí 25 % (INDELS 10 %), minimální pokrytí 20X, kvalita Phred 20, Mapping kvalita 1, fázování variant, normalizace a SNPů do MNVs, anotace variant Ensembl VEP 107, dbNSFP.

## 3. Validace variant

K ověřování variant detekovaných pomocí NGS používáme 3 nezávislé techniky genotypizace, jmenovitě (1) alelickou diskriminaci TaqMan; a (2) Sangerovo sekvenování; a (3) restriční analýzu. Primery jsou navrženy pomocí softwaru Primer3. Pro zajištění kvality Sangerova sekvenování jsou amplikony navrženy tak, aby měly hranici přibližně 100 bp od varianty. Sekvence jsou porovnávány s referenční sekvencí v NCBI. Všechny nalezené varianty v kódujících oblastech jsou tímto ověřeny a potvrzeny.

## 4. Interpretace dat

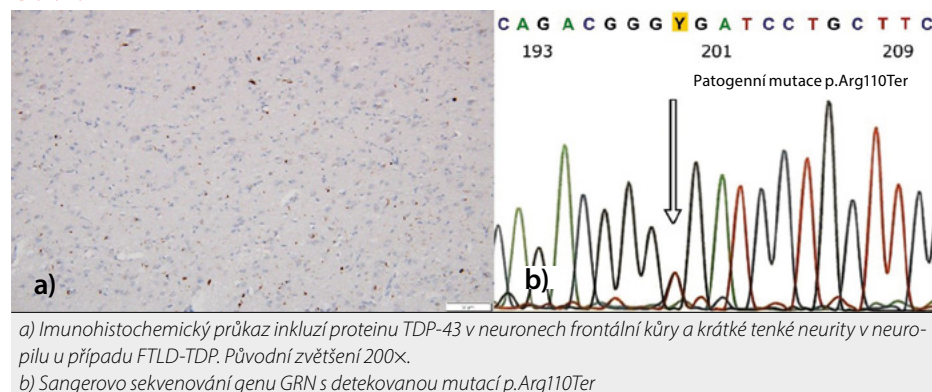
Všechny klinicky relevantní varianty dichotomizujeme od variant s nejistým významem pomocí našeho integrovaného vlastního pracovního postupu bioinformatiky. Obecně postupujeme podle pokynů pro interpretaci sekvenčních variant navržených American College

of Medical Genetics and Genomics a Association for Molecular Pathology (Richards et al., 2015) a vycházíme ze zkušeností spolupracujícího pracoviště Centra pro molekulární neurologii Univerzity v Antverpách. Vyšetřujeme varianty, které byly v naší studii považovány za varianty s MAF < 1 % na základě 1 000 genomů, NHLBI Exome Sequencing Project a databází ExAC. Varianty jsou také hodnoceny in silico pomocí kompilace predikčních programů: PolyPhen-2, SIFT a CADD. HGMD a ClinVar používáme určení genetické variace se specifickým chorobným stavem.

## Studovaná kohorta

Na našem pracovišti byly v letech 2007 až 2023 vyšetřeny vzorky DNA od více než 1 200 jedinců postižených různými neurodegenerativními onemocněními, nejčastěji s diagnózou AD, FTD, ALS a CJD. Všichni pacienti měli klinicky prokázané neurodegenerativní onemocnění, u velké části byla klinická diagnóza potvrzena autoptickým vyšetřením mozku. Tam, kde to bylo možné, byly vzorky DNA získány od postižených a zdravých příbuzných. Pro praktickou ilustraci významu neurogenetického vyšetření uvádíme zajímavé případy, u kterých byla objevena mutace, která v konečném důsledku vysvětlovala neurologické potíže u pacienta a korelovala s neuropatologickým obrazem postižení mozku. Ve studovaných genech jsme identifikovali varianty nesynonymní, synonymní, intronické a UTR a i několik indelů (kódujících a intronických). Po filtraci variant a ověření bylo mezi geny objeveno celkem 27 jednoznačně patogenních missense mutací a několik variant neznámé klinické signifikance.

Obr. 1.



## Ilustrativní kazuistiky 5 zajímavých případů

### Případ č. 1 Patogenní mutace p. Arg110Ter v genu GRN

**Neurologický náález:** u probanda přetrvávající neurologické potíže zhruba 4 roky, nerozumí mluvenému slovu, prakticky nemluví. Byl přijat na neurologické oddělení pro progredující kognitivní deficit. Veden jako Alzheimerova nemoc s časným nástupem. Sestra probanda měla podobné neurologické potíže.

**Neuropatologický náález:** Neurodegenerativní onemocnění spadající mezi frontotemporální lobární degenerace (FTLD) s fosfoTDP-43 pozitivními inkluzemi (FTLD-TDP) s převahou znaků typu A v harmonizované klasifikaci dle Mackenzieho (Mackenzie et al., 2019).

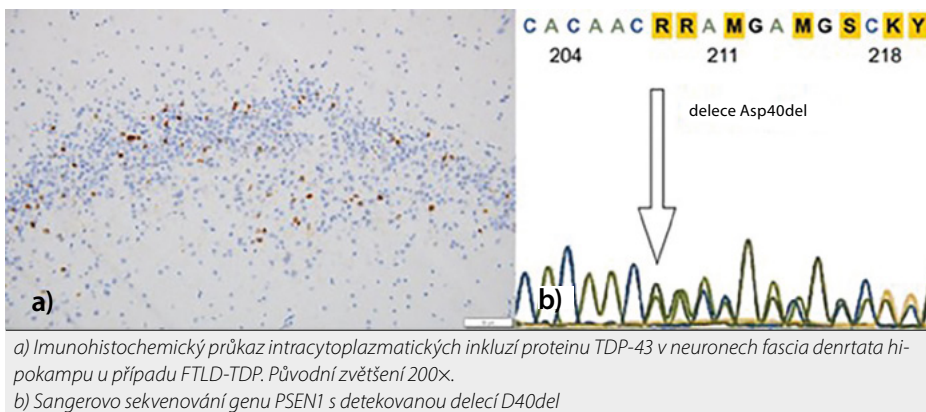
**Genetický náález:** V kódující sekvenci genu GRN (NM\_002087) byla nalezena varianta p. Arg110Ter (c.328C>T). Nalezená varianta je popsána u jedinců s autozomálně dominantní frontotemporální demencí (Van Deerlin et al., 2007; Jin et al., 2012) a také byla detekována u jedince s klinickou diagnózou zadní kortikální atrofie se zrakovým deficitem, apercepční zrakovou agnozií a okcipitální kortikální atrofii (Caroppo et al., 2015). Stejný náález je popsán i u sestry probanda (Obr. 1).

**Definitivní náález:** FTLT-DTP s detekovanou patogenní variací genu GRN p. Arg110Ter. Vzhledem k nálezu identické mutace u sestry jde o genetickou formu postižení. Následně bylo postižení mozku sestry neuropatologicky verifikováno.

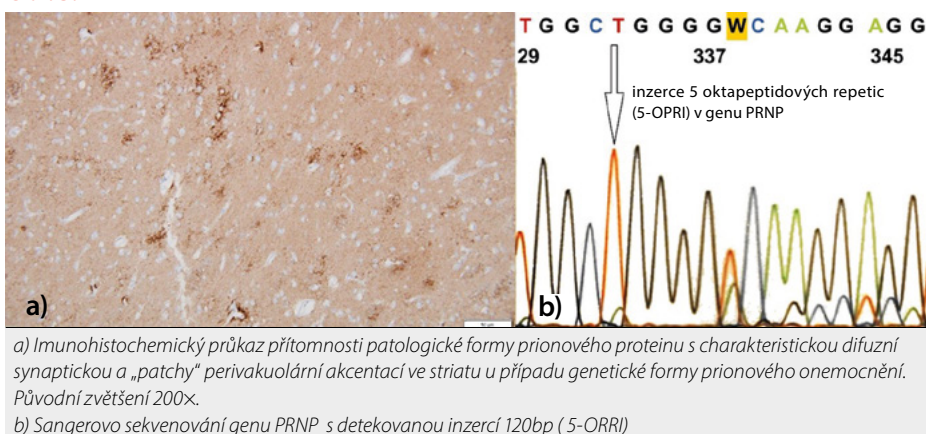
### Případ č. 2 Patogenní mutace Asp40del v genu PSEN1

**Neurologický náález:** v rodině je pozitivní anamnéza s velkou genetickou zátěží.

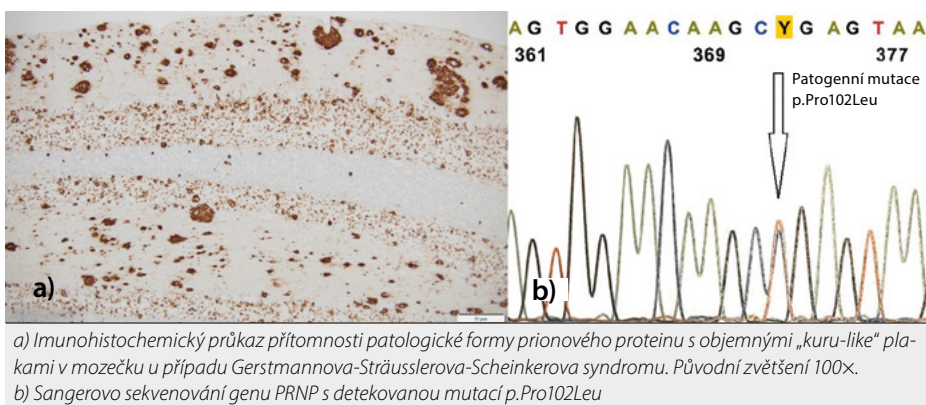
Obr. 2.



Obr. 3.



Obr. 4.



Dlouhodobě před vznikem nemoci byly patrné neadekvátní reakce na emoční události, utíká z domu, zapomíná, co chtěl říct, pohnutí řeči, mívá sny o lidech, kteří jsou již mrtví. Neurologicky mírně euforické ladění, dominuje změna osobnosti charakteru deliberace. Středně těžká demence, výrazné narušení běžných denních aktivit.

**Neuropatologický náález:** Frontotemporální lobární degenerace s inkluzemi proteinu TDP-43 (FTLD-TDP), nejspíše subtypu B v Harmonizované klasifikaci dle Mackenzieho a neurodegenerace spadající do širšího rámce tauopatií, tzv. na věk váza-

nou primární tauopatií (primary age-related tauopathy – PART; dříve též tzv. senilní demence s tangles).

**Genetický náález:** Genetickým vyšetřením jsme v kódující sekvenci genu PSEN1 (NM\_000021) v kodonu 40 exonu 4 prokázali delecí Asp40del (delGAC) v heterozygotním stavu (Obr. 2).

**Definitivní náález:** FTLD-TDP s detekovanou patogenní variací genu PSEN1 D40del, tedy překvapivě s patogenní variací v literatuře dávanou spíše do souvislosti s Alzheimerovou nemocí než s onemocněními z okruhu FTLD (Nygaard et al., 2014).

### Případ č. 3 Patogenní mutace 120bp inzerce v genu PRNP

**Neurologický náález:** V rodině je pozitivní anamnéza s velkou genetickou zátěží, několik let progredující kognitivní deficit s převahou v oblasti mnestických funkcí, zrakově-prostorových a exekutivních funkcí a pozornosti; MRI s atrofií s maximem frontotemporálně.

**Neuropatologický náález:** Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, při prokázání genetické zátěži odpovídá genetické formě CJD.

**Genetický náález:** V kódující sekvenci genu PRNP (NM\_000311) byla Sangerovým sekvenováním identifikována inzerce 5 oktapeptidových repetit, tedy inzerce 120 bp (5-OPRI) (R2-R2-R2-R3-R4) (Obr. č. 3).

**Definitivní náález:** Genetická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc s nově popsanou patogenní inzercí 120 bp (OPRI). Následně bylo genetické postižení potvrzeno u dvou sester, z nichž u jedné bylo onemocnění verifikováno neuropatologicky. Následně bylo onemocnění retrospektivně popsáno u bratra, který zemřel již v roce 2001.

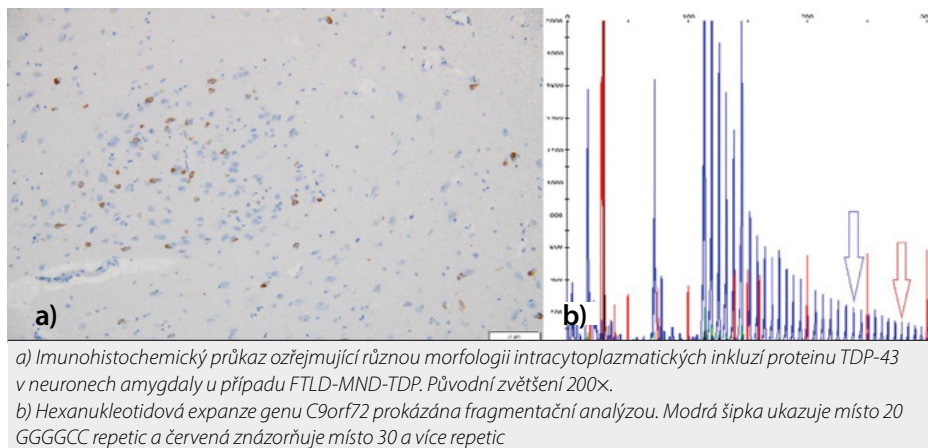
### Případ č. 4 Patogenní mutace p. Pro102Leu v genu PRNP a p. Arg110Ter v genu GRN

**Neurologický náález:** Pacientka s prokázanou mutací v genu PRNP progredovala pod obrazem mozečkového syndromu a postupným kognitivním deficitem, postupně ke zhoršení stavu, schopnost sedět jen s oporou, nechodící. Následně byla přijata na neurologické oddělení, zmírňování projevů onemocnění a tlumení diskomfortu a pacientka umírá.

**Neuropatologický náález:** Při pitvě potvrzena klinická diagnóza Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkerova syndromu (GSS) při známé genetické zátěži. Doprovodným nálezem byla depozita patologicky změněného proteinu TDP-43 a ubikvitinu charakteru vývoje FTLD s fosfoTDP-43 pozitivními neuronálními změnami (FTLD-TDP).

**Genetický náález:** U probandky byla prokázána mutace v genu PRNP (NM\_000311) p.Pro102Leu (c.305C>T) v heterozygotním stavu, která svědčí pro hereditární formu prionového onemocnění charakteru GSS. V kódující sekvenci genu GRN (NM\_002087) byla navíc nalezena patogenní varianta p. Arg110Ter (c.328C>T). Dle dostupné literatury byla tato varianta popsá-

Obr. 5.



a) Imunohistochemický průkaz ozřejmující různou morfologii intracytoplazmatických inkluzí proteinu TDP-43 v neuronech amygdaly u případu FTLD-MND-TDP. Původní zvětšení 200x.  
b) Hexanukleotidová expanze genu C9orf72 prokázána fragmentační analýzou. Modrá šipka ukazuje místo 20 GGGGCC repetice a červená znázorňuje místo 30 a více repetice

na u jednotlivců s frontotemporální demencí (Piaceri et al., 2018) (Obr. 4).

**Definitivní náález:** Genetická prionová nemoc charakteru GSS s průkazem patogenní mutace P102L v kombinaci s obrazem FTLD-TDP podmíněným mutací v genu GRN.

### Případ č. 5 Expanze v genu C9orf72

**Neurologický náález:** Pacientka s pozitivní rodinnou anamnézou (otec a strýc) onemocnění motorického neuronu charakteru amyotrofické sklerózy postupně progreduje, navíc je v průběhu onemocnění patrný progredující kognitivní deficit, umírá ve věku 55 let.

**Neuropatologický náález:** Změny asociované s familiární formou FTLD MND byly neuropatologicky podmíněny obrazem ubiquitinových inkluzí a inkluzí proteinu TDP-43 (FTLD-MND-TDP a FTLD-UPS) nejspíše typu B v Klasifikaci podle MacKenzieho.

**Genetický náález:** Prokázána heterozygotní hexanukleotidová expanze v genu C9orf72 (NM\_018325) v rozsahu více než 80 GGGGCC repetice může způsobit různé formy FTLD subtypů frontotemporální demence a/nebo amyotrofické laterální sklerózy (Obr. 5).

**Definitivní náález:** Náález vyvinutého onemocnění ze skupiny FTLD, oproti očekávání však s depozity ubiquitinu a ne proteinu TDP-43 při známé rodinné genetické zátěži s charakteristickou aberací hexanukleotidové expanze C9orf72.

### Závěr

Hlavním úkolem bylo zavést do praxe efektivní a ekonomické šetření genetických příčin neurodegenerativních onemocnění jako výsledku komplexního přístupu multidisciplinární spolupráce mezi neurologem, klinickým genetikem, neuropatologem a mo-

lekulárním genetikem. Vyvinut byl speciálně navržený resekvenační neurodegenerativní genový panel založený na metodě NGS, jež jsme následně použili k identifikaci genetických variant v případech neurodegenerativních onemocnění často s neobvyklými nálezy, což dokumentujeme na příkladu 5 zajímavých pacientů. Analýza 120 genů však stále může přinést nadbytek genetických variací, je třeba, aby laboratoř disponovala celým spektrem molekulárně-biologických metodik, jež lze navíc využít k ověření výsledků získaných NGS. Dalším zásadním bodem je zkušenost s určováním klinicky relevantní varianty od variant s nejistým významem pomocí vlastního integrovaného pracovního postupu bioinformatiky. Nálezy v komplexním multidisciplinárním centru pak je možné korelovat s výsledky neuropatologických analýz.

### Poděkování:

*Velmi si vážíme spolupráce na konceptu molekulárně genetického testování neurodegenerativních chorob se všemi kooperujícími odborníky z oblasti psychiatrie a neurologie a pevně věříme, že budeme i nadále pokračovat v úzké klinicko-patologicko-genetické kooperaci na poli neurodegenerativních onemocnění.*

*Práce byla podpořena MZ ČR RVO Fakultní Thomayerova nemocnice FTN0064190, projektem Národní ústav pro neurologický výzkum LX22NPO5107 a Univerzitou Karlovou (Projekt Cooperatio Medicínská diagnostika).*

### LITERATURA

- Caroppo P, Habert M-O, Durrleman S, et al. Lateral Temporal Lobe: An Early Imaging Marker of the Presymptomatic GRN Disease? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;47:751-759.
- Van Deerlin VM, Wood EM, Moore P, et al. Clinical, Genetic, and Pathologic Characteristics of Patients With Frontotemporal Dementia and Progranulin Mutations. *Arch Neurol*. 2007;64:1148.
- Fan K-H, Feingold E, Rosenthal SL et al.: Whole-Exome Sequencing Analysis of Alzheimer's Disease in Non-APOE\*4 Carriers. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;76:1553-1565.
- García J-C, Bustos R-H. The Genetic Diagnosis of Neurodegenerative Diseases and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci*. 2018a;8:222.
- García J-C, Bustos R-H. The Genetic Diagnosis of Neurodegenerative Diseases and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci*. 2018b;8:222.
- Giau V Van, Bagyinszky E, An SSA, Kim S Clinical genetic strategies for early onset neurodegenerative diseases. *Mol Cell Toxicol*. 2018;14:123-142.
- Jiang T, Tan M-S, Tan L, Yu J-T. Application of next-generation sequencing technologies in Neurology. *Ann Transl Med*. 2014;2:125.
- Jin S, Pastor P, Cooper B, et al. Pooled-DNA sequencing identifies novel causative variants in PSEN1, GRN and MAPT in a clinical early-onset and familial Alzheimer's disease Iberian-American cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4:34.
- Lill C, Bertram L. Towards Unveiling the Genetics of Neurodegenerative Diseases. *Semin Neurol*. 2011;31:531-541.
- Matej R, Rusina R. Neurodegenerativní onemocnění. 2. vydání, Mladá fronta 2019.
- Mackenzie IR, Neumann M. Review: neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019;45(1):19-40. doi: 10.1111/nan.12526.
- Ng SB, Turner EH, Robertson PD et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. 2009;461:272-276.
- Nygaard HB, Lippa CF, Mehdi D, Baehring JM. A Novel Presenilin 1 Mutation in Early-Onset Alzheimer's Disease With Prominent Frontal Features. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2014;29:433-435.
- Parobková E, Rusina R, Matějčková M, et al. Genetics of neurodegenerative dementias in ten points – what can a neurologist expect from molecular genetics? *Česká a Slo-*
- venská *Neurologie a Neurochirurgie*. 2019;82/115:100-105.
- Piaceri I, Imperiale D, Ghidoni E, et al. Novel GRN Mutations in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62:1683-1689.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9:63.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
- Santiago JA, Bottero V, Potashkin JA. Dissecting the Molecular Mechanisms of Neurodegenerative Diseases through Network Biology. *Front Aging Neurosci*. 2017;9.
- Thompson T. How CRISPR gene editing could help treat Alzheimer's. *Nature*. 2024;625(7993):13-14.
- Wolfe MS: Solving the Puzzle of Neurodegeneration. The Molecular and Cellular Basis of Neurodegenerative Diseases. *Elsevier*. 2018.



# 4.

## dny praktické neurologie

**3.–4. 10. 2024**  
**ÚSTÍ NAD LABEM**

### AKREDITACE

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

### PREZIDENT AKCE

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

### GARANTKY ODBORNÉHO PROGRAMU

- MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA
- MUDr. Marta Vachová

### REGISTRAČNÍ POPLATEK

- od 1. 8. 2024: **1 500 Kč**
- při registraci na místě: **1 700 Kč**
- **25% sleva** pro lékaře do 35 let

### POŘADATEL A KONTAKT

- společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Centrem neurověd CEITEC MU, Brno
- Rostislav Reiningger  
778 775 664, reiningger@solen.cz

Registrace a další informace na  
**www.neuusti.cz**

**SOLEN** MEDICAL EDUCATION



## ODBORNÝ PROGRAM

### ČTVRTEK 3. 10. 2024

#### 13.00 Slavnostní zahájení

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN; MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA, Ph.D.; MUDr. Marta Vachová

#### Slavnostní přednáška – Hudba a epilepsie

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

#### Paliativní péče

předsedající MUDr. Jana Dušánková

- **Paliatr na neurologii** – MUDr. Jana Dušánková
- **Neuropaliativní péče o pacienta v iktovém programu KCC** – MUDr. Barbora Sojková
- **Sociální pracovník v paliativním týmu** – Mgr. Eliška Smělková

#### Vertigo

předsedající doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

- **Diagnostický algoritmus pacienta s akutní závratí** – MUDr. Michaela Kuzmiak, Ph.D.
- **Benigní paroxysmální polohové vertigo diagnostika a léčba** – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- **Léčba závratí v době nedostatku léků** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

#### Z praxe soudního znalce, základní pojmy, postupy, problémy, modelové případy

doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.

#### Neurologie letem světem

MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA, Ph.D., MUDr. Marta Vachová

### PÁTEK 4. 10. 2024

#### Cévní mozkové příhody

předsedající MUDr. Ing. David Černík, MBA, Ph.D.; MUDr. Jiří Neumann, FESO

- **Okluze a. centralis retinae jako podceňovaná forma ischemické cévní mozkové příhody** – MUDr. Ing. David Černík, MBA, Ph.D.
- **Kardioembolizace jako dominantní příčina ischemické cévní mozkové příhody při okluzi velké tepny** – MUDr. Jiří Neumann, FESO
- **Zkušenosti z Mobile Stroke Unit v ČR – Valašské Meziříčí** – MUDr. Soňa Biková
- **Indikace akutního ECIC bypassu** – doc. MUDr. Robert Bartoš, Ph.D.
- **Indikace časně karotické endarterektomie** – prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.

#### Lícni nerv – praktické postupy v diagnostice a léčbě jeho poruch

předsedající MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA, Ph.D.

- **(Ne)chtít chytit vítr – úvod do problematiky onemocnění lícního nervu** – MUDr. Tomáš Bauer
- **Elektrofyzilogie lícního nervu** – MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA, Ph.D.
- **Multidisciplinární přístup k pacientům s parézou lícního nervu** – MUDr. Martin Vogner, a kol.

#### Soutěžní blok kazuistik

předsedající MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA, Ph.D.; MUDr. Marta Vachová

- **Frakcionovaná endovaskulární intervence jako možnost léčby trombózy mozkových splavů** – MUDr. Jarmila Neradová, a kol.
- **Atypické neurologické, paraneoplastické projevy thymomu** – MUDr. Iva Onděčková
- **Amyotrofická neuralgie brachiálního plexu asociovaná s hepatitidou E** – MUDr. Jan Slavík, Jiří Neumann, FESO

**14.00 Předpokládaný závěr odborného programu**

Změna programu vyhrazena.

# Friedreichova ataxie – co jsme se naučili za 160 let

prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN<sup>1</sup>, MUDr. Simona Halúsková<sup>2,3</sup>, MUDr. David Matyáš<sup>4</sup>,  
MUDr. Pavlína Hemerková<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Biomedical Science – Výzkumný ústav biomedicínských věd, z. ú., Hradec Králové

<sup>2</sup>Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a Nemocnice Pardubického kraje, Pardubice

<sup>3</sup>Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

<sup>4</sup>Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Friedreichova ataxie (FA) představuje nejčastější autozomálně recesivní dědičnou ataxii. Její patogenetickou podstatou je mitochondriální dysfunkce v důsledku snížené exprese genu FXN pro protein frataxin. První příznaky FA se objevují charakteristicky ve druhé dekádě života ve věku mezi 10 a 15 lety. I přes kontinuální intenzivní výzkum zůstává zatím FA nevléčitelnou nemocí. Omaveloxolon patří do specifické třídy léčiv nazývaných modulátory Nrf2 (nukleární transkripční faktor) a je prvním lékem schváleným pro pacienty s FA, jenž zasahuje přímo do patofyziologie nemoci. Omaveloxolon přináší pacientům naději na zpomalení progresu onemocnění a významné zlepšení kvality života.

**Klíčová slova:** Friedreichova ataxie, frataxin, genetika, terapie, omaveloxolon.

## Friedreich ataxia – what we have learned in 160 years

Friedreich ataxia (FA) is the most common form of hereditary ataxia with an autosomal recessive inheritance pattern. Mitochondrial dysfunction is a central contributor to pathology in FA, resulting from decreased levels of functional frataxin protein, coded by the FXN gene. Initial symptoms of FA usually appear around the beginning of the second decade of life between 10 and 15 years. There is currently no cure for FA, despite ongoing intensive research efforts. Omaveloxolone belongs to a specific class of medications known as Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) modulators and it is the first drug approved for FA, directly applicable to the disease pathophysiology. Omaveloxolone offers a big hope to patients for slowing the progression of the disease and significant improvement in quality of life.

**Key words:** Friedreich ataxia, frataxin, genetics, treatment, omaveloxolone.

## Úvod

Slovo *ataxie* pochází etymologicky z řečtiny a značí *nepravidelnost, neuspořádanost*. Dle literatury tento pojem jako první použil nejslavnější starověký lékař, Hippokratés, avšak ne ve významu, v jakém ataxii chápeme dnes. Hippokratés ve své době označoval výrazem ataxie atypický průběh jakékoli choroby (Paulasová Schwabová et Danková, 2018). Podle současné interpretace je ataxie neurologický symptom spočívající v poruše koordinace pohybů, který může být součástí

rozličných syndromů. Problematika pestré a nesmírně heterogenní skupiny nemocí, jež se mohou projevovat mj. ataxií, je složitá, komplexní a správná diferenciativní diagnostika je značně obtížná – ne však nerealizovatelná.

Markantní pokrok na poli molekulární biologie umožnil v posledních desetiletích spolehlivě diagnostikovat řadu hereditárních ataxií, které zatím nelze verifikovat na jiné úrovni. Věda a inovace mění budoucnost medicíny, na spoustu otázek pacientů už umíme (alespoň) odpovědět. Nicméně obsáhlý soubor dědičně

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):296-302

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.046>

Článek přijat redakcí: 31. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2024

prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN

valismar@seznam.cz

podmíněných ataxií pro nás zůstává trvalou, nejen terapeutickou výzvou.

## Friedreichova ataxie

Friedreichova ataxie (FA) je genetická, progresivní a invalidizující neurodegenerativní porucha hybnosti doprovázená četnými non-neurologickými příznaky, s typickou manifestací před 20. rokem věku. Představuje nejčastější autozomálně recesivní (AR) dědičnou ataxii, a zároveň vůbec nejčastější typ hereditární ataxie v rámci kavkazské populace. I přesto ale spadá do kategorie vzácných onemocnění, v České republice (ČR) jí trpí asi 50 pacientů (je otázkou, nakolik je toto onemocnění poddiagnostikováno). FA byla poprvé popsána Nicolausem Friedreichem, německým patologem a profesorem medicíny (Delatycki et al., 2000; Schulz et Pandolfo, 2013). Friedreich ve svých pracích popsal onemocnění u devíti členů ze tří rodin a v roce 1876 vyslovil předpoklad dědičné povahy poruchy (Koeppen, 2013; Schulz et Pandolfo, 2013). Objevit genetický defekt, který je podkladem FA, však trvalo celých 120 let (Campuzano et al., 1996; Schulz et Pandolfo, 2013). Identifikace mutace v genu kódujícím frataxin (FXN) akcelerovala rychlý vývoj v oboru a FA se záhy stala modelovou poruchou.

Funkce frataxinu zatím není plně objasněna, postupně však bylo zjištěno, že jde o esenciální mitochondriální protein, zajišťující homeostázu železa v mitochondriích a v případě jeho nedostatku se zvyšuje náchylnost těchto organel k oxidativnímu stresu. Podstatou FA je tedy mitochondriální dysfunkce v důsledku snížené exprese genu FXN pro protein frataxin. Nepříznivě ovlivněny jsou energeticky náročné buňky jako neurony, kardiomyocyty nebo pankreatické beta buňky závislé na produkci adenosintrifosfátu (ATP). Na molekulární úrovni se jedná o poruchu způsobenou abnormální expanzí trinukleotidového repeatu GAA (nukleotidy guanin-adenin-adenin) v prvním intronu genu pro mitochondriální FXN, lokalizovaný na dlouhém raménku 9. chromozomu (Schulz et Pandolfo, 2013; Synofzik et Németh, 2018). V normální populaci bývá počet GAA tripletů < 30. Zhruba u 96–98 % pacientů s FA je detekována amplifikace repetice GAA až na 66–1 700 kopií na obou alelách genu FXN (u 2–4 % nemocných byly popsány jiné

mutace v daném genu, resp. na jedné alele dochází k expanzi GAA tripletů, na druhé k bodové mutaci) (Campuzano et al., 1996; De Castro et al., 2000; Galea et al., 2016; Koeppen, 2011; Montermini et al., 1997; Pandolfo et Pastore, 2009; Synofzik et Németh, 2018).

I přes kontinuální intenzivní výzkum zůstává zatím FA nevléčitelnou nemocí. Podobně jako v případě mnoha jiných neurodegenerativních chorob byla i u pacientů s FA až dosud hlavním těžištěm terapie pouze symptomatická léčba. Situace v zemích Evropské unie se změnila letos příchodem nového léku, prvního svého druhu – first-in-class, jenž zasahuje přímo do patofyziologie nemoci a přináší pacientům naději na zpomalení progresu onemocnění a významné zlepšení kvality života.

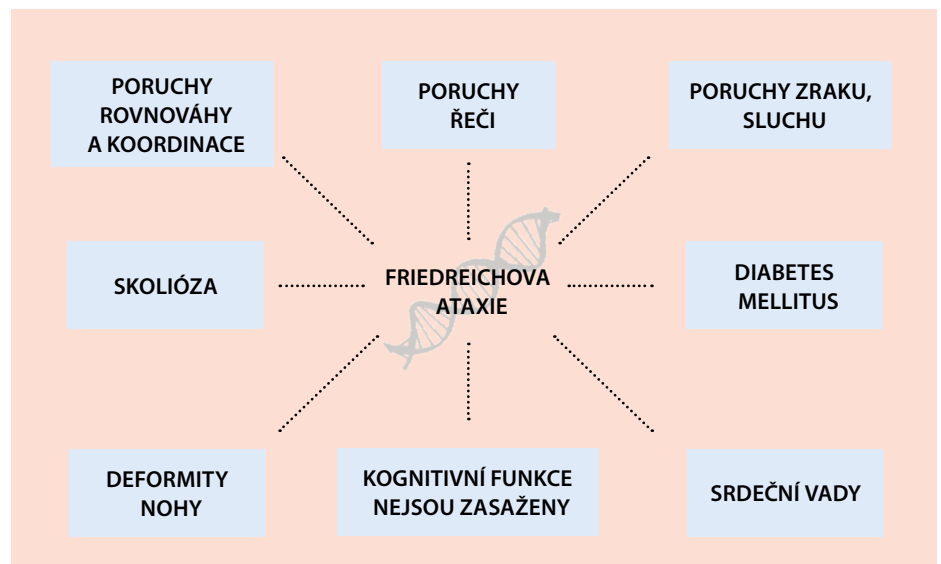
## Klinický obraz

I když se první příznaky FA objevují charakteristicky ve druhé dekádě života ve věku mezi 10 a 15 lety, jsou známé i formy s časným nástupem do 10. roku věku, a také formy pozdní – tzv. late-onset FA (LOFA) s prvními symptomy po 25. roku nebo very late-onset FA (VLOFA) se začátkem rozvoje příznaků až po 40. roku. V literatuře jsou zdokumentované případy stanovení diagnózy FA ve druhém roce, ale i v 80 letech. Obecně platí, že čím dříve nemoc propukne, tím rychlejší a horší je její vývoj (Bhidayasiri et al., 2005; Bidichandani et al., 2000; Parkinson et al., 2013). Příznačný klinický obraz (Obr. 1) je důsledkem především kombinované ataxie jak zadněprovazcové, tak mozečkové, avšak svůj podíl zde mají též

projevy postižení horního i dolního motoneuronu, vytvářející obraz smíšené parézy s akcentem na dolních končetinách. Kromě degenerace a abnormálního vývoje mozečku a míchy se tak uvádí i poškození ve smyslu progresivního úbytku buněk v gangliích zadních míšních kořenů, jader hlavových nervů, poškození mozkového kmene, kortikálních, vestibulárních drah včetně periferní vestibulopatie (Fahey et al., 2008; Koeppen, 2011; Pandolfo et Pastore, 2009). Příznaky FA bývají zpočátku nespecifické ve smyslu zakopávání, často rodiči interpretovaného jako neobratnost, přičemž obtíže se typicky zhoršují ve tmě / po zavření očí. Po pár letech se začíná zhoršovat chůze a rovnováha, dochází k častým pádům, relativně časně se objevují poruchy artikulace a polykání. S progresí stavu je velká část nemocných odkázána na invalidní vozík. Většina pacientů ztratí schopnost chodit, stát nebo dokonce sedět bez opory do 10–15 let od začátku nemoci (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). Kognice zůstává obecně dobře zachována, nicméně byly zjištěny určité diskrétní abnormality především v exekutivních funkcích (Corben et al., 2006). Zcela dominantní je závažné fyzické postižení, které má rozsáhlý dopad na osobní i profesní rozvoj osobnosti.

V objektivním neurologickém nálezu bývá patrná progredující ataktická chůze, neoce-rebelární symptomatika s intenčním tremorem, nystagmus, různě závažné poškození zraku asociované s atrofií zrakového nervu, nezřídka je onemocnění spojeno s poruchami až ztrátou sluchu. Na dolních končetinách

Obr. 1. Charakteristický klinický obraz pacientů s FA



může být zřetelně vyjádřena spasticita, typická je hypo- až areflexie a v kontrastu s ní dobře výbavné extenční pyramidové jevy (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). Otázka přítomnosti či absence šlachosvalových reflexů na dolních končetinách vyvolávala mezi odborníky v 90. letech 19. století rozporuplné názory. Někteří tvrdili, že FA nelze oficiálně diagnostikovat, pokud je možné tyto reflexy vyvolat, zatímco jiní konstatovali, že reflexy u FA mohou být zachovány (Hodge, 1897; Ladame, 1890). Dnes víme, že zachovaná výbavnost šlachosvalových reflexů je obvykle popisována přibližně u 25 % geneticky verifikovaných FA pacientů s adultním nástupem prvních příznaků a atypickým průběhem nemoci (pyramidové iritační jevy mohou v tomto případě naopak chybět) (Diehl et al., 2010). Postupně dochází k poruše vibračního cití a polohocitu následkem zasažení periferních nervů a senzitivních míšních drah. S progresí nemoci klesá schopnost vnímání jemného doteku, bolesti a tepelných podnětů (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). Řeč je typicky dysartrická, sakadovaná, tempo řeči je pomalé. Může se též vyskytovat nepřírozené kolísání síly hlasu, hypernazalita či nepravdělné artikulační kolapsy dodávající řeči ráz „opilstí“ (Brendel et al., 2013; Schirinzí et al., 2020; Vogel et al., 2017).

FA je onemocnění multisystémové a vedle neurologických příznaků může být přítomno postižení kardiovaskulárního, endokrinního nebo muskuloskeletálního systému a součástí klinického obrazu bývají i autonomní obtíže. Sekundární kardiovaskulární komplikace se objevují až u dvou třetin pacientů a zahrnují zejména kardiomyopatii připomínající kardiomyopatii hypertrofickou (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). V pozdějších fázích onemocnění jsou nemocní s větší pravděpodobností ohroženi výskytem poruch srdečního rytmu a městnavého srdečního selhání, které představují nejčastější příčinu smrti u pacientů s FA. Průměrný věk dožití se pohybuje kolem 37,5 let (Tsou et al., 2011). Přibližně u 30 % pacientů se vyvine diabetes mellitus, který nelze jednoznačně a jednoduše klasifikovat jako typ I nebo II a může být navíc parciálně refrakterní na konvenční léčbu (Cnop et al., 2013). Klinický obraz FA dále v různé míře zahrnuje skoliózu, jež může

předcházet ostatním příznakům, a charakteristické deformity nohou jako pes cavus či pes equinovarus. Právě závažnost poškození jednotlivých orgánů může značně ovlivnit vlastní průběh nemoci a výrazně limitovat délku života pacientů (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009).

### Racionálně-ekonomický diagnostický proces

Ačkoli dnes stojíme na prahu éry telemedicíny a umělé inteligence pomalu, ale jistě proniká do našeho běžného života, nenahraditelnou roli má nadále osobní kontakt s pacientem, jeho pravidelné, pečlivé sledování a zkušenosti lékaře. Proto se diagnostika FA klasicky opírá o důkladnou anamnézu a fyzikální vyšetření. Nález symptomu ataxie spouští poměrně složitý diferenciálně-diagnostický proces. Podrobný algoritmus diferenciální diagnostiky ataxií přesahuje rámec tohoto textu, esenciálně důležité však je rozpoznat příznaky, které doprovázejí onemocnění získaná – léčitelná, resp. dostupnou léčbou více či méně ovlivnitelná – nikoli dědičně podmíněná (v dětském věku jde např. o důsledky kongenitálního postižení centrálního nervového systému, expanzivní procesy zadní jámy lebni, záněty či chronické vitamínové deficiencie; u dospělých se jedná obzvláště o cévní onemocnění, roztroušenou sklerózu, systémové choroby, endokrinní poruchy nebo některé paraneoplastické syndromy). Jednoznačné vyloučení všech získaných onemocnění představuje hlavní klíč k úspěchu. Už v této fázi diagnostiky je nezbytná multioborová spolupráce. Kromě základního hematologického vyšetření krve včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů, biochemické analýzy spolu s iontogramem, vyšetřením hladin hormonů štítné žlázy a vitamínů (zejména vitamínu E a vitamínů skupiny B), glykovaného hemoglobinu, sedimentace, vyšetření moči je vhodné doplnit imunologický, revmatologický screening a také základní onkoscreening. Z neurologického hlediska doplňujeme především magnetickou rezonanci (MR) mozku a krční míchy, případně vyšetření elektrofyziologická a lumbální punkci. Výběr dalších diagnostických metod a specializovaných testů se samo-

zřejmě odvíjí od výsledků vyšetření předchozích. Po vyloučení získaných příčin přítomného syndromu spinocerebelární ataxie se nám okruh pro určení správné diagnózy zúží jen zdánlivě. V dalším kroku máme totiž na výběr z více než dvou stovek dědičných chorob, jejichž prolínající se symptomy diagnostický proces nijak neulehčují (Paulasová Schwabová, 2018; Zumrová, Kopečková et al., 2007; Zumrová, Mušová et al., 2007).

Abychom mohli nemoc diagnostikovat, je potřeba na ni v první řadě myslet. Ani při současných sofistikovaných možnostech a pokročilých bioanalytických laboratorních metodách nelze plošně vyšetřovat genom/exom či naslepo indikovat celou řadu specifických enzymologických a molekulárně-genetických vyšetření. Je doporučeno provést vyšetření genetickým panelem ataxií, jehož součástí je i FA. Toto vyšetření se v rámci ČR provádí na Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol. Diagnózu FA při důvodném podezření na tuto klinickou jednotku tedy potvrdí, příp. vyloučí molekulárně-genetické vyšetření genu FXN. Je potřeba zdůraznit, že FA, jakožto onemocnění způsobené expanzí tripletů v nekódující oblasti, není detekovatelné celoexomovým sekvenováním. Mezi další indikační kritéria cíleného genetického testování patří vyšetření přenašečství FA u rodinných příslušníků diagnostikovaných pacientů, u partnerů přenašečů a vyšetření prenatalní.

### Omaveloxolon – nová naděje pro pacienty s FA. Svítá na lepší časy?

Obecně lze terapeutické intervence u FA rozdělit do dvou kategorií. První skupina terapeutik včetně genové terapie se zaměřuje na zvýšení, resp. obnovu hladin frataxinu. Druhá skupina zahrnuje přístupy orientované na zvrácení následků ztráty frataxinu na tkáňové úrovni, jakým je například mitochondriální dysfunkce (Boesch et Indelicato, 2023; Gunther et Lynch, 2024; Indelicato et Bösch, 2018). V terapii FA bylo dosud v klinických hodnoceních testováno mnoho molekul rozličné povahy (látky snižující oxidativní stres a zlepšující funkci mitochondrií cheláty železa, stabilizátory/aktivátory/substituenty frataxinu neurotrofické faktory léčiva zvyšující expresi genu pro frataxin a další molekuly, avšak

# NYNÍ MŮŽETE OVLIVNIT ŽIVOT PACIENTŮ S FRIEDREICHOVOU ATAXIÍ (FA)<sup>1, 2</sup>



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



## SKYCLARYS

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

**SKYCLARYS**  
(omaveloxolone) 50 mg capsules

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU SKYCLARYS

**Název přípravku:** Skyclarys 50 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg omaveloxolonu. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Skyclarys je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu omaveloxolonom má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v léčbě pacientů s Friedreichovou ataxií. Doporučená dávka je 150 mg omaveloxolonu (3 tvrdé tobolky, jedna o síle 50 mg) jednou denně. Pokud po užití přípravku dojde ke zvracení, nemá být lék nahrazen další dávkou. Pokud dojde k vynechání dávky, má být další dávka užitá následující den jako obvykle. Nemá se užít dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Přípravek je určen k perorálnímu podání. Omaveloxolon se má užívat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Tobolky přípravku Skyclarys se mají polykat celé. U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, je možné tobolky přípravku Skyclarys otevřít a celý obsah nasypat na 2 polévkové lžičce jablečného pyré. Pacienti musí celou směs léčivého přípravku a jídla okamžitě zkonsumovat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Přípravená směs se nesmí uchovávat k dalšímu použití. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa-Pugha) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa-Pugha) se má dávka snížit na 100 mg jednou denně, přičemž je nutné pečlivě sledovat nežádoucí účinky. Pokud se objeví nežádoucí účinky, má se zvážit snížení dávky na 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) se nemá přípravek používat. Bezpečnost a účinnost přípravku Skyclarys u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyly dosud stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Zvýšení hladin aminotransferáz:** Léčba omaveloxolonom v klinických hodnoceních s pacienty s Friedreichovou ataxií byla spojena se zvýšením hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Hladiny ALT, AST a bilirubinu mají být před zahájením léčby omaveloxolonom monitorovány jednou měsíčně během prvních 3 měsíců léčby a poté pravidelně podle klinické indikace. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na  $> 5 \times$  ULN, je třeba léčbu omaveloxolonom okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Pokud se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání omaveloxolonu znovu zahájeno. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na  $> 3 \times$  ULN a hladina bilirubinu se zvýší na  $> 2 \times$  ULN, je třeba léčbu omaveloxolonom okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Ve vyšetřeních se má pokračovat podle potřeby. Jakmile se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání přípravku Skyclarys znovu zahájeno s odpovídající frekvencí monitorování funkce jater. **Lékové interakce:** Omaveloxolon je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Souběžné používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 může významně zvýšit systémovou expozici omaveloxolonom. Pokud se nelze vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky omaveloxolonu a monitorování stavu pacienta. Souběžné používání omaveloxolonu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 může významně snížit expozici omaveloxolonom, což může snížit účinnost omaveloxolonu. Pacienti, kteří jsou léčeni omaveloxolonom, je třeba upozornit, aby se při užívání omaveloxolonu vyhnuli souběžnému používání induktorů CYP3A4. Pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní léčiva. **Abnormality hladin lipidů:** Léčba omaveloxolonom byla spojena se zvýšením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL) a snížením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL). Před zahájením léčby omaveloxolonom mají být vyhodnoceny parametry lipidů a během léčby mají být tyto hodnoty pravidelně monitorovány. Abnormality hladin lipidů je třeba léčit podle standardních klinických doporučení. **Zvýšení hladiny natriuretického peptidu typu B (BNP):** Léčba omaveloxolonom byla spojena se zvýšením hladiny BNP ale bez současného zvýšení tlaku nebo přidružených příhod přetížení organismu tekutinami nebo městnavého srdečního selhání. Kardiomyopatie a diabetes mellitus jsou u pacientů s Friedreichovou ataxií časté. Hladiny BNP mají být monitorovány před léčbou a pravidelně během léčby. Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky městnavého srdečního selhání souvisejícího s přetížením organismu tekutinami, jako jsou náhlý přírůstek tělesné hmotnosti ( $\geq 1,4$  kg za 1 den nebo  $\geq 2,3$  kg za 1 týden), periferní otoky a dušnost. Pokud se objeví známky a příznaky přetížení organismu tekutinami, má být hladina BNP (nebo NT-proBNP) monitorována a má se postupovat podle standardních klinických doporučení. Léčba přípravkem Skyclarys má být během řešení přetížení organismu tekutinami přerušena. Pokud nelze přetížení organismu tekutinami náležitě řešit, má být léčba přípravkem Skyclarys ukončena. Podle klinického posouzení se důrazně doporučuje častější sledování pacientů, kteří byli nedávno hospitalizováni z důvodu přetížení organismu tekutinami v důsledku základního onemocnění jako kardiomyopatie, diabetické CKD IV. stupně nebo jiné etiologie. **Snížení tělesné hmotnosti:** Léčba přípravkem Skyclarys byla spojena s mírným poklesem tělesné hmotnosti. Je třeba pacientům doporučit, aby pravidelně sledovali svou tělesnou hmotnost. Pokud dojde k nevyvětlitelnému nebo klinicky významnému poklesu tělesné hmotnosti, pacient má být dále vyšetřen. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Omaveloxolon je substrátem CYP3A4. Souběžné podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (např. klaritromycinu, itrakonazolu, ketokonazolu, ciprofloxacinu, cyklosporinu, flukonazolu a fluvoxaminu) nebo induktorů CYP3A4 (např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, primidonu, rifampicinu, těžalky tečkované a efavirenzu) ovlivní farmakokinetiku omaveloxolonu. Grapefruit a grapefruitová šťáva jsou inhibitory CYP3A4, proto je třeba pacienty upozornit, aby se jejich konzumací při užívání přípravku Skyclarys vyhnuli. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Skyclarys se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nemá používat. Pacientky mají před zahájením léčby přípravkem Skyclarys, během léčby a po dobu 28 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Skyclarys může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Je třeba doporučit pacientkám, aby se vyhnuly souběžnému používání s kombinovanou hormonální antikoncepcí (např. ve formě tablet, náplastí, vaginálních kroužků). Ženy, které užívají hormonální antikoncepci, mají být poučeny, aby během souběžného používání a po dobu 28 dnů po ukončení užívání přípravku Skyclarys používaly alternativní metodu antikoncepce (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo další nehormonální antikoncepční prostředky (např. kondomy). Údaje o přítomnosti omaveloxolonu v lidském mateřském mléce nejsou k dispozici. Riziko pro kojení dětí nelze vyloučit. Přípravek Skyclarys se v období kojení nemá podávat. Údaje o účinnosti přípravku Skyclarys na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Omaveloxolon má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití omaveloxolonu se může objevit únava. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** chřipka, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, nauzea, průjem, zvracení, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, bolest zad, svalové spazmy, únava, snížení tělesné hmotnosti. **Časté:** infekce močových cest, hypertricyglycolemie, zvýšená hladina lipoproteinů o velmi nízké hustotě, bolest horní části břicha, bolest břicha, zvýšená hladina GGT, dysmenorea, zvýšená hladina BNP. **Předávkování:** Pro přípravek Skyclarys neexistuje žádná specifická antidotum. Stav pacientů, u nichž dojde k předávkování, je nutno pečlivě sledovat a poskytnout jim odpovídající podpůrnou léčbu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 50 mg: Balení obsahující 90 (1 lahvička) tvrdých tobolek. Lahvička z HDPE s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná indukční fólií. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/23/1786/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 08/2024.

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

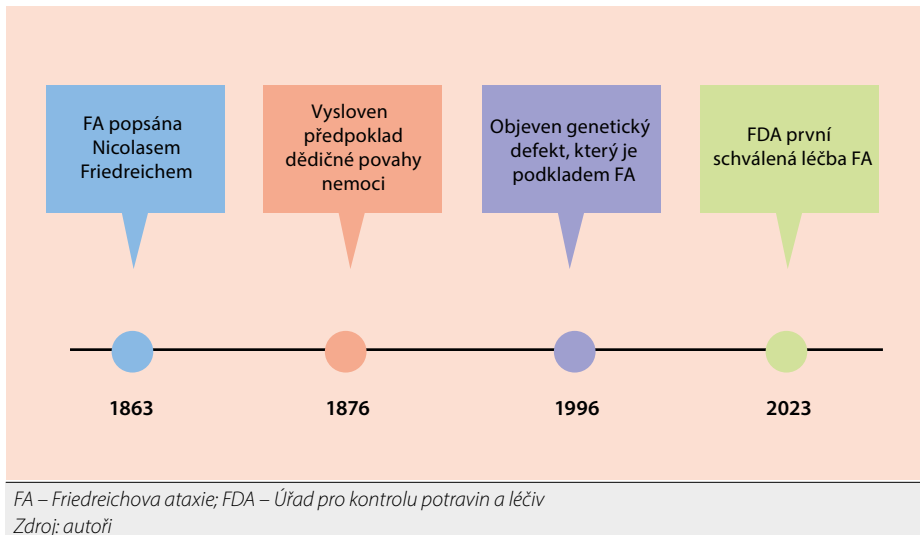
Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, [www.biogen.com.cz](http://www.biogen.com.cz)

**Reference:** 1. SKYCLARYS, Souhrn údaj o přípravku, datum poslední revize textu 08/2024. 2. A. Lynch DR et al. Ann Neurol. 2021; 89(2): 212 – 225. 3. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. Nat Rev Neurol. 2009;5(4):222–234. 4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Friedreich Ataxia. Form Approved OMB# 0925-0648 Exp. Date 06/2024. Accessed 05 April 2023. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/friedreich-ataxia> 5. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. Br Med Bull. 2017 Dec 1; 124(1):19–30. doi: 10.1093/bmb/ldx034. PMID: 29053830; PMCID: PMC5862303

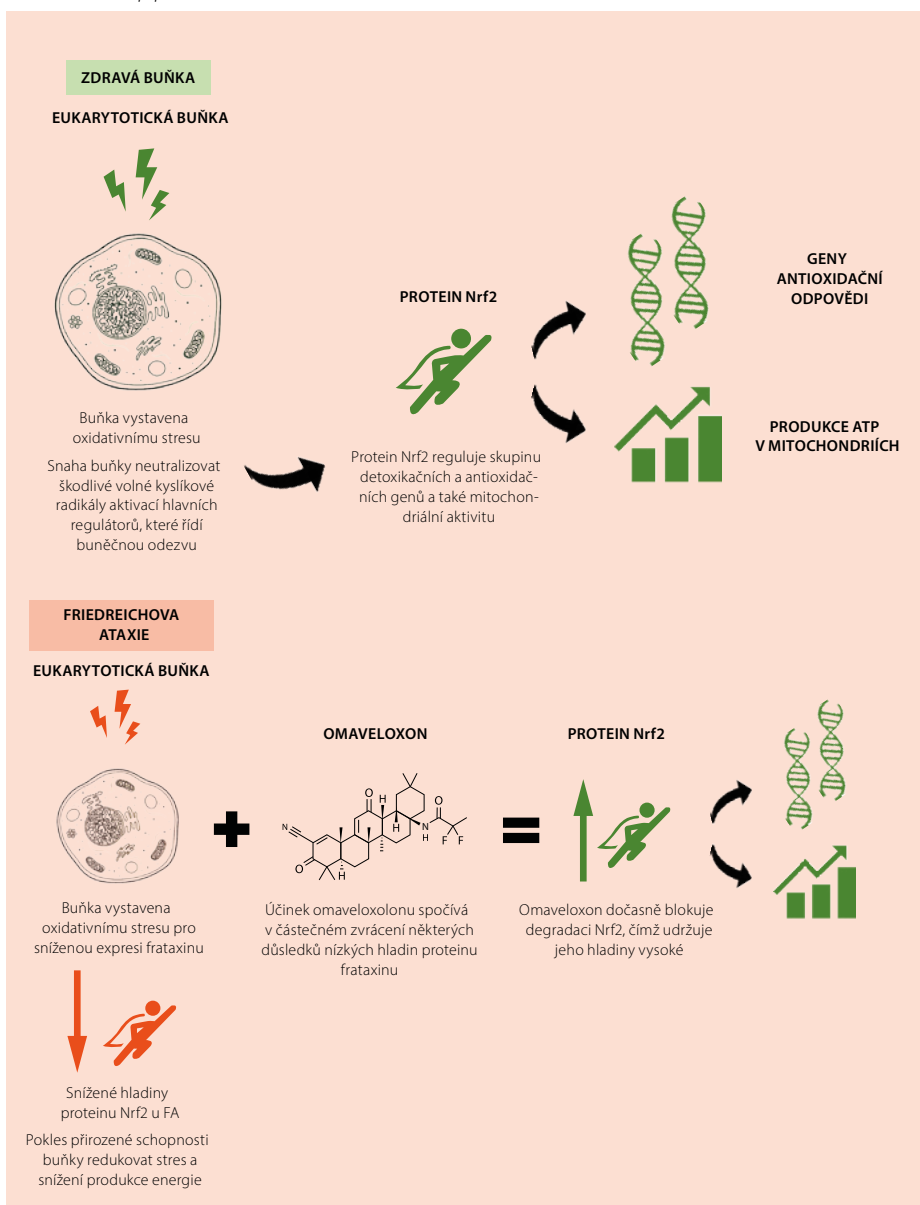


Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, Praha 4, 140 00  
tel.: +420 255 706 200, [www.biogen.com.cz](http://www.biogen.com.cz)  
Biogen-246442, srpen 2024

**Obr. 2.** Historické milníky v objevování a vývoji terapie FA



**Obr. 3.** Princip působení omaveloxolonu



ATP – adenosin trifosfát; FA – Friedreichova ataxie; Nrf2 – nukleární erytroidní faktor 2  
Upraveno podle: 2 Minute Mechanisms: Omaveloxolone. FARA (Friedreich's Ataxia Research Alliance)  
<https://www.youtube.com/watch?v=ShynFqFiHUK>

zatím bez přesvědčivých úspěchů či jasných závěrů. Naopak velká část studií přinesla rozporuplné výsledky (Aranca et al., 2016). I přes stále rostoucí náklady vynaložené do výzkumu, nekonečné úsilí a slibné výsledky v preklinických fázích testování potenciálně nových léků je dosažení klinické fáze hodnocení v této indikaci nadále velkou výzvou. O finálním schválení bezpečného a účinného preparátu nemluvě. Přesto se téměř 30 let od objevení genetické podstaty nemoci jednomu přípravku podařilo dostat na americký (2023) i evropský (2024) trh (Obr. 2).

Omaveloxolon po chemické stránce představuje triterpenoid oleananového typu. Jde o semisyntetickou sloučeninu a malou molekulu, která aktivuje dráhu nukleárního erytroidního faktoru 2 (Nrf2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2) prostřednictvím blokování ubiquitinace a následné degradace Nrf2 (Obr. 3). Na základě analýzy fibroblastů získaných od pacientů s FA bylo taktéž zjištěno, že omaveloxon v reakci na oxidační stres pomáhá udržet mitochondriální membránový potenciál a zabraňuje peroxidem vodíku indukované buněčné smrti (Abeti et al., 2018; Lee, 2023; Pilotto et al., 2024). Lék byl testován také v jiných indikacích včetně metastazujícího maligního melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic, poškození kůže vyvolané radioterapií či mitochondriálních myopatií, kde byl jeho vývoj přerušeno. V současnosti je omaveloxolon jako historicky první cílená léčba FA schválený k terapii dospělých a dospívajících pacientů ve věku  $\geq 16$  let v doporučené dávce 150 mg 1x denně perorálně (Abeti et al., 2018; Lee, 2023).

Bezpečnost a účinnost omaveloxolonu u pacientů s FA byla hodnocena v multicentrické (11 klinických centrech v USA, Evropě a Austrálii), randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze II – MOXIe. V první části trvající 12 týdnů byla identifikována optimální dávka léčiva, druhá část si kladla za cíl vyhodnotit efekt omaveloxolonu na neurologické funkce po 48 týdnech léčby (Lynch et al., 2018; Lynch et al., 2021). Zařazení pacientů (randomizováno 103, úplně analyzovaný soubor 82) byli ve věku 16–40 let, měli geneticky potvrzenou FA a výchozí skóre

mFARS (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) v rozmezí 20–80. Primárním cílovým ukazatelem byla změna ve skóre mFARS po 48 týdnech terapie oproti vstupní hodnotě u pacientů léčených omaveloxolonem vs. placebem. V kontrastu s pacienty užívajícími placebo, jejichž skóre mFARS se v průběhu sledovaného období zhoršilo (vyšší skóre je asociováno s výraznějším postižením), u pacientů léčených omaveloxolonem došlo po 48 týdnech ke zlepšení neurologických funkcí. Rozdíl v meziskupinovém srovnání změny skóre mFARS ve skupině s omaveloxolonem (snížení o  $1,55 \pm 0,69$ ) a placebem (zvýšení o  $0,85 \pm 0,64$ ) se ukázal jako statisticky signifikantní ( $-2,40 \pm 0,96$ ;  $p = 0,014$ ).

V souladu s předchozími studiiemi byl omaveloxolon obecně dobře snášen a většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti. Celkový výskyt nežádoucích účinků byl podobný v obou analyzovaných skupinách. Pacienti léčení omaveloxolonem ve srovnání s placebovou větvi častěji reportovali bolesti hlavy, nevolnost, únavu, průjem a bolesti břicha, laboratorně u nich byla rovněž zaznamenána elevace alanina a aspartátaminotransferázy (ALT, AST). Zvýšení hladin jaterních enzymů však bylo

u těchto pacientů asymptomatické a pouze dočasné, s dosažením maxima během prvních 12 týdnů terapie s následným klesajícím trendem k výchozím hodnotám při pokračování léčby (Lynch et al., 2021). Aktuálně probíhá open label extenze registrační studie a dostupná data naznačují konzistentní, příznivý účinek omaveloxolonu u pacientů, kteří jej začali užívat dříve v komparaci s těmi, kteří iniciálně užívali placebo a až v prodloužené fázi studie byli převedeni na omaveloxolon (Lynch et al., 2023).

## Závěr

Předpokladem úspěšného dlouhodobého managementu FA a doprovodných komplikací je multidisciplinární tým složený z neurologů, rehabilitačních lékařů, fyzioterapeutů, kardiologů, diabetologů, ortopedů, spondylochirurgů, logopedů, psychologů, psychiatrů aj. Navzdory tomu, že v současnosti nemáme k dispozici prostředky, které by FA dokázaly vyléčit, vždy existuje něco, co lze udělat pro zkvalitnění života pacientů – poskytovat relevantní informace a zdroje, naslouchat, radit, vytrvale odpovídat na mnoho dotazů, které budou mít, a především, mírnit přidružené

symptomy. Adekvátní symptomatická léčba má i nadále zásadní význam.

Schválení omaveloxolonu regulatorními orgány jako vůbec prvního preparátu v terapii hereditární ataxie je netrpělivě očekávanou a mimořádně pozitivní zprávou zvláště pro pacienty a jejich rodiny, kteří se tváří v tvář potýkají s tímto závažným onemocněním. Byť se nejedná o kauzální léčbu, představuje omaveloxolon významný pokrok v dosavadním terapeutickém přístupu u pacientů s FA a přináší s sebou naději, že přesně cílená léčba zlepší osud nemocných. Hlavními otázkami zůstává jak vyselektování ideální podskupiny pacientů, které lze označit za dobré respondery, a tedy budou z léčby profitovat nejvíce, tak ohraničení časového úseku, během něhož zůstanou příznivé účinky přípravku u populace pacientů s FA signifikantní (Lynch et al., 2024). Hodnocení odpovědi na léčbu u konkrétního pacienta či možnost časně detekce progresu onemocnění se však neobejde bez vývoje citlivých klinických škál a validovaných biomarkerů. Na poli terapie hereditárních ataxií proto panuje velmi křehký optimismus a blízká budoucnost ukáže, jestli se dál posílí, anebo rozplyne.

## LITERATURA

- Abeti R, Baccaro A, Esteras N, et al. Novel Nrf2-inducer prevents mitochondrial defects and oxidative stress in Friedreich's ataxia models. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:188.
- Abrahão A, Pedroso JL, Braga-Neto P, et al. Milestones in Friedreich ataxia: more than a century and still learning. *Neurogenetics*. 2015;16(3):151-160.
- Aranca TV, Jones TM, Shaw JD, et al. Emerging therapies in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(1):49-65.
- Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst SM, et al. Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. *Arch Neurol*. 2005;62(12):1865-1869.
- Bidichandani SI, Garcia CA, Patel PI, et al. Very late-onset Friedreich ataxia despite large GAA triplet repeat expansions. *Arch Neurol*. 2000;57(2):246-251.
- Boesch S, Indelicato E. Experimental drugs for Friedreich's ataxia: progress and setbacks in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(11):967-969.
- Brendel B, Ackermann H, Berg D, et al. Friedreich ataxia: dysarthria profile and clinical data. *Cerebellum*. 2013;12(4):475-484.
- Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996;271(5254):1423-1427.
- Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. *J Neurochem*. 2013;126(Suppl. 1):94-102.
- Corben LA, Georgiou-Karistianis N, Fahey MC, et al. Towards an understanding of cognitive function in Friedreich ataxia. *Brain Res Bull*. 2006;70(3):197-202.
- De Castro M, García-Planells J, Monrós E, et al. Genotype and phenotype analysis of Friedreich's ataxia compound heterozygous patients. *Hum Genet*. 2000;106(1):86-92.
- Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet*. 2000;37(1):1-8.
- Diehl B, Lee MS, Reid JR, et al. Atypical, perhaps under-recognized? An unusual phenotype of Friedreich ataxia. *Neurogenetics*. 2010;11(2):261-265.
- Fahey MC, Cremer PD, Aw ST, et al. Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. *Brain*. 2008;131(Pt 4):1035-1045.
- Galea Huq A, Lockhart PJ, et al. Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome Friedreich ataxia. *Ann Neurol*. 2016;79(3):485-495.
- Gunther K, Lynch DR. Pharmacotherapeutic strategies for Friedreich ataxia: a review of the available data. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;1-11.
- Hodge G. Three cases of Friedreich's disease all presenting marked increase of the knee-jerk. *Br Med J*. 1897;1(1901):1405-1406.
- Indelicato E, Bösch S. Emerging therapeutics for the treatment of Friedreich's ataxia. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018;6(1):57-67.
- Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci*. 2011;303(1-2):1-12.
- Koeppen AH. Nikolaus Friedreich and degenerative atrophy of the dorsal columns of the spinal cord. *J Neurochem*. 2013;126(Suppl. 1)(0 1):4-10.
- Ladame P. Friedreich's disease. *Brain*. 1890;13(4):467-537.
- Lee A. Omaveloxolone: first approval. *Drugs*. 2023;83(8):725-729.
- Lynch DR, Chin MP, Boesch S, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's ataxia: delayed-start analysis of the MOXle extension. *Mov Disord*. 2023;38(2):313-320.
- Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and efficacy of omaveloxolone in Friedreich ataxia (MOXle Study). *Ann Neurol*. 2021;89(2):212-225.
- Lynch DR, Farmer J, Hauser L, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;6(1):15-26.
- Lynch DR, Perlman S, Schadt K. Omaveloxolone for the treatment of Friedreich ataxia: clinical trial results and practical considerations. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(3):251-258.
- Montermini L, Andermann E, Lubuda M, et al. The Friedreich ataxia GAA triplet repeat: premutation and normal alleles. *Hum Mol Genet*. 1997;6(8):1261-1266.
- Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol*. 2009;256(Suppl. 1):3-8.
- Pandolfo M, Pastore A. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. *J Neurol*. 2009;256(Suppl. 1):9-17.
- Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, et al. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem*. 2013;126(Suppl. 1):103-117.
- Paulasová Schwabová J, Danková M. Ataxie. *Cesk Slov Neurol N*. 2018;81/114(2):131-149.
- Pilotto F, Chellappan DM, Puccio H. Omaveloxolone: a groundbreaking milestone as the first FDA-approved drug for Friedreich ataxia. *Trends Mol Med*. 2024;30(2):117-125.
- Schirinzi T, Sancesario A, Bertini E, et al. Speech and language disorders in Friedreich ataxia: highlights on phenomeno-

## » PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

FRIEDREICHOVA ATAXIE – CO JSME SE NAUČILI ZA 160 LET

logy, assessment, and therapy. *Cerebellum*. 2020;19(1):126-130.

34. Schulz JB, Pandolfo M. 150 years of Friedreich ataxia: from its discovery to therapy. *J Neurochem*. 2013;126 Suppl 1:1-3.

35. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:73-89.

36. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, et al. Mortality in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci*. 2011;307(1-2):46-49.

37. Vogel AP, Wardrop MI, Folker JE, et al. Voice in Friedreich ataxia. *J Voice*. 2017;31(2):243.e9-243.e19.

38. Zumrová A, Kopečková M, Mušová Z, et al. Autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie. *Neurol. praxi*. 2007;8(5):277-282.

39. Zumrová A, Mušová Z, Košťálová E, et al. Autosomálně recesivní a X-vázané ataxie. *Neurol. praxi*. 2007;8(5):272-276.

## ON-LINE KURZ

# Úskalí klasické imunosupresivní léčby

### OBSAH KURZU

- ▶ **Současná a nová léčba myastenie gravis: praxe a výzvy**  
MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA, MUDr. Magda Horáková
- ▶ **Eculizumab v terapii thymom-asociované myastenie**  
MUDr. Magda Horáková, MUDr. Viktória Kokošová, prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA
- ▶ **Kazuistika k diskuzi** – MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.
- ▶ **Farmakorezistentní myastenik s thymomem** – MUDr. Jana Junkerová
- ▶ **Novinky v léčbě myasthenia gravis** – MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.

### ODBORNÝ GARANT:

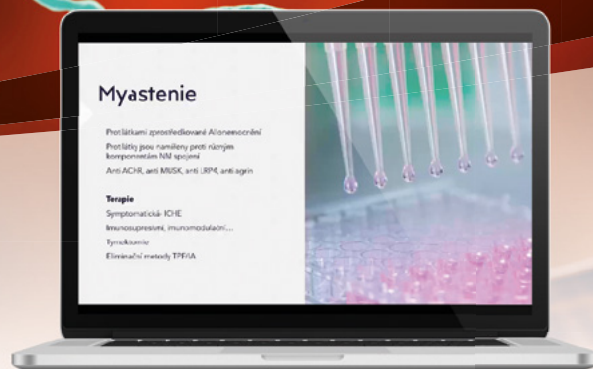
MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA

**POŘADATEL:** Společnost SOLEN, s. r. o.,  
ve spolupráci s Neurologickou klinikou LF MU  
a FN Brno, Neuromuskulárním centrem ERN

POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
**ZDARMA**

**TERMÍN**  
listopad 2023  
až říjen 2024  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)



# Vestibulární schwannom

MUDr. Lenka Peterková<sup>1</sup>, MUDr. Zdeněk Fík, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc., FCMA<sup>1</sup>,  
MUDr. Aleš Vlasák, Ph.D.<sup>2</sup>, MUDr. Jan Lazák<sup>1</sup>, MUDr. Vladimír Koucký<sup>1</sup>, MUDr. Michaela Tesařová<sup>1</sup>,  
MUDr. Rudolf Černý, CSc.<sup>3</sup>, MUDr. Zuzana Balatková, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Jan Betka, DrSc., FCMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Neurochirurgická klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha

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

Vestibulární schwannom (VS) je intrakraniální benigní tumor vycházející ze Schwannových buněk vestibulární porce vestibulokochleárního nervu. Tento nádor tvoří 85 % tumorů mostomozečkového koutu. Vyrůstá v tzv. přechodové zóně vnitřního zvukovodu, odkud roste směrem k mozkovému kmeni a mozečku. Z toho lze vyvodit posloupnost příznaků, které se u pacienta rozvinou. Mezi jeho nejčastější projevy patří jednostranná porucha sluchu, ušní šelesty a poruchy rovnováhy. Ve většině případů je jeho růst pomalý. V naprosté většině případů (95 %) se jedná o sporadický typ nádoru, ve zbylých 5 % se pak jedná o dědičnou, autozomálně dominantní formu nádoru, která se vyskytuje především u neurofibromatózy 2. typu (NF2).

**Klíčová slova:** vestibulární schwannom, mikrochirurgie, lícní nerv, sluch, rehabilitace rovnováhy.

## Vestibular schwannoma

Vestibular schwannoma (VS) is a benign intracranial tumor derived from myelinating Schwann cells of the vestibular division of the vestibulocochlear nerve. Vestibular schwannomas account for approximately 85 % of cerebellopontine angle tumors. It grows in the so-called transition zone of the internal auditory canal, from which it extends toward the brainstem and cerebellum. From this knowledge, the sequence of symptoms the patient develops can be deduced. The most common manifestations include unilateral hearing loss, tinnitus, and balance disorders.

In most cases, VS growth is slow. The vast majority of VS (95 %) occur as sporadic tumors, with the remaining 5 % occurring as part of an inherited, autosomal dominant form of VS, mainly found in patients with neurofibromatosis type 2 (NF2).

**Key words:** vestibular schwannoma, microsurgery, facial nerve, hearing, balance rehabilitation therapy.

## Epidemiologie

Vestibulární schwannom (VS, archaicky neurinom akustiku) je benigní tumor vycházející ze Schwannových buněk vestibulární porce vestibulokochleárního nervu v místě junkce centrálního a periferního myelinu, nazývané Obersteinerova-Redlichova zóna. Přibližně 40 % VS vykazuje během následné dispenzarizace růst, vzhledem k aktuální rozlišovací

schopnosti magnetické rezonance (MRI) lze potvrdit růst při změně velikosti  $\geq 2$  mm/rok (Kim et al., 2021). Predikovat chování tumoru je však velmi obtížné vzhledem k jeho dosud neobjasněné patofyziologii (Reznitsky et al., 2021).

Současná incidence VS se udává 3–5 : 100 000 obyvatel/rok. Jedná se o značný nárůst oproti minulému století. Společně

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

### Conflict of interest and financial support:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

### Authors' contributions:

Not.

Cit. zkr: *Neurol. Praxi.* 2024;25(4):303-308

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.055>

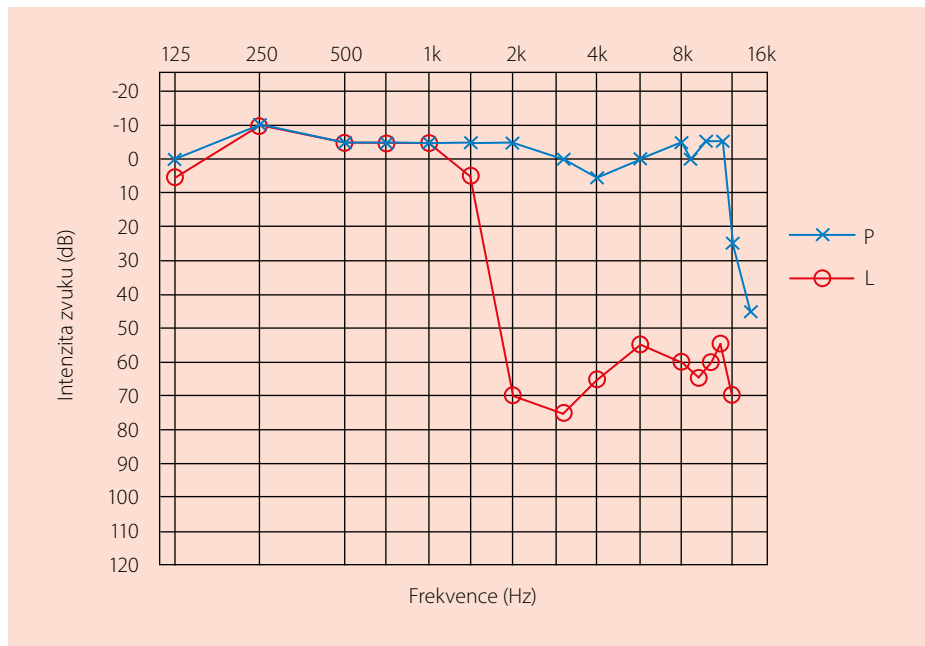
Článek přijat redakcí: 10. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 22. 5. 2023

MUDr. Lenka Peterková

lenkapeterkova2@gmail.com

**Obr. 1.** Asymetrická percepční nedoslýchavost vpravo (červeně) na tónovém audiogramu; levé ucho bez sluchové poruchy (modře)



**Tab. 1.** Klinické projevy VS dle četnosti výskytu

Ipsilaterální percepční nedoslýchavost	90 %	
Tinnitus	Doprovázející poruchu sluchu	55 %
	Samostatný	5 %
Poruchy rovnováhy – nestabilita či vertigo	50 %	
Bolesti hlavy	15 %	
Poruchy dalších hlavových nervů (n. V, n. VII)	vzácné	

s incidencí vzrostl i průměrný věk v době stanovení diagnózy, ten se nyní pohybuje okolo 60 let. Naopak se snížila průměrná velikost nádoru a s ní i míra poruchy sluchu. To je dáno především zlepšujícími se diagnostickými metodami, lepší dostupností MRI či přísnější aplikací screeningových protokolů, než samotným zvýšením výskytu tohoto onemocnění. Dnes jsou již běžně diagnostikovány nádory velikosti pouhých několika milimetrů, které bývají vedlejším nálezem na MRI (Marinelli et al., 2019).

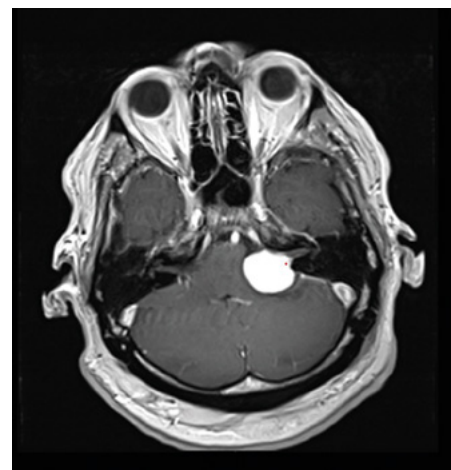
### Klinické projevy

Spektrum klinických projevů vzniká útlakem sousedících hlavových nervů, ovlivněním jejich cévního zásobení, útlakem struktur mozečku a mozkového kmene, až nakonec porušením cirkulace mozkomíšního moku. Nejčastějším příznakem bývá stejnostranná percepční porucha sluchu vyskytující se u více než 90 % pacientů. Ztráta sluchu bývá v počátcích nenápadná a může se poprvé projevit při telefonování či při zakrytí druhostranného ucha. Postupem času se u pacientů objevují obtíže s lokali-

zací zvuku a porozumění řeči v hlučnějším prostředí (Carlson et al., 2021). Jsou však popsány i případy náhlé ztráty sluchu jako prvního příznaku VS (Aarnisalo et al., 2004). Mezi další velmi časté příznaky patří tinnitus, poruchy rovnováhy či závratě. Tinnitus se vyskytuje až u 55 % pacientů a často doprovází sluchovou vadu (Sweeney et al., 2018). Obtíže ve smyslu vertiga či nestability udává přibližně 50 % pacientů. Tyto obtíže bývají mírného charakteru z důvodu postupné centrální vestibulární kompenzace. Při pokročilém stadiu však může dojít k závažnějším vestibulárním obtížím, které mohou mít trvalý charakter (Tab. 1) (Carlson et al., 2021).

Při postupující progresi nádoru dochází k obrně dalších hlavových nervů, mozečkovým příznakům a v poslední fázi může dojít až k syndromu nitrolební hypertenze. Ani velké nádory obvykle nevedou k patrné klinické dysfunkci lícního či trojklaného nervu. Pokud se takové nálezy vyskytnou, je vhodné zvážit alternativní diagnózu, jako jsou schwannomy vycházející z postižených hlavových nervů, meningeomy či metastázy.

**Obr. 2.** Zobrazení VS vpravo, dle Koose G4, MRI, T1W po podání kontrastní látky



Významnou skupinu pak tvoří asymptomatictí pacienti, u kterých byl VS náhodným nálezem na MRI (Goldbrunner et al., 2020).

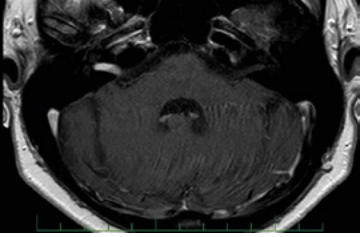
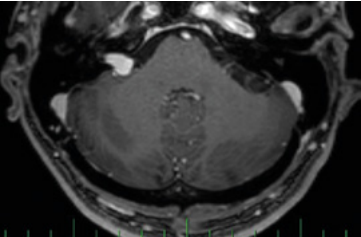
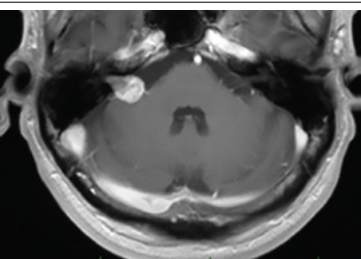
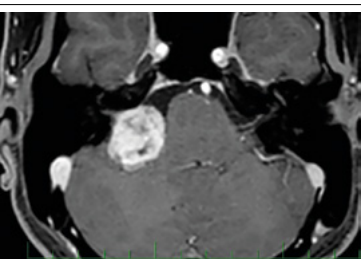
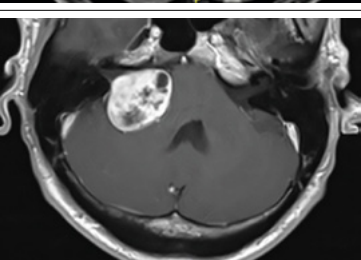
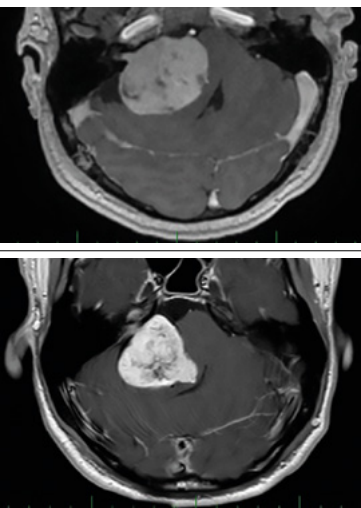
### Diagnostika

Diagnostika VS se opírá především o klinické ORL vyšetření, včetně audiometrie a vyšetření kmenových evokovaných potenciálů (BERA), MRI se zaměřením na mostomozečkový kout a otoneurologické vyšetření k posouzení funkcí vestibulárního aparátu.

Prokázání asymetrické percepční nedoslýchavosti pomocí audiometrie je indikací k vyšetření BERA či MRI. Suspektním ukazatelem na tónové audiometrii je interaurální diference nad 10 dB na 2 frekvencích či více jak 15 dB na 3 kHz (Obr. 1). K potvrzení či vyloučení retrokochleární léze slouží BERA. Její senzitivita je však u nádorů pod 1 cm pouze 85 % a včasná MRI dává šanci na lepší funkční výsledky, proto je MRI metodou volby u suspektních nálezů (Koors et al., 2013). Nicméně je důležité si uvědomit, že pouze asi 3 % lidí s percepční asymetrickou poruchou sluchu má VS (Scholte et al., 2017).

MRI protokol zahrnuje standardní T1 a T2 vážené zobrazení. Na T2 obrazech se léze zobrazuje jako hypersignální k okolní mozkové tkáni, na T1 obrazech jako izosignální, se silným syčením nádoru po podání kontrastní látky (Obr. 2). MRI s kontrastní látkou je považována za zlatý standard při pravidelných dispenzárních kontrolách, je však možné ji nahradit MRI s vysokým rozlišením (HRT2) (Rosahl et al., 2017).

Tab. 2. Koos a INT klasifikace

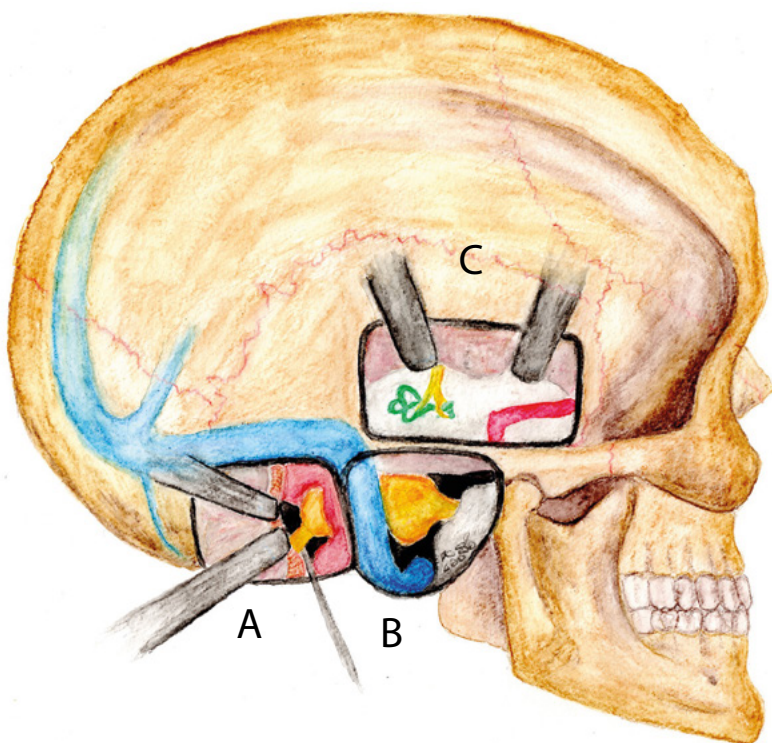
Koos klasifikace		INT klasifikace
<b>I</b> Intrameatální tumor		<b>T0</b> Nemá extrameatální porci
<b>II</b> Tumor propagující se do MMK		<b>T1</b> Max. extrameatální rozměr ≤ 10 mm
<b>III</b> Tumor vyplňující MMK		<b>T2</b> Max. extrameatální rozměr 11–20 mm
<b>IVa</b> Tumor utlačující kmen/mozeček		<b>T3</b> Max. extrameatální rozměr 21–30 mm
		<b>T4</b> Max. extrameatální rozměr 31–40 mm
<b>IVb</b> Tumor způsobuje syndrom nitrolební hypertenze		<b>T5</b> Max. extrameatální rozměr > 41 mm

MMK – mostomozečkový kout

Tab. 3. House-Brackmannova klasifikace, postižení funkce lícního nervu

I. st.	Normální funkce	normální funkce celé tváře
II. st.	Lehké postižení	<b>tvář:</b> slabost v tváři zřejmá pouze při bližším zkoumání, velmi jemná synkineze <b>oči:</b> oči lze s minimální snahou kompletně uzavřít <b>ústa:</b> lehká asymetrie úst
III. st.	Mírné postižení	<b>tvář:</b> zřejmá, nikoli však esteticky významná asymetrie tváří, synkineze je nápadná, ale ne těžká, v klidu možný hemifaciální spasmus nebo kontraktury <b>oči:</b> při vyvinutí úsilí lze oči kompletně uzavřít <b>ústa:</b> pouze lehká asymetrie pohybu při maximálním úsilí
IV. st.	Střední postižení	<b>tvář:</b> esteticky významná asymetrie, nebo zřejmé svalové oslabení v klidu <b>oči:</b> oči nelze kompletně uzavřít <b>ústa:</b> asymetrie pohybu při maximálním úsilí
V. st.	Těžké postižení	<b>tvář:</b> sotva znatelný pohyb tváře v klidu <b>oči:</b> oči nelze kompletně uzavřít <b>ústa:</b> možný pouze lehký pohyb
VI. st.	Úplné postižení	žádná funkce celé tváře

Obr. 3. Schéma operačních přístupů



A – retrosigmoidní subokcipitální, B – translabyrintální, C – subtemporální (Fik et al., 2020; Vestibulární schwannom Příručka pro praxi, dostupné na [https://www.otorinolaryngologie.cz/content/uploads/2020/10/ppp\\_vestibularni\\_schwannom.pdf](https://www.otorinolaryngologie.cz/content/uploads/2020/10/ppp_vestibularni_schwannom.pdf))

Spíše doplňkovou roli při diagnostice hraje počítačová tomografie (CT). Ta poskytuje užitečné předoperační informace stran anatomie skalní kosti, nicméně pro samotnou diagnostiku VS je toto vyšetření značně nespecifické a až 37 % nádorů může být přehlédnuto (Goldbrunner et al., 2020).

Pro správnou indikaci léčby a sledování vývoje VS byla navržena řada klasifikací. Nejvíce klinicky užívanou je klasifikace dle Koose, která dělí tyto nádory do čtyř skupin dle velikosti a šíření do mostomozečkového koutu (Erickson et al., 2019). Další klasifikací

je mezinárodně uznávaná INT klasifikace (Tab. 2) (Kanzaki et al., 2003).

### Léčba

Léčba VS prošla za poslední dekády významným pokrokem, který vedl k zásadnímu snížení morbidit a téměř vymizení mortality. V dnešní době existují tři základní modalit léčby pro pacienty s vestibulárním schwannomem, a to je observace („wait and scan“), mikrochirurgie či stereotaktická radioterapie. Indikační kritéria nejsou striktně dána a výsledná léčebná modalita se opírá o kombinaci

faktorů, jako je velikost tumoru, jeho biologické chování, funkční postižení, věk pacienta, jeho celkový zdravotní stav a vlastní preference. Pro pacienty s NF2 je rezervována biologická léčba protilátkou proti VEGF (vascular endothelial growth factor), Bevacizumab (Kim et al., 2020; Goldbrunner et al., 2020).

Metoda „wait and scan“ je volena u pacientů s menším nádorem a bez postižení sluchu či u polymorbidních pacientů, u nichž operace přináší příliš velká rizika, tedy u starších pacientů s nádory větších velikostí. Jedná se o metodu observace s pravidelnými dispenzárními kontrolami. První kontrolní MRI se provádí v odstupu 6 měsíců od diagnózy. Pokud v tomto intervalu nedojde k růstu nádoru, provádí se kontrolní MRI každoročně po dobu dalších 5 let, jelikož významný růst nádoru byl pozorován do 5 let od jeho diagnostikování (Hunter et al., 2016; Fik et al., 2023).

Další metodou je stereotaktická radioterapie, vyhrazená pro nádory do cca 30 mm. Preferovány jsou však nádory menší než 25 mm z důvodu minimalizace rizika způsobeného radiací (Carlson et al., 2021). Cílem této metody je zabránit růstu nádoru aplikací dostatečně vysoké dávky záření na jasně definovaný cíl za současného maximálního šetření zdravé tkáně. Jedním z nejčastěji využívaných typů u nás je Leksellův gamma nůž, případně CyberKnife – kybernetický nůž. Její výhodou je krátká doba léčby. Mezi nevýhody naopak patří pouhé zastavení růstu tumoru s vysoce pravděpodobnou ztrátou sluchu v následujících letech. Riziko recidivy je u této metody 3–10 % a následná záchraná chirurgie je vždy náročná (Coughlin et al., 2018; Johnson et al., 2019).

Poslední metodou volby je mikrochirurgická resekce. Cílem chirurgického řešení je radikální odstranění tumoru s minimálním poškozením okolních struktur. Výhodou mikrochirurgické resekce je, že ji lze použít u nádorů všech velikostí. Základními sledovanými parametry je funkce lícního nervu a pokus o zachování sluchu. Ve vztahu k možnému zachování sluchu rozdělujeme mikrochirurgické přístupy na sluch šetřící (retrosigmoidní, subokcipitální a subtemporální) a sluch nešetřící (translabyrintický) (Obr. 3) (Betka et al., 2014).

## Kvalita života po mikrochirurgické resekci

### Lícni nerv

Zachování funkce lícního nervu (n. VII) je kritickým měřítkem pro klinické výsledky léčby VS. Porucha jeho funkce představuje kromě závažných oftalmologických komplikací, které mohou vyústit až ve ztrátu zraku na postižené straně, také silný psychosociální problém. Funkce n. VII se nejčastěji klinicky hodnotí pomocí House-Brackmannovy (H-B) klasifikační stupnice (Tab. 4) (Sun et al., 2012).

Šance na zachování správné funkce n. VII záleží na volbě léčebné modality. Pro malé a střední nádory jsou výsledky zachování funkce nervu srovnatelné (Yang et al., 2009). U mikrochirurgické resekce záleží především na velikosti tumoru, dále pak na věku pacienta, adhezii tumoru k okolním strukturám, poloze n. VII vůči tumoru a stimulačnímu prahu na konci výkonu. Zavedení peroperační monitorace nervu se stalo významným milníkem stran zachování správné funkce n. VII a nyní je již běžnou součástí při operacích VS (Gurgel et al., 2012).

Pokud už dojde k poranění n. VII, tak bychom se vždy měli pokusit o jeho rekonstrukci. N. VII jakožto periferní nerv má schopnost regenerace a rozsah jeho funkčního zotavení do značné míry závisí na místě a povaze jeho poranění. V případě viditelného přerušení n. VII během operace je snaha o rekonstrukci přímou anastomózou end to end či s využitím vmezeřeného štěpu. V momentě, kdy přímá anastomóza není možná, se využívá zkřížených anastomóz ve druhé době (např. anastomóza s n. hypoglossus). Mimo rekonstrukční chirurgie je z chirurgických přístupů možno také využít reanimace obličej (Fík et al., 2017; Volk et al., 2010). Porucha funkce n. VII se může objevit bez ohledu na zachování anatomické kontinuity nervu. I v tomto případě je nutné zahájit podpůrnou fyzioterapii, prevenci a léčbu možných oftalmologických komplikací. Aktivní cvičení mimických svalů hraje důležitou roli při obnově funkce. Komplexní fyzioterapeutická péče zahrnuje také terapeutickou masáž, teplé obklady, lymfodrenáž či fototerapii (Flasar et al., 2017).

### Sluch

Uchování sluchu je i přes veškerý pokrok v chirurgii baze lební stále velkou výzvou.

Souhrnná data ukazují, že trvalé uchování užitečného sluchu zůstává často nedosažitelným cílem a u většiny pacientů nakonec dojde ke ztrátě sluchu v důsledku onemocnění či následné léčby. Užitečný sluch ztratí do 10 let od diagnózy 50–75 % pacientů s VS, a to bez ohledu na volenou léčebnou modalitu (Carlson et al., 2018).

Ztráta binaurálního slyšení způsobuje zhoršené porozumění v hlučném prostředí a ztrátu stranové diskriminace, což je pro daného jedince silně hendikepující. Existuje několik možností rehabilitace sluchu (Drusin et al., 2019).

Mezi metody vyžadující chirurgickou intervenci patří především implantabilní korekční systémy obecně nazývané BAHD (Bone Anchored Hearing Device). BAHD se skládá ze sluchového procesoru spojeného s titanovým implantátem, který je pevně fixován v kosti. Zvuk je zachycen sluchovým procesorem a poté formou vibrací přenášen ze strany postiženého ucha na stranu ucha zdravého. Před samotnou operací se „na zkoušku“ často využívá kostní sluchadlo v podobě BAHAsoftband, kdy je zvukový procesor napojen na elastickou čelenku bez nutnosti chirurgické intervence (Bouček et al., 2016). Novým trendem a předmětem zkoumání je možnost kochleární implantace, je však proveditelná pouze u pacientů se zachovaným sluchovým nervem. Pro pacienty s oboustrannou hluchotou a nefunkčními/přerušenými sluchovými nervy je možné využít kmenový implantát (Wong et al., 2019).

Mezi nechirurgické metody patří konvenční sluchadla, která lze využít u pacientů s alespoň částečně zachovalým sluchem, dále již výše zmíněná BAHAsoftband, či tzv. CROS systémy (Contralateral Routing of signals). Podstatou metody CROS je kompenzace sluchu pomocí kombinace dvou komunikujících sluchadel, kdy dochází k převedení zvuku ze sluchadla na postižené straně do sluchadla na straně zdravé. Mezi nevýhody této metody patří především změněná kvalita zvuku a nutnost využití sluchadla jak na postiženém, tak na zdravém uchu, což je pro mnoho pacientů neakceptovatelná překážka (Bishop et al., 2010).

Navzdory dostupnosti těchto metod nakonec využívá možnosti sluchové rehabilitace jen asi 20 % pacientů. Částečně kvůli omeze-

**Obr. 4.** Využití virtuální reality u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu jako doplňku vestibulární rehabilitace



ním, které tyto technologie přinášejí, ale také proto, že se pacienti adekvátně adaptují na vzniklý sluchový deficit. Rozšířené poradenství a screening kvality života související se sluchem by mohl zvýšit využívání moderních technologií a zlepšit tak kvalitu života (Drusin et al., 2019).

### Vestibulární rehabilitace

Intenzivní vestibulární rehabilitace je jedním ze základních aspektů v péči o pacienta s VS. U většiny pacientů dojde po resekci nádoru ke vzniku akutní periferní, či kombinované vestibulární léze projevující se převážně závratěmi a posturální nestabilitou, někdy doprovázená i vegetativními příznaky. Mezi významné faktory ovlivňující kompenzaci patří stav pacienta před operací, stav jeho vestibulárního aparátu a velikost tumoru. Cílem rehabilitace je pak posílení vlivu náhradních kompenzačních mechanismů, zraku a propriocepce, a tím urychlení centrální kompenzace. Důležitá je včasná rehabilitace pod vedením rehabilitačního pracovníka. V případě centrální léze nemusí dojít k plné kompenzaci. (Balatková et al., 2018).

Rehabilitace zahrnuje cviky zaměřující se na pohyby očí a posturální cvičení. Snaha je o co nejrychlejší opuštění lůžka, samostatnou chůzi a soběstačnost v běžných úkonech. Jednou z možností je využití tzv. virtuální reality (Obr. 4), která pomáhá pacientům při zvládnání dříve běžných, ale nyní problema-

tických situací, jako je jízda na eskalátorech či autem.

Při snaze o urychlení kompenzace lze před výkonem využít chemické vestibulární ablace, tzv. prehabituace. Transtympanální aplikací gentamycinu dojde k vyřazení funkce rovnovážného ústrojí na postižené straně a nastartování kompenzačních mechanismů již předoperačně (Balatkova et al., 2020).

## Závěr

V posledních dekádách se diagnostika a léčba vestibulárních schwannomů značně změnila. Diagnostikujeme více menších nádorů a pozorujeme zvyšující se incidenci u starších pacientů. Mezi základní postupy patří observace, mikrochirurgie či stereotaktická radio-terapie. Léčebné algoritmy mimo radikalitu výkonu také často zohledňují lepší funkční

výsledek a preference samotného pacienta. Mezi zásadní otázky pak patří možnost zachování sluchu či poškození lícního nervu. Příčina vzniku a přesná patofyziologie na molekulární úrovni však zůstávají stále neobjasněny a ozřejnění těchto mechanismů by v budoucnu mohlo značně usnadnit rozhodování o léčebných postupech a otevřít tak dveře cílené terapii.

## LITERATURA

1. Aarnisalo AA, Suoranta H, Ylikoski J. Magnetic resonance imaging findings in the auditory pathway of patients with sudden deafness. *Otol Neurotol*. 2004;25(3):245-249. doi:10.1097/00129492-200405000-00008.
2. Balatková Z, Čada Z, Hrubá S, et al. Assessment of visual sensation, psychiatric profile and quality of life following vestibular schwannoma surgery in patients prehabilitated by chemical vestibular ablation. 2020;164(4):444-453. doi:10.5507/bp.2019.056.
3. Balatková Z, Černý R, Fík Z, et al. Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu. *Otorinolaryngologie a foniatrie*. 2018;67(4):91-94.
4. Betka J, Zvěřina E, Balogová Z, et al. Complications of microsurgery of vestibular schwannoma. *Biomed Res Int*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/315952.
5. Bishop C, Eby T. The current status of audiologic rehabilitation for profound unilateral sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2010;120(3):552-556. doi:10.1002/lary.20735.
6. Bouček J, Vokřál J, Černý L, et al. Baha jako možné řešení jednostranné hluchoty. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2016;79(3):324-330.
7. Carlson M, Link M Vestibular Schwannomas. Ingelfinger JR, ed. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(14):1335-1348. doi:10.1056/NEJMra2020394.
8. Carlson M, Vivas E, McCracken D, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Hearing Preservation Outcomes in Patients with Sporadic Vestibular Schwannomas. In: *Clinical Neurosurgery*. Vol 82. Oxford University Press; 2018:E35-E39. doi:10.1093/neuros/nyx511.
9. Coughlin A, Hunt A, Gubbels S. Is Hearing Preserved Following Radiotherapy for Vestibular Schwannoma? Published online 2018. doi:10.1002/lary.27421.
10. Drusin M, Lubor B, Losenegger T, Selesnick S. Trends in Hearing Rehabilitation Use Among Vestibular Schwannoma Patients. Published online 2019. doi:10.1002/lary.28316.
11. Erickson N, Schmalz P, Agee B, et al. Koos Classification of

- Vestibular Schwannomas: A Reliability Study. *Clin Neurosurg*. 2019;85(3):409-414. doi:10.1093/neuros/nyy409.
12. Fík Z, Chovanec M, Zvěřina E, et al. Funkce lícního nervu po mikrochirurgické léčbě vestibulárního schwannomu. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2017;80(5):545-551. doi:10.14735/amcsnn2017545.
13. Fík Z, Vlasák A, Zvěřina E, et al. Which Epidemiological Characteristics Drive Decision Making in the Management of Patients with Vestibular Schwannoma? *Biomedicine*. 2023;11(2):340. Published 2023 Jan 25. doi:10.3390/biomedicine11020340.
14. Flasar J, Volk G, Granitzka T, et al. Quantitative facial electromyography monitoring after hypoglossal-facial jump nerve suture. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017;2(5):325-330. doi:10.1002/liv2.95.
15. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. Eano guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol*. 2020;22(1):31-45. doi:10.1093/neuonc/noz153.
16. Hunter J, Francis D, O'Connell B, et al. Single Institutional experience with observing 564 vestibular schwannomas: Factors associated with tumor growth. *Otology and Neurotology*. 2016;37(10):1630-1636. doi:10.1097/MAO.0000000000001219.
17. Johnson S, Kano H, Faramand A, et al. Long term results of primary radiosurgery for vestibular schwannomas. *J Neurooncol*. 2019;145(2):247-255. doi:10.1007/s11060-019-03290-0.
18. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. 2003;24(4):642-649. doi:10.1097/00129492-200307000-00019.
19. Kim G, Hullar T, Seo J. Comparison of balance outcomes according to treatment modality of vestibular schwannoma. *Laryngoscope*. 2020;130(1):178-189. doi:10.1002/lary.27830.
20. Kim J, Cho Y. Growth of vestibular schwannoma: long-term follow-up study using survival analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(8):2237-2245. doi:10.1007/s00701-

- 2021-04870-8.
21. Koors P, Thacker L, Coelho D. ABR in the diagnosis of vestibular schwannomas: A meta-analysis. *American Journal of Otolaryngology – Head and Neck Medicine and Surgery*. 2013;34(3):195-204. doi:10.1016/j.amjoto.2012.11.011.
22. Marinelli J, Grossardt B, Lohse C, Carlson M. Prevalence of Sporadic Vestibular Schwannoma: Reconciling Temporal Bone, Radiologic, and Population-based Studies. *Otology & Neurotology*. 2019;40(3):384-390. doi:10.1097/MAO.0000000000002110.
23. Profant O, Bureš Z, Balogová Z, et al. Decision making on vestibular schwannoma treatment: predictions based on machine-learning analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-97819-x.
24. Reznitsky M, Babel M, Petersen S, et al. The natural history of vestibular schwannoma growth-prospective 40-year data from an unselected national cohort. *Neuro Oncol*. 2021;23(5):827-836. doi:10.1093/neuonc/noaa230.
25. Rosahl S, Bohr C, Lell M, Hamm K, Iro H. Diagnostics and therapy of vestibular schwannomas – an interdisciplinary challenge. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017;16:Doc03. doi:10.3205/cto000142.
26. Scholte M, Hentschel MA, Kunst HP, Steens SCA, Rovers MM, Grutters JPC. *Potential savings in the diagnosis of vestibular schwannoma*. Published online 2017. doi:10.1111/coa.12973.
27. Sun MZ, Oh MC, Safaei M, et al. Neuroanatomical correlation of the house-brackmann gading system in the microsurgical treatment of vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus*. 2012;33(3). doi:10.3171/2012.6.FOCUS12198.
28. Volk GF, Pantel M, Guntinas-Lichius O. Modern concepts in facial nerve reconstruction. *Head Face Med*. 2010;6(1). doi:10.1186/1746-160X-6-25.
29. Wong K, Kozin ED, Kanumuri V, et al. Auditory brainstem implants: Recent progress and future perspectives. *Front Neurosci*. 2019;13(JAN). doi:10.3389/fnins.2019.00010.
30. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, et al. Facial nerve preservation after vestibular schwannoma Gamma Knife radiosurgery. *J Neurooncol*. 2009;93(1):41-48. doi:10.1007/s11060-009-9842-

# 36. český a slovenský epileptologický sjezd

# 70. český a slovenský sjezd klinické neurofyzologie

24.–25. 10. 2024 | Central Park Flora, Olomouc

## PŘEDSEDA SJEZDŮ

- prof. MUDr. Ing. Petr Hlušítk, Ph.D.

## ODBORNÁ GARANCE

- Česká liga proti epilepsii
- Slovenská liga proti epilepsii
- Česká společnost pro klinickou neurofyzologii ČLS JEP

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- od 1. 9. 2024: 3 500 Kč
- při registraci na místě: 3 800 Kč

## POŘADATEL

- SOLEN, s. r. o., ve spolupráci  
s Neurologickou klinikou FN Olomouc

## AKTIVNÍ ÚČAST

- Máte-li zájem o aktivní účast  
v odborném programu sjezdů, přihlaste se  
na [www.sjezdvomouci.cz](http://www.sjezdvomouci.cz)

## AKREDITACE

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

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

s velkým potěšením si Vás dovoluujeme pozvat na **36. český a slovenský epileptologický sjezd a paralelně pořádaný 70. český a slovenský sjezd klinické neurofyzologie ve dnech 24.–25. 10. 2024 v hotelu Central Park Flora v centru Olomouce.**

Epileptologický sjezd organizuje Česká a Slovenská liga proti epilepsii jako setkání neurologů a dětských neurologů z ambulancí i klinických pracovišť, ale i psychologů, genetiků, radiologů a dalších specialistů podílejících se na péči o nemocné s epilepsií; kolegů z řad středního zdravotního personálu (sester, EEG laborantek, apod.), jakož i neurovědců zapojených do epileptologického výzkumu. Věříme, že půjde o skvělou příležitost sdílet řadu nových poznatků a zkušeností z klinické praxe i experimentální epileptologie.

**Hlavním tématem** letošního epileptologického sjezdu bude **semiologie epileptických záchvatů**. S radostí informujeme, že **hlavním řečníkem v této sekci bude Dr. Laura Tassi z „Claudio Munari“ Epilepsy Centre, Milano, Itálie:** neuroložka, neurofyzioložka, celosvětově uznávaná kapacita v oblasti video-EEG monitorování a předoperační diagnostiky dětských i dospělých pacientů s epilepsií.

**Dalšími tématy epileptologického sjezdu** budou například epilepsie u žen, věkově vázané epilepsie, epileptochirurgie a v neposlední řadě vzrušující vývoj v oblasti epileptologického výzkumu, diagnostických metod a inovativních terapeutických přístupů. Naším cílem je poskytnout vám, prostřednictvím přednášek, workshopů a diskuzí, nejmodernější poznatky přínosné pro vaši každodenní praxi.

**Paralelní uspořádání Neurofyziolegického sjezdu navazuje na loňský úspěšný „dvojsjezd“ v Brně** a pokračování v tomto formátu bylo podpořeno oběma pořádajícími společnostmi. Neurofyziolegický sjezd opět poskytne prostor aktualitám a novinkám elektrofyziolegických metod (EMG, EEG, evokované potenciály, neurostimulace) a zároveň novějších metod mapování mozku pomocí multimodální a funkční magnetické rezonance v gesci příslušné sekce (HuBraM). Také v Olomouci proběhnou v obou dnech tradiční dopolední školy neurofyziolegie, ve čtvrtek ještě před slavnostním zahájením vlastního neurofyziolegického sjezdu.

Zároveň doufáme, že kongres bude perfektní příležitostí pro navázání nových kontaktů s kolegy a sdílení zkušeností. Historické město Olomouc s neopakovatelným geniem loci nám poskytne skvělé zázemí pro odbornou i společenskou část programu.

**Těšíme se na osobní setkání v říjnu v Olomouci!**

Za organizační výbor,  
prof. MUDr. Ing. Petr Hlušítk, Ph.D.,  
prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D., MUDr. David Krýsl, Ph.D.

Registraci, nejaktuálnější organizační informace a plánovaný program naleznete na  
[www.sjezdvomouci.cz](http://www.sjezdvomouci.cz)



# Současná praxe a budoucí využití virtuální reality v neurovědě a neurologii

**Petr Roudenský, Msc., Bc. Jan Horský**

The University of Sheffield: Neuroscience – Neurodegeneration, Velká Británie

Virtuální realita a její aplikace pro medicínské účely byla zkoumána již od 90. let minulého století, především v oblasti neurověd a neurochirurgie. Výrazný technologický pokrok posledních let však učinil tuto technologii výkonnější a především dostupnější, přičemž s rostoucím povědomím o jejím potenciálu strmě narůstá i její využití v medicínském výzkumu i praxi. Kromě pre-operativního využití, simulací, výcviku a tele-proctoringu v neurochirurgii se virtuální realita stále více uplatňuje také v neurorehabilitaci a neuropsychiatrii, zejména v rámci inovativních terapeutických přístupů. Přestože potenciál této stále se zdokonalující technologie je v řadě oblastí medicíny považován za revoluční, většina provedených studií pracuje s malými vzorky. Mnohé ze slibných výsledků je tak třeba potvrdit rozsáhlejším výzkumem.

**Klíčová slova:** virtuální realita, neurověda, neurochirurgie, neurologie.

## Current practice and future use of virtual reality in neuroscience and neurology

Virtual reality and its applications for medical purposes have been studied since the 1990s, especially in the field of neuroscience and neurosurgery. However, significant technological advances in recent years have made this technology more powerful and, most importantly, more accessible, and its use in medical research and practice is growing rapidly as awareness of its potential increases. In addition to pre-operative use, simulation, training and tele-proctoring in neurosurgery, virtual reality is increasingly being applied in neurorehabilitation and neuropsychiatry, particularly in the context of innovative therapeutic approaches. Although the potential of this ever-improving technology is considered revolutionary in many fields of medicine, most of the studies conducted have worked with small samples. Thus, many of the promising results need to be confirmed by more extensive research.

**Key words:** virtual reality, neuroscience, neurosurgery, neurology.

Využití virtuální reality (VR) pro účely výzkumu i klinické medicíny bylo předmětem značného zájmu a zkoumání již od počátku 90. let minulého století (Cipresso et al., 2018). Největšího úspěchu bylo dosaženo v oblasti neurověd a neurochirurgie, kdy VR začala být používána primárně pro zlepšování peri-operativního plánování, simulace zákroků pro účely výcviku a vzdělávání či poskytování prostředí pro rehabilitaci pacientů (Scott et al., 2022), přičemž tato i další potenciální užití byla omezena jak samotnou technologií, tak její vysokou cenou.

Důsledkem výrazného technologického rozvoje, růstu výpočetní síly a snižování výrobních nákladů došlo v posledních letech v oblasti VR ke značnému pokroku, jenž ve výsledku učinil tuto technologii mnohem výkonnější a zároveň dostupnou pro širší veřejnost i jednotlivce. To spolu s rostoucím povědomím o potenciálu VR vedlo ke strmému nárůstu jejího využití v zábavním průmyslu, vzdělávání, vojenskosti i medicíně, kde dochází k jejímu stále vyššímu zapojení do výzkumu a klinické praxe.

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

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

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest:

Not applicable.

#### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):310-314

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.036>

Článek přijat redakcí: 15. 4. 2024

Článek přijat k publikaci: 14. 5. 2024

**Petr Roudenský MSc.**

[proudensky1@sheffield.ac.uk](mailto:proudensky1@sheffield.ac.uk)

V medicíně nachází VR uplatnění v širokém spektru oblastí jak pro lékaře, tak pro pacienty. Tento článek poskytuje přehled o rozvoji a trendech využití VR v neurologii, respektive v oblastech neurochirurgie, neurorehabilitace a neuropsychiatrie s cílem představit současný stav, perspektivy a některé ze slibných a inovativních oblastí aplikace, jež jsou zkoumány zejména v posledních několika letech.

## Virtuální a augmentovaná realita

Technologii virtuální reality lze definovat jako souhrn hardwarových a softwarových systémů, které cílí na dosažení komplexní a imerzivní smyslové iluze přítomnosti jedince v jiném prostředí (Biocca et Levy, 1995), a to primárně za účelem poskytnutí ovladatelné a reprodukovatelné sensoricko-motorické a kognitivní aktivity (Fuchs et al., 2006). Důležitý aspekt VR spočívá v tom, že jedinec si uvědomuje pouze velmi omezeně až minimálně, že se nachází v uměle vytvořeném prostředí a vnímá v něm svoji přítomnost, což je v případě výzkumu zásadní pro jeho ekologickou validitu (Thurley, 2022). Pro svoji schopnost působit na jedince do té míry, že se cítí v simulovaném prostředí skutečně přítomen, je VR označována jako imerzivní.

Z pohledu uživatele tak VR umožňuje prožívat přítomnost ve virtuálních světech se všemi jejími aspekty, od volného pohybu, interakce s prostředím a jeho prvky až po interakci sociální, ať už s jinými uživateli, nebo charaktery řízenými umělou inteligencí. Právě sociální interakce je důležitým prvkem VR, jejíž význam a pozitivní vliv na redukci úzkosti a pocitů sociální izolace byl studován v době pandemie covidu-19 v letech 2020/21 (Kenyon et al., 2023).

Na tomto místě je vhodné představit také související technologii augmentované reality (AR), kdy nedochází k celkovému nahrazení reality jako u VR, ale k jejímu rozšíření, augmentaci prostřednictvím umělých sensorických vjemů. AR je tedy založena na superpozici virtuálních objektů (počítačem generovaných obrazů, textu, zvuků atd.) do reálného prostředí (Faust et al., 2012). AR technologie průběžně skenuje okolní prostor za účelem rozpoznání a rozložení fyzických prvků a následně na základě údajů o pohybu uživatele a směru jeho pohledu upravuje po-

zici a perspektivu virtuálních objektů, které tak zůstávají zakotveny v prostoru stejně, jako by byly skutečné.

Typickými zařízeními pro VR a AR jsou náhlavní soupravy – brýle či helmy – poskytující stereoskopické zobrazování prostřednictvím samostatného displeje s dostatečně vysokým rozlišením pro každé oko, prostorový zvuk a případně zařízení pro haptickou odezvu.

Na rozdíl od prosté sensorické stimulace je VR interaktivní, neboť virtuální prostředí reaguje na chování uživatele v reálném čase a představuje tedy uzavřenou smyčku mezi stimulací, percepcí a akcí (Thurley, 2022). Z pohledu neurovědy je významná skutečnost, že fyziologické a psychologické reakce jedince v prostředí virtuální reality jsou velmi podobné těm skutečným (Sokołowska, 2024), což představuje účinnou a vysoce kontrolovatelnou techniku pro výzkum neuronálních korelátů percepce a chování (Thurley, 2022).

## Neurochirurgie

Patrně nejvíce prostudovanou a v neurochirurgické praxi využívanou aplikací VR a AR je pre-operativní plánování a intra-operativní navigace (Paro et al., 2022), kdy je z dat získaných jednou nebo více zobrazovacími metodami rekonstruován trojrozměrný obraz požadované oblasti v kontextu skutečného prostoru, umožňující vnímání hloubky i manipulaci prostřednictvím přirozených pohybů rukou. Demonstrativní využití AR umožňující interaktivní studium anatomických poměrů konkrétního pacienta je zobrazeno na obrázcích 1 až 3 níže (obrazová dokumentace použita se souhlasem pacientky).

Další oblastí využití VR jsou simulace zákroků za účelem výuky, nácviku nebo zdokonalení určitých technik nebo postupů v krizových situacích, přičemž existující systémy nabízejí mnohé konkrétní procedury, jako je zavedení ventrikulostomického katétru nebo modely subpiální resekce (Mishra et al., 2022).

Značný potenciál nabízí aplikace VR v tele-proctoringu, kdy je možné školení chirurgů v komplexních zákrocích bez ohledu na jejich geografickou lokaci, což bylo v praxi demonstrováno v řadě případů, kdy chirur-

gům provádějícím operaci v nízkopříjmových zemích asistují skrze VR zahraniční mentoři (Higginbotham, 2021).

Poněkud kontroverzním tématem je využití VR za účelem seznámení pacienta se zákrokem, poučení a následného získání informovaného souhlasu. Ačkoli dle jedné z provedených studií (Perin et al., 2020) pacienti tuto možnost ocenili a jejich objektivní porozumění dané proceduře bylo vyšší než v kontrolní skupině, dodatečné informace a zejména pak informace o možných rizicích, komplikacích a jejich následcích mohou u pacientů zhoršit případné obavy a úzkost. Problematické však může být i vytvoření falešného pocitu bezpečí v případě, kdy se skutečná procedura od použité simulace odchýlí (Mishra et al., 2022).

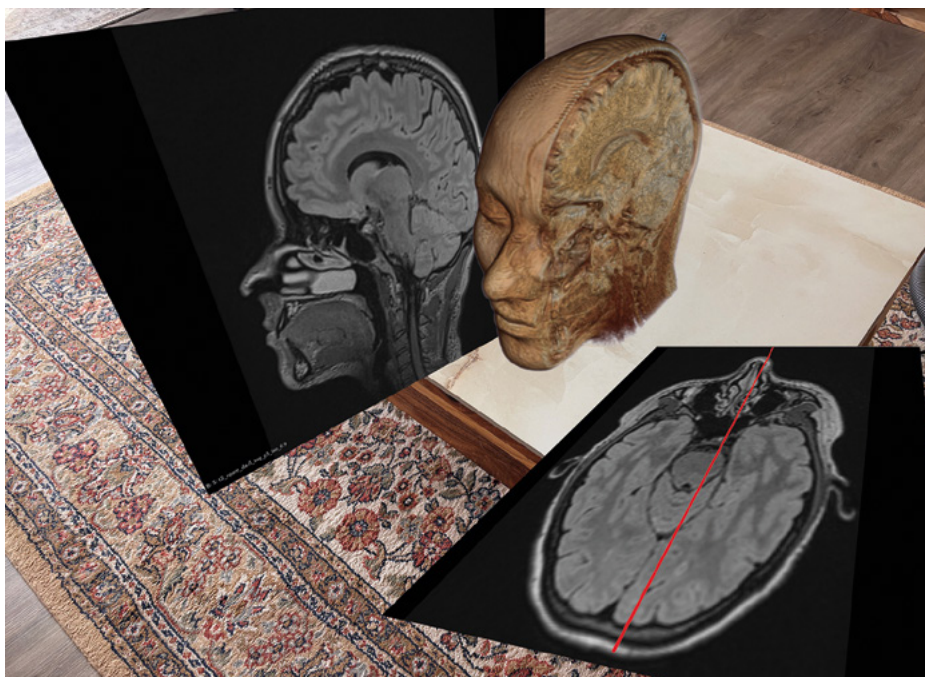
Využití plného potenciálu VR jako diagnostického nástroje bylo blíže zkoumáno až v poslední dekádě, přičemž dosavadní poznatky naznačují, že diagnostická přesnost a účinnost neurozobrazovacích metod – o něž se do značné míry opírá rozhodování a tvorba diagnózy v cerebrovasikulární a neurointervenční chirurgii – mohou být prostřednictvím VR výrazně navýšeny (Mitha et al., 2013). Jedna z publikovaných prací například při srovnání VR a konvenčních zobrazovacích metod naznačuje, že v diagnostice intrakraniálních aneurysmat, zejména pak malých a těch, která přiléhají ke spodině lebeční, dosahuje VR lepších výsledků (Liu et al., 2018). Právě v užití VR k diagnostickým účelům však v současnosti dochází k enormnímu pokroku v kombinaci s analýzou dat umělou inteligencí (AI), poskytující okamžitou a komplexní analýzu anatomických struktur a jejich lézí (Wu et al., 2024).

Specifickým případem je užití VR během awake kraniotomie, kde umožňuje mapování komplexních kognitivních funkcí (Mofatteh et al., 2022). Publikované práce naznačují účinnost v intra-operativním testování zorného pole (Mazerand et al., 2017), řeči (Delion et al., 2020) a sociální kognice (Bernard et al., 2018). U posledního zmíněného interagoval pacient ve VR s avatarem (vizuální reprezentací osoby ve virtuálním prostředí) neuropsychologa, jehož gesta měl popsat a reprodukovat. Výhodou tohoto přístupu je rychlá, jednoznačná reakce pacienta a sku-

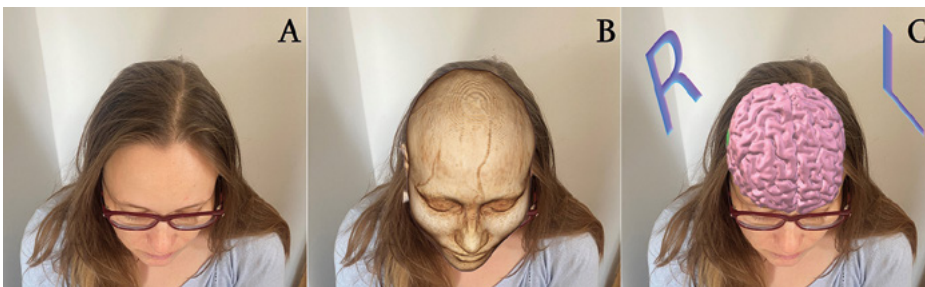
**Obr. 1.** Augmentovaná realita – model pacientky získaný zpracováním dat z MRI je promítán do reálného prostředí, ve kterém je jeho pozice zakotvena bez ohledu na pozici pozorovatele; s modelem lze pracovat gesty rukou



**Obr. 2.** Augmentovaná realita – spolu s modelem pacientky jsou zobrazeny (jako samostatné objekty, s nimiž lze manipulovat) příslušné snímky MRI; v praxi je však výhodnější jejich fixní zobrazení v zorném poli, které zamezuje zkreslení perspektivou



**Obr. 3.** Skrze VR brýle lze pozorovat nezměněný obraz (A), projekci trojrozměrného modelu pacientky vytvořeného z dat MRI (B) či jeho část, v tomto případě mozek (C), která se v reálném čase přizpůsobuje pohybu i směru pohledu; ukazatele R a L na obrázku 1C udávají orientaci modelu



tečnost, že tento není pouhým pasivním pozorovatelem, ale aktivním účastníkem (Mofatteh et al., 2022). Následně lze v takových případech využít VR také k odvedení pozornosti pacienta a zmírnění jeho nervozity (Bernard et al., 2023).

### Neurorehabilitace

Zejména u pacientů po neurochirurgických zákrocích se VR začíná využívat několika různými způsoby (Mishra et al., 2022) – k vytvoření poutavého virtuálního tréninkového prostředí pro motorickou rehabilitaci, pro zavedení tele-rehabilitačních služeb umožňujících hodnocení pokroku terapeutem přítomným pouze virtuálně a k simulaci úloh nebo prostředí umožňujících rehabilitaci a hodnocení kognitivních funkcí. Jako slibné se jeví také využití v emoční rehabilitaci, kde byla sledována aktivace zotavujících mechanismů, a to včetně hipokampální neuroplasticity a neurogeneze, které se podílejí na reakci na stres a kontrole emocí (Georgiev et al., 2021).

V oblasti rehabilitace je zároveň výhodou poutavost, zábavnost a pozitivní zpětná vazba, kterou VR nabízí, což má zásadní význam pro prevenci frustrace pacientů a ztrátu motivace (Mishra et al., 2022).

Kromě výše uvedeného se za stejným účelem VR začíná využívat i u řady neurologických onemocnění – například několik prací publikovaných v roce 2023 prokázalo u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) po tréninku ve VR zlepšení zručnosti a motorických funkcí horních končetin, stejně jako zlepšení ve zvládnání každodenních aktivit, vnímané kvalitě života, náladě a spokojenosti (Pau et al., 2023).

### Neuropsychiatrie

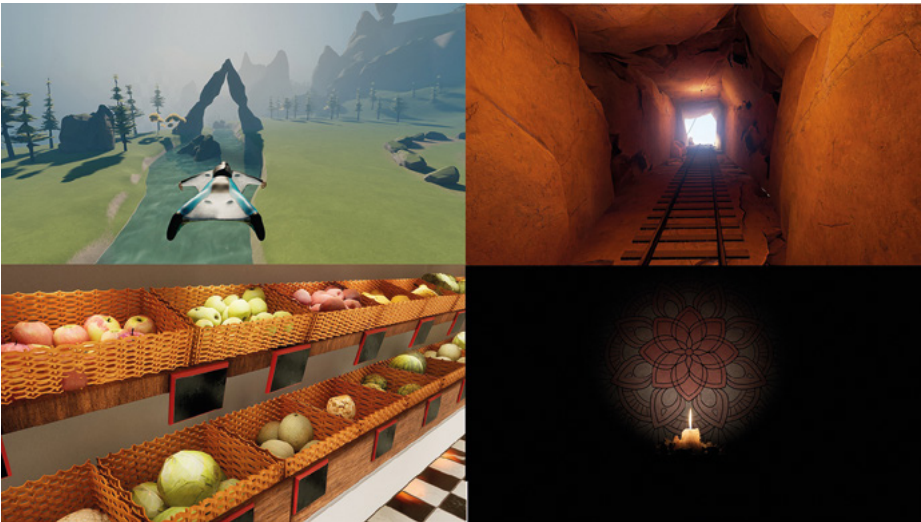
První oblastí neuropsychiatrie, v níž bylo úspěšně zkoumáno využití VR, je léčba pacientů stížených specifickými fobiemi, obsedantně-kompulzivními poruchami, schizofrenií, posttraumatickými stresovými poruchami a poruchami autistického spektra (Scott et al., 2022).

U osob se situační úzkostí, například z vystupování na veřejnosti, je VR používána k simulaci daného prostředí tak, aby pacientovi pomohly překonat stres, který mu působí.

**Obr. 4.** Logická hra pro virtuální realitu, kombinující kognitivní i motorickou stimulaci využívající pohybu vlastní rukou pro uchopení a práci s předměty (Machizzle, Infinite Production)



**Obr. 5.** Virtuální realitu lze využít při terapii akrofobie, klaustrofobie, obsedantně-kompulzivní poruchy i jako bezpečné prostředí pro relaxaci a meditaci; snímky pořizeny z VR aplikací společnosti Infinite Production



**Obr. 6.** Měření EEG během používání VR (archiv autorů)



V případě specifických fobií jsou prostřednictvím VR realizovány typicky techniky desenzibilizace a zaplavení (virtuální expoziční terapie – VRET, kdy je v simulovaném prostředí pacient vystaven konkrétním obávaným podnětům postupně anebo v pl-

né intenzitě, což je umocněno multisenzorickou povahou stimulace poskytované VR (Lindner et al., 2020). Tato myšlenka není nová, přičemž již v roce 1995 bylo úspěšně experimentováno s VR u pacientů trpících akrofobií (Rothbaum et al., 1995). V Česku se touto

problematikou intenzivně zabývá Centrum výzkumu virtuální reality v duševním zdraví a neurovědách působící v Národním ústavu duševního zdraví.

Podobným způsobem je VR aplikována v případě posttraumatických stresových poruch, kde studie provedené na různorodých skupinách pacientů prokázaly, že tato terapie ve většině případů zlepšuje tradiční kognitivně-behaviorální terapii a dosahuje úspěšnosti 66–90 % (Wiederhold et Bouchard, 2014).

U pediatrických pacientů s poruchami autistického spektra a přidruženými neurologickými chorobami řada provedených studií potvrdila, že zapojení VR pomáhá rozvíjet pozornost, exekutivní a jazykové funkce a v kombinaci se standardními technikami rehabilitace zlepšují jejich kognitivní a sociální vývoj (Zhao et al., 2022).

Jednou z hlavních výhod této aplikace VR je plná kontrola terapeuta nad situací, který může zcela eliminovat nepředvídatelné události, upravovat dané prostředí a podmínky nebo opakovat konkrétní scénáře (např. expozici) ve stejné podobě tolikrát, kolikrát je to nutné.

Druhou oblastí neuropsychiatrie, kde se VR začíná využívat, je diagnostika a péče o pacienty trpící mírnou kognitivní poruchou a demencí způsobenou neurodegenerativními chorobami, přičemž slibných výsledků bylo dosaženo zejména v pracích zabývajících se Alzheimerovou chorobou (Tian et al., 2023). Pilotní studie naznačují, že kognitivní trénink ve virtuálním prostředí je pro pacienty subjektivně zajímavější a příjemnější, díky čemuž vyjadřují větší míru spolupráce a ochotu k účasti (Manera et al., 2016).

Specifickým příkladem využití VR je simulace audiovizuálního vnímání světa pacientů trpících psychózou, přičemž dle provedených studií zaměřených na schizofrenii (Cachia et al., 2024) nebo psychiatrické projevy pozdního stadia Parkinsonovy choroby (Goldman et al., 2016) jde o účinný edukační nástroj pro zdravotníky i pečující osoby.

S touto oblastí nepřímo souvisí rostoucí využití VR v oblasti mindfulness a relaxačních technik, čímž se zabývají autoři v rámci vlastního nezávislého výzkumu.

## Omezení a nedostatky

První skupina nedostatků a omezení využití VR vychází z jejího vlivu na uživatele, kdy častá je nejen kinetóza, ale v případě delšího nebo častějšího užívání také fyzický diskomfort, způsobený hmotností náhlavní soupravy. Vážnější potíže, například vizuální halucinace u pacientů s Parkinsonovou chorobou (Albani et al., 2015), jsou zatím hlášeny spíše výjimečně, nicméně jejich skutečný výskyt zatím nelze spolehlivě hodnotit.

Další nedostatky nebo omezení jsou specifické pro jednotlivá využití – v případě VR simulátorů využívaných v neurochirurgii je to neschopnost poskytnout zcela realistický zážitek (Hey et al., 2023), u kognitivní rehabilitace může být obtížné nalezení rovnováhy mezi kontrolovaným prostředím pro trénink a ekologicky validními scénáři, aby se zajistilo, že kognitivní přínosy dosažené ve VR budou

replikovány v reálném světě (Catania et al., 2023), a v případě použití AR během neurochirurgického zákroku může u chirurga dojít k chybnému vnímání hloubky nebo asynchronnosti mezi vizuálními a taktilními vjemy (Hey et al., 2023).

Poslední kategorie omezení souvisí s etickými a právními aspekty a technologií samotnou – její dostupností (v případě vysoce pokročilých systémů), nutností nácviku obsluhy a získání praxe v jejím používání (Mishra et al., 2022), problematikou ochrany soukromí, shromážděných VR dat a dalších informací o uživateli (Sokołowska, 2024) a dostupností vhodných softwarových aplikací pro jednotlivé oblasti použití a jejich specifika (například konkrétní prostředí či obávané podněty v expoziční terapii). V rámci výzkumných studií jsou dnes většinou využívány na míru vyvinuté anebo komerčně dostupné aplikace poskytující požadovaný obsah (příklady na obrázcích výše), které však

nejsou primárně určeny pro toto užití, což je pochopitelné vzhledem k tomu, že zavádění VR do klinické praxe je v mnoha oblastech teprve v počátcích.

## Závěr

Navzdory omezením a nedostatkům uvedeným výše – z nichž podstatnou část vyřeší dynamický vývoj a pokrok – se VR/AR stávají široce používanými nástroji v neurovědě i neurologii. Přestože významné pokroky nastávají v neurochirurgii každých 20 let, rapidní rozvoj technologie může tento trend a následnou transformaci tohoto i souvisejících oborů významně urychlit (Scott et al., 2022). Ačkoli v některých oblastech má VR/AR potenciál skutečně revoluční (Hey et al., 2023), většina provedených studií pracuje jen s malými vzorky a jejich závěry je tak nutné potvrdit důkladnějším a rozsáhlejším výzkumem.

## LITERATURA

- Albani G, Pedroli E, Cipresso P, et al. Visual hallucinations as incidental negative effects of virtual reality on parkinson's disease patients: A link with neurodegeneration? *Parkinson's Disease*. 2015;1-6. doi:10.1155/2015/194629.
- Bernard F, Lemée JM, Aubin G, et al. Using a virtual reality social network during awake craniotomy to map social cognition: Prospective trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2018;20(6). doi:10.2196/10332.
- Bernard F, Clavreul A, Casanova M, et al. Virtual reality-assisted awake craniotomy: a retrospective study. *Cancers*. 2023;15(3):949. doi:10.3390/cancers15030949.
- Biocca F, Levy MR (eds.). *Communication in the age of virtual reality*. New York, NY: Routledge Member of the Taylor and Francis Group. 1995.
- Cachia A. Simulating Schizophrenia through Virtual Reality and Artificial Intelligence. *Open Science Journal*. 2024;9(1). doi:10.23954/osj.v9i1.3373.
- Catania V, Rundo F, Panerai S, et al. Virtual reality for the rehabilitation of acquired Cognitive Disorders: A narrative review. *Bioengineering*. 2023;11(1):35. doi: 10.3390/bioengineering11010035.
- Cipresso P, Giglioli ACG, Ranya MA, et al. The past, present, and future of virtual and Augmented Reality Research: A network and cluster analysis of the literature. *Frontiers in Psychology*. 2018;9. doi:10.3389/fpsyg.2018.02086.
- Delion M, Klinger E, Bernard F, et al. Immersing patients in a virtual reality environment for brain mapping during awake surgery: Safety Study. *World Neurosurgery*. 2020;134. doi:10.1016/j.wneu.2019. 11. 047.
- Faust F, Roepke G, Catecati T, et al. Use of augmented reality in the usability evaluation of products. *Work*. 2012;41:1164-1167. doi:10.3233/wor-2012-0298-1164.
- Fuchs P, Moreau G, Auvray M. *Le traité de la réalité virtuelle*. Paris: Presses de l'Ecole des mines. 2006.
- Georgiev D, Georgieva I, Gong Z, et al. Virtual reality for neurorehabilitation and Cognitive Enhancement. *Brain Sciences*. 2021;11(2):221. doi:10.3390/brainsci11020221.
- Goldman J, Stebbins G, Fredericks D, et al. Experiencing parkinson's disease psychosis via virtual reality simulation: A novel and effective educational tool (P1.011). *Neurology*. 2016;86(16\_supplement). doi:10.1212/wnl.86.16\_supplement.p1.011.
- Hey G, Guyot M, Carter A, et al. Augmented reality in neurosurgery: A new paradigm for training. *Medicina*. 2023;59(10):1721. doi:10.3390/medicina59101721.
- Higginbotham G. Virtual connections: Improving global neurosurgery through immersive technologies. *Frontiers in Surgery*. 2021;8. doi:10.3389/fsurg.2021.629963.
- Kenyon K, Kinakh V, Harrison J. Social virtual reality helps to reduce feelings of loneliness and social anxiety during the COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*. 2023; 13(1). doi:10.1038/s41598-023-46494-1.
- Lindner P, Miloff A, Bergman A, et al. Gamified, automated virtual reality exposure therapy for fear of spiders: A single-subject trial under simulated real-world conditions. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11. doi:10.3389/fpsyg.2020.00116.
- Liu X, Tao H, Xiao X, et al. Use of the stereoscopic virtual reality display system for the detection and characterization of intracranial aneurysms: A ICOMPARISON with conventional computed tomography workstation and 3D rotational angiography. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2018;170:93-98. doi:10.1016/j.clineuro.2018. 04. 034.
- Manera V, Chapoulie E, Bourgeois J, et al. A feasibility study with image-based rendered virtual reality in patients with mild cognitive impairment and dementia. *PLOS ONE*. 2016a;11(3). doi:10.1371/journal.pone.0151487.
- Mazerand E, LeRenard H, Hue S, et al. Intraoperative subcortical electrical mapping of the optic tract in awake surgery using a virtual reality headset. *World Neurosurgery*. 2017;97:424-430. doi:10.1016/j.wneu.2016. 10. 031.
- Mishra R, Narayanan K, Umana GE, et al. Virtual reality in neurosurgery: Beyond neurosurgical planning. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3):1719. doi:10.3390/ijerph19031719.
- Mitha AP, Almekhlafi MA, Janjua MJJ, et al. Simulation and augmented reality in endovascular neurosurgery. *Neurosurgery*. 2013;72(Supplement 1). doi:10.1227/neu.0b013e31827981fd.
- Mofatteh M, Mashayekhi MS, Arfaei S, et al. Augmented and virtual reality usage in awake craniotomy: A systematic review. *Neurosurgical Review*. 2022;46(1). doi:10.1007/s10143-022-01929-7.
- Pau M, Porta M, Bertoni R, et al. Effect of immersive virtual reality training on hand-to-mouth task performance in people with multiple sclerosis: A quantitative kinematic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;69:104455. doi:10.1016/j.msard.2022.104455.
- Paro MR, Hersh DS, Bulsara KR. History of virtual reality and augmented reality in neurosurgical training. *World Neurosurgery*. 2022;167:37-43. doi:10.1016/j.wneu.2022. 08. 042.
- Perin A, Galbiati TF, Ayadi R, et al. Informed consent through 3D Virtual reality: A randomized clinical trial. *Acta Neurochirurgica*. 2020;163(2):301-308. doi:10.1007/s00701-020-04303-y.
- Rothbaum B, Hodges LF, Kooper R, et al. Effectiveness of computer-generated (virtual reality) graded exposure in the treatment of acrophobia. *American Journal of Psychiatry*. 1995;152(4):626-8. doi: 10.1176/ajp.152. 4. 626. PMID: 7694917.
- Scott H, Griffin C, Coggins W, et al. Virtual reality in the neurosciences: Current practice and future directions. *Frontiers in Surgery*. 2022;8. doi:10.3389/fsurg.2021.807195.
- Sokolowska B. Being in virtual reality and its influence on Brain Health – an overview of benefits, limitations and prospects. *Brain Sciences*. 2024;14(1):72. doi:10.3390/brainsci14010072.
- Tian Y, Kuruvilla MV, Park M. The use of virtual reality in screening for Preclinical Alzheimer's Disease: A scoping review protocol. *PLOS ONE*. 2023;18(2). doi:10.1371/journal.pone.0282436.
- Thurley K. Naturalistic neuroscience and virtual reality. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2022;16. doi:10.3389/fnys.2022.896251.
- Wiederhold BK, Bouchard S. Virtual reality for posttraumatic stress disorder. *Advances in Virtual Reality and Anxiety Disorders*. 2014;211-233. doi:10.1007/978-1-4899-8023-6\_10.
- Wu Y, Hu K, Chen DZ, Wu J. AI-Enhanced Virtual Reality in Medicine: A comprehensive survey. 2024;arXiv (Cornell University). <https://doi.org/10.48550/arxiv.2402.03093>.
- Zhao J, Zhang X, Lu Y, et al. Virtual reality technology enhances the cognitive and Social Communication of children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Public Health*. 2022;10. doi:10.3389/fpubh.2022.1029392.

# Fenfluramin

**MUDr. Ondřej Horák**

Centrum pro epilepsie Brno, Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

V následujícím přehledovém článku představujeme fenfluramin – „staro-nový“ lék, v minulosti používaný k léčbě obezity a nyní poměrně nově registrovaný v Evropské unii, USA a Velké Británii jako orphan drug k léčbě epileptických záchvatů asociovaných s Dravetové a Lennox-Gastautovým syndromem, tj. se závažnými a zpravidla ultrarefrakterními epileptickými encefalopatiemi. Mechanismus účinku fenfluraminu je založen na interakci se serotoninovými a sigma-1 receptory, což kromě redukce záchvatové aktivity slibuje pacientům i benefity v oblasti kognice, emocí a behaviorálních projevů. Účinnost a příznivý profil snášenlivosti byly prokázány ve čtyřech randomizovaných studiích fáze III a následně potvrzeny ve dvou navazujících otevřených studiích.

**Klíčová slova:** Dravetové syndrom, Lennox-Gastautův syndrom, protizáchvatová medikace, účinnost.

## Fenfluramine

In the following review article, we introduce fenfluramine – an „old-new“ drug, used in the past for the treatment of obesity and now relatively newly registered in the European Union, the USA and the UK as an orphan drug for the therapy of epileptic seizures associated with Dravet and Lennox-Gastaut syndrome, i.e. with severe and generally ultrarefractory epileptic encephalopathies. The mechanism of action of fenfluramine is based on interaction with serotonergic and sigma-1 receptors, which, in addition to reducing seizure activity, promises to patients cognitive, emotional, and behavioral benefits. Efficacy and a safety profile have been proved in four randomized phase III trials and subsequently confirmed in two follow-up open-label studies.

**Key words:** Dravet syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, antiseizure medication, efficacy.

## Úvod

Fenfluramin (FFA) je nový protizáchvatový lék (antiseizure medication; ASM) s duálním mechanismem účinku. Chemicky jde o substituovaný amfetamin (3-trifluoromethyl-N-ethylmetamfetamin), sestávající ze dvou enantiomerů – dexfenfluraminu a levofenfluraminu. Od šedesátých let minulého století byl (samostatně nebo v kombinaci s fenterminem) v dávkách 60–120 mg/den (výjimečně i vyšších) hojně používán v Evropě i USA jako tzv. appetite suppressant k léčbě obezity, v devadesátých letech byl však z trhu stažen pro riziko rozvoje závažného onemocnění

srdečních chlopní a plicní arteriální hypertenze. Na jeho protizáchvatový potenciál upozornily v osmdesátých letech malé observační studie, úspěšně testující FFA u dětí s epilepsií (zejm. fotosenzitivní), v řadě případů později klasifikovanou jako Dravetové syndrom (DS) (Schoonjans et al., 2015). Tato pozorování byla motivací pro realizaci kvalitněji designovaných, resp. randomizovaných, dvojitě zaslepených studií (RCTs), které pak při podstatně nižším dávkování FFA definitivně prokázaly jeho efektivitu i příznivý bezpečnostní profil u pacientů s Dravetové a později i Lennox-Gastautovým syndro-

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):315-320

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.049>

Článek přijat redakcí: 23. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2024

**MUDr. Ondřej Horák**

horak.ondrej@fnbrno.cz

**Tab. 1.** Premarketingové studie

studie 1 (1501)	DS (n = 119)	2–18 let	x placebo
studie 2 (1504)	DS (n = 87)	2–19 let (add-on k STP)	x STP
studie 3 (1502)	DS (n = 143)	rozšíření st. 1, sloučená analýza	x placebo
studie 4, část 1	LGS (n = 263)	2–35 let	x placebo
studie 4, část 2 (OLE)	LGS (n = 247)	participanti st. 4, část 1	>1 rok (n = 172)
studie 5 (OLE)	DS (n = 232)	participanti st. 1–3	1–3 roky (medián 37 týdnů)

pozn. OLE = open label extension, DS = Dravetové syndrom, LGS = Lennox-Gastautův syndrom

Design RCTs: 4–6týdenní „baseline“, 2–3týdenní titrační a 12týdenní udržovací fáze

Dávkování FFA: 0,2–0,7 mg/kg/den (max. 26 mg/den) bez STP, resp. 0,4 mg/kg/den (max. 17 mg/den) se STP

Sledované parametry: konvulzivní záchvaty u DS, záchvaty spojené s pády u LGS, bezpečnostní profil

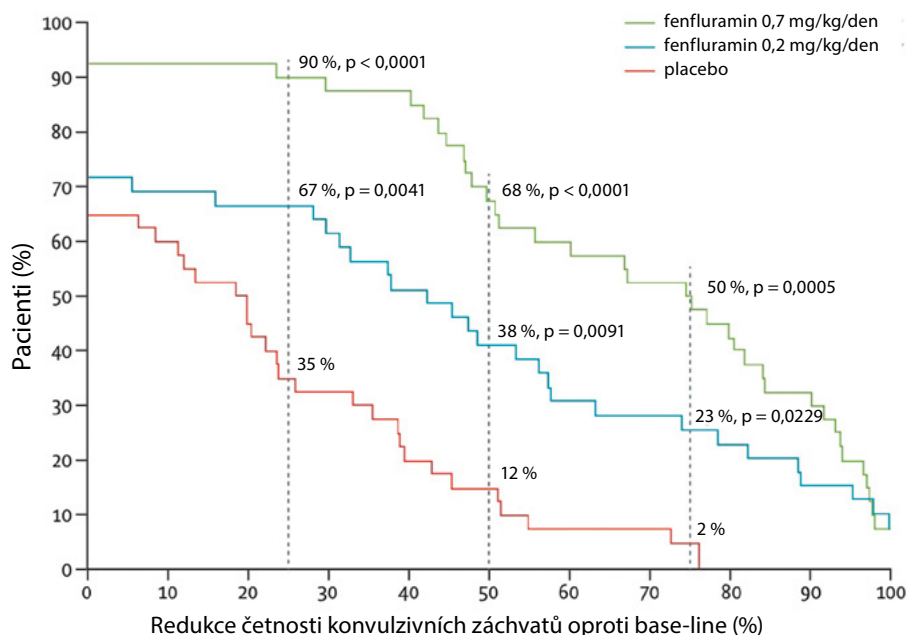
Primární a sekundární cíle: % redukce záchvatů oproti baseline, % respondérů (> 25, 50 a 75% redukce), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement)

mem (LGS). Od roku 2020 tak FFA jako orphan drug oficiálně rozšířil arzenál ASM pro léčbu DS, a od roku 2022 v USA, resp. 2023 v zemích Evropské Unie a ve Velké Británii také pro LGS. Unikátní mechanismus účinku spočívající v interakci se serotoninovými a sigma-1 receptory přináší pacientům kromě redukce záchvatů i další přísliby – na počtu záchvatů nezávislé zlepšení v oblasti kognitivních funkcí, emocí a behaviorálních projevů a v neposlední řadě také snížení rizika SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy).

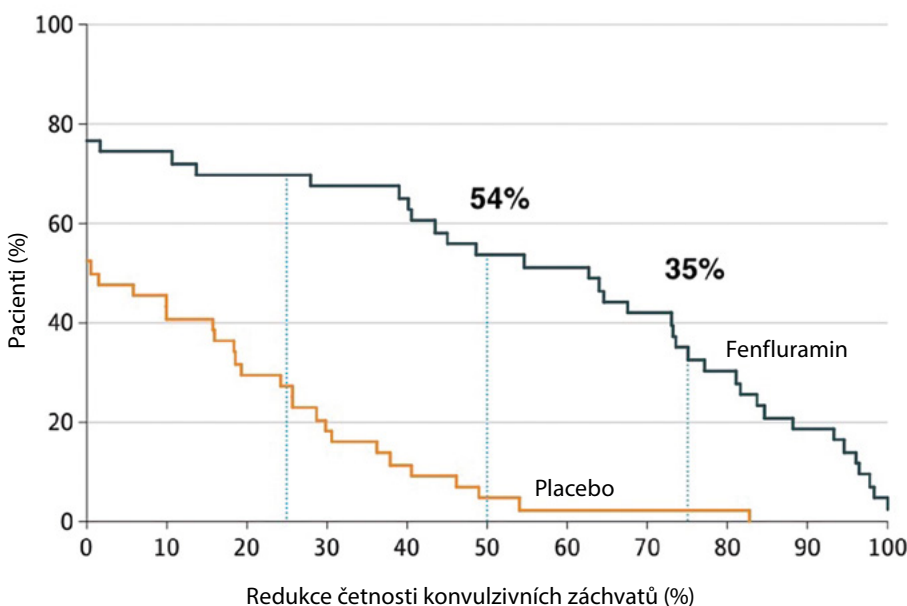
### Mechanismus účinku, farmakodynamika

Za hlavní mechanismus účinku, zodpovědný pravděpodobně za protizáchvatové účinky i výše zmíněné benefity v oblasti komorbidit a SUDEP, se považuje duální působení FFA na serotoninových a sigma-1 receptorech, které hrají důležitou roli v udržování rovnováhy mezi excitačními (glutamatergními) a inhibičními (GABA-ergními) neurálními sítěmi v mozku (Martin et al., 2021; Reeder et al., 2021). FFA interaguje minimálně se šesti ze čtrnácti známých subtypů 5-HT (= serotoninových) receptorů, přičemž podstatně častěji jako agonista (5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT3B, 5-HT2C, 5-HT4), méně často jako antagonist (5-HT1A). Nepochybně jde o komplexní interakci, nicméně dle animálních modelů je to právě agonistické působení, které redukuje záchvatovou aktivitu a nejspíše i riziko SUDEP (Sourbron et al., 2017; Hatini et Commons, 2020; Tupal et Faingol, 2021). Vysokou afinitu má FFA i k sigma-1 receptorům (Martin et al., 2020). Mechanismem tzv. pozitivní modula- ce sigma-1 receptorů, ovlivňujícím druhotně činnost iontových kanálů, NMDA receptorů, receptorů trofických faktorů a řady dalších

**Obř. 1.** Dravetové syndrom – procento respondérů (> 25, 50 a 75% redukce záchvatů) v závislosti na dávce fenfluraminu oproti placebo (převzato z Lagae et Sullivan et al., 2019)



**Obř. 2.** Dravetové syndrom – procento respondérů (> 25, 50 a 75% redukce záchvatů) fenfluraminu v dávce 0,4 mg/kg/den v kohortě pacientů léčených stiripentolem (převzato z Nabbout et al., 2020)



pochodů, snižuje FFA excitační glutamatergní signalizaci vedoucí nejen k redukci záchvatové aktivity, ale pravděpodobně i k žádoucím

ovlivnění forických, mnestických a exekutivních funkcí (Martin et al., 2021; Reeder et al., 2021). Další, podpurné mechanismy účinku

OD 1. 12. 2023 HRAZENÁ ZE ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ!

# MÉNĚ ZÁCHVATŮ, VÍČ ČASU NA HRANÍ.

FINTEPLA - NOVÝ STANDARD  
KONTROLY ZÁCHVATŮ  
PŘI SYNDROMU DRAVETOVÉ

Fintepla<sup>▼</sup>  
(fenfluramin)  
2,2 mg/ml perorální roztok

Mnohé rodiny žijící se syndromem Dravetové mohou zapomenout na koncept „běžného“ života. Frekvence a závažnost záchvatů znamená, že vztahy se těžko udržují, což vede k sociální izolaci dítěte i jeho rodičů.<sup>1</sup>

Fintepla ▼ nabízí naději na svobodu od záchvatů, která by mohla potenciálně otevřít úplně nový svět těm, kteří žijí se syndromem Dravetové.



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

#### Zkrácená informace o přípravku

**Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok. Složení:** Jeden ml obsahuje fenfluraminu 2,2 mg (ve formě fenfluraminu hydrochloridum). **Indikace:** Léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové a Lennoxovým-Gastautovým syndromem jako přídavná terapie k dalším antiepileptikům u pacientů od 2 let. **Dávkování:** Podávání přípravku Fintepla má zahájit a dohlížet na něj lékař se zkušenostmi v léčbě epilepsie. **Syndrom Dravetové: Pediatrická populace (děti od 2 let) a dospělá populace: Bez stiripentolu:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Se stiripentolem:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - udržovací dávka 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - neuplatňuje se, maximální doporučená dávka - 17 mg (8,6 mg dvakrát denně, tj. 4,0 ml dvakrát denně). **Lennoxův-Gastautův syndrom:** Počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (udržovací dávka) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně. Plicní arteriální hypertenze. Období 14 dnů od podání inhibitorů monoaminooxidázy kvůli zvýšenému riziku serotoninového syndromu. **Zvláštní upozornění a opatření při používání: Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně a plicní arteriální hypertenze.** Vzhledem k hlášeným případům onemocnění srdečních chlopní, které mohly být způsobeny fenfluraminem ve vyšších dávkách podávaným k léčbě obezity u dospělých, se musí provádět monitorování srdce pomocí echokardiografie - více viz SmPC. **Snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti.** Tělesnou hmotnost pacienta je třeba sledovat. Byl vytvořen program kontrolovaného přístupu za účelem 1) zabránění použití mimo indikaci ke kontrole tělesné hmotnosti u obézních pacientů a 2) potvrzení, že předepisující lékaři byli informováni o nutnosti pravidelného monitorování srdce u pacientů užívajících přípravek Fintepla. **Somnolence.** Fenfluramin může způsobit somnolenci. **Sebevražedné chování a myšlenky.** U některých pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. **Serotoninový syndrom.** Stejně jako u jiných serotonergních látek se může při léčbě fenfluraminem objevit serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zejména při souběžném užívání dalších serotonergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů); látek, které narušují metabolismus serotoninu, jako jsou MAOI; nebo antipsychotik, která mohou ovlivnit serotoninní neurotransmiterové systémy. **Zvýšená frekvence záchvatů.** Stejně jako u jiných antiepileptik může při léčbě fenfluraminem dojít ke klinicky významnému zvýšení frekvence záchvatů, které může vyžadovat úpravu dávky fenfluraminu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo ukončení léčby fenfluraminem, pokud je poměr přínosů a rizik nepříznivý. **Cyproheptadin.** Cyproheptadin je silný antagonist serotoninových receptorů, a proto může snížit účinnost fenfluraminu. **Glaukom.** Fenfluramin může způsobit mydriázu a může urychlit rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem. U pacientů s akutním snížením zrakové ostrosti ukončete léčbu. Zvažte ukončení léčby, jestliže se objeví bolest oka a není možné zjistit jiný důvod. **Účinek inductorů CYP1A2 a CYP2B6.** Souběžné podávání

se silnými induktory CYP1A2 nebo CYP2B6 snižuje plazmatické koncentrace fenfluraminu, což může snížit účinnost fenfluraminu - více v SPC. **Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6.** Zahájení souběžné léčby může mít za následek zvýšenou expozici fenfluraminu. Je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků a může být zapotřebí snížit dávku. **Interakce:** Farmakodynamické interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém zvyšují riziko zhoršeného útlumu centrálního nervového systému - více v SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Fintepla v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Nebyly zaznamenány žádné účinky fenfluraminu na lidskou fertilitu při klinických dávkách až 104 mg/den. **Nežádoucí účinky: Syndrom Dravetové: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, horečka, únava, snížená hladina glukózy v krvi, abnormální echokardiogram, časté: bronchitida, abnormální chování, agresivita, agitace, insomnie, výkyvy nálad, ataxie, hypotonie, letargie, epileptický záchvat, status epilepticus, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina prolaktinu k krvi. **Lennoxův-Gastautův syndrom: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, zvracení, únava, časté: bronchitida, chřipka, pneumonie, epileptický záchvat, status epilepticus, letargie, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, zvýšená hladina prolaktinu v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pád. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření: do 3 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Chraňte před chladem nebo mrazem. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Lahvička obsahující 60 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 120 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 250 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 360 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Belgie **Registrační čísla:** EU/1/20/1491/001-004. **Datum revize textu:** 19. 3. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčby epileptických záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku. **Přípravek Fintepla je předepisován a vydáván v souladu s programem kontrolovaného přístupu k přípravku Fintepla.**

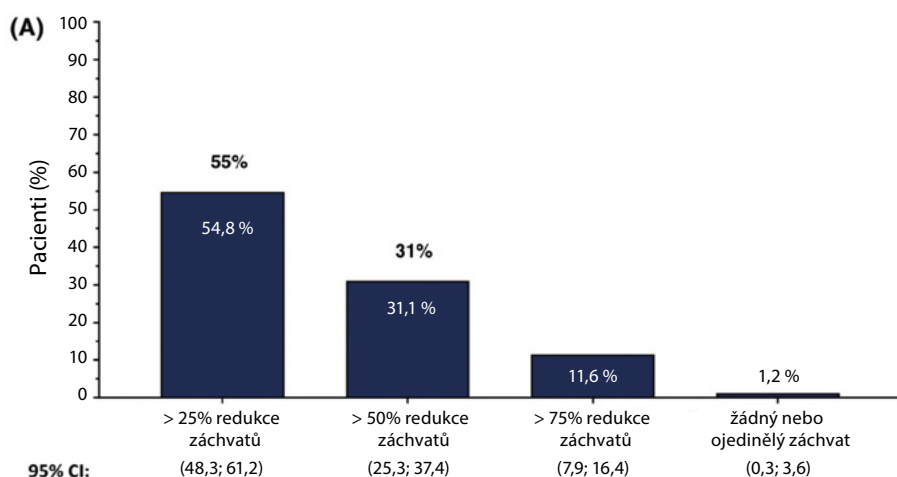
#### Reference

1. Lagae L, Irwin J, Gibson E, Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2019;65:72-79.

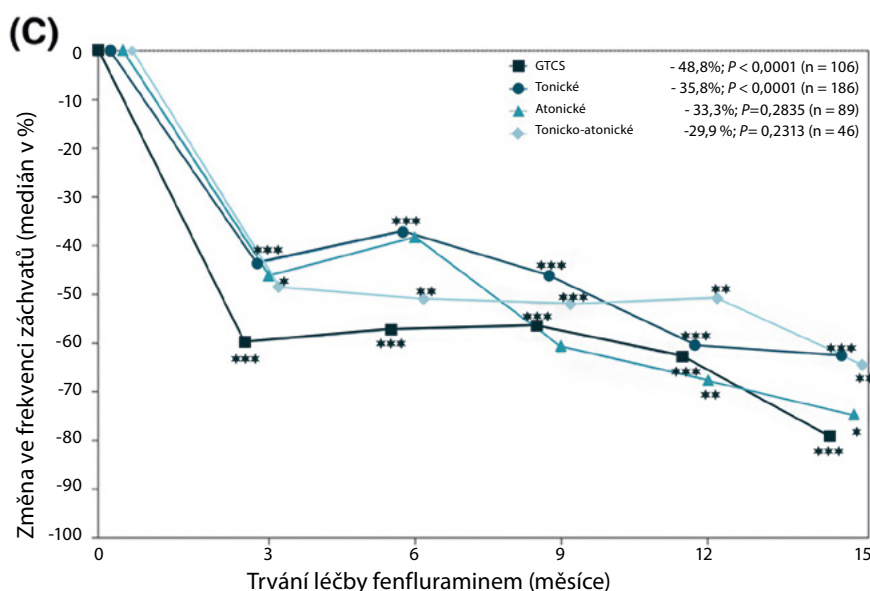


Inspired by patients.  
Driven by science.

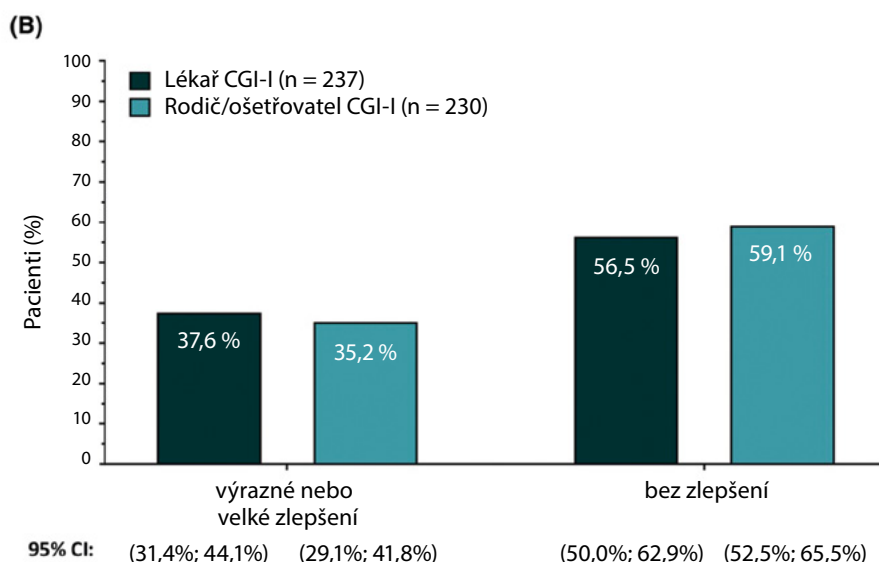
**Obr. 3.** Lennox-Gastaut syndrom – procento respondérů (> 25, 50 a 75% redukce záchvatů asociovaných s pády) v rámci 12měsíčního hodnoceného období (převzato z Knupp et al., 2023)



**Obr. 4.** Lennox-Gastaut syndrom – redukce záchvatů dle jednotlivých subtypů (převzato z Knupp et al., 2023)



**Obr. 5.** Lennox-Gastaut syndrom – hodnocení CGI-I lékařem a rodičem (převzato z Knupp et al., 2023)



FFA nejsou dosud jednoznačně identifikované, jejich existence se však předpokládá (Sourbron et Lagae, 2022).

### Farmakokinetika a interakční potenciál

FFA má vysokou biologickou dostupnost v rozmezí 68–83 %. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje po perorálním podání v horizontu 3–5 hodin, rovnovážného stavu (tzv. steady-state) pak za 4–5 dní (cca 4násobek eliminačního poločasu). Ustálená systémová expozice FFA vykazovala ve studiích poněkud nižší hodnoty u pacientů s LGS (ve srovnání s pacienty s DS při identických dávkách), rozdíl však není považován za významný. Více než 75 % FFA je biotransformováno na aktivní metabolit norfenfluramin (především prostřednictvím CYP1A2, CYP2B6 a CYP2D6, v menší míře CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4/5), další metabolity jsou již neaktivní. Eliminace probíhá většinou (> 90 %) močí ve formě metabolitů. Eliminační poločas FFA činí okolo 20 a norfenfluraminu okolo 30 hodin. U pacientů s renální insuficiencí není zvýšená expozice léku klinicky významná a úprava dávkování proto není doporučena. Naopak v případě těžké jaterní dysfunkce je volba šetrnějšího dávkovacího schématu plně na místě (SPC Fintepla®, 2024).

Z farmakodynamických interakcí nelze nezmínit zvýšené riziko serotoninového syndromu při kombinované léčbě s inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) či jinými serotoninergními léky (SSRI, SNRI, tricyklická antidepresiva aj.). Z farmakokinetických interakcí je klinicky nejvýznamnější kombinace se stiripentolem (STP; orphan drug pro léčbu záchvatů asociovaných s DS), který cestou inhibice CYP2C19 a CYP2D6 relevantně zvyšuje plazmatickou koncentraci FFA – právě z tohoto důvodu je maximální doporučená denní dávka FFA v této kombinaci snížena (viz indikace a dávkování). Naopak v provedených farmakokinetických studiích FFA podstatně neovlivňoval plazmatické koncentrace stiripentolu, valproátu, klobazamu ani nor-klobazamu, úprava dávkování těchto ASM tak zřejmě nebude nutná (Martin et al., 2022). Opatrnost je na místě při současné léčbě silnými induktory či inhibitory jaterních enzymů.

Tab. 2. Dávkování fenfluraminu

	bez STP	se STP
1. týden	0,2 mg/kg/den	0,2 mg/kg/den
2. týden	0,4 mg/kg/den	0,4 mg/kg/den (udržovací dávka)
3. týden →	0,7 mg/kg/den	-
Max doporučená dávka	26 mg/den (2 × 13 mg)	17 mg/den (2 × 8,6 mg/den)

pozn. uvedená denní dávka fenfluraminu se podává rozdělena do 2 dílčích dávek

## Klinické zkušenosti, RCTs

Klinická účinnost a bezpečnost FFA byla před jeho uvedením na trh hodnocena nezávisle u pacientů s DS a LGS ve čtyřech RCTs fáze III a dvou navazujících otevřených studiích (OLEs) (Lagae et al., 2019; Nabbout et al., 2020; Sullivan et al., 2020; Knupp et al., 2022; Knupp et al., 2023). Design všech zmíněných RCTs byl v mnoha ohledech podobný (dávkovací schémata FFA, baseline a sledované období, primární a sekundární cíle), odlišný byl především typ sledovaných záchvatů – konvulzivní záchvaty u DS (klonické, tonické, hemiklonické, tonicko-klonické, tzn. s jasnými motorickými znaky) a záchvaty spojené s pádem u LGS (generalizované tonicko-klonické, tonické, atonické, tonicko-atonické) (Tab. 1). Zařazeni byli nekompenzovaní pacienti s poměrně vysokou měsíční frekvencí záchvatů (v průměru 10–40 záchvatů za 28denní období).

## Dravetové syndrom

Ve studiích 1 a 3 byl testován FFA (bez STP) ve dvou dávkovacích schématech oproti placebu, ve studii 2 pak FFA v kombinaci se STP oproti „samotnému“ STP. V obou případech bylo dosaženo velmi slibných výsledků ve všech hodnocených parametrech. Ve studii 1 bylo při dávce 0,7 mg/kg/den dosaženo snížení frekvence záchvatů oproti baseline o téměř 75 %, a při dávce 0,2 mg/kg/den o 42 %, přičemž přibližně 50 % pacientů ve větví s vyšším dávkování FFA dosáhlo > 75% redukce záchvatů a 68 % pacientů > 50% redukce záchvatů (oproti 12, resp. 2 % pacientů v placebo větví) (Obr. 1). Ve studii 2 bylo zastoupení respondérů dle předpokladu nižší, ale nepochybně také signifikantně významné – 35 % pacientů s > 75% redukcí záchvatů, 54 % pacientů s > 50% redukcí záchvatů (Obr. 2). Ruku v ruce s dosaženými výsledky ve smyslu snížení počtu záchvatů bylo potěšující i hodnocení skóre CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement), kde výrazného nebo velkého zlepšení dosáhlo (téměř shodně dle hodnocení lékaře i rodičů) 62 % (studie 1, dávkování FFA

0,7 mg/kg/den), resp. 44 % pacientů (studie 2). Další pozitivní výsledky přineslo i hodnocení každodenního chování, emocí a kognice pomocí osvědčeného nástroje BRIEF® (Behaviour Rating Inventory of Executive Function), resp. GEC (Global Executive Composite). Stablní účinnost a rovněž příznivý bezpečnostní profil byl následně ověřen i v navazující otevřené studii (studie 5), kde > 75% snížení počtu záchvatů vykazovalo dlouhodobě 41 % pacientů a > 50% redukcí záchvatů 64 % pacientů (CGI-I viz také Bishop et al, 2021).

## Lennox-Gastautův syndrom

Na LGS se soustředila studie 4 – do její první části (RCT) bylo zavazato 263 dětí a mladých dospělých, do druhé části (OLE) pak pokračovalo 247 pacientů. V obou fázích dosáhla > 50% redukce záchvatů přibližně třetina a > 25% redukce záchvatů polovina participantů (Obr. 3), což lze vzhledem k závažnosti a farmakorezistenci syndromu považovat za výborný výsledek. Nejvyšší rezpozivitu k FFA (při separátní analýze dle jednotlivých typů záchvatů) navíc vykazovaly generalizované tonicko-klonické záchvaty, u kterých míra redukce oproti baseline atakovala v rámci RCT 60% a v rámci OLE 50% hranici (Obr. 4). Výrazného nebo velkého zlepšení v CGI-I dosáhlo v OLE 37 %, resp. 35 % pacientů (hodnoceno lékařem, resp. rodičem) (Obr. 5). Retention-rate, tzn. procento pacientů setrvávajících na léčbě, činilo 66 %, přičemž pouze v 5 % byly důvodem k ukončení léčby nežádoucí účinky.

Všechny citované studie (DS i LGS) shodně prokazují příznivý bezpečnostní profil FFA. Obávaná onemocnění srdečních chlopní ani plicní arteriální hypertenze nebyla v RCTs ani OLEs zaznamenána (poměrně často hlášená stopová mitrální či aortální regurgitace není považována za patologickou). Nejčastěji udávaným nežádoucím účinkem je pokles chuti k jídlu (v závislosti na dávce FFA v rozmezí 10–40 %), následovaný somnolencí, únavou a průjmem (vše s četností do 20 %).

## Indikace, dávkování, možnosti preskripce

FFA je indikován k léčbě epileptických záchvatů asociovaných s Dravetové a Lennox-Gastautovým syndromem jako přídatná terapie k dalším ASM u pacientů starších 2 let věku. V případě DS náleží i dle mezinárodního konsenzu do druhé léčebné linie (Wirrel et al., 2022), v případě LGS není jeho pozice mezi ASM ještě definitivně ustanovena. Z bezpečnostních důvodů podléhá preskripce a výdej tzv. programu kontrolovaného přístupu. V ČR je v současnosti 8 pracovišť s požadovanou zkušeností s léčbou epilepsie, která možnost preskripce FFA ve schválených indikacích disponují (= autoritami schválená centra; seznam viz níže). V indikaci DS má FFA v ČR již stanovenou úhradu, v případě LGS je stanovení úhrady předmětem momentálně probíhajícího správního řízení (preskripce je zatím vázána na individuální schválení léčby přes paragraf 16). Nezbytným předpokladem k zahájení léčby je vyloučení preexistující srdeční valvulopatie a pravidelný echokardiografický monitoring je potřebný i v průběhu léčby. Dávkování, resp. udržovací a především maximální doporučená dávka se liší u pacientů s a bez ko-medikace STP (Tab. 2).

**Centra pro dětské pacienty v ČR:** Fakultní nemocnice (FN) Motol, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Brno, FN Ostrava, FN Hradec Králové a FN Plzeň.

**Centra pro dospělé pacienty:** FN Motol, FN u svaté Anny, FN Ostrava, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Plzeň, FN Hradec Králové, Ústřední vojenská nemocnice a Nemocnice Na Homolce.

## Závěr

Na základě dostupných informací a dosavadních zkušeností se FFA jeví jako slibný preparát, s dobrou klinickou účinností a příznivým profilem snášenlivosti. V současné době je jako orphan drug rezervován pro léčbu pacientů s Dravetové a Lennox-Gastautovým syndromem, tj. s epileptickými encefalopatiemi s velmi závažnou prognózou a vysokým rizikem farmakorezistence, u kterých je i dílčí snížení frekvence záchvatů a/nebo zlepšení kognitivního profilu či emoční stability velkým úspěchem.

LITERATURA

1. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, et al. Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 longterm extension study in children/young adults with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2021;121:108024.

2. Hatini PG and Commons KG. A 5-HT1D-receptor agonist protects Dravet syndrome mice from seizure and early death. *Eur. J. Neurosci.* 2020;52:4370-4374. doi:10.1111/ejn.14776

3. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):55-564. doi:10.1001/jama-neurol.2022.0829

4. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia.* 2023;64(1):139-151. doi: 10.1111/epi.17431. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36196777; PMCID: PMC10099582.

5. Lagae L, Sullivan J, Knupp KG, et al (FAiRE DS Study Group). Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in

Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10216):2243-54.

6. Martin P, Czerwiński M, Limaye PB, et al. In vitro evaluation suggests fenfluramine and norfenfluramine are unlikely to act as perpetrators of drug interactions. *Pharmacol Res Perspect.* 2022;10:e00959.

7. Martin P, de Witte PAM, Maurice T, et al. Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. *Epilepsy & Behav.* 2020;105:106989. doi:10.1016/j.yebeh.2020.106989

8. Martin P, Reeder T, Sourbron J, et al. An emerging role for sigma-1 receptors in the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8416.

9. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(3):300-8.

10. Reeder T, Martin P, Sourbron J, et al. Dual Activity of Fenfluramine (Fintepla®) as a Serotonin Receptor Agonist and Positive Sigma-1 Receptor Modulator: Implication for Disease Modification in Developmental and Epileptic Encephalopathies. Poster presented at the American Epilepsy

Society Annual Meeting, Chicago, IL, 2021;December 3–7.

11. Schoonjans A-N, Lagae L, Ceulemans B. Low-dose fenfluramine in the treatment of neurologic disorders: experience in Dravet syndrome. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8: 328–38.

12. Sourbron J, Lagae L. Serotonin receptors in epilepsy: Novel treatment targets? *Epilepsia Open* 7. 2022; 31-246. doi:10.1002/epi4.12580

13. Sourbron J, Smolders I, de Witte P, et al. Pharmacological analysis of the anti-epileptic mechanisms of fenfluramine in scn1a mutant zebrafish. *Front Pharmacol.* 2017;8:191.

14. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides longterm clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia.* 2020;61(11):2396-404.

15. Tupal S, Faingold CL. Serotonin 5-HT4 receptors play a critical role in the action of fenfluramine to block seizure induced sudden death in a mouse model of SUDEP. *Epilepsy Res.* 2021;177:106777.

16. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2022;63(7):1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274. Epub 2022 May 12. PMID: 35490361; PMCID: PMC9543220.

ON-LINE KURZ

# Zaostřeno na syndrom Dravetové



OBSAH KURZU

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

ODBOBNÝ GARANT:

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

POŘADATEL:

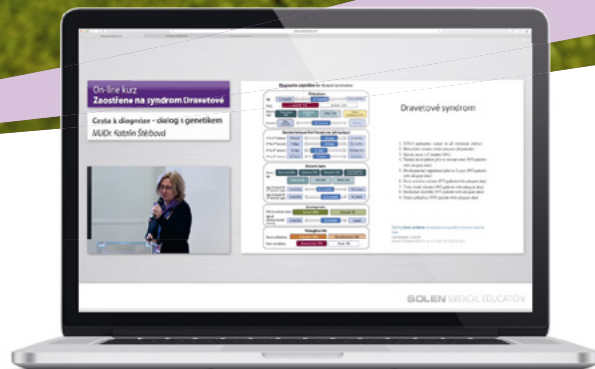
Společnost SOLEN, s. r. o.,  
ve spolupráci s I. neurologickou klinikou LF MU a FN u sv. Anny

Registrace  
ZDARMA

TERMÍN

květen 2024 až duben 2025

dostupný na  
online.solen.cz



# Dvojitá sleva, dvojitá výhoda! 20+20 %

**PŘEDPLATNÝM ČASOPISU  
NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:**

**20% slevu na kongresy\***  
pořádané společností SOLEN

**20% slevu na předplatné**  
časopisu Neurologie pro praxi  
při úhradě **do 15. 12. 2024**

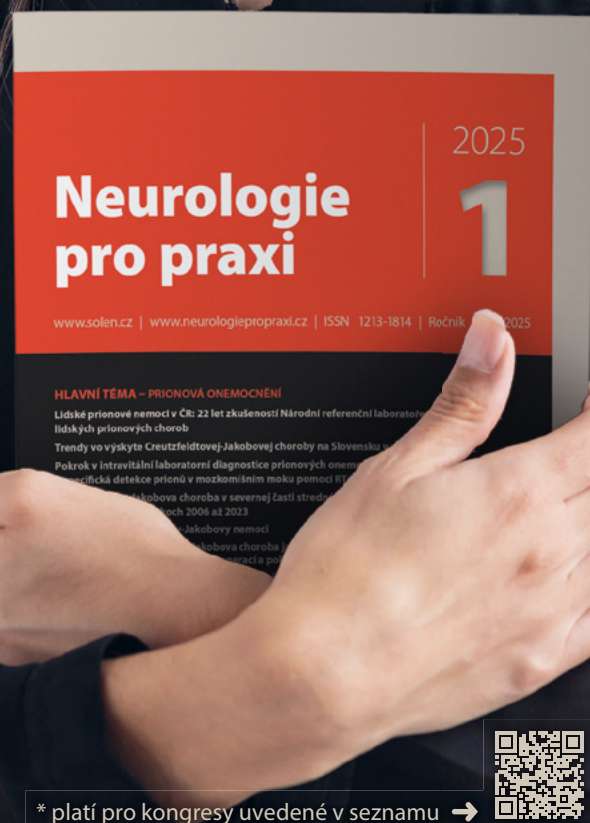
Tematická suplementa

Přístup do archivu  
časopisu on-line

**Uhrad'te**  
předplatné  
(6 čísel/rok)  
**do 15. 12. 2024**  
za cenu:  
~~1 980 Kč~~  
**1 584 Kč**

**Objednávejte**

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



\* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



# Akutní diseminovaná encefalomyelitida nebo roztroušená skleróza?

MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Ing. Radek Tupý, Ph.D.<sup>2</sup>, MUDr. Eliška Kopáčová<sup>1</sup>,  
MUDr. Marek Peterka<sup>1,3</sup>

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Roztroušená skleróza je nejčastějším získaným chronickým zánětlivým demyelinizačním onemocněním CNS. Do diferenciální diagnostiky roztroušené sklerózy patří akutní diseminovaná encefalomyelitida, jež je monofázickým autoimunitním demyelinizačním onemocněním. Klinicky se akutní diseminovaná encefalomyelitida projevuje encefalopatií a multifokálním postižením. V rozlišení těchto dvou jednotek nám kromě klinického nálezu může pomoci magnetická rezonance a likvorologické vyšetření. Formou kazuistiky popisujeme vzácnou tumoriformní variantu roztroušené sklerózy, která se v úvodu projevila epileptickým záchvatem a encefalopatií.

**Klíčová slova:** akutní diseminovaná encefalomyelitida, roztroušená skleróza, magnetická rezonance, likvor, ofatumumab.

## Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis?

Multiple sclerosis is the most common acquired chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. The differential diagnosis of multiple sclerosis includes acute disseminated encephalomyelitis, which is a monophasic autoimmune demyelinating disease. Clinically, acute disseminated encephalomyelitis is manifested by encephalopathy and multifocal involvement. In addition to clinical findings, magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid examination can help us to differentiate these two entities. This case report describes a rare variant of tumefactive multiple sclerosis, which was initially presented with epileptic seizure and encephalopathy.

**Key words:** acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, ofatumumab.

## Úvod

Akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM) je jednorázové akutně až subakutně se rozvíjející autoimunitní demyelinizační onemocnění CNS, které se klinicky projevuje encefalopatií, epileptickými záchvaty, mono- až kvadruparézou, hemianopsií, ataxií, sfinkterovými poruchami, ale i optickou neuritidou. Nejčastěji se rozvíjí po infekci či očkování u geneticky predisponovaných jedinců, typicky se vyskytuje u dětí a méně u mladých dospělých (Chvojka et al., 2020).

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní demyelinizační onemocnění CNS se současně probíhající axonální ztrátou. Ve většině případů probíhá v relaps-remitentní (RR) formě, u 10 % pacientů se jedná o primárně progresivní RS. Klinicky se projevuje optickou neuritidou, senzitivními, motorickými, kmenovými, mozečkovými, sfinkterovými a kognitivními příznaky. Na rozdíl od ADEM se u dětí vyskytuje vzácněji, nejčastěji je diagnóza stanovena u mladých dospělých žen.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):322-326

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.035>

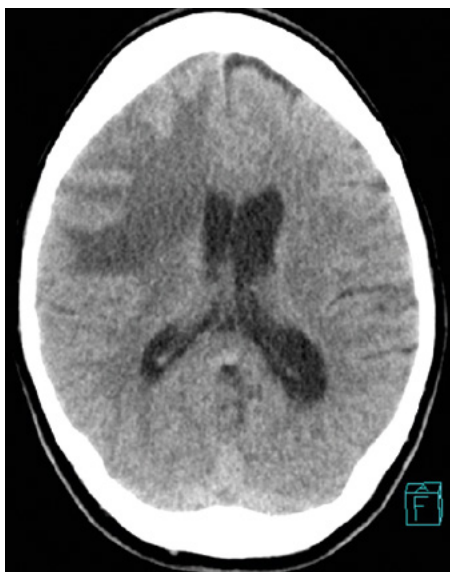
Článek přijat redakcí: 25. 4. 2024

Článek přijat k publikaci: 13. 5. 2024

MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.

potuznikp@fnplzen.cz

**Obr. 1.** CT mozku v 3/2022: víceložiskové postižení mozku s vazogenním edémem podezřelé z tumorózního postižení



Kromě klinického nálezu k rozlišení těchto dvou jednotek může pomoci magnetická rezonance (MR) a vyšetření likvoru.

V akutní léčbě u RS i ADEM indikujeme intravenózně vysokodávkované kortikosteroidy, při jejich neúčinnosti výměnné plazmaferézy, v případě ADEM i intravenózní imunoglobuliny.

U RS je důležité co nejdříve zahájit dlouhodobou léčbu DMT (disease modifying therapy), dle posledních doporučení pokud možno léky s vyšší účinností, tzv. HET (High Efficacy Treatment). Zahájení terapie HET již v časné fázi nemoci se ukazuje jako účinnější než v minulosti preferovaná eskalační strategie léčby (He et al., 2020; Spelman et al., 2021).

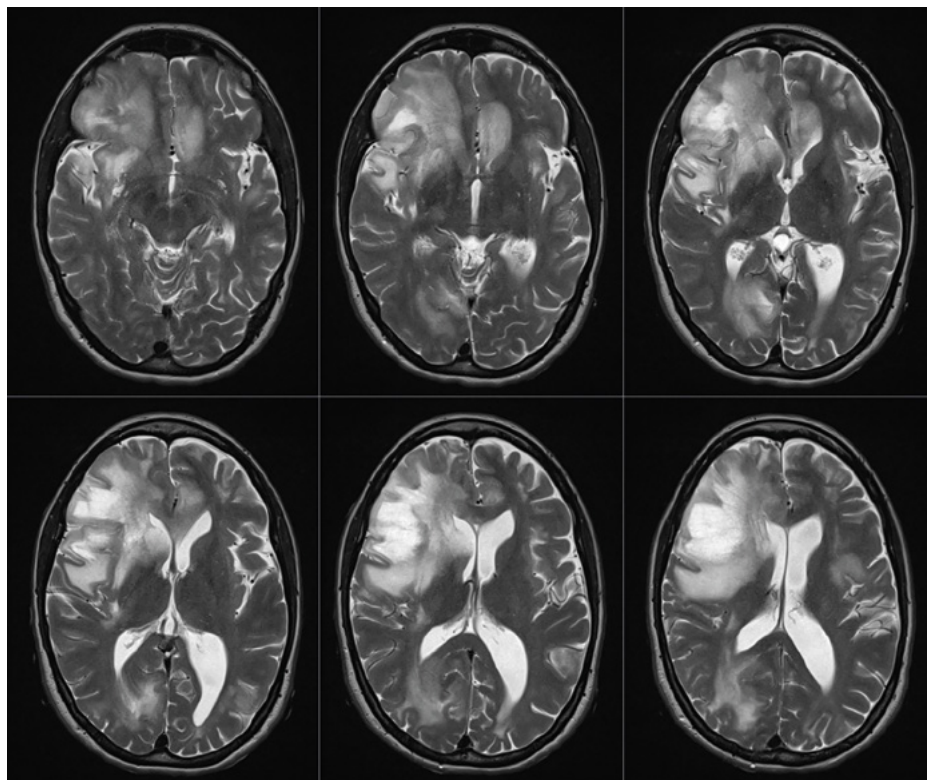
U ADEM není chronická medikace indikována.

### Kazuistika

Jednatřicetiletá doposud vážněji nestojící pacientka s negativní epidemiologickou anamnézou (vč. vakcinace) byla přijata na spádové neurologické oddělení po prodělaném fokálním epileptickém záchvatu přecházejícím do bilaterálního tonicko-klonického z pravé hemisféry s pozáchvatovou levostrannou hemiparézou.

Na vstupním CT mozku se prokázalo multiložiskové postižení tumorózního charakteru s nepravidelným edémem (Obr. 1), byla zahájena kortikosteroidní terapie intravenózním dexamethazonem a protizáchva-

**Obr. 2.** MR mozku v 3/2022: T2 vážený obraz s vícečetným hyperintenzními ložisky supratentoriálně



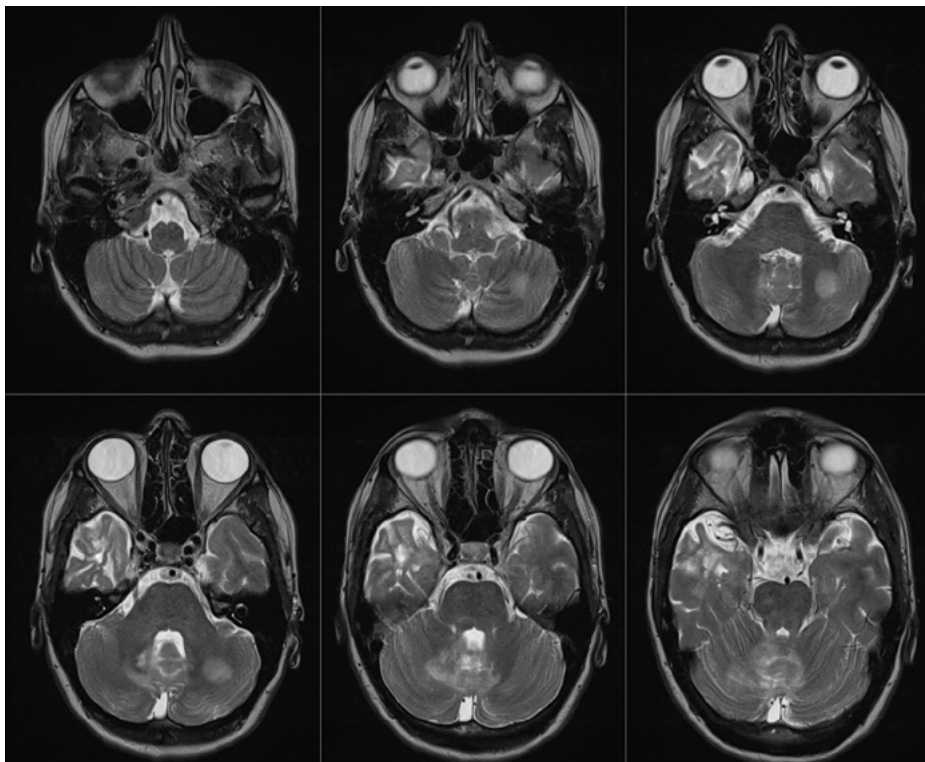
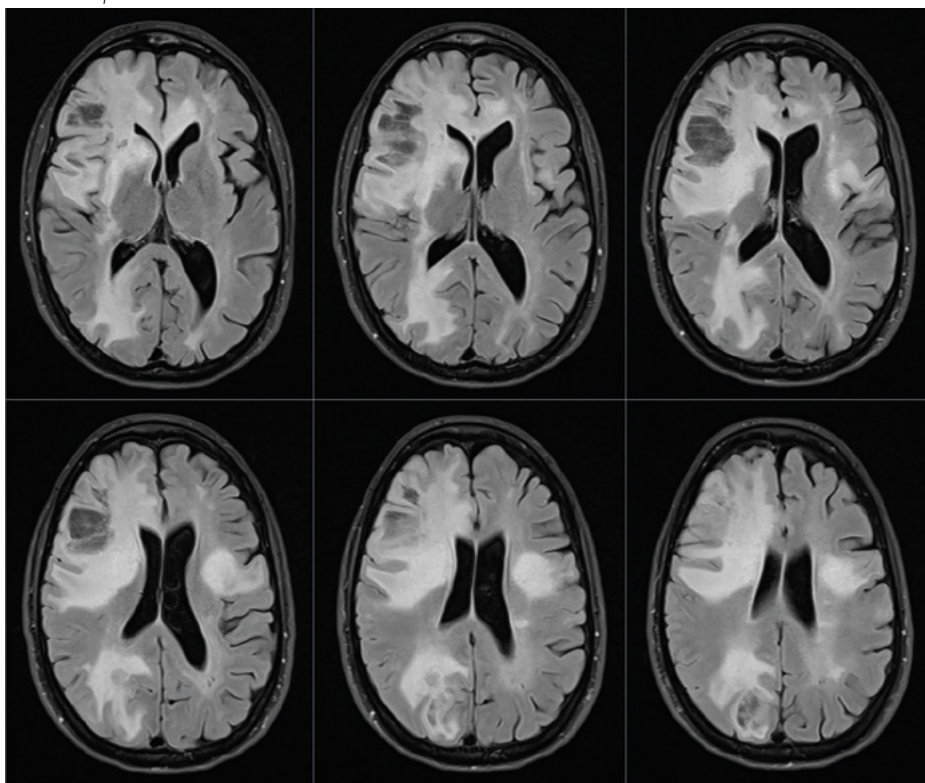
tová terapie levetiracetamem. Na doplněné MR mozku se potvrdilo rozsáhlé víceložiskové postižení bílé hmoty, vlevo frontálně tumoriformního vzhledu, dále i prodloužené a horní krční míchy a diskrétní opacifikace nehomogenního charakteru některých ložisek po podání kontrastní látky (Obr. 2, 3). Diferenciálně diagnosticky bylo vysloveno podezření na ADEM či RS, expanze se jevila jako málo pravděpodobná.

Klinický nálezu dále progredoval do bradypsychismu, kvadrataxie a kvadruparézy s levostrannou převahou a pacientka byla přeložena na neurologickou kliniku, vstupní EDSS (Expanded Disability Status Scale) 5,5.

V mozkomíšním moku byl cytologický nálezu v normě, prokázalo se 19 IgG oligoklonálních pásov, z toho 16 nekorespondujících se sérem, pozitivní MRZ reakce (X-MO AI (CSQrel.): 1,7; X-RU AI (CSQrel.): 2,9; X-VZV AI (CSQrel.): 2,4) a Kappa index (90,4). Cytoflowmetrie neprokázala patologickou infiltraci likvoru. Krevní obraz a biochemie, vč. rozšířené laboratoře o náběr panelu vaskulitid, byly negativní. EEG bylo výrazně abnormní pro četnou intermitentní pomalou abnormitu bilaterálně, opakovaně nezávisle přítomny oboustranné epileptiformní grafoelementy.

Po přelčení vysokodávkovanou intravenózní kortikoterapií (7 g methylprednisolonu) došlo ke zlepšení neurologického stavu, na lůžku byla již pacientka bez parézy a ataxie, trvalo však zpomalení psychomotorického tempa, levostranná kvadrantopsie (potvrzená očním lékařem) a ataktická chůze. Na kontrolní MR mozku došlo k mírné regresi nálezu, obraz odpovídal pokročilé demyelinizaci s cystoidní přestavbou v největších ložiscích (frontálně a okcipitálně vpravo) a vymizelo sycení po podání kontrastní látky (Obr. 4, 5). Na MR míchy se potvrdily vícečetné T2 vážené hypersignální plaky intramedulárně v rozsahu krční i hrudní míchy (Obr. 6). Kontrolní likvorologické vyšetření bylo bez vývoje, protilátky anti-MOG a anti-aquaporin-4 byly negativní. Vzhledem k nedostatečnému efektu léčby kortikosteroidy byla indikována série výměnných plazmaferéz. Epileptický záchvat se již neopakoval, kontrolní EEG bylo s mírným zlepšením nálezu a byla prozatím ponechána stávající protizáchvatová léčba. Pacientka nadále rehabilitovala a postupně se zlepšovala, v době vyšetření v RS centru měla EDSS 1,5.

Na kontrolní MR mozku půl roku od začátku potíží došlo k regresi sledovaných lézí bílé hmoty, zvýraznila se mozková atrofie a objevila se dvě nová ložiska v bílé hmotě

**Obr. 3.** MR mozku v 3/2022: T2 vážený obraz s vícečetným hyperintenzními ložisky infratentoriálně**Obr. 4.** Kontrolní MR mozku 3/2022: FLAIR s pokročilými demyelinizačními změnami s cystoidní přestavbou supratentoriálně

periventrikulárně a juxtakortikálně (Obr. 7), což dále výrazně podpořilo diagnózu RR RS.

Pro těžkou ataku v úvodu onemocnění a významný nález na MR byla indikována léčba ofatumumabem z kategorie HET, zredukovali jsme protizáchvatovou terapii. Na nasazené léčbě je pacientka bez vedlejších nežádoucích účinků,

klinicky stabilní, v běžném životě bez omezení, s kontrolními MR mozku bez progresu demyelinizačního onemocnění.

### Diskuze

Na rozdíl od RS je ADEM většinou monofázické demyelinizační onemocnění, které se ale

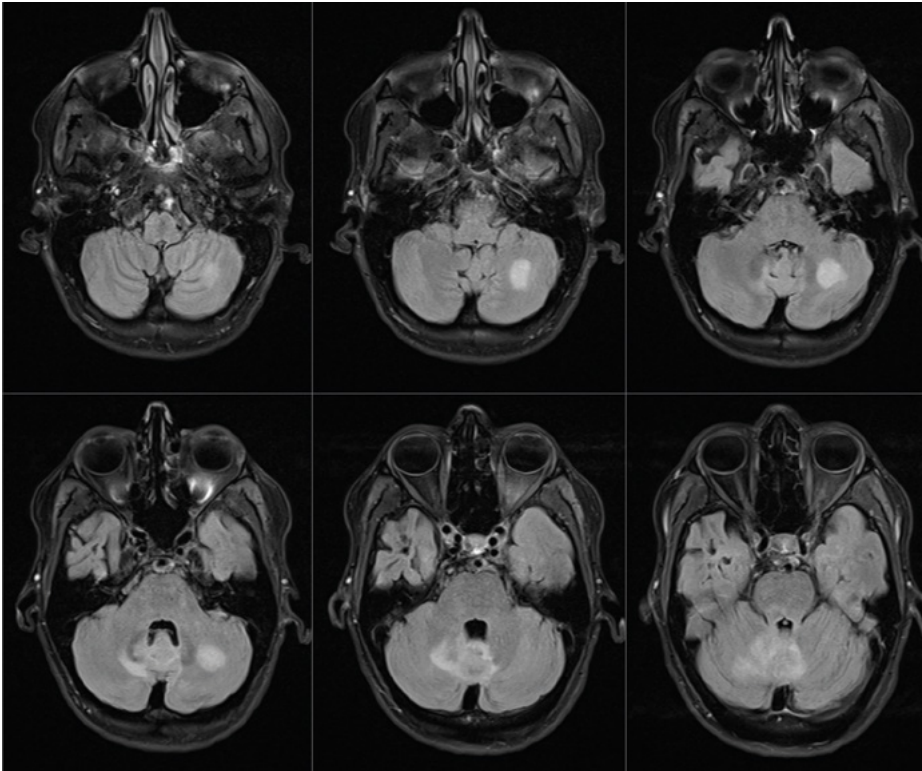
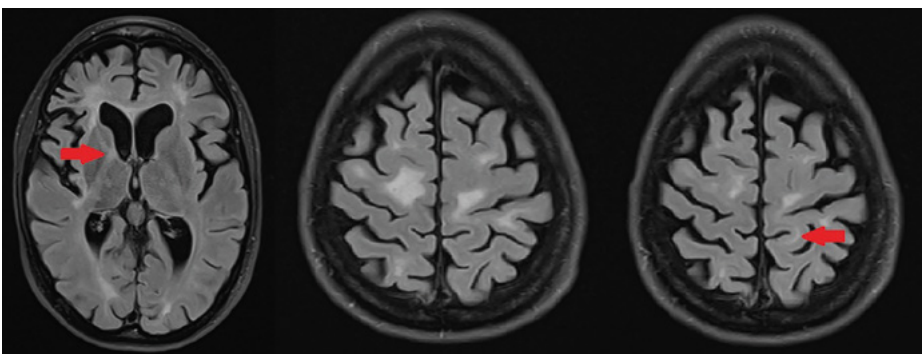
asi u 30 % pacientů vyvine do RS. Multifázická diseminovaná encefalomyelitida (MDEM) je vzácná (Krupp et al., 2013).

Pro potvrzení diagnózy RS je nutný průkaz demyelinizačních ložisek na MR v odpovídající distribuci dle McDonaldových kritérií z roku 2017. Diseminace v prostoru znamená přítomnost alespoň jedné léze v T2 váženém obraze na MR ve 2 ze 4 oblastí typických pro postižení při RS (periventrikulární, juxtakortikální/kortikální, infratentoriální, míšní oblast). Pro průkaz diseminace v čase musí být na MR přítomna asymptomatická gadolinium vychytávající léze vedle nevyčytávajících, nebo nová T2/gadolinium vychytávající léze oproti předchozímu vyšetření, nebo alespoň dva oligoklonální IgG pásy v likvoru nekorespondující se sérem (Thompson et al., 2018). U ADEM mívají léze na MR větší velikost, typická je i lokalizace infratentoriální, v centrální šedé hmotě (thalamy a bazální ganglia) a krční míše, bývá stranová asymetrie. Ložiska mají zvýšený signál v T2 váženém obraze a FLAIR, snížený signál v T1 váženém obraze, obvykle enhancují po aplikaci kontrastní látky (okrajově, nepravidelně, obláčkovitě) (Vaněčková, 2020). V čase regredují a na rozdíl od RS se jejich počet nezvyšuje.

V likvoru u ADEM bývá proteinocytologická asociace. U RS ve většině případů nacházíme mírnou pleocytózu a u 90 % pacientů oligoklonální pásy nekorespondující se sérem. U ADEM se vyskytují pouze v 10 % (Franciotta et al., 2008). Z dalších pomocných vyšetření vypadá pro RS jako nejspecifičtější MRZ reakce, je přítomna u 70–80 % pacientů se specificitou přes 90 %, v případě ADEM se nevyskytuje (Hottenrott et al., 2015).

Příznaky ADEM i RS dobře reagují na akutní terapii, první volbou jsou intravenózní vysokodávkované kortikosteroidy, při jejich nedostatečném efektu lze indikovat výměnné plazmaferézy, v případě ADEM i intravenózní imunoglobuliny.

Dlouhodobou léčbu zahajujeme pouze u RS, u relaps-remitentní formy vybíráme z široké škály DMT působících různými mechanismy účinku. Zpracovaná data z klinické praxe z národních a mezinárodních registrů prokazují lepší efekt včasného zahájení HET. Při zahájení léčby HET dochází k lepší

**Obr. 5.** Kontrolní MR mozku 3/2022: FLAIR s demyelinizačními změnami infratentoriálně**Obr. 7.** Kontrolní MR mozku 9/2022: dvě nová demyelinizační ložiska (šipky) a pokročilá mozková atrofie

stabilizaci nemoci, snížení pravděpodobnosti dalšího relapsu, oddálení progresse disability i zpomalení mozkové atrofie spojené s RS oproti eskalační strategii léčby (Buron et al., 2020, Uher et al., 2021).

Ofatumumab je humánní monoklonální protilátka anti-CD20, která byla v roce 2021 registrována EMA (European Medicines Agency, Evropská léková agentura) pro léčbu RR RS na základě studií ASCLEPIOS I a II

(Hauser et al., 2020). Ofatumumab podáváme subkutánně v dávce 20 mg v týdnu 0, 1, 2 a 4 a následně v měsíčním intervalu. V České republice je schválen a hrazen u pacientů s RR RS s invaliditou nepřesahující skóre 5,5 EDSS: 1) se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu; 2) s aktivní formou choroby

**Obr. 6.** MR míchy 3/2022: T2 STIR s vícečetnými plakami intramedulárně v rozsahu krční i hrudní míchy

(1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce nebo 2 dokumentované a léčené relapsy v předchozích 2 letech) a zároveň s významným nálezem na MR (přítomnost T1 Gd+ léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Léčba ofatumumabem není hrazena, pokud pacient neodpovídá na léčbu, například při dvou těžkých relapsech za rok nebo při trvalé progresi v EDSS (zvýšení EDSS během 12 měsíců mimo ataku o 1, pokud předchozí EDSS bylo 4,5 a více, nebo při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS nad 6,5) (SÚKL, 2021).

### Závěr

ADEM patří do diferenciální diagnostiky RS, i když klinický průběh je ve většině případů jiný. U naší pacientky klinický obraz odpovídal ADEM, ale pomocná vyšetření, likvor bez proteinocytologické asociace, pozitivita MRZ reakce, oligoklonální pásy značící chronický průběh nemoci, MR s různým stádiem demyelinizačních změn odpovídajících diseminaci v čase, potvrdila diagnózu RR RS.

Pacientka je na nasazené léčbě ofatumumabem klinicky a radiologicky stabilní a i přes těžký průběh začátku nemoci nemá v běžném životě žádná omezení.

### LITERATURA

- Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Neurology*. 2020;95(8):e1041-e1051. doi: 10.1212/WNL.00000000000010135.
- Franciotta D, Columba-Cabezas S, Andreoni L, et al. Oligoclonal IgG band patterns in inflammatory demyelinating human and mouse diseases. *J Neuroimmunol*. 2008;200(1-2):125-8. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.06.004.
- Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. ASCLEPIOS I and ASC-

LEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246.

- He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32199096.
- Hottenrott T, Dersch R, Berger B, et al. The intrathecal, po-

lyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. *Fluids Barriers CNS*. 2015;12:27. doi: 10.1186/s12987-015-0024-8.

- Chvojka M, Gut J, Jiránek M. Akutní diseminovaná encefalomyelitida – ADEM. *Pediatr. praxi*. 2020;21(5):369-373. doi: 10.36290/ped.2020.076.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pedia-

## SDĚLENÍ Z PRAXE

AKUTNÍ DISEMINOVANÁ ENCEFALOMYELITIDANEBO ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA?

tric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547.

8. Souhrn údajů o přípravku Kesimpta [Internet]. SÚKL 2021. [cit. 2024-04-21]. Available from: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/leciva/0250537](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0250537).

9. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation

vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol.* 2021;78(10):1197-1204. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2738.

10. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

11. Uher T, Krasensky J, Malpas C, et al. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(3):e979. doi: 10.1212/NXI.0000000000000979.

12. Vaněčková M. Nález na magnetické rezonanci u neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra. *Cesk Slov Neurol N.* 2020; 83/116(Suppl1):S20-S30. doi: 10.14735/amcsnn2020S20.



# 12.

## konference Neurologie pro praxi

29.–30. 1. 2025  
PLZEŇ



[www.visitplzen.eu](http://www.visitplzen.eu)

### MÍSTO KONÁNÍ

Parkhotel Congress Center Plzeň,  
U Borského parku 31, Plzeň



# Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

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

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

Spustili jsme  
podcasty  
**Hovory  
o medicíně**



Uspořádali jsme  
**1 140 kongresů  
a seminářů**



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

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

## Řekli o nás...

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

[www.solen.cz](http://www.solen.cz)



 **SOLEN**  
let s vámi

# Uniká až drtivá většina pacientů. Včasný záchyt Scheuermannovy choroby a skoliózy podpoří kampaň

**Bc. Tadeáš Řáha**

Katedra marketingové komunikace a public relations, Institut komunikačních studií a žurnalistiky  
Fakulty sociálních věd Univerzity Karlovy; Scheuermann's Disease Fund, Praha

Morbus Scheuermann (MS) a idiopatická skolióza (IS) jsou nejčastější vady páteře u školních dětí. MS je dle aktuální literatury včas diagnostikován málokdy. U IS je situace příznivější, přesto dochází v diagnosticko-léčebném procesu k obtížím. Jen včasnou intervencí lze však minimalizovat potenciální chronickou bolest anebo tělesnou dysmorfii. O změnu se snaží česko-slovenská osvětová kampaň v rámci vysokoškolské práce, kterou s dobrovolníky uskutečňuje pacient s MS. Projekt probíhá pod záštitou Scheuermann's Disease Fund, s podporou IKSŽ FSV UK a organizace Mladí lékaři.

## Každý 36. člověk může trpět MS

MS značí rigidní hyperkyfóza (HK) nad 40° a nezřídka degenerativní změny plotének a obratlů. Diagnostikuje se mj. reklináčním testem: pacient leží na břicho s rukama podkládajícíma čelo; poté zvedne hlavu a horní část trupu; lékař se snaží za pomoci uchopení paží o aktivní zvednutí paží a celé horní části trupu pacienta; zhlédnutím a příp. tlakem na vrchol HK sleduje schopnost její nápravy. Ve floridní fázi (9–12 let) lze následky minimalizovat, ve fázi deformit (od 13 do 16–18 let) zmírnit, a ve fázi následků jim nelze předejít. Objevuje se typ s vrcholem HK v horní hrudní páteři, v dolní hrudní páteři, v bederní páteři, a typ s žádnou nebo nízkou HK. Riziko záměny s vadným držetím těla (VDT) je vysoké. Vhodná je proto znalost dalších odlišností. Pokud je VDT doprovázeno bolestí, většinou signalizuje strukturální vadu. V kontrastu s VDT je u MS častý výskyt

omezené pružnosti páteře, sekundární skoliózy (rizikem je záměna za primární skoliózu) nebo zkrácených hamstringů.

## Každý 17. člověk může trpět IS

IS se vyznačuje zakřivením hrudní či bederní (méně často krční) páteře do strany nad 10°. Běžně se objevuje od 10 let, méně často již od 3 let. Nalezneme zde asymetrii mezi levou a pravou stranou páteře – ramena, lopatky či kyčle mají rozdílnou výšku či tvar. Pozorovat lze prominenci žeber. Zřetelné je to zejména v předklonu.

Společnými znaky MS i IS jsou genetická komponenta (důležitý je dotaz na rodinnou anamnézu); výskyt u obou pohlaví a předklon (Adamsův test) jako základní diagnostická metoda (méně spolehlivá u nízkých křivek HK).

Alternativně lze položit 3 otázky:

- Dělá pacientovi potíže se narovnat?
- Stěžuje si opakovaně na diskomfort v zádech?
- Má v rodině blízkého příbuzného se suspektní vadou páteře?

Pokud je na jednu či více otázek odpověď kladná, na místě je rtg snímek a indikace k vyšetření u superspecialisty na dětské vady páteře.

Nezbytností je včasná komplexní léčba v podobě denní specializované rehabilitace (Schroth, F.E.D., DNS, SMS, Brunkow, Brügger, Klapp), zákazu nadměrné zátěže na páteř včetně soutěžního sportu a korektotherapie. Nedostatek motivace k léčbě je

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

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

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest:

Not applicable.

#### Consent for publication:

Not applicable.

#### Authors' contributions:

Not applicable.



Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):328-329

Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2024

**Bc. Tadeáš Řáha**

info@scheuermannova-choroba.cz

nutné překonat aliancí mezi lékaři, pacientem a jeho rodiči. V závažných případech lze zvážit spondylochirurgickou korekci. Slibnou novinkou je tethering, který umožňuje korekci IS bez fúze. Pro některé pacienty s pozdní diagnózou je nadějí specializované cvičení, jehož vývoj probíhá v Bratislavě. Nadějí je také léčebné užití kratomu po vzoru Norska, kterému však chybí právní regulace.

Testování na vady páteře při neurologických prohlídkách může vést k dramatickému zvýšení kvality života pro mnoho pacientů v ČR a SR. Více informací, včetně podpůrné pacientské skupiny na [www.scheuermannova-choroba.cz](http://www.scheuermannova-choroba.cz).

vá Institut komunikačních studií a žurnalistiky FSV UK. 100 % prostředků vybraných pro Scheuermann's Disease Fund je věnováno na celosvětové zlepšení péče pro pacienty.

### Prohlášení

Projekt je plně nekomerční a probíhá na dobrovolnické bázi. Na nutné náklady přispí-

### Poděkování

Srdečně děkujeme českým a slovenským lékařům za ochotu, bez níž by naplnění cílů kampaně nebylo možné.



Pro vás  
a vaše pacienty  
vysíláme  
**PODCASTY**

NOVĚ:

## Obžerství – sedmý hřích nebo do očí bijící epidemie?

Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.

Více na [www.solen.cz](http://www.solen.cz)



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

# Vzdělávejte se s Neurologií pro praxi



## Vzdělávací akce

- **16. valašsko-lašské neurologické sympozium, Karolinka**
  - 13.–14. 9. 2024, [www.vlns.cz](http://www.vlns.cz)
- **4. dny praktické neurologie, Ústí nad Labem**
  - 3.–4. 10. 2024, [www.neuusti.cz](http://www.neuusti.cz)
- **36. český a slovenský epileptologický sjezd, Olomouc**
  - 24.–25. 10. 2024, [www.sjezdvolomouci.cz](http://www.sjezdvolomouci.cz)
- **70. český a slovenský sjezd klinické neurologie, Olomouc**
  - 24.–25. 10. 2024, [www.sjezdvolomouci.cz](http://www.sjezdvolomouci.cz)
- **37. český a slovenský neurologický sjezd, Ostrava**
  - 27.–29. 11. 2024, [www.csns2024.cz](http://www.csns2024.cz)
- **12. konference Neurologie pro praxi v Plzni**
  - 29.–30. 1. 2025, [www.neuplzen.cz](http://www.neuplzen.cz)
- **22. sympozium praktické neurologie, Brno**
  - 5.–6. 6. 2025

## On-line kurzy na [www.online.solen.cz](http://www.online.solen.cz)

- **Úskalí klinické imunosupresivní léčby**
  - odborný garant MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA
  - aktivní do: 31. 10. 2024
  - počet kreditů: 2
- **On-line kurz pro praktické neurology 2/23**
  - odborná garantka MUDr. Marta Vachová
  - aktivní do: 30. 11. 2024
  - počet kreditů: 2
- **Propojení Fabryho choroby: diagnostika a léčba u pacientů s Fabryho chorobou**
  - odborný garant prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
  - aktivní do: 31. 3. 2025
  - počet kreditů: 2
- **Našli jsme vzácného pacienta – hledejme dál**
  - odborný garant: doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.
  - aktivní do: 30. 4. 2025
  - počet kreditů: 2
- **Zaostřeno na syndrom Dravetové**
  - odborný garant: doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.
  - aktivní do: 30. 4. 2025

## Podcasty

- **Kdy mám zdravotní a sociální systém podávat pomocnou ruku?** – Mgr. Hana Potměšilová, BA, Dis.
- **Jak být oporou onkologicky nemocnému člověku** – PhDr. Ing. Martin Pospíchal, Ph.D.
- **Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením** – Mgr. Hana Potměšilová, BA, Dis.
- **Závratě z pohledu fyzioterapeuta** – doc. MUDr. Ondřej Čakrt, Ph. D.
- **Co jsou závratě?** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví** – JUDr. Šárka Špeciánová, Ph.D.

## Nabídka e-shopu

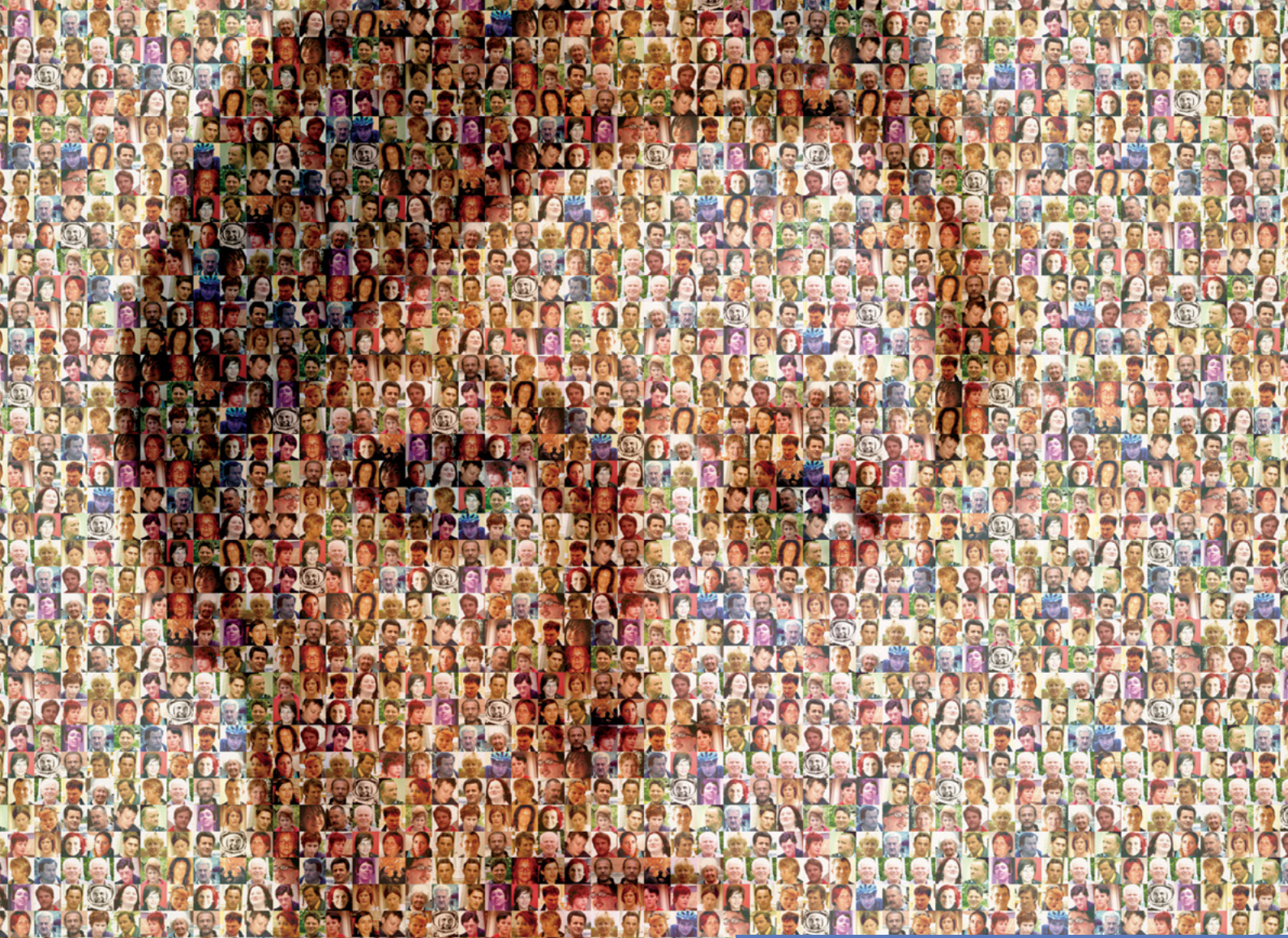
- **Rehabilitace při léčbě roztroušené sklerózy** – kolektiv autorů
  - Cena: 90 Kč
- **Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou** – kolektiv autorů
  - Cena: 180 Kč
- **Symptomy u roztroušené sklerózy a možnosti jejich řešení** – doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., a kol.
  - Cena: 100 Kč
- **Vzácná onemocnění 2** – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
  - Cena: 110 Kč

## Knihy ke stažení ZDARMA

- **Akutní stavy v dětské neurologii** – doc. MUDr. Štefania Aulická, Ph.D., a kol.
- **Vzácná onemocnění** – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., a kol.
- **Zdravotnické potvrzení pro potřeby celního prohlášení** (pro pacienty s RS)

Sledujte [www.solen.cz](http://www.solen.cz) a získejte nejaktuálnější informace o možnostech vzdělávání.





# OLWEXYA<sup>®</sup>

venlafaxinum

tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním 75 mg a 150 mg

## PRO VŠECHNY TVÁŘE DEPRESE A ÚZKOSTI

### OLWEXYA

#### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Olwexya 75 mg, Olwexya 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** 1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje venlafaxinum 75 mg nebo 150 mg ve formě venlafaxini hydrochloridu. **Indikace:** Léčba depresivních epizod. K prevenci recidiv depresivních epizod. Léčba generalizované úzkostné poruchy. Léčba sociální úzkostné poruchy. Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní. **Dávkování a způsob podání:** Depresivní epizody: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Pacientům, kteří neodpovídají na zahajovací dávku 75 mg/den lze dávku zvýšit až na maximální dávku 375 mg/den. Zvyšování dávek má být provedeno v intervalech 2 týdnů nebo delších pouze po klinickém vyhodnocení. V klinicky odůvodněných případech lze dávky zvyšovat v častějších intervalech, které však nemají být kratší než 4 dny. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti mají být léčeni obvykle několik měsíců nebo déle. Dlouhodobější léčení může být vhodné jako prevence recidiv depresivních epizod (MDE). Ve většině případů je doporučená dávka pro prevenci recidiv MDE stejná jako dávka užívaná k léčení stávající epizody. Podávání antidepressivních léčivých přípravků má pokračovat nejméně ještě 6 měsíců po dosažení remise. Generalizovaná úzkostná porucha: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Pacientům nereagujícím na iniciační dávku 75 mg/den může být dávka zvýšena až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Sociální úzkostná porucha: Léčba by měla být zahájena dávkou 75 mg 1x denně. Není prokázáno, že by vyšší dávky měly další léčebný přínos. Avšak u jednotlivých pacientů nereagujících na iniciační dávku 75 mg/den je možné zvýšení dávky až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Panická porucha: Doporučená dávka je 37,5 mg/den užívaná po dobu 7 dnů, poté by měla být zvýšena na 75 mg/den. Pacientům nereagujícím na dávku 75 mg/den může být dávka zvýšena až na maximálně 225 mg/den. Zvyšování dávek se má provádět v intervalech 2 nebo více týdnů až po klinickém vyhodnocení. Jako udržovací dávka má být podávána nejnižší účinná dávka. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, obvykle několik měsíců nebo déle. Úprava dávek u starších pacientů není nutná, ale je třeba postupovat s opatrností. Podávání dětem a dospívajícím se nedoporučuje. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater je obecně vhodné zvažovat snížení dávky o 50 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se má uvažovat o snížení dávky o více než 50 %. U pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml/min) by měla být dávka snížena o 50 %. Dávky mají být při ukončení postupně snižovány po dobu minimálně 1 až 2 týdnů, aby se snížilo riziko reakce z vysazení. Doporučuje se užívat s jídlem každý den přibližně ve stejnou dobu. Tobolky se musí polykat celé, zapít tekutinou a nesmí se drolit, drtit, žvýkat ani rozpouštět. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Souběžné podávání ireverzibilních MAO inhibitorů, pro možný výskyt serotoninového syndromu. Podávání venlafaxinu nesmí být zahájeno dříve než 14 dní od ukončení léby ireverzibilním MAO. Podávání venlafaxinu musí být ukončeno minimálně 7 dní před zahájením léby ireverzibilním MAO. **Zvláštní upozornění:** Pacienti mají být poučeni, aby nekonsumovali alkohol vzhledem k jeho účinkům na CNS. Venlafaxin má být předepisován v co nejmenších množstvích v souladu se správným léčebným postupem, aby se snížilo riziko předávkování; to bylo hlášeno hlavně v kombinaci s alkoholem nebo jinými léky, a to včetně případů s fatálními následky. Závažné příznaky otravy se mohou vyskytnout u dospělých po požití přibližně 3 gramů venlafaxinu. Závažná otrava může vyžadovat neodkladnou komplexní léčbu a monitorování. Proto se v případě suspektního předávkování venlafaxinem doporučuje okamžitě kontaktovat toxikologické informační středisko. Deprese a další psychiatrická onemocnění jsou spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebeškození a sebevraždy. Pacienti by měli být pečlivě monitorováni, dokud se neobjeví významná remise. V průběhu léby venlafaxinem může dojít k rozvoji serotoninového syndromu. Opatrné dávkování a pravidelné kontroly je třeba v následujících případech: glaukom s úzkým úhlem, zvýšený nitrooční tlak, nízký nebo vysoký krevní tlak, zvýšená srdeční frekvence, nedávný infarkt myokardu, závažné srdeční

arytmie, křeče a agresivita v anamnéze, pacienti s bipolární poruchou v osobní nebo rodinné anamnéze. Může se vyskytnout hyponatrémie a/nebo syndrom nepříměrné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), dále může být zvýšené riziko krvácení do kůže a sliznic, včetně gastrointestinální hemoragie. Při dlouhodobé léčbě je třeba pamatovat na měření hladin cholesterolu v séru. Souběžné podávání s látkami snižující tělesnou hmotnost se nedoporučuje. Užívání venlafaxinu bylo spojeno s rozvojem akatie. U pacientů s diabetem může venlafaxin pozměnit glykemickou kontrolu. Přípravek obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharoso-izomaltázové deficiencí by neměli tento přípravek užívat. **Interakce:** Inhibitory MAO, triptany, SSRI, SNRI, tricyklická antidepressiva, opioidy, amfetaminy, lithium, sibutramin, tramadol, trezalka, tečkováň, buprenorfin, etanol, inhibitory CYP3A4 (např. atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol, neflavin, ritonavir, sacharinav, telithromycin), diazepam, imipramin, haloperidol, risperidon, metoprolol, indinavir, perorální kontraceptiva. **Těhotenství a kojení:** Venlafaxin může být podáván těhotným ženám pouze v případě, kdy očekávané přínosy převažují nad možným rizikem. Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem. Přípravek může zvýšit riziko vzniku perzistující plícní hypertenze novorozenců. Venlafaxin a jeho aktivní metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko nežádoucích účinků u kojících dětí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může snížit schopnost úsudku, myšlení a ovlivnit motorické schopnosti. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky jsou: nespavost, bolest hlavy, závrat, sedace, nevolnost, sucho v ústech, zácpa, hyperhidróza (včetně nočního pocení). **Doba použitelnosti a uchování:** 5 let. Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním.

#### Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 21. 3. 2007. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Olwexya 75 mg/30/195/07-C, Olwexya 150 mg/30/196/07-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřítá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/lecvia-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.  
Sokolovská 192/79  
186 00 Praha 8 – Karlín  
Tel. +420 221 115 115  
www.krka.cz

Sil. Med. 3/2024, Czech Republic, 2024-I-U-A4-19



# CHTĚJTE ŽIVOT ZPĚT

Bezprecedentní podíl pacientů  
bez záchvatů

**ONTOZRY**<sup>®</sup>  
cenobamát

**Mimořádně vysoký podíl pacientů s nekontrolovanými fokálními záchvaty léčených ONTOZRY<sup>®</sup> dosahuje bezzáchvatovosti<sup>1,2,3,4</sup>**

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

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

**S:** Cenobamatum 12,5 mg v jedné tabletě, cenobamatum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tabletě. **I:** Přídavná léčba fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně 2 antiepileptiky. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vrozený syndrom krátkého QT. **ZU:** Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky sebevražedných myšlenek a chování a pokud se u nich objeví, mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc. Při zahájení podávání cenobamátu ve vyšších dávkách a při rychlém zvyšování dávek byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální. V okamžiku předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích DRESS (např. horečka, vyrážka spojená s postižením dalších orgánových systémů, lymfadenopatie, abnormální jaterní testy a eozinofilie) a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cenobamát má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Při podávání cenobamátu bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF závislého na dávce. Lékaři mají postupovat s opatrností při předepisování cenobamátu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, u kterých se ví, že zkracují interval QT. Cenobamát nesmí být používán u pacientů s vrozeným syndromem krátkého QT. Obsahuje laktózu. **NÚ:** Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): somnolence, únava, sedace a hypersomie, závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace, bolest hlavy. Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): stav zmatenosti, podrážděnost, dysartrie, nystagmus, afázie, porucha paměti, diplopie, rozmazané vidění, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, sucho v ústech, vyrážka, erytematózní vyrážka, vyrážka na kůži celého těla, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbilliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědění vyrážka a zvýšení jaterních enzymů. Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ): hypersenzitivita, sebevražedné myšlenky. **IT:** Současné užívání cenobamátu s jinými látkami tlumícími CNS (př. alkohol, barbituráty a benzodiazepiny) může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků. Při souběžném podávání cenobamátu s fenytoinem nebo fenobarbitalem není nutná úprava dávky cenobamátu, na základě individuální odpovědi během titrace cenobamátu však může být nutné snížit dávku fenytoinu nebo fenobarbitálu. Při souběžném podávání cenobamátu a klobazamu není nutná úprava dávky cenobamátu, může být ale nutné snížit dávku klobazamu. Souběžné podávání cenobamátu s lamotriginem nemělo žádný vliv na expozici cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce. Při souběžném podávání s lamotriginem může být zapotřebí vyšších dávek cenobamátu (200–400 mg/den) pro udržení účinnosti. Při souběžném podávání cenobamátu s karbamazepinem, kyselínou valproovou, lakosamidem, levetiracetamem nebo oxkarbazepinem nejsou nutné úpravy dávkování. Cenobamát vykázal na dávce závislou indukci CYP3A4 a snížení expozice (AUC) substrátu CYP3A4 u zdravých subjektů. Může být proto snížena účinnost hormonální antikoncepce při souběžném podávání s cenobamátem. Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP3A4 (př. midazolam). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2B6 (př. bupropion). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné snížit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2C19 (př. omeprazol). Cenobamát inhibuje transportér OAT3 zapojený do eliminace např. baricitinibu, cefakloru, empagliflozinu, penicilinu G, ritobegronu a sitagliptinu. Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmto léčivým přípravkům. **TL:** Podávání cenobamátu se u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ontozry lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat účinné antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby. Kojení má být během léčby přípravkem Ontozry přerušeno. **D:** Doporučená počáteční dávka cenobamátu je 12,5 mg denně, s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně. Doporučené titrační schéma je 12,5 mg 1. a 2. týden, 25 mg 3. a 4. týden, 50 mg 5. a 6. týden, 100 mg 7. a 8. týden, 150 mg 9. a 10. týden, cílová dávka 200 mg 11. a 12. týden. V případě nedosažení optimální kontroly záchvatů lze zvyšovat dávku nad 200 mg v krocích po 50 mg/den každé dva týdny až do maximální denní dávky 400 mg. **DRR:** Angelini Pharma S.p.A, Viale Amelia 70, 00181, Rome – Itálie. **Reg. č.:** Ontozry 12,5mg+25mg: EU/1/21/1530/001, Ontozry 50 mg: EU/1/21/1530/003, Ontozry 100 mg: EU/1/21/1530/006, Ontozry 150 mg: EU/1/21/1530/009, Ontozry 200 mg: EU/1/21/1530/012. **Uchovávání:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu SPC:** 9. 11. 2023. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

## Reference:

1. Specchio N et al. Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339. 2. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020;19(1):38–48 (incl. Supplementary Appendix). 3. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug;142(2):91–107. 4. Lattanzi S, et al. Drugs. 2022;82(2):199–218.

